ゾルトファイ配合注 フレックスタッチ

（インスリンデグルデク（遺伝子組換え）/リラグルチド（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

ゾルトファイ配合注フレックスタッチ

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
図目次 2
略語一覧 3
1.5.1 起源又は発見の経緯 4
1.5.2 開発の経緯 7
1.5.2.1 物理的・化学的・製剤学的性質及び製剤化の開発 7
1.5.2.1.1 原薬 7
1.5.2.1.2 製剤 7
1.5.2.2 非臨床開発 7
1.5.2.2.1 薬理 8
1.5.2.2.2 薬物動態 8
1.5.2.2.3 毒性 8
1.5.2.3 臨床開発 8
1.5.2.3.1 日本における規制当局との協議 8
1.5.2.3.2 承認申請臨床データパッケージ 10
1.5.2.3.3 承認申請に際しての評価資料となる臨床試験 11
1.5.3 本剤の臨床的位置づけ 12
1.5.4 申請する製剤、効能又は効果（案）、効能又は効果に関連する使用上の注意（案）ならびに用法及び用量（案） 14
参考文献 15

図目次

ページ

図 1.5.2-1 開発の経緯図 7
図 1.5.2-2 本承認申請における IDegLira の臨床データパッケージ 10

略語一覧

GLP-1	:	glucagon-like peptide-1 （グルカゴン様ペプチド-1）
HbA1c	:	glycated haemoglobin（グリコヘモグロビン）
IDeg	:	Insulin Degludec（インスリン デグルデク）
IDegLira	:	Insulin Degludec/Liraglutide（インスリン デグルデク／リラグルチド）
PMDA	:	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）

1.5.1　起源又は発見の経緯

本剤（インスリン デグルデク／リラグルチド：以下、IDegLira）は、持効型溶解インスリンであるインスリン デグルデク（遺伝子組換え）とグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬であるリラグルチド（遺伝子組換え）を固定された配合比率で含有する、これまでにない全く新規のカテゴリーの配合剤である。

インスリン デグルデク（遺伝子組換え）を有効成分とするトレシーバ®注フレックスタッチ®及びトレシーバ®注ペンフィル®（以下、トレシーバ注®）ならびにリラグルチド（遺伝子組換え）を有効成分とするビクトーザ®皮下注 18mg（以下、ビクトーザ®皮下注）は、本邦においてそれぞれ 2012 年及び 2010 年に医薬品製造販売承認を取得している（承認番号：22400AMX01393000 及び 22200AMX00236000）。

本邦における 2 型糖尿病治療の問題点及び本剤に期待される有用性の観点から考察した本剤開発の根拠

2 型糖尿病は進行性の代謝疾患であり、インスリン抵抗性及びインスリン分泌障害を特徴とする。日本において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により、日本における糖尿病患者数は増大した。平成 28 年の国民健康・栄養調査（2017 年報告）[1]では、日本において、糖尿病が強く疑われる人（HbA1c が 6.5%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 1000 万人と推定されている。

2 型糖尿病は進行性の疾患であることから、経口糖尿病薬単剤又は 2 剤併用による治療では安定した血糖コントロールが得られなくなることは少なくない。「糖尿病治療ガイド（日本糖尿病学会編・著）」[2]では、ライフスタイルの改善と薬物療法の組み合わせによる段階的な治療のアプローチが提案されている。1 種類の薬剤による治療から開始し、経口糖尿病薬の多剤併用療法、経口糖尿病薬と GLP-1 受容体作動薬又はインスリンとの併用療法、あるいはインスリンと GLP-1 受容体作動薬との併用療法の導入を検討することが推奨されている。

複数の大規模臨床研究〔熊本スタディ、ADVANCE trial 及び UK Prospective Diabetes Study（UKPDS）など〕において、長期的な糖尿病合併症のリスクを低減するためには、厳格な血糖コントロールを維持することが重要であると示されている[3, 4, 5, 6, 7, 8]。しかしながら、多くの 2 型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は達成されていない[9, 10, 11]。2 型糖尿病患者では、病態の進行に伴いインスリン分泌不全となり、適切な血糖コントロールを得るためにインスリンによる治療が必要となることも少なくない。

インスリン治療においては、低血糖及び低血糖に対する恐れが、目標とする血糖コントロールに到達できない主な要因及び最適なタイミングでインスリン治療を導入できない障壁となっている[12, 13, 14, 15, 16]。また、インスリン治療による体重増加も、2 型糖尿病患者におけるインスリン治療を躊躇する要因

の一つと考えられる[17]。2 型糖尿病の治療オプションを検討する際に、2 型糖尿病は、インスリン抵抗性及び進行性の相対的なインスリン分泌障害に加え、GLP-1 を含めたインクレチンホルモンの作用低下又は分泌不全を伴う、様々な臓器に関連する疾患であることを考慮することが重要である。このため、最適な血糖コントロールは、インスリン治療のみで達成できないことも多く、多角的な治療アプローチが必要となる[18]。

近年、Basal インスリンと GLP-1 受容体作動薬の併用療法は、世界的に標準的な治療の 1 つとなっており、日本においても、本治療を実施する患者数は年々増加している（詳細は Module 2.5.1.3.1 参照）。Basal インスリンと GLP-1 受容体作動薬の併用療法は、臨床試験においても良好な結果が得られており[19, 20]、この治療法は、日本糖尿病学会の最新ガイドライン及び米国糖尿病学会ならびに欧州糖尿病学会による 2 型糖尿病患者の高血糖の管理に関する position statement に掲載されている[2, 21]。

また、同一の患者が複数の薬剤を併用すること、すなわち多剤併用（ポリファーマシー）は、2 型糖尿病及び合併症を有する患者（特に高齢者）において注目される医療上の課題である。多剤併用によって、副作用、薬物相互作用及び処方カスケードのリスクが上がり、医療費の増加及び生活の質の低下につながる[22, 23, 24]。また、多剤併用は、治療に対するアドヒアランス及びコンプライアンスを低下させ、処方された様々な薬剤の保管、管理及び使用、ならびにそれぞれの薬剤に対する理解を要することで個々の患者にとって負担となる[24]。多剤併用の必要性を減らし、より効果的で安全かつ簡便な利便性の高い治療法が必要とされている。IDegLira は、インスリン デグルデクとリラグルチドすなわち持効型の Basal インスリンと GLP-1 受容体作動薬の持つそれぞれのベネフィットを 1 日 1 回の注射で提供可能な製剤として開発された。

患者の視点から、2 つの注射剤の有効成分を 1 回の注射で投与可能であるという利便性及び Basal インスリン製剤と同様の用量調節法を用いることができる点で、治療目標の達成を容易にすることが期待される。

2 つの有効成分の作用を併せ持つ IDegLira による治療により、2 型糖尿病患者において、Basal インスリンに比べ低血糖及び体重増加のリスクを抑えながら、空腹時及び食後の血糖コントロールを改善することが期待される。また、リラグルチド単剤での治療と比較して、IDegLira では用量漸増が緩徐であるため、胃腸障害の副作用の発現頻度が低くなると考えられる。これらのことは、IDegLira のグローバル臨床試験プログラムで確認されている。IDegLira は 2 型糖尿病治療薬として海外（欧州及び米国を含む）で承認を取得し（初回承認：2014 年）、既に販売されており、日本においても、IDegLira はインスリン治療の障壁となる問題（低血糖リスク等）を解決しながら血糖コントロールを改善できる、2 型糖尿病の新たな治療オプションとなると考えられる。

本剤の配合比率に関する考察

本剤は 1 mL 中にインスリン デグルデク 100 単位及びリラグルチド 3.6 mg を含有する配合剤である。日本人患者におけるトレシーバ®注を含む Basal インスリン製剤とビクトーザ®皮下注の併用に関する臨床データから考察した本剤の配合比率について以下に示す。

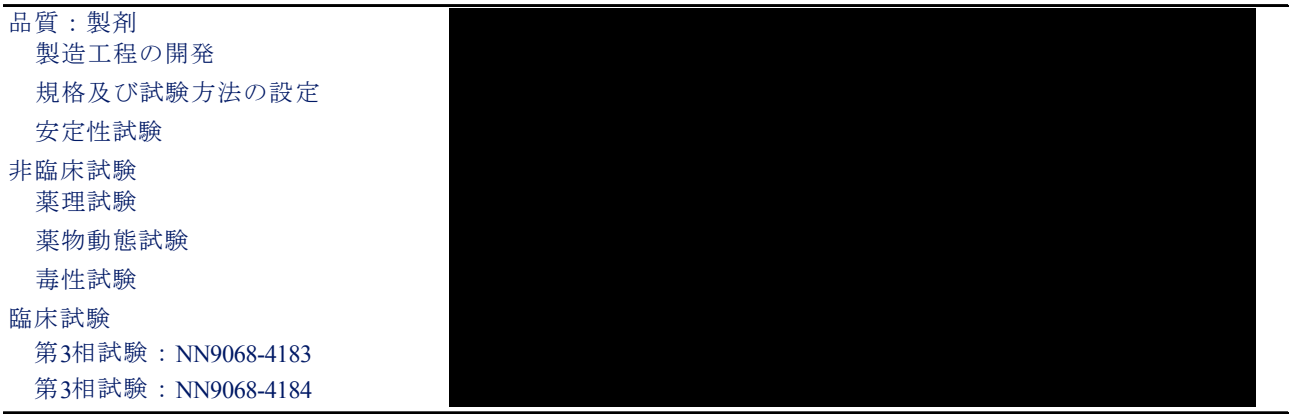
ビクトーザ®皮下注の臨床開発プログラムに含まれる NN2211-3925 試験（以下、3925 試験）は、日本人 2 型糖尿病患者におけるリラグルチドとインスリンとの併用について検討した試験であった（本試験のデータは 2013 年 9 月 26 日にビクトーザ®皮下注の承認事項一部変更承認申請時に提出された）。本試験は、日本人 2 型糖尿病患者 257 例を、リラグルチド又はプラセボの投与（いずれも前治療のインスリン治療を継続）に均等に無作為に割り付けた、多施設共同、二重盲検試験であった。前治療として、Basal インスリンによる治療、混合インスリンによる治療又は Basal-Bolus 療法を行っていた被験者の割合は、それぞれ約 40%、40%及び 20%であった。前治療のインスリン投与量は、治験薬投与開始後最初の 16 週間は変更しないこととし、その後の 20 週間ではインスリン投与量を調節した。Basal インスリンとの併用のサブグループ（100 例）の結果では、Basal インスリン治療にリラグルチド（0.9 mg/日）を追加した被験者において、投与後 36 週における Basal インスリンの 1 日投与量の平均は 27 単位であり、併用療法における Basal インスリンとリラグルチドの投与量の比率は、IDegLira の投与量比（25 単位/0.9 mg）に近い値となった。Basal インスリン+プラセボ群と比較して、Basal インスリン+リラグルチド群で HbA1c の大きな低下が認められた（Basal インスリン＋リラグルチド群：-1.61%、Basal インスリン+プラセボ群：-0.66%）。また、リラグルチドと Basal インスリンの併用療法で予測できない安全性上の問題は認められなかった（Module 5.3.5.4 参照）。

実臨床におけるインスリン デグルデクとリラグルチドの併用実態（併用療法時の投与量比を含む）をさらに検討するために、2 つの特定使用成績調査のデータを使用した。

NN1250-4061 試験（トレシーバ®注の特定使用成績調査：以下、4061 試験）及び NN2211-4175 試験（ビクトーザ®皮下注の特定使用成績調査：以下、4175 試験）の併合データでは、インスリン デグルデクとリラグルチドの併用療法を受けている患者は計 351 例であった。本データでは、インスリン デグルデクとリラグルチドの併用を開始する場合、インスリン デグルデクにリラグルチドを追加した患者より、リラグルチドにインスリン デグルデクを追加した患者の方が多かった。インスリン デグルデクとリラグルチドを併用している患者のほとんどで、リラグルチドの用量は 0.9 mg/日であった。併用時のインスリン デグルデクの 1 日投与量は 2～65 単位の範囲で患者ごとに異なっていたが、併用の最終データ時点におけるインスリン デグルデクの投与量は、5 例を除きすべての患者で 50 単位以下であった。インスリン デグルデクとリラグルチドの併用における投与量は、IDegLira の用量範囲に概ね含まれており、また、その投与量比には IDegLira の配合比率が含まれていた（Module 5.3.5.4, Use of the free combination of basal insulin and GLP-1 RA in Japanese patients、Section 3.2 参照）。インスリン デグルデクとリラグルチドの併用開始後には、HbA1c（平均）の低下が認められており、HbA1c の変化量について投与量比による特定の傾向はみられなかった。なお、インスリン デグルデクとリラグルチドの併用ではリラグルチドの投与量は固定用量からの選択（0.3 mg、0.6 mg 又は 0.9 mg）であるのに対し、IDegLira は 1 ドーズ（インスリン デグルデク：1 単位、リラグルチド：0.036 mg）ごとに増減可能な固定された配合比率の製剤であることから、投与量比の比較においてはこれらの違いを考慮する必要がある。

1.5.2 開発の経緯

本剤の開発の経緯〔品質、非臨床及び臨床（本申請における評価資料）〕を下記の開発の経緯図に示した。



開発時期：**開始～終了（年.月）**

図 1.5.2-1　　開発の経緯図

1.5.2.1　　物理的・化学的・製剤学的性質及び製剤化の開発

1.5.2.1.1　　原薬

本剤の有効成分はトレシーバ®注及びビクトーザ®皮下注と同一のインスリン デグルデク（遺伝子組換え）及びリラグルチド（遺伝子組換え）であることから、本剤の承認申請に際して原薬に関する新たな試験は実施していない。

1.5.2.1.2　　製剤

製剤の製造工程ならびに規格及び試験方法の検討は[redacted]年[redacted]月から[redacted]年[redacted]月に実施した。これらの概要は、それぞれ Module 2.3.P.3.3 及び Module 2.3.P.5.1 に示した。

長期保存条件及び加速条件での安定性試験を[redacted]年[redacted]月から[redacted]年[redacted]月に実施した。また、25℃及び 30℃で使用時の安定性試験を実施した。これらの概要は Module 2.3.P.8.1 に示した。

Module 2.7.1.1.2「製剤開発」に示したとおり、評価資料とする国内第 3 相試験〔NN9068-4183 試験及び NN9068-4184 試験（以下、それぞれ 4183 試験及び 4184 試験）〕に用いた製剤処方は、本邦で市販予定の製剤処方と同一である。

1.5.2.2　　非臨床開発

本剤に含まれるインスリン デグルデク及びリラグルチドについては、トレシーバ®注及びビクトーザ®皮下注の初回申請時にそれぞれ単剤として包括的な非臨床開発プログラムが実施され、代表的な薬理学的特性及び非臨床安全性プロファイルが明らかにされている。このことから、IDegLira の承認申請に際しては、急性期の薬力学的作用の検討、製剤処方開発又は毒性試験の一部として実施した単回及

び反復投与時の薬物動態の検討、ならびに、反復投与毒性試験及び局所刺激性試験を実施した。

1.5.2.2.1 薬理

本剤の急性期の薬力学的作用として、ラットへの単回皮下投与後の 24 時間血糖プロファイル、24 時間摂餌量及び体重変化について評価した。これらの作用を、インスリン デグルデク及びリラグルチドをそれぞれ単剤で投与した場合と比較した。これらの試験結果は Module 2.6.2 に示した。

1.5.2.2.2 薬物動態

薬物動態は、ラットを用いた一般毒性試験（4 週間用量設定試験ならびに 4 週間及び 13 週間毒性試験）の一部として評価した。また、製剤処方開発の一部として実施したブタを用いた単回投与試験により評価した。これらの試験結果は Module 2.6.4 に示した。

1.5.2.2.3 毒性

本剤の反復皮下投与時の毒性は、ラットを用い、用量設定試験に引き続き、重要な毒性試験である 4 週間及び 13 週間試験を行い検討した。また、本剤単回皮下投与時の局所刺激性をブタ及びウサギを用いた 2 試験において検討した。これらの試験結果は Module 2.6.6 に示した。

1.5.2.3 臨床開発

1.5.2.3.1 日本における規制当局との協議

本剤の臨床開発計画に関して、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）と以下に示す相談を行った。

[redacted]相談（受付番号：[redacted]番、[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）

本相談実施時、非日本人患者において IDegLira の[redacted]を検討する[redacted]は完了しており、IDegLira の[redacted]を検討する[redacted]が進行中であった。一方、薬物動態学的特性については、[redacted]及び[redacted]で示されており、[redacted]で示されている。そこで、[redacted]を計画し、[redacted]ことの適切性を確認するために相談を実施した。

その結果、[redacted]ことについて、[redacted]検討する必要があるとの見解が示された。また、[redacted]

[redacted]が必要であることと、[redacted]について説明する必要があるとの意見が示された。また、[redacted]の説明も必要であるとの見解を得た。

[redacted]相談（受付番号：[redacted]番、[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）

[redacted]相談における PMDA からの助言を踏まえて、[redacted]において、[redacted]及び安全性を確認する[redacted]を計画した。

また、[redacted]試験[redacted]試験を計画した。これらの試験の目的は、[redacted]における[redacted]及び[redacted]ことである。

本相談では、[redacted]は受け入れ可能と考えるとの見解が得られた。

また、[redacted]ことと、[redacted]ことならびに[redacted]との助言があった。[redacted]については、[redacted]を踏まえ、[redacted]指導を受けた。

[redacted]相談（受付番号：[redacted]番、[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）

当該相談では、[redacted]ならびに[redacted]を示し、[redacted]を相談した。

その結果、[redacted]及び安全性ならびに[redacted]ならびに、[redacted]及び[redacted]の適切性について説明する必要があるとの見解を得た。また、[redacted]及び安全性、ならびに[redacted]について、[redacted]について説明する必要があるとの助言を得た。

[redacted]に関しては、[redacted]

[redacted]考えられるが、機構としても[redacted]踏まえ[redacted]合わせて、[redacted]判断したいとの意見が示された。

1.5.2.3.2　　承認申請臨床データパッケージ

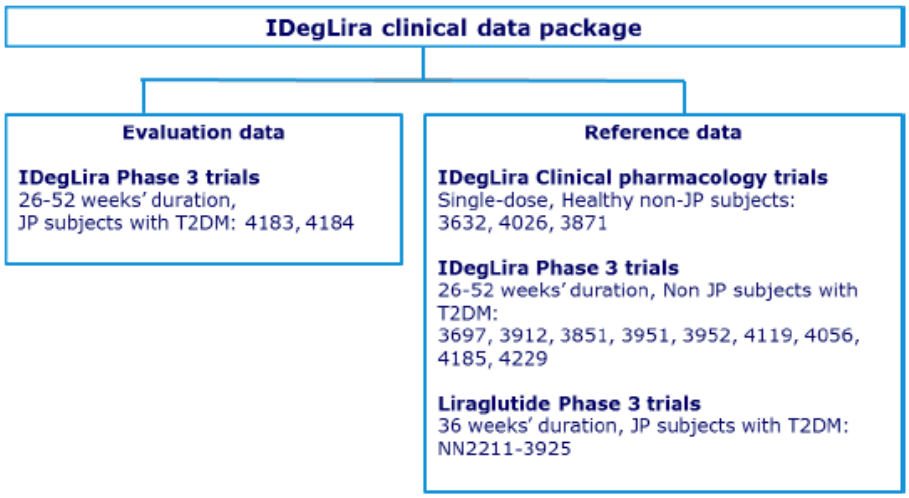
[redacted]年[redacted]月[redacted]日の[redacted]相談及び[redacted]年[redacted]月[redacted]日の[redacted]相談の結果を受けて、IDegLira の各単剤（IDeg 及びリラグルチド）と比較した有効性及び安全性を検討するための国内第 3 相試験（4183 試験及び 4184 試験）を実施し、本承認申請における評価資料（承認申請臨床データパッケージにおける pivotal study）とした。また、海外第 1 相試験及び第 3 相試験を参考資料とした。この臨床データパッケージに関しては、リラグルチドの最高用量を 0.9 mg/日から 1.8 mg/日に変更することを前提とし受け入れ可能と考えるとの見解を PMDA より得ている（Module 1.13.02 参照）。

海外第 3 相試験のうち、GLP-1 受容体作動薬による治療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 3851 試験については、GLP-1 受容体作動薬から IDegLira への切り替えに関する補足情報として、Module 2.7.3 及び Module 2.7.4 に当該試験における有効性及び安全性の結果に関する個別の項を設けて記載した。

さらに、リラグルチドとインスリンの併用及び併用時の投与量比に関連する情報として、日本人被験者を対象としてリラグルチドとインスリンの併用療法を検討した第 3 相試験（3925 試験）を参考資料とした。

また、併用療法の使用実態及び配合比率に関連する情報として、トレシーバ®注の特定使用成績調査（4061 試験）及びビクトーザ®皮下注の特定使用成績調査（4175 試験）からのデータも参照した。

本承認申請における臨床データパッケージを図 1.5.2-2 に示した。



JP：日本人、T2DM：2 型糖尿病

図 1.5.2-2　　本承認申請における IDegLira の臨床データパッケージ

1.5.2.3.3　　承認申請に際しての評価資料となる臨床試験

4183 試験は、経口糖尿病薬単剤による治療で十分な血糖コントロールが得られていない日本人 2 型糖尿病患者を対象とし、IDeg（用量の上限は設けない）及びリラグルチド（1.8 mg/日）を対照として、IDegLira の有効性及び安全性を検討するため、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の患者の最初の来院～最終患者の最終来院）に実施した。被験者は、前治療の経口糖尿病薬（試験前からの投与量を継続）に加えて、IDegLira、IDeg 又はリラグルチドの 1 日 1 回投与を受けた。また、本試験では薬物動態データに基づく母集団薬物動態解析を行った。

4184 試験は、メトホルミン単剤又はメトホルミンと経口糖尿病薬単剤を併用した Basal インスリン又は混合／配合インスリンによる治療で十分な血糖コントロールが得られていない日本人 2 型糖尿病患者を対象とし、IDeg（1 日投与量の上限：50 単位）を対照として、IDegLira の有効性及び安全性を検討するため、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の患者の最初の来院～最終患者の最終来院）に実施した。被験者は、メトホルミンによる治療に加えて、IDegLira 又は IDeg の 1 日 1 回投与を受けた。

1.5.3　本剤の臨床的位置づけ

1.5.1 に記載したように、IDegLira は、1 mL 中に持効型溶解インスリンであるインスリン デグルデク（遺伝子組換え）と GLP-1 受容体作動薬であるリラグルチド（遺伝子組換え）をそれぞれ 100 単位及び 3.6 mg の固定された配合比率で含有し、それぞれのベネフィットを 1 日 1 回の注射で提供可能な製剤であり、インスリン治療の障壁となる低血糖の発現リスクを抑えながら、血糖コントロールの改善が可能である。

4183 試験の結果では、経口糖尿病薬による治療で十分な血糖コントロールが得られない日本人 2 型糖尿病患者において、IDegLira の HbA1c の低下におけるリラグルチドに対する優越性が示された。また、IDeg との比較において、IDegLira では低血糖のリスクを増大させることなく、体重に対する好ましい効果（統計的に有意）が認められるとともに、より良好な血糖コントロールが得られることが示された。4184 試験の結果では、インスリンによる治療で十分な血糖コントロールが得られない日本人 2 型糖尿病患者において、HbA1c の低下における IDegLira の IDeg（50 単位まで）に対する優越性が示された。また、IDegLira は、IDeg との比較において、低血糖の単位時間あたりの発現件数に統計的な有意差は認められず、体重増加の抑制（統計的に有意な差）がみられた。なお、海外第 3 相臨床試験においても、前治療の異なる様々な 2 型糖尿病の患者（経口糖尿病薬、Basal インスリン及び GLP-1 受容体作動薬）において、IDegLira の有効性及び安全性が確認されている。臨床試験に関する詳細は Module 2.5.5 に示した。

GLP-1 受容体作動薬を Basal インスリンと併用する治療法は、世界的に標準治療の 1 つとなっており[2, 21]、日本においても、本治療法を導入する患者の割合は年々増加している。この傾向はリラグルチドのみに限定しても同様に認められる。IDeg とリラグルチドを併用する場合、併用前に Basal インスリンによる治療を行っていた患者が比較的多くみられた。しかしながら、本治療を導入する患者層は様々で、GLP-1 受容体作動薬や経口糖尿病薬による治療を実施中の患者、あるいは糖尿病薬を使用していない患者が、IDeg とリラグルチドの併用療法に移行していることを支持する使用実態も認められた。このことから、日本の実臨床において、糖尿病初期の患者から比較的後期の患者まで、IDeg とリラグルチドの併用を導入する患者層は幅広いと考えられた。Basal インスリンと GLP-1 受容体作動薬の併用に関する詳細は Module 2.5.1.3.1 に示した。

なお、IDegLira が既に市販されている欧米の実臨床データも、上述の日本における IDeg とリラグルチドの併用実態を支持するものであり、IDegLira は異なるステージの 2 型糖尿病患者（Basal インスリン、GLP-1 受容体作動薬、Basal インスリンと GLP-1 受容体作動薬の併用、インスリン頻回注射療法、注射剤以外の治療）で使用されている。海外の実臨床データに関する詳細は Module 2.5.1.3.2 に示した。

2 型糖尿病患者における糖尿病管理においては、糖尿病治療ガイド（日本糖尿病学会編・著）[2]で提案されているように個々の患者の病態に合わせて治療を最適化することが重要である。IDegLira は、2 つの注射剤の有効成分を 1 日 1 回の注射で投与可能であるという利便性を有し、Basal インスリン製剤

と同様の用量調節法を用いた調整が可能である。このため、適切な血糖コントロール及び患者の安全性を確保しながら、個々の患者に合わせて治療を最適化することができる。

上述のように、IDegLira は、個々の患者の状態に合わせた調整が可能な、2 つの製剤のベネフィットを 1 回の注射で提供可能な利便性の高い製剤であり、日本の実臨床における IDeg とリラグルチドの併用実態からも示されるように、2 型糖尿病の幅広い患者層で使用される製剤と考えられる。さらに、2 つの国内第 3 相試験を含む IDegLira の臨床開発プログラムのデータから、前治療の異なる様々な 2 型糖尿病患者において、良好な血糖コントロール（HbA1c の大きな低下量、高い HbA1c の目標達成率）、体重増加の抑制（Basal インスリンとの比較）、ならびに良好な安全性プロファイルが示されている。このことから、IDegLira は、異なるステージの糖尿病を有する 2 型糖尿病患者、すなわち、糖尿病初期の患者から比較的後期の患者までの幅広い患者層において重要な治療オプションとなり得ると考えられる。

1.5.4　申請する製剤、効能又は効果（案）ならびに用法及び用量（案）

申請する製剤

ゾルトファイ®配合注フレックスタッチ®

効能又は効果（案）

インスリン療法が適応となる 2 型糖尿病

用法及び用量（案）

通常、成人では、初期は 1 日 1 回 10 ドーズ（インスリン デグルデク/リラグルチドとして 10 単位/0.36 mg）を皮下注射する。投与量は患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日 50 ドーズ（インスリン デグルデク/リラグルチドとして 50 単位/1.8 mg）を超えないこと。注射時刻は原則として毎日一定とする。なお、本剤の用量単位である 1 ドーズには、インスリン デグルデク 1 単位及びリラグルチド 0.036 mg が含まれる。

参考文献

1 厚生労働省健康局. 平成 24 年国民健康・栄養調査結果の概要. 2017 年 9 月

2 日本糖尿病学会. 糖尿病治療ガイド 2017-2019. 2018

3 Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358(6):580-91.

4 Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract. 1995;28(2):103-17.

5 Patel A, Advance Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet. 2007;370(9590):829-40.

6 Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ. 2000;321(7258):405-12.

7 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998;352(9131):837-53.

8 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet. 1998;352(9131):854-65.

9 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.

10 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.

11 糖尿病データマネジメント研究会（JDDM）[Tokyo]. JDDM.jp [homepage on the internet]. [updated 16 Mar 2017; cited 21 Nov 2017]. Available from http://jddm.jp/index-2015.html.

12 Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. Diabetologia 2002; 45(7):937-948.

13 Frier BM. How hypoglycemia can affect the life of a person with diabetes. Diabetes Metab Res Rev 2008; 24(2):87-92.

14 Tanaka N, Kurose T, Seino Y.Therapeutic inertia or individualization? Delay in clinical management of type 2 diabetes mellitus. Curr Med Res Opin. 2016 Sep;32(9):1477-8.

15 Strain WD, Cos X, Hirst M, Vencio S, Mohan V, Vokó Z, et al. Time to do more: Addressing clinical inertia in the management of type 2 diabetes mellitus.Diabetes Res Clin Pract. 2014 Sep;105(3):302-12.

16 Suzuki T, Takei R, Inoguchi T, Sonoda N, Sasaki S, Kaise T, et al. Clinical significance of barriers to blood glucose control in type 2 diabetes patients with insufficient glycemic control. Patient Prefer Adherence. 2015 Jun 25;9:837-45.

17 Peyrot M, Skovlund SE, Landgraf R. Epidemiology and correlates of weight worry in the multinational Diabetes Attitudes, Wishes and Needs study. Curr Med Res Opin 2009; 25(8):1985-1993.

18 DeFronzo RA, Eldor R, Abdul-Ghani M. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. Diabetes Care 2013; 36 Suppl 2:S127-S138.

19 Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2014; 384(9961):2228-2234.

20 Seino Y, Kaneko S, Fukuda S, Osonoi T, Shiraiwa T, Kaku K et al. Combination therapy with liraglutide and insulin in Japanese patients with type 2 diabetes: A 36-week, randomized, double-blind, parallel-group trial. Journal of Diabetes Investigation 2016, 7(4): 565-573

[21] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2015;38(1):140-9.

[22] Haider SI, Johnell K, Weitoft GR, Thorslund M, Fastbom J. The influence of educational level on polypharmacy and inappropriate drug use: a register-based study of more than 600,000 older people. J Am Geriatr Soc. 2009;57(1):62-9.

[23] Kojima T, Akishita M, Kameyama Y, Yamaguchi K, Yamamoto H, Eto M, et al. High risk of adverse drug reactions in elderly patients taking six or more drugs: analysis of inpatient database. Geriatr Gerontol Int. 2012;12(4):761-2.

[24] 日本老年医学会. 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015.

ゾルトファイ配合注フレックスタッチ

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
表目次 2
1.6.1 外国における使用状況 3
1.6.2 企業中核データシート（CCDS） 7

表目次

ページ

表 1.6.1-1 外国における本剤の承認申請状況及び発売日（2019 年 4 月 24 日現在） 3
表 1.6.1-2 EU 及び米国における本剤の承認内容 3

付録
EU における本剤の添付文書
米国における本剤の添付文書
企業中核データシート（CCDS）

1.6.1　外国における使用状況

本剤は、ノボ ノルディスク社（デンマーク）により開発された持効型溶解インスリンアナログであるインスリン デグルデク（遺伝子組換え）とヒト GLP-1 アナログであるリラグルチド（遺伝子組換え）の皮下注射用配合剤である。本剤は、2014 年 9 月 12 日にスイスにおいて最初に承認された。EU 及び米国では、それぞれ 2014 年 9 月 18 日及び 2016 年 11 月 21 日に承認され、2019 年 4 月 24 日現在 58 か国で製造販売承認を取得している（販売名：Xultophy®）。剤型及び含量は各国共通であり、3 mL の単回使用プレフィルドペン型注入器にインスリン デグルデク（100 単位/mL）及びリラグルチド（3.6 mg/mL）を含有する。

主要な外国における承認申請状況及び発売日、EU 及び米国における承認内容〔販売名（原語）、剤型・含量、効能又は効果ならびに用法及び用量〕を表 1.6.1-1 及び表 1.6.1-2 にそれぞれ示す（EU 及び米国における添付文書参照）。

表 1.6.1-1　　外国における本剤の承認申請状況及び発売日（2019 年 4 月 24 日現在）

国名/地域	承認申請日	承認日	発売日
EU	2013 年 5 月 31 日	2014 年 9 月 18 日	2015 年 3 月 16 日*
米国	2015 年 9 月 14 日	2016 年 11 月 21 日	2017 年 4 月 24 日
スイス	2013 年 6 月 28 日	2014 年 9 月 12 日	2015 年 1 月 19 日
ロシア	2015 年 6 月 29 日	2016 年 4 月 11 日	2017 年 2 月 22 日
カナダ	2017 年 4 月 25 日	2018 年 4 月 11 日	2018 年 6 月 6 日
ブラジル	2015 年 11 月 6 日	2017 年 4 月 3 日	2018 年 3 月 1 日
[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	－
インド	2015 年 2 月 12 日	2016 年 4 月 12 日	2016 年 10 月 26 日
イスラエル	2015 年 9 月 6 日	2016 年 3 月 17 日	2016 年 8 月 28 日
[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	－

*：EU における最初の発売国（オーストリア）の発売日を記載した。
－：未発売

表 1.6.1-2　　EU 及び米国における本剤の承認内容

	EU	米国
販売名(原語)	Xultophy	XULTOPHY® 100/3.6
剤型・含量	1 mL 中にインスリン デグルデク 100 単位及びリラグルチド 3.6 mg を含有する注射剤。プレフィルドペン型注入器にインスリン デグルデク 300 単位及びリラグルチド 10.8 mg に相当する 3 mL を含有。	注射剤：3 mL の単回使用プレフィルドペン型注入器にインスリン デグルデク（100 単位/mL）及びリラグルチド（3.6 mg/mL）を含有。
効能又は効果	本剤は、血糖コントロールが不十分な成人 2 型糖尿病患者に対して、食事療法及び運動療法の補助療法として経口糖尿病薬に追加する形で適用される。	本剤は、長時間作用型ヒトインスリンアナログ製剤であるインスリン デグルデク及びグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬であるリラグルチドの配合剤であり、成人 2 型糖尿病患者の血糖コントロールを

		改善するため、食事及び運動療法の補助療法として適用される。 使用上の制限: ・ 食事及び運動療法では血糖コントロールが不十分な患者に対する第一選択治療として推奨されない。 ・ リラグルチド又は他の GLP-1 受容体作動薬を含有する医薬品と併用することは推奨されない。 ・ 1 型糖尿病又は糖尿病性ケトアシドーシスの治療薬として使用してはならない。 ・ Prandial インスリンとの併用を検討した試験は実施していない。
用法及び用量	薬量学 1 日 1 回皮下投与する。投与時刻は何時でもよいが、可能な限り毎日一定とすること。 本剤は個々の患者の要求量に合わせて投与すること。空腹時血糖値に基づき用量調節を行うことで血糖コントロールを最適化すること。 身体活動が増加した場合、通常の食事内容を変更した場合又は併発疾患がある場合は用量調節が必要な場合がある。 本剤の投与を忘れた場合には、気づいた時点で直ちに投与し、その後は通常の 1 日 1 回投与スケジュールを再開するよう患者に指導すること。注射間隔は常に 8 時間以上あけること。このことは、通常と同じ時刻に投与できなかった場合でも適用される。 本剤は用量ステップ（dose step）に基づいて投与する。1 用量ステップにはインスリン デグルデク 1 単位及びリラグルチド 0.036 mg が含有される。本剤のペン型注入器により、1 回の注射により 1 用量ステップ刻みで 1～50 用量ステップの投与が可能である。 本剤の 1 日最大用量は 50 用量ステップ（インスリン デグルデク 50 単位及びリラグルチド 1.8 mg）である。ペン型注入器のダイアル表示には用量ステップ数が表示される。 他の経口血糖降下剤への追加投与 本剤の推奨開始用量は 10 用量ステップ（インスリン デグルデク 10 単位及びリラグルチド 0.36 mg）である。 本剤は前治療の経口血糖降下剤との併用が可能である。スルホニルウレア剤と併用す	・ 本剤の使用を開始する前にリラグルチド及び basal インスリンの投与を中止すること。 ・ Basal インスリン又は GLP-1 受容体作動薬による治療を実施していない患者における本剤の推奨開始用量は 10 単位（インスリン デグルデク 10 単位及びリラグルチド 0.36mg）の 1 日 1 回皮下投与である。 ・ Basal インスリン又は GLP-1 受容体作動薬による治療から本剤に変更する場合の本剤の推奨開始用量は 16 単位（インスリン デグルデク 16 単位及びリラグルチド 0.58mg）の 1 日 1 回皮下投与である。 ・ 本剤は 1 日 1 回、食事に関係なく同じ時間に皮下投与する。 ・ 本剤の 1 日の最大用量は 50 単位（インスリン デグルデク 50 単位及びリラグルチド 1.8mg）である。 ・ 本剤のペン型注射器により 1 回の注射で 10～50 単位が投与されるが、本剤の 1 単位にはインスリン デグルデクが 1 単位、リラグルチドが 0.036mg 含まれている。 ・ 用量調節については処方情報の全文を参照のこと。 ・ 本剤は大腿部、上腕部又は腹部に皮下投与すること。 ・ 本剤を静脈内投与、筋肉内投与又は注入ポンプで投与してはならない。 ・ 本剤を希釈、あるいは他のインスリン製剤又は液剤と混合してはならない。

	る場合、スルホニルウレア剤の用量を減量しなければならない場合がある。 <u>GLP-1 受容体作動薬から本剤への変更</u> GLP-1 受容体作動薬の投与を中止してから本剤の投与を開始すること。GLP-1 受容体作動薬から本剤に変更する場合、本剤の推奨開始用量は 16 用量ステップ（インスリン デグルデク 16 単位及びリラグルチド 0.6 mg）である。推奨開始用量を超えて投与しないこと。持続性 GLP-1 受容体作動薬（週 1 回投与製剤等）から本剤に切り替える場合、その作用持続性を考慮すること。持続性 GLP-1 受容体作動薬で次回に予定されていたタイミングから本剤の投与を開始すること。変更期間中及びその後の数週間は注意深く血糖値を観察することを推奨する。 <u>Basal インスリンから本剤への変更</u> Basal インスリンの投与を中止してから本剤の投与を開始すること。Basal インスリンから本剤に変更する場合、本剤の推奨開始用量は 16 用量ステップ（インスリン デグルデク 16 単位及びリラグルチド 0.6 mg）である。推奨開始用量を超えて投与しないこと。変更期間中及びその後の数週間は注意深く血糖値を観察することを推奨する。 <u>特定の背景を有する患者</u> 高齢者（65 歳以上） 本剤は高齢者への投与が可能である。血糖値の観察を強化させ、用量は個々に合わせて調節する。 腎機能障害 軽度、中等度又は重度の腎機能障害を有する患者が本剤を使用する場合、血糖値の観察を強化させ、用量は個々に合わせて調節する。本剤は、末期腎不全患者に投与してはならない。 肝機能障害 本剤は軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者への投与が可能である。血糖値の観察を強化させ、用量は個々に合わせて調節する。 本剤にはリラグルチドが含有されているた	

	め、重度の肝機能障害患者への投与は推奨しない。 小児 本剤を小児に投与した経験はない。 投与方法 本剤は、皮下投与のみ行うこと。本剤を静脈内及び筋肉内に投与しないこと。 皮下注射は大腿、上腕、腹部に行う。リポジストロフィーのリスクを軽減させるため、同じ部位内では注射場所を毎回変えること。 本剤をペン型注入器のカートリッジから注射筒に移し替えないこと。 患者には、注射針は毎回新しいものを取り付けるように指導する。インスリンのペン型注入器を再利用すると針詰まりのリスクが上昇し、不十分な量の投与又は過量投与に至る可能性がある。針詰まりが起きた場合、患者は添付文書に添付されている使用説明書の指示に従うこと。	

1.6.2　企業中核データシート（CCDS）

本剤の CCDS を添付する。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Xultophy 100 units/mL + 3.6 mg/mL solution for injection.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

1 mL solution contains 100 units insulin degludec* and 3.6 mg liraglutide*.

