

# ライゾデグ配合注 フレックスタッチ ライゾデグ配合注 ペンフィル

(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))  
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はノボ ノルディスク ファーマ株式会社に  
帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

ライゾデグ配合注 フレックスタッチ  
ライゾデグ配合注 ペンフィル

## 1.4 特許状況

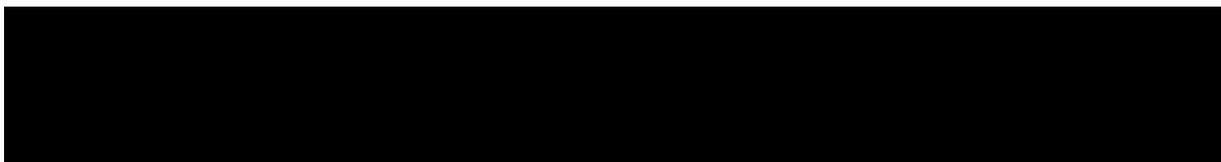
ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

## 目次

	ページ
目次.....	2
1.4 特許状況.....	3

#### 1.4 特許状況

今回の申請品目に関連する特許は下記のように登録及び出願されている。



ライゾデグ配合注 フレックスタッチ  
ライゾデグ配合注 ペンフィル

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

## 目次

ページ

目次.....	2
表目次.....	3
略語一覧.....	4
1.5.1.起源又は発見の経緯.....	5
1.5.1.1 日本における糖尿病の実態及びインスリン療法の問題点.....	5
1.5.1.2 インスリン デグルデク/インスリン アスパルト.....	7
1.5.2.インスリン デグルデク/インスリン アスパルトの開発の経緯.....	9
1.5.2.1 製剤化の開発.....	9
1.5.2.2 非臨床試験.....	9
1.5.2.2.1 薬理試験.....	10
1.5.2.2.2 薬物動態試験.....	10
1.5.2.2.3 毒性試験.....	11
1.5.2.3 規制当局との協議.....	12
1.5.2.4 臨床開発.....	14
1.5.2.4.1 グローバル臨床開発プログラム.....	14
1.5.2.4.2 日本における臨床開発プログラム.....	14
1.5.2.4.2.1 第1相試験 (1788 試験、1790 試験、1983 試験及び 1996 試験).....	14
1.5.2.4.2.2 第2相試験 (3570 試験).....	15
1.5.2.4.2.3 第3相試験 (3597 試験、3896 試験、3586 試験及び 3585/3725 試験).....	15
1.5.3.臨床データパッケージ.....	18
1.5.4.特徴及び有用性.....	22
1.5.5.開発経緯図.....	27
参考文献.....	28

表目次

	ページ
表 1.5. 3-1 IDegAsp の承認申請に用いる評価資料の一覧 .....	19

## 略語一覧

$\alpha$ -GI	:	alpha-glucosidase inhibitor ( $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬)
BIAsp 30	:	biphasic insulin aspart 30 (二相性インスリンアスパルト 30)
BrdU	:	5-bromo-2'-deoxyuridine (5-ブロモ-2'-デオキシウリジン)
CHMP	:	Committee for Medicinal Products for Human Use
CPMP	:	Committee for Proprietary Medicinal Products (欧州医薬品委員会)
DNA	:	deoxyribonucleic acid (デオキシリボ核酸)
DPP-4	:	dipeptidyl peptidase-4 (ジペプチルペプチダーゼ-4)
EMA	:	European Medicines Agency (欧州医薬品庁)
EU	:	European Union (欧州連合)
FDA	:	Food and Drug Administration (米国食品医薬品局)
GLP-1	:	glucagon-like peptide-1 (グルカゴン様ペプチド-1)
HbA1c	:	glycosylated haemoglobin A1c (グリコヘモグロビン A1c)
IAsp	:	insulin aspart (インスリンアスパルト)
ICH	:	International Conference on Harmonisation (日米 EU 医薬品規制調和国際会議)
IDeg	:	insulin degludec (インスリンデグルデク)
IDegAsp	:	insulin degludec/insulin aspart (インスリンデグルデク/インスリンアスパルト)
IDet	:	insulin detemir (インスリンデテミル)
IGF-1	:	insulin-like growth factor-1 (インスリン様成長因子-1)
IGlar	:	insulin glargine (インスリングラルギン)
JDS	:	Japan Diabetes Society (日本糖尿病学会)
NGSP	:	National Glycohemoglobin Standardization Program
NPH	:	neutral protamine Hagedorn
PMDA	:	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (医薬品医療機器総合機構)
QOL	:	quality of life (生活の質)
SD	:	Sprague Dawley
SU	:	sulphonylurea (スルホニル尿素)
SWP	:	Safety Working Party

## 1.5.1. 起源又は発見の経緯

### 1.5.1.1 日本における糖尿病の実態及びインスリン療法の問題点

糖尿病<sup>1</sup>とは多種の代謝異常を伴う一連の疾患であり、インスリン感受性又はインスリン分泌、あるいはその両方が低下することによる慢性の高血糖が主な特徴である。

1型糖尿病は膵β細胞の破壊を特徴とし、2型糖尿病はインスリン分泌の低下とインスリン抵抗性の増大により特徴付けられる。日本の糖尿病患者の大部分（95%以上）は2型糖尿病に分類される。この数十年間で、食習慣の変化や身体活動の低下といった生活様式の変化のため、日本における糖尿病患者数は増大した。2007年（平成19年）の国民健康・栄養調査<sup>2</sup>では、日本において、糖尿病が強く疑われる人（HbA1cが6.1%以上又は質問票で「現在糖尿病の治療を受けている」と答えた人）の数は約890万人と推定された。

1型糖尿病患者では、生命維持のためにインスリン治療が不可欠であり、空腹時及び食後の血糖コントロールを推奨される目標に到達させるために、通常、Basal-Bolus療法などの強化インスリン療法が用いられる。

2型糖尿病患者では、経口糖尿病薬又はインスリン、あるいはそれらの併用など様々な治療法が用いられる。通常、単剤又は複数の経口糖尿病薬を用いた治療から開始され、ガイドライン<sup>3</sup>に基づいた血糖コントロールの目標値が達成されない場合には、インスリン治療が導入されている。インスリン療法の導入にあたっては、糖尿病の病態の進行状態（比較的インスリン分泌能が残されている糖尿病初期、又はインスリン分泌能が低下した糖尿病後期）に基づいて治療法が決定される。

- 糖尿病初期から後期の2型糖尿病患者では、インスリン導入及びより厳格なインスリン治療を行うために、混合型インスリンアナログ製剤又は混合型ヒトインスリン製剤による1日2回投与法が用いられる。この治療法は、代謝コントロールの改善と利便性（より少ない投与回数）のバランスを考慮したものであり、日本では2型糖尿病患者の治療において最も一般的に行われている方法の1つである。
- 糖尿病初期の2型糖尿病患者では、混合型インスリンアナログ製剤又は混合型ヒトインスリン製剤による1日1回投与法も、インスリン導入に用いられる。一方で、Basalインスリン〔インスリンデテミル（IDet）及びインスリン グラルギン（IGlar）〕と経口糖尿病薬〔例、メトホルミン、スルホニル尿素（SU）薬〕との併用療法も広くインスリン導入に用いられている。
- 糖尿病後期の2型糖尿病患者では、通常、Basal-Bolus療法を含む強化インスリン療法が推奨される。

日本における最新のIMS処方データ（2010年）<sup>4</sup>に基づく、2010年にインスリン療法を開始した患者のうち約34%が混合型インスリン製剤により治療を開始していた。また、インスリンで治療を行

っている患者全体のうち、45%が混合型インスリン製剤で治療をしていた。インスリン療法を Basal インスリン製剤により開始した患者は 23%であり、インスリン療法を行っている患者全体のうち 17%が Basal インスリンによる治療を行っていた。さらに、インスリン療法を開始した患者のうち 24%が Basal-Bolus 療法により治療を開始し、インスリン療法を行っている患者全体のうち 23%が Basal-Bolus 療法を実施していた。残りの患者は、超速効型インスリンのみで治療されており、インスリン治療を開始した患者の 20%、インスリン治療実施中の患者全体の 15%を占めた。

近年、糖尿病治療は著しく進歩した。これら進歩には、新しい作用機序を持つ経口糖尿病薬やインスリンアナログあるいはグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 作動薬による治療の導入が含まれる。このような治療の進歩にも関わらず、多くの糖尿病患者において、長期にわたる細小血管合併症及び大血管合併症を最小限に抑えるために推奨される血糖コントロールを達成されていない<sup>5,6</sup>。糖尿病データマネジメント研究会による糖尿病専門施設における報告<sup>7</sup>によると、インスリン治療を実施中の 2 型糖尿病患者のうち 70%以上が、HbA1c 6.9%未満 [National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) 値] [6.5%未満 (Japan Diabetes Society [JDS] 値)] を達成していない。インスリン治療を実施中の糖尿病患者が目標とする血糖コントロールを達成できない主要な要因は、低血糖及び低血糖に対する恐れである。また、低血糖及び低血糖に対する恐れは、経口糖尿病薬により良好な血糖コントロールが維持できない患者に対して、インスリン治療を適切な時期に導入することができない主要な障壁となっている<sup>8</sup>。低血糖に対する恐れは、患者のみならず、処方する側の医師にもみられる<sup>9</sup>。

インスリンアナログの導入により、ヒトインスリンによる治療と比較して、より低血糖のリスクが低い治療が提供できるようになった。低血糖のリスクがより低くなることで、インスリン投与量をより厳格に調節することが可能である。一方、インスリン治療において低血糖以外の改善も治療の最適化にあたって重要であり、結果としてより多くの患者が目標値を達成することにつながると考えられる。現在市販されている混合型インスリン製剤には、2つの大きな改善すべき点がある。1つは1回の注射で24時間の基礎インスリンを補充できないことである。もう1つは溶解製剤ではない点である。すなわち、使用前に再懸濁が必要なことである。不十分な再懸濁は、不適切な血糖コントロール（高血糖又は低血糖）につながる<sup>10</sup>。そのため、1回の注射で食事に伴うインスリン必要量及び24時間の基礎インスリン必要量が補充でき、懸濁操作が不要な溶解インスリン製剤は、当該治療を行う糖尿病患者において全般的な効果の改善につながると考えられる。また、現在市販されている混合型インスリン製剤の1日1回投与に関する承認用法は、朝食前の投与に限定されている。したがって、患者の食習慣に最も合うように1日1回の投与タイミングを選択できるようにすることで、1日1回投与を行う患者においてより厳格な血糖コントロールが可能となり、安全性が向上すると期待できる。

インスリン デグルデク/インスリン アスパルト (IDegAsp) は、超持効型インスリンと超速効型インスリンを配合した溶解製剤であり、上述のメディカルニーズ（医療上の必要性）を満たすように Novo

Nordisk 社によって開発された。IDegAsp の開発はこの観点から大きな貢献となると Novo Nordisk 社は考えている。

### 1.5.1.2 インスリン デグルデク/インスリン アスパルト

インスリン デグルデク/インスリン アスパルト (IDegAsp) は、インスリン デグルデク (IDeg) とインスリン アスパルト (IAsp) を含有する配合剤である。

#### IDeg

IDeg [医薬品一般的名称：インスリン デグルデク (遺伝子組換え)] は、2012 年 9 月 28 日に新有効成分含有医薬品として製造販売承認された製剤 [日本における商品名：トレスリーバ注 ペンフィル (承認番号：22400AMX01394000、ペンフィル 3 mL カートリッジ製剤) 及びトレスリーバ注 フレックスタッチ (承認番号：22400AMX01393000、インスリンペン型注入器 (販売名：フレックスタッチ、PDS290) にセットされたプレフィルド製剤)] の製造に用いられる原薬である。IDeg (遺伝子組換え) は B 鎖 30 位のトレオニンが欠損し B 鎖 29 位のリジンの  $\epsilon$ -アミノ基が  $\gamma$ -グルタミン酸スペーサーを介してヘキサデカン二酸とカップリングしたヒトインスリンアナログである。IDeg は酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) における組換え DNA 技術及び化学的修飾を用いて製造される。

#### IAsp

IAsp (医薬品一般的名称：インスリン アスパルト (遺伝子組換え)] は、市販されている IAsp 製剤 [計 10 製剤；ノボラピッド注 フレックスペン (承認番号：22000AMX02124000)、等] の製造に用いられる原薬である。IAsp は B 鎖 28 位のアミノ酸プロリンをアスパラギン酸に置き換えたヒトインスリンアナログである。IAsp は酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) における組換え DNA 技術を用いて製造される。

IDegAsp (600 nmol/mL) は、IDeg 70% (420 nmol/mL) 及び IAsp (B28Asp ヒトインスリン) 30% (180 nmol/mL) を含む溶解製剤である。

IDegAsp は、IAsp が可溶性でかつ安定なヘキサマー、IDeg が可溶性でかつ安定なジヘキサマーとして存在するよう最適化されている。皮下注射部位で、IAsp ヘキサマーは血中へ速やかに移行する IAsp モノマーへ迅速に解離する。IDeg ジヘキサマーは、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し一時的に留まり、IDeg モノマーは緩徐にかつ持続的に皮下組織から循環血中へ移行する。さらに、程度としてはやや小さいが、脂肪酸の一部を介してアルブミンと結合することも作用の持続化に寄与している。これらのことで、IDegAsp の Bolus 画分 (IAsp) と Basal 画分 (IDeg) の薬力学的作用が明らかに区別できる特性を示す。IAsp モノマー及び IDeg モノマーは、標的組織でインスリン受容体と結合しこれを活性化させ、糖の取り込み促進などのヒトインスリンと同様な細胞に対する効果を誘発する。したがって、IDegAsp は、新規の超持効型 Basal インスリンの特長と、

既存の超速効型インスリンの特長を1つの製剤の中に併せ持つ、食直前に投与するインスリン製剤である。

IDegAsp は糖尿病患者の血糖コントロールの改善を目的として使用される。

海外では、米国（米国食品医薬品局：FDA）で2011年9月29日、EU（欧州医薬品庁：EMA）で2011年9月26日に IDeg 及び IDegAsp の承認申請を行った。

## 1.5.2. インスリン デグルデク/インスリン アスパルトの開発の経緯

### 1.5.2.1 製剤化の開発

申請製剤 (IDegAsp 100 単位/mL) は、無色澄明の液であり 1 mL あたり IDeg 及び IAsp 原薬を 420 nmol 及び 180 nmol (70 : 30) 含む。本品は皮下注多回投与用の無菌水性溶液であり、カートリッジ (3 mL) 製剤 (ペンフィル) 及びプレフィルド製剤 [カートリッジ非交換式のインスリンペン型注入器 (フレックスタッチ) ] として供給する。

製剤開発は、          安定性、          安定性及び          の評価を考慮して行った。

ノボノルディスク社で製造販売する他のインスリン製剤の開発で得られた知識に基づき、          の第          相臨床試験用製剤の製造時から十分に使用経験のある添加剤を選択した。開発中は、臨床試験にて使用した製剤はいずれも          を用いた。申請製剤にも          を用いる。IDegAsp の          を設定するため、第 1 相及び第 2 相臨床試験では IDeg 及び IAsp 原薬の濃度が異なる製剤を用いた。

IDegAsp 製剤の          安定性を最適化するため、開発中に処方変更を行った。日本人で実施した第 1 相臨床試験及び第 3 相臨床試験において使用した IDegAsp 100 単位/mL 製剤の処方 IDegAsp30(B)及び IDegAsp(F)は申請処方と同一である。

実生産スケールの最終処方          ロットを製造し、プロセス・バリデーションを実施した。工程内管理及び規格分析いずれの結果も設定基準の範囲内であった。採用した製造方法で所期の品質のカートリッジ製剤を一貫して再現性良く製造できることが実証されている。

長期保存試験は継続中であるが、これまでに得られた結果から、本剤は 2~8°C で保存するとき、30 ヶ月間安定であると考えられる。

### 1.5.2.2 非臨床試験

IDegAsp の非臨床開発は新有効成分である IDeg の有効性及び安全性評価に重点をおき、一連の非臨床試験を実施した。さらに、IDegAsp の非臨床評価は、日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (International Conference of Harmonisation : 以下、ICH) M3 ガイドラインに示される配合剤の項、欧州医薬品庁 (以下、EMA) の「Guideline on the non-clinical development of fixed combinations of medicinal products」 [Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) /Safety Working Party (SWP) /258498/2005] 及び米国食品医薬品局 (以下、FDA) のガイドライン「Nonclinical Safety Evaluation of Drugs or Biologic Combinations」に準拠して行った。有効性は効力を裏付ける薬理試験で評価し、IDegAsp 皮下投与時の忍容性及び毒性を 13 週間反復投与毒性試験及びラット胚・胎児発生毒性試験により検討した。また、上市予定製剤の局所刺激性をブタ、ミニブタ及びウサギを用いて検討した。

IDeg の非臨床開発計画は、糖尿病に対する IDeg 長期皮下投与の世界各国における承認申請を目的として、ICH ガイドライン、EMA の「Points to Consider Document on The Non-Clinical Assessment of the Carcinogenic Potential of Insulin Analogues」〔Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) /SWP/372/01〕及び FDA のガイドライン（草案）「Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention」に準拠して策定した。

#### 1.5.2.2.1 薬理試験

主要な薬理試験は 20■■年■■月から 20■■年■■月まで実施した。

*In vitro* の薬理試験において、IDeg はヒトのインスリン受容体と特異的に結合し、ヒトインスリンと同様の薬理作用を示した。すべての試験系において、IDeg は完全な作用を有する（完全なインスリン受容体アゴニストである）ことが確認された。IDeg のヒトインスリン様成長因子-1（insulin-like growth factor-1 : IGF-1）受容体との相対親和性はヒトインスリン受容体との相対親和性よりも低かった。インスリン受容体との結合が弱いことに合致して、IDeg の *in vitro* の細胞増殖誘発能はヒトインスリンよりも低かった。さらに、IDeg の細胞増殖誘発能と代謝能の比はヒトインスリンと類似しており、IDeg の代謝作用と増殖作用のバランスはヒトインスリンと類似していることが示唆された。

安全性薬理試験は 20■■年■■月から 20■■年■■月まで実施した。

安全性薬理試験では安全性上の懸念は認められなかった。安全性薬理試験では IDeg に対する良好な忍容性が認められ、最高用量群（ラットでは 300 nmol/kg、イヌでは 24 nmol/kg）で認められた低血糖以外に変化はみられなかった。

#### 1.5.2.2.2 薬物動態試験

IDeg の薬物動態を評価するために、20■■年■■月から 20■■年■■月までに各種試験を実施した。

IDeg は緩徐かつ持続的に注射部位から循環血中に吸収されるため、IDeg は超持効型の薬物動態プロファイルを示した。IDegAsp 中の亜鉛含量を調整することにより、IASp の速やかな投与部位からの吸収に影響を及ぼすことなく IDeg の超持効型の薬物動態プロファイルを維持することが可能となった。分布容積は小さく、蛋白質結合率が高いこと及び組織中への取り込みが低いことと一致する。薬物動態学的特徴は動物種間で一致しており、用量比例的曝露を示した。薬物動態に性差及び経時的变化はみられなかった。

IDeg の最初の切断部位はヒトインスリンで見られるものと同であった。IDeg は排泄前に広範な分解を受け、代謝物のパターンは動物種間で類似していた。IDeg の消失はヒトインスリンの消失と類似していた。このことは、検証的臨床試験で観察された完全な *in vivo* 代謝能によりさらに支持される。同時に、受容体非介在性の分解は寄与率の低い代謝系であることが示唆されている。チトクローム P450 及び蛋白質結合に関連する薬物相互作用の可能性は低いと考えられる。

### 1.5.2.2.3 毒性試験

毒性試験は20■■年■■月から20■■年■■月まで実施した。

#### 一般毒性

IDegの単回及び反復投与毒性試験は、薬理反応を示す2種の動物、すなわちラット及びイヌを用いて実施した。また、IDegAspの反復投与毒性試験はラットを用いて実施した。健康で正常血糖のラット及びイヌに対するIDeg又はIDegAsp投与により、血糖値は正常な生理学的レベル以下に低下し、低血糖症状及び低血糖に起因する死亡が認められた。さらに、血糖に対する影響により、体重増加量及び摂餌量の高値、臨床検査における各種パラメータの変動ならびに肝臓重量の低値及び肝グリコーゲンの減少といった代償的な適応性変化が認められた。これらの変化は比較対照としたNPHインスリン投与群でも同様の性質及び重篤度で認められていることから、インスリンの薬理作用に関連するものであり毒性学的意義は低いと考えられた。少数のラットでIDeg抗体及びIAsp抗体が認められた。IDeg及びIAspの曝露が明らかであり、血糖降下作用に対する影響が認められなかったことから、抗体産生は試験結果に影響を及ぼすものではなかった。

#### がん原性試験

Sprague Dawley (SD) 系ラットを用いた52週間試験において全動物の病理組織学的検査を実施した結果、IDegのがん原性を示唆する所見は認められなかった。雌動物の乳腺は特に重点的に評価したが、IDeg投与動物では溶媒対照群動物と比較し、過形成や良性又は悪性の腫瘍の発現頻度に投与に関連した増加は認められなかった。また、5-ブromo-2'-デオキシウリジン (5-bromo-2'-deoxyuridine : BrdU) の細胞内取り込みを指標とした時に雌の乳腺細胞増殖は認められなかった。IDeg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。IDegが細胞増殖に及ぼす影響を検討した*in vitro*及び*in vivo*非臨床試験の結果は、いずれもIDegのがん原性リスクはヒトインスリンを超えるものではないという結論を示す又は支持するものであると考えられた。

#### 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験では、IDeg投与による交配能、生殖能、出産率、妊娠期間、着床後胚生存率、胚・胎児の生存又は発育ならびに出生児の発達及び繁殖能に対する影響は認められなかった。また、IDegAsp投与による胚・胎児の生存又は発育に対する影響は認められなかった。母動物の摂餌量及び体重の低値ならびに低血糖に起因する周産期の死亡、出生率及び出生時生存率の低値ならびに出生児の体重及び生存率の低値、骨格変化及び亀頭包皮分離の遅延はいずれも、薬理作用が母動物の血糖値に及ぼす影響を介した二次的な影響であると考えられた。NPHインスリン投与群においても同様の影響が認められていることからこのことは支持される。なお、そのうちいくつかの影響はIDeg投与群のラ

ットでより強く発現しているが、IDeg は NPH インスリンよりも高用量で投与されており、薬理作用（血糖降下作用）の持続時間が長いことにも関連していると考えられる。

### 局所刺激性

ブタ又はミニブタを用いた試験ならびに重要な反復投与毒性試験の一部として、IDegAsp の単回及び反復皮下投与後の投与部位局所の組織反応を検討した。また、ウサギの筋肉内、静脈内及び動脈内へ単回投与し、投与部位局所の組織反応を検討した。IDegAsp 投与部位局所の組織反応は軽度であり、溶媒投与部位及び NPH インスリン投与部位で認められたものと同程度であった。したがって、IDegAsp を予定臨床投与経路である皮下へ投与した時、もしくは、筋肉内、静脈内又は動脈内へ誤投与した時に、低血糖以外に安全性上の懸念はないものと考えられた。

### 製剤中の不純物及び溶出物の安全性評価

IDegAsp 製剤に含まれる添加物は既知の物質で、市販されているインスリン皮下注射用製剤中に、IDeg 製剤と同程度もしくはより高濃度含有されている。目的物質由来不純物の安全性は非臨床試験プログラムで適切に評価されたと考えられる。非臨床安全性試験では全身性の毒性作用はみられず、軽度の局所反応が認められたのみであったことから、不純物及び添加物は安全であると考えられた。容器／施栓系からの溶出物濃度を測定し、患者で想定される曝露量を検討したが、安全性上の懸念はないものと考えられた。

#### 1.5.2.3 規制当局との協議

Novo Nordisk 社は、IDegAsp の開発開始時から計 回、医薬品医療機器総合機構（PMDA）の対面助言を実施した。

日本における臨床開発を開始するため、医薬品第 1 相試験開始前相談を 20 年 月に実施した（書面にて実施、月 日に完了）。当該相談では、  
について確認した。その結果、  
との助言を得た。また、  
よう助言を得たが、 旨のコメントを得た。

医薬品前期第 2 相試験開始前相談は、20 年 月 日に行われた。当該相談では、  
について相談した。その結果、

[REDACTED]

[REDACTED]との見解を得た。さらに、[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]について相談した。その結果、[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]とのコメントを受領した。また、[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]との見解を得た。さらに、[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]について助言を得た。

第3相臨床試験の計画に先立ち、20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日に医薬品第2相試験終了時相談を行った。当該相談において、[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]について確認した。また、[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]とのPMDAの見解を得た。[REDACTED]

[REDACTED]との助言を得た。

20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日には、医薬品申請前相談として、[REDACTED]

[REDACTED]について提案し協議した。[REDACTED]

[REDACTED]とのPMDAの見解を得た。この対面助言の結果に基づき、[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日の医薬品手続相談において相談した。PMDAからの助言を考慮し、[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

20 年 月 日には、 追加相談を行った。その結果、

PMDA より助言を得た。

対面助言結果は、開発プログラム、臨床試験のデザイン及び日本における承認申請に必要な臨床データパッケージに反映させた。対面助言の相談記録を Module 1.13 に含めた。

## 1.5.2.4 臨床開発

### 1.5.2.4.1 グローバル臨床開発プログラム

IDegAsp の臨床開発は 2006 年に開始された。IDegAsp の完了したグローバル開発プログラムは、臨床薬理試験 13 試験、投与期間が 6 週～16 週間の探索的試験 3 試験、投与期間が 26 週間の検証的試験 5 試験及び、検証的試験の 26 週間延長試験 1 試験により構成される。また、臨床薬理的な評価にあたっては、IDeg の臨床薬理プログラムに含まれる試験のデータも利用される。

第 2 相及び第 3a 相開発プログラムで用いた IDegAsp 製剤の処方は、市販予定の製剤と同一である。

グローバルの検証的試験プログラムでは、1 型糖尿病患者を対象として Bolus インスリンとの併用時、また、インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者及びインスリン療法を実施中の 2 型糖尿病患者を対象として経口糖尿病薬との併用により、IDegAsp の有効性及び安全性を検討した。1 型糖尿病患者では、IDegAsp の 1 日 1 回投与が行われた。2 型糖尿病患者では、IDegAsp の 1 日 1 回投与及び 1 日 2 回投与の検討が行われた。したがって、グローバルの検証的試験プログラムでは、種々の糖尿病治療法の状況や選択肢等を想定し、広範囲な検討を行った。完了したグローバルの検証的試験プログラムでは、1360 例が IDegAsp の投与を受け、1037 例が対照薬の投与を受けた。

### 1.5.2.4.2 日本における臨床開発プログラム

日本における臨床開発プログラムは、グローバル開発プログラムのデータと併せて、承認申請に必要なかつ十分な日本人データが得られるように計画された。

#### 1.5.2.4.2.1 第 1 相試験（1788 試験、1790 試験、1983 試験及び 1996 試験）

日本人被験者を対象とした第 1 相試験として、IDegAsp を用いた 3 つの臨床薬理試験（1788 試験、1790 試験、1983 試験）及び IDeg を用いた 1 つの臨床薬理試験（1996 試験）が実施された。

1788 試験（2006 年 12 月～2007 年 3 月）は、健康日本人被験者を対象とした単回投与試験であり、国内で臨床試験を開始する前にドイツで実施された。1790 試験（2007 年 12 月～2008 年 2 月）は、健

健康男性日本人被験者を対象とした6日間の反復投与試験であり、国内で実施された。健康被験者を対象としたこれらの2試験では、IDegAsp及びIDegの単回及び反復投与後の忍容性を含む安全性及び薬物動態プロファイルを主に検討した。

日本人1型糖尿病患者を対象とした単回投与試験（1983試験：2010年1月～2010年4月）を実施し、IDegAspの薬物動態及び薬力学的作用の特性を検討した。本試験において、BIAsp30と比較検討した結果、IDegAspの薬物動態及び薬力学的特性が示され、安全性上の問題は認められなかった。

さらに、日本人1型糖尿病患者を対象とした反復投与試験（1996試験；2010年6月～2010年10月）を実施し、IDegAspのBasal画分であるIDegの定常状態における薬物動態及び薬力学的作用の特性を検討した。本試験では、IDegの超持効型の薬物動態及び薬力学的特性が確認され、安全性上の問題は認められなかった。

#### 1.5.2.4.2.2 第2相試験（3570試験）

海外での臨床薬理試験及び探索的試験データの詳細な評価に基づいて、IDegAsp製剤の処方（モル比としてIDegを70%及びIAspを30%含有）が決定され、探索的試験（第2相試験：3570試験）及び検証的試験プログラムを通じ、この最終製剤が用いられた。

2型糖尿病患者を対象とした6週間の探索的試験（3570試験：2009年1月～2009年6月）を実施し、IDegAspの1日2回投与の安全性をBIAsp30の1日2回投与と比較検討した。本試験は第3相試験の開始前に実施され、2型糖尿病患者を対象として混合型インスリン／インスリンアナログ製剤（BIAsp30を除く）の1日2回投与から、IDegAspの1日2回投与への切り替え時の安全性（特に低血糖）を検討した。

本試験では、IDegAspによる治療への切り替えを、前治療のインスリン製剤と同量の1日インスリン投与量で行ったところ、低血糖又は全般的な安全性に関わる問題は認められなかった。また、空腹時血糖値がBIAsp30と比較してIDegAspで大きく低下したことを除き、IDegAsp及びBIAsp30間で短期の血糖コントロールに大きな違いは認められなかった。

#### 1.5.2.4.2.3 第3相試験（3597試験、3896試験、3586試験及び3585/3725試験）

日本の開発プログラムでは、IDegAspを用いた第3相試験として、2つの検証的試験（3597試験及び3896試験）が計画及び実施された。

3597試験（2010年2月～2010年12月）はアジア共同治験であり、メトホルミンの併用又は非併用下でインスリンの1日1回又は2回投与により十分な血糖コントロールが得られていない2型糖尿病患者を対象とし、メトホルミン併用又は非併用下におけるIDegAspの1日2回投与及びBIAsp30の1日2回投与の有効性及び安全性を比較検討した。本試験は、日本、韓国、香港、マレーシア及び台湾で実施された。なお、国際共同治験を計画する際には、民族的要因を考慮する必要があることから〔「国際共同治験に関する基本的な考え方について（平成19年9月28日付、薬食審査発第0928010号厚生労

働省医薬食品局審査管理課長通知) 」を参照のこと]、試験に先立ち、ICH E5 ガイドライン [「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について (1998 年 8 月 11 日、医薬審第 672 号) 」] に基づき、民族的要因について評価を行った。

PMDA の助言に基づき (1.5.2.3 参照) 計画した 3896 試験 (2011 年 1 月~2011 年 9 月) は日本で実施され、経口糖尿病薬により十分な血糖コントロールが得られていないインスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象とし、経口糖尿病薬の併用又は非併用下における IDegAsp の 1 日 1 回投与 (摂取量の最も多い食事時、ただし、試験期間を通して毎日一定とする) 及び IGlAr の 1 日 1 回投与の有効性及び安全性を比較検討した。3597 試験及び 3896 試験の投与期間は、26 週間であった。

インスリン治療歴のない患者を対象とした 3896 試験において、IDegAsp の 1 日 1 回投与は HbA1c を指標とした血糖コントロールを効果的に改善し、IDegAsp のインスリン グラルギン (IGlar) に対する非劣性が検証された。さらに、投与後 26 週における HbA1c は IGlAr 投与群と比較して IDegAsp 投与群で有意に低かった (群差の点推定値: -0.28%)。インスリンで治療されていた患者を対象とした 3597 試験では、HbA1c を指標とした血糖コントロールについて、IDegAsp (1 日 2 回投与) の BIAsp 30 (1 日 2 回投与) に対する非劣性が検証された。これらの試験において、安全性上の問題は認められなかった。

アジア共同治験として実施された 3597 試験では、「国際共同治験に関する基本的な考え方について (平成 19 年 9 月 28 日付、薬食審査発第 0928010 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知) 」に従って、日本人集団と全集団の有効性及び安全性における一貫性を検討した。その結果、日本人集団と全集団の有効性及び安全性に一貫性が確認された (すなわち、3597 試験は、国際共同治験の要求事項を満たしていた) ことから、全集団の結果を日本人に外挿することは可能であると考えられた。

さらに、IDeg を用いた第 3 相試験 (3586 試験; 2010 年 2 月~2010 年 10 月) における母集団薬物動態解析の結果に基づき、アジア人の 2 型糖尿病患者間で、IDegAsp の薬物動態プロファイルが同様であるか検討した。3586 試験は、インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象とし、経口糖尿病薬と併用した際の IDeg の 1 日 1 回投与及び IGlAr の 1 日 1 回投与の有効性及び安全性を比較したアジア共同治験 (26 週間の検証的試験、参加国: 日本、韓国、香港、マレーシア、台湾及びタイ) であった。IDeg の薬物動態プロファイルは、IDegAsp 製剤において IAsp と組み合わせた場合でも影響を受けないため、日本人と他のアジア人の間で、IDegAsp 製剤の Basal 画分の薬物動態プロファイルを比較するにあたって、IDeg の母集団薬物動態解析の結果を利用することは適切と考えられた。母集団薬物動態解析の結果、IDeg の薬物動態プロファイルは、アジア人の 2 型糖尿病患者間で同様であることが示された。

IDegAsp の長期安全性の評価は、それぞれの画分 (IDeg 及び IAsp) の長期安全性データに基づいて行うことが可能と考えられた (1.5.2.3 参照)。IAsp の長期安全性は、IAsp が日本において 10 年以上市販されていることから、既に確立していると考えられる。一方、IDeg の長期安全性は、関連するガイ

ドライン<sup>11</sup>に従い、IDegを用いた26週間投与試験である3585試験（主要試験：2010年2月～2010年12月）及び26週間の延長試験（3725試験：2010年9月～2011年6月）において評価した（以後、3585/3725試験とする）。3585/3725試験の投与期間は、52週間であった。よって、日本人におけるIDegAspの長期安全性は、確立したIAspの長期安全性に加えて、3585/3725試験（52週）の結果により十分に評価できると考えた。

なお、臨床データパッケージに関しては、次項（[1.5.3](#)）で詳細を述べる。

### 1.5.3. 臨床データパッケージ

日本の承認申請のための臨床データパッケージ（評価資料）は、4つの臨床薬理試験（1788試験、1790試験、1983試験及び1996試験）、1つの探索的試験（3570試験）、2つの検証的試験（3597試験及び3896試験）及び日本人における IDegAsp の長期安全性及び有効性を評価する目的で含めた IDeg の52週間投与試験（3585/3725試験）から構成される（表 1.5.3-1）。また、アジア人の2型糖尿病患者間で、IDegAsp の薬物動態プロファイルが同様であるか検討するため、IDeg の第3相臨床試験（3586試験）の母集団薬物動態解析の結果を評価資料として含めた。

さらに、日本人における IDegAsp の評価にあたっては、IDegAsp のグローバル開発プログラムに含まれる試験の結果も利用することとした。このため、日本人が参加していない臨床試験も、参考資料として臨床データパッケージに含めた。

評価資料に加えて海外臨床試験の成績を参考とすることにより、IDegAsp の特徴及び考えられる問題は適切に確認でき、IDegAsp の有効性及び安全性の評価に必要なデータが整ったと判断した。

表 1.5. 3-1 IDegAsp の承認申請に用いる評価資料の一覧

試験 ID	試験の目的/デザイン	用法・用量	無作為割付された被験者数	期間	実施国
<b>臨床薬理試験</b>					
NN5401-1788	健康男性日本人被験者を対象とした、IDeg 及び IDegAsp の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用を検討した、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、単回投与、並行群間比較試験	単回投与 IDeg : 0.3、0.6 又は 1.2 単位/kg IDegAsp : 0.9 単位/kg プラセボ	32 例の健康男性日本人被験者 - IDeg : 18 例 - IDegAsp : 6 例 - プラセボ : 8 例	単回投与	ドイツ
NN5401-1790	健康男性日本人被験者を対象とした、IDeg (2 製剤) 及び IDegAsp (2 製剤) 反復皮下投与の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用を検討した、無作為割り付け、二重盲検、1 施設、プラセボ対照、並行群間比較試験	反復投与 IDegAsp : 0.1 単位/kg IDeg : 0.1 単位/kg プラセボ	32 例の健康男性日本人被験者 - IDeg : 12 例 - IDegAsp : 12 例 - プラセボ : 8 例	6 日間	日本
NN5401-1983	日本人 1 型糖尿病患者を対象とした、IDegAsp 及び BIAsp 30 の薬物動態及び薬力学的作用を検討した、無作為割り付け、1 施設、二重盲検、単回投与、2 期クロスオーバー試験	単回投与 IDegAsp : 0.5 単位/kg BIAsp 30 : 0.5 単位/kg	21 例の日本人 1 型糖尿病患者 (クロスオーバー)	単回投与 × 2 期	日本
NN1250-1996	日本人 1 型糖尿病患者を対象とした、定常状態における IDeg 及び IDet の薬力学的作用及び薬物動態を検討した、無作為割り付け、1 施設、二重盲検、反復投与、2 期クロスオーバー試験	反復投与 IDeg : 0.4 単位/kg IDet : 0.4 単位/kg	22 例の日本人 1 型糖尿病患者 (クロスオーバー)	6 日間 × 2 期	日本
<b>探索的試験</b>					
NN5401-3570	2 型糖尿病患者を対象とした、IDegAsp と BIAsp 30 (いずれも 1 日 2 回) の安全性を比較検討した、6 週間、無作為割り付け、多施設共同、非盲検、並行群間、探索的試験	1 日 2 回 (Treat to target) IDegAsp BIAsp 30 (朝食時、夕食時)	66 例の日本人 2 型糖尿病患者 - IDegAsp : 33 例 - BIAsp 30 : 33 例	6 週間	日本

試験 ID	試験の目的/デザイン	用法・用量	無作為割付された被験者数	期間	実施国
<b>検証的試験</b>					
NN5401-3597	2型糖尿病患者を対象とした、メトホルミン併用/非併用下での IDegAsp と BIAsp 30 (いずれも 1 日 2 回) の有効性及び安全性を比較検討した、26 週間、無作為割り付け、非盲検、多国籍 (アジア共同治験)、多施設共同、treat-to-target、並行群間比較試験	IDegAsp BIAsp 30 (朝食前、夕食前) 1 日 2 回 (Treat to target) ±メトホルミン	424 例の 2 型糖尿病患者 (日本人: 178 例) - IDegAsp: 282 例 (日本人: 118 例) - BIAsp 30: 142 例 (日本人: 60 例)	26 週間	日本、韓国、香港、マレーシア、台湾
NN5401-3896	インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象とした、経口糖尿病薬併用/非併用下での IDegAsp と IGLar (いずれも 1 日 1 回) の有効性及び安全性を比較検討した、日本における、26 週間、無作為割り付け、非盲検、多施設共同、treat-to-target、並行群間比較試験	IDegAsp: 1 日 1 回 (摂取量の最も多い食事時) (Treat to target) IGlar: 1 日 1 回 (日本において承認されている用法・用量) (Treat to target)  ±1 剤又は 2 剤の経口糖尿病薬 (SU 薬、DPP-4 阻害薬及びグリニド薬を除く)	296 例の 2 型糖尿病患者 - IDegAsp: 147 例 - IGLar: 149 例	26 週間	日本
<b>母集団薬物動態解析 (IDeg を用いた検証的試験)</b>					
NN1250-3586*	より厳格な治療が適するインスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象とした、経口糖尿病薬を併用した IDeg と IGLar (いずれも 1 日 1 回) の有効性及び安全性を比較検討した、26 週間、無作為割り付け、非盲検、多国籍 (アジア共同治験)、多施設共同、treat-to-target、並行群間比較試験	IDeg: 1 日 1 回投与 (夕食開始時~就寝時投与) (Treat to target) IGlar: 1 日 1 回投与 (承認されている用法・用量) (Treat to target)  α-グルコシダーゼ阻害薬の併用/非併用下での SU 薬/グリニド薬又はメトホルミンの単独療法又は併用療法	435 例の 2 型糖尿病患者 (日本人: 133 例) - IDeg: 289 例 (日本人: 89 例) - IGLar: 146 例 (日本人: 44 例)	26 週間	香港、日本、マレーシア、韓国、タイ、台湾