*Produced in *Saccharomyces cerevisiae* by recombinant DNA technology.

One pre-filled pen contains 3 mL equivalent to 300 units insulin degludec and 10.8 mg liraglutide.

One dose step contains 1 unit of insulin degludec and 0.036 mg of liraglutide.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection.

Clear, colourless, isotonic solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Xultophy is indicated for the treatment of adults with insufficiently controlled type 2 diabetes mellitus to improve glycaemic control as an adjunct to diet and excersise in addition to other oral medicinal products for the treatment of diabetes. For study results with respect to combinations, effects on glycaemic control, and the populations studied, see sections 4.4, 4.5 and 5.1.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Xultophy is given once daily by subcutaneous administration. Xultophy can be administered at any time of the day, preferably at the same time of the day.

Xultophy is to be dosed in accordance with the individual patient's needs. It is recommended to optimise glycaemic control via dose adjustment based on fasting plasma glucose.

Adjustment of dose may be necessary if patients undertake increased physical activity, change their usual diet or during concomitant illness.

Patients who forget a dose are advised to take it upon discovery and then resume their usual once-daily dosing schedule. A minimum of 8 hours between injections should always be ensured. This also applies when administration at the same time of the day is not possible.

Xultophy is administered as dose steps. One dose step contains 1 unit of insulin degludec and

0.036 mg of liraglutide. The pre-filled pen can provide from 1 up to 50 dose steps in one injection in increments of one dose step. The maximum daily dose of Xultophy is 50 dose steps (50 units insulin degludec and 1.8 mg liraglutide). The dose counter on the pen shows the number of dose steps.

Add-on to oral glucose-lowering medicinal products
The recommended starting dose of Xultophy is 10 dose steps (10 units insulin degludec and 0.36 mg liraglutide).

Xultophy can be added to existing oral antidiabetic treatment. When Xultophy is added to sulfonylurea therapy, a reduction in the dose of sulfonylurea should be considered (see section 4.4).

Transfer from GLP-1 receptor agonist
Therapy with GLP-1 receptor agonists should be discontinued prior to initiation of Xultophy. When transferring from a GLP-1 receptor agonist, the recommended starting dose of Xultophy is 16 dose steps (16 units insulin degludec and 0.6 mg liraglutide) (see section 5.1). The recommended starting dose should not be exceeded. If transferring from a long-acting GLP-1 receptor agonist (e.g. once-weekly dosing), the prolonged action should be considered. Treatment with Xultophy should be initiated at the moment the next dose of the long-acting GLP-1 receptor agonist would have been taken. Close glucose monitoring is recommended during the transfer and in the following weeks.

Transfer from basal insulin
Therapy with basal insulin should be discontinued prior to initiation of Xultophy. When transferring from basal insulin therapy, the recommended starting dose of Xultophy is 16 dose steps (16 units insulin degludec and 0.6 mg liraglutide) (see section 4.4 and 5.1). The recommended starting dose should not be exceeded. Close glucose monitoring is recommended during the transfer and in the following weeks.

Special populations

Elderly patients (≥65 years old)
Xultophy can be used in elderly patients. Glucose monitoring is to be intensified and the dose adjusted on an individual basis.

Renal impairment
When Xultophy is used in patients with mild, moderate or severe renal impairment, glucose monitoring is to be intensified and the dose adjusted on an individual basis. Xultophy cannot be recommended for use in patients with end-stage renal disease (see sections 5.1 and 5.2).

Hepatic impairment
Xultophy can be used in patients with mild or moderate hepatic impairment. Glucose monitoring is to be intensified and the dose adjusted on an individual basis.
Due to the liraglutide component, Xultophy is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment (see section 5.2).

Paediatric population
There is no relevant use of Xultophy in the paediatric population.

Method of administration

Xultophy is for subcutaneous use only. Xultophy must not be administered intravenously or intramuscularly.

Xultophy is administered subcutaneously by injection in the thigh, the upper arm or the abdomen. Injection sites are always to be rotated within the same region in order to reduce the risk of lipodystrophy. For further instructions on administration, see section 6.6.

Xultophy must not be drawn from the cartridge of the pre-filled pen into a syringe (see section 4.4).

Patients should be instructed to always use a new needle. The re-use of insulin pen needles increases the risk of blocked needles, which may cause under- or overdosing. In the event of blocked needles, patients must follow the instructions described in the instructions for use accompanying the package leaflet (see section 6.6).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to either or both active substances or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Xultophy should not be used in patients with type 1 diabetes mellitus or for the treatment of diabetic ketoacidosis.

Hypoglycaemia

Hypoglycaemia may occur if the dose of Xultophy is higher than required. Omission of a meal or unplanned strenuous physical exercise may lead to hypoglycaemia. In combination with sulfonylurea, the risk of hypoglycaemia may be lowered by a reduction in the dose of sulfonylurea. Concomitant diseases in the kidney, liver or diseases affecting the adrenal, pituitary or thyroid gland may require changes of the Xultophy dose. Patients whose blood glucose control is greatly improved (e.g. by intensified therapy) may experience a change in their usual warning symptoms of hypoglycaemia and must be advised accordingly. Usual warning symptoms (see section 4.8) of hypoglycaemia may disappear in patients with long-standing diabetes. The prolonged effect of Xultophy may delay recovery from hypoglycaemia.

Hyperglycaemia

Inadequate dosing and/or discontinuation of antidiabetic treatment may lead to hyperglycaemia and potentially to hyperosmolar coma. In case of discontinuation of Xultophy, ensure that instruction for initiation of alternative antidiabetic medication is followed. Furthermore, concomitant illness, especially infections, may lead to hyperglycaemia and thereby cause an increased requirement for antidiabetic treatment. Usually, the first symptoms of hyperglycaemia develop gradually over a period of hours or days. They include thirst, increased frequency of urination, nausea, vomiting, drowsiness, flushed dry skin, dry mouth, and loss of appetite as well as acetone odour of breath. Administration of rapid-acting insulin should be considered in situations of severe hyperglycaemia. Untreated hyperglycaemic events eventually lead to hyperosmolar coma/diabetic ketoacidosis, which is potentially lethal.

Combination of pioglitazone and insulin medicinal products

Cases of cardiac failure have been reported when pioglitazone was used in combination with insulin medicinal products, especially in patients with risk factors for development of cardiac failure. This should be kept in mind if treatment with the combination of pioglitazone and Xultophy is considered. If the combination is used, patients should be observed for signs and symptoms of heart failure, weight gain and oedema. Pioglitazone should be discontinued if any deterioration in cardiac symptoms occurs.

Eye disorder

Intensification of therapy with insulin, a component of Xultophy, with abrupt improvement in glycaemic control may be associated with temporary worsening of diabetic retinopathy, while long-term improved glycaemic control decreases the risk of progression of diabetic retinopathy.

Antibody formation

Administration of Xultophy may cause formation of antibodies against insulin degludec and/or liraglutide. In rare cases, the presence of such antibodies may necessitate adjustment of the Xultophy dose in order to correct a tendency to hyper- or hypoglycaemia. Very few patients developed insulin degludec specific antibodies, antibodies cross-reacting to human insulin or anti-liraglutide antibodies following treatment with Xultophy. Antibody formation has not been associated with reduced efficacy of Xultophy.

Acute pancreatitis

Acute pancreatitis has been observed with the use of GLP-1 receptor agonists, including liraglutide. Patients should be informed of the characteristic symptoms of acute pancreatitis. If pancreatitis is suspected, Xultophy should be discontinued; if acute pancreatitis is confirmed, Xultophy should not be restarted.

Thyroid adverse events

Thyroid adverse events, such as goitre have been reported in clinical trials with GLP-1 receptor agonists including liraglutide, and in particular in patients with pre-existing thyroid disease. Xultophy should therefore be used with caution in these patients.

Inflammatory bowel disease and diabetic gastroparesis

There is no experience with Xultophy in patients with inflammatory bowel disease and diabetic gastroparesis. Xultophy is therefore not recommended in these patients.

Dehydration

Signs and symptoms of dehydration, including renal impairment and acute renal failure have been reported in clinical trials with GLP-1 receptor agonists including liraglutide, a component of Xultophy. Patients treated with Xultophy should be advised of the potential risk of dehydration in relation to gastrointestinal side effects and take precautions to avoid fluid depletion.

Avoidance of medication errors

Patients must be instructed to always check the pen label before each injection to avoid accidental mix-ups between Xultophy and other injectable diabetes medicinal products.

Patients must visually verify the dialled units on the dose counter of the pen. Therefore, the requirement for patients to self-inject is that they can read the dose counter on the pen. Patients who are blind or have poor vision must be instructed to always get help/assistance from another person who has good vision and is trained in using the insulin device.

To avoid dosing errors and potential overdose, patients and healthcare professionals should never use a syringe to draw the medicinal product from the cartridge in the pre-filled pen.

In the event of blocked needles, patients must follow the instructions described in the instructions for use accompanying the package leaflet (see section 6.6).

Populations not studied

Transfer to Xultophy from doses of basal insulin <20 and >50 units has not been studied.

There is no therapeutic experience in patients with congestive heart failure New York Heart Association (NYHA) class IV and Xultophy is therefore not recommended for use in these patients.

Excipients

Xultophy contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, therefore the medicinal product is essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacodynamic interactions

Interaction studies with Xultophy have not been performed.
A number of substances affect glucose metabolism and may require dose adjustment of Xultophy.

The following substances may reduce the Xultophy requirement:
Antidiabetic medicinal products, monoamine oxidase inhibitors (MAOI), beta-blockers, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, salicylates, anabolic steroids and sulfonamides.

The following substances may increase the Xultophy requirement:
Oral contraceptives, thiazides, glucocorticoids, thyroid hormones, sympathomimetics, growth hormones and danazol.

Beta-blockers may mask the symptoms of hypoglycaemia.
Octreotide/lanreotide may either increase or decrease the Xultophy requirement.
Alcohol may intensify or reduce the hypoglycaemic effect of Xultophy.

Pharmacokinetic interactions

In vitro data suggest that the potential for pharmacokinetic drug interactions related to CYP interaction and protein binding is low for both liraglutide and insulin degludec.

The small delay of gastric emptying with liraglutide may influence absorption of concomitantly administered oral medicinal products. Interaction studies did not show any clinically relevant delay of absorption.

Warfarin and other coumarin derivatives
No interaction study has been performed. A clinically relevant interaction with active substances with poor solubility or with narrow therapeutic index such as warfarin cannot be excluded. Upon initiation of Xultophy treatment in patients on warfarin or other coumarin derivatives more frequent monitoring of INR (International Normalised Ratio) is recommended.

Paracetamol
Liraglutide did not change the overall exposure of paracetamol following a single dose of 1,000 mg. Paracetamol C_{max} was decreased by 31% and median t_{max} was delayed up to 15 min. No dose adjustment for concomitant use of paracetamol is required.

Atorvastatin
Liraglutide did not change the overall exposure of atorvastatin to a clinical relevant degree following single dose administration of atorvastatin 40 mg. Therefore, no dose adjustment of atorvastatin is required when given with liraglutide. Atorvastatin C_{max} was decreased by 38% and median t_{max} was delayed from 1 h to 3 h with liraglutide.

Griseofulvin
Liraglutide did not change the overall exposure of griseofulvin following administration of a single dose of griseofulvin 500 mg. Griseofulvin C_{max} increased by 37% while median t_{max} did not change. Dose adjustments of griseofulvin and other compounds with low solubility and high permeability are not required.

Digoxin
A single dose administration of digoxin 1 mg with liraglutide resulted in a reduction of digoxin AUC by 16%; C_{max} decreased by 31%. Digoxin median time to maximum concentration (t_{max}) was delayed

from 1 h to 1.5 h. No dose adjustment of digoxin is required based on these results.

Lisinopril
A single dose administration of lisinopril 20 mg with liraglutide resulted in a reduction of lisinopril AUC by 15%; C_{max} decreased by 27%. Lisinopril median t_{max} was delayed from 6 h to 8 h with liraglutide. No dose adjustment of lisinopril is required based on these results.

Oral contraceptives
Liraglutide lowered ethinylestradiol and levonorgestrel C_{max} by 12 and 13%, respectively, following administration of a single dose of an oral contraceptive product. T_{max} was delayed by 1.5 h with liraglutide for both compounds. There was no clinically relevant effect on the overall exposure of either ethinylestradiol or levonorgestrel. The contraceptive effect is therefore anticipated to be unaffected when co-administered with liraglutide.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There is no clinical experience with the use of Xultophy, insulin degludec or liraglutide in pregnant women. If a patient wishes to become pregnant, or pregnancy occurs, treatment with Xultophy should be discontinued.

Animal reproduction studies with insulin degludec have not revealed any differences between insulin degludec and human insulin regarding embryotoxicity and teratogenicity. Animal studies with liraglutide have shown reproductive toxicity, see section 5.3. The potential risk for humans is unknown.

Breast-feeding

There is no clinical experience with the use of Xultophy during breast-feeding. It is not known whether insulin degludec or liraglutide is excreted in human milk. Because of lack of experience, Xultophy should not be used during breast-feeding.
In rats, insulin degludec was secreted in milk; the concentration in milk was lower than in plasma. Animal studies have shown that the transfer of liraglutide and metabolites of close structural relationship into milk was low. Non-clinical studies with liraglutide have shown a treatment-related reduction of neonatal growth in suckling rat pups (see section 5.3).

Fertility

There is no clinical experience with Xultophy in relation to fertility.
Animal reproduction studies with insulin degludec have not revealed any adverse effects on fertility. Apart from a slight decrease in the number of live implants, animal studies with liraglutide did not indicate harmful effects with respect to fertility.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

The patient's ability to concentrate and react may be impaired as a result of hypoglycaemia. This may constitute a risk in situations where these abilities are of special importance (e.g. driving a car or using machines).

Patients must be advised to take precautions to avoid hypoglycaemia while driving. This is particularly important in those who have reduced or absent awareness of the warning signs of hypoglycaemia or have frequent episodes of hypoglycaemia. The advisability of driving should be considered in these circumstances.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The Xultophy clinical development programme included approximately 1,900 patients treated with Xultophy.

The most frequently reported adverse reactions during treatment with Xultophy were hypoglycaemia and gastrointestinal adverse reactions (see section 'Description of selected adverse reactions' below).

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions associated with Xultophy are given below, listed by system organ class and frequency. Frequency categories are defined as: Very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000); very rare (<1/10,000) and not known (cannot be estimated from the available data).

Table 1 Adverse reactions reported in phase 3 controlled studies

MedDRA System organ class	Frequency	Adverse Drug Reaction
Immune system disorders	Uncommon	Urticaria
	Uncommon	Hypersensitivity
	Unknown	Anaphylactic reaction
Metabolism and nutrition disorders	Very common	Hypoglycaemia
	Common	Decreased appetite
	Uncommon	Dehydration
Gastrointestinal disorders	Common	Nausea, diarrhoea, vomiting, constipation, dyspepsia, gastritis, abdominal pain, gastroesophageal reflux disease, abdominal distension
	Uncommon	Eructation, flatulence
	Unknown	Pancreatitis (including necrotising pancreatitis)
Hepatobiliary disorders	Uncommon	Cholelithiasis
	Uncommon	Cholecystitis
Skin and subcutaneous tissue disorders	Uncommon	Rash
	Uncommon	Pruritus
	Uncommon	Lipodystrophy acquired
General disorders and administration site condition	Common	Injection site reaction
	Unknown	Peripheral oedema
Investigation	Common	Increased lipase
	Common	Increased amylase
	Uncommon	Increased heart rate

Description of selected adverse reactions

Hypoglycaemia
Hypoglycaemia may occur if the Xultophy dose is higher than required. Severe hypoglycaemia may lead to unconsciousness and/or convulsions and may result in temporary or permanent impairment of brain function or even death. The symptoms of hypoglycaemia usually occur suddenly. They may include cold sweats, cool pale skin, fatigue, nervousness or tremor, anxiousness, unusual tiredness or weakness, confusion, difficulty in concentration, drowsiness, excessive hunger, vision changes, headache, nausea and palpitation. For frequencies of hypoglycaemia, please see section 5.1.

Allergic reactions
Allergic reactions (manifested with signs and symptoms such as urticaria (0.3% of patients treated with Xultophy), rash (0.7%), pruritus (0.5%) and/or swelling of the face (0.2%)) have been reported for Xultophy. Few cases of anaphylactic reactions with additional symptoms such as hypotension,

palpitations, dyspnoea, and oedema have been reported during marketed use of liraglutide. Anaphylactic reactions may potentially be life threatening.

Gastrointestinal adverse reactions
Gastrointestinal adverse reactions may occur more frequently at the beginning of Xultophy therapy and usually diminish within a few days or weeks on continued treatment. Nausea was reported in 7.8% of patients and was transient in nature for most patients. The proportion of patients reporting nausea per week at any point during treatment was below 4%. Diarrhoea and vomiting were reported in 7.5% and 3.9% of patients, respectively. The frequency of nausea and diarrhoea was 'Common' for Xultophy and 'Very common' for liraglutide. In addition, constipation, dyspepsia, gastritis, abdominal pain, gastroesophageal reflux disease, abdominal distension, eructation, flatulence and decreased appetite have been reported in up to 3.6% of patients treated with Xultophy.

Injection site reactions
Injection site reactions (including injection site haematoma, pain, haemmorrhage, erythema, nodules, swelling, discolouration, pruritus, warmth and injection site mass) have been reported in 2.6% of patients treated with Xultophy. These reactions were usually mild and transitory and they normally disappear during continued treatment.

Lipodystrophy
Lipodystrophy (including lipohypertrophy, lipoatrophy) may occur at the injection site. Continuous rotation of the injection site within the particular injection area may help to reduce the risk of developing these reactions.

Increased heart rate
Mean increase in heart rate from baseline of 2 to 3 beats per minute has been observed in clinical trials with Xultophy. In the LEADER trial, no long-term clinical impact of increased heart rate on the risk of cardiovascular events was observed with liraglutide (a component of Xultophy) (see section 5.1).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Limited data are available with regard to overdose of Xultophy.

Hypoglycaemia may develop if a patient is dosed with more Xultophy than required:

- Mild hypoglycaemic episodes can be treated by oral administration of glucose or other products containing sugar. It is therefore recommended that the patient always carries sugar-containing products
- Severe hypoglycaemic episodes, where the patient is not able to treat himself, can be treated with glucagon (0.5 to 1 mg) given intramuscularly or subcutaneously by a trained person, or with glucose given intravenously by a healthcare professional. Glucose must be given intravenously if the patient does not respond to glucagon within 10 to 15 minutes. Upon regaining consciousness, administration of oral carbohydrates is recommended for the patient in order to prevent a relapse.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Drugs used in diabetes. Insulins and analogues for injection, long-acting.
ATC code: A10AE56

Mechanism of action

Xultophy is a combination product consisting of insulin degludec and liraglutide having complementary mechanisms of action to improve glycaemic control.

Insulin degludec is a basal insulin that forms soluble multi-hexamers upon subcutaneous injection, resulting in a depot from which insulin degludec is continuously and slowly absorbed into the circulation leading to a flat and stable glucose-lowering effect of insulin degludec with a low day-to-day variability in insulin action.

Insulin degludec binds specifically to the human insulin receptor and results in the same pharmacological effects as human insulin.

The blood glucose-lowering effect of insulin degludec is due to the facilitated uptake of glucose following the binding of insulin to receptors on muscle and fat cells and to the simultaneous inhibition of glucose output from the liver.

Liraglutide is a Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) analogue with 97% sequence homology to human GLP-1 that binds to and activates the GLP-1 receptor (GLP-1R). Following subcutaneous administration, the protracted action profile is based on three mechanisms: self-association, which results in slow absorption; binding to albumin; and higher enzymatic stability towards the dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) and neutral endopeptidase (NEP) enzymes, resulting in a long plasma half-life.

Liraglutide action is mediated via a specific interaction with GLP-1 receptors and improves glycaemic control by lowering fasting and postprandial blood glucose. Liraglutide stimulates insulin secretion and lowers inappropriately high glucagon secretion in a glucose-dependent manner. Thus, when blood glucose is high, insulin secretion is stimulated and glucagon secretion is inhibited. Conversely, during hypoglycaemia liraglutide diminishes insulin secretion and does not impair glucagon secretion. The mechanism of blood glucose-lowering also involves a minor delay in gastric emptying.

Liraglutide reduces body weight and body fat mass through mechanisms involving reduced hunger and lowered energy intake.

GLP-1 is a physiological regulator of appetite and food intake, but the exact mechanism of action is not entirely clear. In animal studies, peripheral administration of liraglutide led to uptake in specific brain regions involved in regulation of appetite, where liraglutide, via specific activation of the GLP-1R, increased key satiety and decreased key hunger signals, thereby leading to lower body weight.

GLP-1 receptors are also expressed in specific locations in the heart, vasculature, immune system, and kidneys. In mouse models of atherosclerosis, liraglutide prevented aortic plaque progression and reduced inflammation in the plaque. In addition, liraglutide had a beneficial effect on plasma lipids. Liraglutide did not reduce the plaque size of already established plaques.

Pharmacodynamic effects

Xultophy has a stable pharmacodynamic profile with a duration of action reflecting the combination of the individual action profiles of insulin degludec and liraglutide that allows for administration of Xultophy once daily at any time of the day with or without meals. Xultophy improves glycaemic control through the sustained lowering of fasting plasma glucose levels and postprandial glucose levels after all meals.

Postprandial glucose reduction was confirmed in a 4 hour standardised meal test substudy in patients uncontrolled on metformin alone or in combination with pioglitazone. Xultophy decreased the postprandial plasma glucose excursion (mean over 4 hours) significantly more than insulin degludec.

The results were similar for Xultophy and liraglutide.

Clinical efficacy and safety

The safety and efficacy of Xultophy were evaluated in six randomised, controlled, parallel group phase 3 trials in different populations of subjects with type 2 diabetes defined by previous antidiabetes treatment. Comparator treatments comprised basal insulin, GLP-1 RA therapy, placebo and a basal bolus regimen. The trials were of 26 weeks duration randomising between 199 and 833 patients to Xultophy. One study was further extended to 52 weeks. In all trials, the starting dose was given according to label and a twice-weekly titration regimen for Xultophy was used (see Table 2). The same titration algorithm was applied for basal insulin comparators. In five studies, Xultophy produced clinically and statistically significant improvements in glycaemic control versus comparators as measured by glycosylated haemaglobin A_{1c} (HbA_{1c}), whereas one study demonstrated a similar reduction of HbA_{1c} in both treatment arms.

Table 2 Titration of Xultophy

Pre-breakfast plasma glucose*		**Dose adjustment (twice weekly)**
mmol/L	mg/dL	Xultophy (dose steps)
<4.0	<72	-2
4.0–5.0	72–90	0
>5.0	>90	+2

*Self-measured plasma glucose. In the trial investigating Xultophy as add on to sulfonylurea the target was 4.0-6.0 mmol/L

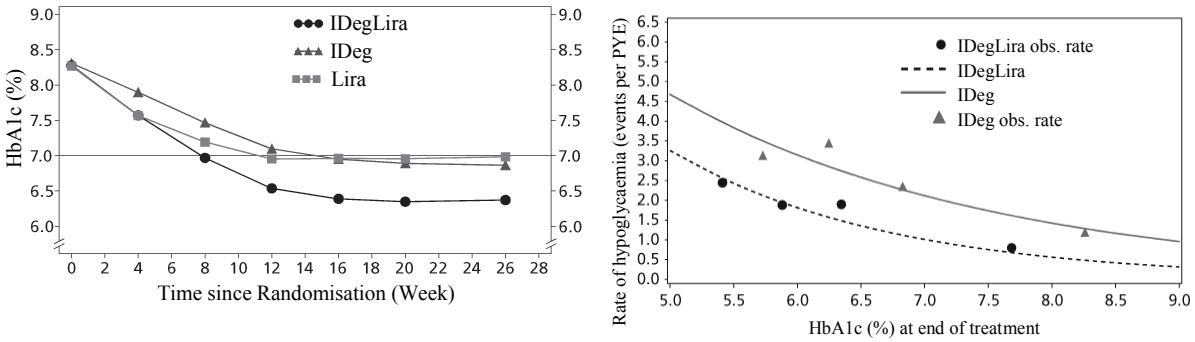
- Glycaemic control

Add-on to oral glucose-lowering medicinal products
Adding Xultophy to metformin alone or in combination with pioglitazone in a 26-week randomised, controlled, open-label trial resulted in 60.4% of patients treated with Xultophy reaching a target of HbA_{1c} <7% without confirmed hypoglycaemic episodes after 26 weeks of treatment. The proportion was significantly larger than observed with insulin degludec (40.9%, odds ratio 2.28, p <0.0001) and similar to that observed with liraglutide (57.7%, odds ratio 1.13, p=0.3184). The key results of the trial are listed in Figure 1 and Table 3.

Rates of confirmed hypoglycaemia were lower with Xultophy than with insulin degludec irrespective of the glycaemic control, see Figure 1. The rate per patient year of exposure (percentage of patients) of severe hypoglycaemia defined as an episode requiring assistance of another person was 0.01 (2 patients out of 825) for Xultophy, 0.01 (2 patients out of 412) for insulin degludec and 0.00 (0 patients out of 412) for liraglutide. The rate of nocturnal hypoglycaemic events was similar with Xultophy and insulin degludec treatment.

Patients treated with Xultophy overall experienced less gastrointestinal side effects than patients treated with liraglutide. This might be due to the slower increase in the dose of the liraglutide component during treatment initiation when using Xultophy as compared to using liraglutide alone.

The efficacy and safety of Xultophy were sustained up to 52 weeks of treatment. The reduction in HbA_{1c} from baseline to 52 weeks was 1.84% with Xultophy with an estimated treatment difference of -0.65% compared to liraglutide (p<0.0001) and -0.46% compared to insulin degludec (p<0.0001). Body weight was reduced by 0.4 kg with an estimated treatment difference between Xultophy and insulin degludec of -2.80 kg (p<0.0001), and the rate of confirmed hypoglycaemia remained 1.8 events per patient year of exposure maintaining a significant reduction in overall risk of confirmed hypoglycaemia compared to insulin degludec.

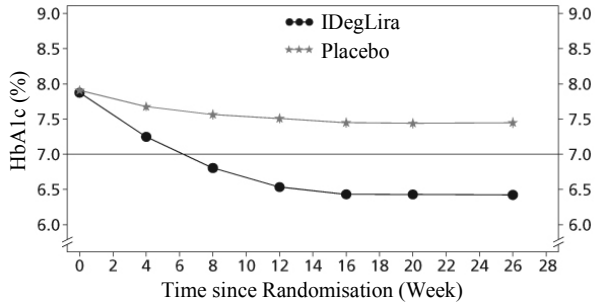


The curves are mean hypo rates from a negative binomial model with unique treatment trajectories and the symbols are observed hypo rates vs. mean HbA1c by quartiles.

IDegLira=Xultophy, IDeg=insulin degludec, Lira=liraglutide, obs. rate=observed rate, PYE=patient year of exposure

Figure 1 Mean HbA_{1c} (%) by treatment week (left) and rate of confirmed hypoglycaemia per patient year of exposure vs mean HbA_{1c} (%) (right) in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone or in combination with pioglitazone

Xultophy as add-on to sulfonylurea alone or in combination with metformin were studied in a 26-week randomised, placebo-controlled, double-blind trial. The key results of the trial are listed in Figure 2 and Table 3.



IDegLira=Xultophy

Figure 2 Mean HbA_{1c} (%) by treatment week in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on sulfonylurea alone or in combination with metformin

The rate per patient year of exposure (percentage of patients) of severe hypoglycaemia was 0.02 (2 patients out of 288) for Xultophy and 0.00 (0 patients out of 146) for placebo.

Table 3 Results at 26-weeks – Add on to oral glucose-lowering medicinal products

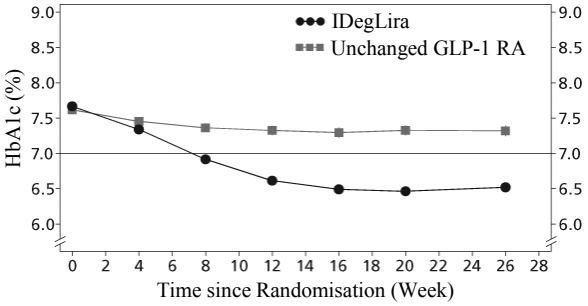
	Add on to metformin ± pioglitazone			**Add on to sulfonylurea ± metformin**	
	Xultophy	**Insulin degludec**	**Liraglutide**	**Xultophy**	**Placebo**
N	833	413	414	289	146
HbA_{1c} (%) Baseline→End of trial Mean change *Estimated difference*	 8.3→6.4 -1.91	 8.3→6.9 -1.44 *-0.47[AB] [-0.58; -0.36]*	 8.3→7.0 -1.28 *-0.64[AB] [-0.75; -0.53]*	 7.9→6.4 -1.45	 7.9→7.4 -0.46 *-1.02[AB] [-1.18; -0.87]*
Patients (%) achieving HbA_{1c} <7% All patients *Estimated odds ratio*	 80.6	 65.1 *2.38[B] [1.78; 3.18]*	 60.4 *3.26[B] [2.45; 4.33]*	 79.2	 28.8 *11.95[B] [7.22; 19.77]*
Patients (%) achieving HbA_{1c} ≤6.5% All patients *Estimated odds ratio*	 69.7	 47.5 *2.82[B] [2.17; 3.67]*	 41.1 *3.98[B] [3.05; 5.18]*	 64.0	 12.3 *16.36[B] [9.05; 29.56]*
Rate of confirmed hypoglycaemia* per patient year of					

exposure (percentage of patients) *Estimated ratio*	1.80 (31.9%)	2.57 (38.6%) *0.68[AC] [0.53; 0.87]*	0.22 (6.8%) *7.61[B] [5.17; 11.21]*	3.52 (41.7%)	1.35 (17.1%) *3.74[B] [2.28; 6.13]*
Body Weight (kg) Baseline→End of trial Mean change *Estimated difference*	87.2→86.7 -0.5	87.4→89.0 1.6 *-2.22[AB] [-2.64; -1.80]*	87.4→84.4 -3.0 *2.44[B] [2.02; 2.86]*	87.2→87.7 0.5	89.3→88.3 -1.0 *1.48[B] [0.90; 2.06]*
FPG (mmol/L) Baseline→End of trial Mean change *Estimated difference*	9.2→5.6 -3.62	9.4→5.8 -3.61 *-0.17 [-0.41; 0.07]*	9.0→7.3 -1.75 *-1.76[B] [-2.0; -1.53]*	9.1→6.5 -2.60	9.1→8.8 -0.31 *-2.30[B] [-2.72; -1.89]*
Dose End of trial Insulin degludec (units) Liraglutide (mg) *Estimated difference, insulin degludec dose*	38 1.4	53 - *-14.90[AB] [-17.14; -12.66]*	- 1.8	28 1.0	- - -

Baseline, End of trial and change values are observed Last observation carried forward. The 95% confidence interval is stated in '[]'
*Confirmed hypoglycaemia defined as severe hypoglycaemia (episode requiring assistance of another person) and/or minor hypoglycaemia (plasma glucose <3.1 mmol/L irrespective of symptoms)
[A] Endpoints with confirmed superiority of Xultophy vs comparator
[B] p<0.0001
[C] p<0.05

Transfer from GLP-1 receptor agonist therapy

Transfer from GLP-1 receptor agonist to Xultophy compared to unchanged GLP-1 receptor agonist therapy (dosed according to label) were studied in a 26-weeks randomised, open-label trial in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on a GLP-1 receptor agonist and metformin alone (74.2%) or in combination with pioglitazone (2.5%), sulfonylurea (21.2%) or both (2.1%). The key results of the trial are listed in Figure 3 and Table 4.



IDegLira=Xultophy, GLP-1 RA=GLP-1 receptor agonist

Figure 3 Mean HbA_{1c} (%) by treatment week in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on GLP-1 receptor agonists

The rate per patient year of exposure (percentage of patients) of severe hypoglycaemia was 0.01 (1 patient out of 291) for Xultophy and 0.00 (0 patients out of 199) for GLP-1 receptor agonists.

Table 4 Results at 26-weeks – Transfer from GLP-1 receptor agonists

	Transfer from GLP-1 receptor agonist	
	Xultophy	**GLP-1 receptor agonist**
N	292	146
HbA_{1c} (%) Baseline→End of trial Mean change *Estimated difference*	7.8→6.4 -1.3	7.7→7.4 -0.3 *-0.94[AB][-1.11; -0.78]*
Patients (%) achieving HbA_{1c} <7% All patients *Estimated odds ratio*	75.3	35.6 *6.84[B] [4.28; 10.94]*
Patients (%) achieving HbA_{1c} ≤6.5% All patients *Estimated odds ratio*	63.0	22.6 *7.53[B] [4.58; 12.38]*
Rate of confirmed hypoglycaemia* per		

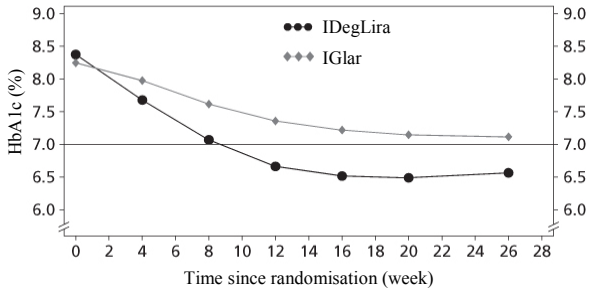
patient year of exposure (percentage of patients) *Estimated ratio*	2.82 (32.0%)	0.12 (2.8%) *25.36[B] [10.63; 60.51]*
Body Weight (kg) Baseline→End of trial Mean change *Estimated difference*	 95.6→97.5 2.0	 95.5→94.7 -0.8 *2.89[B] [2.17; 3.62]*
FPG (mmol/L) Baseline→End of trial Mean change *Estimated difference*	 9.0→6.0 -2.98	 9.4→8.8 -0.60 *-2.64[B] [-3.03; -2.25]*
Dose End of trial Insulin degludec (units) Liraglutide (mg) *Estimated difference, insulin degludec dose*	 43 1.6	 *GLP-1 receptor agonist dose was to be continued unchanged from baseline*

Baseline, End of trial and change values are observed Last observation carried forward. The 95% confidence interval is stated in '[]'
*Confirmed hypoglycaemia defined as severe hypoglycaemia (episode requiring assistance of another person) and/or minor hypoglycaemia (plasma glucose <3.1 mmol/L irrespective of symptoms)
[A] Endpoints with confirmed superiority of Xultophy vs comparator
[B] p<0.001

Transfer from basal insulin therapies

Transfer of patients from insulin glargine (100 units/mL) to Xultophy or intensification of insulin glargine in patients inadequately controlled on insulin glargine (20-50 units) and metformin were studied in a 26 week trial. The maximum allowed dose in the trial was 50 dose steps for Xultophy whereas there was no maximum dose for insulin glargine. 54.3% of patients treated with Xultophy reached the HbA_{1c} target of <7% without confirmed hypoglycaemic episodes compared to 29.4% of patients treated with insulin glargine (odds ratio 3.24, p<0.001).

The key results of the trial are listed in Figure 4 and Table 5.

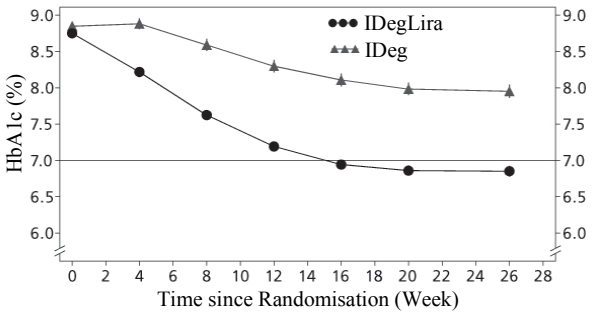


IDegLira=Xultophy, IGlar=insulin glargine

Figure 4 Mean HbA_{1c} (%) by treatment week in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on insulin glargine

The rate per patient year of exposure (percentage of patients) of severe hypoglycaemia was 0.00 (0 patients out of 278) for Xultophy and 0.01 (1 patient out of 279) for insulin glargine. The rate of nocturnal hypoglycaemic events was significantly lower with Xultophy compared to insulin glargine (estimated treatment ratio 0.17, p<0.001).

In a second trial, the transfer from basal insulin to Xultophy or insulin degludec was investigated in a 26-week randomised, double-blind trial in patients inadequately controlled on basal insulin (20-40 units) and metformin alone or in combination with sulfonylurea/glinides. Basal insulin and sulfonylurea/glinides were discontinued at randomisation. The maximum allowed dose was 50 dose steps for Xultophy and 50 units for insulin degludec. 48.7% of patients treated with Xultophy reached the HbA_{1c} target of <7% without confirmed hypoglycaemic episodes. This was a significantly higher proportion than observed with insulin degludec (15.6%, odds ratio 5.57, p<0.0001). The key results of the trial are listed in Figure 5 and Table 5.



IDegLira=Xultophy, IDeg=insulin degludec

Figure 5 Mean HbA_{1c} (%) by treatment week in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on basal insulin

The rate per patient year of exposure (percentage of patients) of severe hypoglycaemia was 0.01 (1 patient out of 199) for Xultophy and 0.00 (0 patients out of 199) for insulin degludec. The rate of nocturnal hypoglycaemic events was similar with Xultophy and insulin degludec treatment.

Table 5 Results at 26-weeks – Transfer from basal insulin

	Transfer from insulin glargine (100 units/mL)			**Transfer from basal insulin (NPH, insulin detemir, insulin glargine)**	
	Xultophy	**Insulin glargine, no limitation to dose**		**Xultophy**	**Insulin degludec, maximum 50 units allowed**
N	278	279		199	199
HbA_{1c} (%)					
Baseline→End of trial	8.4→6.6	8.2→7.1		8.7→6.9	8.8→8.0
Mean change	-1.81	-1.13		-1.90	-0.89
Estimated difference		*-0.59[AB] [-0.74; -0.45]*			*-1.05[AB] [-1.25; -0.84]*
Patients (%) achieving HbA_{1c} <7%					
All patients	71.6	47.0		60.3	23.1
Estimated odds ratio		*3.45[B] [2.36; 5.05]*			*5.44[B] [3.42; 8.66]*
Patients (%) achieving HbA_{1c} ≤6.5%					
All patients	55.4	30.8		45.2	13.1
Estimated odds ratio		*3.29[B] [2.27; 4.75]*			*5.66[B] [3.37; 9.51]*
Rate of confirmed hypoglycaemia* per patient year of exposure (percentage of patients)	2.23 (28.4%)	5.05 (49.1%)		1.53 (24.1%)	2.63 (24.6%)
Estimated ratio		*0.43[AB] [0.30; 0.61]*			*0.66 [0.39; 1.13]*
Body Weight (kg)					
Baseline→End of trial	88.3→86.9	87.3→89.1		95.4→92.7	93.5→93.5
Mean change	-1.4	1.8		-2.7	0.0
Estimated difference		*-3.20[AB] [-3.77; -2.64]*			*-2.51[B] [-3.21; -1.82]*
FPG (mmol/L)					
Baseline→End of trial	8.9→6.1	8.9→6.1		9.7→6.2	9.6→7.0
Mean change	-2.83	-2.77		-3.46	-2.58
Estimated difference		*-0.01 [-0.35; 0.33]*			*-0.73[C] [-1.19; -0.27]*
Dose End of trial					
Insulin (units)	41	66[D]		45	45
Liraglutide (mg)	1.5	-		1.7	-
Estimated difference, basal insulin dose		*-25.47[B] [-28.90; -22.05]*			*-0.02 [-1.88; 1.84]*

Baseline, End of trial and change values are observed Last observation carried forward. The 95% confidence interval is stated in '[]'
*Confirmed hypoglycaemia defined as severe hypoglycaemia (episode requiring assistance of another person) and/or minor hypoglycaemia (plasma glucose <3.1 mmol/L irrespective of symptoms)
[A] Endpoints with confirmed superiority of Xultophy vs comparator
[B] p<0.0001
[C] p<0.05
[D] The average pre-trial dose of insulin glargine was 32 units

Treatment with Xultophy compared to a basal-bolus insulin regimen consisting of basal insulin (insulin glargine 100 units/mL) in combination with bolus insulin (insulin aspart) studied in a 26-week trial in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on insulin glargine and metformin demonstrated a similar reduction of HbA_{1c} in the two groups (mean value from 8.2% to 6.7% in both groups). In both groups 66%–67% achieved HbA_{1c} < 7%. Compared to baseline, there was a mean reduction in body weight of 0.9 kg for Xultophy and a mean increase of 2.6 kg for patients treated with a basal-bolus regimen and the estimated treatment difference was -3.57 kg [95% CI: -4.19; -2.95]. The percentage of patients experiencing severe or blood-glucose confirmed symptomatic hypoglycaemia was 19.8% in the Xultophy group and 52.6% in the basal-bolus insulin group, and the estimated rate ratio was 0.11 [95% CI: 0.08-0.17]. The total daily insulin dose at end of trial was 40 units for patients treated with Xultophy and 84 units (52 units of basal insulin and 32 units of bolus insulin) for patients treated with a basal-bolus insulin regimen.

- Cardiovascular Safety

No cardiovascular outcomes trials have been performed with Xultophy.

Liraglutide (Victoza)

The Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER) trial, was a multicentre, placebo-controlled, double-blind clinical trial. 9,340 patients were randomly allocated to either liraglutide (4,668) or placebo (4,672), both in addition to standards of care for HbA_{1c} and cardiovascular (CV) risk factors. Primary outcome or vital status at end of trial was available for 99.7% and 99.6% of participants randomised to liraglutide and placebo, respectively. The duration of observation was minimum 3.5 years and up to a maximum of 5 years. The study population included patients ≥65 years (n=4,329) and ≥75 years (n=836) and patients with mild (n=3,907), moderate (n=1,934) or severe (n=224) renal impairment. The mean age was 64 years and the mean BMI was 32.5 kg/m². The mean duration of diabetes was 12.8 years.

The primary endpoint was the time from randomisation to first occurrence of any major adverse cardiovascular events (MACE): CV death, non-fatal myocardial infarction or non-fatal stroke. Liraglutide was superior in preventing MACE vs placebo (Figure 6).

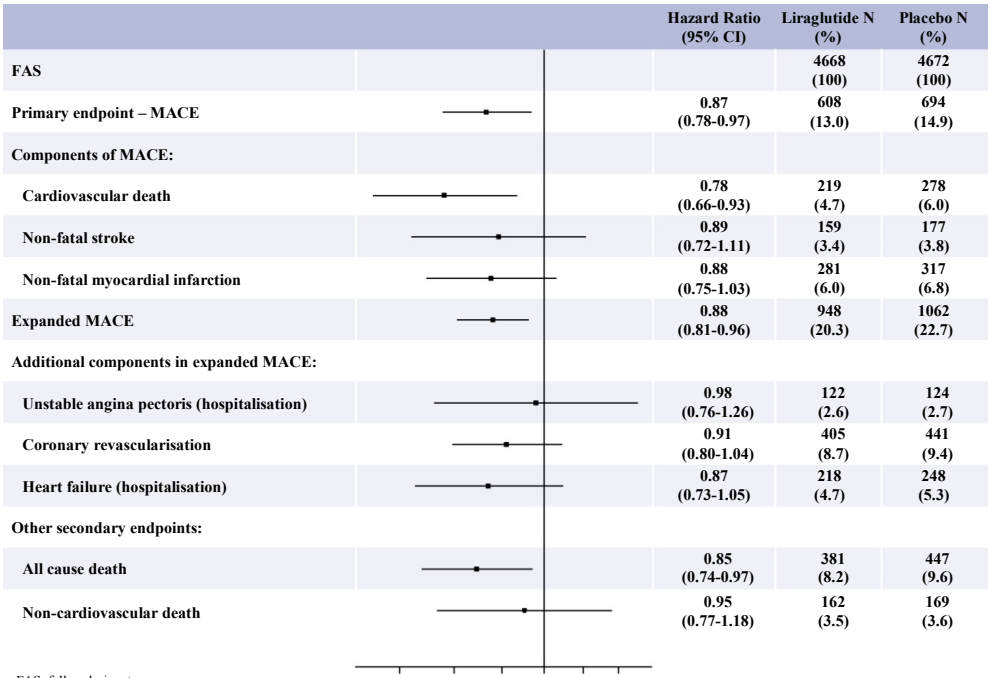
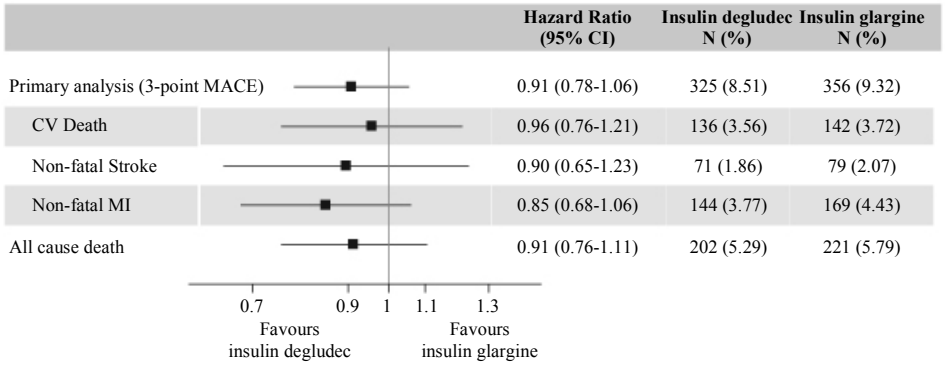


Figure 6 Forest plot of analyses of individual cardiovascular event types – FAS population

A reduction in HbA_{1c} from baseline to month 36 was observed with liraglutide vs placebo, in addition to standard of care (-1.16% vs -0.77%; estimated treatment difference [ETD] -0.40% [-0.45; -0.34]).

Insulin degludec (Tresiba)
DEVOTE was a randomised, double-blind, and event-driven clinical trial with a median duration of 2 years comparing the cardiovascular safety of insulin degludec versus insulin glargine (100 units/mL) in 7,637 patients with type 2 diabetes mellitus at high risk of cardiovascular events.
The primary analysis was time from randomisation to first occurrence of a 3-component major adverse cardiovascular event (MACE) defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke. The trial was designed as a non-inferiority trial to exclude a pre-specified risk margin of 1.3 for the hazard ratio (HR) of MACE comparing insulin degludec to insulin glargine. The cardiovascular safety of insulin degludec as compared to insulin glargine was confirmed (HR 0.91 [0.78; 1.06]) (Figure 7).

At baseline, HbA_{1c} was 8.4% in both treatment groups and after 2 years HbA_{1c} was 7.5% both with insulin degludec and insulin glargine.



N: Number of subjects with a first EAC confirmed event during trial. %: Percentage of subjects with a first EAC confirmed event relative to the number of randomised subjects. EAC: Event adjudication committee. CV: Cardiovascular. MI: Myocardial infarction. CI: 95% confidence interval.

Figure 7 Forest plot of analysis of the composite 3-point MACE and individual cardiovascular endpoints in DEVOTE

- Insulin secretion/beta-cell function

Xultophy improves beta-cell function compared to insulin degludec as measured by the homeostasis model assessment for beta-cell function (HOMA-β). Improved insulin secretion compared to insulin degludec in response to a standardised meal test was demonstrated in 260 patients with type 2 diabetes after 52 weeks of treatment. No data is available beyond 52 weeks of treatment.

- Blood pressure

In patients inadequately controlled on metformin alone or in combination with pioglitazone, Xultophy reduced mean systolic blood pressure by 1.8 mmHg compared to a reduction of 0.7 mmHg with insulin degludec and 2.7 mmHg with liraglutide. In patients inadequately controlled on sulfonylurea alone or in combination with metformin, the reduction was 3.5 mmHg with Xultophy and 3.2 mmHg with placebo. The differences were not statistically significant. In three trials with patients inadequately controlled on basal insulin, systolic blood pressure was reduced by 5.4 mmHg with Xultophy and 1.7 mmHg with insulin degludec, with a statistically significant estimated treatment difference of -3.71 mmHg (p=0.0028), reduced by 3.7 mmHg with Xultophy vs 0.2 mmHg with insulin glargine, with a statistically significant estimated treatment difference of -3.57 mmHg (p<0.001) and reduced by 4.5 mmHg with Xultophy vs 1.16 mmHg with insulin glargine U100 plus insulin aspart, with a statistically significant estimated treatment difference of -3.70 mmHg (p=0.0003).

Paediatric population
The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Xultophy in all subsets of the paediatric population for treatment of type 2 diabetes mellitus (see

section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Overall, the pharmacokinetics of insulin degludec and liraglutide were not affected in a clinically relevant manner when administered as Xultophy compared with independent injections of insulin degludec and liraglutide.

The following reflects the pharmacokinetic properties of Xultophy unless stated that the presented data is from administration of insulin degludec or liraglutide alone.

Absorption

The overall exposure of insulin degludec was equivalent following administration of Xultophy versus insulin degludec alone while the C_{max} was higher by 12%. The overall exposure of liraglutide was equivalent following administration of Xultophy versus liraglutide alone while C_{max} was lower by 23%. The differences are considered of no clinical relevance since Xultophy is initiated and titrated according to the individual patient's blood glucose targets.

Insulin degludec and liraglutide exposure increased proportionally with the Xultophy dose within the full dose range based on a population pharmacokinetic analysis.

The pharmacokinetic profile of Xultophy is consistent with once-daily dosing and steady-state concentration of insulin degludec and liraglutide is reached after 2–3 days of daily administration.

Distribution

Insulin degludec and liraglutide are extensively bound to plasma proteins (>99% and >98%, respectively).

Biotransformation

Insulin degludec
Degradation of insulin degludec is similar to that of human insulin; all metabolites formed are inactive.

Liraglutide
During 24 hours following administration of a single radiolabelled [^{3}H]-liraglutide dose to healthy subjects, the major component in plasma was intact liraglutide. Two minor plasma metabolites were detected (≤9% and ≤5% of total plasma radioactivity exposure). Liraglutide is metabolised in a similar manner to large proteins without a specific organ having been identified as major route of elimination.

Elimination

The half-life of insulin degludec is approximately 25 hours and the half-life of liraglutide is approximately 13 hours.

Special populations

Elderly patients
Age had no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of Xultophy based on results from a population pharmacokinetic analysis including adult patients up to 83 years treated with Xultophy.

Gender
Gender had no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of Xultophy based on results from a population pharmacokinetic analysis.

Ethnic origin
Ethnic origin had no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of Xultophy based on results from a population pharmacokinetic analysis including White, Black, Indian, Asian and Hispanic groups.

Renal impairment
Insulin degludec
There is no difference in the pharmacokinetics of insulin degludec between healthy subjects and patients with renal impairment.

Liraglutide
Liraglutide exposure was reduced in patients with renal impairment compared to individuals with normal renal function. Liraglutide exposure was lowered by 33%, 14%, 27% and 26%, in patients with mild (creatinine clearance, CrCl 50–80 mL/min), moderate (CrCl 30–50 mL/min), and severe (CrCl <30 mL/min) renal impairment and in end-stage renal disease requiring dialysis, respectively. Similarly, in a 26-week clinical trial, patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (CrCl 30–59 mL/min) had 26% lower liraglutide exposure when compared with a separate trial including patients with type 2 diabetes with normal renal function or mild renal impairment.

Hepatic impairment
Insulin degludec
There is no difference in the pharmacokinetics of insulin degludec between healthy subjects and patients with hepatic impairment.

Liraglutide
The pharmacokinetics of liraglutide was evaluated in patients with varying degrees of hepatic impairment in a single-dose trial. Liraglutide exposure was decreased by 13–23% in patients with mild to moderate hepatic impairment compared to healthy subjects. Exposure was significantly lower (44%) in patients with severe hepatic impairment (Child Pugh score >9).

Paediatric population
No studies have been performed with Xultophy in children and adolescents below 18 years of age.

5.3 Preclinical safety data

The non-clinical development programme for insulin degludec/liraglutide included pivotal combination toxicity studies of up to 90 days duration in a single relevant species (Wistar rats) to support the clinical development programme. Local tolerance was assessed in rabbits and pigs.

Non-clinical safety data revealed no safety concern for humans based on repeated dose toxicity studies.

The local tissue reactions in the two studies in rabbits and pigs, respectively, were limited to mild inflammatory reactions.

No studies have been conducted with the insulin degludec/liraglutide combination to evaluate carcinogenesis, mutagenesis or impairment of fertility. The following data are based upon studies with insulin degludec and liraglutide individually.

Insulin degludec
Non-clinical data reveal no safety concern for humans based on studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, carcinogenic potential, and toxicity to reproduction.
The ratio of mitogenic relative to metabolic potency for insulin degludec is unchanged compared to human insulin.

Liraglutide
Non-clinical data reveal no special hazards for human based on conventional studies of safety

pharmacology, repeat-dose toxicity, or genotoxicity. Non-lethal thyroid C-cell tumours were seen in 2-year carcinogenicity studies in rats and mice. In rats, a no observed adverse effect level (NOAEL) was not observed. These tumours were not seen in monkeys treated for 20 months. These findings in rodents are caused by a non-genotoxic, specific GLP-1 receptor-mediated mechanism to which rodents are particularly sensitive. The relevance for humans is likely to be low but cannot be completely excluded. No other treatment-related tumours have been found.

Animal studies did not indicate direct harmful effects with respect to fertility but slightly increased early embryonic deaths at the highest dose. Dosing with liraglutide during mid-gestation caused a reduction in maternal weight and foetal growth with equivocal effects on ribs in rats and skeletal variation in the rabbit. Neonatal growth was reduced in rats while exposed to liraglutide, and persisted in the post-weaning period in the high dose group. It is unknown whether the reduced pup growth is caused by reduced pup milk intake due to a direct GLP-1 effect or reduced maternal milk production due to decreased caloric intake.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Glycerol
Phenol
Zinc acetate
Hydrochloric acid (for pH adjustment)
Sodium hydroxide (for pH adjustment)
Water for injections

6.2 Incompatibilities

Substances added to Xultophy may cause degradation of the active substances.

Xultophy must not be added to infusion fluids.

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

2 years.

After first opening, the product can be stored for 21 days at a maximum temperature of 30°C. The product should be discarded 21 days after first opening.

6.4 Special precautions for storage

Before first opening: Store in a refrigerator (2°C – 8°C). Keep away from the freezing element. Do not freeze. Keep the cap on the pre-filled pen in order to protect from light.

After first opening: Store at a maximum of 30°C or store in a refrigerator (2°C – 8°C). Do not freeze. Keep the cap on the pre-filled pen in order to protect from light.

For storage conditions after first opening of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

3 mL solution in a cartridge (type 1 glass) with a plunger (halobutyl) and a stopper (halobutyl/polyisoprene) contained in a pre-filled multidose disposable pen made of polypropylene, polycarbonate and acrylonitrile butadiene styrene.

Pack sizes of 1, 3, 5 and multipack containing 10 (2 packs of 5) pre-filled pens.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

The pre-filled pen is designed to be used with NovoTwist or NovoFine injection needles up to a length of 8 mm and as thin as 32G.

The pre-filled pen is for use by one person only.

Xultophy must not be used if the solution does not appear clear and colourless.

Xultophy which has been frozen must not be used.

A new needle must always be attached before each use. Needles must not be re-used. The patient should discard the needle after each injection.

In the event of blocked needles, patients must follow the instructions described in the instructions for use accompanying the package leaflet.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

For detailed instructions for use, see the package leaflet.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Denmark

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

EU/1/14/947/001
EU/1/14/947/002
EU/1/14/947/003
EU/1/14/947/004

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 18 September 2014

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCES AND MANUFACTURERS RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCES AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer of the biological active substances

Novo Nordisk A/S
Hallas Alle, Kalundborg, 4400, Denmark

Novo Nordisk A/S
Novo Allé, Bagsværd, 2880, Denmark

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Novo Nordisk A/S
Novo Allé, Bagsværd, 2880, Denmark

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to medical prescription.

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports**

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:
- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

- **Additional risk minimisation measures**

The MAH shall provide educational materials prior to launch targeting all physicians and nurses who are expected to be involved in the treatment and management of diabetic patients and all pharmacists who are expected to dispense Xultophy.

The MAH shall agree the final content and modality of distribution for the educational materials together with a communication plan, with the National Competent Authority in each Member State prior to distribution of the educational materials in the Member State.

The educational materials are aimed at increasing awareness about the fact Xultophy contains a fixed combination of insulin degludec and liraglutide (a GLP1-based product) and at minimising the risk of medication errors with Xultophy.

The MAH shall ensure that healthcare professionals are informed that all patients who have been prescribed Xultophy should be trained on the correct use of the prefilled pen before prescribing or dispensing Xultophy.

The educational materials should contain:
- Summary of product characteristics and package leaflet;
- Healthcare professional brochure that should contain the following key elements:
    - this product contains a fixed combination of insulin degludec plus liraglutide (a GLP1-based product) which constitutes a new treatment paradigm in the treatment of patients with type 2 diabetes. In this context, relevant precautions as reflected in the SmPC should be emphasised.
    - a clear explanation of the posology of the product and the meaning of ‘dose steps’ - with reference to dose of each component for each dose step
    - a reminder of the need to report all medication errors irrespective of whether or not they resulted in an adverse event.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Xultophy 100 units/mL + 3.6 mg/mL solution for injection
insulin degludec + liraglutide

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCES

One pre-filled pen contains 300 units insulin degludec and 10.8 mg liraglutide in 3 mL solution
1 mL solution contains 100 units of insulin degludec and 3.6 mg liraglutide
One dose step contains 1 unit of insulin degludec and 0.036 mg of liraglutide

3. LIST OF EXCIPIENTS

Glycerol, phenol, zinc acetate, hydrochloric acid and sodium hydroxide (for pH adjustment), and water for injections

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection

1x3 mL
3x3 mL
5x3 mL

5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION

Recommended for use with NovoTwist or NovoFine disposable needles
Needles are not included
Read the package leaflet before use
Subcutaneous use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children

7. OTHER SPECIAL WARNINGS, IF NECESSARY

Use only clear, colourless solution
For use by one person only
Do not withdraw solution from the pen

8. EXPIRY DATE

EXP
After first opening: Use within 21 days

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator
Do not freeze
After first opening: Store at a maximum of 30°C or store in a refrigerator
Keep the cap on the pen to protect from light

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Discard the needle after each injection

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Denmark

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

EU/1/14/947/001 1 pre-filled pen
EU/1/14/947/002 3 pre-filled pens
EU/1/14/947/003 5 pre-filled pens

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Xultophy

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

PEN LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE OF ADMINISTRATION

Xultophy 100 units/mL + 3.6 mg/mL solution for injection
insulin degludec + liraglutide

2. METHOD OF ADMINISTRATION

SC use

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Batch

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

3 mL

6. OTHER

Novo Nordisk A/S

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

MULTIPACK LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Xultophy 100 units/mL + 3.6 mg/mL solution for injection
insulin degludec + liraglutide

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCES

One pre-filled pen contains 300 units insulin degludec and 10.8 mg liraglutide in 3 mL solution
1 mL solution contains 100 units of insulin degludec and 3.6 mg liraglutide
One dose step contains 1 unit of insulin degludec and 0.036 mg of liraglutide

3. LIST OF EXCIPIENTS

Glycerol, phenol, zinc acetate, hydrochloric acid and sodium hydroxide (for pH adjustment), and water for injections

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection

Multipack: 10 (2 packs of 5) 3 mL pre-filled pens

5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION

Recommended for use with NovoTwist or NovoFine disposable needles
Needles are not included
Read the package leaflet before use
Subcutaneous use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children

7. OTHER SPECIAL WARNINGS, IF NECESSARY

Use only clear, colourless solution
For use by one person only
Do not withdraw solution from the pen

8. EXPIRY DATE

EXP
After first opening: Use within 21 days

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator
Do not freeze
After first opening: Store at a maximum of 30°C or store in a refrigerator
Keep the cap on the pen to protect from light

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Discard the needle after each injection

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Denmark

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

EU/1/14/947/004 10 (2 x 5) pre-filled pens

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Xultophy

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE INNER PACKAGING

CARTON FOR MULTIPACK

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Xultophy 100 units/mL + 3.6 mg/mL solution for injection
insulin degludec + liraglutide

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCES

One pre-filled pen contains 300 units insulin degludec and 10.8 mg liraglutide in 3 mL solution
1 mL solution contains 100 units of insulin degludec and 3.6 mg liraglutide
One dose step contains 1 unit of insulin degludec and 0.036 mg of liraglutide

3. LIST OF EXCIPIENTS

Glycerol, phenol, zinc acetate, hydrochloric acid and sodium hydroxide (for pH adjustment), and water for injections

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection

5 pre-filled pens of 3 mL. Component of a multipack, can't be sold separately

5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION

Recommended for use with NovoTwist or NovoFine disposable needles
Needles are not included
Read the package leaflet before use
Subcutaneous use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children

7. OTHER SPECIAL WARNINGS, IF NECESSARY

Use only clear, colourless solution
For use by one person only
Do not withdraw solution from the pen

8. EXPIRY DATE

EXP
After first opening: Use within 21 days

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator
Do not freeze
After first opening: Store at a maximum of 30°C or store in a refrigerator
Keep the cap on the pen to protect from light

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Discard the needle after each injection

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Denmark

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

EU/1/14/947/004 10 (2 x 5) pre-filled pens

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Xultophy

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Xultophy 100 units/mL + 3.6 mg/mL solution for injection
insulin degludec + liraglutide

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Xultophy is and what it is used for
2. What you need to know before you use Xultophy
3. How to use Xultophy
4. Possible side effects
5. How to store Xultophy
6. Contents of the pack and other information

1. What Xultophy is and what it is used for

What Xultophy is used for
Xultophy is used to improve blood glucose (sugar) levels in adult patients with type 2 diabetes mellitus. You have diabetes because your body:
- does not make enough insulin to control the level of sugar in your blood or
- is not able to use the insulin properly.

How Xultophy works
Xultophy contains two active substances that help your body control your blood sugar:
- insulin degludec – a long-acting basal insulin which lowers your blood sugar levels.
- liraglutide – a 'GLP-1 analogue' that helps your body make more insulin during meals and lowers the amount of sugar made by your body.

Xultophy and oral medicines for diabetes
Xultophy is used with oral medicines for diabetes (such as metformin, pioglitazone and sulfonylurea medicines). It is prescribed when these medicines (used alone or with GLP-1 treatment or with basal insulin) are not enough to control your blood sugar levels.

If you use GLP-1 treatment
You should stop your GLP-1 treatment prior to starting on Xultophy.

If you use basal insulin
You should stop your basal insulin treatment prior to starting on Xultophy.

2. What you need to know before you use Xultophy

Do not use Xultophy:

- if you are allergic to insulin degludec or liraglutide or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions
Talk to your doctor, pharmacist or nurse before using Xultophy.
- If you are also taking a sulfonylurea (such as glimepiride or glibenclamide), your doctor may tell you to lower your sulfonylurea dose depending on your blood sugar levels.
- Do not use Xultophy if you have type 1 diabetes mellitus or if you have 'ketoacidosis' (a condition with a build-up of acid in the blood).
- The use of Xultophy is not recommended in patients with inflammatory bowel disease or delayed gastric emptying (diabetic gastroparesis).

Be especially aware of the following when using Xultophy:
- low blood sugar (hypoglycaemia) – if your blood sugar is low, follow the advice in section 4 'Low blood sugar (hypoglycaemia)'.
- high blood sugar (hyperglycaemia) – if your blood sugar is high, follow the advice in section 4 'High blood sugar (hyperglycaemia)'.
- Ensuring you use the right medicine – Always check the pen label before each injection to avoid accidentally confusing Xultophy with other products.

Important things to know before you use this medicine:
Tell your doctor if you:
- have eye problems. Fast improvements in blood sugar control may make diabetic eye problems get worse for a short time. The long-term improvements in blood sugar control may ease the eye problems.
- have or have had a thyroid disease.

Important things to know while you are using this medicine:
- if you have a severe stomach ache which does not go away, tell your doctor – this could be a sign of inflamed pancreas (acute pancreatitis).
- dehydration (loss of fluids from the body) can happen if you are feeling or being sick (nausea or vomiting) or have diarrhoea – it is important to drink plenty of fluids to stop dehydration.

Children and adolescents
Do not give this medicine to children or adolescents. There is no experience with Xultophy in children and adolescents under 18 years old.

Other medicines and Xultophy
Tell your doctor, pharmacist or nurse if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. Some medicines affect your blood sugar level – this may mean your Xultophy dose has to change.

Listed below are the most common medicines, which may affect your Xultophy treatment.

Your blood sugar level may fall if you take:
- other medicines for diabetes (tablets or injections)
- sulfonamides – for infections
- anabolic steroids – such as testosterone
- beta-blockers – for high blood pressure. They may make it harder to recognise the warning signs of low blood sugar (see section 4 'Warning signs of low blood sugar – these may come on suddenly')
- acetylsalicylic acid (and medicines called 'salicylates') – for pain and mild fever
- monoamine oxidase (MAO) inhibitors – for depression
- angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors – for some heart problems or high blood pressure.

Your blood sugar level may rise if you take:

- danazol – medicine affecting ovulation
- oral contraceptives – birth control pills
- thyroid hormones – for thyroid disease
- growth hormone – for low levels of growth hormone
- medicines called 'glucocorticoids' such as cortisone – for inflammation
- medicines called 'sympathomimetics' such as epinephrine (adrenaline), salbutamol or terbutaline – for asthma
- water tablets called 'thiazides' – for high blood pressure or if your body is holding onto too much water (water retention).

Octreotide and lanreotide – used for treatment of acromegaly (a rare illness with too much growth hormone). They may increase or decrease your blood sugar level.

Pioglitazone – tablets used for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Some patients with long-standing type 2 diabetes mellitus and heart disease or previous stroke, who were treated with pioglitazone and insulin, experienced the development of heart failure. Inform your doctor straight away if you experience signs of heart failure such as unusual shortness of breath or rapid increase in weight or localised swelling (oedema).

Warfarin or other blood thinners – medicines used to prevent clotting of the blood. Tell your doctor if you are taking warfarin or other blood thinners as you might need to have blood tests more often to measure how thick your blood is (called 'International Normalised Ratio' or INR test).

Xultophy with alcohol
If you drink alcohol, your need for Xultophy may change. Your blood sugar level may either rise or fall. You should therefore monitor your blood sugar level more often than usual.

Pregnancy and breast-feeding
Do not use Xultophy if you are pregnant or plan to become pregnant. Tell your doctor if you are pregnant, think you might be pregnant or are planning to have a baby. It is not known if Xultophy affects the baby.

Do not use Xultophy if you are breast-feeding. It is not known if Xultophy passes into breast milk.

Driving and using machines
Having low or high blood sugar can affect your ability to drive or use any tools or machines. If your blood sugar is low or high, your ability to concentrate or react might be affected. This could be dangerous to yourself or others. Ask your doctor whether you can drive if:
- you often get low blood sugar
- you find it hard to recognise low blood sugar.

Important information about some of the ingredients of Xultophy
Xultophy contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose. This means that the medicine is essentially 'sodium-free'.

3. How to use Xultophy

Always use this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor, pharmacist or nurse if you are not sure.

If you are blind or have poor eyesight and cannot read the dose counter on the pen, do not use this pen without help. Get help from a person with good eyesight who is trained to use the Xultophy pre-filled pen.

Your doctor will tell you:
- how much Xultophy you will need each day

- when to check your blood sugar level
- how to adjust the dose.

Your dose of Xultophy is administered as ‘dose steps’. The dose counter on the pen shows the number of dose steps.

Dosing time
- Use Xultophy once each day, preferably at the same time every day. Choose a time of the day that works best for you.
- If it is not possible to use Xultophy at the same time every day, it can be used at a different time of the day. Make sure to have a minimum of 8 hours between the doses.
- You do not have to use Xultophy with a meal.
- Always follow your doctor’s advice for dose and dose adjustment.
- If you want to change your usual diet, check with your doctor, pharmacist or nurse first as a change in diet may alter your need for Xultophy.

How to handle Xultophy
Xultophy is a pre-filled dial-a-dose pen.
- Xultophy is administered as ‘dose steps’. The dose counter on the pen shows the number of dose steps.
- One dose step contains 1 unit of insulin degludec and 0.036 mg of liraglutide.
- The maximum daily dose of Xultophy is 50 dose steps (50 units of insulin degludec and 1.8 mg of liraglutide).

Carefully read the ‘Instructions on how to use’ on the other side of this leaflet and use the pen as described.
Always check the pen label before you inject your medicine to ensure that you use the correct pen.

How to inject
Before you use Xultophy for the first time, your doctor or nurse will show you how to inject.
- Xultophy is given as an injection under the skin (subcutaneously). Do not inject it into a vein or muscle.
- The best places to inject are the front of your thighs, upper arms or the front of your waist (abdomen).
- Change the place within the area where you inject each day to reduce the risk of developing lumps and skin pitting (see section 4).
- Always use a new needle for each injection. Re-use of needles may increase the risk of blocked needles leading to inaccurate dosing. Dispose of the needle safely after each use.
- Do not use a syringe to remove the solution from the pen to avoid dosing errors and potential overdose.

Detailed instructions for use are on the other side of this leaflet.

Do not use Xultophy:
- If the pen is damaged or has not been stored correctly (see section 5).
- If the liquid you can see through the pen window does not look clear and colourless.

Use in elderly patients (65 years old or over)
Xultophy can be used in elderly patients but if you are elderly you may need to check your blood sugar level more often. Talk to your doctor about changes in your dose.

If you have kidney or liver problems
If you have kidney or liver problems, you may need to check your blood sugar level more often. Talk to your doctor about changes in your dose.

If you use more Xultophy than you should
If you use more Xultophy than you should, your blood sugar may get low (hypoglycaemia) or you may feel or be sick (nausea or vomiting). If your blood sugar gets low, see the advice in section 4

‘Low blood sugar (hypoglycaemia)’.

If you forget to use Xultophy
If you forget a dose, inject the missed dose when discovering the mistake, ensuring a minimum of 8 hours between doses. If you discover that you missed your previous dose when it is time to take your next regular scheduled dose, do not take a double dose.

If you stop using Xultophy
Do not stop using Xultophy without talking to your doctor. If you stop using Xultophy this could lead to a very high blood sugar level, see the advice in section 4 ‘High blood sugar (hyperglycaemia)’.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. The following serious side effects may happen with this medicine:

- Low blood sugar (very common: may affect more than 1 in 10 people).
  If your blood sugar level gets low you may pass out (become unconscious). Serious hypoglycaemia may cause brain damage and may be life-threatening. If you have signs of low blood sugar, take actions to increase your blood sugar level straight away. See advice in ‘Low blood sugar (hypoglycaemia)’ further down in this section.
- Serious allergic reaction (anaphylactic reaction) (not known: frequency cannot be estimated from the available data).
  If you have a serious allergic reaction to any of the ingredients in Xultophy, stop using Xultophy and see a doctor straight away. The signs of a serious allergic reaction are:
  - local reactions spread to other parts of your body
  - you suddenly feel unwell with sweating
  - you have difficulty breathing
  - you get a fast heartbeat or feel dizzy.

Other side effects include:
Common (may affect up to 1 in 10 people)
- Lower appetite, feeling or being sick (nausea or vomiting), diarrhoea, constipation, indigestion (dyspepsia), inflamed lining of the stomach (gastritis), stomach ache, heartburn or bloating – these usually go away after a few days or weeks.
- Injection site reactions. The signs may include bruising, bleeding, pain, redness, hives, swelling or itching – these usually go away after a few days. See your doctor if they do not disappear after a few weeks. Stop using Xultophy and see a doctor straight away if they become serious.
- Increase of pancreatic enzymes, such as lipase and amylase.

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)
- Hives (red bumps on your skin that are sometimes itchy).
- Allergic reactions (hypersensitivity) such as rash, itching and swelling of the face.
- Dehydration (loss of fluid from the body) – it is important to drink plenty of fluids to stop dehydration.
- Belching (eructation) and wind (flatulence).
- Rash.
- Itching.
- Skin changes where you give the injection (‘lipodystrophy’) – the fatty tissue under the skin may shrink (‘lipoatrophy’) or get thicker (‘lipohypertrophy’). Changing the place where you inject each time may reduce the risk of these skin changes. If you notice these skin changes, tell your doctor or nurse. If you keep injecting in the same place, these changes can become more severe and affect the amount of medicine your body gets from the pen.
- Increased heart rate.

- Gallstones.
- Inflamed gallbladder.

Not known (frequency cannot be estimated from the available data)
- Inflamed pancreas (pancreatitis).
- Swelling of arms or legs (peripheral oedema) – when you first start using your medicine, your body may keep more water than it should. This causes swelling around your ankles and other joints. This is usually only short-lasting.

General effects from diabetes treatment

► ***Low blood sugar (hypoglycaemia)***

Low blood sugar may happen if you:
- drink alcohol
- exercise more than usual
- eat too little or miss a meal
- use too much Xultophy.

Warning signs of low blood sugar – these may come on suddenly
Headache, slurred speech, fast heartbeat, cold sweat, cool pale skin, feeling sick (nausea), feeling very hungry, shaking, feeling nervous or worried, unusually tired, weak and sleepy or confused, difficulty concentrating, short-lasting changes in your sight.

What to do if you get low blood sugar:
- Eat glucose tablets or another high sugar snack – like sweets, biscuits or fruit juice (always carry glucose tablets or a high sugar snack, just in case).
- Measure your blood sugar if possible and rest. You may need to measure your blood sugar more than once. This is because improvement in your blood sugar may not happen straight away.
- Wait until the signs of low blood sugar have gone or when your blood sugar level has settled. Then carry on with your medicine as usual.

What others need to do if you pass out:
Tell everyone you spend time with that you have diabetes. Tell them what could happen if your blood sugar gets low, including the risk of passing out.

Let them know that if you pass out, they must:
- turn you on your side
- get medical help straight away
- **not** give you any food or drink – because you may choke.

You may recover more quickly from passing out with an injection of glucagon. This can only be given by someone who knows how to use it.
- If you are given glucagon, you will need sugar or a sugary snack as soon as you come round.
- If you do not respond to a glucagon injection, you will have to be treated in a hospital.
- If severe low blood sugar is not treated over time, it can cause brain damage. This can be short- or long-lasting. It may even cause death.

Talk to your doctor if:
- your blood sugar got so low that you passed out
- you have had an injection of glucagon
- you have had low blood sugar a few times recently.

This is because the dosing of your Xultophy injections, food or exercise may need to be changed.

► ***High blood sugar (hyperglycaemia)***

High blood sugar may happen if you:

- drink alcohol
- exercise less than usual
- eat more than usual
- get an infection or a fever
- have not used enough Xultophy, keep using less Xultophy than you need, forget to use Xultophy or stop using Xultophy without talking to your doctor.

Warning signs of high blood sugar – these normally appear gradually
Flushed, dry skin, feeling sleepy or tired, dry mouth, fruity (acetone) breath, urinating more often, feeling thirsty, losing your appetite, feeling or being sick (nausea or vomiting).
These may be signs of a very serious condition called 'ketoacidosis'. This is a build-up of acid in the blood because the body is breaking down fat instead of sugar. If not treated, this could lead to diabetic coma and eventually death.

What to do if you get high blood sugar:
- Test your blood sugar level.
- Test your blood or urine for ketones.
- Get medical help straight away.

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Xultophy

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the pen label and carton after 'EXP'. The expiry date refers to the last day of that month.

Before opening
Store in a refrigerator (2°C to 8°C). Keep away from the freezing element. Do not freeze.

During use
Do not freeze. You can carry Xultophy with you and keep it at room temperature (no more than 30°C) or in a refrigerator (2°C to 8°C) for up to 21 days. The product should be thrown away 21 days after first opening.

Always keep the cap on the pre-filled pen when you are not using it in order to protect it from light.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Xultophy contains
- The active substances are insulin degludec and liraglutide. Each mL of solution contains 100 units of insulin degludec and 3.6 mg liraglutide. Each unused pre-filled pen (3 mL) contains 300 units of insulin degludec and 10.8 mg liraglutide.
- The other ingredients are glycerol, phenol, zinc acetate, hydrochloric acid and sodium hydroxide (for pH adjustment), and water for injections.