試験 ID	試験の目的/デザイン	用法・用量	無作為割付された被験者数	期間	実施国
<b>IDeg の長期投与時の有効性及び安全性を検討するための試験</b>					
NN1250-3585/3725	1 型糖尿病患者を対象とした、IAsp（食事時）を用いた Basal-Bolus 療法における IDeg と IDet の有効性及び安全性を比較検討した、無作為割り付け、非盲検、多国籍、多施設共同、treat-to-target、並行群間比較試験 3725 試験：3585 試験の延長試験	Basal-Bolus 療法 IDeg：1 日 1 回投与 （夕食開始時～就寝時投与） （Treat to target） IDet：1 日 1 回投与 <sup>#</sup> （夕食開始時～就寝時投与） （Treat to target）	456 例の 1 型糖尿病患者 （日本人：186 例） - IDeg：303 例 （日本人：124 例） - IDet：153 例 （日本人：62 例）	26 週間 + 26 週間 （延長期間）	ブラジル、フィンランド、インド、イタリア、日本、マケドニア、英国

BIAsp 30 = 二相性インスリン アスパルト 30、IDeg = インスリン デグルデク、IDegAsp = インスリン デグルデク/インスリン アスパルト、IGlar = インスリン グラルギン

\* 3586 試験は、アジア人被験者における母集団薬物動態解析を含む検証的試験である。母集団薬物動態解析の項目のみを評価資料として含めた。

# 投与後 8 週以降に適切な血糖コントロールが得られなかった場合に IDet を 1 日 2 回投与に変更することが可能であった。

#### 1.5.4. 特徴及び有用性

- IDegAsp は、超持効型 Basal インスリンである IDeg と超速効型インスリンである IAsp から成る、すぐに使用できる状態（懸濁操作が不要）で提供される溶解インスリン製剤である。
- IDegAsp の Basal 画分 (IDeg) 及び Bolus 画分 (IAsp) の薬力学的作用は明確で、明らかに区別できる。
- IDegAsp は、血糖コントロールを効果的に改善する（すべての試験において、HbA1c を指標として IDegAsp の対照薬に対する非劣性が検証された。また、IDegAsp の 1 日 1 回投与は、IGlar の 1 日 1 回投与に対する優越性も示した）。
- IDegAsp は、BIAsp 30 と比較して空腹時血糖値を有意に低下させる。また、確定夜間低血糖の発現リスクは、対照薬と比較して IDegAsp でより低い。
- IDegAsp の安全性評価において、予期しなかった有害事象及び重篤な有害事象の報告はない。
- IDegAsp の長期投与後に臨床的に問題となるインスリン抗体の産生は認められない。
- IDegAsp は、カートリッジ製剤（ペンフィル）及び新たに開発されたインスリンペン型注入器（フレックスタッチ）と一体化したプレフィルド製剤の 2 製剤で提供する。フレックスタッチは、既存の製剤に比べ、簡便な操作で使用できる。

糖尿病患者を対象とした複数の大規模な疫学試験の結果から、合併症を避けるためには、良好な血糖コントロールが重要であることが明確に示されている<sup>12,13,14,15</sup>。しかしながら、インスリン療法による厳格な血糖コントロールには、低血糖の発現リスクの上昇を伴うことがある。インスリン製剤の投与によって正常なインスリンプロファイルに近づける際に大きな障壁になっていたのは、Basal インスリン製剤が平坦で安定した作用動態特性を持たないのに加え、その Basal インスリンプロファイルに食事時に補充するインスリン製剤を投与する必要があったことである。IDegAsp の Basal 画分はきわめて長く、安定した作用プロファイルを持つことから、この点で改善されている。作用持続時間は 42 時間を超えており、現在市販されているインスリン製剤と比較してはるかに長い。2~3 日後には Basal インスリンの血漿濃度が定常状態に達するのに加え、安定した作用プロファイルにより Basal 画分の血糖降下作用における日間の被験者内変動は小さいと考えられる。さらに IDegAsp 製剤は、臨床薬理試験結果でも示されているように、Bolus 画分及び Basal 画分が明らかに区別されるように最適化されている。これらの特性により、IDegAsp は（特に食事、運動及び Bolus インスリンの影響が少ない夜間において）より小さな低血糖のリスクで空腹時血糖値の目標値を達成することができると期待される。

IDegAsp の期待されるベネフィットは、日本における開発プログラムの中で検証された。開発プログラムでは、2 型糖尿病患者において想定される使用方法、すなわち新規に糖尿病と診断された患者におけるインスリン導入から、病態が進行したリスクの高い糖尿病患者におけるより厳格な治療を行うためのインスリン療法において IDegAsp を検討した。インスリン治療歴のない被験者（3896 試験）にお

いては、IDegAsp の 1 日 1 回投与により、IGlar の 1 日 1 回投与と比較して、より良い血糖コントロール（HbA1c を指標）が得られた。HbA1c における投与群間差は統計的に有意であり、IDegAsp の 1 日 1 回投与の IGLar の 1 日 1 回投与に対する非劣性を検証したことに加え、IGlar の 1 日 1 回投与に対する優越性も示した。インスリンで治療中の被験者（3597 試験）において、IDegAsp の 1 日 2 回投与は、BIAsp 30 の 1 日 2 回投与と同様に長期血糖コントロールを改善した（BIAsp 30 に対する非劣性が検証された）。IDegAsp 投与群における HbA1c の低下量は、いずれの試験でも約 1.4% であり、臨床的に意味のある結果であった。

インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者（3896 試験）において、夕食時の食後血糖増加量は、IGlar の 1 日 1 回投与と比較して、IDegAsp の 1 日 1 回投与で統計的に有意に小さかった。これは、IDegAsp が食事時のインスリン必要量を補充できるというベネフィットを反映したものである。このように、IDegAsp 投与後で夕食時の食後血糖増加量がより小さく、同時に HbA1c は統計的に有意に低く、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はより少なかった。このことは、確定低血糖の発現がなく HbA1c 7.0% 未満を達成した被験者の割合が、IGlar の 1 日 1 回投与と比較して IDegAsp の 1 日 1 回投与で統計的に有意に高かったことによって裏付けられている（IDegAsp の優越性が検証された）。これらの結果は、IDegAsp の 1 日 1 回投与が、食事時のインスリンを補充する必要があり、1 日あたりの投与回数を可能な限り少なくしたい 2 型糖尿病患者に対して、安全性を損なうことなく適切な血糖コントロールを提供できることを示している。

インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者（3597 試験）において、ベースラインから投与終了時の空腹時血糖値の低下量は、BIAsp 30 の 1 日 2 回投与と比較して IDegAsp の 1 日 2 回投与で統計的に有意に大きかった（IDegAsp の優越性が検証された）。群差の絶対値は、1.06 mmol/L（19.2 mg/dL）であり、臨床的に意味のある違いであった。また、この群差は全集団と比較して日本人集団においてより大きかった。IDegAsp の 1 日 2 回投与によってみられたこの空腹時血糖値の改善が、確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数が対照薬群と比較してより少ないにも関わらず達成されたことは、注目すべきことである。IDegAsp の 1 日 2 回投与による確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数が少ないことは、全集団と比較して日本人集団でより顕著であり、その投与群間差は統計的に有意であった。さらに、IDegAsp は BIAsp 30 と比較して体重増加がより小さいというベネフィットがあり、IDegAsp の 1 日 2 回投与は、混合型インスリンを使用している 2 型糖尿病患者にとって、魅力的な治療オプションとなる。3896 試験及び 3597 試験の結果から、IDegAsp における IDeg 及び IAsp の比率が、日本のこれらの患者集団にとって適切であると考えられる。

3896 試験からインスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者における IDegAsp によるインスリン導入に関するデータが得られた。また、3597 試験からインスリンで治療中の 2 型糖尿病患者における Basal インスリンもしくは混合型インスリン/self-mixed インスリンの 1 日 1 回又は 2 回投与から IDegAsp の 1 日 2

回投与への切り替えに関するデータが得られた。試験結果から、インスリン治療歴のない2型糖尿病患者において、IDegAspの1日1回投与は、摂取量の最も多い食事（朝食、昼食又は夕食）の直前に2～14単位/日（平均開始時用量：8単位/日）で安全に開始できることが示された。また、IDegAspの1日2回投与は、Basalインスリン及び混合型インスリン/self-mixedインスリンから1対1での用量切り替え（同量切り替え）で安全に開始できることが示された。他のインスリンの1日1回投与からIDegAspの1日1回投与への切り替えに関して、日本人2型糖尿病患者において検討されていないことから、Basalインスリンの1日1回投与からIDegAspの1日1回投与への1対1での用量切り替え（同量切り替え）が安全に行えることが示された海外試験（3593試験）データが、IDegAspの適正使用及び安全性の観点から重要な情報になると考えられた。なお、試験で検討されていない「他のインスリン」からIDegAspへの切り替えにあたっては、既存のインスリン製剤（ヒトインスリン及びインスリンアナログ）での切り替え時と同様に、製剤間の薬物動態プロファイルの違い、ならびに患者の食事時インスリン及び基礎インスリン必要量を考慮し、低血糖発現に対する注意を徹底し、切り替え初期の投与量調節を慎重に行うことが重要である。

日本人1型糖尿病患者において、IDegAspのデータは得られていない。グローバル開発プログラムでは、IDegAspと食事時のIAspによる併用療法が、1型糖尿病患者で検討され（3594/3645試験）、IDegAspの1日1回投与に加えて残りの食事時にIAspを投与する投与方法が、IDetとすべての食事時にIAspを投与する投与方法と同様に有効であったことが示された。さらに、この試験で安全性について特に問題となる所見はみられなかった。

さらに、IDegAspのBasal画分のきわめて長い作用時間により、1日1回投与を実施している患者で、投与を忘れた場合に同日の次の食事時に投与できるといった投与のタイミングの調整が可能である。通常、推奨された投与方法を遵守するため、一定の投与スケジュールでインスリンを投与することが推奨されるが、投与を忘れた際のこのフレキシブルな投与方法はIDegAspの重要なベネフィットとなる。

開発プログラム全体を通じて、IDegAspの忍容性は良好であった。有害事象の発現プロファイルは、市販されている他のインスリン製剤と同様であった。IDegAsp及びIDegの開発プログラム全体を通じた評価に基づくと、IDegAspの投与により、予期しない副作用の発現は認められなかった。注射部位反応及びアレルギー反応の単位時間あたりの発現件数は、投与群間で同様であり、IDegAspの長期投与により臨床的に意味のある抗体産生は認められなかった。これに加え、長期安全性が、IDeg（すなわち、IDegAspのBasal画分）の52週間投与試験において検討され、安全性に関する懸念はみられなかった。臨床データから、特別な患者集団に対する注意喚起は必要と考えていない。通常の推奨用法及び個々の必要量に応じた用量調整が、高齢者、肝機能障害及び腎機能障害を有する患者にも適用可能である。小児及び青少年においてIDegAspの長期安全性及び有効性のデータは得られていない。小児及び青少

年における IDeg（すなわち、IDegAsp の Basal 画分）の長期安全性及び有効性は、臨床試験において現在検討されている。

IDegAsp は、1 回の注射で食事時及び基礎インスリンの必要量を補充できる、懸濁操作のいらない初めての溶解インスリン製剤である。IDegAsp は、カートリッジ製剤（ペンフィル）、及び新たに開発されたインスリンペン型注入器（フレックスタッチ、PDS290）にセットされたプレフィルド製剤の 2 製剤を上市する予定である。フレックスタッチは、バネを利用することにより、注入ボタンを軽く押すだけで薬剤を投与することができる。これは、現在市販されているカートリッジ非交換型インスリンペン型注入器（フレックスペン）及びノボ ノルディスク社以外の製品とは異なる設計である。すなわち、フレックスペンでは投与量を設定するために単位合わせダイヤルを回すと、目盛り部分及び注入ボタン部分が伸長するのに対し、フレックスタッチは単位合わせダイヤルを回しても目盛り部分と注入ボタン部分が伸長しない。これにより、握力の弱い患者や手の小さい患者に使いやすくなり、また、1 回の投与量が多い場合でもより容易に注射することが可能となる。さらに、他のカートリッジ非交換型インスリンペン型注入器とは異なり、フレックスタッチでは、最後まで注入すると、注入完了音を確認することができる。インスリンペン型注入器（フレックスタッチ）と一体化したプレフィルド製剤として使用される場合、利便性が向上し、注射のコンプライアンスを良好にすることに寄与し、その結果、良好な長期血糖コントロールが得られると期待される。

結論として、今回検討した糖尿病治療のシナリオの中で、IDegAsp のリスクとベネフィットのバランスは明らかに IDegAsp の有用性を支持するものであった。IDegAsp は日本の実地医療において糖尿病治療の魅力的な治療オプションとなり得ると考えられる。

以上の結果に基づき、以下の効能又は効果、用法及び用量にて IDegAsp の製造販売承認申請を行うこととした。

#### 申請する製剤

- ライゾデグ配合注 フレックスタッチ
- ライゾデグ配合注 ペンフィル

#### 【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】**ライゾデグ配合注 フレックスタッチ

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。

ライゾデグ配合注 ペンフィル

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、専用のインスリンペン型注入器を用いて皮下注射する。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。

## 1.5.5. 開発経緯図

試験名																				
品質に関する試験																				
原薬	製造																			
	規格及び試験方法																			
	安定性試験																			
製剤	製造																			
	規格及び試験方法																			
	安定性試験																			
非臨床試験																				
薬理試験	効力を裏付ける薬理試験																			
	安全性薬理試験																			
薬物動態試験	吸収・分布・代謝・排泄																			
毒性試験	単回投与試験																			
	反復投与試験																			
	生殖発生毒性試験																			
	局所刺激試験																			
	その他																			
臨床試験																				
第1相試験	NN5401-1788																			
	NN5401-1790																			
	NN5401-1983																			
	NN1250-1996 <sup>*1</sup>																			
第2相試験	NN5401-3570																			
第3相試験	NN5401-3597																			
	NN5401-3896																			
	NN1250-3586 <sup>*2</sup> (母集団薬物動態解析部分)																			
	NN1250-3585/3725 <sup>*3</sup>																			

\*1：1996 試験（1型糖尿病患者を対象とした反復投与試験）は、定常状態における IDeg（IDegAsp の Basal 画分）の薬物動態及び薬力学的作用プロファイルを検討するために実施した。

\*2：3586 試験はアジア人における母集団薬物動態解析を含む検証的試験であり、母集団薬物動態解析結果のみを IDegAsp の評価資料として用いる。

\*3：3585/3725 試験は IDeg の検証的試験であり、本試験で IDegAsp の Basal 画分である IDeg の長期安全性を評価した。

## 参考文献

- <sup>1</sup> The committee of the Japan Diabetes Society on the Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus: Report of the Committee in the Classification and Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes investigation* 2010; 1 (5) 212-228.
- <sup>2</sup> 厚生労働省健康局. 平成 19 年国民健康・栄養調査結果の概要. 2008 年 12 月.
- <sup>3</sup> 日本糖尿病学会. 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン. 南江堂; 2010.
- <sup>4</sup> © 2012 IMS ジャパン (株) NPA Customised Report Oct 2008-Oct 2010 をもとに加工して作成 無断転載禁止
- <sup>5</sup> Kilpatrick ES, Das AK, Orskov C, Berntorp K. Good glycaemic control: an international perspective on bridging the gap between theory and practice in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(9):2651-2661.
- <sup>6</sup> Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999; 281(21):2005-2012.
- <sup>7</sup> 金塚 東、川井 紘一、平尾 紘一 ; 糖尿病データマネジメント研究会 (JDDM) : 2 型糖尿病患者における薬物療法に関する実態調査 (V) — 経口血糖降下薬とインスリンの併用療法 : 投与薬剤と臨床像の特徴 — (JDDM19) . *糖尿病* 2010; 53 (10):737-744.
- <sup>8</sup> Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. *Diabetologia* 2002; 45(7):937-948.
- <sup>9</sup> Closing the GAPP™: factors associated with injection omission/non-adherence in insulin therapy. Peyrot et al. *ADA* 2011; 830-P.
- <sup>10</sup> A Brown, J M. Steel, C Duncan, A Duncan, A M McBain. An assessment of the adequacy of suspension of insulin in pen injectors. *Diabetic Medicine* 2004; 21, 604-608.
- <sup>11</sup> The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety for Drugs Intended for Long-term Treatment of Non-Life-Threatening Conditions 1994.
- <sup>12</sup> The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375(9733):2215-2222.
- <sup>13</sup> Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24):2545-2559.
- <sup>14</sup> Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24):2560-2572.
- <sup>15</sup> The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Adverse events and their association with treatment regimens in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 1995; 18(11):1415-1427.

ライゾデグ配合注 フレックスタッチ  
ライゾデグ配合注 ペンフィル

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

## 目次

	ページ
目次.....	2
1.6 海外における使用状況等に関する資料.....	3
1.6.1 海外における許可及び使用状況.....	3

## 1.6 海外における使用状況等に関する資料

### 1.6.1 海外における許可及び使用状況

2011年9月26日にEU及び2011年9月29日に米国にて、承認申請を行い、2012年11月1日現在、この他に■カ国にて承認申請を行っている（表 1.6-1）。また、2012年10月25日にメキシコで承認を取得した（表 1.6-1）。

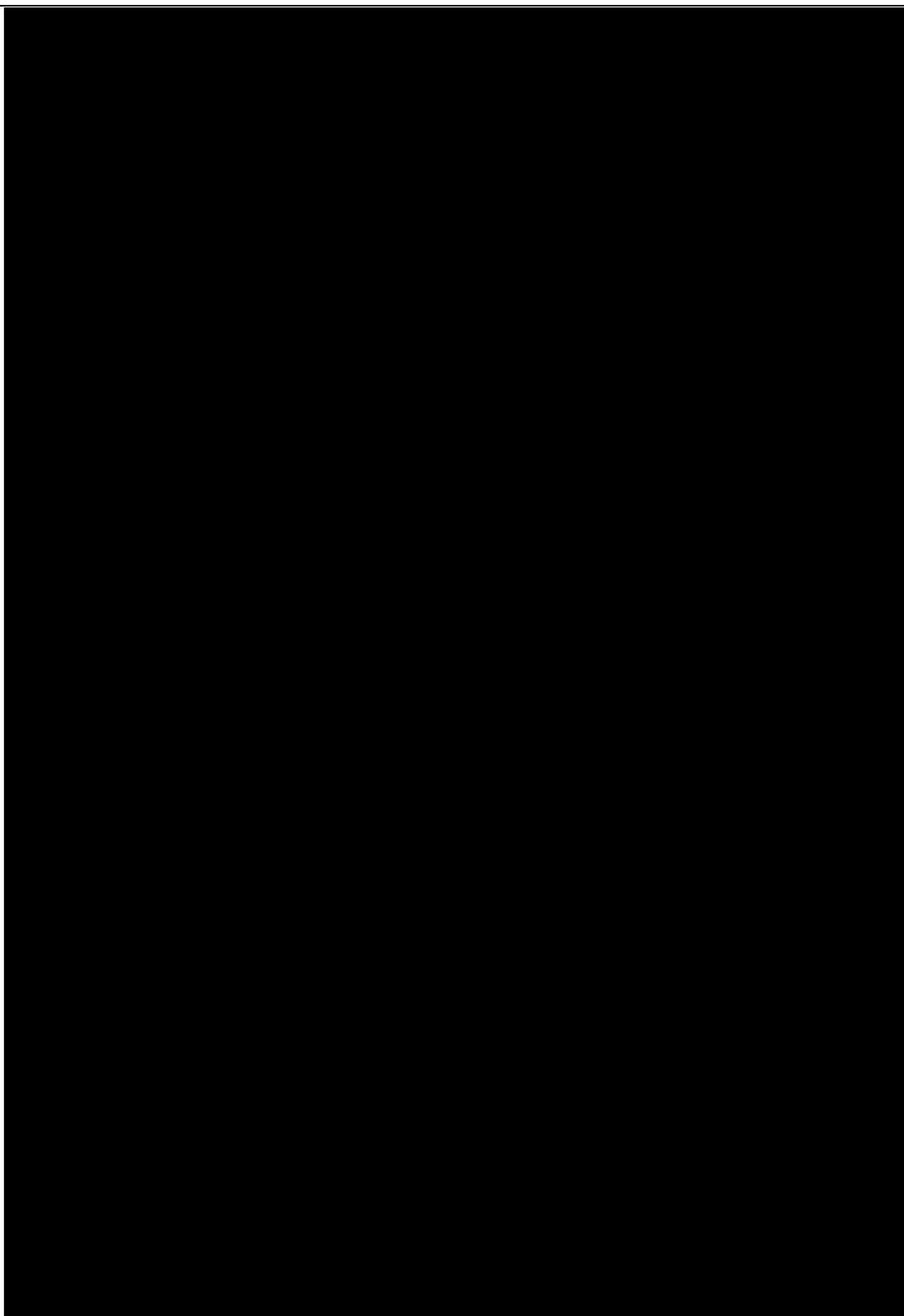
EU及び米国における本薬の剤型・含量、効能・効果及び用法・用量について、表 1.6-2 に示す。

表 1.6-1 海外における本薬の申請・承認状況

国名	申請日	承認日
EU	2011年 9月 26日	-
米国	2011年 9月 29日	-
■	20■年 ■月 ■日	-
■	20■年 ■月 ■日	-
■	20■年 ■月 ■日	-
■	20■年 ■月 ■日	-
■	20■年 ■月 ■日	-
■	20■年 ■月 ■日	-
メキシコ	2012年 3月 28日	2012年 10月 25日
■	20■年 ■月 ■日	-

表 1.6-2 EU 及び米国における本薬の剤型・含量、効能・効果及び用法・用量

EU		(2012年10月18日現在)
販売名	Ryzodeg	
申請年月日/ 承認年月日	2011年9月26日(申請日)	
剤型・含量	注射剤	
効能・効果		
用法・用量		



米国	(申請時)
販売名	
申請年月日/ 承認年月日	2011年9月29日(申請日)
剤型・含量	注射剤
効能・効果	
用法・用量	

注) 販売名については、米国では で申請を行った。

# Company Core Data Sheet

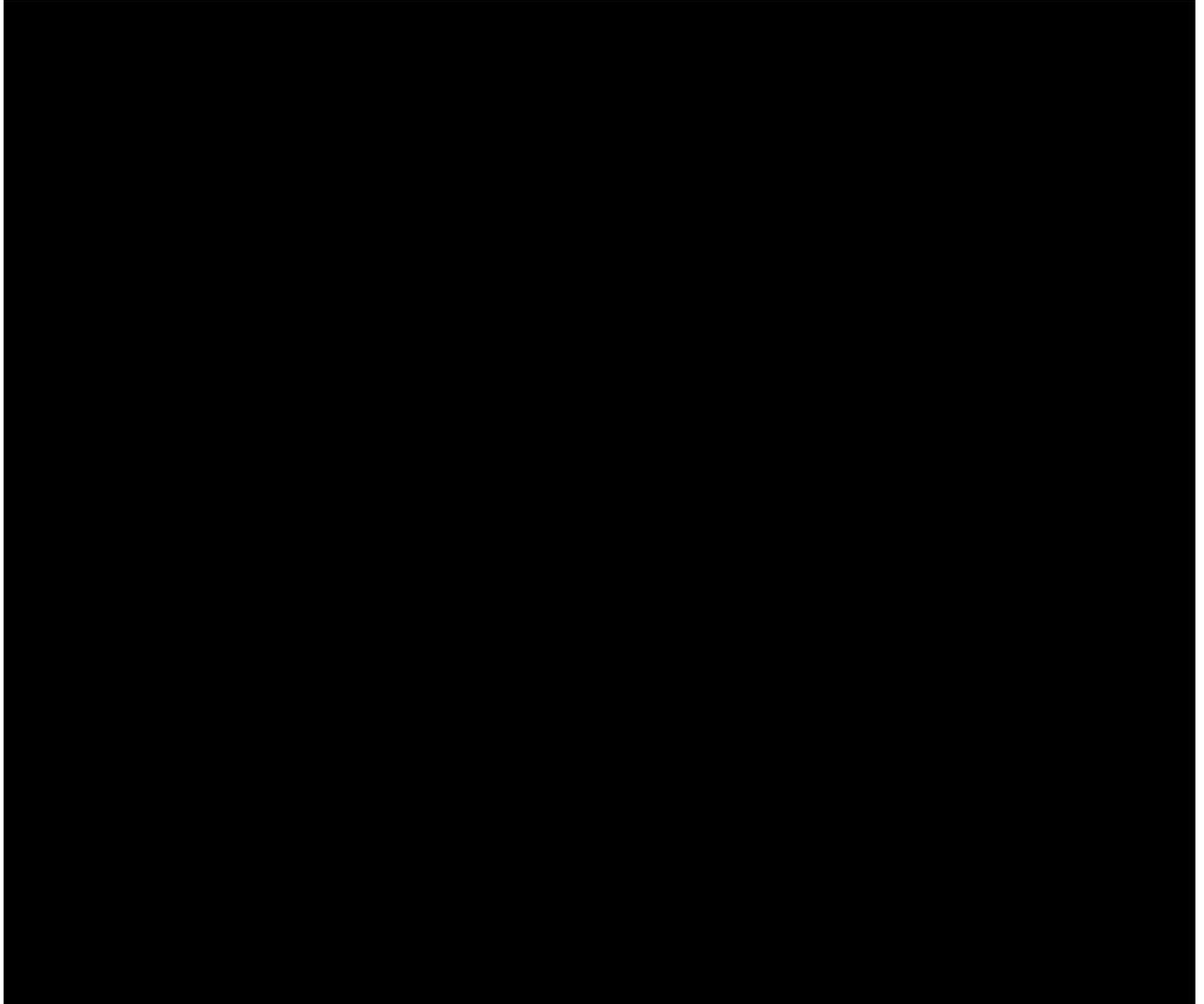
## English Neutral Data Sheet

**Ryzodeg<sup>®</sup>**



## Table of Contents

**Page**



## Table of Figures



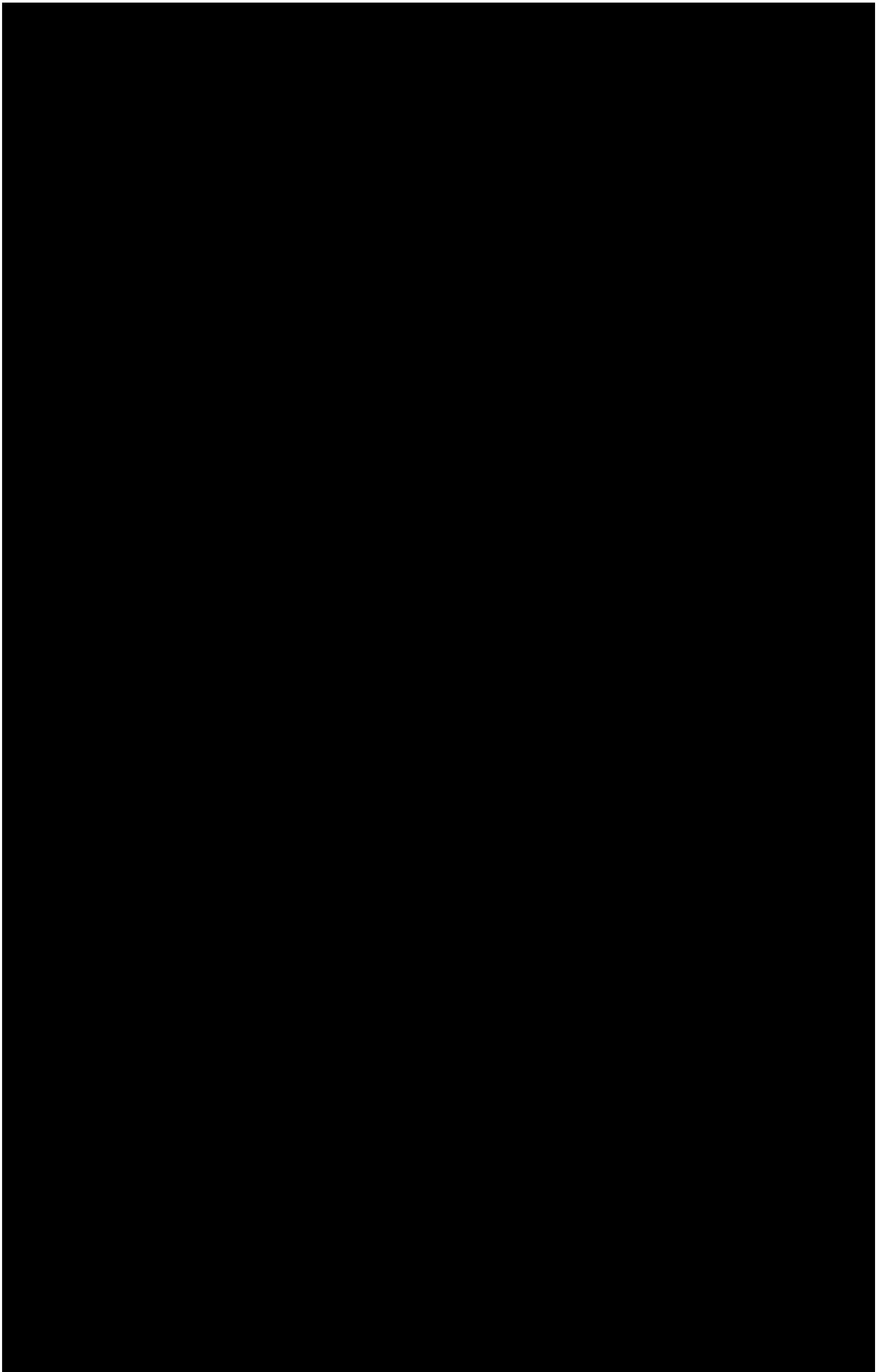
## Table of Tables





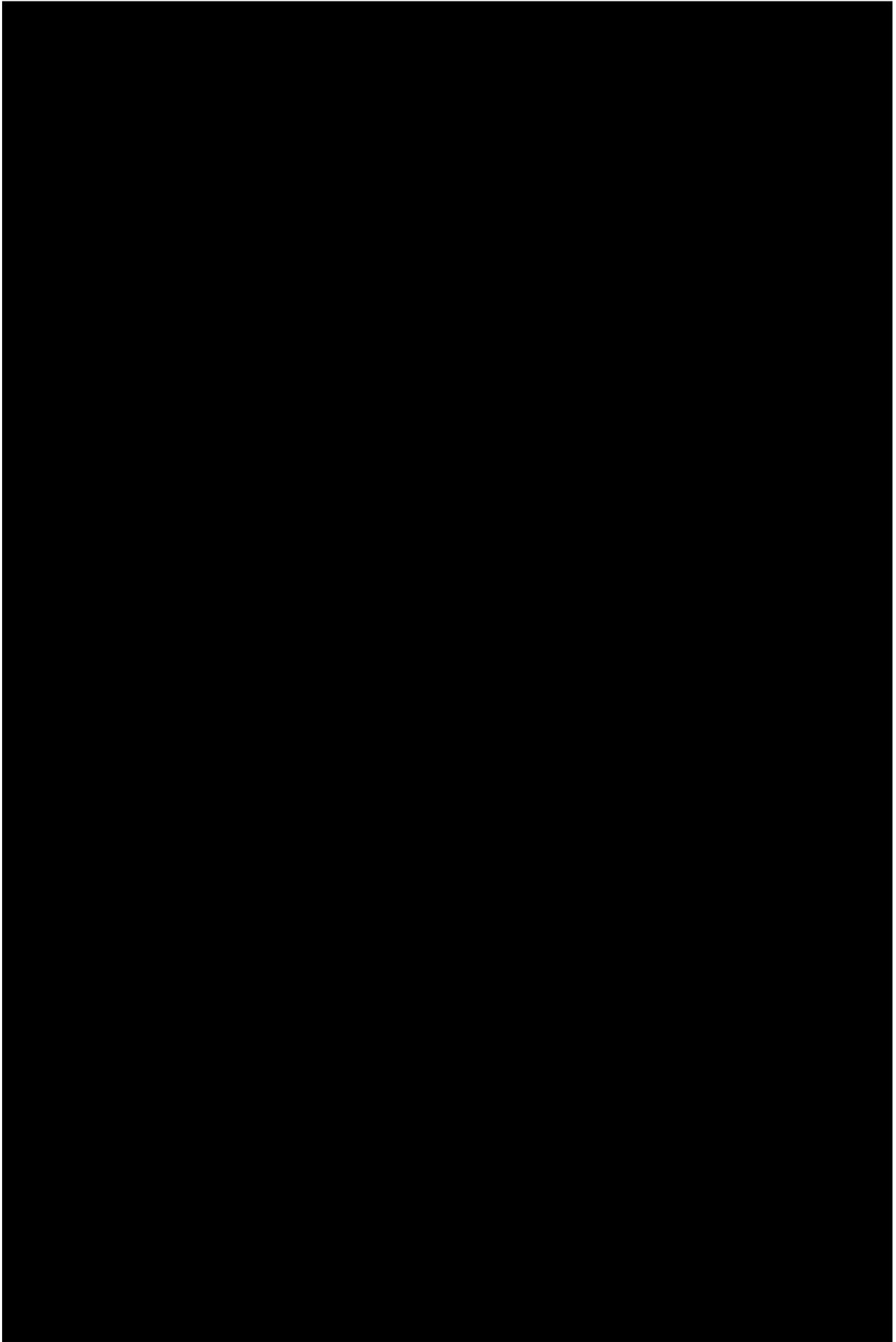
**ANNEX I**

**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**



## **ANNEX II**

- A. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**



**HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION**

[REDACTED]

[REDACTED] (70% insulin degludec and 30% insulin aspart [rDNA origin] injection) solution for subcutaneous injection  
Initial U.S. Approval: [REDACTED]

-----INDICATIONS AND USAGE-----

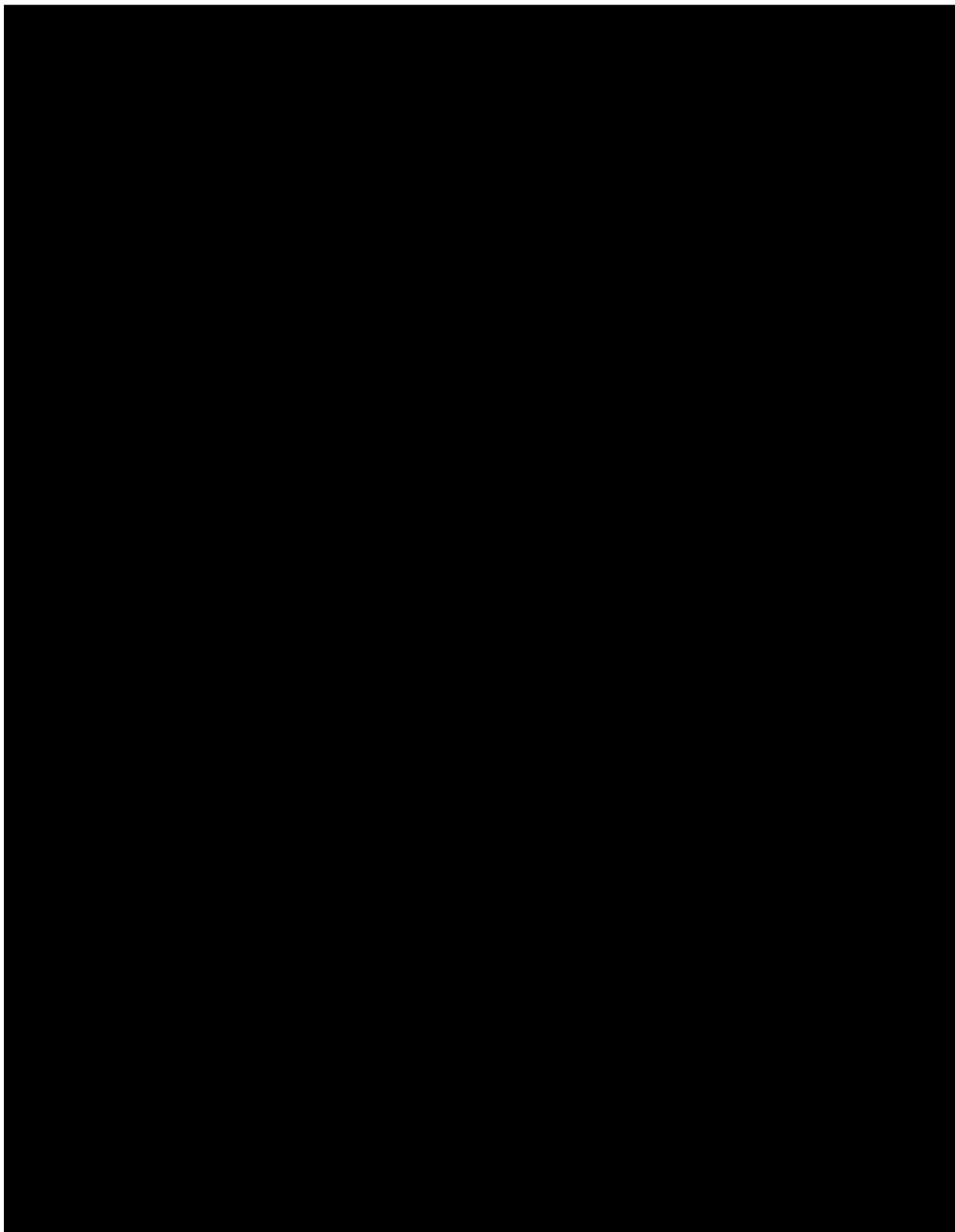
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2ページ以降非開示



ライゾデグ配合注 フレックスタッチ  
ライゾデグ配合注 ペンフィル

## 1.7 同種同効品一覧表

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

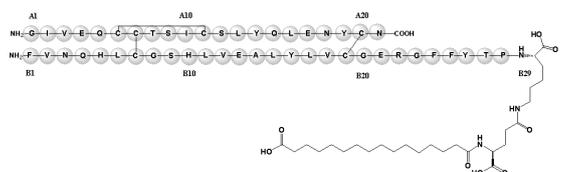
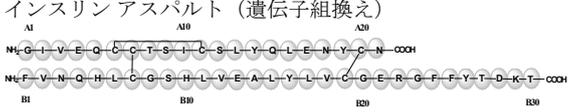
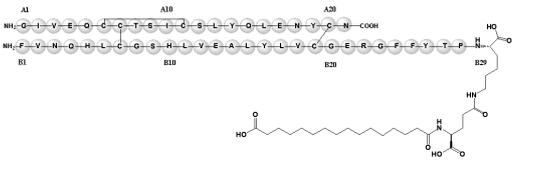
## 目次

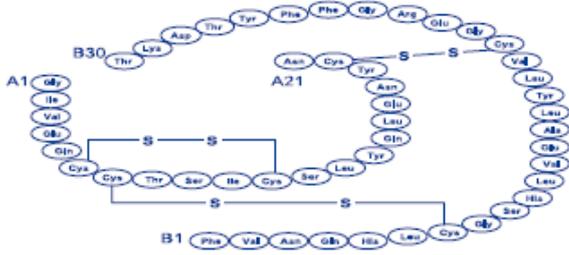
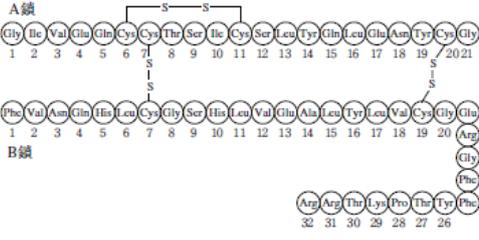
1.7	同種同効品一覧表.....	3
-----	---------------	---

## 1.7 同種同効品一覧表

本剤の同種同効品として、持効型インスリンアナログ製剤トレシーバ注（有効成分：インスリン デグルデク；2012年9月承認）、二相性プロタミン結晶性インスリンアナログ製剤ノボラピッド 30 ミックス注（有効成分：インスリン アスパルト）及び持効型インスリン アナログ製剤ランタス注（有効成分：インスリン グラルギン）を表 1.7-1 に示した。

表 1.7-1 同種同効品

一般的名称	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)	インスリンデグルデク (遺伝子組換え)
販売名	ライゾデグ配合注 フレックスタッチ/ ライゾデグ配合注 ペンフィル	トレシーバ注 フレックスタッチ/ トレシーバ注 ペンフィル
会社名	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
承認年月日	—	2012年9月28日
再評価年月日	—	—
規制区分	劇薬、処方せん医薬品	劇薬、処方せん医薬品
化学構造式	<p>インスリンデグルデク (遺伝子組換え)</p>  <p>インスリンアスパルト (遺伝子組換え)</p> 	
剤形・含量	注射剤 インスリンデグルデク (遺伝子組換え) 210 単位/3mL インスリンアスパルト (遺伝子組換え) 90 単位/3mL	注射剤 インスリンデグルデク (遺伝子組換え) 300 単位/3mL
効能・効果	インスリン療法が適応となる糖尿病	インスリン療法が適応となる糖尿病
用法・用量 (プレフィルド製剤での比較)	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。	通常、成人では、初期は1日1回4~20単位を皮下注射する。注射時刻は毎日一定とする。投与量は患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減する。他のインスリン製剤を併用することがあるが、他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常1日4~80単位である。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。
使用上の注意	禁忌 (次の患者には投与しないこと) 1. 低血糖症状を呈している患者 2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	禁忌 (次の患者には投与しないこと) 1. 低血糖症状を呈している患者 2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

一般的名称	インスリンアスパルト (遺伝子組換え)	インスリン グラルギン (遺伝子組換え)
販売名	ノボラピッド 30 ミックス注 フレックスペン/ ノボラピッド 30 ミックス注 ペンフィル	ランタス注 ソロスター/ランタス注 カート /ランタス注 オプテクリック/ランタス注 100 単位/mL
会社名	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社	サノフィ・アベンティス株式会社
承認年月日	2003年8月	2003年10月
再評価年月日	—	—
規制区分	劇薬、処方せん医薬品	劇薬、処方せん医薬品
化学構造式		
剤形・含量	注射剤 インスリンアスパルト (遺伝子組換え) 300 単位/3mL	注射剤 インスリン グラルギン (遺伝子組換え) 300 単位/3mL
効能・効果	インスリン療法が適応となる糖尿病	インスリン療法が適応となる糖尿病
用法・用量 (プレフィルド製剤での比較)	本剤は、超速効型インスリンアナログと中間型インスリンアナログを 3:7 の割合で含有する混合製剤である。 通常、成人では、初期は 1 回 4~20 単位を 1 日 2 回、朝食直前と夕食直前に皮下注射する。なお、1 日 1 回投与のときは朝食直前に皮下注射する。 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。	通常、成人では、初期は 1 日 1 回 4~20 単位を皮下注射するが、ときに他のインスリン製剤を併用することがある。注射時刻は朝食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減する。なお、その他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常 1 日 4~80 単位である。 ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。
使用上の注意	禁忌 (次の患者には投与しないこと) 1. 低血糖症状を呈している患者 2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	禁忌 (次の患者には投与しないこと) 1. 低血糖症状を呈している患者 2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

一般的名称	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)	インスリン デグルデク (遺伝子組換え)
販売名	ライゾデグ配合注 フレックスタッチ/ ライゾデグ配合注 ペンフィル	トレシーバ注 フレックスタッチ/ トレシーバ注 ペンフィル
効能・効果 に関連する 使用上の 注意	糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。 糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)があることに留意すること。	糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。 糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態 (腎性糖尿、甲状腺機能異常等) があることに留意すること。
用法・用量 に関連する 使用上の 注意	<p>(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(【薬物動態】の項参照)。</p> <p>(2) 適用にあたっては、本剤の作用時間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。</p> <p>(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。</p> <p>(4) 糖尿病性昏睡、急性感染症、手術等緊急の場合は、本剤のみで処置することは適当でなく、速効型インスリン製剤を使用すること。</p> <p>(5) 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(【薬物動態】及び【臨床成績】の項参照)。</p> <p>(6) 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(【薬物動態】及び【臨床成績】の項参照)。</p> <p>(7) 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。</p>	<p>(1) 適用にあたっては、本剤の作用持続時間や患者の病状に留意し、患者の病状が本剤の製剤的特徴に適する場合に投与すること。</p> <p>(2) 毎日一定の時刻に投与させること(「2.重要な基本的注意」の項(2)参照)。</p> <p>(3) 糖尿病性昏睡、急性感染症、手術等緊急の場合は、本剤のみで処置することは適当でなく、速効型インスリン製剤を使用すること。</p> <p>(4) 中間型又は持効型インスリン製剤から本剤に変更する場合は、以下を参考に本剤の投与を開始し、その後の患者の状態に応じて用量を増減するなど、本剤の作用特性(【薬物動態】の項参照)を考慮の上慎重に行うこと。</p> <p>1) Basalインスリン製剤を用いた治療、Basal-Bolus療法による治療及び混合製剤による治療から本剤に切り替える場合、目安として、前治療で使用していたBasalインスリンと同じ単位数から投与を開始し、その後調整すること。</p> <p>2) Basal-Bolus療法による治療において、1日2回投与のBasalインスリン製剤から本剤に切り替える場合、患者の状態に応じて用量を決定すること。それぞれの患者の血糖コントロールに基づき減量が必要な場合もある。</p> <p>(5) インスリン以外の他の糖尿病用薬から本剤に切り替える場合又はインスリン以外の他の糖尿病用薬と併用する場合は、低用量から開始するなど、本剤の作用特性(【薬物動態】の項参照)を考慮の上慎重に行うこと。</p> <p>(6) 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。 併用する超速効型、速効型インスリン又は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。</p>

一般的名称	インスリン アスパルト (遺伝子組換え)	インスリン グラルギン (遺伝子組換え)
販売名	ノボラピッド 30 ミックス注 フレックスペン/ ノボラピッド 30 ミックス注 ペンフィル	ランタス注 ソロスター/ランタス注 カート /ランタス注 オプチクリック/ランタス注 100 単位/mL
効能・効果 に関連する 使用上の 注意	糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。 糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態 (腎性糖尿、甲状腺機能異常等) があることに留意すること。	糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。 糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態 (腎性糖尿、甲状腺機能異常等) があることに留意すること。
用法・用量 に関連する 使用上の 注意	(1) 本剤は、ヒト二相性イソフェンインスリン水性懸濁注射液より作用発現が速いため、食直前に投与すること (【薬物動態】の項参照)。 (2) 適用にあたっては本剤の作用時間、1mLあたりのインスリン アスパルト含有単位と患者の病状に留意し、その製剤の特徴に適する場合に投与すること。 (3) 糖尿病性昏睡、急性感染症、手術等緊急の場合は、本剤のみで処置することは適当でなく、速効型ヒトインスリン製剤を使用すること。	(1) 適用にあたっては本剤の作用時間、1mLあたりのインスリン含有単位と患者の病状に留意し、その製剤の特徴に適する場合に投与すること。 (2) 糖尿病性昏睡、急性感染症、手術等緊急の場合は、本剤のみで処置することは適当でなく、速効型インスリン製剤を使用すること。 (3) 中間型又は持続型インスリン製剤から本剤に変更する場合： 1) 以下を参考に本剤の投与を開始し、その後の患者の状態に応じて用量を増減するなど、本剤の作用特性 [【薬物動態】の項参照] を考慮の上慎重に行うこと。 ① 1日1回投与の中間型又は持続型インスリン製剤から本剤に変更する場合、通常初期用量は、中間型又は持続型インスリン製剤の1日投与量と同単位を目安として投与を開始する。 ② 1日2回投与の中間型インスリン製剤から本剤への切り替えに関しては、国内では使用経験がない。 [【臨床成績】の項3.参照] 2) 中間型インスリン製剤から本剤への切り替え直後に低血糖があらわれたので [【臨床成績】の項1.参照]、中間型又は持続型インスリン製剤から本剤に変更する場合、併用している速効型インスリン製剤、超速効型インスリンアナログ製剤又は経口血糖降下剤の投与量及び投与スケジュールの調整が必要となることがあるので注意すること。 (4) 経口血糖降下剤から本剤に変更する場合： 投与にあたっては低用量から開始するなど、本剤の作用特性 [【薬物動態】の項参照] を考慮の上慎重に行うこと。 (5) ヒトインスリンに対する獲得抗体を有し、高用量のインスリンを必要としている患者では、他のインスリン製剤から本剤に変更することによって、本剤の需要量が急激に変化することがあるので、経過を観察しながら慎重に投与すること。

一般的名称	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）	インスリンデグルデク（遺伝子組換え）
販売名	ライゾデグ配合注 フレックスタッチ/ ライゾデグ配合注 ペンフィル	トレシーバ注 フレックスタッチ/ トレシーバ注 ペンフィル
使用上の注意	<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) インスリン需要の変動が激しい患者</p> <p>1) 手術、外傷、感染症等の患者</p> <p>2) 妊婦(「6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照)</p> <p>(2) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態</p> <p>1) 重篤な肝又は腎機能障害</p> <p>2) 下垂体機能不全又は副腎機能不全</p> <p>3) 下痢、嘔吐等の胃腸障害</p> <p>4) 飢餓状態、不規則な食事摂取</p> <p>5) 激しい筋肉運動</p> <p>6) 過度のアルコール摂取者</p> <p>7) 高齢者(「5. 高齢者への投与」の項参照)</p> <p>8) 血糖降下作用を増強する薬剤との併用(「3. 相互作用」の項参照)</p> <p>(3) 低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者(高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等)</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) インスリン需要の変動が激しい患者</p> <p>1) 手術、外傷、感染症等の患者</p> <p>2) 妊婦（「6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照）</p> <p>(2) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態</p> <p>1) 重篤な肝又は腎機能障害</p> <p>2) 下垂体機能不全又は副腎機能不全</p> <p>3) 下痢、嘔吐等の胃腸障害</p> <p>4) 飢餓状態、不規則な食事摂取</p> <p>5) 激しい筋肉運動</p> <p>6) 過度のアルコール摂取者</p> <p>7) 高齢者(「5. 高齢者への投与」の項参照)</p> <p>8) 血糖降下作用を増強する薬剤との併用(「3. 相互作用」の項参照)</p> <p>(3) 低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者（高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等）</p>
	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。本剤の皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。さらに、本剤の使用にあたっては、必ず添付の使用説明書を読むよう指導すること。また、すべての器具の安全な廃棄方法についても十分指導すること。</p> <p>(2) 2型糖尿病においては、急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行っただうえで適用を考慮すること。</p> <p>(3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態が続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰(中枢神経系の不可逆的障害、死亡等)をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること(「4. 副作用」の項参照)。</p> <p>(4) インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。 高血糖が無処置の状態が続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渇、頻尿、脱水、食欲減退、呼気のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるため、適切な処置を行うこと。</p> <p>(5) 他のインスリン製剤で肝機能障害があらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合はインスリン製剤を変更するなど適切な処置を行うこと。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。本剤の皮下からの吸収は、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。さらに、本剤の使用にあたっては、必ず添付の使用説明書を読むよう指導すること。また、すべての器具の安全な廃棄方法についても十分指導すること。</p> <p>(2) 投与を忘れた場合には、本剤の作用持続時間等の特徴から、気づいた時点で直ちに投与できるが、次の投与は8時間以上あけてから行い、その後は通常の時刻に投与するよう指導すること(【臨床成績】の項3参照)。</p> <p>(3) 2型糖尿病においては、急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行っただうえで適用を考慮すること。</p> <p>(4) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態が続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰(中枢神経系の不可逆的障害、死亡等)をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること(「4. 副作用」の項参照)。</p> <p>(5) インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。 高血糖が無処置の状態が続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渇、頻尿、脱水、食欲減退、呼気のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるため、適切な処置を行うこと。</p> <p>(6) 他のインスリン製剤で肝機能障害があらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合はインスリン製剤を変更するなど適切な処置を行うこと。</p>

一般的名称	インスリンアスパルト（遺伝子組換え）	インスリン グラルギン（遺伝子組換え）
販売名	ノボラピッド 30 ミックス注 フレックスペン/ ノボラピッド 30 ミックス注 ペンフィル	ランタス注 ソロスター/ランタス注 カート /ランタス注 オプチック/ランタス注 100 単位/mL
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) インスリン需要の変動が激しい患者</p> <p>1) 手術、外傷、感染症等の患者</p> <p>2) 妊婦（「6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照）</p> <p>(2) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態</p> <p>1) 重篤な肝又は腎機能障害</p> <p>2) 下垂体機能不全又は副腎機能不全</p> <p>3) 下痢、嘔吐、軽症胃アトニー等の胃腸障害</p> <p>4) 飢餓状態、不規則な食事摂取</p> <p>5) 激しい筋肉運動</p> <p>6) 過度のアルコール摂取者</p> <p>7) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）</p> <p>8) 血糖降下作用を増強する薬剤との併用（「3. 相互作用」の項参照）</p> <p>(3) 低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者（高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等）</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。</p> <p>(2) 急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行っただけで適用を考慮すること。</p> <p>(3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態が続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰（中枢神経系の不可逆的障害、死亡等）をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること（「4. 副作用」の項参照）。</p> <p>(4) インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。 高血糖が無処置の状態が続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渇、頻尿、脱水、食欲減退、呼気のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるため、適切な処置を行うこと。</p> <p>(5) 食物の吸収の遅延が予測される疾患のある患者や薬物療法中の患者への適用に際しては、本剤の作用発現が速いことを考慮すること。</p> <p>(6) 肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合はインスリン製剤を変更するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(7) 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) インスリン需要の変動が激しい患者</p> <p>1) 手術、外傷、感染症等の患者</p> <p>2) 妊婦〔「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕</p> <p>(2) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態</p> <p>1) 重篤な肝又は腎機能障害</p> <p>2) 下垂体機能不全又は副腎機能不全</p> <p>3) 下痢、嘔吐等の胃腸障害</p> <p>4) 飢餓状態、不規則な食事摂取</p> <p>5) 激しい筋肉運動</p> <p>6) 過度のアルコール摂取者</p> <p>7) 高齢者〔「5. 高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>8) 血糖降下作用を増強する薬剤との併用〔「3. 相互作用」の項参照〕</p> <p>(3) 低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者（高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等）</p> <p>(4) 自律神経障害のある患者〔低血糖の自覚症状が明確でないことがある。〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。</p> <p>(2) 2型糖尿病においては、急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行っただけで適用を考慮すること。</p> <p>(3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態が続くと重篤な転帰（死亡等）をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。〔「4. 副作用」の項参照〕</p> <p>(4) 本剤の作用は皮下に注射することにより、明らかなピークを示さず、ほぼ 24 時間持続する特徴を有することから、特に他のインスリン製剤からの切り替え時など、低血糖発現状態の変化に十分注意すること。〔【薬物動態】及び【薬効薬理】の項参照〕</p> <p>(5) インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。 高血糖が無処置の状態が続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渇、頻尿、脱水、食欲減退、呼気のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるため、適切な処置を行うこと。</p> <p>(6) 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害（主として有痛性）があらわれることがあるので注意すること。</p>

一般的名称	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）	インスリンデグルデク（遺伝子組換え）																																																																								
販売名	ライゾデグ配合注 フレックスタッチ/ ライゾデグ配合注 ペンフィル	トリーバ注 フレックスタッチ/ トリーバ注 ペンフィル																																																																								
使用上の注意	<p>(6) 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害(主として有痛性)があらわれることがあるので注意すること。</p> <p>(7) 本剤は無色澄明な液剤であるため、本剤と異なる作用動態を持つ無色澄明なインスリン製剤と間違えないよう患者に十分な指導を行うこと。</p>	<p>(7) 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害(主として有痛性)があらわれることがあるので注意すること。</p> <p>(8) 本剤は無色澄明な液剤であるため、速効型及び超速効型インスリン製剤と間違えないよう患者に十分な指導を行うこと。</p>																																																																								
2. 相互作用	<p>〔併用注意〕 併用に注意すること</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>糖尿病用薬 ビッグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン 分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害薬 GLP-1 受容体作動薬等</td> <td>血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること(「4.副作用」の項参照)。</td> <td>血糖降下作用が増強される。</td> </tr> <tr> <td>モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤</td> <td></td> <td>インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。</td> </tr> <tr> <td>三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩等</td> <td></td> <td>機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。</td> </tr> <tr> <td>サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド</td> <td></td> <td>糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。</td> </tr> <tr> <td>抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物</td> <td></td> <td>インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。</td> </tr> <tr> <td>β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ビンドロール</td> <td></td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム</td> <td></td> <td>機序不明</td> </tr> <tr> <td>クロラムフェニコール</td> <td></td> <td>機序不明</td> </tr> <tr> <td>ベザフィブラート</td> <td></td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>サルファ剤</td> <td></td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>シベンゾリン コハク酸塩 ジソピラミド ビルメノール塩酸水和物</td> <td></td> <td>インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	糖尿病用薬 ビッグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン 分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害薬 GLP-1 受容体作動薬等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること(「4.副作用」の項参照)。	血糖降下作用が増強される。	モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。	三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。	サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。	抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。	β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ビンドロール		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。	クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明	クロラムフェニコール		機序不明	ベザフィブラート		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。	サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。	シベンゾリン コハク酸塩 ジソピラミド ビルメノール塩酸水和物		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。	<p>〔併用注意〕 併用に注意すること</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>糖尿病用薬 ビッグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン 分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害薬 GLP-1 受容体作動薬等</td> <td>血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること(「4.副作用」の項参照)。</td> <td>血糖降下作用が増強される。</td> </tr> <tr> <td>モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤</td> <td></td> <td>インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。</td> </tr> <tr> <td>三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩等</td> <td></td> <td>機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。</td> </tr> <tr> <td>サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド</td> <td></td> <td>糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。</td> </tr> <tr> <td>抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物</td> <td></td> <td>インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。</td> </tr> <tr> <td>β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ビンドロール</td> <td></td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム</td> <td></td> <td>機序不明</td> </tr> <tr> <td>クロラムフェニコール</td> <td></td> <td>機序不明</td> </tr> <tr> <td>ベザフィブラート</td> <td></td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>サルファ剤</td> <td></td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ビルメノール塩酸水和物</td> <td></td> <td>インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	糖尿病用薬 ビッグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン 分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害薬 GLP-1 受容体作動薬等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること(「4.副作用」の項参照)。	血糖降下作用が増強される。	モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。	三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。	サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。	抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。	β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ビンドロール		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。	クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明	クロラムフェニコール		機序不明	ベザフィブラート		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。	サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。	シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ビルメノール塩酸水和物		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																																																								
糖尿病用薬 ビッグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン 分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害薬 GLP-1 受容体作動薬等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること(「4.副作用」の項参照)。	血糖降下作用が増強される。																																																																								
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。																																																																								
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。																																																																								
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。																																																																								
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。																																																																								
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ビンドロール		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。																																																																								
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明																																																																								
クロラムフェニコール		機序不明																																																																								
ベザフィブラート		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。																																																																								
サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。																																																																								
シベンゾリン コハク酸塩 ジソピラミド ビルメノール塩酸水和物		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。																																																																								
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																																																								
糖尿病用薬 ビッグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン 分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害薬 GLP-1 受容体作動薬等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること(「4.副作用」の項参照)。	血糖降下作用が増強される。																																																																								
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。																																																																								
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。																																																																								
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。																																																																								
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。																																																																								
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ビンドロール		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。																																																																								
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明																																																																								
クロラムフェニコール		機序不明																																																																								
ベザフィブラート		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。																																																																								
サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。																																																																								
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ビルメノール塩酸水和物		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。																																																																								

一般的名称	インスリン アスパルト (遺伝子組換え)	インスリン グラルギン (遺伝子組換え)																																																																		
販売名	ノボラピッド 30 ミックス注 フレックスペン/ ノボラピッド 30 ミックス注 ペンフィル	ランタス注 ソロスター/ランタス注 カート /ランタス注 オブチクリック/ランタス注 100 単位/mL																																																																		
使用上の注意	<p>化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害（主として有痛性）があらわれることがあるので注意すること。</p> <p>(8) 他のインスリン製剤から本剤への変更により、インスリン用量の変更が必要になる可能性がある。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヵ月間必要になることがある。</p> <p>3. 相互作用</p> <p>[併用注意] 併用に注意すること</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>糖尿病用薬 ビッグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン 分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP4阻害薬 GLP1受容体作動薬 等</td> <td>血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。</td> <td>血糖降下作用が増強される。</td> </tr> <tr> <td>モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤</td> <td>（「4. 副作用」の項参照）。</td> <td>インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。</td> </tr> <tr> <td>三環系抗うつ剤 ノルトリプチン塩酸塩 等</td> <td></td> <td>機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。</td> </tr> <tr> <td>サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド</td> <td></td> <td>糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。</td> </tr> <tr> <td>抗腫瘍剤 シクロホスファミド 水和物</td> <td></td> <td>インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td></td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム</td> <td></td> <td>機序不明</td> </tr> <tr> <td>クロラムフェニコール ベザフィブラート</td> <td></td> <td>機序不明</td> </tr> <tr> <td>サルファ剤</td> <td></td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>シベングリニコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩 水和物</td> <td></td> <td>インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	糖尿病用薬 ビッグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン 分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP4阻害薬 GLP1受容体作動薬 等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	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	（「4. 副作用」の項参照）。	インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。	三環系抗うつ剤 ノルトリプチン塩酸塩 等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。	サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。	抗腫瘍剤 シクロホスファミド 水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。	β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。	クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明	クロラムフェニコール ベザフィブラート		機序不明	サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。	シベングリニコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩 水和物		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。	<p>(7) 本剤は無色澄明な液剤であるため、速効型インスリン製剤又は超速効型インスリンアナログ製剤と間違えないよう患者に十分な指導を行うこと。</p> <p>3. 相互作用</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>糖尿病用薬 ビッグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン 分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP4阻害薬 GLP1受容体作動薬 等</td> <td>血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。</td> <td>血糖降下作用が増強される。</td> </tr> <tr> <td>モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤</td> <td>（「4. 副作用」の項参照）。</td> <td>インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。</td> </tr> <tr> <td>三環系抗うつ剤 ノルトリプチン塩酸塩 等</td> <td></td> <td>機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。</td> </tr> <tr> <td>サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド</td> <td></td> <td>糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。</td> </tr> <tr> <td>抗腫瘍剤 シクロホスファミド 水和物</td> <td></td> <td>インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。</td> </tr> <tr> <td>クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム</td> <td></td> <td>機序不明</td> </tr> <tr> <td>クロラムフェニコール サルファ剤</td> <td></td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>シベングリニコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩 水和物</td> <td></td> <td>インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。</td> </tr> <tr> <td>フィブラート系薬剤</td> <td></td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>レセルピン</td> <td></td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	糖尿病用薬 ビッグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン 分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP4阻害薬 GLP1受容体作動薬 等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	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	（「4. 副作用」の項参照）。	インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。	三環系抗うつ剤 ノルトリプチン塩酸塩 等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。	サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。	抗腫瘍剤 シクロホスファミド 水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。	クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明	クロラムフェニコール サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。	シベングリニコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩 水和物		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。	フィブラート系薬剤		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。	レセルピン		低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																																																		
糖尿病用薬 ビッグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン 分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP4阻害薬 GLP1受容体作動薬 等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	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	（「4. 副作用」の項参照）。	インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。																																																																		
三環系抗うつ剤 ノルトリプチン塩酸塩 等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。																																																																		
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。																																																																		
抗腫瘍剤 シクロホスファミド 水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。																																																																		
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。																																																																		
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明																																																																		
クロラムフェニコール ベザフィブラート		機序不明																																																																		
サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。																																																																		
シベングリニコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩 水和物		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。																																																																		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																																																		
糖尿病用薬 ビッグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン 分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP4阻害薬 GLP1受容体作動薬 等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	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	（「4. 副作用」の項参照）。	インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。																																																																		
三環系抗うつ剤 ノルトリプチン塩酸塩 等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。																																																																		
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。																																																																		
抗腫瘍剤 シクロホスファミド 水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。																																																																		
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明																																																																		
クロラムフェニコール サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。																																																																		
シベングリニコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩 水和物		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。																																																																		
フィブラート系薬剤		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。																																																																		
レセルピン		低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。																																																																		

一般的名称	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)			インスリンデグルデク (遺伝子組換え)																																																																																												
販売名	ライゾデグ配合注 フレックスタッチ/ ライゾデグ配合注 ペンフィル			トレシーバ注 フレックスタッチ/ トレシーバ注 ペンフィル																																																																																												
使用上の注意	<table border="1"> <tbody> <tr> <td data-bbox="272 479 480 622">チアジド系利尿剤 トリクロロ メチアジド シクロペンチアジド</td> <td data-bbox="480 479 608 622">血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある(「2. 重要な基本的注意」の項参照)。</td> <td data-bbox="608 479 863 622">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。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="272 622 480 766">副腎皮質ステロイド プレドニゾン トリアムシノロン</td> <td data-bbox="480 622 608 766">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。</td> <td data-bbox="608 622 863 766">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。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="272 766 480 990">ACTH テトラコサクチド 酢酸塩</td> <td data-bbox="480 766 608 990">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。</td> <td data-bbox="608 766 863 990">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。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="272 990 480 1050">アドレナリン</td> <td data-bbox="480 990 608 1050"></td> <td data-bbox="608 990 863 1050">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。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="272 1050 480 1111">グルカゴン</td> <td data-bbox="480 1050 608 1111"></td> <td data-bbox="608 1050 863 1111">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。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="272 1111 480 1214">甲状腺ホルモン レボチロキシン ナトリウム水和物 乾燥甲状腺</td> <td data-bbox="480 1111 608 1214"></td> <td data-bbox="608 1111 863 1214">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。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="272 1214 480 1274">成長ホルモン ソマトロピン</td> <td data-bbox="480 1214 608 1274"></td> <td data-bbox="608 1214 863 1274">抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="272 1274 480 1377">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</td> <td data-bbox="480 1274 608 1377"></td> <td data-bbox="608 1274 863 1377">末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="272 1377 480 1438">経口避妊薬 ニコチン酸</td> <td data-bbox="480 1377 608 1438"></td> <td data-bbox="608 1377 863 1438">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。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="272 1438 480 1498">濃グリセリン</td> <td data-bbox="480 1438 608 1498"></td> <td data-bbox="608 1438 863 1498">代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="272 1498 480 1559">イソニアジド</td> <td data-bbox="480 1498 608 1559"></td> <td data-bbox="608 1498 863 1559">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。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="272 1559 480 1619">ダナゾール</td> <td data-bbox="480 1559 608 1619"></td> <td data-bbox="608 1559 863 1619">インスリン抵抗性を増強するおそれがある。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="272 1619 480 1680">フェニトイン</td> <td data-bbox="480 1619 608 1680"></td> <td data-bbox="608 1619 863 1680">インスリン分泌抑制作用を有する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="272 1680 480 1792">蛋白同化ステロイド メスタノロン</td> <td data-bbox="480 1680 608 1792">血糖降下作用の増強による低血糖症状(「4. 副作用」の項参照)、又は減弱による高血糖症状(「2. 重要な基本的注意」の項参照)があらわれることがある。</td> <td data-bbox="608 1680 863 1792">機序不明</td> </tr> <tr> <td data-bbox="272 1792 480 2072">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</td> <td data-bbox="480 1792 608 2072">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。</td> <td data-bbox="608 1792 863 2072">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。</td> </tr> </tbody> </table>			チアジド系利尿剤 トリクロロ メチアジド シクロペンチアジド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある(「2. 重要な基本的注意」の項参照)。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。	副腎皮質ステロイド プレドニゾン トリアムシノロン	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	併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。	アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。	グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。	甲状腺ホルモン レボチロキシン ナトリウム水和物 乾燥甲状腺		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。	成長ホルモン ソマトロピン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。	卵胞ホルモン エチニルエスト ラジオール 結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。	経口避妊薬 ニコチン酸		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。	濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。	イソニアジド		炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。	ダナゾール		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。	フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。	蛋白同化ステロイド メスタノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状(「4. 副作用」の項参照)、又は減弱による高血糖症状(「2. 重要な基本的注意」の項参照)があらわれることがある。	機序不明	ソマトスタチン アナログ製剤 オクトレオチド 酢酸塩 ランレオチド酢酸塩	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。	<table border="1"> <tbody> <tr> <td data-bbox="863 479 1070 622">チアジド系利尿剤 トリクロロメチアジド シクロペンチアジド</td> <td data-bbox="1070 479 1198 622">血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある(「2. 重要な基本的注意」の項参照)。</td> <td data-bbox="1198 479 1458 622">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。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="863 622 1070 725">副腎皮質ステロイド プレドニゾン トリアムシノロン</td> <td data-bbox="1070 622 1198 725">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。</td> <td data-bbox="1198 622 1458 725">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。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="863 725 1070 918">ACTH テトラコサクチド 酢酸塩</td> <td data-bbox="1070 725 1198 918">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。</td> <td data-bbox="1198 725 1458 918">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。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="863 918 1070 978">アドレナリン</td> <td data-bbox="1070 918 1198 978"></td> <td data-bbox="1198 918 1458 978">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。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="863 978 1070 1039">グルカゴン</td> <td data-bbox="1070 978 1198 1039"></td> <td data-bbox="1198 978 1458 1039">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。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="863 1039 1070 1142">甲状腺ホルモン レボチロキシン ナトリウム水和物 乾燥甲状腺</td> <td data-bbox="1070 1039 1198 1142"></td> <td data-bbox="1198 1039 1458 1142">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。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="863 1142 1070 1202">成長ホルモン ソマトロピン</td> <td data-bbox="1070 1142 1198 1202"></td> <td data-bbox="1198 1142 1458 1202">抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="863 1202 1070 1305">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</td> <td data-bbox="1070 1202 1198 1305"></td> <td data-bbox="1198 1202 1458 1305">末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="863 1305 1070 1366">経口避妊薬 ニコチン酸</td> <td data-bbox="1070 1305 1198 1366"></td> <td data-bbox="1198 1305 1458 1366">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。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="863 1366 1070 1426">濃グリセリン</td> <td data-bbox="1070 1366 1198 1426"></td> <td data-bbox="1198 1366 1458 1426">代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="863 1426 1070 1487">イソニアジド</td> <td data-bbox="1070 1426 1198 1487"></td> <td data-bbox="1198 1426 1458 1487">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。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="863 1487 1070 1547">ダナゾール</td> <td data-bbox="1070 1487 1198 1547"></td> <td data-bbox="1198 1487 1458 1547">インスリン抵抗性を増強するおそれがある。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="863 1547 1070 1608">フェニトイン</td> <td data-bbox="1070 1547 1198 1608"></td> <td data-bbox="1198 1547 1458 1608">インスリン分泌抑制作用を有する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="863 1608 1070 1711">蛋白同化ステロイド メスタノロン</td> <td data-bbox="1070 1608 1198 1711">血糖降下作用の増強による低血糖症状(「4. 副作用」の項参照)、又は減弱による高血糖症状(「2. 重要な基本的注意」の項参照)があらわれることがある。</td> <td data-bbox="1198 1608 1458 1711">機序不明</td> </tr> <tr> <td data-bbox="863 1711 1070 2072">オクトレオチド</td> <td data-bbox="1070 1711 1198 2072">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。</td> <td data-bbox="1198 1711 1458 2072">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。</td> </tr> </tbody> </table>			チアジド系利尿剤 トリクロロメチアジド シクロペンチアジド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある(「2. 重要な基本的注意」の項参照)。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。	副腎皮質ステロイド プレドニゾン トリアムシノロン	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	併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。	アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。	グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。	甲状腺ホルモン レボチロキシン ナトリウム水和物 乾燥甲状腺		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。	成長ホルモン ソマトロピン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。	卵胞ホルモン エチニルエスト ラジオール 結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。	経口避妊薬 ニコチン酸		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。	濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。	イソニアジド		炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。	ダナゾール		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。	フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。	蛋白同化ステロイド メスタノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状(「4. 副作用」の項参照)、又は減弱による高血糖症状(「2. 重要な基本的注意」の項参照)があらわれることがある。	機序不明	オクトレオチド	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。
チアジド系利尿剤 トリクロロ メチアジド シクロペンチアジド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある(「2. 重要な基本的注意」の項参照)。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。																																																																																														
副腎皮質ステロイド プレドニゾン トリアムシノロン	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	併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。																																																																																														
アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。																																																																																														
グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。																																																																																														
甲状腺ホルモン レボチロキシン ナトリウム水和物 乾燥甲状腺		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。																																																																																														
成長ホルモン ソマトロピン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。																																																																																														
卵胞ホルモン エチニルエスト ラジオール 結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。																																																																																														
経口避妊薬 ニコチン酸		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。																																																																																														
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。																																																																																														
イソニアジド		炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。																																																																																														
ダナゾール		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。																																																																																														
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。																																																																																														
蛋白同化ステロイド メスタノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状(「4. 副作用」の項参照)、又は減弱による高血糖症状(「2. 重要な基本的注意」の項参照)があらわれることがある。	機序不明																																																																																														
ソマトスタチン アナログ製剤 オクトレオチド 酢酸塩 ランレオチド酢酸塩	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。																																																																																														
チアジド系利尿剤 トリクロロメチアジド シクロペンチアジド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある(「2. 重要な基本的注意」の項参照)。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。																																																																																														
副腎皮質ステロイド プレドニゾン トリアムシノロン	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	併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。																																																																																														
アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。																																																																																														
グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。																																																																																														
甲状腺ホルモン レボチロキシン ナトリウム水和物 乾燥甲状腺		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。																																																																																														
成長ホルモン ソマトロピン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。																																																																																														
卵胞ホルモン エチニルエスト ラジオール 結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。																																																																																														
経口避妊薬 ニコチン酸		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。																																																																																														
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。																																																																																														
イソニアジド		炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。																																																																																														
ダナゾール		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。																																																																																														
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。																																																																																														
蛋白同化ステロイド メスタノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状(「4. 副作用」の項参照)、又は減弱による高血糖症状(「2. 重要な基本的注意」の項参照)があらわれることがある。	機序不明																																																																																														
オクトレオチド	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。																																																																																														

一般的名称	インスリン アスパルト (遺伝子組換え)			インスリン グラルギン (遺伝子組換え)		
販売名	ノボラピッド 30 ミックス注 フレックスペン/ ノボラピッド 30 ミックス注 ペンフィル			ランタス注 ソロスター/ランタス注 カート /ランタス注 オプチック/ランタス注 100 単位/mL		
使用上の注意						
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド シクロペンチアジド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある (「2. 重要な基本的注意」の項参照)。	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。	チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド ループ利尿剤 フロセミド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。 [「2. 重要な基本的注意」の項参照] 併用	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。	
副腎皮質ステロイド プレドニゾン トリアムシノロン	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。	副腎皮質ステロイド プレドニゾン トリアムシノロン	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 蔗糖塩		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。	ACTH テトラコサクチド 蔗糖塩		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。	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。	グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。	
甲状腺ホルモン レボチロキシン ナトリウム水和物 乾燥甲状腺		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。	甲状腺ホルモン レボチロキシン ナトリウム水和物 乾燥甲状腺		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。	
成長ホルモン ソマトロピン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。	成長ホルモン ソマトロピン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。	
卵胞ホルモン エチニルエスト ラジオール 結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。	卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。	
経口避妊薬 ニコチン酸		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。	経口避妊薬 ニコチン酸		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。	
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。	濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。	
イソニアジド		炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。	イソニアジド		炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。	
ダナゾール		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。	ダナゾール		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。	
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。	フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。	
蛋白同化ステロイド メスタノロン オクトレオチド	血糖降下作用の増強による低血糖症状 (「4. 副作用」の項参照) 又は減弱による高血糖症状 (「2. 重要な基本的注意」の項参照) があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明 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。	プロセリン酢酸塩 フェノチアジン誘導体		機序不明 耐糖能を悪化させることがある。 機序不明であるが、動物実験 (ラット) において、インスリン分泌が低下したとの報告がある。	

一般的名称	インスリンデグレデク（遺伝子組換え） インスリンアスパルト（遺伝子組換え）	インスリンデグレデク（遺伝子組換え）
販売名	ライゾデグ配合注 フレックスタッチ/ ライゾデグ配合注 ペンフィル	トレシーバ注 フレックスタッチ/ トレシーバ注 ペンフィル
使用上の注意		
	<p>4. 副作用</p> <p>日本人が参加した臨床試験において、安全性評価対象症例 480 例中 45 例(9.4%)に 56 件の副作用(臨床検査値異常を含む)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、29 例(9.1%)に 37 件の副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。全集団における主な副作用は、糖尿病網膜症 7 例(1.5%)、体重増加 6 例(1.3%)、注射部位反応 3 例(0.6%)及び頭痛 3 例(0.6%)であった(承認時)。</p>	<p>4. 副作用</p> <p>日本人が参加した長期投与試験を含む臨床試験での安全性評価対象症例 640 例中 102 例（15.9%）に 170 件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。当該試験に参加した日本人症例 267 例においては、43 例（16.1%）に 61 件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。全集団における主な副作用は、重篤な低血糖 19 例（3.0%）、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪 13 例（2.0%）及び体重増加 11 例（1.7%）であった（承認時）。</p>