What Xultophy looks like and contents of the pack

Xultophy is a clear and colourless solution.
Pack sizes of 1, 3, 5 and a multipack containing 10 (2 packs of 5) pens of 3 mL. Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer
Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Denmark

Now turn over for information on how to use your pre-filled pen.

This leaflet was last revised in

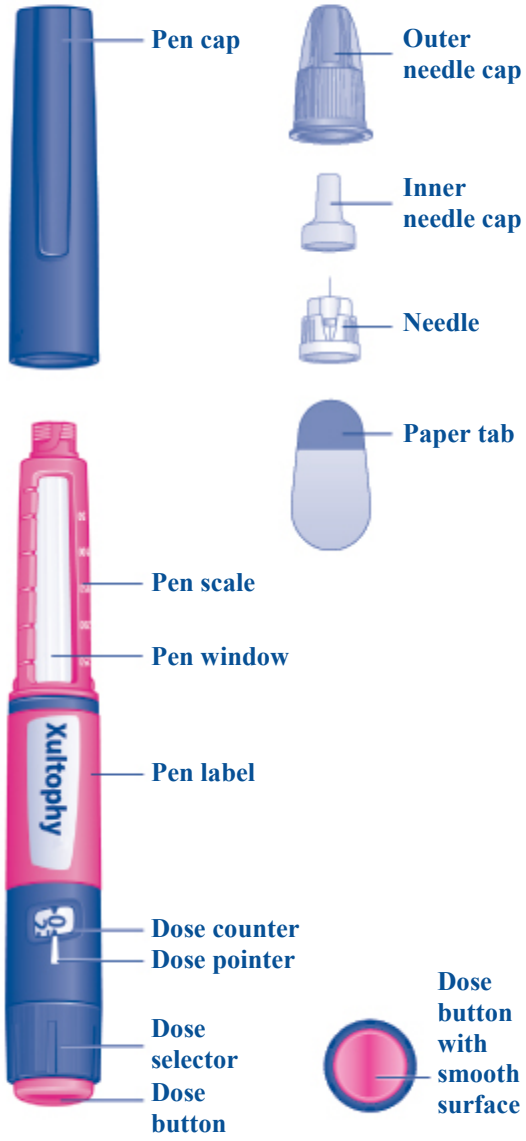
Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

Instructions on how to use Xultophy 100 units/mL + 3.6 mg/mL solution for injection

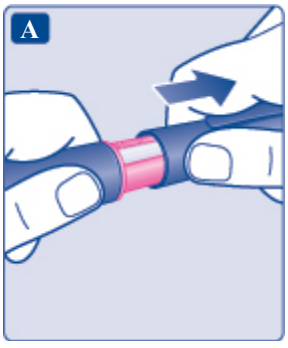
Please read these instructions carefully before using your Xultophy pre-filled pen. **Do not use the pen without proper training** from your doctor or nurse. Start by checking your pen to **make sure that it contains Xultophy 100 units/mL + 3.6 mg/mL,** then look at the illustrations below to get to know the different parts of your pen and needle. **If you are blind or have poor eyesight and cannot read the dose counter on the pen, do not use this pen without help.** Get help from a person with good eyesight who is trained to use the Xultophy pre-filled pen. **Xultophy is a medicine that contains insulin degludec and liraglutide.** **Xultophy is administered as 'dose steps'.** One dose step contains 1 unit insulin degludec + 0.036 mg liraglutide. Your pen is a pre-filled dial-a-dose pen. It contains 3 mL of Xultophy solution. It delivers doses from: – 1 dose step – to a **maximum of 50 dose steps** (50 units insulin degludec + 1.8 mg liraglutide) Your pen delivers doses in increments of 1 dose step. Do not do any conversion of your dose. The dose steps dialled equal the number shown in the dose counter. Your pen is designed to be used with NovoTwist or NovoFine disposable needles up to a length of 8 mm and as thin as 32G. Needles are not included in the pack. **Important information** Pay special attention to these notes as they are important for safe use of the pen.	

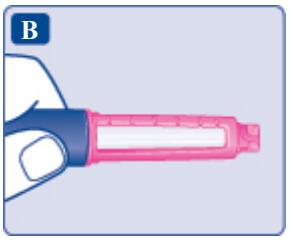
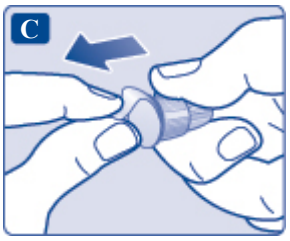
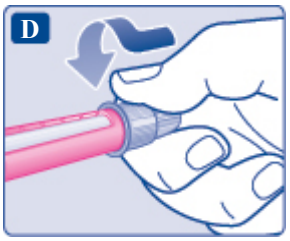
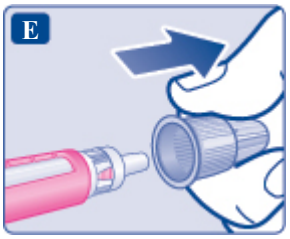
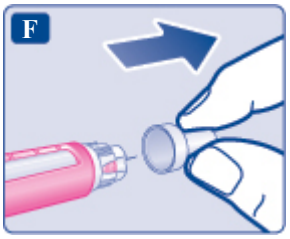
Xultophy pre-filled pen and needle (example)

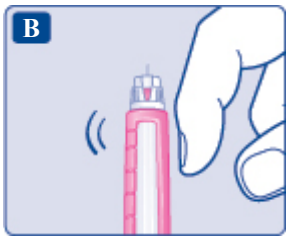
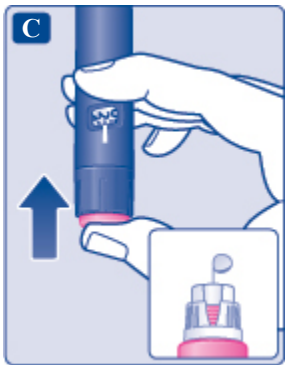
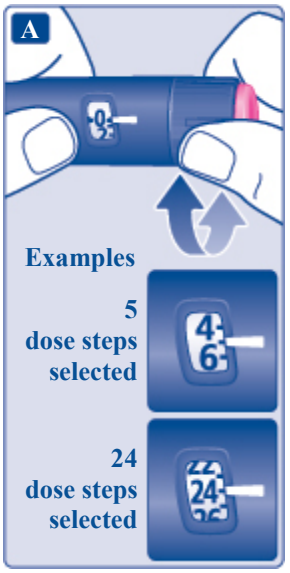


1 Prepare your pen with a new needle

- **Check the name and coloured label** of your pen, to make sure that it contains Xultophy.
  This is especially important if you take more than one type of injectable medicine. Taking the wrong medicine could be harmful to your health.
- **Pull off the pen cap.**

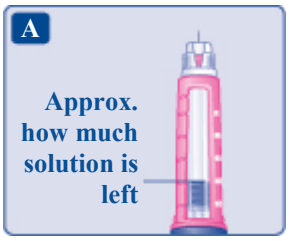


• **Check that the solution in your pen is clear** and colourless. Look through the pen window. If the solution looks cloudy, do not use the pen.	
• **Take a new needle,** and tear off the paper tab.	
• **Push the needle straight onto the pen. Turn until it is on tight.**	
• **Pull off the outer needle cap and keep it for later.** You will need it after the injection, to safely remove the needle from the pen.	
• **Pull off the inner needle cap and throw it away.** If you try to put it back on, you may accidentally stick yourself with the needle. A drop of solution may appear at the needle tip. This is normal, but you must still check the flow. **Do not attach a new needle** to your pen until you are ready to take your injection. **Always use a new needle for each injection.** This may prevent blocked needles, contamination, infection and inaccurate dosing. **Never use a bent or damaged needle.**	
2 Check the flow • Turn the dose selector to **select 2 dose steps.** Make sure the dose counter shows 2. • The dose counter and the dose pointer show how many dose steps of Xultophy you select.	

• Hold the pen with the needle pointing up. **Tap the top of the pen gently** a few times to let any air bubbles rise to the top.	
• **Press and hold in the dose button** until the dose counter returns to 0. The 0 must line up with the dose pointer. A drop of solution should appear at the needle tip. A small drop may remain at the needle tip, but it will not be injected. **If no drop appears,** repeat steps **2A** to **2C** up to 6 times. If there is still no drop, change the needle and repeat steps **2A** to **2C** once more. **If a drop of solution still does not appear,** dispose of the pen and use a new one. ⚠ **Always make sure that a drop appears** at the needle tip before you inject. This makes sure that the solution flows. If no drop appears, you will **not** inject any medicine, even though the dose counter may move. **This may indicate a blocked or damaged needle.** ⚠ **It is important always to check the flow before you inject.** If you do not check the flow, you may get too little medicine, or no medicine at all. This may lead to high blood sugar level.	
3 Select your dose • **Turn the dose selector to select the dose you need.** The dose counter shows the dose in dose steps. If you select a wrong dose, you can turn the dose selector forward or backward to the correct dose. The pen can dial up to a maximum of 50 dose steps. The dose selector changes the number of dose steps. Only the dose counter and dose pointer will show how many dose steps you select per dose. You can select up to 50 dose steps per dose. When your pen contains less than 50 dose steps, the dose counter stops at the number of dose steps left. The dose selector clicks differently when turned forward, backward or past the number of dose steps left. Do not count the pen clicks. ⚠ **Always use the dose counter and the dose pointer to see how many dose steps you have selected before injecting the medicine.** Do not count the pen clicks. If you select and inject the wrong dose, your blood sugar level may get high or low. Do not use the pen scale, it only shows approximately how much solution is left in your pen.	

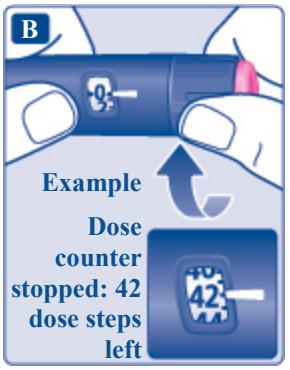
How much solution is left?

- The **pen scale** shows you **approximately** how much solution is left in your pen.



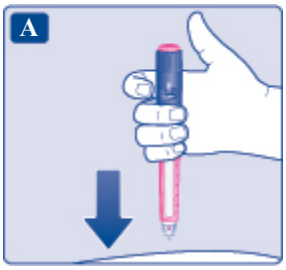
- **To see precisely how much solution is left,** use the dose counter: Turn the dose selector until the **dose counter stops.** If it shows 50, **at least 50** dose steps are left in your pen. If it shows **less than 50,** the number shown is the number of dose steps left in your pen.
- If you need more medicine than what is left in your pen, you can split your dose between two pens.

⚠ **Be very careful to calculate correctly if splitting your dose.** If in doubt, take the full dose with a new pen. If you split the dose wrongly, you will inject too little or too much medicine. This may make your blood sugar level high or low.

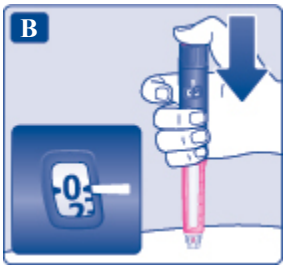


4 Inject your dose

- **Insert the needle into your skin** as your doctor or nurse has shown you.
- **Make sure you can see the dose counter.** Do not cover it with your fingers. This could interrupt the injection.



- **Press and hold down the dose button until the dose counter shows 0.** The 0 must line up with the dose pointer. You may then hear or feel a click.



- **Keep the needle in your skin after** the dose counter has returned to 0 and **count slowly to 6.**
- If the needle is removed earlier, you may see a stream of solution coming from the needle tip. If so, the full dose will not be delivered, and you should increase the frequency of checking your blood sugar level.



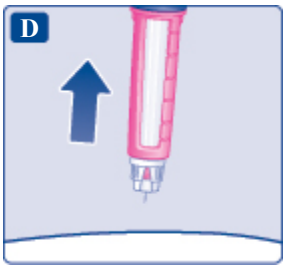
- **Remove the needle from your skin.**
  If blood appears at the injection site, press lightly. Do not rub the area.

  You may see a drop of solution at the needle tip after injecting. This is normal and does not affect your dose.

⚠ **Always watch the dose counter to know how many dose steps you inject.** Hold the dose button down until the dose counter shows 0. If the dose counter does not return to 0, the full dose has not been delivered, which may lead to high blood sugar level.

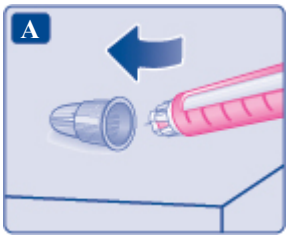
How to identify a blocked or damaged needle?
- If 0 does not appear in the dose counter after continuously pressing the dose button, you may have used a blocked or damaged needle.
- In this case - you have **not** received **any** medicine - even though the dose counter has moved from the original dose that you have set.

How to handle a blocked needle?
Change the needle as described in section 5 and repeat all steps starting with section 1: Prepare your pen with a new needle. Make sure you select the full dose you need.
Never touch the dose counter when you inject. This can interrupt the injection.

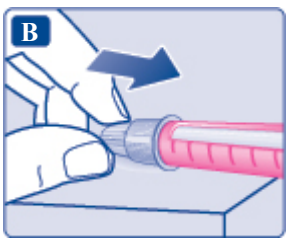


5 After your injection

- **Lead the needle tip into the outer needle cap** on a flat surface without touching the needle or the outer cap.



- Once the needle is covered, **carefully push the outer needle cap completely on.**
- **Unscrew the needle** and dispose of it carefully as instructed by your doctor or nurse.

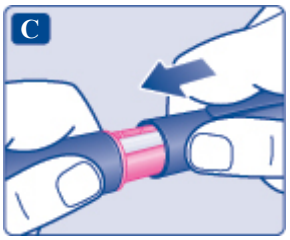


- **Put the pen cap on** your pen after each use to protect the solution from light.

  Always dispose of the needle after each injection to ensure the use of a sharp needle and prevent blocked needles. If the needle is blocked, you will **not** inject any medicine.
  When the pen is empty, throw it away **without** a needle on as instructed by your doctor, nurse, pharmacist or local authorities.

⚠ **Never try to put the inner needle cap back on the needle.** You may stick yourself with the needle.

⚠ **Always remove the needle from your pen after each injection.**
This may prevent blocked needles, contamination, infection, leakage of solution and inaccurate dosing.



Further important information • **Always keep an extra pen and new needles**, in case of loss or damage. • Always keep your pen and needles **out of sight and reach of others,** especially children. • **Never share your pen** with other people. Your medicine might be harmful to their health. • **Never share your needles** with other people. It might lead to cross-infection. • Caregivers must **be very careful when handling used needles** – to prevent needle injury and cross-infection.	
Caring for your pen • **Do not leave the pen in a car** or other place where it can get too hot or too cold. • **Do not store your pen at temperatures above 30°C.** • **Do not expose your pen to dust, dirt or liquid.** • **Do not wash, soak or lubricate your pen.** If necessary, clean it with mild detergent on a moistened cloth. • **Do not drop your pen** or knock it against hard surfaces. If you drop it or suspect a problem, attach a new needle and check the flow before you inject. • **Do not try to refill your pen.** Once empty, it must be disposed of. • **Do not try to repair your pen** or pull it apart.	

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

Food and Drug Administration
Silver Spring MD 20993

NDA 208583/S-008
NDA 208583/S-010
NDA 208583/S-011

SUPPLEMENT APPROVAL

Novo Nordisk Inc.
Attention: Helen Chen, M.Sc., RAC
Associate Director, Regulatory Affairs
P.O. Box 846
800 Scudders Mill Road
Plainsboro, NJ 08536

Dear Ms. Chen:

Please refer to your Supplemental New Drug Applications (sNDAs) dated October 12, 2018, received October 12, 2018, and your amendments, submitted under section 505(b) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FDCA) for Xultophy 100/3.6 (insulin degludec and liraglutide injection).

These Prior Approval supplemental new drug applications provide for the following:

- S-008 provides for changes to the Prescribing Information (PI) Indications and Usage section to state that Xultophy 100/3.6 is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus

- S-010 provides for updates to the PI based on DUAL I study (Trial NN9068-3697*)*: *A clinical trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide, insulin degludec and liraglutide in subjects with type 2 diabetes*

- S-011 provides for updates to the PI based on DUAL IV study (Trial NN9068-3951): *A clinical trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide as add-on therapy in controlling glycaemia in adults with type 2 diabetes inadequately controlled on sulfonylurea with or without metformin therapy*

APPROVAL & LABELING

We have completed our review of this supplemental application, as amended. It is approved, effective on the date of this letter, for use as recommended in the enclosed, agreed-upon labeling text.

WAIVER OF ½ PAGE LENGTH REQUIREMENT FOR HIGHLIGHTS

Please note that we have previously granted a waiver of the requirements of 21 CFR 201.57(d)(8) regarding the length of Highlights of Prescribing Information.

CONTENT OF LABELING

As soon as possible, but no later than 14 days from the date of this letter, submit the content of labeling [21 CFR 314.50(l)] in structured product labeling (SPL) format using the FDA automated drug registration and listing system (eLIST), as described at http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/StructuredProductLabeling/default.htm. Content of labeling must be identical to the enclosed labeling (text for the Prescribing Information, Instructions for Use, and Medication Guide), with the addition of any labeling changes in pending "Changes Being Effected" (CBE) supplements, as well as annual reportable changes not included in the enclosed labeling.

Information on submitting SPL files using eList may be found in the guidance for industry titled "SPL Standard for Content of Labeling Technical Qs and As" at http://www.fda.gov/downloads/DrugsGuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM072392.pdf.

The SPL will be accessible from publicly available labeling repositories.

Also within 14 days, amend all pending supplemental applications that include labeling changes for this NDA, including CBE supplements for which FDA has not yet issued an action letter, with the content of labeling [21 CFR 314.50(l)(1)(i)] in Microsoft Word format, that includes the changes approved in this supplemental application, as well as annual reportable changes. To facilitate review of your submission(s), provide a highlighted or marked-up copy that shows all changes, as well as a clean Microsoft Word version. The marked-up copy should provide appropriate annotations, including supplement number(s) and annual report date(s).

REQUIRED PEDIATRIC ASSESSMENTS

Under the Pediatric Research Equity Act (PREA) (21 U.S.C. 355c), all applications for new active ingredients (which includes new salts and new fixed combinations), new indications, new dosage forms, new dosing regimens, or new routes of administration are required to contain an assessment of the safety and effectiveness of the product for the claimed indication in pediatric patients unless this requirement is waived, deferred, or inapplicable.

Because none of these criteria apply to your application, you are exempt from this requirement.

PROMOTIONAL MATERIALS

You may request advisory comments on proposed introductory advertising and promotional labeling. To do so, submit the following, in triplicate, (1) a cover letter requesting advisory comments, (2) the proposed materials in draft or mock-up form with annotated references, and (3) the Prescribing Information to:

OPDP Regulatory Project Manager
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research
Office of Prescription Drug Promotion (OPDP)
5901-B Ammendale Road
Beltsville, MD 20705-1266

Alternatively, you may submit a request for advisory comments electronically in eCTD format. For more information about submitting promotional materials in eCTD format, see the draft Guidance for Industry (available at: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM443702.pdf).

You must submit final promotional materials and Prescribing Information, accompanied by a Form FDA 2253, at the time of initial dissemination or publication [21 CFR 314.81(b)(3)(i)]. Form FDA 2253 is available at http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Forms/UCM083570.pdf. Information and Instructions for completing the form can be found at http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Forms/UCM375154.pdf. For more information about submission of promotional materials to the Office of Prescription Drug Promotion (OPDP), see http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm090142.htm.

REPORTING REQUIREMENTS

We remind you that you must comply with reporting requirements for an approved NDA (21 CFR 314.80 and 314.81).

If you have any questions, call Arati B. Kamath, Ph.D., Regulatory Project Manager, at (301) 796-3159.

Sincerely,

{See appended electronic signature page}

Lisa B. Yanoff, M.D.
Director (Acting)
Division of Metabolism and Endocrinology Products
Office of Drug Evaluation II
Center for Drug Evaluation and Research

ENCLOSURES:
Content of Labeling
Prescribing Information
Medication Guide
Instructions for Use

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use XULTOPHY 100/3.6 safely and effectively. See full prescribing information for XULTOPHY 100/3.6.

XULTOPHY® 100/3.6 (insulin degludec and liraglutide injection), for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2016

WARNING: RISK OF THYROID C-CELL TUMORS
See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Liraglutide, one of the components of XULTOPHY 100/3.6, causes thyroid C-cell tumors at clinically relevant exposures in both genders of rats and mice. It is unknown whether XULTOPHY 100/3.6 causes thyroid C-cell tumors, including medullary thyroid carcinoma (MTC), in humans, as the human relevance of liraglutide-induced rodent thyroid C-cell tumors has not been determined (5.1, 13.1).**
- **XULTOPHY 100/3.6 is contraindicated in patients with a personal or family history of MTC or in patients with Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2 (MEN 2). Counsel patients regarding the potential risk of MTC and the symptoms of thyroid tumors (4, 5.1).**

----------RECENT MAJOR CHANGES ----------
Indications and Usage (1)----------02/2019
Dosage and Administration (2.2, 2.5)----------02/2019
Contraindications (4)----------02/2019
Warnings and Precautions (5.2, 5.4, 5.8, 5.9)----------02/2019

----------INDICATIONS AND USAGE ----------
XULTOPHY 100/3.6 is a combination of insulin degludec, a long-acting human insulin analog, and liraglutide, a glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist, indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus.

Limitations of Use (1):
- Not recommended as first-line therapy for patients inadequately controlled on diet and exercise.
- Not recommended for use in combination with any other product containing liraglutide or another GLP-1 receptor agonist.
- Not for treatment of type 1 diabetes mellitus or diabetic ketoacidosis.
- Has not been studied in combination with prandial insulin.

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- Discontinue therapy with liraglutide or basal insulin prior to initiation of XULTOPHY 100/3.6 (2.2).
- Recommended starting dose in patients naïve to basal insulin or GLP-1 receptor agonist is 10 units (10 units of insulin degludec and 0.36 mg of liraglutide) given subcutaneously once-daily (2.2).
- Recommended starting dose in patients currently on basal insulin or GLP-1 receptor agonistis is 16 units (16 units of insulin degludec and 0.58 mg of liraglutide) given subcutaneously once-daily (2.2).
- Administer once daily at same time each day with or without food (2.1).
- Maximum daily dosage is 50 units (50 units of insulin degludec and 1.8 mg of liraglutide) (2.1).
- XULTOPHY 100/3.6 pen delivers doses from 10 to 50 units with each injection (2.1, 2.2); each XULTOPHY 100/3.6 dosage unit contains 1 unit of insulin degludec and 0.036 mg of liraglutide (2.1).
- See Full Prescribing Information for titration recommendations (2.3).
- Inject subcutaneously in thigh, upper arm or abdomen (2.5).
- Do not administer intravenously, intramuscularly, or by an infusion pump (2.5).
- Do not dilute or mix with any other insulin products or solutions (2.5).

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
Injection: 100 units of insulin degludec per mL and 3.6 mg of liraglutide per mL in a 3 mL single-patient-use pen (3).

----------CONTRAINDICATIONS----------
- Patients with a personal or family history of medullary thyroid carcinoma or in patients with Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2 (4).
- During episodes of hypoglycemia (4).
- Patients with a prior serious hypersensitivity reaction to XULTOPHY 100/3.6 or either of the active substances or any of its excipients (4).

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
- Thyroid C-cell Tumors: See Boxed Warning (5.1).
- Pancreatitis: Postmarketing reports, including fatal and non-fatal hemorrhagic or necrotizing pancreatitis have been reported for liraglutide. Discontinue promptly if pancreatitis is suspected (5.2).
- Never share a XULTOPHY 100/3.6 pen between patients, even if the needle is changed (5.3).
- Hyper- or hypoglycemia with changes in XULTOPHY 100/3.6 regimen: Carry out under close medical supervision and increase frequency of blood glucose monitoring (5.4).
- Overdose due to medication errors: XULTOPHY 100/3.6 contains two drugs. Instruct patients to check label before injection since accidental mix-ups with insulin containing products can occur. Do not exceed the maximum dose or administer with other GLP-1 receptor agonists (5.5).
- Hypoglycemia: May be life-threatening. Increase monitoring with changes to: dosage, co-administered glucose lowering medications, meal pattern, physical activity; and in patients with renal impairment or hepatic impairment or hypoglycemia unawareness (5.6, 6.1).
- Acute Kidney Injury: Has been reported postmarketing for liraglutide, usually in association with nausea, vomiting, diarrhea, or dehydration, which may sometimes require hemodialysis. Advise patients of the potential risk of dehydration due to gastrointestinal adverse reactions and take precautions to avoid fluid depletion (5.7).
- Hypersensitivity and Allergic Reactions: Severe, life-threatening, generalized allergy, including anaphylaxis, angioedema, bronchospasm, hypotension, and shock can occur. If a hypersensitivity reaction occurs, discontinue and treat per standard of care (5.8).
- Acute Gallbladder Disease: If cholelithiasis or cholecystitis are suspected, gallbladder studies are indicated (5.9).
- Hypokalemia: May be life-threatening. Monitor potassium levels in patients at risk for hypokalemia and treat if indicated (5.10).
- Fluid retention and congestive heart failure with use of thiazolidinediones (TZDs): Observe for signs and symptoms of heart failure; consider dosage reduction or discontinuation if heart failure occurs (5.11).

----------ADVERSE REACTIONS----------
The most common adverse reactions, reported in ≥5% of patients treated with XULTOPHY 100/3.6: nasopharyngitis, headache, nausea, diarrhea, increased lipase and upper respiratory tract infection (6).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Novo Nordisk Inc. at 1-800-727-6500 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------
- Drugs that affect glucose metabolism: Adjustment of XULTOPHY 100/3.6 dosage may be needed; closely monitor blood glucose (7.1).
- Anti-Adrenergic drugs (e.g., beta-blockers, clonidine, guanethidine, and reserpine): Hypoglycemia signs and symptoms may be reduced (7.1).
- Effects of delayed gastric emptying on oral medications: May impact absorption of concomitantly administered oral medications (7.2).

---------- USE IN SPECIFIC POPULATIONS ----------
Pregnancy: XULTOPHY 100/3.6 should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus (8.1).

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide

Revised: 02/2019

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: RISK OF THYROID C-CELL TUMORS

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Important Dosage Information
- 2.2 Recommended Starting Dose
- 2.3 Titration of XULTOPHY 100/3.6
- 2.4 Missed Doses
- 2.5 Important Administration Instructions

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Risk of Thyroid C-cell Tumors
- 5.2 Pancreatitis
- 5.3 Never Share a XULTOPHY 100/3.6 Pen Between Patients
- 5.4 Hyperglycemia or Hypoglycemia with Changes in XULTOPHY 100/3.6 Regimen
- 5.5 Overdose due to Medication Errors
- 5.6 Hypoglycemia
- 5.7 Acute Kidney Injury
- 5.8 Hypersensitivity and Allergic Reactions
- 5.9 Acute Gallbladder Disease
- 5.10 Hypokalemia
- 5.11 Fluid Retention and Congestive Heart Failure with Concomitant Use of a PPAR Gamma Agonist

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trial Experience
- 6.2 Immunogenicity
- 6.3 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS
- 7.1 Medications that Can Affect Glucose Metabolism
- 7.2 Effects of Delayed Gastric Emptying on Oral Medications

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment
- 8.8 Gastroparesis

10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES
- 14.1 Overview of Clinical Trials
- 14.2 Patients naïve to basal insulin or GLP-1 receptor agonist
- 14.3 Patients currently on basal insulin or GLP-1 receptor agonist
- 14.4 Cardiovascular Outcomes Trials in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Atherosclerotic Cardiovascular Disease Conducted with Liraglutide 1.8 mg and Insulin Degludec

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 16.1 How Supplied
- 16.2 Recommended Storage

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: RISK OF THYROID C-CELL TUMORS

- **Liraglutide, one of the components of XULTOPHY 100/3.6, causes dose-dependent and treatment-duration-dependent thyroid C-cell tumors at clinically relevant exposures in both genders of rats and mice. It is unknown whether XULTOPHY 100/3.6 causes thyroid C-cell tumors, including medullary thyroid carcinoma (MTC), in humans, as the human relevance of liraglutide-induced rodent thyroid C-cell tumors has not been determined *[see Warnings and Precautions (5.1) and Nonclinical Toxicology (13)]*.**

- **XULTOPHY 100/3.6 is contraindicated in patients with a personal or family history of MTC and in patients with Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2 (MEN 2). Counsel patients regarding the potential risk for MTC with the use of XULTOPHY 100/3.6 and inform them of symptoms of thyroid tumors (e.g. a mass in the neck, dysphagia, dyspnea, persistent hoarseness). Routine monitoring of serum calcitonin or using thyroid ultrasound is of uncertain value for early detection of MTC in patients treated with XULTOPHY 100/3.6 *[see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.1)]*.**

1 INDICATIONS AND USAGE

XULTOPHY 100/3.6 is a combination of insulin degludec and liraglutide and is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus.

Limitations of Use:

- XULTOPHY 100/3.6 is not recommended as first-line therapy for patients who have inadequate glycemic control on diet and exercise because of the uncertain relevance of the rodent C-cell tumor findings to humans *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- XULTOPHY 100/3.6 is not recommended for use in combination with any other product containing liraglutide or another GLP-1 receptor agonist *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.
- XULTOPHY 100/3.6 is not indicated for use in patients with type 1 diabetes mellitus or for the treatment of diabetic ketoacidosis.
- XULTOPHY 100/3.6 has not been studied in combination with prandial insulin.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Dosage Information

- XULTOPHY 100/3.6 is a combination of insulin degludec and liraglutide.
- Administer XULTOPHY 100/3.6 by subcutaneous injection once-daily at the same time each day with or without food.
- The XULTOPHY 100/3.6 pen delivers doses from 10 to 50 units with each injection. Table 1 presents the units of insulin degludec and the milligrams of liraglutide in each dosage of XULTOPHY 100/3.6 *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

- The maximum dose of XULTOPHY 100/3.6 is 50 units daily (50 units of insulin degludec and 1.8 mg of liraglutide) *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

2.2 Recommended Starting Dose

In patients naïve to basal insulin or a GLP-1 receptor agonist

- The recommended starting dose of XULTOPHY 100/3.6 is 10 units (10 units of insulin degludec and 0.36 mg of liraglutide) given subcutaneously once-daily (see Table 1).

In patients currently on basal insulin or a GLP-1 receptor agonist

- Discontinue therapy with basal insulin or liraglutide prior to initiation of XULTOPHY 100/3.6.
- The recommended starting dose of XULTOPHY 100/3.6 is 16 units (16 units of insulin degludec and 0.58 mg of liraglutide) given subcutaneously once-daily (see Table 1).

Table 1: Units of Insulin Degludec and Milligrams of Liraglutide in Each Dosage of XULTOPHY 100/3.6

XULTOPHY 100/3.6 (dose counter display)*	insulin degludec component dose	liraglutide component dose	Comment
▪▪ —	---	---	Priming symbol
10	10 units	0.36 mg	**Recommended starting dose for patients naïve to basal insulin or GLP-1 receptor agonist**
11	11 units	0.4 mg	
12	12 units	0.43 mg	
13	13 units	0.47 mg	
14	14 units	0.5 mg	
15	15 units	0.54 mg	
16	**16 units**	**0.58 mg**	**Recommended starting dose for patients currently on basal insulin or GLP-1 receptor agonist**
17	17 units	0.61 mg	
18	18 units	0.65 mg	
19	19 units	0.68 mg	
20	20 units	0.72 mg	
21	21 units	0.76 mg	
22	22 units	0.79 mg	
23	23 units	0.83 mg	
24	24 units	0.86 mg	
25	25 units	0.9 mg	
26	26 units	0.94 mg	
27	27 units	0.97 mg	
28	28 units	1.01 mg	
29	29 units	1.04 mg	
30	30 units	1.08 mg	
31	31 units	1.12 mg	
32	32 units	1.15 mg	
33	33 units	1.19 mg	
34	34 units	1.22 mg	

35	35 units	1.26 mg	
36	36 units	1.3 mg	
37	37 units	1.33 mg	
38	38 units	1.37 mg	
39	39 units	1.4 mg	
40	40 units	1.44 mg	
41	41 units	1.48 mg	
42	42 units	1.51 mg	
43	43 units	1.55 mg	
44	44 units	1.58 mg	
45	45 units	1.62 mg	
46	46 units	1.66 mg	
47	47 units	1.69 mg	
48	48 units	1.73 mg	
49	49 units	1.76 mg	
50	**50 units**	**1.8 mg**	**Maximum daily dosage *[see Warnings and Precautions (5.5)]***

* The dose counter on the XULTOPHY 100/3.6 pen displays numbers for the even units and displays lines for the odd units.

2.3 Titration of XULTOPHY 100/3.6

- After starting the recommended starting dose of XULTOPHY 100/3.6 [see Dosage and Administration (2.2)], titrate the dosage upwards or downwards by two units (see Table 2) every three to four days based on the patient's metabolic needs, blood glucose monitoring results, and glycemic control goal until the desired fasting plasma glucose is achieved.
- To minimize the risk of hypoglycemia or hyperglycemia, additional titration may be needed with changes in physical activity, meal patterns (i.e., macronutrient content or timing of food intake), or renal or hepatic function; during acute illness; or when used with other medications [see Warnings and Precautions (5.4) and Drug Interactions (7)].

Table 2: Recommended Titration of XULTOPHY 100/3.6 (Every Three to Four Days)

Self-Monitored Fasting Plasma Glucose	**XULTOPHY 100/3.6 Dosage Adjustment**
Above target range	+ 2 units (2 units of insulin degludec and 0.072 mg of liraglutide)
Within target range	0 units
Below target range	- 2 units (2 units of insulin degludec and 0.072 mg of liraglutide)

2.4 Missed Doses

- Instruct patients who miss a dose of XULTOPHY 100/3.6 to resume the once-daily regimen as prescribed with the next scheduled dose. Do not administer an extra dose or increase the dose to make up for the missed dose.
- If more than three days have elapsed since the last XULTOPHY 100/3.6 dose, reinitiate XULTOPHY 100/3.6 at the recommended starting dose to mitigate any gastrointestinal symptoms associated with reinitiation of treatment *[see Dosage and Administration (2.1, 2.2, 2.3)]*.

2.5 Important Administration Instructions

- The XULTOPHY 100/3.6 pen is for single-patient-use only *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

- Train patients on proper use and injection technique before initiating XULTOPHY 100/3.6.
- Always check the label on the XULTOPHY 100/3.6 pen before administration *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.
- Inspect visually for particulate matter and discoloration prior to administration. Only use XULTOPHY 100/3.6 if the solution appears clear and colorless.
- Inject XULTOPHY 100/3.6 subcutaneously into the thigh, upper arm, or abdomen.
- Rotate injection sites within the same region from one injection to the next to reduce the risk of lipodystrophy *[see Adverse Reactions (6.1)]*.
- Use XULTOPHY 100/3.6 with caution in patients with visual impairment who may rely on audible clicks to dial their dose.
- The XULTOPHY 100/3.6 pen dials in one-unit increments.
- Do not administer XULTOPHY 100/3.6 intravenously, intramuscularly, or in an insulin infusion pump.
- Do not dilute or mix XULTOPHY 100/3.6 with any other insulin products or solutions.
- Do not split the dose of XULTOPHY 100/3.6.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

XULTOPHY 100/3.6 injection: 100 units insulin degludec per mL and 3.6 mg liraglutide per mL available as a clear, colorless solution in a 3 mL pre-filled, disposable, single-patient-use pen injector.

4 CONTRAINDICATIONS

XULTOPHY 100/3.6 is contraindicated:

- In patients with a personal or family history of medullary thyroid carcinoma (MTC) or in patients with Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2 (MEN 2) *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- During episodes of hypoglycemia *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.
- In patients with hypersensitivity to XULTOPHY 100/3.6, either insulin degludec or liraglutide, or any of its excipients. Serious hypersensitivity reactions including anaphylactic reactions and angioedema have been reported with liraglutide, one of the components of XULTOPHY 100/3.6 *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Risk of Thyroid C-cell Tumors

Liraglutide, one of the components of XULTOPHY 100/3.6, causes dose-dependent and treatment-duration-dependent thyroid C-cell tumors (adenomas and/or carcinomas) at clinically relevant exposures in both genders of rats and mice *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*. Malignant thyroid C-cell carcinomas were detected in rats and mice. It is unknown whether XULTOPHY 100/3.6 will cause thyroid C-cell tumors, including medullary thyroid carcinoma (MTC), in humans, as the human relevance of liraglutide-induced rodent thyroid C-cell tumors has not been determined.

Cases of MTC in patients treated with liraglutide have been reported in the postmarketing period; the data in these reports are insufficient to establish or exclude a causal relationship between MTC and liraglutide use in humans.

XULTOPHY 100/3.6 is contraindicated in patients with a personal or family history of MTC or in patients with MEN 2. Counsel patients regarding the potential risk for MTC with the use of XULTOPHY 100/3.6 and

inform them of symptoms of thyroid tumors (e.g. a mass in the neck, dysphagia, dyspnea, persistent hoarseness).

Routine monitoring of serum calcitonin or using thyroid ultrasound is of uncertain value for early detection of MTC in patients treated with XULTOPHY 100/3.6. Such monitoring may increase the risk of unnecessary procedures, due to low test specificity for serum calcitonin and a high background incidence of thyroid disease. Significantly elevated serum calcitonin may indicate MTC and patients with MTC usually have calcitonin values >50 ng/L. If serum calcitonin is measured and found to be elevated, the patient should be further evaluated. Patients with thyroid nodules noted on physical examination or neck imaging should also be further evaluated.

5.2 Pancreatitis

Based on spontaneous postmarketing reports, acute pancreatitis, including fatal and non-fatal hemorrhagic or necrotizing pancreatitis, has been observed in patients treated with liraglutide, one of the components of XULTOPHY 100/3.6. In glycemic control trials of liraglutide, there have been 13 cases of pancreatitis among liraglutide-treated patients and 1 case in a comparator (glimepiride) treated patient (2.7 vs. 0.5 cases per 1000 patient-years). Nine of the 13 cases with liraglutide were reported as acute pancreatitis and four were reported as chronic pancreatitis. In one case in a liraglutide-treated patient, pancreatitis, with necrosis, was observed and led to death; however clinical causality could not be established. Some patients had other risk factors for pancreatitis, such as a history of cholelithiasis or alcohol abuse.

After initiation of XULTOPHY 100/3.6, observe patients carefully for signs and symptoms of pancreatitis (including persistent severe abdominal pain, sometimes radiating to the back and which may or may not be accompanied by vomiting). If pancreatitis is suspected, XULTOPHY 100/3.6 should promptly be discontinued and appropriate management should be initiated. If pancreatitis is confirmed, restarting XULTOPHY 100/3.6 is not recommended.