一般的名称	インスリンアスパルト（遺伝子組換え）	インスリン グラルギン（遺伝子組換え）													
販売名	ノボラピッド 30 ミックス注 フレックスペン/ ノボラピッド 30 ミックス注 ペンフィル	ランタス注 ソロスター/ランタス注 カート /ランタス注 オプチック/ランタス注 100 単位/mL													
使用上の注意	<p>4. 副作用</p> <p>国内で実施した臨床試験において、総症例 360 例中、本剤との関連性が疑われる副作用（臨床検査値異常を含む）が 200 例 1520 件（発現症例率 55.6%）認められた。このうち主なものは低血糖で、189 例 1461 件（発現症例率 52.5%）であった（承認時）。</p> <p>製造販売後調査において、総症例 3738 例中、本剤との関連性が疑われる副作用（臨床検査値異常を含む）が 521 例 1341 件（発現症例率 13.9%）認められた。主なものは低血糖症 491 例（13.1%）、高血糖 5 例（0.13%）、体重増加 4 例（0.11%）であった（再審査終了時）。</p>	<table border="1"> <tr> <td>蛋白同化ステロイド メスタノロン</td> <td rowspan="6">血糖降下作用の増強による低血糖症状 [「4. 副作用」の項参照]、又は減弱による高血糖症状 [「2. 重要な基本的注意」の項参照] があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。</td> <td>機序不明</td> </tr> <tr> <td>オクトレオチド</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>ペンタミジン イセチオン塩酸塩</td> <td>膵臓のβ細胞に作用し、初期に低血糖、それに引き続いて高血糖を起こすことがある。</td> </tr> <tr> <td>β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ビンドロール セリプロロール塩酸塩 等</td> <td>アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。また、インスリン感受性は薬剤により増強あるいは減弱することが報告されている。</td> </tr> <tr> <td>炭酸リチウム</td> <td>機序不明 インスリン分泌が減少したとの報告、逆に低血糖が発現したとの報告がある。</td> </tr> <tr> <td>クロニジン</td> <td>機序不明 血糖値が低下したとの報告、逆に血糖値を上昇させたとの報告がある。また、低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。</td> </tr> </table> <p>4. 副作用</p> <p>国内における長期投与試験を含む臨床試験での安全性評価対象症例 296 例中 33 例（11.1%）に 48 件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪 7 例（2.4%）、重篤な低血糖 2 例（0.7%）、注射部位疼痛 2 例（0.7%）であった。副作用の発現頻度は比較試験対照薬群と同程度であった。（承認時）</p>	蛋白同化ステロイド メスタノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状 [「4. 副作用」の項参照]、又は減弱による高血糖症状 [「2. 重要な基本的注意」の項参照] があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明	オクトレオチド	インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。	ペンタミジン イセチオン塩酸塩	膵臓のβ細胞に作用し、初期に低血糖、それに引き続いて高血糖を起こすことがある。	β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ビンドロール セリプロロール塩酸塩 等	アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。また、インスリン感受性は薬剤により増強あるいは減弱することが報告されている。	炭酸リチウム	機序不明 インスリン分泌が減少したとの報告、逆に低血糖が発現したとの報告がある。	クロニジン	機序不明 血糖値が低下したとの報告、逆に血糖値を上昇させたとの報告がある。また、低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
蛋白同化ステロイド メスタノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状 [「4. 副作用」の項参照]、又は減弱による高血糖症状 [「2. 重要な基本的注意」の項参照] があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明													
オクトレオチド		インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。													
ペンタミジン イセチオン塩酸塩		膵臓のβ細胞に作用し、初期に低血糖、それに引き続いて高血糖を起こすことがある。													
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ビンドロール セリプロロール塩酸塩 等		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。また、インスリン感受性は薬剤により増強あるいは減弱することが報告されている。													
炭酸リチウム		機序不明 インスリン分泌が減少したとの報告、逆に低血糖が発現したとの報告がある。													
クロニジン		機序不明 血糖値が低下したとの報告、逆に血糖値を上昇させたとの報告がある。また、低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。													

一般的名称	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)	インスリン デグルデク (遺伝子組換え)																																		
販売名	ライゾデグ配合注 フレックスタッチ/ ライゾデグ配合注 ペンフィル	トレシーバ注 フレックスタッチ/ トレシーバ注 ペンフィル																																		
使用上の注意	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 低血糖：低血糖(脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害(意識混濁、昏睡等)があらわれることがある。</p> <p>なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、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。</p> <p>低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。</p> <p>経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。</p> <p>低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、経過観察を継続して行うことが必要である。本剤の作用は持続的であるため、他の基礎インスリンの補充に用いる製剤と同様に、低血糖症状の回復が遅延するおそれがある。</p> <p>2) アナフィラキシーショック(頻度不明)：アナフィラキシーショック(呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹、血管神経性浮腫等)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">副作用発現頻度</th> </tr> <tr> <th>頻度不明</th> <th>0.5～5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td>アレルギー、蕁麻疹、そう痒感</td> <td></td> </tr> <tr> <td>神経系</td> <td></td> <td>頭痛</td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td></td> <td>糖尿病網膜症の顕在化又は増悪</td> </tr> <tr> <td>注射部位</td> <td>リポDESTロフィー(皮下脂肪の萎縮・肥厚等)</td> <td>注射部位反応<sup>(注)</sup>(疼痛、そう痒、硬結等)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 注射部位反応の症状の多くは軽度であり、治療の継続中に軽快又は消失している。</p>		副作用発現頻度		頻度不明	0.5～5%未満	過敏症	アレルギー、蕁麻疹、そう痒感		神経系		頭痛	眼		糖尿病網膜症の顕在化又は増悪	注射部位	リポDEST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、そう痒、硬結等)	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 低血糖 (脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害 (意識混濁、昏睡) 等) があらわれることがある。</p> <p>なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、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。</p> <p>低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。</p> <p>経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。</p> <p>低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、経過観察を継続して行うことが必要である。本剤の作用は持続的であるため、他の基礎インスリンの補充に用いる製剤と同様に、低血糖症状の回復が遅延するおそれがある。</p> <p>2) アナフィラキシーショック (頻度不明) アナフィラキシーショック (呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹、血管神経性浮腫等) を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">副作用発現頻度</th> </tr> <tr> <th>頻度不明</th> <th>0.5～5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td>アレルギー、蕁麻疹、そう痒感</td> <td></td> </tr> <tr> <td>神経系</td> <td></td> <td>頭痛、めまい</td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td></td> <td>糖尿病網膜症の顕在化又は増悪</td> </tr> <tr> <td>注射部位</td> <td>リポDESTロフィー(皮下脂肪の萎縮・肥厚等)</td> <td>注射部位反応<sup>(注)</sup>(疼痛、血腫、結節、熱感等)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 注射部位反応の症状の多くは軽度であり、治療の継続中に軽快又は消失している。</p>		副作用発現頻度		頻度不明	0.5～5%未満	過敏症	アレルギー、蕁麻疹、そう痒感		神経系		頭痛、めまい	眼		糖尿病網膜症の顕在化又は増悪	注射部位	リポDEST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、血腫、結節、熱感等)
	副作用発現頻度																																			
	頻度不明	0.5～5%未満																																		
過敏症	アレルギー、蕁麻疹、そう痒感																																			
神経系		頭痛																																		
眼		糖尿病網膜症の顕在化又は増悪																																		
注射部位	リポDEST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、そう痒、硬結等)																																		
	副作用発現頻度																																			
	頻度不明	0.5～5%未満																																		
過敏症	アレルギー、蕁麻疹、そう痒感																																			
神経系		頭痛、めまい																																		
眼		糖尿病網膜症の顕在化又は増悪																																		
注射部位	リポDEST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、血腫、結節、熱感等)																																		

一般的名称	インスリン アスパルト (遺伝子組換え)	インスリン グラルギン (遺伝子組換え)																																																														
販売名	ノボラピッド 30 ミックス注 フレックスペン/ ノボラピッド 30 ミックス注 ペンフィル	ランタス注 ソロスター/ランタス注 カート /ランタス注 オプチック/ランタス注 100 単位/mL																																																														
使用上の注意	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 低血糖 (脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害 (意識混濁、昏睡) 等) があらわれることがある。</p> <p>なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、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。</p> <p>低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。</p> <p>経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。</p> <p>低血糖は臨牀的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、経過観察を継続して行うことが必要である。</p> <p>2) アナフィラキシーショック (頻度不明) (呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹等)、血管神経性浮腫 (頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="3">副作用発現頻度</th> </tr> <tr> <th></th> <th>頻度不明</th> <th>0.1~5%未満</th> <th>0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td>血圧低下、そう痒感</td> <td>アレルギー</td> <td>発疹、蕁麻疹</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td></td> <td>肝機能障害</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>嘔吐、腹痛</td> <td></td> <td>食欲不振、嘔気</td> </tr> <tr> <td>神経系</td> <td>治療後神経障害 (主に有痛性)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td>糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、屈折異常、白内障</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>注射部位</td> <td>注射部位反応 (疼痛、発赤、腫脹、硬結、発疹、そう痒感等)</td> <td></td> <td>リポディストロフィー (皮下脂肪の萎縮・肥厚等)</td> </tr> <tr> <td>呼吸器系</td> <td>呼吸困難</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td></td> <td>血小板減少</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>発熱</td> <td>頭痛、体重増加</td> <td>倦怠感、多汗、めまい、振戦、空腹感、浮腫</td> </tr> </tbody> </table>		副作用発現頻度				頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満	過敏症	血圧低下、そう痒感	アレルギー	発疹、蕁麻疹	肝臓			肝機能障害	消化器	嘔吐、腹痛		食欲不振、嘔気	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、白内障			注射部位	注射部位反応 (疼痛、発赤、腫脹、硬結、発疹、そう痒感等)		リポディストロフィー (皮下脂肪の萎縮・肥厚等)	呼吸器系	呼吸困難			血液			血小板減少	その他	発熱	頭痛、体重増加	倦怠感、多汗、めまい、振戦、空腹感、浮腫	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 低血糖 (0.7%) …低血糖 (脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害 (意識混濁、昏睡) 等) があらわれることがある。</p> <p>なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、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。</p> <p>低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、α-グルコシダーゼ阻害剤 (アカルボース、ボグリボース等) との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。</p> <p>経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。</p> <p>低血糖は臨牀的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがある。また、本剤の作用は持続的であるため、経過観察を継続して行うことが必要である。</p> <p>2) ショック、アナフィラキシー様症状 (頻度不明<sup>(注)</sup>) ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、全身性皮膚反応、血管神経性浮腫、気管支痙攣、低血圧等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>注) 海外で自発報告されている副作用のため頻度不明。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>頻度不明<sup>(注)</sup></th> <th>0.1~5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td>蕁麻疹、発疹、そう痒感</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>肝機能異常 (AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td></td> <td>糖尿病網膜症の顕在化又は増悪</td> </tr> <tr> <td>注射部位</td> <td>発赤、蕁麻疹、腫脹、炎症、リポディストロフィー (皮下脂肪の萎縮・肥厚等)</td> <td>浮腫、疼痛、そう痒感、硬結</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>ナトリウム貯留、浮腫</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 自発報告を含む副作用のため頻度不明。</p>		頻度不明 <sup>(注)</sup>	0.1~5%未満	過敏症	蕁麻疹、発疹、そう痒感		肝臓	肝機能異常 (AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等)		眼		糖尿病網膜症の顕在化又は増悪	注射部位	発赤、蕁麻疹、腫脹、炎症、リポディストロフィー (皮下脂肪の萎縮・肥厚等)	浮腫、疼痛、そう痒感、硬結	その他	ナトリウム貯留、浮腫	
	副作用発現頻度																																																															
	頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満																																																													
過敏症	血圧低下、そう痒感	アレルギー	発疹、蕁麻疹																																																													
肝臓			肝機能障害																																																													
消化器	嘔吐、腹痛		食欲不振、嘔気																																																													
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、白内障																																																															
注射部位	注射部位反応 (疼痛、発赤、腫脹、硬結、発疹、そう痒感等)		リポディストロフィー (皮下脂肪の萎縮・肥厚等)																																																													
呼吸器系	呼吸困難																																																															
血液			血小板減少																																																													
その他	発熱	頭痛、体重増加	倦怠感、多汗、めまい、振戦、空腹感、浮腫																																																													
	頻度不明 <sup>(注)</sup>	0.1~5%未満																																																														
過敏症	蕁麻疹、発疹、そう痒感																																																															
肝臓	肝機能異常 (AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等)																																																															
眼		糖尿病網膜症の顕在化又は増悪																																																														
注射部位	発赤、蕁麻疹、腫脹、炎症、リポディストロフィー (皮下脂肪の萎縮・肥厚等)	浮腫、疼痛、そう痒感、硬結																																																														
その他	ナトリウム貯留、浮腫																																																															

一般的名称	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）	インスリンデグルデク（遺伝子組換え）
販売名	ライゾデグ配合注 フレックスタッチ/ ライゾデグ配合注 ペンフィル	トレシーバ注 フレックスタッチ/ トレシーバ注 ペンフィル
使用上の注意	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、低血糖が起りやすいので、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、低血糖が起りやすいので、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。
	6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるよう指導すること。	6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるよう指導すること。妊娠中、周産期、授乳期にはインスリンの需要量が増加しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。
	7. 小児等への投与 小児における有効性及び安全性は確立していない。	7. 小児等への投与 小児における有効性及び安全性は確立していない。
	8. 過量投与 (1) 徴候・症状 低血糖が起こることがある（「2.重要な基本的注意」の項(3)及び「4.副作用」の項参照）。 (2) 処置 低血糖の起こる時間はインスリンの種類、量等により異なるため、低血糖が発現しやすい時間帯に特に経過を観察し、適切な処置を行うこと（「4.副作用」の項参照）。	8. 過量投与 (1) 徴候・症状 低血糖が起こることがある（「2.重要な基本的注意」の項(4)及び「4.副作用」の項参照）。 (2) 処置 低血糖の起こる時間はインスリンの種類、量等により異なるため、低血糖が発現しやすい時間帯に特に経過を観察し、適切な処置を行うこと（「4.副作用」の項参照）。
使用上の注意 (プレフィルド製剤での比較)	9. 適用上の注意 (1) 投与時 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) 保存時 使用中は冷蔵庫に入れず、室温に保管し、4週間以内に使用すること。残った場合は廃棄すること。 (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。 (4) 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、その中で注射場所を毎回変えること。前回の注射場所より 2~3cm 離して注射すること。	9. 適用上の注意 (1) 投与時 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) 保存時 使用中は冷蔵庫に入れず、室温に保管し、8週間以内に使用すること。残った場合は廃棄すること。 (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。 (4) 投与部位 皮下注射は、大腿、上腕、腹部に行う。同じ部位に注射を行う場合は、その中で注射場所を毎回変えること。前回の注射場所より 2~3cm 離して注射すること。

一般的名称	インスリンアスパルト（遺伝子組換え）	インスリン グラルギン（遺伝子組換え）
販売名	ノボラピッド 30 ミックス注 フレックスペン/ ノボラピッド 30 ミックス注 ペンフィル	ランタス注 ソロスター/ランタス注 カート /ランタス注 オプチクリック/ランタス注 100 単位/mL
使用上の注意	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、低血糖が起りやすいので、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、低血糖が起りやすいので、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるよう指導すること。	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるよう指導すること。妊娠中、周産期、授乳期にはインスリンの需要量が増加しやすいので、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。
	7. 小児等への投与 本剤の小児に対する安全性は確立していない。成長及び活動性に依りてインスリンの需要量が増加するので、定期的に検査を行うなどして投与すること。	7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない。〔国内では使用経験がない。【臨床成績】の項 4. 参照〕
	8. 過量投与 (1) 徴候・症状 低血糖が起こることがある（「2. 重要な基本的注意」の項 (3) 及び「4. 副作用」の項参照）。 (2) 処置 低血糖の起こる時間はインスリンの種類、量等により異なるため、低血糖が発現しやすい時間帯に特に経過を観察し、適切な処置を行うこと（「4. 副作用」の項参照）。	8. 過量投与 (1) 徴候・症状 低血糖が起こることがある。〔「2. 重要な基本的注意」の項 (3) 及び「4. 副作用」の項参照〕 (2) 処置 以下を参考に、速やかに適切な処置を行うこと。〔「4. 副作用」の項参照〕 1) ショ糖を経口摂取する。ただし、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤を併用中の場合は、必ずブドウ糖を経口摂取すること。 2) ブドウ糖を静脈内投与する。 3) グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与する。
使用上の注意 (プレフィルド製剤での比較)	9. 適用上の注意 (1) 投与時 本剤は懸濁製剤であるので、次の手順で十分に混和し均一にした後、使用すること。 ・新しいフレックスペンを使用する場合は、フレックスペンを室温に戻し、図 1 のようにフレックスペンを手のひらにはさんで往復 10 回以上水平に転がす。次に図 2 のようにインスリンカートリッジ内のガラス球が両端まで上下するように、往復 10 回以上振ること。液が均一に白く濁るまで、上記の懸濁操作を繰り返し行うこと。 ・2 回目以降は、投与前ごとに図 2 のように、インスリンカートリッジ内のガラス球が両端まで上下するように、往復 10 回以上液が均一に白く濁るまで振ること。上記操作で不十分な場合は、図 1（省略）と図 2（省略）の懸濁操作を繰り返し行うこと。 (2) 保存時 使用中は冷蔵庫に入れず、室温に保管し、4 週間以内に使用すること。	9. 適用上の注意 (1) 投与時 1) 本剤の使用にあたっては、必ず添付の取扱説明書を読むこと。 2) 本剤は JIS T3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて使用すること。 3) 本剤と A 型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。 4) 本剤は他のインスリン製剤との混合により、濁りが生じたり、本剤の作用時間や効果が変化する可能性があるため、本剤のカートリッジにインスリン製剤を補充したり、他のインスリン製剤と混合しないこと。 5) 本剤のカートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられた場合、又は液が変色した場合は使用しないこと。 6) 本剤のカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。 7) 1 本を複数の患者に使用しないこと。

一般的名称	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)	インスリン デグルデク (遺伝子組換え)
販売名	ライゾデグ配合注 フレックスタッチ/ ライゾデグ配合注 ペンフィル	トレシーバ注 フレックスタッチ/ トレシーバ注 ペンフィル
使用上の注意 (プレフィルド製剤での比較)	<p>(5) その他</p> <p>1) 本剤は JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて使用すること。[本剤は A 型専用注射針との適合性の確認をペンニードルで行っている。]</p> <p>2) 本剤と A 型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。</p> <p>3) インスリンカートリッジにインスリン製剤を補充してはならない。</p> <p>4) 注射後、注射針は廃棄すること。注射針は毎回新しいものを、必ず注射直前に取り付けること。</p> <p>5) 液に濁りが生じたり、変色している場合は、使用しないこと。</p> <p>6) インスリンカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。</p> <p>7) 1 本のフレックスタッチを複数の患者に使用しないこと。</p>	<p>(5) その他</p> <p>1) 本剤は JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて使用すること。 [本剤は A 型専用注射針との適合性の確認をペンニードルで行っている。]</p> <p>2) 本剤と A 型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。</p> <p>3) インスリンカートリッジにインスリン製剤を補充してはならない。</p> <p>4) 注射後、注射針は廃棄すること。注射針は毎回新しいものを、必ず注射直前に取り付けること。</p> <p>5) 液に濁りが生じたり、変色している場合は、使用しないこと。</p> <p>6) インスリンカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。</p> <p>7) 1 本のフレックスタッチを複数の患者に使用しないこと。</p>
使用上の注意	<p>10. その他の注意</p> <p>(1) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。</p> <p>(2) ピオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。</p>	<p>10. その他の注意</p> <p>(1) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。</p> <p>(2) ピオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。</p>
添付文書の作成/改訂年月日	—	—
備考		

一般的名称	インスリンアスパルト（遺伝子組換え）	インスリン グラルギン（遺伝子組換え）
販売名	ノボラピッド 30 ミックス注 フレックスペン/ ノボラピッド 30 ミックス注 ペンフィル	ランタス注 ソロスター/ランタス注 カート /ランタス注 オプチクリック/ランタス注 100 単位/mL
使用上の注意 (プレフィルド製剤での比較)	<p>(3) 投与経路 静脈内に投与しないこと。ただし、皮下注射したとき、まれに注射針が血管内に入り、注射後直ちに低血糖があらわれることがあるので注意すること。</p> <p>(4) 投与部位 皮下注射は、上腕、大腿、腹部、臀部等に行う。投与部位により吸収速度が異なるので部位を決め、その中で注射場所を毎回変えること。前回の注射場所より 2～3cm 離して注射すること。</p> <p>(5) その他 1) 本剤の使用にあたっては、必ず添付の使用説明書を読むこと。 2) 本剤は JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて使用すること。 [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。] 3) 本剤と A 型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。 4) 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。 5) 十分混和しても、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。このような場合は使用しないこと。 6) インスリンカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。 7) 1 本のフレックスペンを複数の患者に使用しないこと。</p>	<p>(2) 投与部位 皮下注射は、上腕部、大腿部、腹部、腰部等に行うが、同一部位内で投与する場合は前回の注射場所より 2～3cm 離して注射すること。</p> <p>(3) 投与経路 静脈内に投与しないこと。ただし、皮下注射したとき、まれに注射針が血管内に入り、注射後直ちに低血糖があらわれることがあるので注意すること。</p> <p>(4) 保存時 1) 使用前は凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。 2) 使用中は本剤を冷蔵庫に保存しないこと。 3) 使用開始後は、遮光して室温保存すること。</p> <p>(5) 使用開始後の使用期限 使用開始後 4 週間を超えたものは使用しないこと。 [使用時の安定性試験に基づく。]</p>
使用上の注意	<p>10. その他の注意 (1) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起りやすいとの報告がある。 (2) ピオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。</p>	<p>10. その他の注意 (1) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起りやすいとの報告がある。 (2) ピオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。</p>
添付文書の作成/改訂年月日	2011 年 9 月改訂(第 10 版)	2012 年 10 月改訂 (第 6 版)
備考		

ライゾデグ配合注 フレックスタッチ  
ライゾデグ配合注 ペンフィル

## 1.8 添付文書（案）

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

## 目次

	ページ
目次.....	2
表目次.....	3
略語一覧.....	4
1.8.1 概観.....	5
1.8.2 効能又は効果、及びその設定根拠.....	9
1.8.2.1 効能又は効果.....	9
1.8.2.2 設定根拠.....	9
1.8.2.2.1 2型糖尿病患者を対象とした IDegAsp の1日1回投与方法.....	10
1.8.2.2.2 2型糖尿病患者を対象とした IDegAsp の1日2回投与方法.....	11
1.8.2.2.3 IDegAsp の長期投与による安全性.....	12
1.8.3. 用法及び用量、ならびにその設定根拠.....	13
1.8.3.1 用法及び用量.....	13
1.8.3.2 設定根拠.....	13
1.8.3.2.1 投与方法.....	13
1.8.3.2.1.1 投与タイミング.....	14
1.8.3.2.2 インスリン投与量.....	15
1.8.3.2.2.1 初期用量.....	15
1.8.3.2.2.2 維持用量.....	18
1.8.3.3 用法・用量に関連して考慮すべき事項.....	20
1.8.3.3.1 他のインスリン製剤から切り替える際の注意.....	20
1.8.3.3.2 インスリン以外の糖尿病用薬からの切り替え、及び他の糖尿病用薬と併用する際の注意.....	21
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	22
1.8.5 添付文書（案）.....	29

## 表目次

	ページ
表 1.8. 1-1 「効能又は効果」、「用法及び用量」及び「用法及び用量に関連する使用上の注意」の設定に用いた国内外の臨床試験 .....	6
表 1.8. 2-1 3896 試験の結果の要約 .....	11
表 1.8. 2-2 3597 試験の結果の要約 .....	12
表 1.8. 3-1 投与タイミング (3896 試験) .....	14
表 1.8. 3-2 試験開始前及びベースラインにおける 1 日総インスリン投与量 (単位) (Basal インスリン又は混合型インスリン/自己混合インスリンから切り替えた被験者) (3597 試験) .....	17
表 1.8. 3-3 試験開始前及びベースラインにおける 1 日総インスリン投与量 (単位) (3570 試験) .....	17
表 1.8. 3-4 投与終了時のインスリン及び 1 日総インスリンの投与量の分布 - 安全性解析対象 (3896 試験) .....	19
表 1.8. 3-5 日本人集団における投与終了時のインスリン及び 1 日総インスリンの投与量の分布 - 安全性解析対象 (3597 試験) .....	19

## 略語一覧

ACTH	:	adrenocorticotrophic hormone (副腎皮質刺激ホルモン)
$\alpha$ -GI	:	alpha-glucosidase inhibitor ( $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬)
BIAsp 30	:	biphasic insulin aspart 30 (二相性インスリン アスパルト 30)
BID	:	twice daily (1日2回投与)
CCDS	:	company core data sheet
DPP-4	:	dipeptidyl peptidase-4 (ジペプチジルペプチダーゼ-4)
GLP-1	:	glucagon-like peptide-1 (グルカゴン様ペプチド-1)
HbA1c	:	glycosylated haemoglobin A1c (グリコヘモグロビン A1c)
IAsp	:	insulin aspart (インスリン アスパルト)
IDeg	:	insulin degludec (インスリン デグルデク)
IDegAsp	:	insulin degludec/insulin aspart (インスリン デグルデク/インスリン アスパルト)
IDet	:	insulin detemir (インスリン デテミル)
IGlar	:	insulin glargine (インスリン グラルギン)
JIS	:	Japanese Industrial Standards (日本工業規格)
MAO	:	monoamine oxidase (モノアミノオキシダーゼ)
OD	:	once daily (1日1回投与)
PMDA	:	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (医薬品医療機器総合機構)
$t_{1/2}$	:	half-life (半減期)
s.c.	:	subcutaneous(ly) (皮下投与)
SU	:	sulphonylurea (スルホニル尿素)

### 1.8.1. 概観

「効能又は効果」、「用法及び用量」及び「使用上の注意」は、国内外の臨床試験成績、Company Core Data Sheet (CCDS) 及び市販されているインスリン製剤の添付文書を参考に、「医療用医薬品添付文書の記載要領について（1997年4月25日付、薬発第606号厚生省薬務局長通知）」及び「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について（1997年4月25日付、薬発第607号厚生省薬務局長通知）」に準拠し、設定した。

インスリンデグルデク/インスリンアスパルト (IDegAsp) の「効能又は効果」、「用法及び用量」及び「使用上の注意」の設定にあたり使用した臨床試験は、承認申請のための評価試験である臨床薬理試験2試験（1983試験及び1996試験）、第2相探索的試験1試験（3570試験）、第3相検証的試験2試験（3896試験及び3597試験）である。また、グローバル開発プログラムに含まれる日本人が参加していない試験の結果のうち、日本人で検討していない、1型糖尿病患者におけるIDegAspの使用に関するデータ（3594/3645試験）及び2型糖尿病患者におけるBasalインスリン製剤の1日1回投与からIDegAspの1日1回投与への切り替えに関するデータ（3593試験）を、参考資料として本書に提示する。

IDegAspの長期投与時の安全性の評価においては、有効成分であるインスリンデグルデク (IDeg) の長期投与試験（3585/3725試験）及びインスリンアスパルト (IAsp) の臨床使用経験で得られたデータを用いた。IAsp (IDegAspのBolus画分) は、日本でノボラピッド注として発売されてから10年以上が経過しており、2010年12月24日に発出された通知「新医薬品の再審査結果平成22年度（その3）について（薬食審査発1224第4号）」からも、ノボラピッド注の長期投与時の安全性は確立されていると考えられる。

さらに、アジア各国間でIDeg (IDegAspのBasal画分) の薬物動態プロファイルが同様であるか及び民族的な違いがあるかを検討するために、IDegの第3相検証的試験（3586試験）における母集団薬物動態解析の結果を用いた。

表 1.8. 1-1 「効能又は効果」、「用法及び用量」及び「用法及び用量に関連する使用上の注意」の設定に用いた国内外の臨床試験

試験 ID	試験の目的/デザイン	用法・用量	被験者数 (FAS)	期間	実施国
<b>臨床薬理試験</b>					
NN5401-1983	日本人 1 型糖尿病患者を対象とした、IDegAsp 及び BIAsp 30 の薬物動態及び薬力学的作用を検討した、無作為割り付け、1 施設、二重盲検、単回投与、2 期クロスオーバー試験	単回投与 IDegAsp : 0.5 単位/kg BIAsp 30 : 0.5 単位/kg	21 例の日本人 1 型糖尿病患者 (クロスオーバー)	単回投与 × 2 期	日本
NN1250-1996	日本人 1 型糖尿病患者を対象とした、定常状態における IDeg 及び IDet の薬力学的作用及び薬物動態を検討した、無作為割り付け、1 施設、二重盲検、反復投与、2 期クロスオーバー試験	反復投与 IDeg : 0.4 単位/kg IDet : 0.4 単位/kg	22 例の日本人 1 型糖尿病患者 (クロスオーバー)	6 日間 × 2 期	日本
<b>探索的試験</b>					
NN5401-3570	2 型糖尿病患者を対象とした、IDegAsp と BIAsp 30 (いずれも 1 日 2 回) の安全性を比較検討した、6 週間、無作為割り付け、多施設共同、非盲検、並行群間、探索的試験	1 日 2 回 (Treat to target) IDegAsp BIAsp 30 (朝食時、夕食時)	63 例の日本人 2 型糖尿病患者 - IDegAsp : 32 例 - BIAsp 30 : 31 例	6 週間	日本
<b>検証的試験</b>					
NN5401-3896	インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象とした、経口糖尿病薬併用/非併用下での IDegAsp と IGlax (いずれも 1 日 1 回) の有効性及び安全性を比較検討した、日本における、26 週間、無作為割り付け、非盲検、多施設共同、treat-to-target、並行群間比較試験	IDegAsp : 1 日 1 回 (摂取量の最も多い食事時) (Treat to target) IGlax : 1 日 1 回 (日本において承認されている用法・用量) (Treat to target)  ± 1 剤又は 2 剤の経口糖尿病薬 (SU 薬、DPP-4 阻害薬及びグリニド薬を除く)	296 例の 2 型糖尿病患者 - IDegAsp : 147 例 - IGlax : 149 例	26 週間	日本

試験 ID	試験の目的/デザイン	用法・用量	被験者数 (FAS)	期間	実施国
NN5401-3597	2型糖尿病患者を対象とした、メトホルミン併用/非併用下での IDegAsp と BIAsp 30 (いずれも 1 日 2 回) の有効性及び安全性を比較検討した、26 週間、無作為割り付け、非盲検、多国籍 (アジア共同治験)、多施設共同、treat-to-target、並行群間比較試験	IDegAsp BIAsp 30 (朝食前、夕食前)  1 日 2 回 (Treat to target) ± メトホルミン	422 例の 2 型糖尿病患者  - IDegAsp : 280 例 - BIAsp 30 : 142 例	26 週間	日本、韓国、香港、マレーシア、台湾
<b>母集団薬物動態解析 (IDeg を用いた検証的試験)</b>					
NN1250-3586*	より厳格な治療が適するインスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象とした、経口糖尿病薬を併用した IDeg と IGlax (いずれも 1 日 1 回) の有効性及び安全性を比較検討した、26 週間、無作為割り付け、非盲検、多国籍 (アジア共同治験)、多施設共同、treat-to-target、並行群間比較試験	IDeg : 1 日 1 回投与 (夕食開始時~就寝時投与) (Treat to target)  IGlax : 1 日 1 回投与 (承認されている用法・用量) (Treat to target)  α-グルコシダーゼ阻害薬の併用/非併用下での SU 薬/グリニド薬又はメトホルミンの単独療法又は併用療法	435 例の 2 型糖尿病患者  - IDeg : 289 例 - IGlax : 146 例	26 週間	香港、日本、マレーシア、韓国、タイ、台湾
<b>IDeg の長期投与時の有効性及び安全性を検討するための試験</b>					
NN1250-3585/3725	1 型糖尿病患者を対象とした、IAsp (食事時) を用いた Basal-Bolus 療法における IDeg と IDet の有効性及び安全性を比較検討した、無作為割り付け、非盲検、多国籍、多施設共同、treat-to-target、並行群間比較試験 3725 試験 : 3585 試験の延長試験	Basal-Bolus 療法  IDeg : 1 日 1 回投与 (夕食開始時~就寝時投与) (Treat to target)  IDet : 1 日 1 回投与 <sup>#</sup> (夕食開始時~就寝時投与) (Treat to target)	455 例の 1 型糖尿病患者  - IDeg : 302 例 - IDet : 153 例	26 週間 + 26 週間 (延長期間)	ブラジル、フィンランド、インド、イタリア、日本、マケドニア、英国
<b>参考試験 (グローバル開発プログラムに含まれる日本人が参加していない試験)</b>					
NN5401-3593	経口糖尿病薬と Basal インスリン製剤 (1 日 1 回投与) の併用療法で十分な血糖コントロールが得られていない 2 型糖尿病患者を対象とした、経口糖尿病薬併用下での IDegAsp と IGlax (いずれも 1 日 1 回投与) の有効性及び安全性を比較検討した、無作為割り付け、非盲検、多国籍、多施設共同、treat-to-target、並行群間比較試験	IDegAsp : 1 日 1 回投与 (夕食時又は摂取量の最も多い食事時) (Treat to target)  IGlax : 1 日 1 回投与 (承認用法・用量に従う) (Treat to target)  メトホルミン ± ピオグリタゾン ± DPP-4 阻害薬	463 例の 2 型糖尿病患者  - IDegAsp : 230 例 - IGlax : 233 例	26 週間	クロアチア、フランス、インド、ポーランド、南アフリカ、韓国、スウェーデン、トルコ、米国

試験 ID	試験の目的/デザイン	用法・用量	被験者数 (FAS)	期間	実施国
NN5401-3594/3645	1型糖尿病患者を対象とした、IDegAspを投与しない食事時に IAspを併用した IDegAspの1日1回投与及び IDetと IAsp(食事時)を用いた Basal-Bolus療法の有効性及び安全性を比較検討した、無作為割り付け(2:1)、非盲検、多国籍、多施設共同、treat-to-targetによる2群(実薬対照)、並行群間比較試験 3645試験: 3594試験の延長試験	IDegAsp: 1日1回投与(いずれかの食事時) + IAsp: インスリンの投与が必要となる残りの食事時(IDegAspを投与しない食事時) (Treat to target)  IDet: 1日1回投与又は2回投与 + IAsp: インスリンの投与が必要となる食事時 (Treat to target)	548例の1型糖尿病患者 - IDegAsp: 366例 - IDet: 182例	26週間 + 26週間(延長期間)	オーストラリア、デンマーク、ポーランド、フランス、イスラエル、ルーマニア、ロシア連邦、英国、米国

$\alpha$ -GI =  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬, BIAsp 30 = 二相性インスリンアスパルト 30, DPP-4 = ジペプチジルペプチダーゼ-4, IDeg = インスリンデグルデク, IDegAsp = インスリンデグルデク/インスリンアスパルト, IDet = インスリンデテミル, IGlar = インスリン グラルギン, FAS = full analysis set

\*: 3586試験は、アジア人被験者における母集団薬物動態解析を含む検証的試験である。母集団薬物動態解析の項目のみを IDegAsp の評価に用いた。

#: 投与後8週以降に適切な血糖コントロールが得られなかった場合に IDet を1日2回投与に変更することが可能であった。

## 1.8.2. 効能又は効果、及びその設定根拠

### 1.8.2.1 効能又は効果

インスリン療法が適応となる糖尿病
------------------

### 1.8.2.2 設定根拠

IDegAspの有効性及び安全性は、2型糖尿病患者を対象とした検証的試験2試験（インスリン治療歴のない被験者を対象とした3896試験及びインスリンで治療中の被験者を対象とした3597試験）において評価した。3896試験は日本で実施され、3597試験はアジア共同治験として実施された。被験者集団には、現行の治療で十分な血糖コントロールが得られておらず、IDegAspを用いて厳格な治療を実施することが適していると考えられる一般的な2型糖尿病患者が選択された。

日本人1型糖尿病患者において、IDegAspのデータは得られていない。グローバル開発プログラムでは、IDegAspと食事時のIAspによる併用療法が、1型糖尿病患者で検討され（3594/3645試験）、IDegAspの1日1回投与に加えて残りの食事時にIAspを投与する投与法が、IDetとすべての食事時にIAspを投与する投与法と同様に有効であったことが示された。さらに、この試験で安全性について特に問題となる所見はみられなかった。1型糖尿病は、膵β細胞の破壊を特徴とし、生命維持のためにインスリン治療が必要であり、日本人及びコーカシアンの1型糖尿病の病態は同様である。また、Basalインスリン及びBolusインスリンは共に、個々の血糖コントロールの状況に応じて投与量の調節を行うため、3594/3645試験で検討した治療法は、各地域間又は地域内での差による影響を受けにくいと考えられることから、日本人以外の1型糖尿病患者を対象として実施した国際共同治験により、日本人1型糖尿病患者におけるIDegAspの有効性と安全性を評価することは可能と判断した。

上記の2つの検証的試験（3896試験及び3597試験）の主要目的は、2型糖尿病患者を対象として、グリコヘモグロビンA1c（HbA1c）のベースラインから投与後26週までの変化量を指標とした血糖コントロールについて、IDegAspの有効性を検証することであった。これは、HbA1cのベースラインから投与終了時までの変化量を、IDegAspと対照薬（それぞれIGlar及びBIAsp 30）間で比較することによって行われた。

IDegAspは、1日1回（3896試験）又は1日2回（3597試験）で投与された。3896試験において、IDegAspは摂取量の最も多い食事時（例えば、夕食時）に1日1回投与され、試験期間を通して同じ食事時に投与することとした。対照薬であるIGlarは、国内の承認用法（朝食前又は就寝前、毎日一定）に従って1日1回投与された。3597試験において、IDegAsp及び対照薬であるBIAsp 30は、1日2回、朝食時及び夕食時に投与された。IGlarは、1日1回投与法で承認され、広く使用されていること、ならびに有効性及び安全性のプロファイルがよく知られていることから、1日1回投与を行う対照薬として適切であると考えた。また、BIAsp 30は通常1日2回投与法で承認され、世界中で最も広く用いら

れている混合型インスリンであり、BIAsp 30 が Basal 画分及び IDegAsp と同じ Bolus 画分 (IAsp) を含有することから、1 日 2 回投与を行う対照薬として適切であると考えた。

経口糖尿病薬と併用した場合の IDegAsp の有効性及び安全性を、3896 試験及び 3597 試験で検討した。3896 試験において、被験者は、SU 薬、ジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) 阻害薬及びグリニド薬を除く経口糖尿病薬による治療を継続することが認められていた。なお、継続する薬剤は 2 剤までとし、試験期間中の経口糖尿病薬の投与量及び投与回数は、無作為割り付け前と同じにすることとした。3597 試験では、被験者は併用薬としてメトホルミンを使用することが認められていた。試験開始前にメトホルミンで治療されていた被験者は、試験期間中も試験開始前と同じ 1 日投与量で継続投与するよう指示された。

3597 試験はアジア共同治験として実施されたため、「国際共同治験に関する基本的な考え方について (平成 19 年 9 月 28 日付、薬食審査発第 0928010 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)」に従って、日本人集団と全集団の有効性及び安全性における一貫性を検討した。その結果、日本人集団と全集団の有効性及び安全性に一貫性が確認された (すなわち、3597 試験は、国際共同治験の要求事項を満たしていた) ことから、全集団の結果を日本人に外挿することは可能であると考えられた [詳細は、[Module 2.7.3.3.3.1](#) (有効性) 及び [Module 2.7.4.5.1](#) (安全性) を参照のこと]。また、3597 試験に参加したアジア人の 2 型糖尿病患者間で、IDegAsp の薬物動態プロファイルの類似性を検討するために、IDegAsp 製剤の Basal 画分である IDeg の薬理学的プロファイルを、日本人及びコーカシアンの 1 型糖尿病患者間で検討した (1993 試験及び 1996 試験)。その結果、薬理学的プロファイルは、日本人及びコーカシアンの 1 型糖尿病患者間で同様であることが示された。さらに、IDeg を用いた検証的試験 (3586 試験 : 2 型糖尿病患者対象) において、母集団薬物動態解析が実施された。IDeg の薬物動態プロファイルは、IDegAsp 製剤において IAsp と組み合わせた場合でも影響を受けないため、日本人と他のアジア人の間で、IDegAsp 製剤の Basal 画分 (IDeg) の薬物動態プロファイルを比較するにあたって、IDeg の母集団薬物動態解析の結果を利用することは適切と考えられた。母集団薬物動態解析の結果、IDeg の薬物動態プロファイルは、アジア人の 2 型糖尿病患者間で同様であることが示された (詳細は、[Module 2.7.2](#) を参照のこと)。また、IAsp の薬物動態プロファイルについて、日本人と他のアジア人の間で明らかな違いは認められていない。

IDegAsp の長期投与時の安全性については、PMDA より、それぞれの画分 (IDeg 及び IAsp) の長期安全性データに基づいて評価することが可能であるとの助言を得た。

#### 1.8.2.2.1 2 型糖尿病患者を対象とした IDegAsp の 1 日 1 回投与法

3896 試験において、IDegAsp の 1 日 1 回投与は HbA1c を指標とした血糖コントロールを効果的に改善し、IDegAsp の IGlax に対する非劣性が検証された。さらに、投与後 26 週における HbA1c は IGlax 投

与群と比較して IDegAsp 投与群で有意に低かった（群差の点推定値：-0.28%）。低血糖の発現がなく HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合は、IGlar 投与群と比較して IDegAsp 投与群で統計的に有意に高かった（IDegAsp 投与群：43.3%、IGlar 投与群：25.0%）。空腹時血糖値の低下量は両群で同様であった。夕食時の食後血糖増加量が小さいことについて、IGlar 投与群に対する IDegAsp 投与群の優越性が示された。確定低血糖（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）及び確定夜間低血糖の患者あたりの年間発現件数は、IGlar 投与群と比較して IDegAsp 投与群で少なかった。

有害事象及びその他の安全性評価項目に、投与群間で明らかな違いは認められなかった（詳細は、Module 2.7.3 及び Module 2.7.4 を参照のこと）。

表 1.8. 2-1 3896 試験の結果の要約

	IDegAsp			IGlar			差 (IDegAsp-IGlar) 推定値 [95%信頼区間]
	N	投与 終了時	変化量	N	投与 終了時	変化量	
HbA1c (%)	147	6.96	-1.35	149	7.29	-1.22	-0.28 [-0.46; -0.10]
空腹時血糖値 (mg/dL)	147	102.90	-58.52	149	100.25	-63.43	2.77 [-5.24; 10.77]
	患者あたりの年間発現件数 (件/人・年)						比 (IDegAsp/IGlar) 推定値 [95%信頼区間]
確定低血糖	147	1.91		149	2.71		0.73[ 0.50 ; 1.08]
確定夜間低血糖	147	0.39		149	0.53		0.75 [ 0.34 ; 1.64]

#### 1.8.2.2.2 2型糖尿病患者を対象とした IDegAsp の 1日2回投与方法

3597 試験において、HbA1c を指標とした血糖コントロールについて、IDegAsp の BIAsp 30 に対する非劣性が検証された。空腹時血糖値の低下量については、IDegAsp の BIAsp 30 に対する優越性が示された。投与後 26 週における確定低血糖の患者あたりの年間発現件数は、両群で同様であった。確定夜間低血糖の患者あたりの年間発現件数は、BIAsp 30 投与群と比較して IDegAsp 投与群で 33%少なかった。

有害事象及びその他の安全性評価項目に、投与群間で明らかな違いは認められなかった。

日本人患者においても、本剤は HbA1c 及び空腹時血糖値を指標とした血糖コントロールを改善した。低血糖の患者あたりの年間発現件数は、両群で同様であった。確定夜間低血糖の患者あたりの年間発現件数は、BIAsp 30 投与群と比較して IDegAsp 投与群で統計的に有意に少なかった（詳細は、Module 2.7.3 及び Module 2.7.4 を参照のこと）。

表 1.8. 2-2 3597 試験の結果の要約

		IDegAsp			BIAsp 30			差 (IDegAsp-BIAsp 30) 推定値 [95%信頼区間]
		N	投与 終了時	変化量	N	投与 終了時	変化量	
HbA1c (%)	全集団	280	7.07	-1.38	142	7.02	-1.42	0.05[-0.10 ; 0.20]
	日本人	118	6.94	-1.40	60	7.08	-1.29	-0.13[-0.31 ; 0.04]
空腹時血糖値 (mg/dL)	全集団	280	97.19	-45.89	141	116.30	-26.56	-19.15 [-25.69 ; -12.62]
	日本人	118	94.23	-52.39	60	121.80	-29.01	-26.97 [-35.71 ; -18.22]
		患者あたりの年間発現件数 (件/人・年)						比 (IDegAsp/BIAsp 30) 推定値 [95%信頼区間]
確定低血糖	全集団	279	9.56		141	9.52		1.00 [0.76 ; 1.32]
	日本人	118	9.07		60	9.47		1.06 [0.69 ; 1.64]
確定夜間低血糖	全集団	279	1.11		141	1.55		0.67 [0.43 ; 1.06]
	日本人	118	0.77		60	1.62		0.44 [0.20 ; 0.99]

### 1.8.2.2.3 IDegAsp の長期投与による安全性

IDegAsp の長期投与時の安全性については、それぞれの画分 (IDeg 及び IAsp) の長期安全性データに基づいて評価した。

PMDA の助言に従い、IDeg (IDegAsp の Basal 画分) を日本人 100 例以上で 1 年間以上、長期投与した時の安全性を検討することとした。この目的で実施した、3585/3725 試験 [1 型糖尿病患者を対象とした、Basal-Bolus 療法 (食事時に IAsp を投与) における IDeg と IDet の有効性及び安全性の比較試験] の投与期間は 52 週間であった。一方、IAsp (IDegAsp の Bolus 画分) は、日本でノボラピッド注として発売されてから 10 年以上が経過しており、IAsp の再審査報告書によれば、再審査期間である 8 年間 (2001 年 10 月 2 日～2009 年 10 月 1 日) の曝露被験者数は 1551449 例と推定されている。2010 年 12 月 24 日に発出された通知「新医薬品の再審査結果 平成 22 年度 (その 3) について (薬食審査発 1224 第 4 号)」からも、ノボラピッド注の長期投与時の安全性は確立されていると考えられた。また、グローバル開発プログラムの、日本人が参加していない、1 型糖尿病患者を対象とした臨床試験 (3594/3645 試験、52 週間投与、IAsp を併用した IDegAsp の 1 日 1 回投与) において、IDegAsp の長期安全性データが得られている。

このように、IDegAsp の検証的試験 (3896 試験及び 3597 試験)、IDeg の長期投与時の安全性評価結果 (3585/3725 試験に基づく) 及びその他日本人が参加したすべての臨床試験ならびに IAsp の長期安全性データの結果から、IDegAsp はインスリン療法が適応となる糖尿病患者に有用であると判断された。

### 1.8.3. 用法及び用量、ならびにその設定根拠

#### 1.8.3.1 用法及び用量

##### ライゾデグ配合注 フレックスタッチ<sup>1)</sup>

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。

##### ライゾデグ配合注 ペンフィル<sup>2)</sup>

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、専用のインスリンペン型注入器を用いて皮下注射する。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。

1) ライゾデグ配合注 フレックスタッチは、予めカートリッジが注入器に装着されたプレフィルド製剤である。

2) ライゾデグ配合注 ペンフィルは、カートリッジ製剤である。

#### 1.8.3.2 設定根拠

##### 1.8.3.2.1 投与方法

IDegAsp は、IAsp による超速効型の作用と IDeg による平坦な持効型の作用を1つの製剤の中に併せ持ち、注射後の食事に伴うインスリン必要量及び24時間の基礎インスリン必要量を1回の注射で補充することができる。

3896 試験では、インスリン治療歴のない2型糖尿病患者を対象として、IDegAsp の1日1回投与方法によるインスリン導入について検討した。本試験において、IDegAsp の1日1回投与により、IGlar の1日1回投与と比較して、より良い血糖コントロール（HbA1c を指標）が得られた。HbA1c における投与群間差は統計的及び臨床的に有意であり、IDegAsp の1日1回投与のIGlar の1日1回投与に対する非劣性が検証されたことに加え、IGlar の1日1回投与に対する優越性も示された。本試験の結果から、IDegAsp は食事時のインスリンだけではなく、基礎インスリンの必要量を補充できるインスリン製剤であり、インスリン導入に使用可能であると考えられた。インスリンの1日1回又は2回投与により十分な血糖コントロールが得られていない2型糖尿病患者を対象とした3597 試験において、IDegAsp の1日2回投与は、BIAsp 30 の1日2回投与と同様に26週間投与後の血糖コントロール（HbA1c を指標）を効果的に改善した（BIAsp 30 に対する非劣性が検証された）。また、空腹時血糖値の低下に関して、

BIAsp 30 の 1 日 2 回投与に対する IDegAsp の 1 日 2 回投与の優越性が示された。これらのいずれの試験においても、安全性上の問題は認められなかった。

以上の結果から、IDegAsp の 1 日 1 回又は 2 回投与による治療は、経口糖尿病薬により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、及び市販されている混合型インスリン、持効型インスリン又は NPH インスリンの 1 日 1 回又は 2 回投与により治療されている 2 型糖尿病患者にとって有用となることが期待される。

### 1.8.3.2.1.1 投与タイミング

IDegAsp は超速効型インスリンである IAsp を含有することから、食直前に投与しなければならない。

3896 試験において、IDegAsp は 1 日 1 回、食事量の最も多い食事の直前に投与された。22 例 (15%) が朝食時に、6 例 (4%) が昼食時に、118 例 (81%) が夕食時に IDegAsp を投与した (表 1.8.3-1)。

表 1.8.3-1 投与タイミング (3896 試験)

	IDegAsp OD N (%)	IGlar OD N (%)	Total N (%)
Number of Subjects	147	149	296
Time of Dosing			
N	146 (100.0)	149 (100.0)	295 (100.0)
Before Breakfast	22 ( 15.1)	49 ( 32.9)	71 ( 24.1)
Before Lunch	6 ( 4.1)	0 ( 0.0)	6 ( 2.0)
Before Main Evening Meal	118 ( 80.8)	1 ( 0.7)	119 ( 40.3)
Before Bedtime	0 ( 0.0)	99 ( 66.4)	99 ( 33.6)

N: Number of Subjects

%: Proportion of Subjects

Time of dosing was recorded at visit 3 (week 1). Subject ID 447001 in IDegAsp OD discontinued the trial before visit 3 and time of dosing for this subject was missing.

投与終了時の HbA1c は、朝食時に IDegAsp を 1 日 1 回投与した被験者 (6.81%)、昼食時に IDegAsp を 1 日 1 回投与した被験者 (6.98%) 及び夕食時に IDegAsp を 1 日 1 回投与した被験者 (6.98%) で同様であった。また、確定低血糖の単位時間あたりの年間発現件数について、朝食時、昼食時及び夕食時に IDegAsp を 1 日 1 回投与した被験者間で、臨床的に意味のある違いは認められなかった。

以上のことから、IDegAsp の 1 日 1 回投与は、患者の食習慣に基づいて主たる食事 (朝食、昼食、夕食のうち、食事量の最も多い食事) の直前に投与することができるが、通常、毎日同じ食事時に投与すべきである。

IDegAsp の 1 日 2 回投与に関しては、3597 試験の結果に基づいて、朝食及び夕食直前に投与することが適切である。

### 1.8.3.2.2 インスリン投与量

臨床現場において、インスリン投与量は、血糖コントロール及び低血糖のリスクのバランスを考慮して個々の必要量に基づいて決定される。同じ血糖コントロールを得るために必要なインスリン投与量は、被験者個々で大きく異なるため、有効性について用量反応は検討されなかった。

IDegAsp の推奨用法・用量は、検証的試験（3896 試験及び 3597 試験）、探索的試験（3570 試験）及びその他の臨床薬理試験で得られた投与に関する結果に基づいて設定された。IDegAsp の推奨用法・用量に関する主な結果及び結論について、以下に記載する。さらに、グローバル開発プログラムで得られた結果のうち、日本の推奨用法・用量を支持する情報についてあわせて記載する。推奨用法・用量に関連する詳細な結果は、[Module 2.7.3.4](#) を参照のこと。

市販されている混合型インスリン製剤 [3597 試験の対照薬である BIAsp 30（日本における販売名：ノボラピッド 30 ミックス注）を含む] 及び持効型インスリン製剤の推奨初期用量及び維持用量は、それぞれ 4～20 単位及び 4～80 単位である。本剤の推奨用量は、上述の臨床試験の結果に基づき、かつ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。

#### 1.8.3.2.2.1 初期用量

##### インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者における初期用量（3896 試験）

3896 試験で、インスリン治療歴のない被験者においては、IDegAsp を 1 日 1 回、食事量の最も多い食事時に 10 単位（本試験の推奨開始時用量）から投与を開始することとした。平均開始時用量は、IDegAsp 投与群で 8 単位（最小値～最大値：2～14 単位、中央値：10 単位）、IGlar 投与群で 9 単位（最小値～最大値：0～12 単位、中央値：10 単位）であった。IDegAsp 投与群の大部分の被験者（95% 以上）が、市販されている混合型インスリン製剤（例、BIAsp 30）及び持効型インスリン製剤（IDet 及び IGlar）における推奨初期投与量（4～20 単位）で開始した。確定低血糖の単位時間あたりの年間発現件数は、最初の 1 ヶ月で、残りの期間と比較して少なかった。IDegAsp 投与群において、確定夜間低血糖は最初の 1 ヶ月に報告されなかった。このことは、IDegAsp の 1 日 1 回投与がインスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者において、4～20 単位で安全に開始できることを支持している。

以上のことから、IDegAsp の推奨初期用量は、市販されている混合型インスリン製剤（例、BIAsp 30）及び持効型インスリン製剤（IDet 及び IGlar）と同じで良いと考えられた。

##### 他のインスリン製剤からの切り替え時の初期用量（3597 試験、3570 試験、3593 試験及び 3594 試験）

他のインスリンを用いた治療から IDegAsp への切り替えは、以下の試験で検討された。

- Basal インスリンの 1 日 1 回又は 1 日 2 回投与から IDegAsp の 1 日 2 回投与への切り替え (3597 試験)
- 混合型インスリン/自己混合インスリンの 1 日 1 回又は 1 日 2 回投与から IDegAsp の 1 日 2 回投与への切り替え (3597 試験)
- 持効型/中間型インスリン又は混合型インスリンの 1 日 2 回投与から IDegAsp の 1 日 2 回投与への切り替え (3570 試験)
- Basal インスリン 1 日 1 回投与から IDegAsp の 1 日 1 回投与への切り替え (3593 試験、参考資料)
- Basal-Bolus 療法又は混合型インスリン/自己混合インスリンの治療から IDegAsp の 1 日 1 回投与と残りの食事時に IAsp を併用する治療への切り替え (3594/3645 試験、参考資料)

3597 試験では、Basal インスリン、混合型インスリン又は自己混合インスリンによる治療から切り替えを行う被験者は、これまでの 1 日総インスリン投与量と同量で IDegAsp 又は BIAsp 30 に切り替えることとした (1 対 1 での用量切り替え)。

インスリンで治療中の被験者を対象とした 3597 試験では、1 対 1 での用量切り替え (同量切り替え) が行われ、約 30% の被験者が Basal インスリンの 1 日 1 回又は 2 回投与から IDegAsp の 1 日 2 回投与へ、約 70% の被験者が混合型インスリン/自己混合インスリンの 1 日 1 回又は 2 回投与から IDegAsp の 1 日 2 回投与へ切り替えを行った。1 日 1 回投与から 1 日 2 回投与への切り替えにあたっては、個々の必要量に基づいて、投与量の分割が行われた。1 対 1 での用量切り替え (同量切り替え) について、Basal インスリンからの切り替え及び混合型インスリン/自己混合インスリンからの切り替えのいずれにおいても、遵守状況は良好であった (Module 2.7.3.4.1.2 を参照)。混合型インスリン/自己混合インスリンから IDegAsp の 1 日 2 回投与に切り替えた被験者における、確定低血糖及び確定夜間低血糖の単位時間あたりの年間発現件数は、最初の 1 ヶ月及び残りの期間で同様であった。一方、Basal インスリンから IDegAsp の 1 日 2 回投与に切り替えた比較的少数の被験者における確定低血糖の単位時間あたりの年間発現件数は、全期間と比較して最初の 1 ヶ月でやや高かった (Module 2.7.3、表 2.7.3.4-5)。しかしながら、報告件数が少なかったことを考慮すると、この結果は偶然みられたものである可能性が考えられた。なお、夜間低血糖では同様の傾向はみられなかった。これらのことは、IDegAsp の 1 日 2 回投与が、Basal インスリン及び混合型インスリン/自己混合インスリンの 1 日 1 回又は 2 回投与からの 1 対 1 での用量切り替え (同量切り替え) で安全に開始できることを支持している。また、このことは、前治療のインスリンの種類が IDegAsp 又は BIAsp 30 の 1 日 2 回投与への切り替え直後の低血糖の発現に影響しないことを示した探索的試験の結果 (3570 試験：詳細は Module 2.7.3.4.1.2 を参照) によっても支持された。

日本人集団においても、開始時用量は試験開始前の投与量と同様であり、1 対 1 での用量切り替え (同量切り替え) に大きな逸脱はみられなかった。

3597 試験での試験開始前及びベースラインのインスリン投与量を表 1.8. 3-2 に示す。

表 1.8. 3-2 試験開始前及びベースラインにおける 1 日総インスリン投与量（単位）（Basal インスリン又は混合型インスリン/自己混合インスリンから切り替えた被験者）（3597 試験）

	Pre-trial				Baseline			
	N	Mean	Median	Min-Max	N	Mean	Median	Min-Max
<b>Entire population</b>								
Basal Insulin Users	81	26.9	24.0	8.0-75.0	81	26.2	22.0	8.0-75.0
Premix/Self-mix Users	195	42.8	38.0	7.0-135.0	192	41.5	38.0	7.0-135.0
<b>Japanese subgroup</b>								
Basal Insulin Users	39	21.5	16.0	8.0-54.0	39	21.0	16.0	8.0-60.0
Premix/Self-mix Users	79	31.3	26.0	7.0-131.0	78	30.5	26.5	7.0-100.0

これらのデータは、探索的試験（3570 試験）の結果からも支持された。3570 試験では、無作為割り付け時に治療開始前の 1 日総インスリン投与量と同量で試験薬による治療を開始した。1 日総インスリン投与量は、ほぼ同用量で分割された。治療開始前のインスリン治療は、60%を超える被験者が混合型ヒトインスリンを、約 25%の被験者が混合型インスリンアナログを用いていた。被験者の多くが、治療開始前のインスリン投与から IDegAsp の 1 日 2 回投与へほぼ同量で切り替えた（Module 2.7.3、付録 2.7.3.6.2、表 2.7.3.6-74 を参照）。治療開始前のインスリン（持効型インスリンアナログ/中間型インスリン又は混合型インスリン/混合型インスリンアナログ）の違いが、IDegAsp 又は BIAsp 30 の 1 日 2 回投与へ切り替え後の低血糖の発現に影響を及ぼしたとは考えられなかった。なお、本試験では、治療開始前に持効型インスリンアナログ/中間型インスリンを用いていた被験者は少なかった。

3570 試験での試験開始前及びベースラインのインスリン投与量を表 1.8. 3-3 に示す。

表 1.8. 3-3 試験開始前及びベースラインにおける 1 日総インスリン投与量（単位）（3570 試験）

Screening			Baseline		
N	Mean	Median	N	Mean	Median
32	11.4	12.0	32	11.4	11.0

グローバル臨床開発プログラムに含まれる、日本人で検討していない、2 型糖尿病患者における Basal インスリン製剤の 1 日 1 回投与から IDegAsp の 1 日 1 回投与への切り替えに関するデータ（3593 試験）及び 1 型糖尿病患者における IDegAsp の使用に関するデータ（3594/3645 試験）を、参考として以下に提示する。

インスリンで治療中の2型糖尿病患者を対象とした3593試験では、非日本人被験者において、Basalインスリンの1日1回投与からIDegAspの1日1回投与への1対1での用量切り替え（同量切り替え）が行われた。本試験において、確定低血糖及び確定夜間低血糖の単位時間あたりの年間発現件数が、最初の1ヵ月で残りの期間と比較して少なかったことから、1対1での用量切り替え（同量切り替え）が安全であることが示された（Module 2.7.3、付録2.7.3.6.2、表2.7.3.6-76及び表2.7.3.6-77を参照）。

非日本人の1型糖尿病患者を対象とした3594試験では、約90%の被験者が試験開始前にBasal-Bolus療法を、約10%の被験者が混合型インスリンによる治療を実施していた。IDegAspの1日1回投与に加え、残りの食事時にIAspを投与する投与方法への切り替えにおいて、1対1での用量切り替え（同量切り替え）の遵守状況は良好であった。IDegAsp投与群において、確定低血糖の単位時間あたりの年間発現件数は、最初の1ヵ月で残りの期間と比較してわずかに多かったが、IDet投与群の全期間の単位時間あたりの年間発現件数と同程度であった。確定夜間低血糖の単位時間あたりの年間発現件数はIDet投与群と比較してIDegAsp投与群で、最初の1ヵ月及び全期間で少なかった。このことは、1型糖尿病患者において、Basal-Bolus療法又は混合型インスリンによる治療からIDegAspの1日1回投与に加え、残りの食事時にIAspを投与する投与方法へ、同じ1日総インスリン投与量で安全に切り替えられることを支持している。非日本人を対象とした本試験に基づく、IDegAspの推奨初期投与量は、1日総インスリン投与量の60～70%であり、投与開始後、投与量は個々に調節される。

さらに、3585試験（日本人1型糖尿病患者を含む、Basal-Bolus療法を実施したIDegの試験）では、投与後26週時点での日本人集団におけるIDeg投与群のBasalインスリンとBolusインスリン（IAsp）の投与量の割合（単位/kgに基づく）が、Basalインスリン36%、Bolusインスリン64%であった。このことから、食事時に速効型/超速効型インスリンを併用した場合、日本人1型糖尿病患者におけるIDegAspの推奨初期投与量は、1日総インスリン投与量の50～60%であり、投与開始後、投与量は個々に調整されると考えられる。

以上より、IDegAspの投与を開始するにあたり、1日1回及び2回のいずれにおいても、1対1での用量切り替え（同量切り替え）が可能である。IDegAspの推奨初期用量は、市販されている混合型インスリン製剤（例、BIAsp 30）及び持効型インスリン製剤の推奨初期用量と同様でよいと考えられた。

#### 1.8.3.2.2.2 維持用量

3896試験では、大部分の被験者（IDegAsp投与群及びIGlar投与群のいずれにおいても99%）において、1日総インスリン投与量は、市販されている混合型インスリン製剤（例、BIAsp 30）及び持効型インスリン製剤（IDet及びIGlar）における最大維持用量である80単位以下であった（表1.8.3-4）。3597試験では、多くの被験者（IDegAsp投与群：80%、BIAsp 30投与群：71%）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。本試験の日本人集団では、大部分の被験者（IDegAsp投与

群：93%、BIAsp 30 投与群：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 (表 1.8.3-5)。

表 1.8.3-4 投与終了時のインスリン及び 1 日総インスリンの投与量の分布 - 安全性解析対象 (3896 試験)

	IDegAsp OD		IGlar OD		Total	
	N	%	N	%	N	%
Visit 28 (Week 26) (LOCF)						
N	147	(100.0)	149	(100.0)	296	(100.0)
0 <= <= 10 Units	13	(8.8)	7	(4.7)	20	(6.8)
10 < <= 20 Units	34	(23.1)	50	(33.6)	84	(28.4)
20 < <= 30 Units	43	(29.3)	40	(26.8)	83	(28.0)
30 < <= 40 Units	31	(21.1)	20	(13.4)	51	(17.2)
40 < <= 50 Units	14	(9.5)	18	(12.1)	32	(10.8)
50 < <= 60 Units	8	(5.4)	7	(4.7)	15	(5.1)
60 < <= 70 Units	3	(2.0)	5	(3.4)	8	(2.7)
70 < <= 80 Units	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.3)
80 < <= 90 Units	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
90 < <= 100 Units	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
100 < <= 110 Units	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
110 < <= 120 Units	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.3)

N = Number of Subjects

表 1.8.3-5 日本人集団における投与終了時のインスリン及び 1 日総インスリンの投与量の分布- 安全性解析対象 (3597 試験)

	IDegAsp BID		BIAsp 30 BID		Total	
	N	%	N	%	N	%
Visit 28 (Week 26) (LOCF)						
N	117	(100.0)	60	(100.0)	177	(100.0)
0 <= <= 10 Units	3	(2.6)	1	(1.7)	4	(2.3)
10 < <= 20 Units	23	(19.7)	12	(20.0)	35	(19.8)
20 < <= 30 Units	25	(21.4)	7	(11.7)	32	(18.1)
30 < <= 40 Units	23	(19.7)	14	(23.3)	37	(20.9)
40 < <= 50 Units	22	(18.8)	6	(10.0)	28	(15.8)
50 < <= 60 Units	7	(6.0)	4	(6.7)	11	(6.2)
60 < <= 70 Units	3	(2.6)	8	(13.3)	11	(6.2)
70 < <= 80 Units	3	(2.6)	2	(3.3)	5	(2.8)
80 < <= 90 Units	1	(0.9)	2	(3.3)	3	(1.7)
90 < <= 100 Units	2	(1.7)	2	(3.3)	4	(2.3)
100 < <= 110 Units	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.1)
110 < <= 120 Units	2	(1.7)	2	(3.3)	4	(2.3)
120 < <= 130 Units	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
130 < <= 140 Units	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
140 < <= 150 Units	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
150 < <= 160 Units	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
160 < <= 170 Units	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
170 < <= 180 Units	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
180 < <= 190 Units	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
190 < <= 200 Units	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
200 < <= 210 Units	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
210 < <= 220 Units	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
220 < <= 230 Units	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.6)

N = Number of Subjects

以上のことから、IDegAsp の推奨維持用量は、市販されている混合型インスリン製剤 (例、BIAsp 30) 及び持効型インスリン製剤 (IDet 及び IGlar) と同様に 4~80 単位と設定することが妥当であると

考えられた。しかしながら、一部の被験者〔3597試験、IDeg投与群の6.8%（8例）〕で1日総インスリン投与量が80単位を超えたことから、「用法及び用量」の項に「但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。」と記載することとした。

### 1.8.3.3 用法・用量に関連して考慮すべき事項

#### 1.8.3.3.1 他のインスリン製剤から切り替える際の注意

他のインスリン製剤からIDegAspへ切り替える際の注意として、以下の記載を「用法及び用量に関連する使用上の注意」に含めた。

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(【薬物動態】及び【臨床成績】の項参照)。

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/self-mixed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IDegAspの1日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。さらに、グローバルの検証的試験(3593試験及び3594/3645試験)の結果から、2型糖尿病患者におけるBasalインスリンの1日1回投与からIDegAspの1日1回投与への切り替え及び1型糖尿病患者におけるBasal-Bolus療法及び混合型インスリン/self-mixedインスリンからIDegAspの1日1回投与への切り替えは、安全性が高いものであることが示唆された。

したがって、他のインスリン製剤からの切り替えに関して、前述のような注意を「用法及び用量に関連する使用上の注意」に記載することとした。

非日本人1型糖尿病患者を対象として実施した、Basal-Bolus療法又は混合型インスリン/自己混合インスリンの治療からIDegAspの1日1回投与と残りの食事時にIAspを併用する治療への切り替えを検討した3594/3645試験の成績は、参考として添付文書の【臨床成績】の項に示した。

### 1.8.3.3.2 インスリン以外の糖尿病用薬からの切り替え、及び他の糖尿病用薬と併用する際の注意

インスリン以外の糖尿病用薬からの切り替え、及び他の糖尿病用薬と併用する際の注意として、以下の記載を「用法・用量に関連する使用上の注意」に含めた。

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（【薬物動態】及び【臨床成績】の項参照）。

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 IDegAsp1 日 1 回投与を推奨用量 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。

以上のことから、上述のような注意を「用法及び用量に関連する使用上の注意」に記載することとした。

## 1.8.4. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
<p><b>&lt;効能・効果に関連する使用上の注意&gt;</b>            糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。            糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)があることに留意すること。</p> <p><b>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;</b></p> <p>(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(【薬物動態】の項参照)。</p> <p>(2) 適用にあたっては、本剤の作用時間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。</p> <p>(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。</p> <p>(4) 糖尿病性昏睡、急性感染症、手術等緊急の場合は、本剤のみで処置することは適当でなく、速効型インスリン製剤を使用すること。</p> <p>(5) 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(【薬物動態】及び【臨床成績】の項参照)。</p> <p>(6) 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(【薬物動態】及び【臨床成績】の項参照)。</p> <p>(7) 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。            併用するインスリン又は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。</p> <p><b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b></p> <p>1. 低血糖症状を呈している患者            2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p><b>【使用上の注意】</b></p> <p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1)インスリン需要の変動が激しい患者            1)手術、外傷、感染症等の患者            2)妊婦(「6.妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照)</p> <p>(2)次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態            1)重篤な肝又は腎機能障害            2)下垂体機能不全又は副腎機能不全</p>	<p>医師の注意を喚起するため、既承認のインスリン製剤の添付文書に記載されている「使用上の注意」を参考に設定した。</p> <p>(1)(2) 本剤の薬物動態及び薬力学的作用プロファイルに基づき設定した。</p> <p>(3) <a href="#">1.8.3.2.1.1</a> 参照。</p> <p>(4) 本剤の薬物動態及び薬力学的作用プロファイルに基づき設定した。</p> <p>(5) <a href="#">1.8.3.3.1</a> 参照。</p> <p>(6) <a href="#">1.8.3.3.2</a> 参照。</p> <p>(7) インスリン療法では血糖コントロールを十分にモニタリングする必要がある。インスリン製剤や他の糖尿病薬と併用する場合、過量投与により低血糖が発現することがある。そのような場合には、低血糖の発現時期を考慮して、本剤又は他の薬剤の投与量の調整する必要があるため、設定した。</p> <p>2001年8月21日厚生労働省医薬安全局安全対策課「インスリン製剤に関する事務連絡」に基づき、既承認のインスリン製剤の添付文書に記載されている「使用上の注意」を参考に設定した。</p> <p>左記の患者においては本剤を慎重に投与すべきであると考えられるため、既承認のインスリン製剤の添付文書及びCCDSに記載されている「使用上の注意」を参考に設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠						
<p>3)下痢、嘔吐等の胃腸障害                      4)飢餓状態、不規則な食事摂取                      5)激しい筋肉運動                      6)過度のアルコール摂取者                      7)高齢者(「5.高齢者への投与」の項参照)                      8)血糖降下作用を増強する薬剤との併用(「3.相互作用」の項参照)</p> <p>(3)低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者(高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等)</p> <p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。本剤の皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。さらに、本剤の使用にあたっては、必ず添付の使用説明書を読むよう指導すること。また、すべての器具の安全な廃棄方法についても十分指導すること。</p> <p>(2) 2型糖尿病においては、急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行っただうえで適用を考慮すること。</p> <p>(3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態で続くことと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰(中枢神経系の不可逆的障害、死亡等)をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること(「4.副作用」の項参照)。</p> <p>(4) インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。                      高血糖が無処置の状態で続くことと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渇、頻尿、脱水、食欲減退、呼気のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるため、適切な処置を行うこと。</p> <p>(5) 他のインスリン製剤で肝機能障害があらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合はインスリン製剤を変更するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(6) 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害(主として疼痛性)があらわれることがあるので注意すること。</p> <p>(7) 本剤は無色澄明な液剤であるため、本剤と異なる作用動態を持つ無色澄明なインスリン製剤と間違えないよう患者に十分な指導を行うこと。</p> <p><b>3. 相互作用</b>                      [併用注意] 併用に注意すること</p> <table border="1" data-bbox="191 1825 917 1892"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子				<p>(1) 既承認のインスリン製剤の添付文書に記載されている「使用上の注意」を参考に、インスリン製剤を使用する患者に与えるべき基本的注意を鑑み、設定した。</p> <p>(2) 一般的な注意事項として、既承認のインスリン製剤の添付文書に記載されている「使用上の注意」を参考に設定した。</p> <p>(3) 既承認のインスリン製剤の添付文書に記載されている「使用上の注意」を参考に、糖尿病患者が一般的に懸念する低血糖に対して設定した。</p> <p>(4) 既承認の各インスリン製剤の添付文書に記載されている「使用上の注意」を参考に、糖尿病患者が一般的に懸念する高血糖に対して設定した。</p> <p>(5) 本事象は本剤の臨床開発プログラムでは報告されていない。インスリン製剤では有害事象として肝機能障害が報告されているため、既承認のインスリン製剤の添付文書に記載されている「使用上の注意」を参考に設定した。</p> <p>(6) 既承認のインスリン製剤の添付文書及び CCDS に記載されている「使用上の注意」を参考に設定した。</p> <p>(7) 誤用や投薬過誤を防ぐため、医師の指導下で本剤を安全に使用することに対して注意を喚起するために一般的な注意を設定した。</p> <p>既承認のインスリン製剤の添付文書及び CCDS に記載されている「使用上の注意」を参考に設定した。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					

使用上の注意（案）		設定根拠
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害薬 GLP-1 受容体作動薬 等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること(「4. 副作用」の項参照)。	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明
クロラムフェニコール		機序不明
ベザフィブラート		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ビルメノール塩酸塩水和物		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド	血糖降下作用の減弱による高血糖症	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリ

使用上の注意（案）		設定根拠
シクロペンチアジド	状があらわれることがある(「2.重要な基本的注意」の項参照)。	ウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾン トリアムシノロン	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。
アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシン ナトリウム水和物 乾燥甲状腺		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
成長ホルモン ソマトロピン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬		
ニコチン酸		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
イソニアジド		炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。
ダナゾール		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
フェントイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
蛋白同化ステロイド メスタノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症	機序不明

使用上の注意（案）	設定根拠			
<table border="1"> <tr> <td data-bbox="193 414 469 743">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</td> <td data-bbox="469 414 667 743">状(「4.副作用」の項参照)、又は減弱による高血糖症状(「2.重要な基本的注意」の項参照)があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。</td> <td data-bbox="667 414 938 743">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。</td> </tr> </table>	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	状(「4.副作用」の項参照)、又は減弱による高血糖症状(「2.重要な基本的注意」の項参照)があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。	<p data-bbox="954 819 1465 902">日本人1型糖尿病又は2型糖尿病患者が参加した評価試験（1983試験、3570試験、3896試験及び3597試験）の成績に基づき記載した。</p> <p data-bbox="954 1059 1465 1193">1) 低血糖発現はインスリン療法に特有のリスクである。既承認のインスリン製剤の添付文書及びCCDSに記載されている「使用上の注意」を参考に、重要な副作用である低血糖について一般的な注意を設定した。</p> <p data-bbox="954 1559 1465 1693">2) アナフィラキシーショックは重要な副作用である。既承認のインスリン製剤の添付文書に記載されている「使用上の注意」を参考に、医師への注意を喚起するため、この事象に対する一般的な注意を記載した。</p>
ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩 ランレオチド酢酸塩	状(「4.副作用」の項参照)、又は減弱による高血糖症状(「2.重要な基本的注意」の項参照)があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。		
<p data-bbox="186 786 944 927"><b>4. 副作用</b> 日本人が参加した臨床試験において、安全性評価対象症例 480 例中 45 例 (9.4%) に 56 件の副作用(臨床検査値異常を含む)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、29 例(9.1%)に 37 件の副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。</p> <p data-bbox="186 936 944 992">全集団における主な副作用は、糖尿病網膜症 7 例(1.5%)、体重増加 6 例 (1.3%)、注射部位反応 3 例(0.6%)及び頭痛 3 例(0.6%)であった(承認時)。</p> <p data-bbox="186 1023 352 1050"><b>(1) 重大な副作用</b></p> <p data-bbox="236 1059 944 1137">1) <b>低血糖</b>：低血糖(脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害(意識混濁、昏睡)等)があらわれることがある。</p> <p data-bbox="236 1146 944 1308">なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、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では、低血糖の初期の自覚症状(冷汗、振戦等)が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないうまま、低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。</p> <p data-bbox="236 1317 944 1395">低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。</p> <p data-bbox="236 1404 944 1460">経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。</p> <p data-bbox="236 1469 944 1570">低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、経過観察を継続して行う必要がある。本剤の作用は持続的であるため、他の基礎インスリンの補充に用いる製剤と同様に、低血糖症状の回復が遅延するおそれがある。</p> <p data-bbox="213 1579 944 1682">2) <b>アナフィラキシーショック(頻度不明)</b>：アナフィラキシーショック(呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹、血管神経性浮腫等)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>				

使用上の注意（案）		設定根拠	
<b>(2) その他の副作用</b>		<p>日本人が参加した臨床試験成績、CCDSに記載されている情報を考慮して、「その他の副作用」に記載する事象を選択した。</p> <p>糖尿病患者を対象とした評価試験において、頭痛、糖尿病性網膜症及び注射部位反応が報告された（全症例の0.5%以上に発現）。</p> <p>さらに、CCDSに基づき、アレルギー、蕁麻疹、そう痒感及びリポディストロフィーを記載した。</p> <p>海外の臨床薬理試験では、本剤の薬物動態に高齢患者及び若年患者間で違いはみられなかった。しかしながら、高齢患者では十分な注意が必要となるため、既承認のインスリン製剤の添付文書に記載されている「使用上の注意」を参考に記載した。</p> <p>妊婦における本剤の臨床経験はない。「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（1997年4月25日付薬発第607号）の記載及び既承認のインスリン製剤の添付文書に記載されている「使用上の注意」に従い記載した。</p> <p>小児患者における臨床経験はないため、記載した。</p> <p>インスリン製剤を使用する上での一般的な懸念である過量投与について、既承認のインスリン製剤の添付文書に記載されている「使用上の注意」を参考に一般的な注意を記載した。</p>	
	副作用発現頻度		
	頻度不明		0.5~5%未満
過敏症	アレルギー、蕁麻疹、そう痒感		
神経系			頭痛
眼		糖尿病網膜症の顕在化又は増悪	
注射部位	リポディストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等）	注射部位反応 <sup>注)</sup> （疼痛、そう痒、硬結等）	
<p>注) 注射部位反応の症状の多くは軽度であり、治療の継続中に軽快又は消失している。</p> <p><b>5. 高齢者への投与</b></p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、低血糖が起りやすいので、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。</p> <p><b>6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与</b></p> <p>本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。 妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるよう指導すること。</p> <p><b>7. 小児等への投与</b></p> <p>小児における有効性及び安全性は確立していない。</p> <p><b>8. 過量投与</b></p> <p>(1) 徴候・症状 低血糖が起こることがある(「2. 重要な基本的注意」の項(3)及び「4. 副作用」の項参照)。</p> <p>(2) 処置 低血糖の起こる時間はインスリンの種類、量等により異なるため、低血糖が発現しやすい時間帯に特に経過を観察し、適切な処置を行うこと(「4. 副作用」の項参照)。</p>			

使用上の注意（案）	設定根拠
<p><b>9. 適用上の注意</b></p> <p>(1) 投与時 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。本剤と他の薬剤を混合しないこと。</p> <p>(2) 保存時 使用中は冷蔵庫に入れず、室温に保管し、4週間以内に使用すること。残った場合は廃棄すること。</p> <p>(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。</p> <p>(4) 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、その中で注射場所を毎回変えること。前回の注射場所より2~3cm離して注射すること。</p> <p>(5) その他 <u>ライズデグ配合注フレックスタッチ</u> 1) 本剤は JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて使用すること。 [本剤は A 型専用注射針との適合性の確認をペンニードルで行っている。] 2) 本剤と A 型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。 3) インスリンカートリッジにインスリン製剤を補充してはならない。 4) 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。 5) 液に濁りが生じたり、変色している場合は、使用しないこと。 6) インスリンカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。 7) 1本のフレックスタッチを複数の患者に使用しないこと。 <u>ライズデグ配合注ペンフィル</u> 1) 本剤は専用のインスリンペン型注入器、また、JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて使用すること。 [本剤は A 型専用注射針との適合性の確認をペンニードルで行っている。] 2)~6)は、ライズデグ配合注フレックスタッチと同じ 7) 1本のインスリンカートリッジを複数の患者に使用しないこと。</p> <p><b>10. その他の注意</b></p> <p>(1) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。</p> <p>(2) インスリンとピオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。</p>	<p>(1) 本剤は、注射時にマルチヘキサマーを形成するという固有の特徴を有するよう開発されており、他の薬剤と混合してはならないため、記載した。</p> <p>(2) 本剤の安定性試験成績に基づき、保存条件を設定した。</p> <p>(3) 吸収プロファイルが変化するため、本剤は静脈内及び筋肉内に投与してはならないことから、既承認のインスリン製剤の添付文書に記載されている「使用上の注意」を参考に設定した。</p> <p>(4) 本剤の臨床薬理試験成績に基づき、既承認のインスリン製剤の添付文書に記載されている「使用上の注意」を参考に設定した。</p> <p>(5) ノボ ノルディスク ファーマ社の既承認のインスリン製剤の添付文書に記載されている「使用上の注意」、薬食審査発第 1117003 号/薬食安第 17001 号 (2008 年 11 月 17 日付) 及び CCDS を参考に設定した。</p> <p>(1) 既承認のインスリン製剤の添付文書に記載されている「使用上の注意」を参考に設定した。</p> <p>(2) 他のインスリン製剤で「浮腫」の副作用が報告されている。注意を喚起するため、既承認のインスリン製剤の添付文書に記載されている「使用上の注意」を参考に記載した。</p>