Liraglutide, one of the components of XULTOPHY 100/3.6, has been studied in a limited number of patients with a history of pancreatitis. It is unknown if patients with a history of pancreatitis are at higher risk for development of pancreatitis on liraglutide.

5.3 Never Share a XULTOPHY 100/3.6 Pen Between Patients

XULTOPHY 100/3.6 pen must never be shared between patients, even if the needle is changed. Sharing of the pen poses a risk for transmission of blood-borne pathogens.

5.4 Hyperglycemia or Hypoglycemia with Changes in XULTOPHY 100/3.6 Regimen

Changes in XULTOPHY 100/3.6 regimen may affect glycemic control and predispose to hypoglycemia or hyperglycemia *[see Warnings and Precautions (5.5)]*. These changes should be made cautiously and only under medical supervision and the frequency of blood glucose monitoring should be increased. Adjustments in concomitant oral anti-diabetic treatment may be needed. When initiating XULTOPHY 100/3.6, follow dosing recommendations *[see Dosage and Administration (2.1, 2.2, 2.3)]*.

5.5 Overdose due to Medication Errors

XULTOPHY 100/3.6 contains two drugs: insulin degludec and liraglutide. Administration of more than 50 units of XULTOPHY 100/3.6 daily can result in overdose of the liraglutide component. Do not exceed the 1.8 mg maximum recommended dose of liraglutide or use with other glucagon-like peptide-1 receptor agonists.

Accidental mix-ups between insulin products have been reported. To avoid medication errors between XULTOPHY 100/3.6 (an insulin containing product) and other insulin products, instruct patients to always check the label before each injection.

5.6 Hypoglycemia

Hypoglycemia is the most common adverse reaction of insulin containing products, including XULTOPHY 100/3.6 *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Severe hypoglycemia can cause seizures, may be life-threatening or cause death. Hypoglycemia can impair concentration ability and reaction time; this may place an individual and others at risk in situations where these abilities are important (e.g., driving or operating other machinery). XULTOPHY 100/3.6 (an insulin-containing product) or any insulin, should not be used during episodes of hypoglycemia *[see Contraindications (4)]*.

Hypoglycemia can happen suddenly and symptoms may differ in each individual and change over time in the same individual. Symptomatic awareness of hypoglycemia may be less pronounced in patients with longstanding diabetes, in patients with diabetic nerve disease, in patients using medications that block the sympathetic nervous system (e.g., beta-blockers) *[see Drug Interactions (7.1)]*, or in patients who experience recurrent hypoglycemia.

Risk Factors for Hypoglycemia

The risk of hypoglycemia generally increases with intensity of glycemic control. The risk of hypoglycemia after an injection is related to the duration of action of the insulin [*see Clinical Pharmacology (12.2)]* and, in general, is highest when the glucose lowering effect of the insulin is maximal. As with all insulin containing products, the glucose lowering effect time course of XULTOPHY 100/3.6 may vary among different individuals or at different times in the same individual and depends on many conditions, including the area of injection as well as the injection site blood supply and temperature.

Other factors which may increase the risk of hypoglycemia include changes in meal pattern (e.g., macronutrient content or timing of meals), changes in level of physical activity, or changes to co-

administered medication [*see Drug Interactions (7.1)]*. Patients with renal or hepatic impairment may be at higher risk of hypoglycemia *[see Use in Specific Populations (8.6, 8.7)]*.

Risk Mitigation Strategies for Hypoglycemia

Patients and caregivers must be educated to recognize and manage hypoglycemia. Self-monitoring of blood glucose plays an essential role in the prevention and management of hypoglycemia. In patients at higher risk for hypoglycemia and patients who have reduced symptomatic awareness of hypoglycemia, increased frequency of blood glucose monitoring is recommended.

5.7 Acute Kidney Injury

There have been postmarketing reports of acute renal failure and worsening of chronic renal failure, which may sometimes require hemodialysis in patients treated with liraglutide, one of the components of XULTOPHY 100/3.6 *[see Adverse Reactions (6.3)]*. Some of these events were reported in patients without known underlying renal disease. A majority of the reported events occurred in patients who had experienced nausea, vomiting, diarrhea, or dehydration. Some of the reported events occurred in patients receiving one or more medications known to affect renal function or hydration status. Altered renal function has been reversed in many of the reported cases with supportive treatment and discontinuation of potentially causative agents, including liraglutide. Advise patients of the potential risk of dehydration due to gastrointestinal adverse reactions and take precautions to avoid fluid depletion.

5.8 Hypersensitivity and Allergic Reactions

Severe, life-threatening, generalized allergy, including anaphylaxis, angioedema, bronchospasm, hypotension, and shock can occur with XULTOPHY 100/3.6. Allergic reactions (manifested with signs and symptoms such as urticaria, rash, pruritus) have been reported with XULTOPHY 100/3.6. There have been postmarketing reports of serious hypersensitivity reactions (e.g., anaphylactic reactions and angioedema) in patients treated with liraglutide, one of the components of XULTOPHY 100/3.6 *[see Adverse Reactions (6.3)]*. If a hypersensitivity reaction occurs, discontinue XULTOPHY 100/3.6; treat promptly per standard of care, and monitor until signs and symptoms resolve.

Anaphylaxis and angioedema have been reported with other GLP-1 receptor agonists. Use caution in a patient with a history of anaphylaxis or angioedema with another GLP-1 receptor agonist because it is unknown whether such patients will be predisposed to these reactions with XULTOPHY 100/3.6. XULTOPHY 100/3.6 is contraindicated in patients who have had hypersensitivity reactions to insulin degludec, liraglutide or one of the excipients of these products *[see Contraindications (4)]*.

5.9 Acute Gallbladder Disease

In a cardiovascular outcomes trial (LEADER trial) *[see Clinical Studies (14.4)]*, 3.1% of patients treated with liraglutide, one of the components of XULTOPHY 100/3.6, versus 1.9% of placebo treated patients reported an acute event of gallbladder disease, such as cholelithiasis or cholecystitis. The majority of events required hospitalization or cholecystectomy. If cholelithiasis is suspected, gallbladder studies and appropriate clinical follow-up are indicated.

5.10 Hypokalemia

All insulin-containing products, including XULTOPHY 100/3.6, cause a shift in potassium from the extracellular to intracellular space, possibly leading to hypokalemia. Untreated hypokalemia may cause respiratory paralysis, ventricular arrhythmia, and death. Monitor potassium levels in patients at risk for hypokalemia if indicated (e.g., patients using potassium-lowering medications, patients taking medications sensitive to serum potassium concentrations).

5.11 Fluid Retention and Congestive Heart Failure with Concomitant Use of a PPAR Gamma Agonist

Thiazolidinediones (TZDs), which are peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-gamma agonists can cause dose related fluid retention, particularly when used in combination with insulin containing products, including XULTOPHY 100/3.6. Fluid retention may lead to or exacerbate congestive heart failure. Patients treated with insulin containing products, including XULTOPHY 100/3.6 and a PPAR-gamma agonist should be observed for signs and symptoms of congestive heart failure. If congestive heart failure develops, it should be managed according to current standards of care and discontinuation or dose reduction of the PPAR-gamma agonist must be considered.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are described below or elsewhere in the prescribing information:

- Risk of Thyroid C-cell Tumors *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Pancreatitis *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Hypoglycemia *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Acute Kidney Injury *[see Warnings and Precautions (5.7)]*
- Hypersensitivity and Allergic Reactions *[see Warnings and Precautions (5.8)]*
- Acute Gallbladder Disease *[see Warnings and Precautions (5.9)]*
- Hypokalemia *[see Warnings and Precautions (5.10)]*

6.1 Clinical Trial Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Xultophy 100/3.6

The data in Table 3 reflect the exposure of 1881 patients to XULTOPHY 100/3.6 and a mean duration of exposure of 33 weeks. The mean age was 57 years and 2.8% were older than 75 years; 52.6% were male, 75.0% were White, 6.2% were Black or African American and 15.9% were Hispanic or Latino. The mean body mass index (BMI) was 31.8 kg/m^2. The mean duration of diabetes was 8.7 years and the mean HbA_{1c} at baseline was 8.2%. A history of neuropathy, ophthalmopathy, nephropathy and cardiovascular disease at baseline was reported in 25.4%, 12.0%, 6.5% and 6.3% respectively. The mean eGFR at baseline was 88.3 mL/min/1.73 m^2 and 6.24% of the patients had an eGFR less than 60 mL/min/1.73 m^2.

Table 3: Adverse Reactions Occurring in ≥5% of XULTOPHY 100/3.6-Treated Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

	XULTOPHY 100/3.6 N = 1881 %
Nasopharyngitis	9.6
Headache	9.1
Nausea	7.8
Diarrhea	7.5
Increased Lipase	6.7
Upper respiratory tract infection	5.7

Hypoglycemia

Hypoglycemia is the most commonly observed adverse reaction in patients using insulin and insulin containing products, including XULTOPHY 100/3.6 *[see Warnings and Precautions (5.6)]*. The number of reported hypoglycemia episodes depends on the definition of hypoglycemia used, insulin dose, intensity of glucose control, background therapies, and other intrinsic and extrinsic patient factors. For these reasons, comparing rates of hypoglycemia in clinical trials for XULTOPHY 100/3.6 with the incidence of hypoglycemia for other products may be misleading and also, may not be representative of hypoglycemia rates that will occur in clinical practice.

In the phase 3 clinical program *[see Clinical Studies (14)]*, events of severe hypoglycemia were defined as an episode requiring assistance of another person to actively administer carbohydrate, glucagon, or other resuscitative actions (Table 4). Hypoglycemia episodes with a glucose level below 54 mg/dL associated with or without symptoms is shown in Table 4. No clinically important differences in risk of severe hypoglycemia between XULTOPHY 100/3.6 and comparators were observed in clinical trials.

Table 4: Hypoglycemia Episodes Reported in XULTOPHY 100/3.6-Treated Patients with T2DM

	Patients naïve to basal insulin or GLP-1 receptor agonist		**Patients currently on liraglutide**	**Patients Currently on basal insulin**	
	XULTOPHY 100/3.6 ***NCT01336023***	**XULTOPHY 100/3.6** ***NCT01618162***	**XULTOPHY 100/3.6** **NCT01676116**	**XULTOPHY 100/3.6** **NCT01392573**	**XULTOPHY 100/3.6** **NCT01952145**
Total Subjects (N)	**825**	**288**	**291**	**199**	**278**
Severe Hypoglycemia (%)†	0.2	0.7	0.3	0.5	0.0
Hypoglycemia with a glucose level <54 mg/dL (%)*	27.6	37.2	27.1	22.1	24.8

† episode requiring assistance of another person to actively administer carbohydrate, glucagon, or other resuscitative actions.
*Episodes of hypoglycemia with a glucose level below 54 mg/dL that are associated with or without symptoms of hypoglycemia.

Gastrointestinal Adverse Reactions

Gastrointestinal adverse reactions including nausea, diarrhea, vomiting, constipation, dyspepsia, gastritis, abdominal pain, flatulence, eructation, gastroesophageal reflux disease, abdominal distension and decreased appetite have been reported in patients treated with XULTOPHY 100/3.6. Gastrointestinal adverse reactions may occur more frequently at the beginning of XULTOPHY 100/3.6 therapy and diminish within a few days or weeks on continued treatment.

Papillary thyroid carcinoma

VICTOZA (liraglutide)

In glycemic control trials of liraglutide, there were 7 reported cases of papillary thyroid carcinoma in patients treated with liraglutide and 1 case in a comparator-treated patient (1.5 vs. 0.5 cases per 1000 patient years). Most of these papillary thyroid carcinomas were <1 cm in greatest diameter and were diagnosed in surgical pathology specimens after thyroidectomy prompted by findings on protocol-specified screening with serum calcitonin or thyroid ultrasound.

Cholelithiasis and cholecystitis

VICTOZA (liraglutide)

In glycemic control trials of liraglutide, the incidence of cholelithiasis was 0.3% in both liraglutide-treated and placebo-treated patients. The incidence of cholecystitis was 0.2% in both liraglutide treated and placebo-treated patients.

In a cardiovascular outcomes trial (LEADER trial) *[see Clinical Studies (14.4)]*, the incidence of cholelithiasis was 1.5% (3.9 cases per 1000 patient years of observation) in liraglutide-treated and 1.1% (2.8 cases per 1000 patient years of observation) in placebo-treated patients, both on a background of standard of care. The incidence of acute cholecystitis was 1.1% (2.9 cases per 1000 patient years of observation) in liraglutide-treated and 0.7% (1.9 cases per 1000 patient years of observation) in placebo-treated patients.

Initiation of insulin containing products and intensification of glucose control

Intensification or rapid improvement in glucose control has been associated with a transitory, reversible ophthalmologic refraction disorder, worsening of diabetic retinopathy, and acute painful peripheral neuropathy. However, long-term glycemic control decreases the risk of diabetic retinopathy and neuropathy.

Lipodystrophy

Long-term use of insulin containing products, including XULTOPHY 100/3.6, can cause lipodystrophy at the site of repeated injections. Lipodystrophy includes lipohypertrophy (thickening of adipose tissue) and lipoatrophy (thinning of adipose tissue), and may affect absorption *[see Dosage and Administration (2.5)]*.

Peripheral Edema

Insulin containing products, including XULTOPHY 100/3.6, may cause sodium retention and edema, particularly if previously poor metabolic control is improved rapidly by intensified therapy.

Weight Gain

Weight gain can occur with insulin containing products, including XULTOPHY 100/3.6, and has been attributed to the anabolic effects of insulin. In study A, after 26 weeks of treatment, patients converting to XULTOPHY 100/3.6 from liraglutide had a mean increase in body weight of 2 kg.

Injection Site reactions

As with any insulin and GLP-1 receptor agonist-containing products, patients taking XULTOPHY 100/3.6 may experience injection site reactions, including injection site hematoma, pain, hemorrhage, erythema, nodules, swelling, discoloration, pruritis, warmth, and injection site mass. In the clinical program, the proportion of injection site reactions occurring in patients treated with XULTOPHY 100/3.6 was 2.6%. These reactions were usually mild and transitory and they normally disappear during continued treatment.

Systemic Allergy

Severe, life-threatening, generalized allergy, including anaphylaxis, generalized skin reactions, angioedema, bronchospasm, hypotension, and shock may occur with any insulin-containing products including XULTOPHY 100/3.6 and may be life threatening *[see Warnings and Precautions (5.8)]*. Hypersensitivity (manifested with swelling of tongue and lips, diarrhea, nausea, tiredness, and itching) and urticaria were reported.

Laboratory tests

Bilirubin

VICTOZA (liraglutide)

In the five glycemic control trials of at least 26 weeks duration, mildly elevated serum bilirubin concentrations (elevations to no more than twice the upper limit of the reference range) occurred in 4.0% of liraglutide-treated patients, 2.1% of placebo-treated patients and 3.5% of active-comparator-treated patients. This finding was not accompanied by abnormalities in other liver tests. The significance of this isolated finding is unknown.

Calcitonin

XULTOPHY 100/3.6

Calcitonin, a biological marker of MTC, was measured throughout the XULTOPHY 100/3.6 clinical development program. Among patients with pretreatment calcitonin <20 ng/L, calcitonin elevations to >20 ng/L occurred in 0.7% of XULTOPHY 100/3.6-treated patients, 0.7% of placebo-treated patients, and 1.1% and 0.7% of active-comparator-treated patients (basal insulins and GLP-1s respectively). The clinical significance of these findings is unknown.

VICTOZA (liraglutide)

Calcitonin, a biological marker of MTC, was measured throughout the liraglutide clinical development program. At the end of the glycemic control trials, adjusted mean serum calcitonin concentrations were higher in liraglutide-treated patients compared to placebo-treated patients but not compared to patients receiving active comparator. Between group differences in adjusted mean serum calcitonin values were approximately 0.1 ng/L or less. Among patients with pretreatment calcitonin <20 ng/L, calcitonin elevations to >20 ng/L occurred in 0.7% of liraglutide-treated patients, 0.3% of placebo-treated patients, and 0.5% of active-comparator-treated patients. The clinical significance of these findings is unknown.

Lipase and Amylase
VICTOZA (liraglutide)
In one glycemic control trial in renal impairment patients, a mean increase of 33% for lipase and 15% for amylase from baseline was observed for liraglutide-treated patients while placebo-treated patients had a mean decrease in lipase of 3% and a mean increase in amylase of 1%.

In a cardiovascular outcomes trial (LEADER trial) *[see Clinical Studies (14.4)]*, serum lipase and amylase were routinely measured. Among liraglutide-treated patients, 7.9% had a lipase value at any time during treatment of greater than or equal to 3 times the upper limit of normal compared with 4.5% of placebo-treated patients, and 1% of liraglutide-treated patients had an amylase value at any time during treatment of greater than or equal to 3 times the upper limit of normal versus 0.7% of placebo-treated patients.

The clinical significance of elevations in lipase or amylase with liraglutide is unknown in the absence of other signs and symptoms of pancreatitis *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Vital signs
Mean increases from baseline in heart rate of 2 to 3 beats per minute have been observed with XULTOPHY 100/3.6 which is attributable to the liraglutide component.

6.2 Immunogenicity

XULTOPHY 100/3.6
As with all therapeutic proteins, there is potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to XULTOPHY 100/3.6 in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies or to other products may be misleading.

Administration of XULTOPHY 100/3.6 may cause formation of antibodies against insulin degludec and/or liraglutide. In rare cases, the presence of such antibodies may necessitate adjustment of the XULTOPHY 100/3.6 dose in order to correct a tendency to hyper- or hypoglycemia. In the clinical trials where antibodies were measured in patients receiving XULTOPHY 100/3.6, 11.1% of patients were positive for insulin degludec specific antibodies at end of treatment vs. 2.4% at baseline, 30.8% of patients were positive for antibodies cross-reacting with human insulin at end of treatment vs. 14.6% at baseline. 2.1% of patients were positive for anti-liraglutide antibodies at end of treatment (no patients were positive at baseline). Antibody formation has not been associated with reduced efficacy of XULTOPHY 100/3.6.

VICTOZA (liraglutide)
Consistent with the potentially immunogenic properties of protein and peptide pharmaceuticals, patients treated with liraglutide may develop anti-liraglutide antibodies. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and

underlying disease. For these reasons, the incidence of antibodies to liraglutide cannot be directly compared with the incidence of antibodies of other products.

Approximately 50-70% of liraglutide-treated patients in five double-blind clinical trials of 26 weeks duration or longer were tested for the presence of anti-liraglutide antibodies at the end of treatment. Low titers (concentrations not requiring dilution of serum) of anti-liraglutide antibodies were detected in 8.6% of these liraglutide-treated patients. Cross-reacting anti-liraglutide antibodies to native glucagon-like peptide-1 (GLP-1) occurred in 6.9% of the liraglutide-treated patients in the double-blind 52-week monotherapy trial and in 4.8% of the liraglutide-treated patients in the double-blind 26-week add-on combination therapy trials. These cross-reacting antibodies were not tested for neutralizing effect against native GLP-1, and thus the potential for clinically significant neutralization of native GLP-1 was not assessed. Antibodies that had a neutralizing effect on liraglutide in an *in vitro* assay occurred in 2.3% of the liraglutide-treated patients in the double-blind 52-week monotherapy trial and in 1.0% of the liraglutide-treated patients in the double-blind 26-week add-on combination therapy trials.

Antibody formation was not associated with reduced efficacy of liraglutide when comparing mean HbA_{1c} of all antibody-positive and all antibody-negative patients. However, the 3 patients with the highest titers of anti-liraglutide antibodies had no reduction in HbA_{1c} with liraglutide treatment.

In five double-blind glycemic control trials of liraglutide, events from a composite of adverse events potentially related to immunogenicity (e.g. urticaria, angioedema) occurred among 0.8% of liraglutide-treated patients and among 0.4% of comparator-treated patients. Urticaria accounted for approximately one-half of the events in this composite for liraglutide-treated patients. Patients who developed anti-liraglutide antibodies were not more likely to develop events from the immunogenicity events composite than were patients who did not develop anti-liraglutide antibodies.

In a cardiovascular outcomes trial (LEADER trial) *[see Clinical Studies (14.4)]*, anti-liraglutide antibodies were detected in 11 out of the 1247 (0.9%) liraglutide-treated patients with antibody measurements.

Of the 11 liraglutide-treated patients who developed anti-liraglutide antibodies, none were observed to develop neutralizing antibodies to liraglutide, and 5 patients (0.4%) developed cross-reacting antibodies against native GLP-1.

TRESIBA (insulin degludec)

In a 52-week study of adult insulin-naïve type 2 diabetes patients, 1.7% of patients who received insulin degludec were positive at baseline for anti-insulin degludec antibodies and 6.2% of patients developed anti-insulin degludec antibodies at least once during the study. In these trials, between 96.7% and 99.7% of patients who were positive for anti-insulin degludec antibodies were also positive for anti-human insulin antibodies.

6.3 Postmarketing Experience

The following additional adverse reactions have been reported during post-approval use. Because these events are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is generally not possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Liraglutide

- Medullary thyroid carcinoma
- Dehydration resulting from nausea, vomiting and diarrhea.
- Increased serum creatinine, acute renal failure or worsening of chronic renal failure, sometimes requiring hemodialysis.
- Angioedema and anaphylactic reactions.
- Allergic reactions: rash and pruritus
- Acute pancreatitis, hemorrhagic and necrotizing pancreatitis sometimes resulting in death
- Hepatobiliary disorders: elevations of liver enzymes, hyperbilirubinemia, cholestasis, hepatitis

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Medications that Can Affect Glucose Metabolism

A number of medications affect glucose metabolism and may require dose adjustment of XULTOPHY 100/3.6 and particularly close monitoring *[see Dosage and Administration (2.2); Warnings and Precautions (5.6)]*.

Drugs That May Increase the Risk of Hypoglycemia	
Drugs:	Antidiabetic agents, ACE inhibitors, angiotensin II receptor blocking agents, disopyramide, fibrates, fluoxetine, monoamine oxidase inhibitors, pentoxifylline, pramlintide, propoxyphene, salicylates, somatostatin analogs (e.g., octreotide), and sulfonamide antibiotics
Intervention:	Dose reductions and increased frequency of glucose monitoring may be required when XULTOPHY 100/3.6 is co-administered with these drugs.
Drugs That May Decrease the Blood Glucose Lowering Effect of XULTOPHY 100/3.6	
Drugs:	Atypical antipsychotics (e.g., olanzapine and clozapine), corticosteroids, danazol, diuretics, estrogens, glucagon, isoniazid, niacin, oral contraceptives, phenothiazines, progestogens (e.g., in oral contraceptives), protease inhibitors, somatropin, sympathomimetic agents (e.g., albuterol, epinephrine, terbutaline), and thyroid hormones.
Intervention:	Dose increases and increased frequency of glucose monitoring may be required when XULTOPHY 100/3.6 is co-administered with these drugs.
Drugs That May Increase or Decrease the Blood Glucose Lowering Effect of XULTOPHY 100/3.6	
Drugs:	Alcohol, beta-blockers, clonidine, and lithium salts. Pentamidine may cause hypoglycemia, which may sometimes be followed by hyperglycemia.
Intervention:	Dose adjustment and increased frequency of glucose monitoring may be required when XULTOPHY 100/3.6 is co-administered with these drugs.

Drugs That May Blunt Signs and Symptoms of Hypoglycemia	
Drugs:	Beta-blockers, clonidine, guanethidine, and reserpine
Intervention:	Increased frequency of glucose monitoring may be required when XULTOPHY 100/3.6 is co-administered with these drugs.

7.2 Effects of Delayed Gastric Emptying on Oral Medications

Liraglutide-containing products, including XULTOPHY 100/3.6, cause a delay of gastric emptying, and thereby have the potential to impact the absorption of concomitantly administered oral medications. In clinical pharmacology trials, liraglutide did not affect the absorption of the tested orally administered medications to any clinically relevant degree *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Nonetheless, caution should be exercised when oral medications are concomitantly administered with liraglutide containing products.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on animal reproduction studies, there may be risks to the fetus from exposure to liraglutide during pregnancy. XULTOPHY 100/3.6 should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

There are no available data with XULTOPHY 100/3.6, insulin degludec or liraglutide in pregnant women to inform a drug associated risk for major birth defects and miscarriage. There are clinical considerations regarding the risks of poorly controlled diabetes in pregnancy *[see Clinical Considerations]*.

For insulin degludec, rats and rabbits were exposed in animal reproduction studies at 5 times (rat) and 10 times (rabbit) the human exposure at a dose of 0.75 U/kg/day. No adverse outcomes were observed for pregnant animals and offspring *[see Data]*.

For liraglutide, animal reproduction studies identified increased adverse developmental outcomes from exposure during pregnancy. Liraglutide exposure was associated with early embryonic deaths and an imbalance in some fetal abnormalities in pregnant rats administered liraglutide during organogenesis at doses that approximate clinical exposures at the maximum recommended human dose (MRHD) of 1.8 mg/day. In pregnant rabbits administered liraglutide during organogenesis, decreased fetal weight and an increased incidence of major fetal abnormalities were seen at exposures below the human exposures at the MRHD *[see Data]*.

The estimated background risk of major birth defects is 6–10% in women with pre-gestational diabetes with an HbA_{1c} >7 and has been reported to be as high as 20–25% in women with a HbA_{1c} >10. The estimated background risk of miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2–4% and 15–20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk

Poorly controlled diabetes in pregnancy increases the maternal risk for diabetic ketoacidosis, pre-eclampsia, spontaneous abortions, preterm delivery, and delivery complications. Poorly controlled diabetes mellitus increases the fetal risk for major birth defects, stillbirth, macrosomia related morbidity.

Data

Animal Data

Insulin degludec

Insulin degludec was investigated in studies covering fertility, embryo-fetal development and pre- and post-natal development in rats and during the period of embryofetal development in rabbits. Human insulin (NPH insulin) was included as comparator. In these studies insulin degludec was given subcutaneously at up to 21 U/kg/day in rats and 3.3 U/kg/day in rabbits, resulting in 5 times (rat) and 10 times (rabbit) the human exposure (AUC) at a human subcutaneous dose of 0.75 U/kg/day. Overall the effects of insulin degludec were similar to those observed with human insulin.

Liraglutide

Female rats given subcutaneous doses of 0.1, 0.25 and 1.0 mg/kg/day liraglutide beginning 2 weeks before mating through gestation day 17 had estimated systemic exposures 0.8-, 3-, and 11-times the human exposure at the MRHD based on plasma AUC comparison. The number of early embryonic deaths in the 1 mg/kg/day group increased slightly. Fetal abnormalities and variations in kidneys and blood vessels, irregular ossification of the skull, and a more complete state of ossification occurred at all doses. Mottled liver and minimally kinked ribs occurred at the highest dose. The incidence of fetal malformations in liraglutide-treated groups exceeding concurrent and historical controls were misshapen oropharynx and/or narrowed opening into larynx at 0.1 mg/kg/day and umbilical hernia at 0.1 and 0.25 mg/kg/day.

Pregnant rabbits given subcutaneous doses of 0.01, 0.025 and 0.05 mg/kg/day liraglutide from gestation day 6 through day 18 inclusive, had estimated systemic exposures less than the human exposure at the MRHD of 1.8 mg/day at all doses, based on plasma AUC. Liraglutide decreased fetal weight and dose dependently increased the incidence of total major fetal abnormalities at all doses. The incidence of malformations exceeded concurrent and historical controls at 0.01 mg/kg/day (kidneys, scapula), ≥ 0.01 mg/kg/day (eyes, forelimb), 0.025 mg/kg/day (brain, tail and sacral vertebrae, major blood vessels and heart, umbilicus), ≥ 0.025 mg/kg/day (sternum) and at 0.05 mg/kg/day (parietal bones, major blood vessels). Irregular ossification and/or skeletal abnormalities occurred in the skull and jaw, vertebrae and ribs, sternum, pelvis, tail, and scapula; and dose-dependent minor skeletal variations were observed. Visceral abnormalities occurred in blood vessels, lung, liver, and esophagus. Bilobed or bifurcated gallbladder was seen in all treatment groups, but not in the control group.

In pregnant female rats given subcutaneous doses of 0.1, 0.25 and 1.0 mg/kg/day liraglutide from gestation day 6 through weaning or termination of nursing on lactation day 24, estimated systemic exposures were 0.8-, 3-, and 11-times human exposure at the MRHD of 1.8 mg/day, based on plasma AUC. A slight delay in parturition was observed in the majority of treated rats. Group mean body weight of neonatal rats from

liraglutide-treated dams was lower than neonatal rats from control group dams. Bloody scabs and agitated behavior occurred in male rats descended from dams treated with 1 mg/kg/day liraglutide. Group mean body weight from birth to postpartum day 14 trended lower in F2 generation rats descended from liraglutide-treated rats compared to F2 generation rats descended from controls, but differences did not reach statistical significance for any group.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of liraglutide or insulin degludec in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. In lactating rats, insulin degludec and liraglutide, the two components of XULTOPHY 100/3.6, were present in milk.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for XULTOPHY 100/3.6 and any potential adverse effects on the breastfed infant from XULTOPHY 100/3.6 or from the underlying maternal condition.

Data

Insulin degludec

In lactating rats, insulin degludec was present in milk at a concentration lower than that in plasma.

Liraglutide

In lactating rats, liraglutide was present unchanged in milk at concentrations approximately 50% of maternal plasma concentrations.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of XULTOPHY 100/3.6 have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

Of the total number of 1881 subjects in clinical studies of XULTOPHY 100/3.6, 375 (19.9%) were 65 years and over, while 52 (2.8%) were 75 years and over. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals to the effects of XULTOPHY 100/3.6 cannot be ruled out.

Age had no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of XULTOPHY 100/3.6 *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

In elderly patients with diabetes, the initial dosing, dose increments, and maintenance dosage should be conservative to avoid hypoglycemic reactions. Hypoglycemia may be more difficult to recognize in the elderly.

8.6 Renal Impairment

XULTOPHY 100/3.6

There is limited experience with XULTOPHY 100/3.6 in patients with mild and moderate renal impairment and when used in these patients, additional glucose monitoring and XULTOPHY 100/3.6 dose adjustments may be required on an individual basis. XULTOPHY 100/3.6 has not been studied in patients with severe renal impairment *[see Warnings and Precautions (5.7) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Insulin degludec

No clinically relevant difference in the pharmacokinetics of insulin degludec was identified in a study comparing healthy subjects and subjects with renal impairment including subjects with end stage renal disease.

Liraglutide

The safety and efficacy of liraglutide was evaluated in a 26 week clinical study that included patients with moderate renal impairment (eGFR 30 to 60 mL/min/1.73 m^2). In the liraglutide treatment arm of a cardiovascular outcomes trial (LEADER trial) *[see Clinical Studies (14.4)]*, 1932 (41.4%) patients had mild renal impairment, 999 (21.4%) patients had moderate renal impairment and 117 (2.5%) patients had severe renal impairment at baseline. No overall differences in safety or efficacy were seen in these patients compared to patients with normal renal function.

There is limited experience with liraglutide in patients with end stage renal disease. There have been postmarketing reports of acute renal failure and worsening of chronic renal failure, which may sometimes require hemodialysis *[see Warnings and Precautions (5.7) and Adverse Reactions (6.3)]*.

8.7 Hepatic Impairment

XULTOPHY 100/3.6

XULTOPHY 100/3.6 has not been studied in patients with hepatic impairment.

Insulin degludec

No clinically relevant difference in the pharmacokinetics of insulin degludec, one of the components of XULTOPHY 100/3.6, was identified in a study comparing healthy subjects and subjects with hepatic impairment (mild, moderate, and severe hepatic impairment) *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Liraglutide

There is limited experience in patients with mild, moderate or severe hepatic impairment with liraglutide, one of the components of XULTOPHY 100/3.6 *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.8 Gastroparesis

Liraglutide, one of the components of XULTOPHY 100/3.6, slows gastric emptying. XULTOPHY 100/3.6 has not been studied in patients with pre-existing gastroparesis.

10 OVERDOSAGE

Hypoglycemia (from insulin and liraglutide) and gastrointestinal adverse reactions (from liraglutide) may develop if a patient is dosed with more XULTOPHY 100/3.6 than required.

An excess of insulin-containing products like XULTOPHY 100/3.6 relative to food intake, energy expenditure, or both may lead to severe and sometimes prolonged and life-threatening hypoglycemia and hypokalemia *[see Warnings and Precautions (5.6, 5.10)]*. Mild episodes of hypoglycemia usually can be treated with oral glucose. Adjustments in drug dosage, meal patterns, or exercise may be needed. More severe episodes of hypoglycemia with coma, seizure, or neurologic impairment may be treated with intramuscular/subcutaneous glucagon or concentrated intravenous glucose. After apparent clinical recovery from hypoglycemia, continued observation and additional carbohydrate intake may be necessary to avoid reoccurrence of hypoglycemia. Hypokalemia must be corrected appropriately.

Overdoses have been reported in clinical trials and postmarketing use of liraglutide, one of the components of XULTOPHY 100/3.6. Effects have included severe nausea and severe vomiting. In the event of overdosage, appropriate supportive treatment should be initiated according to the patient's clinical signs and symptoms.

11 DESCRIPTION

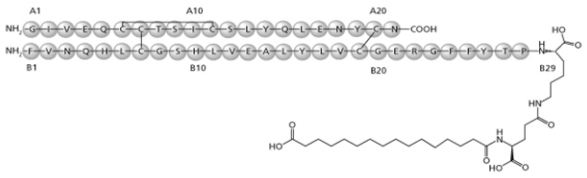
XULTOPHY 100/3.6 (insulin degludec and liraglutide injection), for subcutaneous use, is a combination of a long-acting basal human insulin analog, insulin degludec, and a GLP-1 receptor agonist, liraglutide.

Insulin degludec

Insulin degludec is a long-acting basal human insulin analog. Insulin degludec is produced by a process that includes expression of recombinant DNA in *Saccharomyces cerevisiae* followed by chemical modification.

Insulin degludec differs from human insulin in that the amino acid threonine in position B30 has been omitted and a side-chain consisting of glutamic acid and a C16 fatty acid has been attached (chemical name: LysB29(Nε-hexadecandioyl-γ-Glu) des(B30) human insulin). Insulin degludec has a molecular formula of $C_{274}H_{411}N_{65}O_{81}S_6$ and a molecular weight of 6103.97. It has the following structure:

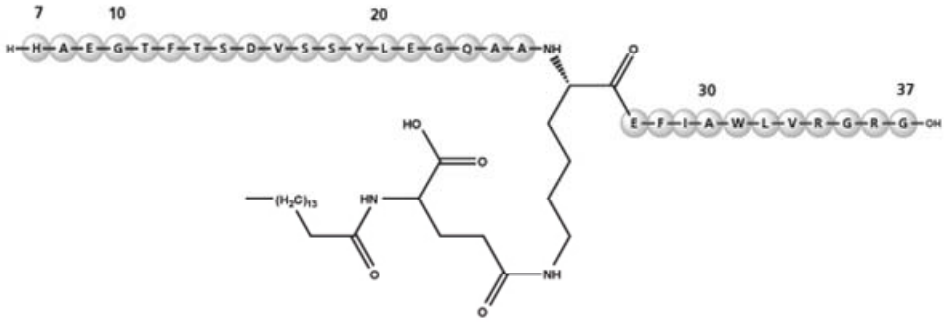
Figure 1: Structural Formula of Insulin degludec



Liraglutide

Liraglutide is an analog of human GLP-1 and acts as a GLP-1 receptor agonist. The peptide precursor of liraglutide, produced by a process that includes expression of recombinant DNA in *Saccharomyces cerevisiae*, has been engineered to be 97% homologous to native human GLP-1 by substituting arginine for lysine at position 34. Liraglutide is made by attaching a C16 fatty acid (palmitic acid) with a glutamic acid spacer on the remaining lysine residue at position 26 of the peptide precursor. The molecular formula of liraglutide is $C_{172}H_{265}N_{43}O_{51}$ and the molecular weight is 3751.2 Daltons. The structural formula (Figure 2) is:

Figure 2: Structural Formula of Liraglutide



XULTOPHY 100/3.6 is a sterile, aqueous, clear, and colorless solution. Each pre-filled pen contains 3 mL equivalent to 300 units insulin degludec and 10.8 mg liraglutide. Each mL contains 100 units insulin degludec and 3.6 mg liraglutide.

XULTOPHY 100/3.6 contains the following inactive ingredients per mL: glycerol 19.7 mg, phenol 5.70 mg, zinc 55 mcg, and water for injection. XULTOPHY 100/3.6 has a pH of approximately 8.15. Hydrochloric acid or sodium hydroxide may be added to adjust pH.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

XULTOPHY 100/3.6

XULTOPHY 100/3.6 is a combination product consisting of insulin degludec and liraglutide.

Insulin degludec

The primary activity of insulin degludec is the regulation of glucose metabolism. Insulin and its analogs lower blood glucose by stimulating peripheral glucose uptake, especially by skeletal muscle and fat, and by inhibiting hepatic glucose production. Insulin also inhibits lipolysis and proteolysis, and enhances protein synthesis.

Liraglutide
Liraglutide is a Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) receptor agonist that increases glucose-dependent insulin release, decreases glucagon secretion, and slows gastric emptying.

12.2 Pharmacodynamics
Following a single dose administration, XULTOPHY 100/3.6 has a duration of action reflecting the combination of the individual glucodynamic action profiles of insulin degludec and liraglutide.

Following once-daily administration, XULTOPHY 100/3.6 lowers fasting plasma glucose levels and postprandial glucose levels.

Cardiac Electrophysiology (QTc):
XULTOPHY 100/3.6
The effect of XULTOPHY 100/3.6 on QTc has not been studied.

Liraglutide
The effect of liraglutide, one of the components of XULTOPHY 100/3.6, on cardiac repolarization was tested in a QTc study. Liraglutide, at steady state concentrations with daily doses up to 1.8 mg, did not produce QTc prolongation.

12.3 Pharmacokinetics
Overall, the pharmacokinetics of insulin degludec and liraglutide were not affected in a clinically relevant manner when administered as XULTOPHY 100/3.6.

Absorption
In patients with type 2 diabetes (mean body weight 87.5 kg) reaching the maximum daily dose (50 units/1.8 mg) of XULTOPHY 100/3.6, the estimated mean steady-state exposure (AUC 0-24 h) of insulin degludec was 113 h*nmol/L and of liraglutide 1227 h*ng/mL based on population pharmacokinetic analysis. The corresponding maximum concentrations were 5196 pmol/L for insulin degludec and 55 ng/mL for liraglutide. Steady state concentrations of insulin degludec and liraglutide are reached after 2-3 days of daily administration.

Distribution
Insulin degludec and liraglutide are extensively bound to plasma proteins >99% and >98%, respectively.