#### 1.8.5. 添付文書（案）

ライゾデグ配合注 フレックスタッチ及びライゾデグ配合注 ペンフィルの添付文書（案）は、別添に示す。

承認番号	薬価収載	販売開始

劇薬  
処方せん医薬品<sup>注)</sup>

**ライゾデグ®配合注 フレックスタッチ® RYZODEG® FlexTouch®**  
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

貯 法:凍結を避け、2~8℃に遮光して保存する。  
使用期限:製造後 30 ヶ月(外箱及び本体に表示の使用期限内に使用すること)  
注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

**【禁忌(次の患者には投与しないこと)】**

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

**【組成・性状】**

1 筒(3mL)中

インスリン デグルデク(遺伝子組換え)	210 単位 (1260 nmol) <sup>注)</sup>	
インスリン アスパルト(遺伝子組換え)	90 単位 (540 nmol) <sup>注)</sup>	
添加物	フェノール	4.50 mg
	m-クレゾール	5.16 mg
	濃グリセリン	57.0 mg
	塩化ナトリウム	1.74 mg
	酢酸亜鉛(亜鉛含量として)	82.2 µg
	塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量	
識別(注入ボタンの色)	スカイブルー	
剤形・性状	注射剤 本剤は無色澄明の液である。	
pH	7.00~7.80	
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	0.8~1.2	

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6 nmolに相当する。

**【効能・効果】**

インスリン療法が適応となる糖尿病

**【効能・効果に関連する使用上の注意】**

糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。  
糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)があることに留意すること。

**【用法・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。

**【用法・用量に関連する使用上の注意】**

- (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(【薬物動態】の項参照)。
- (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。
- (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。
- (4) 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。
- (5) 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(【薬物動態】及び【臨床成績】の項参照)。

- (6) 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(【薬物動態】及び【臨床成績】の項参照)。
- (7) 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。

**【使用上の注意】**

**1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**

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

**2. 重要な基本的注意**

- (1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。本剤の皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。さらに、本剤の使用にあたっては、必ず添付の使用説明書を読むよう指導すること。また、すべての器具の安全な廃棄方法についても十分指導すること。
- (2) 2型糖尿病においては、急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行ったうえで適用を考慮すること。
- (3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態で続くこと、低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰(中枢神経系の不可逆的障害、死亡等)をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること(「4.副作用」の項参照)。
- (4) インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。高血糖が無処置の状態が続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渴、頻尿、脱水、食欲減退、呼吸のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるため、適切な処置を行うこと。
- (5) 他のインスリン製剤で肝機能障害があらわれるとの報告があるので、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。
- (6) 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害(主として有痛性)があらわれることがあるので注意すること。
- (7) 本剤は無色澄明な液剤であるため、本剤と異なる作用動態を持つ無色澄明なインスリン製剤と間違えないよう患者に十分な指導を行うこと。

### 3. 相互作用

#### 【併用注意】併用に注意すること

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン 分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害薬 GLP-1 受容体作動薬 等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること(「4. 副作用」の項参照)。	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩 等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド 水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
β-遮断剤 プロプラノロール 塩酸塩 アテノロール ビンドロール		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム クロラムフェニコール ベザフィブラート		機序不明
サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩 水和物		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド シクロペンチアジド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある(「2. 重要な基本的注意」の項参照)。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾン トリアムシノン	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。
アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシン ナトリウム水和物 乾燥甲状腺		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
成長ホルモン ソマトロピン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
経口避妊薬 ニコチン酸		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
イソニアジド		炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。
ダナゾール		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
蛋白同化ステロイド メスタノロン 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(「4. 副作用」の項参照)、又は減弱による高血糖症状(「2. 重要な基本的注意」の項参照)があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明
		インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。

### 4. 副作用

日本人が参加した臨床試験において、安全性評価対象症例 480 例中 45 例(9.4%)に 56 件の副作用(臨床検査値異常を含む)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、29 例(9.1%)に 37 件の副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。全集団における主な副作用は、糖尿病網膜症 7 例(1.5%)、体重増加 6 例(1.3%)、注射部位反応 3 例(0.6%)及び頭痛 3 例(0.6%)であった(承認時)。

#### (1) 重大な副作用

- 1) 低血糖**：低血糖(脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害(意識混濁、昏睡)等)があらわれることがある。  
なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、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まま、低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。  
低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。  
低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、経過観察を継続して行うことが必要である。本剤の作用は持続的であるため、他の基礎インスリンの補充に用いる製剤と同様に、低血糖症状の回復が遅延するおそれがある。
- 2) アナフィラキシーショック**(頻度不明)：アナフィラキシーショック(呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹、血管神経性浮腫等)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### (2) その他の副作用

	副作用発現頻度	
	頻度不明	0.5-5%未満
過敏症	アレルギー、蕁麻疹、そう痒感	
神経系		頭痛
眼		糖尿病網膜症の顕在化又は増悪
注射部位	リポディストロフィー(皮下脂肪の萎縮・肥厚等)	注射部位反応 <sup>(注)</sup> (疼痛、そう痒、硬結等)

(注) 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。

### 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、低血糖が起りやすいので、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。

## 6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。  
妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるよう指導すること。

## 7. 小児等への投与

小児における有効性及び安全性は確立していない。

## 8. 過量投与

### (1) 徴候・症状

低血糖が起こることがある(「2.重要な基本的注意」の項(3)及び「4.副作用」の項参照)。

### (2) 処置

低血糖の起こる時間はインスリンの種類、量等により異なるため、低血糖が発現しやすい時間帯に特に経過を観察し、適切な処置を行うこと(「4.副作用」の項参照)。

## 9. 適用上の注意

### (1) 投与時

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) 保存時

使用中は冷蔵庫に入れず、室温に保管し、4週間以内に使用すること。残った場合は廃棄すること。

### (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。

### (4) 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、その中で注射場所を毎回変えること。前回の注射場所より2~3cm離して注射すること。

### (5) その他

1)本剤はJIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いて使用すること。[本剤はA型専用注射針との適合性の確認をペンニードルで行っている。]

2)本剤とA型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。

3)インスリンカートリッジにインスリン製剤を補充してはならない。

4)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。

5)液に濁りが生じたり、変色している場合は、使用しないこと。

6)インスリンカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。

7)1本のフレックスタッチを複数の患者に使用しないこと。

## 10. その他の注意

(1) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいためとの報告がある<sup>1)</sup>。

(2) インスリンと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。

## 【薬物動態】

### 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(【薬効薬理】の項参照)。

#### 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<sup>2)</sup>

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。

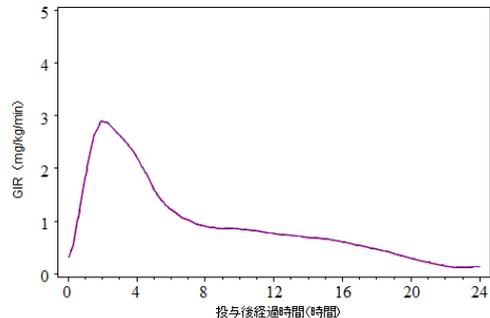
#### 2) 日本人1型糖尿病患者におけるインスリン デグルデク反復投与後の定常状態でのインスリン デグルデクのプロファイル<sup>3)</sup>

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。

## 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<sup>2)</sup>

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。



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<sup>3)</sup>

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 デグルデクの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。

## 3. 高齢者における薬物動態プロファイル(参考:海外臨床試験)

### 1) 本剤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<sup>4)</sup>

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 <sub>0-12h,SD</sub> 比 (高齢者/若年者)[95% 信頼区間]
1.27 [0.97; 1.65]

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

若年者 n=13、高齢者 n=14

### 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<sup>5)</sup>

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。

インスリン デグルデク 0.4 単位/kg
AUC <sub>τ,SS</sub> 比 (高齢者/若年者)[95% 信頼区間]
1.04 [0.73; 1.47]

若年者 n=13、高齢者 n=13

### 4. 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(参考:海外臨床試験)<sup>6)</sup>

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 <sub>0-12h</sub> , SD 比 [95%信頼区間]	C <sub>max</sub> , 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 <sub>0-∞</sub> , SD 比 [95%信頼区間]	C <sub>max</sub> , 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

### 5. 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(参考: 海外臨床試験)<sup>7)</sup>

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 <sub>0-120h</sub> , 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 <sup>a</sup>	1.02 [0.74; 1.40]

<sup>a</sup> 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<sub>0-∞</sub>, SD

正常 n=6、軽度 n=6、中等度 n=6、重度 n=6、末期 n=6

### 6. 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(参考: 海外臨床試験)<sup>8)</sup>

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 <sub>0-120h</sub> , 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

## 【臨床成績】

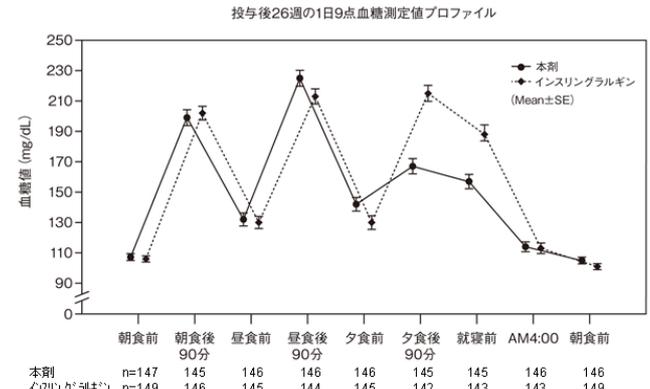
### 1. インスリン治療歴のない日本人 2 型糖尿病患者における試験: 本剤の 1 日 1 回投与<sup>9)</sup>

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等)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(SMPG)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。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]
	-58.52±43.6		-63.43±42.5		
	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(NGSP)及び FPG: Mean ± SD

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



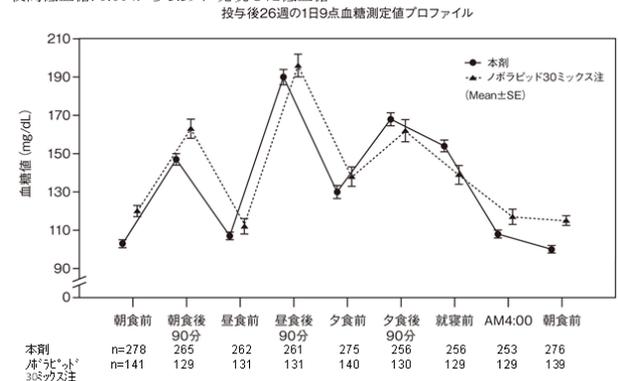
### 2. 2 型糖尿病患者における試験: 本剤の 1 日 2 回投与(アジア共同試験)<sup>10)</sup>

メト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。本剤は前治療の 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(SMPG)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])。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。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]
	-45.89±46.5		-26.56±47.6		
	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(NGSP)及び FPG: Mean ± SD

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



### 3.1 型糖尿病患者における試験(参考：海外臨床試験)<sup>11)12)</sup>

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(SMPG)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：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 デテムルは夕食開始時から就寝前までに投与するが、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。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 デテムル (n=182)		差(本剤-インスリン デテムル) 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]
	-32.96±102.5		-43.23±105.6		
	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 デテムル) 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(NGSP)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

### 【薬効薬理】

#### 作用機序

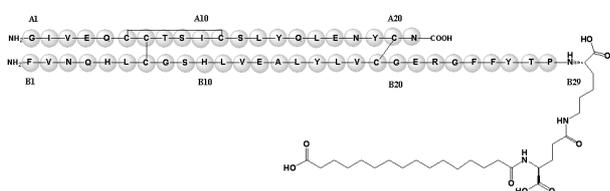
本剤は持効型のインスリン デグルデクと超速効型のインスリン アスパルトを含有するインスリン製剤である。本剤は、製剤中でインスリン デグルデクが可溶性で安定なジヘキサマー、インスリン アスパルトが可溶性で安定なヘキサマーとして存在するよう最適化されている。

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し、速やかに毛細血管に吸収される。インスリン デグルデクジヘキサマーは、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する。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する。さらに、持続化への寄与の程度は小さいが、脂肪酸の一部を介してアルブミンと結合する<sup>13)</sup>。これにより、本剤の Bolus 画分(インスリン アスパルト)と Basal 画分(インスリン デグルデク)の作用が明らかに区別される。

本剤の主な薬理作用は、グルコース代謝の調節である。本剤を含むインスリン製剤は、インスリンレセプターに結合し、特異的な作用を発現する。インスリンレセプターに結合したインスリンは、骨格筋及び脂肪細胞における糖の取り込みを促進し、また肝臓におけるグルコース産生を阻害することによって血糖値を降下させる。さらに、脂肪細胞における脂肪分解及び蛋白質分解を阻害し、蛋白質合成を促進する<sup>14)</sup>。

#### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：インスリン デグルデク(遺伝子組換え) [命名法:JAN]  
Insulin Degludec (Genetical Recombination) [命名法:JAN]  
分子式：C<sub>274</sub>H<sub>411</sub>N<sub>65</sub>O<sub>81</sub>S<sub>6</sub>  
分子量：6,103.97  
構造式：



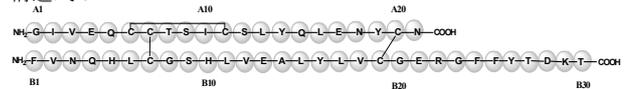
性状：白色又はほぼ白色の粉末

一般名：インスリン アスパルト(遺伝子組換え) [命名法:JAN]  
insulin aspart (genetical recombination) [命名法:JAN]

分子式：C<sub>256</sub>H<sub>381</sub>N<sub>65</sub>O<sub>79</sub>S<sub>6</sub>

分子量：5,825.54

構造式：



性状：白色又はほぼ白色の粉末

### 【包装】

1 筒 3mL(100 単位/mL)

ライゾデグ配合注 フレックスタッチ：2 本

### 【主要文献】

- 1) Herings, R.M.C. et al. : Lancet, 345, 1195 (1995)
- 2) ライゾデグ配合注 第 1 相試験 (NN5401-1983) (社内資料)
- 3) トレシーバ注 第 1 相試験 (NN1250-1996) (社内資料)
- 4) ライゾデグ配合注 第 1 相試験 (NN5401-1981) (社内資料)
- 5) トレシーバ注 第 1 相試験 (NN1250-1994) (社内資料)
- 6) ライゾデグ配合注 第 1 相試験 (NN5401-1982) (社内資料)
- 7) トレシーバ注 第 1 相試験 (NN1250-1990) (社内資料)
- 8) トレシーバ注 第 1 相試験 (NN1250-1989) (社内資料)
- 9) ライゾデグ配合注 第 3 相試験 (NN5401-3896) (社内資料)
- 10) ライゾデグ配合注 第 3 相試験 (NN5401-3597) (社内資料)
- 11) Hirsch I et al. : Diabetes Care epub ahead of print (2012)
- 12) ライゾデグ配合注 第 3 相試験 (NN5401-3645) (社内資料)
- 13) Jonassen I. et al. : Pharm Res, 29, 2104 (2012)
- 14) Rhodes C.J. et al. : Eur J Clin Invest, 32, suppl. 3 (2002)

### 【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 ノボケア相談室

〒100-0005 東京都千代田区丸の内 2-1-1

Tel 0120-180363(フリーダイヤル)

受付:月曜日から金曜日まで(祝祭日・会社休日を除く)午前 9 時~午後 6 時

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

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



承認番号	薬価収載	販売開始

劇薬

処方せん医薬品<sup>注)</sup>

## ライゾデグ<sup>®</sup>配合注 ペンフィル<sup>®</sup> RYZODEG<sup>®</sup> Penfill<sup>®</sup> 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

貯 法:凍結を避け、2~8℃に遮光して保存する。  
使用期限:製造後 30 ヶ月(外箱及びカートリッジに表示の使用期限内に使用すること)  
注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

### 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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

### 【組成・性状】

1 カートリッジ(3mL)中

インスリン デグルデク(遺伝子組換え)	210 単位 (1260 nmol) <sup>注)</sup>	
インスリン アスパルト(遺伝子組換え)	90 単位 (540 nmol) <sup>注)</sup>	
添加物	フェノール	4.50 mg
	m-クレゾール	5.16 mg
	濃グリセリン	57.0 mg
	塩化ナトリウム	1.74 mg
	酢酸亜鉛(亜鉛含量として)	82.2 µg
	塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量	
識別(カラー帯の色)	スカイブルー	
剤形・性状	注射剤 本剤は無色澄明の液である。	
pH	7.00~7.80	
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	0.8~1.2	

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6 nmolに相当する。

### 【効能・効果】

インスリン療法が適応となる糖尿病

#### 《効能・効果に関連する使用上の注意》

糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。  
糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)があることに留意すること。

#### 【用法・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日4~20単位を1日1~2回専用のインスリンペン型注入器を用いて皮下注射する。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。

#### 《用法・用量に関連する使用上の注意》

- (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(【薬物動態】の項参照)。
- (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。
- (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。
- (4) 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。
- (5) 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(【薬物動態】及び【臨床成績】の項参照)。

- (6) 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(【薬物動態】及び【臨床成績】の項参照)。
- (7) 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。

### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

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

#### 2. 重要な基本的注意

- (1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。本剤の皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。さらに、本剤の使用にあたっては、必ず専用のインスリンペン型注入器の使用説明書を読むよう指導すること。また、すべての器具の安全な廃棄方法についても十分指導すること。
- (2) 2型糖尿病においては、急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行つたうえで適用を考慮すること。
- (3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態で続くことと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰(中枢神経系の不可逆的障害、死亡等)をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること(「4.副作用」の項参照)。
- (4) インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。  
高血糖が無処置の状態で続くことと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渇、頻尿、脱水、食欲減退、呼吸のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるため、適切な処置を行うこと。
- (5) 他のインスリン製剤で肝機能障害があらわれるとの報告があるので、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。
- (6) 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害(主として有痛性)があらわれることがあるので注意すること。
- (7) 本剤は無色澄明な液剤であるため、本剤と異なる作用動態を持つ無色澄明なインスリン製剤と間違えないよう患者に十分な指導を行うこと。

### 3. 相互作用

#### 【併用注意】併用に注意すること

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビッグアナイド系薬剤 スルホニル尿素系薬剤 速効型インスリン 分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害薬 GLP-1 受容体作動薬 等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。【4. 副作用】の項参照。	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩 等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド 水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
β-遮断剤 プロプラノロール 塩酸塩 アテノロール ビンドロール		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明
クロラムフェニコール ベザフィブラート		機序不明
サルファ剤		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ビルメノール塩酸塩 水和物		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。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド シクロペンチアジド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある(「2. 重要な基本的注意」の項参照)。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾン トリアムシロン	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。
アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシン ナトリウム水和物 乾燥甲状腺		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
成長ホルモン ソマトロピン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ニコチン酸		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
イソニアジド		炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。
ダナゾール		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
フェントイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
蛋白同化ステロイド メスタロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状(「4. 副作用」の項参照)。	機序不明
ソマトスタチンアナログ 製剤 オクトレオチド酢酸塩 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(「4. 副作用」の項参照)、又は減弱による高血糖症状(「2. 重要な基本的注意」の項参照)があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。

### 4. 副作用

日本人が参加した臨床試験において、安全性評価対象症例 480 例中 45 例(9.4%)に 56 件の副作用(臨床検査値異常を含む)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、29 例(9.1%)に 37 件の副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。全集団における主な副作用は、糖尿病網膜症 7 例(1.5%)、体重増加 6 例(1.3%)、注射部位反応 3 例(0.6%)及び頭痛 3 例(0.6%)であった(承認時)。

#### (1) 重大な副作用

- 低血糖**：低血糖(脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害(意識混濁、昏睡)等)があらわれることがある。なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、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では、低血糖の初期の自覚症状(冷汗、振戦等)が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないうまま、低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内に投与すること。低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、経過観察を継続して行うことが必要である。本剤の作用は持続的であるため、他の基礎インスリンの補充に用いる製剤と同様に、低血糖症状の回復が遅延するおそれがある。
- アナフィラキシーショック(頻度不明)**：アナフィラキシーショック(呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹、血管神経性浮腫等)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### (2) その他の副作用

	副作用発現頻度	
	頻度不明	0.5~5%未満
過敏症	アレルギー、蕁麻疹、そう痒感	
神経系		頭痛
眼		糖尿病網膜症の顕在化又は増悪
注射部位	リポディストロフィー(皮下脂肪の萎縮・肥厚等)	注射部位反応 <sup>(注)</sup> (疼痛、そう痒、硬結等)

注) 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。

### 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、低血糖が起りやすいので、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。

## 6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。  
妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるよう指導すること。

## 7. 小児等への投与

小児における有効性及び安全性は確立していない。

## 8. 過量投与

### (1) 徴候・症状

低血糖が起こることがある(「2.重要な基本的注意」の項(3)及び「4.副作用」の項参照)。

### (2) 処置

低血糖の起こる時間はインスリンの種類、量等により異なるため、低血糖が発現しやすい時間帯に特に経過を観察し、適切な処置を行うこと(「4.副作用」の項参照)。

## 9. 適用上の注意

### (1) 投与时

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) 保存時

使用中は冷蔵庫に入れず、室温に保管し、4週間以内に使用すること。残った場合は廃棄すること。

### (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。

### (4) 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、その中で注射場所を毎回変えること。前回の注射場所より2~3cm離して注射すること。

### (5) その他

1)本剤は専用のインスリンペン型注入器、また、JIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いて使用すること。[本剤はA型専用注射針との適合性の確認をペンニードルで行っている。]

2)本剤とA型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。

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)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。

5)液に濁りが生じたり、変色している場合は、使用しないこと。

6)インスリンカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。

7)1本のインスリンカートリッジを複数の患者に使用しないこと。

## 10. その他の注意

(1)インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある<sup>1)</sup>。

(2)インスリンと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。

## 【薬物動態】

### 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(【薬効薬理】の項参照)。

### 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<sup>2)</sup>

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。

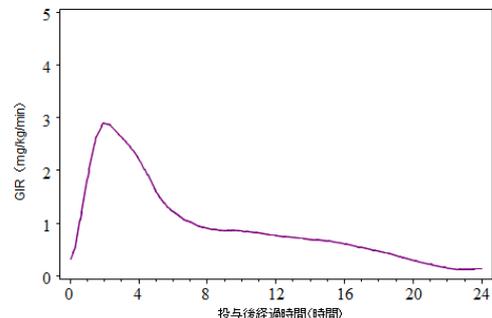
### 2) 日本人1型糖尿病患者におけるインスリン デグルデク反復投与後の定常状態でのインスリン デグルデクのプロファイル<sup>3)</sup>

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(本剤の持続効型画分)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。

## 2. 薬学的プロファイル

### 1) 日本人1型糖尿病患者における本剤単回投与後の薬学的プロファイル<sup>2)</sup>

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(本剤の持続効型画分)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。



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 デグルデクの薬学的プロファイル<sup>3)</sup>

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(本剤の持続効型画分)の薬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 デグルデクの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。

## 3. 高齢者における薬物動態プロファイル(参考:海外臨床試験)

### 1) 本剤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<sup>4)</sup>

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 <sub>0-12h,SD</sub> 比 (高齢者/若年者)[95% 信頼区間]
1.27 [0.97; 1.65]

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

若年者 n=13、高齢者 n=14

### 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<sup>5)</sup>

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(本剤の持続効型画分)の定常状態における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。

インスリン デグルデク 0.4 単位/kg
AUC <sub>τ,SS</sub> 比 (高齢者/若年者)[95% 信頼区間]
1.04 [0.73; 1.47]

若年者 n=13、高齢者 n=13

### 4. 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(参考:海外臨床試験)<sup>6)</sup>

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 <sub>0-12h</sub> , SD 比 [95%信頼区間]	C <sub>max</sub> , 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 <sub>0-∞</sub> , SD 比 [95%信頼区間]	C <sub>max</sub> , 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

### 5. 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(参考: 海外臨床試験)<sup>7)</sup>

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 <sub>0-120h</sub> , 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 <sup>a</sup>	1.02 [0.74; 1.40]

<sup>a</sup> 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<sub>0-∞,SD</sub>

正常 n=6、軽度 n=6、中等度 n=6、重度 n=6、末期 n=6

### 6. 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(参考: 海外臨床試験)<sup>8)</sup>

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 <sub>0-120h</sub> , 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

### 【臨床成績】

#### 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: 本剤の 1 日 1 回投与<sup>9)</sup>

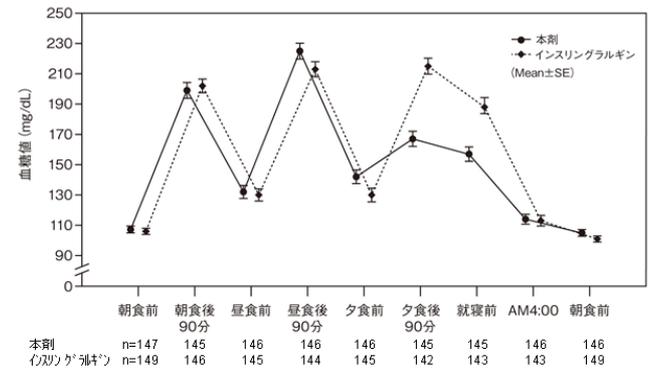
インスリン治療歴のない日本人 2 型糖尿病患者 296 例(本剤群: 147 例、インスリン グラルギン群: 149 例)を対象とし、26 週間投与試験を実施した。本剤又はインスリン グラルギンを単独療法又は 2 剤までの経口糖尿病薬(スルホニル尿素薬、DPP-4 阻害薬及びグリニド薬を除く)の併用下で 1 日 1 回投与した。本剤は主たる食事(最も食事量の多い食事等)の直前に、インスリン グラルギンは承認用法・用量に従って投与を行った。試験実施中、本剤及びインスリン グラルギンの投与量は、平均朝食前血糖値(SMPG)に基づいて継続的に調節した。HbA1c を指標とした血糖コントロールについて、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。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]
	-1.35±0.9		-1.22±1.0		
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]
	-58.52±43.6		-63.43±42.5		
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(NGSP)及び FPG: Mean ± SD

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

投与後26週の1日9点血糖測定値プロファイル



#### 2. 2 型糖尿病患者における試験: 本剤の 1 日 2 回投与(アジア共同試験)<sup>10)</sup>

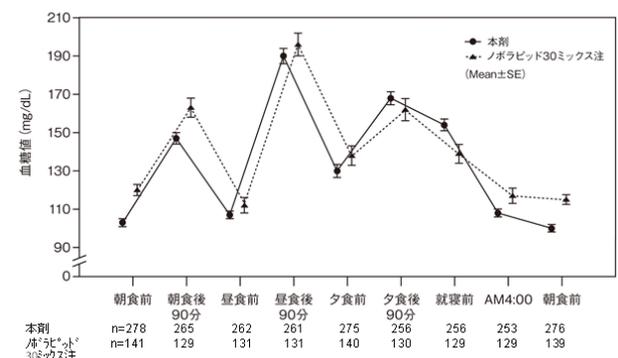
メトホルミン併用又は非併用下でのインスリン製剤の 1 日 1 回又は 2 回投与で十分な血糖コントロールが得られていない 2 型糖尿病患者 424 例[本剤群: 282 例(日本人 118 例)、ノボラピッド 30 ミックス注群: 142 例(日本人 60 例)]を対象とし、26 週間投与試験を実施した。本剤は前治療の 1 日投与量と同量で切り替えた。本剤又はノボラピッド 30 ミックス注を 1 日 2 回、朝食直前及び夕食直前に投与した。試験実施中、本剤及びノボラピッド 30 ミックス注の投与量は、平均朝食前/夕食前血糖値(SMPG)に基づいて継続的に調節した。HbA1c を指標とした血糖コ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])。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。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]
	-1.38±0.9		-1.42±1.0		
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]
	-45.89±46.5		-26.56±47.6		
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(NGSP)及び FPG: Mean ± SD

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

投与後26週の1日9点血糖測定値プロファイル



### 3.1 型糖尿病患者における試験(参考：海外臨床試験)<sup>11)12)</sup>

1型糖尿病患者 548 例(本剤群：366 例、インスリン デテミル群：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 デテミルの 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 デテミルの投与量は、平均朝食前血糖値(SMPG)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：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 デテミルは夕食開始時から就寝前までに投与するが、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 週のも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 デテミルに対する非劣性(非劣性マージン: 0.4%)が検証された(群差(本剤-インスリン デテミル)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。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	
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(%)	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(NGSP)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

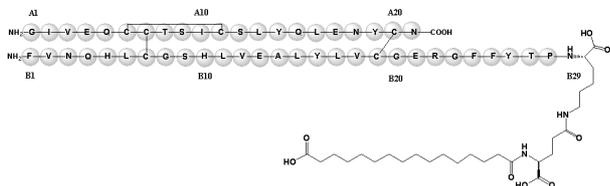
### 【薬効薬理】

#### 作用機序

本剤は持効型のインスリン デグルデクと超速効型のインスリン アスパルトを含有するインスリン製剤である。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ジヘキサマー、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。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し、速やかに毛細血管に吸収される。インスリン デグルデクジヘキサマーは、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する。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する。さらに、持続化への寄与の程度は小さいが、脂肪酸の一部を介してアルブミンと結合する<sup>13)</sup>。これにより、本剤の Bolus 画分(インスリン アスパルト)と Basal 画分(インスリン デグルデク)の作用が明らかに区別される。本剤の主な薬理作用は、グルコース代謝の調節である。本剤を含むインスリン製剤は、インスリンレセプターに結合し、特異的な作用を発現する。インスリンレセプターに結合したインスリンは、骨格筋及び脂肪細胞における糖の取り込みを促進し、また肝臓におけるグルコース産生を阻害することによって血糖値を降下させる。さらに、脂肪細胞における脂肪分解及び蛋白質分解を阻害し、蛋白質合成を促進する<sup>14)</sup>。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：インスリン デグルデク(遺伝子組換え) [命名法:JAN]  
 Insulin Degludec (Genetical Recombination) [命名法:JAN]  
 分子式：C<sub>274</sub>H<sub>411</sub>N<sub>65</sub>O<sub>81</sub>S<sub>6</sub>  
 分子量：6,103.97  
 構造式：



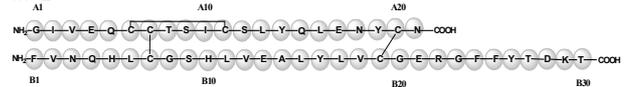
性状：白色又はほぼ白色の粉末

一般名：インスリン アスパルト(遺伝子組換え) [命名法:JAN]  
 insulin aspart (genetical recombination) [命名法:JAN]

分子式：C<sub>256</sub>H<sub>381</sub>N<sub>65</sub>O<sub>79</sub>S<sub>6</sub>

分子量：5,825.54

構造式：



性状：白色又はほぼ白色の粉末

### 【包装】

1 カートリッジ 3mL(100 単位/mL)  
 ライゾデグ配合注 ペンフィル：2 本

### 【主要文献】

- 1) Herings, R.M.C. et al. : Lancet, 345, 1195 (1995)
- 2) ライゾデグ配合注 第 1 相試験 (NN5401-1983) (社内資料)
- 3) トレシーバ注 第 1 相試験 (NN1250-1996) (社内資料)
- 4) ライゾデグ配合注 第 1 相試験 (NN5401-1981) (社内資料)
- 5) トレシーバ注 第 1 相試験 (NN1250-1994) (社内資料)
- 6) ライゾデグ配合注 第 1 相試験 (NN5401-1982) (社内資料)
- 7) トレシーバ注 第 1 相試験 (NN1250-1990) (社内資料)
- 8) トレシーバ注 第 1 相試験 (NN1250-1989) (社内資料)
- 9) ライゾデグ配合注 第 3 相試験 (NN5401-3896) (社内資料)
- 10) ライゾデグ配合注 第 3 相試験 (NN5401-3597) (社内資料)
- 11) Hirsch I. et al. : Diabetes Care epub ahead of print (2012)
- 12) ライゾデグ配合注 第 3 相試験 (NN5401-3645) (社内資料)
- 13) Jonassen I. et al. : Pharm Res, 29, 2104 (2012)
- 14) Rhodes C.J. et al. : Eur J Clin Invest, 32, suppl. 3 (2002)

### 【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 ノボケア相談室

〒100-0005 東京都千代田区丸の内 2-1-1

Tel 0120-180363(フリーダイヤル)

受付:月曜日から金曜日まで(祝祭日・会社休日を除く)午前 9 時~午後 6 時

ライゾデグ®、Ryzodeg®, ペンフィル®, 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。

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](http://www.novonordisk.co.jp)



ライゾデグ配合注 フレックスタッチ  
ライゾデグ配合注 ペンフィル

## 1.9 一般的名称に係る文書

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

## 目次

	ページ
目次.....	2
1.9 一般的名称に係る文書.....	3
1.9.1 医薬品一般的名称 (JAN) .....	3
1.9.1.1 インスリン デグルデク .....	3
1.9.1.2 インスリン アスパルト .....	3
1.9.2 国際一般名 (INN) .....	4

## 1.9 一般的名称に係る文書

### 1.9.1 医薬品一般的名称 (JAN)

ライゾデグ配合注 フレックスタッチ及びライゾデグ配合注 ペンフィルは、インスリン デグルデクとインスリン アスパルトを含有する配合剤である。

#### 1.9.1.1 インスリン デグルデク

医薬品一般的名称 (JAN) は、医薬品名称専門協議において以下のように決定され、医薬食品局審査管理課長通知「医薬品の一般名称について」(平成 22 年 12 月 24 日付薬食審査発第 1224 第 1 号)により通知された。

登録番号 : 21-1-B4

医薬品一般的名称

(日本名) : インスリン デグルデク (遺伝子組換え)

(英名) : Insulin Degludec (Genetical Recombination)

化学名又は本質

(日本名) : 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。

(英名) : Insulin Degludec is a recombinant human insulin analog acylated with hexadecanedioic acid via a spacer of glutamic acid to the ε-amino group of lysine residue at position 29 of B-chain, lacking threonine at position 30 of B-chain. Insulin Degludec is a modified peptide consisting of an A-chain consisting of 21 amino acid residues and a B-chain consisting of 29 amino acid residues.

#### 1.9.1.2 インスリン アスパルト

医薬品一般的名称 (JAN) は、医薬品名称調査会において以下のように決定され、医薬安全局審査管理課長通知「医薬品の一般的名称について (通知)」(平成 10 年 12 月 9 日付医薬審第 1142 号)により通知された。

登録番号 : 10-3-B8

医薬品一般的名称

(日本名) : インスリン アスパルト (遺伝子組換え)

(英名) : insulin aspart (genetical recombination)

化学名又は本質

(日本名) : 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 : 5825.63) からなるポリペプチド

(英名) : Polypeptide consisting of 51 amino acid residues ( $C_{256}H_{381}N_{65}O_{79}S_6$ ; molecular weight: 5825.63), which is a human insulin analogue with substitution for proline at position 28 of B chain by aspartic acid, obtained from a human insulin derivative precursor produced in a recombinant cell by expression of a chemically synthesized human insulin derivative precursor gene

注 : 本質記載については、平成 13 年 6 月に変更された。

#### 1.9.2 国際一般名 (INN)

Recommended INN は以下のとおりである。

insulin degludec (List 63, WHO Drug Information, Vol. 24, No.1, 2010 に収載)

insulin aspart (List 38, WHO Drug Information Vol. 11, No. 3, 1997 に収載)

ライゾデグ配合注 フレックスタッチ  
ライゾデグ配合注 ペンフィル

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

## 目次

	ページ
目次.....	2
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....	3



用法・用量 (続き)	<p><b>ライゾデグ配合注 フレックスタッチ</b></p> <p>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。</p>												
劇薬等の 指定													
市販名 及び 有効成分 ・分量	<p>原体： 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)</p> <p>製剤： <b>ライゾデグ配合注 ペンフィル</b></p> <p>1カートリッジ (3 mL) 中、インスリン デグルデク (遺伝子組換え) 210 単位及びインスリン アスパルト (遺伝子組換え) 90 単位</p> <p><b>ライゾデグ配合注 フレックスタッチ</b></p> <p>1筒 (3 mL) 中、インスリン デグルデク (遺伝子組換え) 210 単位及びインスリン アスパルト (遺伝子組換え) 90 単位</p>												
毒性	<p><b>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)</b></p> <p><b>亜急性</b></p> <table border="1" data-bbox="384 1335 1461 1559"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間 (週)</th> <th>投与 経路</th> <th>投与量 (nmol/kg/日)</th> <th>無毒性量 (nmol/kg/日)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>13</td> <td>皮下</td> <td>0 36 71 107</td> <td>♀♂ : 107</td> <td>低血糖症状、低血糖に起因する死亡、血液生化学的検査パラメータの変化及び肝臓重量の低値</td> </tr> </tbody> </table>	動物種	投与期間 (週)	投与 経路	投与量 (nmol/kg/日)	無毒性量 (nmol/kg/日)	主な所見	ラット	13	皮下	0 36 71 107	♀♂ : 107	低血糖症状、低血糖に起因する死亡、血液生化学的検査パラメータの変化及び肝臓重量の低値
動物種	投与期間 (週)	投与 経路	投与量 (nmol/kg/日)	無毒性量 (nmol/kg/日)	主な所見								
ラット	13	皮下	0 36 71 107	♀♂ : 107	低血糖症状、低血糖に起因する死亡、血液生化学的検査パラメータの変化及び肝臓重量の低値								

毒性 (続き)	<b>インスリン デグルデク (遺伝子組換え)</b>					
	<b>急性</b>					
	概略の致死量 (nmol/kg)		皮下			
	ラット	♂♀ : >24000				
	イヌ	♂♀ : >30				
<b>亜急性</b>						
動物種	投与期間 (週)	投与 経路	投与量 (nmol/kg/日)	無毒性量 (nmol/kg/日)	主な所見	
ラット	4	皮下	0	♀♂ : 250	低血糖症状、低血糖に起因する死亡、血液生化学的検査パラメータの変化、肝臓重量の低値及び肝グリコーゲンの減少	
			25			
			150			
			250			
イヌ	4	皮下	0	♀♂ : 12	特記すべき所見なし	
			4			
			8			
			12			
<b>慢性</b>						
動物種	投与期間 (週)	投与 経路	投与量 (nmol/kg/日)	無毒性量 (nmol/kg/日)	主な所見	
ラット	26	皮下	0	♀♂ : 125	低血糖症状、低血糖に起因する死亡、血液生化学的検査パラメータの変化、肝臓重量の低値及び肝グリコーゲンの減少	
			20			
			50			
			125			
ラット	52	皮下	0	♀♂ : 60	低血糖、低血糖に起因する死亡、生化学的検査項目の変動ならびに肝臓及び腎臓重量の低下	
			20			
			65/50/40 <sup>a</sup>			
			100/80/60 <sup>a</sup>			
イヌ	26	皮下	0	♀♂ : 8	重度の低血糖症状及び低血糖に起因する死亡	
			4			
			8			
			12/10/8 <sup>b</sup>			
<p>a -低血糖及び低血糖に起因する死亡がみられたことから、用量を投与 76 日から減量、225 日からさらに減量した。</p> <p>b -低血糖及び低血糖に起因する死亡がみられたことから、用量を投与 48 日から減量、108 日からさらに減量した。</p>						

毒性 (続き)	<p><b>インスリン アスパルト (遺伝子組換え)</b></p> <p><b>急性</b></p> <table border="1" data-bbox="357 465 1107 674"> <thead> <tr> <th>概略の致死量 (単位/kg)</th> <th>皮下</th> <th>静脈内</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス</td> <td>♂ : &gt;4000 ♀ : 1000</td> <td>♂ : &gt;4000 ♀ : 4000</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>♂♀ : &gt;4000</td> <td>♂♀ : &gt;4000</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>♂♀ : &gt;64</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>亜急性</b></p> <table border="1" data-bbox="357 763 1461 1039"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間 (週)</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (単位/kg/日)</th> <th>無毒性量 (単位/kg/日)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>4</td> <td>皮下</td> <td>10 50 200</td> <td>♂ : 50 ♀ : 200</td> <td>薬理作用に起因する低血糖に関連する所見のみ</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>4</td> <td>皮下</td> <td>0.5 1.0 2.0</td> <td>♂♀ : 2.0</td> <td>薬理作用に起因する低血糖に関連する所見のみ</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>慢性</b></p> <table border="1" data-bbox="357 1128 1461 1447"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間 (週)</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (単位/kg/日)</th> <th>無毒性量 (単位/kg/日)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>52</td> <td>皮下</td> <td>10 50 200/100/75<sup>a</sup></td> <td>♂♀ : &lt;10</td> <td>薬理作用に起因する低血糖に関連する所見 高用量群 (♀) における乳腺腫瘍発生率の増加 (ヒトインスリンと同程度)</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>52</td> <td>皮下</td> <td>0.5 1.0 2.0</td> <td>♂ : 1.0 ♀ : 2.0</td> <td>薬理作用に起因する低血糖に関連する所見及び反復注射による局所損傷</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>a</sup>-低血糖による高死亡率のため、投与期間中に漸減した。</p>	概略の致死量 (単位/kg)	皮下	静脈内	マウス	♂ : >4000 ♀ : 1000	♂ : >4000 ♀ : 4000	ラット	♂♀ : >4000	♂♀ : >4000	イヌ	♂♀ : >64	—	動物種	投与期間 (週)	投与経路	投与量 (単位/kg/日)	無毒性量 (単位/kg/日)	主な所見	ラット	4	皮下	10 50 200	♂ : 50 ♀ : 200	薬理作用に起因する低血糖に関連する所見のみ	イヌ	4	皮下	0.5 1.0 2.0	♂♀ : 2.0	薬理作用に起因する低血糖に関連する所見のみ	動物種	投与期間 (週)	投与経路	投与量 (単位/kg/日)	無毒性量 (単位/kg/日)	主な所見	ラット	52	皮下	10 50 200/100/75 <sup>a</sup>	♂♀ : <10	薬理作用に起因する低血糖に関連する所見 高用量群 (♀) における乳腺腫瘍発生率の増加 (ヒトインスリンと同程度)	イヌ	52	皮下	0.5 1.0 2.0	♂ : 1.0 ♀ : 2.0	薬理作用に起因する低血糖に関連する所見及び反復注射による局所損傷
概略の致死量 (単位/kg)	皮下	静脈内																																															
マウス	♂ : >4000 ♀ : 1000	♂ : >4000 ♀ : 4000																																															
ラット	♂♀ : >4000	♂♀ : >4000																																															
イヌ	♂♀ : >64	—																																															
動物種	投与期間 (週)	投与経路	投与量 (単位/kg/日)	無毒性量 (単位/kg/日)	主な所見																																												
ラット	4	皮下	10 50 200	♂ : 50 ♀ : 200	薬理作用に起因する低血糖に関連する所見のみ																																												
イヌ	4	皮下	0.5 1.0 2.0	♂♀ : 2.0	薬理作用に起因する低血糖に関連する所見のみ																																												
動物種	投与期間 (週)	投与経路	投与量 (単位/kg/日)	無毒性量 (単位/kg/日)	主な所見																																												
ラット	52	皮下	10 50 200/100/75 <sup>a</sup>	♂♀ : <10	薬理作用に起因する低血糖に関連する所見 高用量群 (♀) における乳腺腫瘍発生率の増加 (ヒトインスリンと同程度)																																												
イヌ	52	皮下	0.5 1.0 2.0	♂ : 1.0 ♀ : 2.0	薬理作用に起因する低血糖に関連する所見及び反復注射による局所損傷																																												
副作用	<p>副作用発現率 : 45 例/480 例 = 9.4%</p> <table border="1" data-bbox="336 1585 746 1809"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>件数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>糖尿病性網膜症</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>体重増加</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>注射部位反応</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table>	副作用の種類	件数	糖尿病性網膜症	7	体重増加	6	注射部位反応	3	頭痛	3																																						
副作用の種類	件数																																																
糖尿病性網膜症	7																																																
体重増加	6																																																
注射部位反応	3																																																
頭痛	3																																																
会社	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社																																																

## 1.12.1 第3部（モジュール3）：品質に関する文書

## 3.2.S 原薬

資料番号	表題
3.2.S.1	一般情報
3.2.S.1.1	名称
	該当資料なし
3.2.S.1.2	構造
	該当資料なし
3.2.S.1.3	一般特性
	該当資料なし
3.2.S.2	製造
3.2.S.2.1	製造業者
3.2.S.2.1.1	Manufactures
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール
	該当資料なし
3.2.S.2.3	原材料の管理
	該当資料なし
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理
	該当資料なし
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価
	該当資料なし
3.2.S.3	特性
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明
	該当資料なし
3.2.S.3.2	不純物
	該当資料なし
3.2.S.4	原薬の管理
3.2.S.4.1	規格及び試験方法
	該当資料なし
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）
	該当資料なし
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション
	該当資料なし
3.2.S.4.4	ロット分析
	該当資料なし
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性
	該当資料なし
3.2.S.5	標準品又は標準物質
	該当資料なし
3.2.S.6	容器及び施栓系
	該当資料なし
3.2.S.7	安定性
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論
	該当資料なし
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施
	該当資料なし

3.2.S.7.3	安定性データ
	該当資料なし

## 3.2.P 製剤

資料番号	表題
3.2.P.1	製剤及び処方
3.2.P.1.1	Insulin Degludec/Insulin Aspart 100 U/ml, Description and Composition of the Drug Product
3.2.P.2	製剤開発の経緯
3.2.P.2.1	製剤成分
3.2.P.2.1.1	原薬
3.2.P.2.1.1.1	Insulin Degludec/Insulin Aspart 100 U/ml, Components of the Drug Product
3.2.P.2.1.2	添加剤
	該当資料なし
3.2.P.2.2	製剤
3.2.P.2.2.1	製剤設計
3.2.P.2.2.1.1	Insulin Degludec/Insulin Aspart 100 U/ml, Drug Product
3.2.P.2.2.2	過量仕込み
	該当資料なし
3.2.P.2.2.3	物理的・化学的及び生物学的性質
	該当資料なし
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯
3.2.P.2.3.1	Insulin Degludec/Insulin Aspart 100 U/ml, Manufacturing Process Development
3.2.P.2.4	容器及び施栓系
3.2.P.2.4.1	Insulin Degludec/Insulin Aspart 100 U/ml, Container Closure System
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴
3.2.P.2.5.1	Insulin Degludec/Insulin Aspart 100 U/ml, Microbiological Attributes
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器/用具との適合性
3.2.P.2.6.1	Insulin Degludec/Insulin Aspart 100 U/ml, Compatibility
3.2.P.3	製造
3.2.P.3.1	製造者
3.2.P.3.1.1	Manufacturer(s)
3.2.P.3.2	製造処方
3.2.P.3.2.1	Insulin Degludec/Insulin Aspart 100 U/ml, Batch Formula
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール
3.2.P.3.3.1	Insulin Degludec/Insulin Aspart 100 U/ml, Description of Manufacturing Process and Process Controls
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理
3.2.P.3.4.1	Insulin Degludec/Insulin Aspart 100 U/ml, Controls of Critical Steps and Intermediates
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価
3.2.P.3.5.1	Insulin Degludec/Insulin Aspart 100 U/ml, Process Challenge Summary
3.2.P.3.5.2	Insulin Degludec/Insulin Aspart 100 U/ml, Process Validation
3.2.P.4	添加剤の管理
3.2.P.4.1	規格及び試験方法
3.2.P.4.1.1	Insulin Degludec/Insulin Aspart 100 U/ml, Excipient Specifications
3.2.P.4.2	試験方法 (分析方法)
	該当資料なし

3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション
	該当資料なし
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性
	該当資料なし
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤
	該当資料なし
3.2.P.4.6	新規添加剤
	該当資料なし
3.2.P.5	製剤の管理
3.2.P.5.1	規格及び試験方法
3.2.P.5.1.1	Specifications (JP)
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）
3.2.P.5.2.1	Analytical Procedure ■■■■■ Identity and ■■■■■ of Insulin Aspart
3.2.P.5.2.2	Insulin Degludec/Insulin Aspart, Analytical Development for Drug Product
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション
3.2.P.5.3.1	Validation of Analytical Procedure ■■■■■ Identity and ■■■■■ of Insulin Aspart
3.2.P.5.3.2	Transfer of Novo Nordisk Methods of Analysis for Drug Product between Testing Facilities
3.2.P.5.4	ロット分析
3.2.P.5.4.1	Insulin Degludec/Insulin Aspart 100 U/ml, Batch Analyses
3.2.P.5.5	不純物の特性
3.2.P.5.5.1	Insulin Degludec/Insulin Aspart 100 U/ml, Characterisation of Impurities
3.2.P.5.5.2	■■■■■ of Degradation Products in Insulin Degludec/Insulin Aspart Drug Products
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性
3.2.P.5.6.1	Insulin Degludec/Insulin Aspart 100 U/ml, Justification of Specifications
3.2.P.6	標準品又は標準物質
3.2.P.6.1	Insulin Degludec/Insulin Aspart, Reference Standards or Materials
3.2.P.7	容器及び施栓系
3.2.P.7.1	PDS290 Pen-injector IDegAsp100 U/ml. Container closure system. Extracted Summary Report Dose accuracy at ■■■■■
3.2.P.7.2	PDS290 Pen-injector IDegAsp 100U. Container closure system. Dose Accuracy Data
3.2.P.8	安定性
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論
3.2.P.8.1.1	Insulin Degludec/Insulin Aspart 100 U/ml, Stability Summary and Conclusion
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施
3.2.P.8.2.1	Insulin Degludec/Insulin Aspart 100 U/ml, Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment
3.2.P.8.2.2	Insulin Degludec/Insulin Aspart 100 U/ml, Commitment for On-going Long-term Stability Testing
3.2.P.8.3	安定性データ
3.2.P.8.3.1	Insulin Degludec/Insulin Aspart 100 U/ml, Stability Data for ■■■■■ l Process Validation Batches, ■ Months at ■■■°C and ■■■°C (Interim Report)
3.2.P.8.3.2	Insulin Degludec/Insulin Aspart 100 U/ml, Stability Data for ■■■■■ l Batch, ■ Month at ■■■°C and ■ C (Interim Report)
3.2.P.8.3.3	Insulin Degludec/Insulin Aspart 100 U/ml, Primary Stability Data, ■ Months at ■■■°C, up to ■ Months at ■■■°C (Interim Report)
3.2.P.8.3.4	Insulin Degludec/Insulin Aspart, Supportive Stability Data, ■ Months at ■■■°C, ■ Months at ■■■°C (Final Report)
3.2.P.8.3.5	Insulin Degludec/Insulin Aspart 100 U/ml, In-use Stability Data (Interim Report)

3.2.P.8.3.6	Insulin Degludec/Insulin Aspart 100 U/ml, Photostability Data
-------------	---

## 3.2.A その他

資料番号	表題
3.2.A.1	製造施設及び設備
	該当資料なし
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価
3.2.A.2.1	Insulin Degludec/Insulin Aspart 100 U/ml, Adventitious Agents Safety Evaluation
3.2.A.3	添加剤
	該当資料なし

## 3.2.R 各極の要求資料

資料番号	表題
	該当資料なし

## 1.12.2 第4部 (モジュール4) : 非臨床試験報告書

## 4.2 非臨床試験報告書

資料番号	表題
4.2.1	薬理試験
4.2.1.1	効力を裏付ける試験
4.2.1.1.1	Binding affinity of NNC 0100-0000-0454 to human insulin receptor (A and B) and IGF1 receptor
4.2.1.1.2	Binding affinity for membrane-associated human insulin-like growth factor-1 receptor (hIGF-1R)
4.2.1.1.3	Insulin receptor binding kinetics
4.2.1.1.4	Binding affinities for recombinant insulin receptor isoforms of human, porcine and rat origin
4.2.1.1.5	Binding affinities for porcine, rat and canine liver insulin receptors
4.2.1.1.6	Binding affinity for human liver insulin receptor
4.2.1.1.7	Decline of response in CHO-hIR cells
4.2.1.1.8	Glycogen synthesis in MCF-7 cells
4.2.1.1.9	IR and PKB Phosphorylation in L6-hIR cells
4.2.1.1.10	Lipogenic effect of 0100-0000-0454 in primary rat adipocytes
4.2.1.1.11	Potency of Insulin 454 in promoting glucose uptake and inhibiting isoproterenol stimulated lipolysis and net fatty acid mobilisation in human SGBS adipocytes
4.2.1.1.12	Insulin 454 stimulation of glycogen synthesis and inhibition of PEPCK gene expression in primary rat hepatocytes: Potency and effect of albumin
4.2.1.1.13	Effect of insulin 454 on glycogen synthesis in human and primary rat skeletal muscle cells: Potency and effect of albumin
4.2.1.1.14	Glycogen synthesis in L6-hIR cells
4.2.1.1.15	Effects of insulin 454 on glucose metabolism under steady state clamp conditions in normal Sprague Dawley and insulin resistant Zucker rats
4.2.1.1.16	Action profile of insulin 454 (0.6 mM and 1.2 mM) or Glargine (0.6 mM). A Euglycaemic clamp study in pigs
4.2.1.1.17	Action Profile of two clinical batches of insulin 454; (0.6 mM, ■■■/6 insulin 454 vs 1.2 mM, ■■■/6 insulin454). A Euglycaemic clamp study in pigs
4.2.1.1.18	Additive effect of combinations of Insulin 454 and Human Insulin or Insulin Aspart
4.2.1.1.19	Effect profile of insulin 454 and insulin 454/ insulin Aspart combinations. Euglycaemic clamp in pigs
4.2.1.1.20	PK/PD profiles of insulin454/ insulin Aspart combinations. Euglycaemic clamp in pigs
4.2.1.1.21	Action Profile of a SIAM ■■■ in a Euglycaemic clamp study in pigs
4.2.1.1.22	Insulin 454: Binding affinities for rat and canine IGF-1 receptors
4.2.1.1.23	In vitro mitogenicity of insulin NNC 0100-0000-0454 in COLO-205 human colon adenocarcinoma cells: study comprising 5 experiments with 0 to 2.5 wt percentage HSA
4.2.1.1.24	In vitro mitogenicity of NNC 0100-0000-0454 in COLO-205 human colon adenocarcinoma cell line
4.2.1.1.25	In vitro mitogenicity of insulin 0100-0000-0454 in COLO-205 human colon adenocarcinoma cells: study comprising 5 experiments
4.2.1.1.26	In vitro mitogenicity of insulin 0100-0000-0454 in COLO-205 human colon adenocarcinoma cells: study comprising 5 experiments
4.2.1.1.27	In vitro mitogenicity of insulin NNC 0100-0000-0454 in primary human mammary epithelial cells (HMEC): study comprising 5 experiments with 0 to 0.5 wt percentage HSA
4.2.1.1.28	In vitro mitogenicity study of insulin analogue 454 in primary human mammary epithelial cells (HMEC)

4.2.1.1.29	In vitro mitogenicity of insulin 0100-0000-0454 in HMEC cells using 0 to 0.5 percentage HSA
4.2.1.1.30	In vitro mitogenicity of insulin 0100-0000-0454 in HMEC cells: study comprising 3 experiments
4.2.1.1.31	In vitro mitogenicity of insulin 0100-0000-0454 in HMEC cells: study comprising 3 experiments
4.2.1.1.32	In vitro mitogenicity of insulin NNC 0100-0000-0454 in synchronized L6-hIR cells: study comprising 5 experiments with 0 to 2.5 wt percentage HSA
4.2.1.1.33	In vitro mitogenicity study of the cell line L6-hIR, NNC-0100-0000-0454 in a rat skeletal muscle cell line stably transfected with the gene encoding the human insulin receptor
4.2.1.1.34	In vitro mitogenicity of NNC-0100-0000-0454 in synchronized L6-hIR cells
4.2.1.1.35	In vitro mitogenicity of insulin 0100-0000-0454 in synchronized L6-hIR cells using HSA doses in the range 0 to 2.5 wt percentage
4.2.1.1.36	In vitro mitogenicity of insulin 0100-0000-0454 in synchronized L6-hIR cells
4.2.1.1.37	In vitro mitogenicity of insulin 0100-0000-0454 in L6-hIR cells: study comprising 5 experiments
4.2.1.1.38	In vitro mitogenicity of insulin NNC 0100-0000-0454 in MCF-7 human mammary adenocarcinoma cells: study comprising 5 experiments with 0 to 2 wt percentage HSA
4.2.1.1.39	In vitro mitogenicity of NNC 0100-0000-0454 in MCF-7 human mammary adenocarcinoma cell line
4.2.1.1.40	In vitro mitogenicity of insulin 0100-0000-0454 in MCF-7 human breast adenocarcinoma cells: study comprising 5 experiments
4.2.1.1.41	In vitro mitogenicity of insulin 0100-0000-0454 in MCF-7 human breast adenocarcinoma cells: study comprising 3 experiments
4.2.1.2	副次的薬理試験
4.2.1.2.1	LeadProfilingScreen Data Report
4.2.1.3	安全性薬理試験
4.2.1.3.1	Effects in the Irwin Test in Rats
4.2.1.3.2	Effects on Action Potential Parameters in Rabbit Isolated Purkinje Fibres
4.2.1.3.3	Effect on cardiovascular parameters recorded by telemetry in conscious Beagle dogs
4.2.1.3.4	Effects on General Haemodynamics in Anaesthetised, Mechanically Ventilated Beagle Dogs
4.2.1.3.5	Effects on Respiration Rate, Tidal Volume and Minute Volume
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
	該当資料なし
4.2.2	薬物動態試験
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書
4.2.2.1.1	Validation of anti-0454-antibody RIA for use in animal serum
4.2.2.1.2	Validation of insulin 454 antibody RIA for rat and dog serum (SOP; No 113518)
4.2.2.1.3	Validation of Insulin Aspart antibody RIA for rat and cynomolgus monkey serum
4.2.2.1.4	Validation of Insulin antibody RIA for rat and cynomolgus monkey serum
4.2.2.1.5	Parallelism Assessment and Incurred Sample Reproducibility in Rat Serum Samples from a 13 Weeks Toxicology Study (NN208337).
4.2.2.1.6	Validation of NNC 0454 sandwich ELISA for rat and dog EDTA plasma
4.2.2.1.7	Validation of Insulin 454 ELISA for rabbit serum
4.2.2.1.8	Validation of Insulin 454 ELISA for rat serum
4.2.2.1.9	Validation of Insulin 454 ELISA for Dog Serum
4.2.2.1.10	Validation of long term storage for samples in dog EDTA plasma and rat EDTA plasma analysed in the Insulin 454 ELISA
4.2.2.1.11	Validation of Long Term Storage for Samples in Dog Serum analysed in the Insulin 454 ELISA
4.2.2.1.12	Validation of Long Term Storage for Samples in Rabbit Serum analysed in the Insulin 454 ELISA

4.2.2.1.13	Validation of NNC 0100-0000-0454 in Mouse Serum
4.2.2.1.14	Incurred Sample Reproducibility and Parallelism of NNC 0100-0000-0454 in Mouse Serum
4.2.2.1.15	Long-Term Stability of I454 in Mouse Serum
4.2.2.1.16	Validation of Insulin Aspart in Heparin Stabilized Plasma from Wistar Rats for data-analysis in Watson LIMS
4.2.2.1.17	Validation of Insulin Aspart ELISA in heparin stabilised rat plasma for data analysis using Watson-LIMS and analyte freeze-thaw stability
4.2.2.1.18	Validation of NNC 0121-0000-0014 in Rat Heparin Plasma
4.2.2.2	吸收
4.2.2.2.1	A 7-Day Pharmacokinetic Study of Insulin 454 [REDACTED] Formulation in Rats
4.2.2.2.2	[ <sup>3</sup> H]-NNC 0100-0000-0454: A study of pharmacokinetics following a single subcutaneous and intravenous administration to the rat
4.2.2.2.3	A 7-Day Pharmacokinetic Study of Insulin 454 [REDACTED] Formulation in Dogs
4.2.2.2.4	Pharmacokinetic profile after intravenous dosing of NNC 0100-0000-0454 to Beagle Dogs
4.2.2.2.5	Pharmacokinetics after single intravenous and subcutaneous administration to pigs
4.2.2.2.6	Pharmacokinetics of Insulin Aspart and Insulin 454 after SC administration in pigs of mixtures of the two insulin analogues (I)
4.2.2.2.7	Pharmacokinetics of Insulin Aspart and Insulin 454 after SC administration in pigs of mixtures of the two insulin analogues (II)
4.2.2.2.8	Pharmacokinetics of Insulin Aspart and Insulin 454 after SC administration in pigs of mixtures of the two Insulin analogues (III)
4.2.2.2.9	Pharmacokinetics of insulin aspart and insulin 454 mixtures after SC administration in pigs of high and low mixtures (with [REDACTED] and [REDACTED] per 6-insulins) of the two insulin analogues (IV)
4.2.2.2.10	PK in Beagle Dog after IV and SC administration
4.2.2.3	分布
4.2.2.3.1	[ <sup>3</sup> H]-Insulin 454: A study of distribution, by quantitative whole-body autoradiography, following subcutaneous administration to the rat
4.2.2.3.2	[125I]-0454: A study of distribution in the rat after intravenous dosing by quantitative whole-body autoradiography
4.2.2.3.3	[125I]-NNC 100-0454: A study of distribution, by quantitative whole-body autoradiography following intravenous administration to the Zucker fa/fa rat
4.2.2.3.4	Fetal Exposure Study in the Han Wistar Rat by Subcutaneous Administration
4.2.2.4	代謝
4.2.2.4.1	[ <sup>3</sup> H]-NNC 0100-0000-0454: Investigation of Metabolites in the Wistar Rat Following Single Dose Administration
4.2.2.4.2	[ <sup>3</sup> H]-Insulin 454: Metabolite Profiling of Plasma from Male and Female Wistar Rats Following Single Subcutaneous Administration
4.2.2.4.3	[ <sup>3</sup> H]-Insulin 454: Structural Characterisation of Metabolites in Plasma from the Male Wistar Rat Following Single Subcutaneous Administration
4.2.2.4.4	[ <sup>3</sup> H]-Insulin 454: A study of serum pharmacokinetics following subcutaneous and intravenous administration to the dog
4.2.2.4.5	In vitro metabolic stability of NNC 0100-0000-0454 and human insulin after incubation with Cathepsin D
4.2.2.4.6	Insulin degludec: Study to Investigate the Effect on Liver Cytochrome P450 Enzymes after Subcutaneous Administration to Han Wistar Rats for 2 Weeks, with NPH Insulin as Comparator

4.2.2.4.7	[ <sup>3</sup> H]-Insulin degludec: Metabolite Profile Analysis of Milk and Plasma from Lactating Rats Following Single Subcutaneous Administration
4.2.2.5	排泄
4.2.2.5.1	[ <sup>3</sup> H]-NNC 0100-0000-0454: A study of absorption and excretion following a single subcutaneous administration to the rat
4.2.2.5.2	[ <sup>3</sup> H]-Insulin degludec: A study of lacteal secretion in the rat following subcutaneous administration
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
	該当資料なし
4.2.2.7	その他の薬物動態試験
	該当資料なし
4.2.3	毒性試験
4.2.3.1	単回投与毒性試験
4.2.3.1.1	Single dose toxicity study in the rat with subcutaneous administration of NNC 0100-0000-0454 [rat, subcutaneous]
4.2.3.2	反復投与毒性試験
4.2.3.2.1	2-week Dose Range Finding Study by Subcutaneous Administration and Single Dose Pharmacokinetic Study by Intravenous Administration in Wistar Rats [rat, subcutaneous, medium]
4.2.3.2.2	13-Week DRF study in Sprague Dawley Rats [rat, subcutaneous, long]
4.2.3.2.3	Pilot study in the rabbit by subcutaneous administration [rabbit, subcutaneous, medium]
4.2.3.2.4	Maximum Tolerated Dose Study by Subcutaneous Administration and Pharmacokinetic Study by Intravenous Administration to Beagle Dogs [dog, subcutaneous, medium]
4.2.3.2.5	SIAC ■ (B) and SIAC ■ (B): Dose Range Finding Study by Subcutaneous Administration to Han Wistar Rats for 4 Weeks [rat, subcutaneous, medium]
4.2.3.2.6	4-week toxicity study in rats with daily subcutaneous administration of NNC 0100-0000-0454 [rat, subcutaneous, medium]
4.2.3.2.7	A 6-Month Study with a 4-Week Recovery Period in Rats with Daily Subcutaneous Administration of Insulin 454 [rat, subcutaneous, long]
4.2.3.2.8	A 52-Week Toxicity Study in Rats with Daily Subcutaneous Administration of Insulin 454 [rat, subcutaneous, long]
4.2.3.2.9	A 4-week toxicity study in dogs with daily subcutaneous administration of NNC 0100-0000-0454 [dog, subcutaneous, medium]
4.2.3.2.10	A 6-Month Study with a 4-Week Recovery Period in Dogs with Daily Subcutaneous Administration of Insulin 454 [dog, subcutaneous, long]
4.2.3.2.11	SIAC 30: Toxicity Study by Subcutaneous Administration to Han Wistar Rats for 13 Weeks Followed by a 4 Week Recovery Period [rat, subcutaneous, long]
4.2.3.3	遺伝毒性試験
4.2.3.3.1	<i>In Vitro</i> 試験
	該当資料なし
4.2.3.3.2	<i>In Vivo</i> 試験
	該当資料なし
4.2.3.4	がん原性試験
4.2.3.4.1	長期がん原性試験
	該当資料なし
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験
	該当資料なし

4.2.3.4.3	その他の試験
4.2.3.4.3.1	Insulin Degludec Non-clinical assessment of the carcinogenic potential of Insulin Degludec
4.2.3.5	生殖発生毒性試験
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
4.2.3.5.1.1	Preliminary Combined Fertility And Embryo-Fetal Toxicity Study By Subcutaneous Administration To Han Wistar Rats
4.2.3.5.1.2	Combined Fertility And Embryo-Fetal Toxicity Study In The Han Wistar Rat By Subcutaneous Administration
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験
4.2.3.5.2.1	Preliminary Embryo-Fetal Toxicity Study By Subcutaneous Administration To Rabbits
4.2.3.5.2.2	Embryo-Fetal Toxicity Study In The Rabbit By Subcutaneous Administration
4.2.3.5.2.3	SIAC: Preliminary Embryo-Fetal Toxicity Study in Han Wistar Rats by Subcutaneous Administration
4.2.3.5.2.4	SIAC: Embryo-Fetal Toxicity Study in the Han Wistar Rat by Subcutaneous Administration
4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
4.2.3.5.3.1	Preliminary Pre- and Post-Natal Development Study by Subcutaneous Injection (Once Daily) Administration to Han Wistar Rats
4.2.3.5.3.2	Pre- and Post-Natal Development Study in the Han Wistar Rat by Subcutaneous Administration
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験
	該当資料なし
4.2.3.6	局所刺激性試験
4.2.3.6.1	Insulin Degludec (100U and 200U), IDegAsp and NPH Insulin Local toxicity 4 days after intramuscular, intravenous and intra-arterial injection in rabbits
4.2.3.6.2	Local Toxicity 2 and 5 Days After Subcutaneous Injections in Pigs
4.2.3.6.3	Insulin Degludec (100U and 200U), IDegAsp and NPH Insulin: A Local Tolerance Study 2 and 5 Days after Subcutaneous Dosing in Minipigs
4.2.3.7	その他の毒性試験
4.2.3.7.1	抗原性試験
	該当資料なし
4.2.3.7.2	免疫毒性試験
	該当資料なし
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験
	該当資料なし
4.2.3.7.4	依存性試験
	該当資料なし
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験
	該当資料なし
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験
4.2.3.7.6.1	NNC 0100-0000-0454 (Aged and Non-Aged): 1-Month Subcutaneous Toxicity Study in Rats (Bridging study)
4.2.3.7.6.2	NNC 0100-0000-0454 and insulin aspart (IdegAsp) aged and non-aged : 1-Month Subcutaneous Toxicity Study in Rats (Bridging study)
4.2.3.7.7	その他の試験
4.2.3.7.7.1	Preliminary Tolerability Study in CD-1 Mice [mouse, subcutaneous, medium]
4.2.3.7.7.2	28 Day Subcutaneous Administration Range-finding Study in the Mouse [mouse, subcutaneous, medium]
4.2.3.7.7.3	13 Week Subcutaneous Administration Toxicity Study in the Mouse [mouse, subcutaneous, long]

## 4.3 参考文献

資料番号	表題
4.3.1	Efficacy of Conversion from Bedtime NPH Insulin Injection to Once- or Twice-Daily Injections of Insulin Glargine in Type 1 Diabetic Patients Using Basal/Bolus Therapy. <i>Diabetes Care</i> . 2004; 27: 632-633
4.3.2	Identification of Determinants that Confer Ligand Specificity on the Insulin Receptor. <i>J Biol Chem</i> . 1992; 267: 13681-13686
4.3.3	Literature Search – Insulin Aspart. 2011
4.3.4	Twice-Daily Compared with Once-Daily Insulin Glargine in People with Type 1 Diabetes Using Meal-Time Insulin Aspart. <i>Diabet Med</i> . 2006; 23: 879–886
4.3.5	Endosomal proteolysis of internalised insulin at the C-terminal region of the B-chain by Cathepsin D. <i>J.Biol.Chem</i> . 2002; 277: 9437-9446
4.3.6	Synchronization in G0/G1 enhances the mitogenic response of cells overexpressing the human insulin receptor A isoform to insulin. <i>Cell Biol. Toxicol</i> . 2010; 26: 293-307
4.3.7	Non-receptor Mediated Degradation of NNC 0100-0000-0304 in Rats. Novo Nordisk Internal Study Report. 2011; CLBR061101
4.3.8	Recommended tissue list for histopathologic examination in repeat-dose toxicity and carcinogenicity studies: a proposal of the Society of Toxicologic Pathology (STP). <i>Toxicol Pathol</i> . 2003; 31: 252-253
4.3.9	Missbildungen am Kaninchenembryo durch Insulininjektion beim Muttertier. <i>Naturwissenschaften</i> . 1956; 43: 259
4.3.10	Embryotoxic effects of brief maternal insulin-hypoglycemia during organogenesis in the rat. <i>J Clin Invest</i> 1986; 78: 643-649
4.3.11	The Effects of Feed Restriction during in Utero and Postnatal Development in Rats. <i>Toxicol Sci</i> . 2004; 82: 237–249
4.3.12	Normal structure, function and histology of the spleen. <i>Toxicol. Pathol</i> . 2006; 34: 455-465
4.3.13	Basal Insulin Therapy. <i>Curr Diab Rep</i> . 2004; 4: 342–345
4.3.14	Poly(Epsilon-Caprolactone)/Eudragit Nanoparticles for Oral Delivery of Aspart-Insulin in the Treatment of Diabetes. <i>J Pharm Sci</i> . 2010; 99: 879–889
4.3.15	Insulin aspart. Expert Report on the Toxicological - Pharmacological Documentation, Novo Nordisk A/S. 1998
4.3.16	Factors affecting onset of puberty. <i>Horm Res</i> . 2002; 57: 15-18
4.3.17	Refining basal insulin therapy: what have we learned in the age of analogues? <i>Diabetes Metab. Res. Rev</i> . 2007; 23: 441-454
4.3.18	Pharmacokinetic and Glucodynamic Variability: Assessment of Insulin Glargine, NPH Insulin and Insulin Ultralente in Healthy Volunteers using a Euglycaemic Clamp Technique. <i>Diabetologia</i> 48:1988–1995. <i>Diabetologia</i> . 2006; 49: 1125–1126
4.3.19	Regeneration of insulin activity from the separated and inactive a and b chains. <i>Nature</i> . 1960; 188: 721-724
4.3.20	Insulin Degradation: Progress and Potential. <i>Endocrine Reviews</i> 1998, 19: 608-624
4.3.21	IGF-1 Receptor Signalling Determines the Mitogenic Potency of Insulin Analogues in Human Smooth Muscle Cells and Fibroblasts. <i>Diabetologia</i> . 2007; 50: 2534-2543
4.3.22	Points to consider document on non-clinical assessment of the carcinogenic potential of insulin analogues. CPMP\SWP\372\01
4.3.23	Note for guidance on carcinogenic potential. CPMP\SWP\2877\00.

4.3.24	Body composition and bone measurements in intra-uterine growth retarded and early postnatally undernourished male and female rats at the age of 6 months: Comparison with puberty. Bone. 2004; 34: 180-186
4.3.25	A Review of Modern Insulin Analogue Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profiles in Type 2 Diabetes: Improvements and Limitations. Diabetes Obes Metab. 2011. Accepted Article
4.3.26	Diabetes Impairs Progenitor Cell Mobilisation after Hindlimb Ischaemia-Reperfusion Injury in Rats. Diabetologia. 2006; 49: 3075-3084
4.3.27	The biological half-life of tritiated water in the mouse, rat, guinea-pig and rabbit under tropical conditions and the effect of climate and saline drinking on the biological half-life of tritiated water in the rat. J. Cell. and Comp. Physiol. 1964; 64: 279-282
4.3.28	Determination of insulin and IGF-I receptor distributions on various cell lines. Novo Nordisk Study report TGLE100913 2011
4.3.29	Biological potency and binding affinity of monoiodoinsulin with iodine in tyrosine A14 or tyrosine A19. Biochem Biophys Res Commun. 1979; 87: 1183-1190
4.3.30	The New stereological tools: Disector, fractionator, nucleator and point sampled intercepts and their use in pathological research and diagnosis. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand. 1988; 96: 857-881
4.3.31	Some new, simple and efficient stereological methods and their use in pathological research and diagnosis. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand. 1988; 96: 379-394
4.3.32	Effects of fasting and insulin on skeletal development in rats. Teratology. 1971; 4: 135-139
4.3.33	Sustained signalling from the insulin receptor after stimulation with insulin analogues exhibiting increased mitogenic potency. Biochem J 1996, 315, 271-279
4.3.34	Reproductive aging. In: Finch CE, Schneider EL, editors. Handbook of the Biology of Aging. New York: Van-Nostrand Reinhold Co; 1985. 457-510
4.3.35	The mechanism of protraction of insulin detemir, a long-acting, acylated analog of human insulin. Pharm Res. 2004; 21: 1498-1504
4.3.36	Insulin Absorption from Lipodystrophic Areas: A (Neglected) Source of Trouble for Insulin Therapy? J Diabetes Sci Technol. 2010; 4: 750-753
4.3.37	Lower Within-Subject Variability of Insulin Detemir in Comparison to NPH Insulin and Insulin Glargine in People With Type 1 Diabetes. Diabetes. 2004; 53: 1614-1620
4.3.38	Towards Peakless, Reproducible and Long-Acting Insulins. An Assessment of the Basal Analogues Based on Isoglycaemic Clamp Studies. Diabetes Obes Metab. 2007; 9: 648-659
4.3.39	Chromosome Aberrations In Vitro Related to Cytotoxicity of Nonmutagenic Chemicals and Metabolic Poisons. Environ Mol Mutagen. 1998; 31: 316-326
4.3.40	Pharmacokinetic Considerations of New Insulin Formulations and Routes of Administration. Clin Pharmacokinet, 1997; 33: 285-301
4.3.41	Insulin Stimulates the Clonogenic Potential of Angiogenic Endothelial Progenitor Cells by IGF-1 Receptor-Dependent Signaling. Mol Med. 2008; 14: 301-308
4.3.42	Mammary Gland Proliferation in Female Rats: Effects of Estrous Cycle, Pseudo-Pregnancy and Age. Exp. Toxicol. Pathol. (in press); pp1-12
4.3.43	Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention. FDA guideline. Draft 2008.
4.3.44	Insulin Aspart – FDA approval Package Label, 2010
4.3.45	Insulin Detemir - FDA Approval Package Label 2009
4.3.46	Insulin Detemir - Pharmacology and toxicology review, NDA 21-536, 04-aug-2003
4.3.47	Insulin glargine - FDA Approval Package Label 2009
4.3.48	Insulin glargine – FDA Approval Package Review and evaluation of pharmacology and toxicology - Part 1, NDA 21-081, Approval date 20-Apr-2000

4.3.49	Insulin glargine - FDA Approval Package Review and evaluation of pharmacology and toxicology – Part 2, NDA 21-081, 20-Apr-2000
4.3.50	Insulin Glulisine - FDA Approval Package label 2009
4.3.51	Insulin Glulisine - Review and evaluation of pharmacology and toxicology data - Part 1, NDA 21-629. Approval date 16-apr-2004
4.3.52	Insulin Glulisine - Review and evaluation of pharmacology and toxicology data – Part 2, NDA 21-629, 16-Apr-2004
4.3.53	Insulin Lispro - FDA Approval Package Review and evaluation of pharmacology and toxicology data, NDA 20-563, 28-Feb-1996
4.3.54	Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. Food Chem Toxicol 1984; 22: 623-636
4.3.55	Insulin Degludec Is a New Generation Ultra-Long Acting Basal Insulin with a Unique Mechanism of Protraction Based on Multi-Hexamer Formation. Diabetes. 2010; 59, A11
4.3.56	Ultra-long acting insulin degludec can be combined with rapid-acting insulin aspart in a soluble co-formulation. J. Peptide Sci. 2010, 16(S1):32
4.3.57	Strain as a determinant factor in the differential responsiveness of rats to chemicals. Toxicol Pathol. 1995; 23: 701-715
4.3.58	Embryonic growth impaired by maternal hypoglycemia during early organogenesis in normal and diabetic rats. Acta Diabetologica. 1994; 31: 141-146
4.3.59	pI-shifted insulin analogs with extended in vivo time action and favorable receptor selectivity. Peptides. 2007; 28: 935-948
4.3.60	Preputial Separation as an External Sign of Pubertal Development in the Male Rat. Biol Reproduct. 1977; 17: 298-303
4.3.61	Albumin binding of insulins acylated with fatty acids: characterization of the ligand-protein interaction and correlation between binding affinity and timing of the insulin effect in vivo. Biochem. J. 1995; 312: 725-731
4.3.62	Albumin Binding and Time Action of Acylated Insulins in various Species J Pharm Sci. 1996, 85, 304-308
4.3.63	Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. Diabetes. 2000; 49: 999-1005
4.3.64	Effects of perinatal maternal food restriction on pituitary-gonadal axis and plasma leptin level in rat pup at birth and weaning and on timing of puberty. Biol Reprod. 2003; 68: 390-400
4.3.65	Proliferative effects of insulin analogues on mammary epithelial cells. Arch Physiol Biochem. 2008; 114: 38-44
4.3.66	Chronic Hyperinsulinemia Decreases Insulin Action but not Insulin Sensitivity. Metabolism. 1990; 39: 931-937
4.3.67	Structural Biology of Insulin and IGF1 Receptors: Implications for Drug Design. Nat Rev Drug Discov. 2002; 1: 769-783
4.3.68	Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. J Immunol Methods. 2004; 289: 1-16
4.3.69	Kinetic Analysis of Macromolecular Interactions Using Surface Plasmon Resonance Biosensors. Methods Enzymology, 1998; 295: 268-294
4.3.70	Best Practices for Extractables and Leachables in Orally Inhaled and Nasal Drug Products: An Overview of the PQRI Recommendations. Pharm Res. 2008; 25: 727-739
4.3.71	Histopathology of the thymus. Toxicol Pathol. 2006; 34: 515-547
4.3.72	Spontaneous Nephropathies in Rats. Toxicol Pathol. 1986; 14: 91-100
4.3.73	Nasal Absorption of Mixtures of Fast-Acting and Long-Acting Insulins. Int J Pharm. 2010; 388: 202-208