Metabolism
Insulin degludec
Degradation of insulin degludec is similar to that of human insulin; all metabolites formed are inactive.

Liraglutide
During the initial 24 hours following administration of a single [^{3}H]-liraglutide dose to healthy subjects, the major component in plasma was intact liraglutide. Liraglutide is endogenously metabolized in a similar manner to large proteins without a specific organ as a major route of elimination.

Elimination
The half-life of insulin degludec is approximately 25 hours and the half-life of liraglutide is approximately 13 hours.

Specific Populations
Geriatrics
Age had no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of XULTOPHY 100/3.6 based on results from a population pharmacokinetic analysis including adult patients up to 83 years treated with XULTOPHY 100/3.6 *[see Use in Specific Populations (8.5)]*.

Gender, race and ethnicity
Gender, race or ethnic origin had no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of XULTOPHY 100/3.6 based on results from a population pharmacokinetic analysis.

Body weight
The effect of body weight on the exposure level of the components of XULTOPHY 100/3.6 was investigated in the population pharmacokinetic analysis. Exposure levels decreased with increase in baseline body weight for both insulin degludec and liraglutide.

Renal Impairment

XULTOPHY 100/3.6
There is limited experience with XULTOPHY 100/3.6 in patients with mild and moderate renal impairment. XULTOPHY 100/3.6 has not been studied in patients with severe renal impairment *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Insulin degludec
Insulin degludec has been studied in a pharmacokinetic study in 32 subjects (n=6/group) with normal or impaired renal function/end-stage renal disease following administration of a single dose (0.4U/kg) of insulin degludec. Renal function was defined using creatinine clearance (Clcr) as follows: >80 mL/min (normal), 50-80 mL/min (mild), 30-50 mL/min (moderate) and <30 mL/min (severe). Subjects requiring dialysis were classified as having end-stage renal disease (ESRD). Total exposure ($AUC_{IDeg,0\text{-}120h,SD}$) of insulin degludec was similar in subjects with normal and impaired renal function. No clinically relevant difference in the pharmacokinetics of insulin degludec was identified between healthy subjects and subjects with renal impairment. Hemodialysis did not affect clearance of insulin degludec ($CL/F_{IDeg,SD}$) in subjects with ESRD *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Liraglutide
The single-dose pharmacokinetics of liraglutide were evaluated in subjects with varying degrees of renal impairment. Subjects with mild (estimated creatinine clearance 50-80 mL/min) to severe (estimated creatinine clearance <30 mL/min) renal impairment and subjects with end-stage renal disease requiring dialysis were included in the trial. Compared to healthy subjects, liraglutide AUC in mild, moderate, and severe renal impairment and in end-stage renal disease was on average 35%, 19%, 29% and 30% lower, respectively *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Hepatic impairment

XULTOPHY 100/3.6
XULTOPHY 100/3.6 has not been studied in patients with hepatic impairment.

Insulin degludec
Insulin degludec has been studied in a pharmacokinetic study in 24 subjects (n=6/group) with normal or impaired hepatic function (mild, moderate, and severe hepatic impairment) following administration of a single dose (0.4U/kg) of insulin degludec. Hepatic function was defined using Child-Pugh Scores ranging from 5 (mild hepatic impairment) to 15 (severe hepatic impairment). No clinically relevant differences in the pharmacokinetics of insulin degludec were identified between healthy subjects and subjects with hepatic impairment *[see Hepatic Impairment (8.7)]*.
Liraglutide
The single-dose pharmacokinetics of liraglutide were evaluated in subjects with varying degrees of hepatic impairment. Subjects with mild (Child Pugh score 5-6) to severe (Child Pugh score > 9) hepatic impairment were included in the trial. Compared to healthy subjects, liraglutide AUC in subjects with mild, moderate and severe hepatic impairment was on average 11%, 14% and 42% lower, respectively.

Drug interactions

***In vitro* assessment of drug-drug interactions**

In vitro data suggest that the potential for pharmacokinetic drug interactions related to CYP interaction and protein binding is low for both the liraglutide and insulin degludec components of XULTOPHY 100/3.6.

The delay of gastric emptying with liraglutide one of the components of XULTOPHY 100/3.6 may influence absorption of concomitantly administered oral medicinal products. Interaction studies did not show any clinically relevant delay of absorption.

***In vivo* assessment of drug-drug interactions**

Liraglutide
The drug-drug interaction studies were performed at steady state with liraglutide 1.8 mg/day. Before administration of concomitant treatment, subjects underwent a 0.6 mg weekly dose increase to reach the maximum dose of 1.8 mg/day. Administration of the interacting drugs was timed so that C_{max} of liraglutide (8-12 h) would coincide with the absorption peak of the co-administered drugs.

Digoxin
A single dose of digoxin 1 mg was administered 7 hours after the dose of liraglutide at steady state. The concomitant administration with liraglutide resulted in a reduction of digoxin AUC by 16%; C_{max} decreased by 31%. Digoxin median time to maximal concentration (T_{max}) was delayed from 1 h to 1.5 h.

Lisinopril
A single dose of lisinopril 20 mg was administered 5 minutes after the dose of liraglutide at steady state. The co-administration with liraglutide resulted in a reduction of lisinopril AUC by 15%; C_{max} decreased by 27%. Lisinopril median T_{max} was delayed from 6 h to 8 h with liraglutide.

Atorvastatin

Liraglutide did not change the overall exposure (AUC) of atorvastatin following a single dose of atorvastatin 40 mg, administered 5 hours after the dose of liraglutide at steady state. Atorvastatin C_{max} was decreased by 38% and median T_{max} was delayed from 1 to 3 hours with liraglutide.

Acetaminophen

Liraglutide did not change the overall exposure (AUC) of acetaminophen following a single dose of acetaminophen 1000 mg, administered 8 hours after the dose of liraglutide at steady state. Acetaminophen C_{max} was decreased by 31% and median T_{max} was delayed up to 15 minutes.

Griseofulvin

Liraglutide did not change the overall exposure (AUC) of griseofulvin following co-administration of a single dose of griseofulvin 500 mg with liraglutide at steady state. Griseofulvin C_{max} increased by 37% while median T_{max} did not change.

Oral Contraceptives

A single dose of an oral contraceptive combination product containing 0.03 mg ethinylestradiol and 0.15 mg levonorgestrel was administered under fed conditions and 7 hours after the dose of liraglutide at steady state. Liraglutide lowered ethinylestradiol and levonorgestrel C_{max} by 12% and 13%, respectively. There was no effect of liraglutide on the overall exposure (AUC) of ethinylestradiol. Liraglutide increased the levonorgestrel $AUC_{0-\infty}$ by 18%. Liraglutide delayed T_{max} for both ethinylestradiol and levonorgestrel by 1.5 hours.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

XULTOPHY 100/3.6

No studies have been conducted with the XULTOPHY 100/3.6 combination to evaluate carcinogenesis, mutagenesis or impairment of fertility. The following data are based upon studies with insulin degludec and liraglutide individually.

Insulin degludec

Standard 2-year carcinogenicity studies in animals have not been performed to evaluate the carcinogenic potential of insulin degludec.

In a 52-week study including human insulin (NPH insulin) as comparator, Sprague-Dawley rats were dosed subcutaneously with insulin degludec at 3.3, 6.7, and 10 U/kg/day, resulting in 5 times the human exposure (AUC) when compared to a human subcutaneous dose of 0.75 U/kg/day. Human insulin was dosed at 6.7 U/kg/day. No treatment-related increases in incidences of hyperplasia, benign or malignant tumors were recorded in female mammary glands from rats dosed with insulin degludec and no treatment related changes in the female mammary gland cell proliferation were found using BrdU incorporation. Further, no treatment

related changes in the occurrence of hyperplastic or neoplastic lesions were seen in any animals dosed with insulin degludec when compared to vehicle or human insulin.

Genotoxicity testing of insulin degludec was not performed.

In a combined fertility and embryo-fetal study in male and female rats, treatment with insulin degludec up to 21 U/kg/day (approximately 5 times the human subcutaneous dose of 0.75 U/kg/day, based on U/body surface area) prior to mating and in female rats during gestation had no effect on mating performance and fertility.

Liraglutide
A 104-week carcinogenicity study was conducted in male and female CD-1 mice at doses of 0.03, 0.2, 1.0, and 3.0 mg/kg/day liraglutide administered by bolus subcutaneous injection yielding systemic exposures 0.2-, 2-, 10- and 45-times the human exposure, respectively, at the MRHD of 1.8 mg/day based on plasma AUC comparison. A dose-related increase in benign thyroid C-cell adenomas was seen in the 1.0 and the 3.0 mg/kg/day groups with incidences of 13% and 19% in males and 6% and 20% in females, respectively. C-cell adenomas did not occur in control groups or 0.03 and 0.2 mg/kg/day groups. Treatment-related malignant C-cell carcinomas occurred in 3% of females in the 3.0 mg/kg/day group. Thyroid C-cell tumors are rare findings during carcinogenicity testing in mice. A treatment-related increase in fibrosarcomas was seen on the dorsal skin and subcutis, the body surface used for drug injection, in males in the 3 mg/kg/day group. These fibrosarcomas were attributed to the high local concentration of drug near the injection site. The liraglutide concentration in the clinical formulation (6 mg/mL) is 10-times higher than the concentration in the formulation used to administer 3 mg/kg/day liraglutide to mice in the carcinogenicity study (0.6 mg/mL).

A 104-week carcinogenicity study was conducted in male and female Sprague Dawley rats at doses of 0.075, 0.25 and 0.75 mg/kg/day liraglutide administered by bolus subcutaneous injection with exposures 0.5-, 2- and 8-times the human exposure, respectively, resulting from the MRHD based on plasma AUC comparison. A treatment-related increase in benign thyroid C-cell adenomas was seen in males in 0.25 and 0.75 mg/kg/day liraglutide groups with incidences of 12%, 16%, 42%, and 46% and in all female liraglutide-treated groups with incidences of 10%, 27%, 33%, and 56% in 0 (control), 0.075, 0.25, and 0.75 mg/kg/day groups, respectively. A treatment-related increase in malignant thyroid C-cell carcinomas was observed in all male liraglutide-treated groups with incidences of 2%, 8%, 6%, and 14% and in females at 0.25 and 0.75 mg/kg/day with incidences of 0%, 0%, 4%, and 6% in 0 (control), 0.075, 0.25, and 0.75 mg/kg/day groups, respectively. Thyroid C-cell carcinomas are rare findings during carcinogenicity testing in rats.

Studies in mice demonstrated that liraglutide-induced C-cell proliferation was dependent on the GLP-1 receptor and that liraglutide did not cause activation of the REarranged during Transfection (RET) proto-oncogene in thyroid C-cells.

Human relevance of thyroid C-cell tumors in mice and rats is unknown and has not been determined by clinical studies or nonclinical studies *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)]*.

Liraglutide was negative with and without metabolic activation in the Ames test for mutagenicity and in a human peripheral blood lymphocyte chromosome aberration test for clastogenicity. Liraglutide was negative in repeat-dose *in vivo* micronucleus tests in rats.

In rat fertility studies using subcutaneous doses of 0.1, 0.25 and 1.0 mg/kg/day liraglutide, males were treated for 4 weeks prior to and throughout mating and females were treated 2 weeks prior to and throughout mating until gestation day 17. No direct adverse effects on male fertility was observed at doses up to 1.0 mg/kg/day, a high dose yielding an estimated systemic exposure 11- times the human exposure at the MRHD, based on plasma AUC. In female rats, an increase in early embryonic deaths occurred at 1.0 mg/kg/day. Reduced body weight gain and food consumption were observed in females at the 1.0 mg/kg/day dose.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Overview of Clinical Studies

A total of 3488 patients with type 2 diabetes participated in 5 randomized, parallel and active or placebo-controlled phase 3 trials of 26 weeks duration.

Two studies were conducted in patients inadequately controlled on one or more OADs (e.g. metformin, pioglitazone, sulfonylurea,) (Tables 5-6). Three studies were conducted in patients converting from liraglutide or basal insulin: one study was conducted in patients converting from liraglutide (with doses up to 1.8 mg), (Table 7), one study was conducted in patients converting from any basal insulin (Table 8), and one study was conducted in patients converting from insulin glargine U-100 (Table 9).

In all trials, XULTOPHY 100/3.6 was titrated twice weekly by increments or decrements of 2 units (2 units insulin degludec/0.072 mg liraglutide), towards a pre-specified fasting plasma glucose target. The same titration algorithm was applied for basal insulin comparators.

14.2 Patients naïve to basal insulin or GLP-1 receptor agonist

NCT01336023: The efficacy and safety of XULTOPHY 100/3.6 compared to insulin degludec and liraglutide, all administered once-daily, was studied in a 26-week randomized, open-label, three-arm parallel trial in 1660 patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on 1-2 OADs (metformin or metformin with or without pioglitazone).

The mean age of the trial population was 55 years and mean duration of diabetes was 6.8 years. 50.8% were male. 61.9% were White, 7.4% were Black or African American and 15.1% were Hispanic, 5.4% of patients had eGFR < 60mL/min/1.73m2; no patients had eGFR < 30mL/min/1.73m2. The mean BMI was 31.2 kg/m^2.

The starting dose of XULTOPHY 100/3.6 was 10 units (10 units insulin degludec/0.36 mg liraglutide). The starting dose of insulin degludec was 10 units. Patients in the liraglutide arm followed a fixed dose escalation scheme with a starting dose of 0.6 mg and a dose increase of 0.6 mg weekly until the maintenance dose of 1.8 mg was reached. The patients continued on pre-trial treatment with metformin or metformin and pioglitazone throughout the entire trial. XULTOPHY 100/3.6 and insulin degludec were titrated twice weekly towards a target fasting plasma glucose target of 72-90 mg/dL.

At the end of 26 weeks, treatment with XULTOPHY 100/3.6, insulin degludec, and liraglutide resulted in a reduction in HbA1c from baseline of 1.81%, 1.35% and 1.21%, respectively, (see Table 5) . The end of trial dose of XULTOPHY 100/3.6 was 38 units (38 units insulin degludec/1.37 mg liraglutide).

Table 5: Results from 26 week trials with XULTOPHY in patients with type 2 diabetes mellitus either inadequately controlled on metformin alone or in combination with pioglitazone

	XULTOPHY 100/3.6 + metformin ± pioglitazone	**Insulin degludec + metformin ± pioglitazone**	**Liraglutide + metformin ± pioglitazone**
Total (N)	833	413	414
HbA_{1c} (%)			
Baseline	8.3	8.3	8.3
End of Trial (LS Mean)[#]	6.5	6.9	7.1
Change from baseline (LS Mean)[#]	-1.81	-1.35	-1.21
Estimated treatment difference [95% CI][#]	--	-0.46% [-0.59; -0.34][A]	-0.60% [-0.72; -0.47][A]
Percentage of patients achieving HbA_{1c} <7%[##]	74.1%	60.5%	56.0%
FPG (mg/dL)			
Baseline	166	169	163
End of Trial (LS Mean)[#]	104	107	133
Change from baseline (LS Mean)[#]	-61.8	-59.2	-32.4

[A] p<0.01. Primary endpoint was tested for non-inferiority of XULTOPHY 100/3.6 to insulin degludec based on pre-specified non-inferiority margin of 0.3% and for superiority of XULTOPHY 100/3.6 to liraglutide.
[#] Estimated using an ANCOVA with treatment, baseline HbA1c stratum, sub-study, concomitant diabetes treatment and country as factors and baseline response as covariate. Multiple imputation modelled "return to baseline" of the treatment effect for subjects having missing week 26 data.
[##] Patients with missing HbA1c value at week 26 data were considered non-responders. When applying the multiple imputation method described in (#) above, the estimated percent achieving HbA1c<7% were 78.9%, 64.7% and 58.8% for XULTOPHY 100/3.6, Insulin degludec and liraglutide respectively when adjusting for baseline HbA1c stratum, sub-study, concomitant diabetes treatment, country and baseline HbA1c. There were 11.8% of subjects in the XULTOPHY 100/3.6 arm, 12.3% in the insulin degludec arm and 15.5% in the liraglutide arm for whom HbA1c data was missing at week 26.

NCT01618162: The efficacy and safety of once-daily therapy with XULTOPHY 100/3.6 compared to placebo were studied in a 26-week randomized, double-blind, treat-to-target trial in 435 patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on sulfonylurea alone or in combination with metformin.

The mean age of the trial population was 59.8 years and mean duration of diabetes was 9.12 years. 52.2% were male. 75.4% were White, 6.7% were Black or African American and 9.2% were Hispanic. 10.6% of patients had eGFR < 60mL/min/1.73m2; no patients had eGFR < 30mL/min/1.73m2. The mean BMI was 31.5 kg/m^2.

The starting dose of XULTOPHY 100/3.6 was 10 units (10 units insulin degludec/0.36 mg liraglutide). The patients continued on pre-trial treatment with sulfonylurea, with or without metformin throughout the entire trial. XULTOPHY 100/3.6 was titrated twice weekly towards a fasting plasma glucose target of 72-108 mg/dL.

Treatment with XULTOPHY 100/3.6 for 26 weeks resulted in statistically significant reductions in HbA1c compared to placebo (see Table 6). The end of trial dose of XULTOPHY 100/3.6 was 28 units (28 units insulin degludec/1.01 mg liraglutide).

Table 6: Results from 26 week trials with XULTOPHY 100/3.6 in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on sulfonylurea alone or in combination with metformin

	XULTOPHY 100/3.6 + sulfonylurea[###] ± metformin	**Placebo + sulfonylurea[###] ± metformin**
Total (N)	289	146
HbA_{1c} (%)		
Baseline	7.9	7.9
End of Trial (LS Mean)[#]	6.5	7.3
Change from baseline (LS Mean)[#]	-1.42	-0.62
Estimated treatment difference [95% CI][#]	-0.81% [-0.98; -0.63][A]	
Percentage of patients achieving HbA_{1c} <7%[##]	70.9%	26.7%
FPG (mg/dL)		
Baseline	164	165
End of Trial (LS Mean)[#]	118	152
Change from baseline (LS Mean)[#]	-46.2	-12.1

[A] $p<0.01$. Primary endpoint was tested for superiority of XULTOPHY 100/3.6 to placebo.
[#] Estimated using an ANCOVA with treatment, region and pre-trial medication as fixed factors and baseline response as covariate. Multiple imputation modelled "jump-to-control" of the treatment effect for subjects having missing week 26 data.
[##] Patients with missing HbA_{1c} value at week 26 data were considered non-responders. When applying the multiple imputation method described in ([#]) above, the estimated percent achieving HbA_{1c}<7% were 77.8% and 34.4% for XULTOPHY 100/3.6 and placebo respectively when adjusting for region, pre-trial medication and baseline HbA_{1c}.
There were 12.8% of subjects in the XULTOPHY 100/3.6 arm and 24.7% in the placebo arm for whom HbA_{1c} data was missing at week 26.
[###] Dose of sulfonylurea was ≥ half of the maximum approved dose.

14.3 Patients currently on basal insulin or GLP-1 receptor agonist

Converting to XULTOPHY 100/3.6 from liraglutide

NCT01676116: The efficacy and safety of XULTOPHY 100/3.6 (once-daily) compared to unchanged pre-trial liraglutide up to a dose of 1.8 mg daily, were studied in a 26-week randomized, open-label, treat-to-target (FPG goal of 72-90 mg/dL) trial. The trial included 348 patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on liraglutide and metformin alone or in combination with pioglitazone, sulfonylurea or both. Oral anti-diabetic drugs (OADs) were continued at pre-trial doses and dosing frequency throughout the trial and 21.8% of all subjects were treated with sulfonylureas (SU) in combination with metformin with or without pioglitazone. The mean age of the population was 58.1 years and mean duration of diabetes was 10.0 years. 49.1% were male. 90.8% were White, 7.5% Black or African American. 10.6% were Hispanic. 5.7% of patients had eGFR < 60mL/min/1.73m^2; no patient had eGFR < 30mL/min/1.73m^2. The mean BMI was approximately 33.1 kg/m^2.

The starting dose of XULTOPHY 100/3.6 was 16 units (16 units insulin degludec/0.58 mg liraglutide) and the average starting dose of liraglutide was 1.7 mg. XULTOPHY 100/3.6 was titrated twice weekly to target a fasting plasma glucose goal of <90 mg/dL. The end of trial dose of XULTOPHY was 44 units (44 units insulin degludec/1.58 mg liraglutide). The primary endpoint, change in HbA_{1c}, was tested for superiority of XULTOPHY 100/3.6 to unchanged liraglutide therapy.

At the end of 26 weeks, there was a reduction in HbA_{1c} from baseline of 1.31% for XULTOPHY 100/3.6 and 0.36% for liraglutide (see Table 7).

Table 7: Results of a 26-Week Trial with XULTOPHY 100/3.6 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Liraglutide up to 1.8 mg Daily

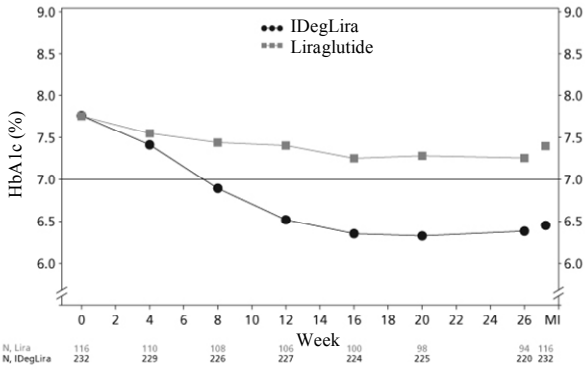
	XULTOPHY 100/3.6 + metformin±pioglitazone±SU	**liraglutide 1.8 mg+ metformin±pioglitazone±SU**
Total (N)	232	116
HbA_{1c} (%)		
Baseline	7.8	7.8
End of Trial (LS Mean)[#]	6.4	7.4
Change from baseline (LS Mean)[#]	-1.31	-0.36
Estimated treatment difference [95% CI]	-0.95 [-1.15; -0.75] [A]	
Percentage of patients achieving HbA_{1c} <7%[##]	74.6%	30.2%
FPG (mg/dL)		
Baseline	161	169
End of Trial (LS Mean)[#]	112	153
Change from baseline (LS Mean)[#]	-51.1	-10.9

[A] Test for superiority evaluated at 5.0% level for significance, ($p<0.0001$)

[#] Estimated using an ANCOVA with treatment, pre-trial liraglutide and region as fixed factors and baseline response as covariate. Multiple imputation modelled "return to baseline" of the treatment effect for subjects having missing week 26 data.

[##] Patients with missing HbA_{1c} data at week 26 were considered as non-responders. When applying the multiple imputation method described in ([#]) above, the estimated percent achieving HbA_{1c}<7% were 77.9% and 31.0% for XULTOPHY 100/3.6 and liraglutide, respectively, when adjusting for pre-trial liraglutide or region and baseline HbA_{1c}.
There were 5.2% of subjects in the XULTOPHY 100/3.6 arm and 19.0% in the liraglutide arm for whom HbA_{1c} data was missing at week 26.

Figure 3: Mean HbA_{1c} (%) By Treatment Week in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Liraglutide



Observed values for subjects completing each scheduled visit and multiple imputation (MI) based estimate.

IDegLira=XULTOPHY 100/3.6

Converting from basal insulin

NCT01392573: The efficacy and safety of XULTOPHY 100/3.6 compared to insulin degludec, both once daily and added on to metformin, were studied in a 26-week randomized, double-blind, trial in 398 patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on basal insulin and metformin alone or in combination with sulfonylurea/glinides. Basal insulin and sulfonylurea/glinides were discontinued at randomization.

The mean age of the trial population was 57.2 years and mean duration of diabetes was 10.6 years. 54.8% were male. 77.4% were White, 4.8% Black or African American. 10.1% were Hispanic. 6.8% of patients had eGFR < 60mL/min/1.73m^2; no patient had eGFR < 30mL/min/1.73m^2. The mean BMI was approximately 33.7 kg/m^2. The mean dose of metformin and basal insulin in patients entering the trial was 1984 mg and 29 units respectively.

XULTOPHY 100/3.6 and degludec were to be titrated twice weekly to target a fasting plasma glucose goal of <90 mg/dL. The starting dose of XULTOPHY 100/3.6 and insulin degludec was 16 units (16 units insulin degludec/0.58 mg liraglutide) and 16 units, respectively. Patients could not increase their dose by more than 4 units per week and the prespecified maximum dose of insulin degludec was limited to 50 units. The targeted fasting plasma glucose goal was achieved in 24.0% of patients randomized to insulin degludec and 31.6% of the patients randomized to XULTOPHY 100/3.6 at 26 weeks.

At the end of 26 weeks, the reduction in HbA_{1c} from baseline of 1.94% for XULTOPHY 100/3.6 and 1.05% for insulin degludec limited to 50 units daily were observed (see Table 8). The mean difference (95% CI) in HbA_{1c} reduction between XULTOPHY 100/3.6 and insulin degludec was -0.89 [-1.10; -0.68] and statistically significant. The trial was designed to show the contribution of the liraglutide component to glycemic lowering and the insulin degludec dosing algorithm was selected to isolate the effect of the GLP-1 component. At the end of the trial, the doses of insulin degludec were equivalent between treatment groups. The mean final dose of XULTOPHY 100/3.6 and insulin degludec was 46 units (for XULTOPHY 100/3.6: 46 units insulin degludec/1.66 mg liraglutide). The difference in glucose lowering effect observed in the trial

may not necessarily reflect the effect that will be observed in the care setting where insulin degludec dosage can be different than that used in the trial.

Table 8: Results of a 26-Week Trial in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Basal Insulin

	XULTOPHY 100/3.6 + metformin	**Insulin degludec* + metformin**
Total (N)	199	199
HbA_{1c} (%)		
Baseline	8.7	8.8
End of Trial (LS Mean)[#]	6.9	7.7
Change from baseline (LS Mean)[#]	-1.94	-1.05
Estimated treatment difference [95% CI][#]	-0.89 [-1.10; -0.68][A]	
Percentage of patients achieving HbA_{1c} <7%[##]	57.3%	22.6%
FPG (mg/dL)		
Baseline	175	172
End of Trial (LS Mean)[#]	110	118
Change from baseline (LS Mean)[#]	-63.5	-55.5

[A] p<0.01. The trial was designed to show the contribution of the liraglutide component to glycemic lowering and the insulin degludec dosing algorithm was selected to isolate the effect of the GLP-1 component. At the end of the trial, the doses of insulin degludec were equivalent between treatment groups. The mean final dose of XULTOPHY 100/3.6 and insulin degludec was 46 units (for XULTOPHY 100/3.6: 46 units insulin degludec/1.66 mg liraglutide). The difference in glucose lowering effect observed in the trial may not necessarily reflect the effect that will be observed in the care setting where alternative insulin degludec dosage can be used.

[*] Maximum dose 50 units

[#] Estimated using an ANCOVA with treatment, country, and previous antidiabetic treatment as fixed factors and baseline response as covariate. Multiple imputation modelled "jump to control" of the treatment effect for subjects having missing week 26 data.

[##] Patients with missing HbA_{1c} data at week 26 were considered non-responders. When applying the multiple imputation method described in ([#]) above, the estimated percents achieving HbA_{1c}<7% were 60.4% and 24.9% for XULTOPHY 100/3.6 and insulin degludec respectively when adjusting for previous antidiabetic treatment, region and baseline HbA_{1c}.
There were 11.1% of subjects in the XULTOPHY 100/3.6 arm and 13.1% in the insulin degludec arm for whom HbA_{1c} data was missing at week 26.

NCT01952145: The efficacy and safety of XULTOPHY 100/3.6 compared to insulin glargine U-100, both once daily and added on to metformin, were studied in a 26-week randomized, open-label, two-arm parallel trial in 557 patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on insulin glargine U-100 and metformin.

The mean age of the trial population was 58.8 years and mean duration of diabetes was 11.5 years. 50.3% were male. 94.6% were White, 2% Black or African American. 43.1% were Hispanic. 6.3% of patients had eGFR < 60mL/min/1.73m^2; one patient had eGFR < 30mL/min/1.73m^2. The mean BMI was approximately 31.7 kg/m^2. The mean dose of insulin glargine U-100 in patients entering the trial was 32 units.

XULTOPHY 100/3.6 and insulin glargine were to be titrated twice weekly to target a fasting plasma glucose goal of <90 mg/dL.The starting dose of XULTOPHY 100/3.6 was 16 units (16 units insulin degludec/0.58

mg liraglutide). The average starting dose of insulin glargine U-100 was 32 units. Patients could not increase the dose of the two products by more than 4 units per week and there was no maximum allowed dose of insulin glargine. The targeted fasting plasma glucose goal was achieved in 39.6% of patients randomized to insulin glargine and 32.9% of the patients randomized to XULTOPHY 100/3.6 at 26 weeks.

At the end of 26 weeks, treatment with XULTOPHY 100/3.6 resulted in a reduction in HbA_{1c} from baseline of 1.67% and 1.16% for insulin glargine U-100 (see Table 9) and excluded the pre-specified non-inferiority margin of 0.3%. At the end of the trial, the average dose of XULTOPHY 100/3.6 was 41 units (41 units insulin degludec/1.48 mg liraglutide) and the dose of glargine was 66 units, it is unclear that these observed differences in insulin doses are clinically important. The difference in HbA_{1c} effect observed in the trial may not necessarily reflect the effect that will be observed in the care setting where alternative insulin glargine dosage can be used.

Table 9: Results of a 26-Week Trial in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Insulin Glargine U-100

	XULTOPHY 100/3.6 + metformin	**Insulin glargine U-100 + metformin**
Total (N)	278	279
HbA_{1c} (%)		
Baseline	8.4	8.2
End of Trial (LS Mean)[#]	6.6	7.1
Change from baseline (LS Mean)[#]	-1.67	-1.16
Estimated treatment difference [95% CI]	-0.51 [-0.67; -0.34] [A]	
Percentage of patients achieving HbA_{1c} <7%[##]	68.3%	46.2%
FPG (mg/dL)		
Baseline	161	160
End of Trial (LS Mean)[#]	110	110
Change from baseline (LS Mean)[#]	-49.9	-49.6

[A] $p<0.01$. Primary endpoint was tested for noninferiority of XULTOPHY 100/3.6 to insulin glargine U-100. The difference in glucose lowering effect observed in the trial may not necessarily reflect the effect that will be observed in the care setting where alternative insulin glargine dosage can be used.

[#] Estimated using an ANCOVA with treatment and region as fixed factors and baseline response as covariate. Multiple imputation modelled "return to baseline" of the treatment effect for subjects having missing week 26 data.

[##] Patients with missing HbA_{1c} value at week 26 data were considered non-responder. When applying the multiple imputation method described in ([#]) above, the estimated percents achieving HbA_{1c}<7% were 71.9% and 45.1% for XULTOPHY 100/3.6 and insulin glargine U-100 respectively when adjusting for region and baseline HbA_{1c}.

There were 10.1% of subjects in the XULTOPHY 100/3.6 arm and 4.7% in the insulin glargine U-100 arm for whom HbA_{1c} data was missing at week 26.

14.4 Cardiovascular Outcomes Trials in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Atherosclerotic Cardiovascular Disease Conducted with Liraglutide 1.8 mg and Insulin Degludec

The effect of XULTOPHY 100/3.6 on the risk of cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular disease has not been established. The studies below were conducted with liraglutide 1.8 mg and insulin degludec, individually.

VICTOZA (liraglutide 1.8 mg)

The LEADER trial (NCT01179048) randomized 9340 patients with inadequately controlled type 2 diabetes and cardiovascular disease to liraglutide 1.8 mg or placebo in addition to standard of care treatments for type 2 diabetes for a median follow up of 3.5 years.

Patients either were 50 years of age or older with established, stable cardiovascular, cerebrovascular, peripheral artery disease, chronic kidney disease or chronic heart failure (80% of patients) or were 60 years of age or older and had other specified risk factors for cardiovascular disease (20% of patients). The population was 64% male, 78% Caucasian, 10% Asian, and 8% Black; 12% of the population was Hispanic or Latino. The mean duration of type 2 diabetes was 13 years, the mean HbA_{1c} was 8.7% and the mean BMI was 33 kg/m^2; the mean eGFR at baseline was 79 mL/min/1.73 m^2.

In total, 96.8% of the patients completed the trial; vital status was available for 99.7%. The primary endpoint was the time from randomization to first occurrence of a major adverse cardiovascular event (MACE) defined as: cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke. No increased risk for MACE was observed with liraglutide 1.8 mg. The total number of primary component MACE endpoints was 1302 (608[13.0%] with liraglutide 1.8 mg and 694 [14.9%] with placebo).

TRESIBA (insulin degludec)

The DEVOTE trial (NCT01959529) randomized 7,637 patients with inadequately controlled type 2 diabetes and cardiovascular disease to either insulin degludec or insulin glargine U-100. Each was administered once-daily in addition to standard of care treatments for diabetes for a median duration of follow up of 2 years.

Patients either were 50 years of age or older and had established, stable cardiovascular, cerebrovascular, peripheral artery disease, chronic kidney disease or chronic heart failure (85% of patients) or were 60 years of age or older and had other specified risk factors for cardiovascular disease (15% of patients). The population was 63% male, 76% White 11% Black or African American, and 10% Asian; 15% of the population was Hispanic or Latino. The mean HbA_{1c} was 8.4% and the mean BMI was 33.6 kg/m^2. The baseline mean estimated glomular filtration rate (eGFR) was 68 mL/min/1.73m^2.

In total, 98% of the patients completed the trial; vital status was known at the end of the trial for 99%. The primary endpoint was the time from randomization to the first occurrence of a major adverse cardiovascular event (MACE), defined as: cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke. No increased risk for MACE was observed with insulin degludec when compared to insulin glargine U-100. The total number of primary MACE endpoints was 681 (325 [8.5%] with insulin degludec and 356 [9.3%] with insulin glargine).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

XULTOPHY 100/3.6 is an injection supplied as a sterile, clear, colorless solution in a 3 mL pre-filled, disposable, single-patient use pen injector. The XULTOPHY 100/3.6 pen dials in one unit increments.

Dosage Unit/Strength	Package size	NDC #
3 mL XULTOPHY 100/3.6 disposable prefilled pen 100 units/mL insulin degludec and 3.6 mg/mL liraglutide	Package of 5	0169-2911-15

16.2 Recommended Storage

Prior to first use, XULTOPHY 100/3.6 should be stored between 2°C and 8°C (36°F to 46°F) until the expiration date printed on the label. Store prefilled pens in the carton so they will stay clean and protected from light. Do not store in the freezer or directly adjacent to the refrigerator cooling element. Do not freeze. Do not use XULTOPHY 100/3.6 if it has been frozen.

After first use, the XULTOPHY 100/3.6 pen can be stored for 21 days at controlled room temperature (59°F to 86°F; 15°C to 30°C) or in a refrigerator (36°F to 46°F; 2°C to 8°C). Keep all XULTOPHY 100/3.6 pens away from direct heat and light.

Always remove the needle after each injection and store the XULTOPHY 100/3.6 pen without a needle attached. This prevents contamination and/or infection, or leakage of the XULTOPHY 100/3.6 pen, and will ensure accurate dosing. Always use a new needle for each injection to prevent contamination.

The storage conditions are summarized in Table 10:

Table 10: Storage Conditions for XULTOPHY 100/3.6 Pen

Prior to first use	After first use	
Refrigerated 36°F to 46°F (2°C to 8°C)	Room Temperature 59°F to 86°F (15°C to 30°C)	Refrigerated 36°F to 46°F (2°C to 8°C)
Until expiration date	21 Days	

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide and Instructions for Use)

Risk of Thyroid C-cell Tumors

Inform patients that liraglutide, one of the components of XULTOPHY 100/3.6, causes benign and malignant thyroid C-cell tumors in mice and rats and that the human relevance of this finding is unknown. Patients should be counseled to report symptoms of thyroid tumors (e.g., a lump in the neck, hoarseness, dysphagia or dyspnea) to their physician *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)]*.

Dehydration and Renal Failure

Advise patients of the potential risk of dehydration due to gastrointestinal adverse reactions and take precautions to avoid fluid depletion. Patients should be informed of the potential risk for worsening renal function, which in some cases may require dialysis *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Pancreatitis

Inform patients of the potential risk for pancreatitis. Explain that persistent severe abdominal pain that may radiate to the back and which may or may not be accompanied by vomiting, is the hallmark symptom of acute pancreatitis. Instruct patients to discontinue XULTOPHY 100/3.6 promptly and contact their physician if persistent severe abdominal pain occurs *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Acute Gallbladder Disease

Inform patients of the potential risk for cholelithiasis or cholecystitis. Instruct patients to contact their physician if cholelithiasis or cholecystitis is suspected for appropriate clinical follow-up.

Overdose due to Medication Errors

Inform patients that XULTOPHY 100/3.6 contains two drugs: insulin degludec and liraglutide. Accidental mix-ups between insulin products have been reported. To avoid medication errors between XULTOPHY 100/3.6 (an insulin containing product) and other insulin products, instruct patients to always check the label before each injection.

Advise patients that the administration of more than 50 units of XULTOPHY 100/3.6 daily can result in overdose of the liraglutide component. Instruct patients not to administer concurrently with other glucagon-like peptide-1 receptor agonists.

Hyperglycemia or Hypoglycemia

Inform patients that hypoglycemia is the most common adverse reaction with insulin products. Inform patients of the symptoms of hypoglycemia. Inform patients that the ability to concentrate and react may be impaired as a result of hypoglycemia. This may present a risk in situations where these abilities are especially important, such as driving or operating other machinery. Advise patients who have frequent hypoglycemia or reduced or absent warning signs of hypoglycemia to use caution when driving or operating machinery.

Advise patients that changes in XULTOPHY 100/3.6 regimen can predispose to hyper- or hypoglycemia. Advise patients that changes in XULTOPHY 100/3.6 regimen should be made under close medical supervision *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Never Share a XULTOPHY 100/3.6 Pen Between Patients
Advise patients that they must never share a XULTOPHY 100/3.6 pen with another person, even if the needle is changed, because doing so carries a risk for transmission of blood-borne pathogens.

Hypersensitivity Reactions
Inform patients that serious hypersensitivity reactions have been reported during postmarketing use of liraglutide, one of the components of XULTOPHY 100/3.6.
If symptoms of hypersensitivity reactions occur, patients must stop taking XULTOPHY 100/3.6 and seek medical advice promptly *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

Hepatobiliary Disorders
Inform patients that hepatobiliary disorders including elevations of liver enzymes, hyperbilirubinemia, cholestasis, and hepatitis have been reported during postmarketing use of liraglutide. Instruct patients to contact their physician if they develop jaundice.

Pregnancy
Instruct female patients of reproductive potential to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Date of Issue: 02/2019

Version: 3

© 2016 - 2019 Novo Nordisk

Novo Nordisk®, VICTOZA®, TRESIBA® and XULTOPHY® 100/3.6 are registered trademarks of Novo Nordisk A/S.

PATENT Information: http://novonordisk-us.com/patients/products/product-patents.html

Manufactured by:
Novo Nordisk A/S
DK-2880 Bagsvaerd, Denmark

For information about XULTOPHY 100/3.6 contact:
Novo Nordisk Inc.
800 Scudders Mill Road
Plainsboro, NJ 08536

1-800-727-6500

Medication Guide
XULTOPHY® 100/3.6 (ZUL-to-fye)
(insulin degludec and liraglutide injection)
for subcutaneous injection

Read this Medication Guide before you start using XULTOPHY 100/3.6 and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking to your healthcare provider about your medical condition or your treatment.

What is the most important information I should know about XULTOPHY 100/3.6?
XULTOPHY 100/3.6 may cause serious side effects, including:

- **Possible thyroid tumors, including cancer.** Tell your healthcare provider if you get a lump or swelling in your neck, hoarseness, trouble swallowing, or shortness of breath. These may be symptoms of thyroid cancer. In studies with rats and mice, liraglutide, one of the components of XULTOPHY 100/3.6, and medicines that work like liraglutide caused thyroid tumors, including thyroid cancer. It is not known if XULTOPHY 100/3.6 will cause thyroid tumors or a type of thyroid cancer called medullary thyroid carcinoma (MTC) in people.
- Do not use XULTOPHY 100/3.6 if you or any of your family have ever had a type of thyroid cancer called medullary thyroid carcinoma (MTC), or if you have an endocrine system condition called Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2 (MEN 2).

What is XULTOPHY 100/3.6?

- XULTOPHY 100/3.6 is an injectable prescription medicine that contains 2 diabetes medicines, insulin degludec, 100 units/mL, and liraglutide, 3.6 mg/mL. XULTOPHY 100/3.6 should be used along with diet and exercise to lower blood sugar (glucose) in adults with type 2 diabetes mellitus.
- XULTOPHY 100/3.6 is not recommended as the first choice of medicine for treating diabetes.
- XULTOPHY 100/3.6 is not recommended for use in combination with any other product containing liraglutide or another glucagon-like peptide 1 receptor agonist (GLP-1 receptor agonist).
- XULTOPHY 100/3.6 is not for use in people with type 1 diabetes or people with diabetic ketoacidosis (increased ketones in the blood or urine).
- It is not known if XULTOPHY 100/3.6 can be used with mealtime insulin.
- It is not known if XULTOPHY 100/3.6 is safe and effective for use in children.

Who should not use XULTOPHY 100/3.6?
Do not use XULTOPHY 100/3.6 if:

- you or any of your family have ever had a type of thyroid cancer called medullary thyroid carcinoma (MTC) or if you have an endocrine system condition called Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2 (MEN 2).
- you are having an episode of low blood sugar (hypoglycemia).
- you are allergic to insulin degludec, liraglutide or any of the ingredients in XULTOPHY 100/3.6. See the end of this Medication Guide for a complete list of ingredients in XULTOPHY 100/3.6.

What should I tell my healthcare provider before using XULTOPHY 100/3.6?
Before using XULTOPHY 100/3.6, tell your healthcare provider about all your medical conditions, including if you:

- have or have had problems with your pancreas, kidneys, or liver.
- have heart failure or other heart problems. If you have heart failure, it may get worse while you take TZDs with XULTOPHY 100/3.6.
- have severe problems with your stomach, such as slowed emptying of your stomach (gastroparesis) or problems with digesting food.
- are taking certain medicines called GLP-1 receptor agonists.
- have had an allergic reaction to a GLP-1 receptor agonist medicine.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if XULTOPHY 100/3.6 will harm your unborn baby. Tell your healthcare provider if you become pregnant or think you may be pregnant while using XULTOPHY 100/3.6.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if XULTOPHY 100/3.6 passes into your breast milk. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby while using XULTOPHY 100/3.6.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. XULTOPHY 100/3.6 may affect the way some medicines work, and some medicines may affect the way XULTOPHY 100/3.6 works. **Before using XULTOPHY 100/3.6, talk to your healthcare provider about low blood sugar and how to manage it.** Tell your healthcare provider if you are taking other medicines to treat diabetes. Know the medicines you take. Keep a list of them to show your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I use XULTOPHY 100/3.6?

- Read the **Instructions for Use** that comes with XULTOPHY 100/3.6.
- Use XULTOPHY 100/3.6 exactly as your healthcare provider tells you to.
- Do not change your dosing schedule without first talking to your healthcare provider. The dose counter on your XULTOPHY 100/3.6 pen shows the number of units of XULTOPHY 100/3.6 to be injected.
- **Your healthcare provider should show you how to use XULTOPHY 100/3.6 before you use it for the first time.**
- XULTOPHY 100/3.6 is injected under the skin (subcutaneously) of your thigh, upper arm or stomach (abdomen).
- **Do not** inject XULTOPHY 100/3.6 into a muscle (intramuscularly) or vein (intravenously) or use in an insulin infusion pump.
- **Use XULTOPHY 100/3.6 at the same time each day with or without food.**

- If you miss a dose of XULTOPHY 100/3.6, resume your 1 time daily dosing schedule at the next scheduled dose. Do not take 2 doses at the same time or increase your dose to make up for the missed dose. If you miss more than 3 days of XULTOPHY 100/3.6, call your healthcare provider for further instructions about taking XULTOPHY 100/3.6 at the right dose and to help lower your chance of having an upset stomach.
- Do not dilute XULTOPHY 100/3.6 with any other liquids.
- Do not mix XULTOPHY 100/3.6 with any other insulin products or GLP-1 receptor agonists in the same injection.
- Do not split your dose of XULTOPHY 100/3.6. Give your full dose of XULTOPHY 100/3.6 in 1 injection.
- Check the Pen label each time you give your injection to make sure you are using the correct medicine.
- **Do not take more than 50 units of XULTOPHY 100/3.6 each day.** XULTOPHY 100/3.6 contains two medicines: insulin degludec and liraglutide. If you take too much XULTOPHY 100/3.6, it can cause severe nausea and vomiting. Do not take XULTOPHY 100/3.6 with other GLP-1 receptor agonists. If you take too much XULTOPHY 100/3.6, call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away.
- Change (rotate) your injection site with each injection to help reduce your chances of getting skin thickening or pits at the injection site. **Do not** use the same site for each injection.
- **Do not share your XULTOPHY 100/3.6 pen with other people, even if the needle has been changed.** You may give other people a serious infection or get a serious infection from them.

Check your blood sugar levels. Ask your healthcare provider what your blood sugars should be and when you should check your blood sugar levels.

Your dose of XULTOPHY 100/3.6 and other diabetes medicines may need to change because of:

- change in level of physical activity or exercise, weight gain or loss, increased stress, illness, change in diet, or because of other medicines you take.

What should I avoid while taking XULTOPHY 100/3.6?

While taking XULTOPHY 100/3.6 do not:

- drive or operate heavy machinery, until you know how XULTOPHY 100/3.6 affects you.
- drink alcohol or use prescription or over-the-counter medicines that contain alcohol.

What are the possible side effects of XULTOPHY 100/3.6?

XULTOPHY 100/3.6 may cause serious side effects that can lead to death, including:

- **See "What is the most important information I should know about XULTOPHY 100/3.6?"**
- **inflammation of your pancreas (pancreatitis).** Stop using XULTOPHY 100/3.6 and call your healthcare provider right away if you have severe pain in your stomach area (abdomen) that will not go away, with or without vomiting. You may feel the pain from your abdomen to your back.
- **low blood sugar (hypoglycemia).** Your risk for getting low blood sugar may be higher if you use XULTOPHY 100/3.6 with another medicine that can cause low blood sugar.

  Signs and symptoms of low blood sugar may include:

  - o dizziness or light-headedness
  - o sweating
  - o confusion or drowsiness
  - o headache
  - o blurred vision
  - o slurred speech
  - o shakiness
  - o fast heartbeat
  - o anxiety, irritability, or mood changes
  - o hunger
  - o weakness
  - o feeling jittery
- **kidney problems (kidney failure).** Worsening of kidney failure and sudden kidney failure have happened in people with kidney problems and in people without kidney problems, who have taken liraglutide, one of the ingredients in XULTOPHY 100/3.6. Diarrhea, nausea, and vomiting may cause a loss of fluids (dehydration) which may cause kidney problems to get worse. Tell your healthcare provider if you have diarrhea, nausea, or vomiting. Drink plenty of fluids to help reduce your risk of dehydration during treatment with XULTOPHY 100/3.6.
- **serious allergic reactions.** Stop using XULTOPHY 100/3.6 and get medical help right away, if you have any symptoms of a serious allergic reaction including:
  - o hives
  - o rash
  - o itching
  - o fast heartbeat
  - o fainting or feeling dizzy
  - o swelling of your face, lips, tongue, or throat
  - o problems breathing or swallowing
  - o sudden coughing
  - o chest pain or tightness
- **gallbladder problems.** Gallbladder problems have happened in some people who take liraglutide, an ingredient in XULTOPHY 100/3.6. Tell your healthcare provider right away if you get symptoms of gallbladder problems which may include:
  - o pain in the right or middle upper stomach area
  - o fever
  - o nausea and vomiting
  - o your skin or the white part of your eyes turns yellow
- **low potassium in your blood (hypokalemia).**
- **heart failure.** Taking certain diabetes pills called thiazolidinediones or TZDs with XULTOPHY 100/3.6 may cause heart failure in some people. This can happen even if you have never had heart failure or heart problems before. If you already have heart failure, it may get worse while you take TZDs with XULTOPHY 100/3.6. Your healthcare provider should monitor you closely while you are taking TZDs with XULTOPHY 100/3.6. Tell your healthcare provider if you have any new or worse symptoms of heart failure including shortness of breath, tiredness, swelling of your ankles or feet and sudden weight gain. Treatment with TZDs and XULTOPHY 100/3.6 may need to be adjusted or stopped by your healthcare provider if you have new or worse heart failure.

The most common side effects of XULTOPHY 100/3.6 include stuffy or runny nose, sore throat, headache, nausea, diarrhea, increased blood levels of lipase, and upper respiratory tract infection. Talk to your healthcare provider about any side effect that bothers you or does not go away.

These are not all the possible side effects of XULTOPHY 100/3.6.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

Keep XULTOPHY 100/3.6 and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of XULTOPHY 100/3.6.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use XULTOPHY 100/3.6 for a condition for which it was not prescribed. Do not give XULTOPHY 100/3.6 to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them.

You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about XULTOPHY 100/3.6 that is written for health professionals.

What are the ingredients in XULTOPHY 100/3.6?

Active Ingredients: insulin degludec and liraglutide

Inactive Ingredients: glycerol, phenol, zinc, and water for injection. Hydrochloric acid or sodium hydroxide may be added to adjust pH.

Manufactured by: Novo Nordisk A/S DK-2880 Bagsvaerd, Denmark

For more information, go to www.novonordisk-us.com or call 1-800-727-6500.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: 02/2019

Instructions for Use
XULTOPHY® 100/3.6 (ZUL-to-fye)
(insulin degludec and liraglutide injection)

• Do not share your XULTOPHY 100/3.6 pen with another person. You may give an infection to them or get an infection from them.

• XULTOPHY 100/3.6 pen ("pen") is a prefilled disposable pen containing 300 units of insulin degludec and 10.8 mg of liraglutide (insulin degludec and liraglutide injection). You can inject doses from 10 to 50 units in a single injection (with each unit of insulin degludec, the pen also delivers 0.036 mg of liraglutide). The dose can be increased by 1 unit at a time. The dose equals the number of units shown in the dose counter.

• People who are blind or have vision problems should not use the pen without help from a person trained to use the pen.

Supplies you will need to give your XULTOPHY 100/3.6 injection:

• XULTOPHY 100/3.6 pen

• a new NovoFine or NovoTwist needle

• alcohol swab

• a sharps container for throwing away used pens and needles. **See "After your injection" at the end of these instructions.**

Preparing your XULTOPHY 100/3.6 pen:

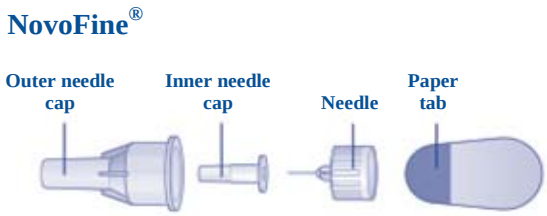
• Wash your hands with soap and water.

• Before you start to prepare your injection, check the XULTOPHY 100/3.6 pen label before each use to make sure it is your XULTOPHY 100/3.6 pen.

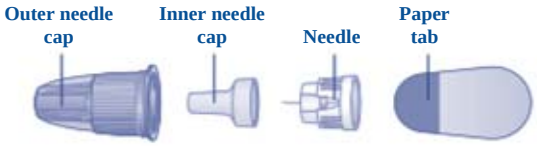
• XULTOPHY 100/3.6 should look clear and colorless. **Do not use** XULTOPHY 100/3.6 if it is cloudy or colored.

• **Do not** use XULTOPHY 100/3.6 past the expiration date printed on the label or 21 days after you start using the pen.

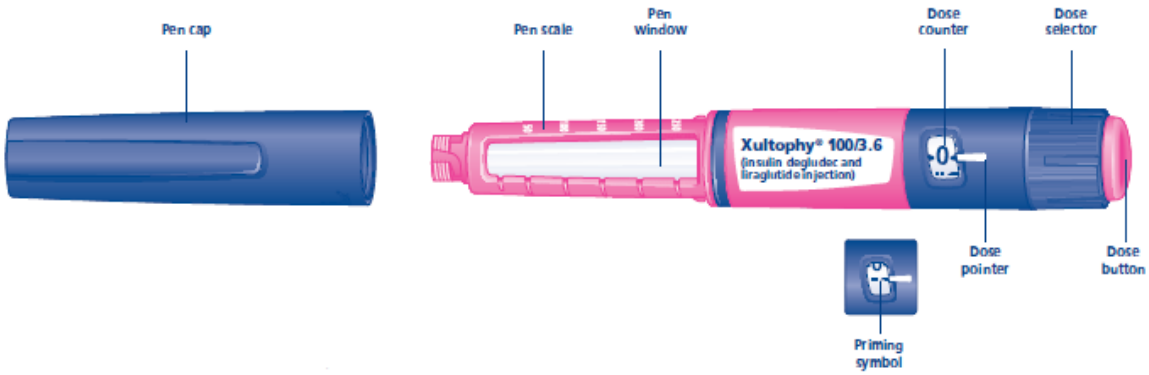
• Always use a new needle for each injection to help ensure sterility and prevent blocked needles. Do not reuse or share needles with another person. You may give other people a serious infection or get a serious infection from them.



NovoTwist®



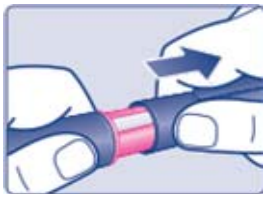
XULTOPHY 100/3.6 pen



(Figure A)

Step 1:

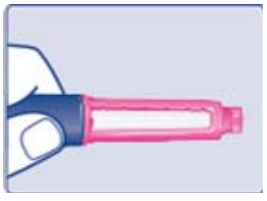
• Pull pen cap straight off (See Figure B).



(Figure B)

Step 2:

• **Check the liquid in the pen** (See Figure C). XULTOPHY 100/3.6 should look clear and colorless. **Do not** use it if it looks cloudy or colored.



(Figure C)

Step 3:

• **Select a new needle.**

• Pull off the paper tab from the outer needle cap (See Figure D).



(Figure D)

Step 4:

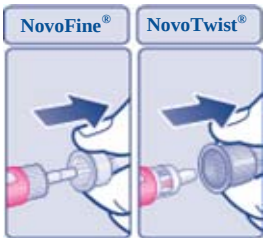
• Push the capped needle straight onto the pen and twist the needle on until it is tight (See Figure E).



(Figure E)

Step 5:

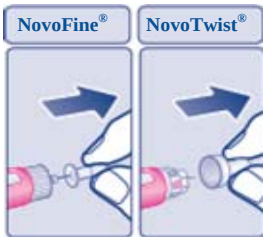
• Pull off the outer needle cap. **Do not** throw it away (See Figure F).



(Figure F)

Step 6:

• Pull off the inner needle cap and throw it away (See Figure G).

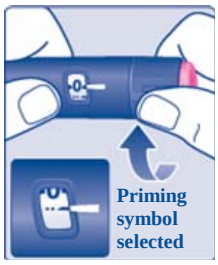


(Figure G)

Priming your XULTOPHY 100/3.6 pen:

Step 7:

• Turn the dose selector to **select the priming symbol ( ).** (See Figure H).



(Figure H)

Step 8:

• Hold the pen with the needle pointing up. Tap the top of the pen gently a few times to let any air bubbles rise to the top (See Figure I).


(Figure I)

Step 9:

• **Hold the pen with the needle pointing up.** Press and hold in the dose button until the dose counter shows “0”. The “0” must line up with the dose pointer.

• A drop of XULTOPHY 100/3.6 should be seen at the needle tip (See Figure J).

o If you **do not** see a drop of XULTOPHY 100/3.6, repeat steps 7 to 9, no more than 6 times, until a drop of XULTOPHY 100/3.6 appears at the needle tip.

o If you **still do not** see a drop of XULTOPHY 100/3.6, change the needle and repeat steps 7 to 9.



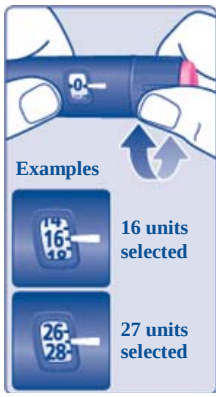
(Figure J)

Selecting your dose: Make sure you prime your pen before setting your dose.

Step 10:

XULTOPHY 100/3.6 pen is made to deliver the number of units that your healthcare provider prescribed. Take your dose exactly as your healthcare provider tells you to. Do not change your dosing schedule without first talking to your healthcare provider.

- **Turn the dose selector to select the dose you need to inject.** The dose pointer should line up with your dose (See Figure K).
    - o If you select the wrong dose, you can turn the dose selector forwards or backwards to the correct dose.
    - o The **even** numbers are printed on the dial.
    - o The **odd** numbers are shown as lines.



(Figure K)

- The XULTOPHY 100/3.6 pen scale will show you how much XULTOPHY 100/3.6 is left in your pen (See Figure L).



(Figure L)

• **To see how much XULTOPHY 100/3.6 is left in your pen:**

  o Turn the dose selector until it stops. The dose counter will line up with the dose that is left in your pen. If the dose counter shows 50, there is a dose of **at least 50 units** left in your pen.

  o If the dose counter shows **between 10 and 50**, the number shown in the dose counter is the total units left in your pen.

• **If there is not enough XULTOPHY 100/3.6 left in your pen for a full dose, do not use it. Use a new XULTOPHY 100/3.6 pen.**

Giving your injection:

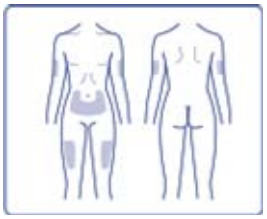
• Inject your XULTOPHY 100/3.6 exactly as your healthcare provider has shown you. Your healthcare provider should tell you if you need to pinch the skin before injecting.

• XULTOPHY 100/3.6 can be injected under the skin (subcutaneously) of your stomach area (abdomen), upper legs (thighs) or upper arms.

• Change (rotate) your injection sites within the area you choose for each dose. **Do not** use the same injection site for each injection.

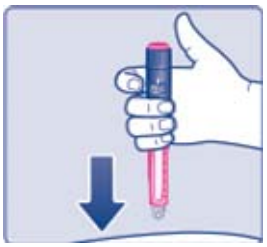
Step 11:

• Choose your injection site and wipe the skin with an alcohol swab (See Figure M). Let the injection site dry before you inject your dose.


(Figure M)

Step 12:

- **Insert the needle into your skin** (See Figure N).
    - **Make sure you can see the dose counter. Do not** cover it with your fingers, this can stop your injection.



(Figure N)

Step 13:

- **Press and hold down the dose button until the dose counter shows "0"** (See Figure O).
    - The "0" must line up with the dose pointer. You may hear or feel a click.

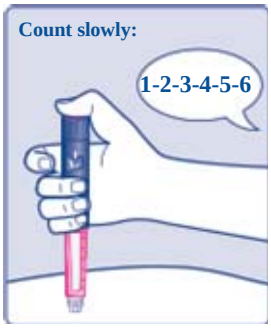


(Figure O)

Step 14:

• **Keep the needle in your skin after** the dose counter has returned to "0" and **slowly count to 6** (See Figure P).

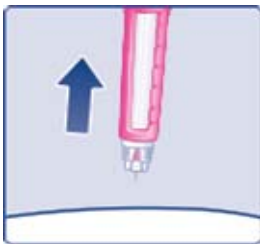
- **When the dose counter returns to "0", you will not get your full dose until 6 seconds later.**
- **If the needle is removed before you count to 6, you may see a stream of XULTOPHY 100/3.6 coming from the needle tip.**
- **If you see a stream of XULTOPHY 100/3.6 coming from the needle tip you will not get your full dose. If this happens you should check your blood sugar levels more often because you may need more XULTOPHY 100/3.6.**



(Figure P)

Step 15:

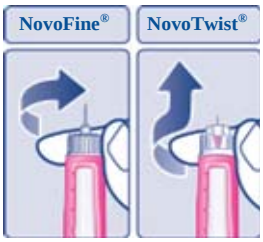
- **Pull the needle out of your skin** (See Figure Q).
    - o If you see blood after you take the needle out of your skin, press the injection site lightly with a piece of gauze or an alcohol swab. **Do not** rub the area.



(Figure Q)

Step 16:

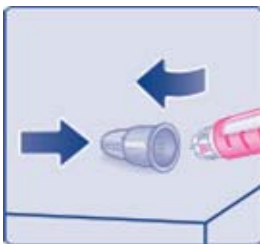
- **Carefully remove the needle from the pen after each use and throw it away** (See Figure R).
    - o **Do not** recap the needle. Recapping the needle can lead to needle stick injury.



(Figure R)

Note: If you **do not** have a sharps container, follow the steps below:

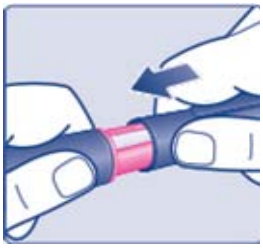
- o Carefully slip the needle into the outer needle cap (See Figure S). Safely remove the needle and throw it away as soon as you can.
- o **Do not** store the pen with the needle attached. Storing without the needle attached helps prevent leaking, blocking of the needle, and air from entering the pen.



(Figure S)

Step 17:

• Replace the pen cap by pushing it straight on (See Figure T).



(Figure T)

After your injection:

• Put your used XULTOPHY 100/3.6 pen and needles in a FDA-cleared sharps disposal container right away after use. Do not throw away (dispose of) loose needles and pens in your household trash.

• If you do not have a FDA-cleared sharps disposal container, you may use a household container that is:

- made of a heavy-duty plastic
- can be closed with a tight-fitting, puncture resistant lid, without sharps being able to come out
- upright and stable during use
- leak-resistant
- properly labeled to warn of hazardous waste inside the container

• When your sharps disposal container is almost full, you will need to follow your community guidelines for the right way to dispose of your sharps disposal container. There may be state or local laws about how you should throw away used needles and syringes. For more information about the safe sharps disposal, and for specific information about sharps disposal in the state that you live in, go to the FDA's website at: http://www.fda.gov/safesharpsdisposal.

• Do not dispose of your used sharps disposal container in your household trash unless your community guidelines permit this. Do not recycle your used sharps disposal container.

How should I store my XULTOPHY 100/3.6 pen?

Before use:
• Store unused XULTOPHY 100/3.6 pens in the refrigerator at 36°F to 46°F (2°C to 8°C).

• Do not freeze XULTOPHY 100/3.6. Do not use XULTOPHY 100/3.6 if it has been frozen.

• Unused pens may be used until the expiration date printed on the label, if kept in the refrigerator.

• If XULTOPHY 100/3.6 is stored outside of refrigeration prior to first use, it should be used or thrown away within 21 days.

• Store the pens in the carton they come in to keep them clean and protected from light.

Pen in use:
• Store the pen you are currently using out of the refrigerator below 86°F (30°C) or in a refrigerator at 36°F to 46°F (2°C to 8°C).

• Do not freeze XULTOPHY 100/3.6. Do not use XULTOPHY 100/3.6 if it has been frozen.

• Keep XULTOPHY 100/3.6 away from heat or light.

• The XULTOPHY 100/3.6 pen you are using should be thrown away after 21 days, even if it still has XULTOPHY 100/3.6 left in it and the expiration date has not passed.

General Information about the safe and effective use of XULTOPHY 100/3.6.

• **Keep XULTOPHY 100/3.6 pens and needles out of the reach of children.**

• **Always** use a new needle for each injection.

This Instructions for Use has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Manufactured by:
Novo Nordisk A/S
DK-2880 Bagsvaerd, Denmark
For more information call Novo Nordisk at 1-800-727-6500

Revised: 02/2019



For additional information about Xultophy 100/3.6 go to: www.Xultophy10036.com

© 2016 - 2019 Novo Nordisk


Xultophy® 100/3.6
100 units/mL and
3.6 mg/mL
Read
before
first use
novo nordisk

This is a representation of an electronic record that was signed electronically. Following this are manifestations of any and all electronic signatures for this electronic record.

/s/

LISA B YANOFF
02/27/2019 04:14:05 PM

NN9068 insulin degludec/liraglutide

CCDS

[redacted]

[redacted]

ゾルトファイ配合注フレックスタッチ

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

ページ

目次 2
表目次 2
1.7.1 同種同効品一覧表 3
1.7.2 同種同効品の添付文書 4
1.7.2.1 トレシーバ®注 フレックスタッチ®の添付文書 4
1.7.2.2 ビクトーザ®皮下注 18 mgの添付文書 11

表目次

ページ

表 1.7.1-1 同種同効品一覧 3

1.7.1 同種同効品一覧表

本剤はインスリン デグルデク（遺伝子組換え）及びリラグルチド（遺伝子組換え）を配合した製剤である。本剤の同種同効品として、上記有効成分を含む下記 2 製剤を表 1.7.1-1 に示し、添付文書を 1.7.2.1 及び 1.7.2.2 にそれぞれ添付する。

・持効型溶解インスリン製剤に分類されるトレシーバ®注 フレックスタッチ®〔インスリンデグルデク（遺伝子組換え）〕

・GLP-1 受容体作動薬に分類されるビクトーザ皮下注®18mg〔リラグルチド（遺伝子組換え）〕

表 1.7.1-1 同種同効品一覧

販売名	ゾルトファイ®配合注フレックスタッチ®	トレシーバ®注 フレックスタッチ®	ビクトーザ皮下注®18mg
一般的名称	インスリン デグルデク （遺伝子組換え）／リラグルチド（遺伝子組換え）	インスリン デグルデク（遺伝子組換え）	リラグルチド（遺伝子組換え）
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	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
効能又は効果	インスリン療法が適応となる 2 型糖尿病	インスリン療法が適応となる糖尿病	2 型糖尿病
添付文書改訂日	－	2016 年 9 月改訂(第 4 版)	2019 年 1 月改訂(第 9 版)

1.7.2 同種同効品の添付文書

1.7.2.1 トレシーバ®注 フレックスタッチ®の添付文書

トレシーバ®注 フレックスタッチ®の添付文書を添付する。

**2016年9月改訂(第4版)
*2015年8月改訂

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号	872492

承認番号	22400AMX01393000
薬価収載	2013年2月
販売開始	2013年3月

劇薬
処方箋医薬品注)

トレシーバ®注 フレックスタッチ® TRESIBA® FlexTouch®

持効型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：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－医師等の処方箋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)		300単位注)(1800nmol)
添加物	フェノール	4.50mg
	m-クレゾール	5.16mg
	濃グリセリン	58.8mg
	酢酸亜鉛(亜鉛含量として)	98.1μg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
識別(注入ボタンの色)	若草色	
剤形・性状	注射剤 本剤は無色澄明の液である。	
pH	7.20~8.00	
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	0.8~1.2	

注)インスリン デグルデクの1単位は6nmol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】

通常、成人では、初期は1日1回4~20単位を皮下注射する。投与量は患者の状態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。注射時刻は原則として毎日一定とするが、必要な場合は注射時刻を変更できる。
通常、小児では、1日1回皮下注射する。注射時刻は毎日一定とする。投与量は患者の状態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0.5~1.5単位/kg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) 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。
** (2) 成人では、注射時刻は原則として毎日一定とするが、通常の注射時刻から変更する必要がある場合は、血糖値の変動に注意しながら通常の注射時刻の前後8時間以内に注射時刻を変更し、その後は通常の注射時刻に戻すよう指導すること。注射時刻の変更に際して投与間隔が短くなる場合は低血糖の発現に注意するよう指導すること(「**2. 重要な基本的注意**」、**【臨床成績】**の項参照)。
(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。
(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。
*1)成人では、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する。その後、それぞれの患者の血糖コントロールに基づき調整すること。但し、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、減量が必要な場合もある。
*2)小児では、Basalインスリン製剤を用いた治療、Basal-Bolus療法による治療、持続皮下インスリン注入(CSII)療法及び混合製剤による治療から本剤に切り替える場合は、本剤投与量は前治療で使用していたBasalインスリン相当量を目安とするが、低血糖リスクを回避するため減量を考慮すること。その後、それぞれの患者の血糖コントロールに基づき調整すること(**【臨床成績】**の項参照)。
(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。
*(6) 小児では、インスリン治療開始時の初期投与量は、患者の状態により個別に決定すること。
(7) 本剤の投与開始時及びその後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用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。
(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、その次の投与は8時間以上あけてから行い、その後は通常の注射時刻に投与するよう指導すること(**【臨床成績】**の項参照)。

(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うえで適用を考慮すること。

(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で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)。

(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で続くと悪心、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ので、適切な処置を行うこと。

*(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。

(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。

(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。

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 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 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)。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾロン トリアムシノロン		糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
ACTH テトラコサクチド酢酸塩		副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン 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。 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
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		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

成人:長期投与試験を含む臨床試験における安全性評価対象症例1098例(日本人725例)中、152例(13.8%)に229件の副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。日本人症例725例では93例(12.8%)に120件の副作用が認められた。全集団における主な副作用は、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪27例(2.5%)、重篤な低血糖22例(2.0%)、低血糖性意識消失15例(1.4%)及び体重増加15例(1.4%)であった(一変承認時)。

小児：臨床試験（主要期間26週間、延長期間26週間）における安全性評価対象症例174例（1～18歳）（日本人23例）中、47例（27.0%）に112件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。日本人症例23例では9例（39.1%）に19件の副作用が認められた。全集団における主な副作用は、注射部位反応9例（5.2%）、血中ケトン体増加7例（4.0%）及び重篤な低血糖5例（2.9%）であった（小児用法用量承認時）。

(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。

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	0.4~5%未満
過敏症	アレルギー、蕁麻疹、そう痒感	
肝臓	肝機能異常[注1)]（AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等）	
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		注射部位反応[注2)]（疼痛、血腫、結節、熱感等）、リポディストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等）
その他		血中ケトン体増加、体重増加

注1）自発報告を含む副作用のため頻度不明

注2）注射部位反応の症状の多くは軽度であり、治療の継続中に軽快又は消失している。

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

＊7. 小児等への投与

寛解期（ハネムーン期）の患者では減量を考慮すること。成長及び活動性に応じてインスリンの需要量が変化するので、投与量は患者の状態に応じて適宜増減すること。思春期の患者ではインスリン抵抗性が上昇するため、投与量が多くなることがある。

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）。

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。

(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との報告がある[1)]。

(2)ピオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。

【薬物動態】

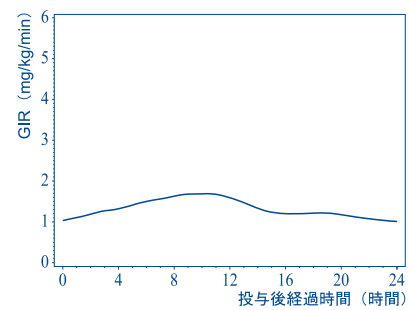
1. 1型糖尿病患者における薬物動態及び薬力学的プロファイル

(1)**日本人1型糖尿病患者**[2)]

1型糖尿病患者22例に本剤0.4単位/kgを6日間1日1回皮下投与した。本剤は定常状態において平坦で安定したプロファイルを示し、本剤の半減期は18時間であった（作用持続化の機序は**【薬効薬理】**の項参照）。1回の投与間隔（24時間）での本剤の曝露量は、投与開始後~12時間と投与後12時間以降で同様であった（$AUC_{0\text{-}12h,SS}$と$AUC_{\tau,SS}$の比は0.53）。血中濃度は投与後2~3日で定常状態に達した。

また、定常状態（1日1回6日間投与後）における本剤の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、本剤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）での本剤の血糖降下作用についても、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（$AUC_{GIR,0\text{-}12h,SS}$と$AUC_{GIR,\tau,SS}$の比は0.48）。

本剤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。



26時間グルコースクランプ実施時のデータ

（2）**1型糖尿病患者における作用持続時間（参考：海外臨床試験）**[3)]

1型糖尿病患者66例に本剤0.4、0.6及び0.8単位/kg（1用量22例）を1日1回8日間皮下投与し、本剤の作用持続時間を検討した（42時間グルコースクランプ）。

定常状態において、0.4単位/kgを投与した3例を除き、42時間のグルコースクランプ実施中にインスリンの追加注入が必要な血糖の上昇はみられず、本剤の作用持続時間は長く、42時間を超えていた。

2. **血糖降下作用の個体内変動（参考：海外臨床試験）**[4)]

1型糖尿病患者に本剤（26例）又はインスリン グラルギン（27例）0.4単位/kgを1日1回12日間投与し、定常状態における血糖降下作用の日間の個体内変動を製剤間で比較検討した。血糖降下作用は、投与後6日、9日及び12日に評価した。

定常状態における本剤の血糖降下作用の日間の個体内変動係数（CV）はインスリン グラルギンの4分の1であった。1回の投与間隔における血糖降下作用（$AUC_{GIR,\tau,SS}$）のCV%は、本剤及びインスリン グラルギンでそれぞれ20%及び82%であった。また、投与後2~24時間における血糖降下作用（$AUC_{GIR,2\text{-}24h,SS}$；クランプ開始時の静脈内注入インスリンの影響を受けない）のCV%は、本剤及びインスリン グラルギンでそれぞれ、22%及び92%であった。

3. **高齢者における薬物動態（参考：海外臨床試験）**[5)]

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型糖尿病患者に本剤0.4単位/kgを1日1回6日間投与し、定常状態における本剤の薬物動態を評価した。本剤の平坦で安定した薬物動態プロファイルは高齢者においても認められ、若年者及び高齢者の薬物動態プロファイルに違いは認められなかった。

	$AUC_{\tau,SS}$比［95%信頼区間］	$C_{max,SS}$比［95%信頼区間］
高齢者/若年者	1.04 [0.73;1.47]	1.02 [0.74;1.39]

高齢者n=13、若年者n=13

4. **小児における薬物動態（参考：海外臨床試験）**[6)]

小児（8~11歳：平均年齢10.3歳）、青年期（12~17歳：平均年齢14.3歳）及び成人（18~57歳：平均年齢25.6歳）の1型糖尿病患者に本剤0.4単位/kgを単回投与した。本剤の薬物動態プロファイルの特性は小児及び青年期の患者においても認められた。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。

年齢層	$AUC_{0\text{-}\infty,SD}$比［95%信頼区間］	$C_{max,SD}$比［95%信頼区間］
小児/成人	1.48 [0.98;2.24]	1.20 [0.90;1.60]
青年/成人	1.33 [1.08;1.64]	1.23 [1.00;1.51]

小児n=12、青年n=13、成人n=12

5. **腎機能障害患者における薬物動態（参考：海外臨床試験）**[7)]

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）、各群6例］に本剤0.4単位/kgを単回投与し、薬物動態を比較した。腎機能障害患者と健康成人の本剤の薬物動態プロファイルに違いは認められなかった。

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

注）末期腎疾患を有する患者については、投与後68時間までの測定に基づき算出した$AUC_{0\text{-}\infty,SD}$

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薬物動態（参考：海外臨床試験）**[8)]

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）］に本剤0.4単位/kgを単回投与し、本剤の薬物動態を比較した。肝機能障害患者と健康成人の本剤の薬物動態プロファイルに違いは認められなかった。

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

正常n=6、軽度n=6、中等度n=6、重度n=6

7. **投与部位による比較（参考：海外臨床試験）**[9)]

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

【臨床成績】

1. **1型糖尿病患者における試験：Basal-Bolus療法（国際共同治験）**[10)11)]

Basal-Bolus療法を実施中の1型糖尿病患者456例［本剤群：303例（日本人：124例）、インスリン デテミル群：153例（日本人：62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 デテミルを1日1回夕方（夕食開始時から就寝前まで）に、インスリン アスパルト（Bolusインスリン）を各食直前に投与した。試験実施中、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（血糖自己測定）に基づいて継続的に調節した。インスリン デテミル群では、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を指標とした血糖コントロールについて、本剤のインスリン デテミルに対する非劣性が検証された（非劣性マージン：0.4%）。群差の推定値は-0.09%であった。空腹時血糖値（FPG）の低下量は本剤群で大きかった。

低血糖（血糖値が56mg/dL未満であった低血糖及び第三者による処置が必要な低血糖）の患者あたりの発現件数は、26週にわたって両群で同様であった。夜間低血糖（0:01から5:59に発現した低血糖）の患者あたりの発現件数は、最初の4週間は両群で同様であったが、それ以降の期間ではインスリン デテミル群と比較して本剤群で少なかった。夜間低血糖の患者あたりの年間発現件数はインスリン デテミル群と比較して本剤群で少なかった。

有害事象及びその他の安全性評価項目に群間で明らかな違いは認められなかった。

	本剤（n=302）		インスリン デテミル（n=153）		差（本剤−インスリン デテミル）推定値［95%信頼区間］
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
	変化量		変化量		
HbA1c（%）	7.98±1.0	7.25±1.0	7.99±0.9	7.35±0.9	-0.09 [-0.23;0.05]
	-0.73±0.9		-0.65±0.9		
FPG（mg/dL）	178.16±71.9	131.27±61.2	170.76±72.4	160.82±74.5	-29.84 [-42.64;-17.05]
	-46.80±87.8		-11.26±80.9		
低血糖の患者あたりの年間発現件数（件/人・年）及び低血糖を発現した患者の割合（%）					比（本剤/インスリン デテミル）推定値［95%信頼区間］
低血糖	45.83（93.0%）		45.69（91.4%）		0.98 [0.80;1.20]
夜間低血糖	4.14（58.5%）		5.93（58.6%）		0.66 [0.49;0.88]