4.3.74	Pharmacokinetics of the Rapid-Acting Insulin Analog, Insulin Aspart in Rats, Dogs and Pigs, and Pharmacodynamics of Insulin Aspart in Pigs. <i>Drug Metab Dispos.</i> 2000; 28: 155-160
4.3.75	Insulin and Insulin-Like Growth Factor Signalling in Neoplasia. <i>Nature Rev Cancer.</i> 2008; 8: 915–928
4.3.76	Experimental Autoimmune Diabetes: A New Tool to Study Mechanisms and Consequences of Insulin-Specific Autoimmunity. <i>Ann N Y Acad Sci.</i> 2004; 1037: 208-215
4.3.77	[LysB3, GluB29] Insulin: A Novel Insulin Analog with Enhanced Beta-Cell Protective Action. <i>Biochem Biophys Res Commun.</i> 2003; 310: 852-859
4.3.78	Molecular Insights into Insulin Action and Secretion. <i>Eur. J. Clin. Invest.</i> 2002; 32: 3-13
4.3.79	Equivalent in vivo biological activity of insulin analogues and human insulin despite different in vitro potencies. <i>Diabetes.</i> 1990; 39: 1033-1039
4.3.80	High-Resolution and High-Throughput Protocols for Measuring Drug/Human Serum Albumin Interactions Using BIACORE. <i>Anal Biochem.</i> 2001; 296: 197–207
4.3.81	A Model for Insulin Binding to the Insulin Receptor. <i>Eur. J. Biochem.</i> 1994; 221: 1127-1132
4.3.82	Estrous Cycle Regulation of Mammary Epithelial Cell Proliferation, Differentiation, and Death in the Sprague-Dawley Rat: A Model for Investigating the Role of Estrous Cycling in Mammary Carcinogenesis. <i>J Mammary Gland Biol. Neoplasia.</i> 2000; 5: 211-225
4.3.83	Insulin Analogues Differently Activate Insulin Receptor Isoforms and Post-Receptor Signalling. <i>Diabetologia.</i> 2010; 53: 1743-1753
4.3.84	Analysis of Signaling Pathways Related to Cell Proliferation Stimulated by Insulin Analogs in Human Mammary Epithelial Cell Lines. <i>Endocr Relat Cancer.</i> 2009; 16: 429-441
4.3.85	Teratogenic effect of maternal hypoglycaemia: A study on newborn albino rats. <i>J Anat Soc India.</i> 2002; 51: 216-219
4.3.86	Hybrid Receptors Formed by Insulin Receptor (IR) and Insulin-like Growth Factor I Receptor (IGF-IR) have Low Insulin and High IGF-1 Affinity Irrespective of the IR Splice Variant. <i>J Biol Chem.</i> 2006; 281: 25869–25874
4.3.87	Modifications in the B10 and B26-30 regions of the B chain of human insulin alter affinity for the human IGF-I receptor more than for the insulin receptor. <i>Diabetologi.</i> 1997; 40: S54-S61
4.3.88	Insulin Glulisine - A Comprehensive Preclinical Evaluation. <i>International Journal of Toxicology,</i> 2006; 25: 25–33.
4.3.89	125I Used for Labelling of Proteins in an Absorption Model Changes the Absorption Rate of Insulin Aspart. <i>Int J Pharm.</i> 2007; 330: 114-120
4.3.90	Biodistribution, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Insulin Analogues in a Rat Model: Oral Delivery Using pH-Responsive Nanoparticles vs. Subcutaneous Injection. <i>Biomaterials.</i> 2010; 31: 6849-6858
4.3.91	Insulin Detemir is a Fully Efficacious, Low Affinity Agonist at the Insulin Receptor. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2010; 12: 665-673
4.3.92	Evaluation of the carcinogenic potential of insulin glargine (LANTUS) in rats and mice. <i>Int. J. Toxicol.</i> 2002; 21: 171-179
4.3.93	Changes in the hematologic system. In Mohr U, Dungworth DL, Capen CC, editors. <i>Pathobiology of the aging rat.</i> Washington, D.C.: ILSI press. 1992; 156–24
4.3.94	Histopathology of the spleen. <i>Toxicol. Pathol.</i> 2006; 34: 466-503
4.3.95	Skeletal malformations in rat offspring. Long-term effect of maternal insulin-induced hypoglycemia during organogenesis. <i>Diabetes</i> 1991; 40: 1115-1121.
4.3.96	Carcinogenicity Assessments of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals: A Review of Approved Molecules and Best Practice Recommendations. <i>Toxicol. Pathol.</i> 2010; 38: 522-553
4.3.97	Insulin Glargine is More Potent in Activating the Human IGF-I Receptor than Human Insulin and Insulin Detemir. <i>Growth Horm IGF Res.</i> 2010; 20: 427-431

4.3.98	Characterization of a Human Preadipocyte Cell Strain with High Capacity for Adipose Differentiation. <i>Int J Obes.</i> 2001; 25: 8-15
4.3.99	Insulin Analogues Display IGF-I-Like Mitogenic and Anti-Apoptotic Activities in Cultured Cancer Cells. <i>Diabetes Metab Res Rev.</i> 2009; 25: 41-49
4.3.100	Similarities in the Regulatory Patterns of Pregnant and Cycling Rats. <i>Physiol Behav.</i> 1979; 23: 891-896
4.3.101	WHO Concise International Chemical Assessment Document 66: 2,4,6-Tribromophenol and Other Simple Brominated Phenols. Geneva: World Health Organization. 2005
4.3.102	WHO Food Additives Series 40: Safety Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. The Forty-Ninth Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Geneva World Health Organization, 1998
4.3.103	The role of the hypothalamus in aging of the female reproductive system. <i>J Steroid Biochem.</i> 1987; 27: 713-719

## 1.12.3 第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

## 5.3 臨床試験報告書

資料番号	表題
5.3.1	生物薬剤学試験報告書
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.1.1 参考資料	NN1250-1992 - A Trial Comparing the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of NN1250 after Different Routes of Administration in Healthy Subjects
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.2.1 参考資料	NN5401-1980 - A Trial to Test for Bioequivalence between Two NN5401 Formulations in Healthy Subjects
5.3.1.2.2 参考資料	NN5401-1985 - A Randomised, Single Centre, Double-Blind, Two-Period Crossover, Glucose Clamp Trial to Test for Bioequivalence between Two Insulin 454 Formulations, with or without Buffer, and between Two SIAC Formulations, with or without Buffer, in Healthy Male Subjects
5.3.1.2.3 参考資料	NN1250-1988 - A Trial to Test for Bioequivalence between Two NN1250 Formulations in Healthy Subjects
5.3.1.2.4 参考資料	NN1250-3769 - A Trial to Test for Bioequivalence between Identical NN1250 Formulations, IM1 and IM2, in Healthy Subjects
5.3.1.3	In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
	該当資料なし
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書
5.3.1.4.1 参考資料	NN206017 Validation Antibody Assay Insulin 454
5.3.1.4.2 参考資料	NN208156 Antibody Serum Human – Transfer from Novo Nordisk to ██████████
5.3.1.4.3 参考資料	NN970145 Transfer of Analysis 878-LP-08002 to ██████████ (Insulin aspart (X14) Antibody Analysis)
5.3.1.4.4 参考資料	ZZ00316 Validation Report (Transfer Validation). Validation of the RIP Method for Determination of Insulin Detemir Specific Antibodies, Insulin Glargine Specific Antibodies, Cross-reacting Antibodies between Human Insulin and Insulin Glargine in Human Serum
5.3.1.4.5 参考資料	NN960358 Validation of RIA Used for Determination of Insulin, X14 and NN304 Antibodies
5.3.1.4.6 参考資料	NN204190 Validation of Antibody Analysis for Use with Insulin Glargine as Analogue
5.3.1.4.7 参考資料	NN582311 Validation of the RIA Method for Determination of Species Human Insulin Antibodies, Specific NN304-Insulin Antibodies and Cross-Reacting Antibodies
5.3.1.4.8 参考資料	NN205498 Validation of Insulin 454 ELISA for Human Serum
5.3.1.4.9 参考資料	NN206373 Transfer Validation of Insulin 454 ELISA for Human Serum
5.3.1.4.10 参考資料	NN205532 Validation of Long Term Storage Stability for Samples in Human Serum and Rat Serum Analysed in the Insulin 454 ELISA
5.3.1.4.11 参考資料	NN208117 Validation of Cross-Reactivity from Insulin LisPro, Insulin Aspart and Liraglutide in Insulin 454 ELISA
5.3.1.4.12 参考資料	██████████44468CH-EB Validation of ELISA Qualitative Determination Human Serum
5.3.1.4.13 参考資料	██████████81207 Validation of ELISA Determination of insulin 454 in Human Serum Samples

5.3.1.4.14 参考資料	NN209360 Validation of NNC 0100-0000-0454 in Human Urine
5.3.1.4.15 参考資料	NN209079 Whole Blood Stability Assessment
5.3.1.4.16 参考資料	NN209383 Stability of NNC 0100-0000-0454 in Human Urine
5.3.1.4.17 参考資料	NN210159 Validation of NNC 0100-0000-0454 ELISA in Human Hemodialysis Fluid
5.3.1.4.18 参考資料	NN210160 Stability of NNC 0100-0000-0454 in Human Peritoneal Dialysis Fluid
5.3.1.4.19 参考資料	■■■■29613 Cross Side Validation ELISA of Insulin 454 in Human Serum
5.3.1.4.20 参考資料	■■■■32462-01 Validation of Insulin 454 ELISA in Human Serum
5.3.1.4.21 参考資料	NN208206 Validation Cross Reactivity Insulin 454, Insulin Glargine, Insulin Lispro, Insulin Aspart ELISA
5.3.1.4.22 参考資料	■■■■81208 Validation ELISA Insulin Aspart in Human Serum
5.3.1.4.23 参考資料	■■■■44469CH-EB Validation Quantitative Determination of Insulin Aspart in Human Serum
5.3.1.4.24 参考資料	NN209080 Whole Blood Stability Assessment (IAsp)
5.3.1.4.25 参考資料	NN209081 Whole Blood Stability Assessment (IGlar)
5.3.1.4.26 参考資料	■■■■32463-01 Validation ELISA of Insulin Aspart in Human Serum
5.3.1.4.27 参考資料	■■■■29614 Cross Side Validation ELISA of Insulin Aspart in Human Serum
5.3.1.4.28 参考資料	NN970402 Documentation of Insulin Aspart ELISA transfer
5.3.1.4.29 参考資料	NN980368 Validation ELISA Quantitative Insulin Aspart Measurement Rat Heparin Plasma
5.3.1.4.30 参考資料	NN970046 Validation Insulin Aspart ELISA Human Serum
5.3.1.4.31 参考資料	NN200184 Validation Insulin Detemir Co-Operative Effect Insulin Aspart ELISA
5.3.1.4.32 参考資料	NN200118 Validation Protamine Co-Operative Effect Insulin Aspart ELISA
5.3.1.4.33 参考資料	V571511A Validation RIA Human Insulin Antibodies, Specific X14 Antibodies and Cross-Reacting Antibodies
5.3.1.4.34 参考資料	■■■■29615 Cross-Site Validation ELISA Insulin Detemir in Human Serum
5.3.1.4.35 参考資料	■■■■82850 Validation ELISA Insulin Detemir in Human Serum, Amended Report
5.3.1.4.36 参考資料	NN204259 Validation Insulin Glargine and GlyA21 ELISA
5.3.1.4.37 参考資料	NN206626 Validation LOCI Glargine Assay in Human Heparin Plasma

5.3.1.4.38 参考資料	NN207083 Validation LOCI Glargine Assay in Human Serum
5.3.1.4.39 参考資料	NN207349 Validation LOCI Insulin Glargine Assay with Respect to Insulin Glusiline Cross-Reactivity
5.3.1.4.40 参考資料	NN208205 Validation Cross-Reactivity from Insulin 454 and Insulin LisPro in Insulin Glargine LOCI
5.3.1.4.41 参考資料	NN209354 LOCI Assay with Respect to Insulin Glargine in Human Serum
5.3.1.4.42 参考資料	NN210059 Long Term Stability Insulin Glargine in Human Serum and Lithium Heparin Plasma, LOCI
5.3.1.4.43 参考資料	NN210283 Validation of LOCI Glargine Assay in Human Serum - Haemolysis
5.3.1.4.44 参考資料	NN210315 Bioanalysis Insulin Glargine. Reproducibility in Human Serum (study 210223)
5.3.1.4.45 参考資料	■■■■33760 Partial Validation of an Existing ELISA Method for the Determination of Insulin Detemir in Hemolyzed Human Serum
5.3.1.4.46 参考資料	960214 Validation of NN304-ELISA for quantification of NN304 in human plasma
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書
5.3.2.1.1 参考資料	NN208378 In Vitro Binding to Rat, Rabbit, Pig, Dog and Human Plasma Proteins
5.3.2.1.2 参考資料	NN208523 In Vitro Binding to Human Albumin Insulin 454
5.3.2.1.3 参考資料	■■■■10-January-20■■■■ Comparative Study of Binding to Human, Rat, Porcine, Rabbit and Canine Serum Albumins
5.3.2.1.4 参考資料	■■■■01-May-20■■■■ Binding to Human Serum Albumin
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
5.3.2.2.1 参考資料	NN207440 Insulin 454 Metabolism in Rat, Rabbit, Dog, Human Hepatocytes Cross Species Comparison
5.3.2.2.2 参考資料	■■■■20-January-20■■■■ Drug Interaction of Binding to Human Serum Albumin
5.3.2.2.3 参考資料	■■■■101123 – Insulin 454: Drug-Drug Interaction of Binding to Human Serum Albumin
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書
5.3.3	臨床薬物動態 (PK) 試験報告書
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
	該当資料なし
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
	該当資料なし
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.3.1 参考資料	NN5401-1981 - A Trial Investigating the Pharmacodynamic Properties of NN5401 in Young Adults and Geriatric Subjects with Type 1 Diabetes
5.3.3.3.2 参考資料	NN5401-1982 - A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties of NN5401 in Children, Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes

5.3.3.3.3 参考資料	NN1250-1989 - A Trial Investigating the Pharmacokinetic and Safety Profiles of NN1250 in Subjects with Mild, Moderate and Severe Degrees of Hepatic Impairment and in Subjects with Normal Hepatic Function
5.3.3.3.4 参考資料	NN1250-1990 - A Trial Investigating the Pharmacokinetic and Safety Profiles of NN1250 in Subjects with Various Degrees of Renal Impairment and in Subjects with Normal Renal Function
5.3.3.3.5 参考資料	NN1250-1994 - A Trial Investigating the Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties of NN1250 in Young and Geriatric Subjects with Type 1 Diabetes
5.3.3.3.6 参考資料	NN1250-1995 - A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties of NN1250 in Children, Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes
5.3.3.3.7 参考資料	NN1250-3762 - A Trial Investigating the Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties of NN1250 at Steady State Conditions in Subjects with Type 2 Diabetes of Different Race and/or Ethnicity
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書
	該当資料なし
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書
5.3.3.5.1	NN1250-3586 - A Pan Asian trial comparing efficacy and safety of insulin NN1250 and insulin glargine as add on to OAD(s) in subjects with type 2 diabetes
5.3.4	臨床薬力学 (PD) 試験報告書
5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.4.1.1	NN5401-1788 - A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single-Dose, Parallel Group Trial with Insulin 454 and SIAM 50 in Healthy Male Japanese Subjects
5.3.4.1.2	NN5401-1790 - A Randomised, Double-Blind, Single Centre, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multiple s.c. Dose Trial to Assess the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Two SIAC Preparations and Two Insulin 454 (SIBA) Preparations in Healthy Japanese Male Subjects
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.4.2.1	NN5401-1983 - A Trial Investigating the Pharmacodynamic Properties of NN5401 in Japanese Subjects with Type 1 Diabetes
5.3.4.2.2	NN1250-1996 - A Trial Investigating the Pharmacodynamic Properties of NN1250 in Japanese Subjects with Type 1 Diabetes
5.3.4.2.3 参考資料	NN5401-1959 - A Randomised, Double-blind, Multiple Period Cross-Over Trial Comparing Insulin 454 and Insulin Aspart Fixed Combination Products with Separately Injected, Simultaneous Doses of Insulin 454 and Insulin Aspart, Compared to Biphasic Insulin Aspart 30 (NovoMix 30) in Subjects with Type 1 Diabetes
5.3.4.2.4 参考資料	NN5401-3539 - A Trial Investigating the Pharmacodynamic Response of NN5401 in Subjects with Type 1 Diabetes
5.3.4.2.5 参考資料	NN5401-1977 - A Trial Comparing the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties Between NN5401 and NN1250 and Between NN5401 and Insulin Aspart in Subjects with Type 1 Diabetes
5.3.4.2.6 参考資料	NN5401-3857 - A Trial Comparing the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties Between NN5401 and NN1250 and Between NN5401 and Insulin Aspart in Subjects with Type 1 Diabetes
5.3.4.2.7 参考資料	NN1250-1991 - A Randomised, Single-centre, Double-blind, Parallel-group, Multiple Dose Trial Comparing the Within-Subject Variability of NN1250 and Insulin Glargine with Respect to Pharmacodynamic Response at Steady State Conditions in Subjects with Type 1 Diabetes
5.3.4.2.8 参考資料	NN1250-1993 - A Trial Evaluating the Pharmacodynamic Response of NN1250 at Steady State Conditions in Subjects with Type 1 Diabetes
5.3.4.2.9 参考資料	NN1250-3678 - A Trial Investigating the Pharmacodynamic Properties of NN1250 in Subjects with Type 1 Diabetes

5.3.4.2.10 参考資料	NN5401-1718 - A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single-Dose, Dose Escalation Trial with Insulin 454 in Healthy Male Subjects, followed by a Two-Period Crossover Trial with Insulin 454 and Insulatard in Male Subjects with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus
5.3.4.2.11 参考資料	NN5401-1719 - A Randomised, Double-Blind, Single Dose, Six-Period Cross-over Dose Response Trial Comparing the Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Insulin 454 with Insulin Glargine in Subjects with Type 1 and Type 2 Diabetes
5.3.4.2.12 参考資料	NN5401-1738 - A Randomised, Double-blind, Multiple Period Cross-Over Trial Comparing Insulin 454 and Insulin Aspart Premixes with Separately Injected, Simultaneous Doses of Insulin 454 and Insulin Aspart, Compared with Biphasic Insulin Aspart 30 (NovoMix 30) in Male Subjects with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus
5.3.4.2.13 参考資料	NN5401-1740 - A Single Centre, Open-Label, Multiple Dose Trial Examining the Pharmacodynamic Characteristics of Insulin 454 under Single-Dose and Steady-State Conditions in Male Subjects with Type 1 Diabetes
5.3.4.2.14 参考資料	NN5401-1978 - A Trial Investigating the Pharmacodynamic Response of NN5401 in Subjects with Type 2 Diabetes
5.3.4.2.15 参考資料	NN1250-1876 - A Randomised, Single Centre, Double-blind, Two-Period Cross-Over, Multiple Dose Trial Comparing the Pharmacodynamic Response of Insulin 454 with Insulin Glargine at Steady State Conditions in Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus
5.3.4.2.16 参考資料	NN1250-1987 - A Trial Evaluating the Pharmacodynamic Response of NN1250 at Steady State in Subjects with Type 2 Diabetes
5.3.4.2.17 参考資料	NN1250-3538 - A Trial Investigating the Hypoglycaemic Response to NN1250 in Subjects with Type 1 Diabetes
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書
5.3.5.1.1	NN5401-3570 - A 6-Week, Randomised, Multi-Centre, Open-Labelled, Parallel Group, Exploratory Trial to Investigate the Safety of SIAC Compared to Mix30 (NovoRapid 30Mix) on a Twice Daily Regimen in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus
5.3.5.1.2	NN5401-3597 - A Pan Asian Trial Comparing Efficacy and Safety of NN5401 and Biphasic Insulin Aspart 30 in Type 2 Diabetes
5.3.5.1.3	NN5401-3896 – A trial comparing efficacy and safety of insulin degludec/insulin aspart with insulin glargine in insulin naive subjects with type 2 diabetes
5.3.5.1.4 参考資料	NN5401-1791 - A 16 Week Randomised, Open Labelled, 3 Armed, Parallel Group, Treat-to-Target Trial Comparing Once Daily Injection of SIAC 30 (B), SIAC 45 (B) and Insulin Glargine, All in Combination with Metformin in Subjects with Type 2 Diabetes Failing on OAD Treatment
5.3.5.1.5 参考資料	NN5401-1792 - A 16 Week Randomised, Open Labelled, 3-Armed, Parallel Group, Treat-to-Target Trial Comparing Twice Daily (BID) Injections of SIAC 30 (B), SIAC 45 (B) and NovoMix 30, All in Combination with Metformin in Subjects with Type 2 Diabetes Failing on OAD Treatment
5.3.5.1.6 参考資料	NN5401-3590 - A Trial Comparing Efficacy and Safety of NN5401 with Insulin Glargine in Insulin Naive Subjects with Type 2 Diabetes
5.3.5.1.7 参考資料	NN5401-3726 (NN5401-3590 – Extension) - Comparing Safety and Efficacy of NN5401 with Insulin Glargine in Subjects with Type 2 Diabetes (Ongoing)
5.3.5.1.8 参考資料	NN5401-3592 - A 26-Week, Randomised, Open-Labelled, Two-Arm, Parallel-Group, Treat-to-Target Trial Comparing Efficacy and Safety of Soluble Insulin Analogue Combination (SIAC) Twice Daily (BID) with Biphasic Insulin Aspart (BIAsp) 30 BID, with or without Metformin, with or without DPP-4 Inhibitor, with or without Pioglitazone in Subjects with Type 2 Diabetes in Inadequate Glycaemic Control on Once or Twice Daily Premixed or Self-Mixed Insulin Regimen with or without OADs

5.3.5.1.9 参考資料	NN5401-3593 - A Trial Comparing Efficacy and Safety of NN5401 with Insulin Glargine, Both in Combination with Oral Antidiabetic Drugs in Subjects with Type 2 Diabetes
5.3.5.1.10 参考資料	NN5401-3594 - A 26-Week, Multinational, Multi-Centre, Open-Labelled, Two-Arm, Parallel, Randomised, Treat-to-Target Trial Comparing Efficacy and Safety of Soluble Insulin Analogue Combination (SIAC) Once Daily Plus Meal-Time Insulin Aspart for the Remaining Meals vs. Basal-Bolus Treatment with Insulin Detemir Plus Meal-Time Insulin Aspart in Subjects with Type 1 Diabetes
5.3.5.1.11 参考資料	NN5401-3645 - (NN5401-3594 – Extension Trial:) - Comparing Safety and Efficacy of NN5401 Plus Meal-Time Insulin Aspart for the Remaining Meals with Insulin Detemir Plus Meal-Time Insulin Aspart in Type 1 Diabetes
5.3.5.1.12 参考資料	NN1250-1835 - A 16 Week Randomised, Open Labelled, 3-Armed, Treat-to-Target, Parallel Group Trial Comparing SIBA (D) Once Daily + NovoRapid, SIBA (E) Once Daily + NovoRapid and Insulin Glargine Once Daily + NovoRapid, All in a Basal/Bolus Regimen in Subjects with Type 1 Diabetes
5.3.5.1.13 参考資料	NN1250-1836 - A 16 Week Randomised, Open-Labelled, Four-Armed, Treat-to-Target, Parallel-Group Trial Comparing SIBA D Once Daily, SIBA E Once Daily, SIBA D Monday, Wednesday and Friday and Insulin Glargine Once Daily, All in Combination with Metformin in Subjects with Type 2 Diabetes Failing on OAD Treatment
5.3.5.1.14 参考資料	NN1250-3569 - A 6-Week, Randomised, Multi-Centre, Open-Labelled, Parallel Group, Exploratory Trial to Investigate the Safety of SIBA Once Daily + NovoRapid Compared to Insulin Detemir Once Daily + NovoRapid, All in a Basal-Bolus Regimen in Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus
5.3.5.1.15 参考資料	NN1250-3579 - A 52-Week Randomised, Controlled, Open Label, Multicentre, Multinational Treat-to-Target Trial Comparing the Efficacy and Safety of SIBA and Insulin Glargine, Both Injected Once Daily in Combination with Oral Anti-Diabetic Drugs (OAD), in Subjects with type 2 Diabetes Mellitus Currently Treated with OAD(s) and Qualifying for More Intensified Treatment
5.3.5.1.16 参考資料	NN1250-3643 (NN1250-3579 - Extension Trial) - Comparing Safety and Efficacy of NN1250 Plus OAD(s) with Insulin Glargine Plus OAD(s) in Type 2 Diabetes (Ongoing)
5.3.5.1.17 参考資料	NN1250-3580 - A Trial Comparing Efficacy and Safety of NN1250 with Sitagliptin in Insulin Naïve Subjects with Type 2 Diabetes
5.3.5.1.18 参考資料	NN1250-3582 - A 52-Week Randomised, Controlled, Open Label, Multicentre, Multinational Treat-to-Target Trial Comparing Efficacy and Safety of SIBA and Insulin Glargine Both Administered Once Daily in a Basal-Bolus Regimen with Insulin Aspart as Mealtime Insulin ± Treatment with Metformin, ± Pioglitazone in Subjects with Type 2 Diabetes Currently Treated with Insulin Qualifying for Intensified Treatment
5.3.5.1.19 参考資料	NN1250-3667 (NN1250-3582 – Extension Trial) - Comparing Safety and Efficacy of NN1250 and Insulin Glargine, Both with Insulin Aspart as Meal-Time Insulin ± OADs in Type 2 Diabetes (Ongoing)
5.3.5.1.20 参考資料	NN1250-3583 - A 52 Week Randomised, Controlled, Open Label, Multicentre, Multinational, Parallel, Treat-to-Target Trial Comparing Efficacy and Safety of SIBA and Insulin Glargine Both Administered Once Daily in a Basal-Bolus Regimen with Insulin Aspart as Mealtime Insulin in Subjects with Type 1 Diabetes
5.3.5.1.21 参考資料	NN1250-3644 (NN1250-3583 – Extension Trial) – Comparing Safety and Efficacy of NN1250 with Insulin Glargine, Both with Insulin Aspart as Meal-Time Insulin, in Type 1 Diabetes (Ongoing)
5.3.5.1.22 参考資料	NN1250-3585 - A Trial Investigating the Efficacy and Safety of NN1250 Compared to Insulin Detemir in Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus in a Basal/Bolus Treatment Regimen

5.3.5.1.23	NN1250-3725 – Extension Trial - Investigating Safety and Efficacy of NN1250 Compared to Insulin Detemir in Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus in a Basal/Bolus Treatment Regimen
5.3.5.1.24	NN1250-3586 - A Pan Asian Trial Comparing Efficacy and Safety of Insulin NN1250 and Insulin Glargine as Add On to OAD(s) in Subjects with Type 2 Diabetes
5.3.5.1.25 参考資料	NN1250-3668 - A 26 week randomised, Controlled, Open Label, Multicentre, Multinational, Three-Arm, Treat to Target Trial Comparing Efficacy and Safety of Three Different Dosing Regimens of Either Soluble Insulin Basal Analogue (SIBA) or Insulin Glargine with or without Combination With OAD Treatment, in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus
5.3.5.1.26 参考資料	NN1250-3672 - A Trial Comparing Efficacy and Safety of NN1250 and Insulin Glargine in Subjects with Type 2 Diabetes
5.3.5.1.27 参考資料	NN1250-3718 - A Trial Comparing the Efficacy and Safety of NN1250 and Insulin Glargine in Subjects with Type 2 Diabetes
5.3.5.1.28 参考資料	NN1250-3724 - A Trial Comparing Efficacy and Safety of NN1250 and Insulin Glargine in Subjects with Type 2 Diabetes
5.3.5.1.29 参考資料	NN1250-3770 - A 26-Week Trial Investigating the Dosing Flexibility, Efficacy and Safety of NN1250 in Subjects with Type 1 Diabetes
5.3.5.1.30 参考資料	NN1250-3770 – Extension Trial: A 26-Week Trial Investigating the Dosing Flexibility, Efficacy and Safety of NN1250 in Subjects with Type 1 Diabetes (Ongoing)
5.3.5.2	非対照試験報告書
5.3.5.2.1 参考資料	NN1250-3839 - A Trial Assessing the Implications of Switching from Insulin Glargine to Insulin Degludec in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus
5.3.5.2.2 参考資料	NN1250-3846 – A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec once daily in insulin naïve subjects with type 2 diabetes mellitus when titrated using two different titration algorithms (Ongoing)
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書
5.3.5.3.1 参考資料	Meta-analysis for CV events - IDeg and IDegAsp
5.3.5.3.2 参考資料	Global safety Summary Appendix (IDeg)
5.3.5.3.3 参考資料	Global safety Summary Appendix (IDegAsp)
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書
5.3.5.4.1 参考資料	NN1250-3765 - A Trial Assessing the Number of Hypoglycaemic Episodes and Glycaemic Variability during Two Different Regimens of SIBA 200 U/ml in Subjects with Type 1 Diabetes
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書
5.3.6.1 参考資料	Periodic Safety Update Report - insulin aspart (01-Oct-2009 to 30-Sep-2010)
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録
5.3.7.1.1	症例一覧表 (試験番号NN5401-3570)
5.3.7.1.2	症例一覧表 (試験番号NN5401-3597)
5.3.7.1.3	症例一覧表 (試験番号NN5401-3896)
5.3.7.1.4	症例一覧表 (試験番号NN1250-3725)
5.3.7.2.1	患者ごとの副作用一覧表 (試験番号NN5401-1788)
5.3.7.2.2	患者ごとの副作用一覧表 (試験番号NN5401-1790)
5.3.7.2.3	患者ごとの副作用一覧表 (試験番号NN5401-1983)
5.3.7.2.4	患者ごとの副作用一覧表 (試験番号NN1250-1996)
5.3.7.2.5	患者ごとの副作用一覧表 (試験番号NN5401-3570)

5.3.7.2.6	患者ごとの副作用一覧表 (試験番号NN5401-3597)
5.3.7.2.7	患者ごとの副作用一覧表 (試験番号NN5401-3896)
5.3.7.2.8	患者ごとの副作用一覧表 (試験番号NN1250-3725)
5.3.7.3.1	臨床検査値変動図 (試験番号NN5401-1788)
5.3.7.3.2	臨床検査値変動図 (試験番号NN5401-1790)
5.3.7.3.3	臨床検査値変動図 (試験番号NN5401-1983)
5.3.7.3.4	臨床検査値変動図 (試験番号NN1250-1996)
5.3.7.3.5	臨床検査値変動図 (試験番号NN5401-3570)
5.3.7.3.6	臨床検査値変動図 (試験番号NN5401-3597)
5.3.7.3.7	臨床検査値変動図 (試験番号NN5401-3896)
5.3.7.3.8	臨床検査値変動図 (試験番号NN1250-3725)

## 5.4 参考文献

資料番号	表題
5.4.1	The committee of the Japan Diabetes Society on the Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus: Report of the Committee in the Classification and Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus. <i>Journal of Diabetes investigation</i> 2010; 1 (5) 212-228.
5.4.2	厚生労働省健康局. 平成19年国民健康・栄養調査結果の概要. 2008年12月.
5.4.3	日本糖尿病学会. 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン. 南江堂; 2010.
5.4.4	Kilpatrick ES, Das AK, Orskov C, Berntorp K. Good glycaemic control: an international perspective on bridging the gap between theory and practice in type 2 diabetes. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2008; 24 (9):2651-2661.
5.4.5	Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus (UKPDS 49). <i>JAMA</i> 1999; 281(21):2005-2012.
5.4.6	金塚 東、川井 紘一、平尾 紘一; 糖尿病データマネジメント研究会 (JDDM) : 2型糖尿病患者における薬物療法に関する実態調査 (V) — 経口血糖降下薬とインスリンの併用療法: 投与薬剤と臨床像の特徴 — (JDDM19). <i>糖尿病</i> 2010; 53 (10) 737-744.
5.4.7	Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. <i>Diabetologia</i> 2002; 45(7):937-948.
5.4.8	A Brown, J M. Steel, C Duncan, A Duncan, A M McBain. An assessment of the adequacy of suspension of insulin in pen injectors. <i>Diabetic Medicine</i> 2004; 21, 604-608.
5.4.9	Galloway JA, Spradlin CT, Nelson RL, Wentworth SM, Davidson JA, Swarner JL. Factors influencing the absorption, serum insulin concentration, and blood glucose responses after injections of regular insulin and various insulin mixtures. <i>Diabetes Care</i> 1981; 4(3):366-376.
5.4.10	ノボラピット®注 フレックスペン ノボラピット®注 イノレット 添付文書、2011年9月
5.4.11	Heise T, Pieber TR. Towards peakless, reproducible and long-acting insulins. An assessment of the basal analogues based on isoglycaemic clamp studies. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2007; 9(5):648-659.
5.4.12	Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Bartocci L, Di VA et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. <i>Diabetes</i> 2000; 49(12):2142-2148.
5.4.13	FDA Guidance for Industry. Diabetes Mellitus: Developing drugs and therapeutic biologics for treatment and prevention. Draft Guidance. 2008.

5.4.14	Rizza RA, Cryer PE, Gerich JE. Role of glucagon, catecholamines, and growth hormone in human glucose counterregulation. Effects of somatostatin and combined alpha- and beta-adrenergic blockade on plasma glucose recovery and glucose flux rates after insulin-induced hypoglycemia. <i>J Clin Invest</i> 1979; 64(1):62-71.
5.4.15	American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2011. <i>Diabetes Care</i> 2011; 34(Supp. 1):S11-S61.
5.4.16	Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den BG, Betteridge J, de Boer MJ et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). <i>Eur Heart J</i> 2007; 28(1):88-136.
5.4.17	EMA-Committee for Proprietary Medicinal Products. EMA/CPMP/EWP/1080/00 Rev.1 - Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. 2010
5.4.18	EMA-Committee for Proprietary Medicinal Products. EMA/CPMP/EWP/1080/00 - Note for guidance on clinical investigations of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. 2002.
5.4.19	Blonde L, Merilainen M, Karwe V, Raskin P. Patient-directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets - the TITRATE study. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2009; 11(6):623-631.
5.4.20	Monnier L and Colette C. Contributions of fasting and postprandial glucose to hemoglobin A1c. <i>Endocr Pract</i> 2006; 12(Supplement 1):42-46.
5.4.21	Frier BM. How hypoglycemia can affect the life of a person with diabetes. <i>Diabetes Metab Res Rev</i> 2008; 24(2):87-92.
5.4.22	ADA - American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. <i>Diabetes Care</i> 2005; 28(5):1245-1249.
5.4.23	Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di AE, Gao P, Sarwar N et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. <i>N Engl J Med</i> 2011; 364(9):829-841.
5.4.24	Brod M, Christensen T, Thomsen TL, Bushnell DM. The Impact of Non-Severe Hypoglycemic Events on Work Productivity and Diabetes Management. <i>Value Health</i> . 2011; 14(5):665-71.
5.4.25	Johnston SS, Conner C, Aagren M, Smith DM, Bouchard J, Brett J. Evidence linking hypoglycemic events to an increased risk of acute cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes Care</i> 2011; 34(5):1164-1170.
5.4.26	Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergental RM, Gapstur SM, Habel LA et al. Diabetes and cancer: a consensus report. <i>Diabetes Care</i> 2010; 33(7):1674-1685.
5.4.27	MacIsaac RJ, Jerums G. Intensive Glucose Control and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. <i>HeartLung Circulation</i> 2011, doi:10.1016/j.hlc.2010.07.013".
5.4.28	Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di AE et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. <i>Lancet</i> 2010; 375(9733):2215-2222.
5.4.29	Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ, Buse JB, Byington RP, Cohen RM et al. Epidemiologic relationships between A1c and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. <i>Diabetes Care</i> 2010; 33(5):983-990.
5.4.30	Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. <i>N Engl J Med</i> 2008; 358(24):2545-2559.
5.4.31	Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. <i>N Engl J Med</i> 2008; 358(24):2560-2572.

5.4.32	FDA Guidance for Industry. Diabetes Mellitus: Evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. 2008.
5.4.33	Division of Metabolism and Endocrinology Products. Standardized definitions for cardiovascular outcome trials: draft recommendations. 2009.
5.4.34	Fineberg SE, Kawabata TT, Finco-Kent D, Fountaine RJ, Finch GL, Krasner AS. Immunological responses to exogenous insulin. <i>Endocr Rev</i> 2007; 28(6):625-652.
5.4.35	Lindholm A, Jensen LB, Home PD, Raskin P, Boehm BO, Rastam J. Immune responses to insulin aspart and biphasic insulin aspart in people with type 1 and type 2 diabetes. <i>Diabetes Care</i> 2002; 25(5):876-882.
5.4.36	The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Adverse events and their association with treatment regimens in the Diabetes Control and Complications Trial. <i>Diabetes Care</i> 1995 (18) 1415-1427.
5.4.37	EMA/CHMP/BMWP/14327/2006 - Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-Derived Therapeutic Proteins. 2006.
5.4.38	FDA Guidance for Industry, General Considerations for Pediatric Pharmacokinetic Studies for Drugs and Biological Products. November 1998.
5.4.39	EMA-Committee for Proprietary Medicinal Products. CHMP/ICH/2711/99. Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population. January 2001.
5.4.40	EMA-Committee for Proprietary Medicinal Products. Guideline on the Role of Pharmacokinetics in the Development of Medicinal Products in the Paediatric Population. 28-June-2006.
5.4.41	CPMP/ICH/379/95 - Note for Guidance on Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. March 1994
5.4.42	EMA/498920/2006 - Adequacy of Guidance on the Elderly Regarding Medicinal Products for Human Use. 2006.
5.4.43	FDA Guidance for Industry, Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labelling. 1-May-2003.
5.4.44	CPMP/EWP/2339/02 - Evaluation of the Pharmacokinetics of Medicinal Products in Patients with Impaired Hepatic Function. 17-Feb-2005.
5.4.45	FDA Guidance for Industry, Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labelling. 1-May-1998.
5.4.46	CHMP/EWP/225/02 Guidance for Evaluation of the Pharmacokinetics of Medicinal Products in Patients with Impaired Renal Function. 23 June 2004.
5.4.47	Sapin R., Anti-insulin antibodies in insulin immunometric assays: a still possible pitfall. <i>Eur J Clin Chem Clin Biochem.</i> 1997; 35(5):365-367.
5.4.48	Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter. AGA. 2009.
5.4.49	Danne T, Becker RH, Heise T, Bittner C, Frick AD, Rave K. Pharmacokinetics, prandial glucose control, and safety of insulin glulisine in children and adolescents with type 1 diabetes. <i>Diabetes Care</i> 2005; 28(9):2100-2105.
5.4.50	Mortensen HB, Lindholm A, Olsen BS, Hylleberg B. Rapid appearance and onset of action of insulin aspart in paediatric subjects with type 1 diabetes. <i>Eur J Pediatr.</i> 2000; 159(7):483-488.
5.4.51	Danne T, Lüpke K, Walte K, et al. Insulin detemir is characterized by a consistent pharmacokinetic profile across age-groups in children, adolescents, and adults with type 1 diabetes. <i>Diabetes Care.</i> 2003;26(11):3087-3092.
5.4.52	NovoLog US Label information. Version 19. Jun-2011.
5.4.53	NovoRapid (FlexPen) EU SmPC. 08-Jul-2011.
5.4.54	Heinemann L, Anderson JH Jr. Measurement of insulin absorption and insulin action. <i>Diabetes Technol Ther.</i> 2004;6(5):698-718.