HbA1c及びFPG：Mean±SD

上記試験をさらに26週間延長して、長期安全性を検討した試験では、血糖コントロールが52週まで維持され、本剤投与後に予期しない安全性上の問題は認められなかった。

2. **インスリン治療歴のない2型糖尿病患者における試験：本剤の1日1回投与と経口糖尿病薬との併用療法（アジア共同治験）**[12)]

インスリン治療歴のない2型糖尿病患者435例［本剤群：289例（日本人：89例）、インスリン グラルギン群：146例（日本人：44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 グラルギンは、経口糖尿病薬（メトホルミン、スルホニルウレア薬、グリニド薬又はα-グルコシダーゼ阻害薬）の併用下で1日1回投与した。試験実施中、本剤及びインスリン グラルギンの投与量は、平均朝食前血糖値（血糖自己測定）に基づいて継続的に調節した。

HbA1cを指標とした血糖コントロールについて、本剤のインスリン グラルギンに対する非劣性が検証された（非劣性マージン：0.4%）。群差の推定値は0.11%であった。FPGの低下量は両群で同様であった。維持期間（投与後16週以降と定義：インスリン投与量が安定し、安定した血糖コントロールが得られたと考えられる時点以降）における低血糖及び夜間低血糖（低血糖の定義は**【臨床成績】**の項1と同様）の患者あたりの年間発現件数は、インスリン グラルギン群と比較して本剤群で少なく、低血糖及び夜間低血糖の発現件数の比（本剤/インスリン グラルギン）の推定値［95%信頼区間］は、それぞれ0.63 [0.42;0.94]及び0.52 [0.27;1.00]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=289）		インスリン グラルギン（n=146）		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（%）	8.45±0.8	7.21±0.7	8.46±0.8	7.10±0.8	0.11 [-0.03;0.24]
	-1.24±0.9		-1.35±0.9		
FPG（mg/dL）	152.01±37.4	99.90±29.7	155.53±34.8	101.81±27.9	-1.57 [-7.31;4.18]
	-51.97±44.7		-53.45±41.1		
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	2.98（50.0%）		3.70（53.4%）		0.82 [0.60;1.11]
夜間低血糖	0.78（20.4%）		1.24（24.0%）		0.62 [0.38;1.04]

HbA1c及びFPG：Mean±SD

3. 注射のタイミングの検討

＊＊3.1 インスリンによる治療を受けている日本人2型糖尿病患者における試験[13)]

経口血糖降下薬の併用又は非併用下で持効型インスリンによる治療を受けている2型糖尿病患者458例[本剤の注射時刻を変更可能な群(変更可能群):229例、本剤を固定時刻に注射する群(固定時刻群):229例]を対象とし、26週間投与試験を実施した。変更可能群では、毎日ほぼ同じ時刻に注射すべきであるが、必要な場合は、合意した注射時刻から±8時間の範囲で注射時刻を変更してもよいこととした。固定時刻群では、試験期間を通して本剤を毎日同じ時刻に注射することとした。各投与群の全投与回数に対し、予定された注射時刻と実際の注射時刻の差が2時間以内であった割合は、変更可能群で87.3%、固定時刻群で97.0%、2~4時間以内の場合は、変更可能群で6.8%、固定時刻群で1.9%、4~8時間以内の場合は、変更可能群で5.4%、固定時刻群で1.0%であった。

HbA1cを指標とした血糖コントロールについて、本剤の注射時刻を変更可能とした投与の本剤の固定時刻での投与に対する非劣性が検証された(非劣性マージン:0.4%)。群差の推定値は0.08%であった。FPGの低下量は両群で同様であった。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並びにそれらの発現した被験者の割合に、変更可能群と固定時刻群との間に明らかな違いは認められなかった。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。

	本剤の注射時刻の変更可(n=229)		本剤の固定時刻での注射(n=229)		差(変更可能−固定)[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(%)	7.8±0.6	7.3±0.9	7.8±0.6	7.2±0.8	0.08 [-0.05;0.22]
	-0.54±0.76		-0.62±0.75		
FPG(mg/dL)	133.1±36.6	104.3±28.6	132.9±34.4	107.5±33.4	-3.20 [-8.64;2.24]
	-28.8±39.0		-25.4±40.2		
低血糖の患者あたりの発現件数(件/人・年)及び低血糖を発現した患者の割合(%)					比(変更可能−固定)[95%信頼区間]
低血糖	4.25 (50.7 %)		3.27 (47.6 %)		1.33 [0.95;1.86]
夜間低血糖	0.69 (16.2 %)		0.51 (14.4 %)		1.25 [0.71;2.20]

HbA1c及びFPG:Mean±SD

＊＊3.2 1型糖尿病及び2型糖尿病患者における試験(参考:海外臨床試験)[14)15)]

1型糖尿病患者(Basal-Bolus療法)及び2型糖尿病患者[経口糖尿病薬(メトホルミン、スルホニルウレア薬、グリニド薬又はピオグリタゾン)との併用療法]に本剤を1日1回夕食時に投与、又は注射時刻を曜日により変更して投与した(投与期間:26週間)。注射時刻を変更した場合では、月水金曜日には朝(前回投与から8~12時間後)、火木土曜日には夕方(前回投与から36~40時間後)、日曜日には夕方(前回投与から24時間後)に投与した。

両試験の結果、本剤の注射時刻を変更した場合においても、HbA1cを指標とした長期血糖コントロールは改善された(本剤を1日1回夕食時に投与した場合に対して非劣性)。また、注射時刻を変更した場合においても、夜間低血糖(低血糖の定義は**【臨床成績】**の項1と同様)の発現に明らかな違いは認められなかった。

1型糖尿病患者

	本剤の注射時刻を変更[注1)](n=164)		本剤を1日1回夕食時投与(n=165)	
HbA1c(%)	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	
	7.69±1.0	7.29±0.9	7.70±0.9	7.29±0.9
	-0.40±0.6		-0.41±0.7	
低血糖[注2)]	低血糖	夜間低血糖	低血糖	夜間低血糖
	82.38 (93.9%)	6.23 (67.7%)	88.25 (99.4%)	9.61 (73.3%)
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(%)				
月曜・水曜・金曜日(前回投与から8~12時間後)		低血糖	104.28 (92.1%)	
		夜間低血糖	5.46 (45.7%)	
火曜・木曜・土曜日(前回投与から36~40時間後)		低血糖	65.63 (88.4%)	
		夜間低血糖	7.77 (55.5%)	

2型糖尿病患者

	本剤の注射時刻を変更[注1)](n=229)		本剤を1日1回夕食時投与(n=228)	
HbA1c(%)	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	
	8.50±1.0	7.22±0.9	8.38±0.9	7.31±1.0
	-1.28±1.0		-1.07±1.0	
低血糖[注2)]	低血糖	夜間低血糖	低血糖	夜間低血糖
	3.64 (50.9%)	0.63 (13.5%)	3.63 (43.8%)	0.56 (10.6%)
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(%)				
月曜・水曜・金曜日(前回投与から8~12時間後)		低血糖	4.82 (41.3%)	
		夜間低血糖	0.64 (7.4%)	
火曜・木曜・土曜日(前回投与から36~40時間後)		低血糖	2.76 (30.4%)	
		夜間低血糖	0.68 (8.3%)	

HbA1c:Mean±SD

注1)承認用法は「注射時刻は毎日一定とする」である。

注2)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(%)

＊4. 小児1型糖尿病患者における試験:Basal-Bolus療法(国際共同治験)[16)]

小児(1~18歳未満)1型糖尿病患者350例[本剤群:174例(日本人:23例)、インスリン デテミル群:176例(日本人:32例)]を対象とし、26週間投与試験を実施した。前治療のインスリン療法からインスリン アスパルト(Bolusインスリン)と本剤又はインスリン デテミルを用いたBasal-Bolus療法に、BasalインスリンとBolusインスリンの比が30:70から50:50の間になるように切り替えた。本剤は1日1回一定の時刻に、インスリン デテミルは承認されている用法・用量に従って1日1回又は2回投与した。インスリン デテミル群では1日1回投与から1日2回投与への変更を可とした。インスリン アスパルトは各食直前に投与した。試験実施中、本剤及びインスリン デテミルの投与量は、3日間の朝食前血糖値(血糖自己測定)の最低値に基づいて継続的に調節した。

投与後26週の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 デテミルに対する非劣性が検証された(非劣性マージン:0.4%)。群差の推定値は0.15%であった。26週の投与期間中の空腹時血糖値(FPG)は、本剤群では低下し、インスリン デテミル群では上昇した。低血糖[注1)]及び夜間低血糖(23:00から7:00に発現した低血糖)の患者あたりの年間発現件数は両群で同様であった。重大な低血糖[国際小児・思春期糖尿病学会(ISPAD)2009の定義による]の患者あたりの発現件数は、最初の4週ではインスリン デテミル群と比較して本剤群で多い傾向がみられた。ケトーシス(1.5mmol/L超)を伴う高血糖(250mg/dL超)はインスリン デテミル群と比較して本剤群で少なく、患者あたりの年間発現件数の比(本剤/インスリン デテミル)は0.36(95%信頼区間[0.17;0.76])であった。有害事象及びその他の安全性評価項目について、本剤群で安全性上の問題は認められなかった。抗体発現はわずかにみられたが、臨床的な影響はなかった。

26週	本剤(n=174)		インスリン デテミル(n=176)		差(本剤−インスリン デテミル)推定値[95%信頼区間]
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
	変化量		変化量		
HbA1c(%)	8.2±1.1	8.0±1.1	8.0±1.1	7.7±1.0	0.15 [-0.03;0.32]
	-0.20±0.95		-0.31±0.89		
FPG(mg/dL)	162.1±94.4	150.3±85.6	151.0±87.7	159.8±125.4	-7.59 [-29.74;14.56]
	-12.1±108.0		9.0±150.8		
低血糖の患者あたりの年間発現件数(件/人・年)及び低血糖を発現した患者の割合(%)					比(本剤/インスリン デテミル)推定値[95%信頼区間]
低血糖[注1)]	58.1 (97.1%)		55.8 (92.0%)		1.13 [0.90;1.41]
夜間低血糖	6.0 (63.8%)		7.1 (61.7%)		0.96 [0.70;1.34]

HbA1c及びFPG:Mean±SD

注1)血糖値が56mg/dL未満であった低血糖及び重大な低血糖(ISPADの定義による;小児に異常な精神状態がみられて自身による処置が不可能であった場合、又は半意識状態あるいは無意識状態又は痙攣の有無に関わらず昏睡状態であり、注射による処置を必要とする場合)と定義した。

上記試験をさらに26週間延長して、長期安全性を検討した。延長期間においても本剤群のHbA1cの低下は維持された。投与後52週のHbA1cの低下量は両群で同様であり、群差の推定値は-0.01%(95%信頼区間 [-0.20;0.19])であった。延長期間中、本剤投与後に予期しない安全性上の問題は認められなかった。

本剤群の試験開始前及び試験期間中のインスリン投与量は以下のとおりであった。

	前治療	切り替え時	投与後26週	投与後52週
Basalインスリン投与量(単位/kg)				
n	171	173	174	174
Mean±SD	0.40±0.20	0.37±0.17	0.37±0.16	0.38±0.14
Min;Max	0.02;1.13	0.02;1.04	0.08;1.01	0.08;0.92
5%点;95%点	0.12;0.75	0.12;0.65	0.15;0.66	0.18;0.65
1日総インスリン投与量(単位/kg)				
n	174	174	174	174
Mean±SD	0.88±0.38	0.87±0.30	0.92±0.32	0.93±0.30
Min;Max	0.04;2.54	0.14;1.73	0.24;2.11	0.24;2.06
5%点;95%点	0.33;1.49	0.45;1.45	0.50;1.55	0.55;1.53

【薬効薬理】

作用機序

インスリン デグルデクは、製剤中では可溶性のダイヘキサマーとして存在するが、投与後、皮下組織において会合して、可溶性で安定なマルチヘキサマーを形成し、一時的に注射部皮下組織にとどまる。インスリン デグルデクモノマーはマルチヘキサマーから徐々に解離するため、投与部位から緩徐にかつ持続的に血中に吸収され、長い作用持続時間をもたらす。さらに、皮下注射部位及び血中で脂肪酸側鎖を介してアルブミンと結合し、作用の持続化に寄与する[17]。

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。

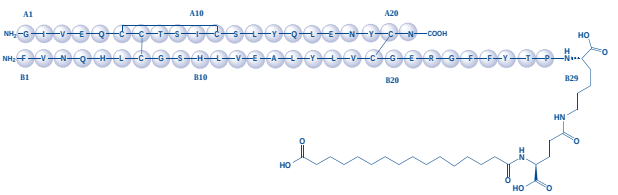
【有効成分に関する理化学的知見】

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: $C_{274}H_{411}N_{65}O_{81}S_6$

分子量: 6,103.97

構造式:



性状: 白色の粉末である。

＊【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包　装】

1筒 3mL(100単位/mL)

トレシーバ注 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) トレシーバ注 第1相試験 (NN1250-1996) (社内資料)
3) トレシーバ注 第1相試験 (NN1250-1993) (社内資料)
4) Heise T. et al.: Diabetes Obes Metab, **14**, 859 (2012)
＊ 5) Korsatko S. et al.: Drugs Aging, **31**, 47 (2014)
トレシーバ注 第1相試験 (NN1250-1994) (社内資料)
＊ 6) Biester T. et al.: Pediatr Diabetes, **15**, 27 (2014)
トレシーバ注 第1相試験 (NN1250-1995) (社内資料)
＊ 7) Kiss I. et al.: Clin Pharmacokinet, **53**, 175 (2014)
トレシーバ注 第1相試験 (NN1250-1990) (社内資料)
＊ 8) Kupcová V. et al.: Clin Drug Investig, **34**, 127 (2014)
トレシーバ注 第1相試験 (NN1250-1989) (社内資料)
＊ 9) Nosek L. et al.: Clin Drug Investig, **34**, 673 (2014)
トレシーバ注 第1相試験 (NN1250-1992) (社内資料)
＊10) Davies MJ. et al.: Diabetes Obes Metab, **16**, 922 (2014)
トレシーバ注 第3相試験 (NN1250-3585) (社内資料)
11) トレシーバ注 第3相試験 (NN1250-3725) (社内資料)
＊12) Onishi Y. et al.: J Diabetes Investig, **4**, 605 (2013)
トレシーバ注 第3相試験 (NN1250-3586) (社内資料)
＊＊13) トレシーバ注 第3相試験 (NN1250-4060) (社内資料)
14) Meneghini L. et al.: Diabetes Care, **36**, 858 (2013)
トレシーバ注 第3相試験 (NN1250-3668) (社内資料)
15) Mathieu C. et al.: J Clin Endocrinol Metab, **98(3)**, 1154 (2013)
トレシーバ注 第3相試験 (NN1250-3770) (社内資料)
＊16) Thalange N. et al.: Pediatr Diabetes, **16(3)**, 164 (2015)
トレシーバ注 第3相試験 (NN1250-3561) (社内資料)
17) Jonassen I. et al.: Pharm Res, **29**, 2104 (2012)

【文献請求先及び問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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(フリーダイアル)

トレシーバ®、TRESIBA®、フレックスタッチ®、FlexTouch®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

1.7.2.2 ビクトーザ®皮下注 18 ㎎の添付文書

ビクトーザ®皮下注 18 ㎎の添付文書を添付する。

＊＊2019年1月改訂(第9版)
＊2014年8月改訂

最新の添付文書を参照すること

novo nordisk®

日本標準商品分類番号	872499

承認番号	22200AMX00236000
薬価収載	2010年6月
効能追加	2014年8月
販売開始	2010年6月

劇薬
処方箋医薬品注)

ビクトーザ®皮下注18mg VICTOZA®

ヒトGLP-1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：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 - 医師等の処方箋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. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、1型糖尿病患者[インスリン製剤による速やかな治療が必須となるので、本剤を投与すべきでない。]
3. 重症感染症、手術等の緊急の場合[インスリン製剤による血糖管理が望まれるので、本剤の投与は適さない。]

【組成・性状】

1筒(3mL)

容量		3mL
有効成分	リラグルチド(遺伝子組換え)	18.0mg
添加物	リン酸水素二ナトリウム二水和物 フェノール プロピレングリコール 塩酸 水酸化ナトリウム	4.26mg 16.5mg 42.0mg 適量 適量
剤形・性状	注射剤 本剤は無色澄明の液であり、濁りを認めない。	
pH	7.90~8.40	
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	0.9~1.1	

【効能又は効果】

＊2型糖尿病

<効能又は効果に関連する使用上の注意>
2型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。

【用法及び用量】

通常、成人には、リラグルチド(遺伝子組換え)として、0.9mgを1日1回朝又は夕に皮下注射する。ただし、1日1回0.3mgから開始し、1週間以上の間隔で0.3mgずつ増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1日0.9mgを超えないこと。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>
(1) 本剤は、1日1回朝又は夕に投与するが、投与は可能な限り同じ時刻に行うこと。
(2) 胃腸障害の発現を軽減するため、低用量より投与を開始し、用量の漸増を行うこと。
本剤0.9mgで良好な忍容性が得られない患者には、0.6mgへの減量を考慮すること。さらに症状が持続する場合は、休薬を考慮すること。
1~2日間の減量又は休薬で症状が消失すれば、0.9mgの投与を再開できる。

【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) スルホニルウレア剤又はインスリン製剤を投与中の患者[低血糖のリスクが増加するおそれがある(「**2. 重要な基本的注意**」、「**3. 相互作用**」、「**4. 副作用**」の項参照)。]
(2) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者[腸閉塞を起こすおそれがある(「4. **副作用**」の項参照)。]
(3) 高齢者(「5. **高齢者への投与**」、**【薬物動態】**の項参照)
(4) 膵炎の既往歴のある患者(「4. **副作用**」の項参照)
(5) 糖尿病胃不全麻痺、炎症性腸疾患等の胃腸障害のある患者[十分な使用経験がなく、症状が悪化するおそれがある。]
(6) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全[低血糖を起こすおそれがある。]
(7) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態[低血糖を起こすおそれがある。]
(8) 激しい筋肉運動[低血糖を起こすおそれがある。]
(9) 過度のアルコール摂取者[低血糖を起こすおそれがある。]

2. 重要な基本的注意
(1) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。
(2) 本剤はインスリンの代替薬ではない。本剤の投与に際しては、患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断すること。インスリン依存状態の患者で、インスリンから本剤に切り替え、急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが発現した症例が報告されている。
(3) 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3~4ヵ月間投与して効果が不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。
(4) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
＊(5) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。糖尿病用薬と併用した場合、低血糖の発現頻度が単独の場合より高くなるおそれがあるので、定期的な血糖測定を行うこと。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。(「3. **相互作用**」、「4. **副作用**」、**【臨床成績】**の項参照)
(6) 急性膵炎が発現した場合は、本剤の投与を中止し、再投与しないこと。急性膵炎の初期症状(嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等)があらわれた場合は、使用を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること。(「**4. 副作用**」の項参照)
(7) 胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性を考慮し、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮する等、慎重に対応すること。(「4. **副作用**」の項参照)
(8) 本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。(「10. **その他の注意**」の項参照)
(9) 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。
(10) 本剤の自己注射にあたっては、患者に投与法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。
1) 投与法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。

2)すべての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
3)添付されている使用説明書を必ず読むよう指導すること。

＊(11)本剤とDPP-4阻害剤はいずれもGLP-1受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

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阻害剤 SGLT2阻害剤 インスリン製剤等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖症の発現に注意すること。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。 スルホニルウレア剤と本剤の併用時に両剤の投与タイミングを朝とした場合は、低血糖が発現する可能性が高くなることがある。 低血糖症状が認められた場合には、適切に処置を行うこと。(「**4. 副作用**」の項参照)	血糖降下作用が増強される。

4. 副作用

＊国内において実施された臨床試験において、総症例1,002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379例699件(発現症例率37.8%)認められた。
このうち主なものは便秘85例95件(発現症例率8.5%)及び悪心63例74件(発現症例率6.3%)であった。(効能又は効果の一変承認時)

(1)重大な副作用

＊1)**低血糖**(頻度不明):低血糖及び低血糖症状(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、知覚異常等)があらわれることがある。特にスルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用した場合には、多く発現することが報告されている(「**2. 重要な基本的注意**」、「**3. 相互作用**」、**【臨床成績】**の項参照)。また、重篤な低血糖症状があらわれ意識消失を来す例も報告されている。
低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与し、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投与すること。また、患者の状態に応じて、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を減量するなど適切な処置を行うこと。

2)**膵炎**(頻度不明):急性膵炎があらわれることがあるので、嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、急性膵炎と診断された場合は、本剤の投与を中止し、再投与は行わないこと。なお海外にて、非常にまれであるが壊死性膵炎の報告がある。(「**2. 重要な基本的注意**」の項参照)

3)**腸閉塞**(頻度不明):腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐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。(「**1. 慎重投与**」の項参照)

＊(2)その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止する等適切な処置を行うこと。

	副作用発現頻度			
	5%以上	1~5%未満	0.3~1%未満	頻度不明
過敏症			蕁麻疹、そう痒症	発疹
消化器	便秘、悪心	下痢、胃不快感、食欲減退、消化不良、腹部膨満、嘔吐	上腹部痛、逆流性食道炎、胃炎、食欲不振、胃腸炎	
神経系		頭痛	浮動性めまい、感覚鈍麻、味覚異常	
内分泌		甲状腺結節		
眼		糖尿病性網膜症		
注射部位		注射部位反応(紅斑、発疹等)		
呼吸器			咳嗽	
循環器			心室性期外収縮、高血圧	心拍数増加[注1)]
臨床検査[注2)]		ALT(GPT)増加	AST(OT)増加、リパーゼ増加、アミラーゼ増加	
その他			胸痛、倦怠感、肝機能異常、高脂血症、貧血	体重減少、脱水

注1)心拍数の増加が持続的にみられた場合には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
注2)これらの臨床検査値の変動に関連した症状は認められなかった。

＊5. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多く、胃腸障害及び低血糖が発現しやすいため、経過を十分に観察し、慎重に投与すること。特に糖尿病用薬との併用時には低血糖発現リスクが高くなるおそれがあるため、注意すること。(「**1. 慎重投与**」、**【薬物動態】**の項参照)

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

＊＊(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与せず、インスリンを使用すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。ラットにおいて最大推奨臨床用量の約21倍の曝露量に相当する1.0mg/kg/日で早期胚死亡の増加、ウサギにおいて最大推奨臨床用量の約0.86倍の曝露量に相当する0.05mg/kg/日で母動物の摂餌量減少に起因するものと推測される胎児の軽度の骨格異常が認められている。]

(2)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

(1)徴候・症状
重度の悪心、嘔吐が起こることがある。

(2)処置
経過を観察し、適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

(1)投与時
1)本剤はJIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いて使用すること。[本剤はA型専用注射針との適合性の確認をペンニードルで行っている。]
2)本剤とA型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。
3)本剤は他の製剤との混合により、成分が分解するおそれがあるため、本剤と他の製剤を混合しないこと。

(2)保存時
使用開始後は室温に保管し、30日以内に使用すること。

(3)投与経路
静脈内及び筋肉内に投与しないこと。

(4)投与部位
皮下注射は、腹部、大腿、上腕に行う。
注射場所は毎回変更し、前回の注射場所より2~3cm離すこと。

(5)その他
1)カートリッジに薬液を補充してはならない。
2)注射後は必ず注射針を外すこと。注射針は毎回新しいものを、必ず注射直前に取り付けること。[針を付けたままにすると、液漏れや針詰まりにより正常に注射できないおそれがある。また、薬剤の濃度変化や感染症の原因となることがある。]
3)カートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられることがある。また、使用中に液が変色することがある。これらのような場合は使用しないこと。
4)カートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。
5)1本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

10.その他の注意

(1)ラット及びマウスにおける2年間がん原性試験において、非致死性の甲状腺C細胞腫瘍が認められた。
血中カルシトニン値上昇、甲状腺腫、甲状腺新生物等の甲状腺関連の有害事象が臨床試験において報告されている。なお、国内外で実施された臨床試験プログラムにおいて、甲状腺に関連する有害事象の発現頻度は、本剤投与群(3.3件/100人・年)及びプラセボ群(3.0件/100人・年)で同程度であった。(「2. **重要な基本的注意**」の項参照)

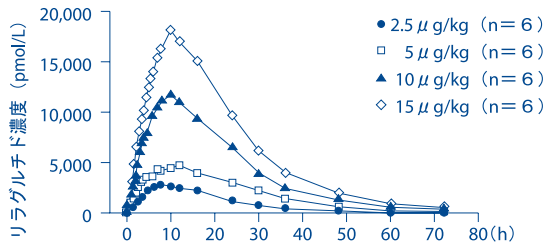
(2)甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症2型の家族歴のある患者に対する、本剤の安全性は確立していない。

(3)本剤とワルファリンとの薬物相互作用は検討していない。併用する際にはPT-INR等のモニタリングの実施等を考慮すること。[類薬でワルファリンとの併用時にPT-INR増加の報告がある。]

【薬物動態】

1. 健康成人における単回皮下投与後の薬物動態[1)]

32例の健康日本人成人男子に本剤2.5、5、10及び15μg/kg(体重60kgとすると、本剤0.15、0.3、0.6及び0.9mgに相当)又はプラセボを単回皮下投与した。皮下投与された本剤は緩徐に吸収され(t_{max}:7.5~11時間、中央値)、消失半減期10~11時間(平均値)で血漿中から消失した。



健康日本人成人男子における単回投与後の血漿中濃度（平均±SD）

2. 2型糖尿病患者における反復皮下投与後の薬物動態[1)2)]

15例の日本人2型糖尿病患者に、本剤5及び10μg/kg(体重60kgとすると、0.3及び0.6mgに相当)又はプラセボを1週間に5μg/kgずつ漸増する投与方法にて1日1回14日間反復皮下投与した。最終回投与後のt_{max}は9~12時間(中央値)であり、消失半減期は14~15時間(平均値)であった。反復投与後の累積係数は1.6~1.8と算出された。

日本人2型糖尿病患者に本剤0.9mgを1日1回14週間投与した際の14週後の本剤濃度の平均値±標準偏差は10.076±4.213nmol/Lであった(N=42)。

3. 吸収(参考:海外臨床試験)[3)]

本剤5μg/kg皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティは、55±37%であった(N=6)。

4. 分布(*in vitro*試験)

本剤のヒト血漿に対する*in vitro*タンパク結合率は、0.1~1000nmol/L(10^{-6}~10^{-10}mol/L)の濃度範囲において、98.7~99.2%であった。また、ヒト血清アルブミン及びα-酸性糖タンパクに対する*in vitro*結合率は、それぞれ99.4%及び99.3%であった。

5. 代謝(参考:海外臨床試験、*in vitro*試験)

本剤は、GLP-1に比べて緩やかにDPP-4及び中性エンドペプチダーゼにより代謝されることが*in vitro*試験において示されている。

^{3}Hでラベル化した本剤を健康成人に単回投与後、血漿中に検出されたのは主に未変化体であった。その他に2つの代謝物が検出され、全放射能の9%以下及び5%以下に相当した。

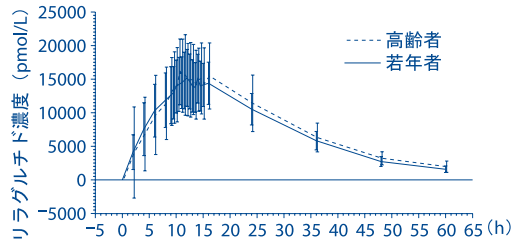
ヒト肝ミクロゾームにおいて、CYP分子種の薬物代謝酵素活性の本剤による阻害作用を検討した結果、最高100μmol/Lの濃度まで、CYP分子種(CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4)に対する本剤の阻害作用は認められないか、非常に弱いものであった[50%阻害濃度(IC_{50})>100μmol/L]。

6. 排泄(参考:海外臨床試験)

^{3}Hでラベル化した本剤を健康成人に単回投与後、尿及び糞中に未変化体は検出されなかった。本剤の関連代謝物として排泄された放射能の排泄率は、総放射能に対して尿中で6%、糞中で5%であった。これらは3種類の代謝物であり、投与後6~8日までに尿又は糞中に排泄された。

7. 高齢者における薬物動態(参考:海外臨床試験)[4)]

本剤1mg単回投与後の薬物動態を健康な若年者(21~45歳:平均年齢33歳)及び高齢者(65~83歳:平均年齢69歳)で比較した。若年者及び高齢者における本剤の曝露は同程度であった(AUC_{0-t}の比(高齢者/若年者)の90%信頼区間[0.84;1.06])(注:本剤の承認された一日最大用量は0.9mgである)。



若年者及び高齢者における単回投与後の血漿中濃度（平均±SD）

8. 肝機能障害被験者における薬物動態(参考:海外臨床試験)

肝機能障害の程度の異なる被験者[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)]に本剤0.75mgを単回投与したときの薬物動態の比較検討結果は以下のとおりである。

肝機能	AUC_{0-inf}比 [90%信頼区間]	C_{max}比 [90%信頼区間]
軽度/正常	0.77 [0.53; 1.11]	0.89 [0.65; 1.21]
中等度/正常	0.87 [0.60; 1.25]	0.80 [0.59; 1.09]
重度/正常	0.56 [0.39; 0.81]	0.71 [0.52; 0.97]

正常:N=6、軽度:N=6、中等度:N=6、重度:N=6
年齢、性及び体重で調整した。

9. 腎機能障害被験者における薬物動態(参考:海外臨床試験)[5)]

腎機能障害の程度の異なる被験者[クレアチニンクリアランスに基づく分類。軽度:クレアチニンクリアランス50超~80mL/min、中等度:クレアチニンクリアランス30超~50mL/min、重度:クレアチニンクリアランス30mL/min以下、末期:腹膜透析を必要とする被験者]に本剤0.75mgを単回投与したときの薬物動態の比較検討結果は以下のとおりである。

腎機能	AUC_{0-inf}比 [90%信頼区間]	C_{max}比 [90%信頼区間]
軽度/正常	0.67 [0.54; 0.85]	0.75 [0.57; 0.98]
中等度/正常	0.86 [0.70; 1.07]	0.96 [0.74; 1.23]
重度/正常	0.73 [0.57; 0.94]	0.77 [0.57; 1.03]
末期/正常	0.74 [0.56; 0.97]	0.92 [0.67; 1.27]

正常:N=6、軽度:N=6、中等度:N=7、重度:N=5、末期:N=6
年齢及び体重で調整した。

10.薬物相互作用(参考:海外臨床試験)

本剤の薬物相互作用の検討には、溶解性及び膜透過性の異なる薬剤を用いた。本剤1.8mg又はプラセボ反復投与後の定常状態において、パラセタモール、アトルバスタチン、グリセオフルビン、リシノプリル及びジゴキシンの単回投与後の薬物動態を比較検討した結果を下表に示す。また、経口避妊薬中のエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルについても同様に検討した結果を表に示す。

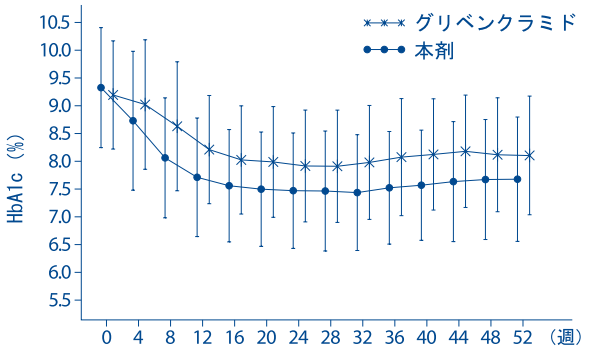
経口薬	投与量	N	$AUC_{0-\infty}$比 [90%信頼区間]	C_{max}比 [90%信頼区間]	t_{max}差(h) [90%信頼区間]
ﾊﾟﾗｾﾀﾓｰﾙ	1.0g	18	1.04[0.97;1.10]	0.69[0.56;0.85]	0.25[0.00;1.54]
ｱﾄﾙﾊﾞｽﾀﾁﾝ	40mg	42	0.95[0.89;1.01]	0.62[0.53;0.72]	1.25[1.00;1.50]
ｸﾞﾘｾｵﾌﾙﾋﾞﾝ	500mg	22	1.10[1.01;1.19]	1.37[1.24;1.51]	0.00[-7.00;2.00]
ﾘｼﾉﾌﾟﾘﾙ	20mg	40	0.85[0.75;0.97]	0.73[0.63;0.85]	2.00[2.00;3.00]
ｼﾞｺﾞｷｼﾝ	1mg	27	0.84[0.72;0.98]注	0.69[0.60;0.79]	1.125[0.50;1.25]
ｴﾁﾆﾙｴｽﾄﾗｼﾞｵｰﾙ	0.03mg	21	1.06[0.99;1.13]	0.88[0.79;0.97]	1.50[1.00;2.50]
ﾚﾎﾞﾉﾙｹﾞｽﾄﾚﾙ	0.15mg	14	1.18[1.04;1.34]	0.87[0.75;1.00]	1.50[0.50;2.00]

注) AUC_{0-72h}、比:本剤/プラセボ、差:本剤-プラセボ

【臨床成績】

1. 単独療法[6)7)]

食事療法又は食事療法に加え経口糖尿病薬単剤投与にて治療中の2型糖尿病患者400例を対象とし、本剤1日0.9mg(268例)又はグリベンクラミド1日1.25-2.5mg(132例)を52週投与した。本剤は、毎週0.3mgずつ漸増し、0.9mgまで増量した。プライマリーエンドポイントである投与後24週のHbA1cを指標とした血糖コントロールに関して、本剤のグリベンクラミドに対する非劣性が検証された(非劣性マージン:0.4%)。投与後24週のHbA1cが治療目標である6.9%未満を達成した被験者の割合は、本剤投与群で26.9%、グリベンクラミド投与群で10.6%であった。投与後24週の空腹時血糖値は、本剤投与群において137.2mg/dL、グリベンクラミド投与群において150.1mg/dLであった(p<0.0001)。投与後24週の食後血糖値($AUC_{PG,0-3h}$)は、本剤投与群において577.54h•mg/dL、グリベンクラミド投与群において670.60h•mg/dLであった(p<0.0001)(表参照)。



HbA1c(%)の推移(平均±SD)

項目	投与開始前の平均	投与群	投与後24週 N	投与後24週 最小二乗平均(標準誤差)	群差(95%信頼区間)
HbA1c(%)	9.30	本剤	263	7.38(0.07)	-0.51 (-0.72,-0.31)
		グリベンクラミド	130	7.90(0.10)	
FPG(mg/dL)	202.6	本剤	261	137.2(1.9)	-12.9 (-18.2,-7.5)
		グリベンクラミド	130	150.1(2.5)	
$AUC_{PG,0-3h}$(h•mg/dL)	888.63	本剤	243	577.54(9.53)	-93.05 (-119.61,-66.50)
		グリベンクラミド	119	670.60(12.69)	

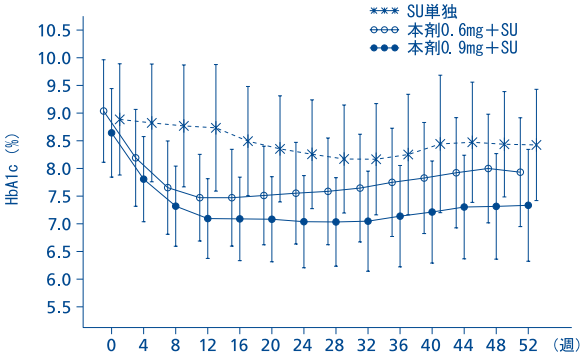
投与開始前から投与後24週までの体重の変化量は、本剤投与群において-0.92kg、グリベンクラミド投与群において0.99kgであった。

重大でない低血糖(血糖値<56mg/dL)の発現は、グリベンクラミド群(1.10注)に比べて、本剤投与群(0.19注)で低かった(注:被験者1人1年間あたりの低血糖発現件数)。

2. スルホニルウレア薬(SU薬)との併用療法[8)9)]

グリベンクラミド、グリクラジド又はグリメピリドにて治療中の2型糖尿病患者264例を対象とし、本剤1日0.6mg(88例)、0.9mg(88例)又はプラセボ(88例)を朝又は夕に、投与中のSU薬と併用して52週投与した。プライマリーエンドポイントである投与後24週のHbA1cを指標とした血糖コントロールに関して、本剤0.9mgとSU薬との併用療法のSU薬単独療法に対する優越性が検証された(p<0.0001)。

本剤0.9mgとSU薬の併用療法とSU薬単独療法との間に有意差が認められたため、本剤0.6mgとSU薬の併用療法とSU薬単独療法との比較を実施し、本剤0.6mgとSU薬との併用療法についてもSU薬単独療法に対する優越性が認められた(p<0.0001)。投与後24週のHbA1cが治療目標である6.9%未満を達成した被験者の割合は、本剤0.6mg+SU併用療法群で23.9%、本剤0.9mg+SU併用療法群で46.6%、SU単独療法群で4.5%であった。投与後24週の空腹時血糖値は、本剤0.6mg+SU併用療法群において132.2mg/dL、本剤0.9mg+SU併用療法群において126.2mg/dL、SU単独療法群において158.5mg/dLであった(いずれの用量群もp<0.0001)。投与後24週の食後血糖値($AUC_{PG,0-3h}$)は、本剤0.6mg+SU併用療法群において614.58h•mg/dL、本剤0.9mg+SU併用療法群において575.50h•mg/dL、SU単独療法群において725.72h•mg/dLであった(いずれの用量群もp<0.0001)(表参照)。



HbA1c(%)の推移(平均±SD)

項目	投与開始前の平均	投与群	投与後24週 N	投与後24週 最小二乗平均(標準誤差)	群差(95%信頼区間)
HbA1c(%)	8.84	本剤0.6mg+SU	86	7.41(0.11)	-1.02 (-1.27,-0.77)
		本剤0.9mg+SU	87	7.14(0.11)	-1.29 (-1.54,-1.04)
		SU薬単独	88	8.43(0.11)	
FPG(mg/dL)	171.1	本剤0.6mg+SU	85	132.2(3.5)	-26.4 (-34.5,-18.2)
		本剤0.9mg+SU	86	126.2(3.5)	-32.4 (-40.5,-24.2)
		SU薬単独	87	158.5(3.5)	
$AUC_{PG,0-3h}$(h•mg/dL)	767.28	本剤0.6mg+SU	83	614.58(14.75)	-111.15 (-147.61,-74.68)
		本剤0.9mg+SU	84	575.50(15.01)	-150.22 (-186.32,-114.12)
		SU薬単独	71	725.72(15.71)	

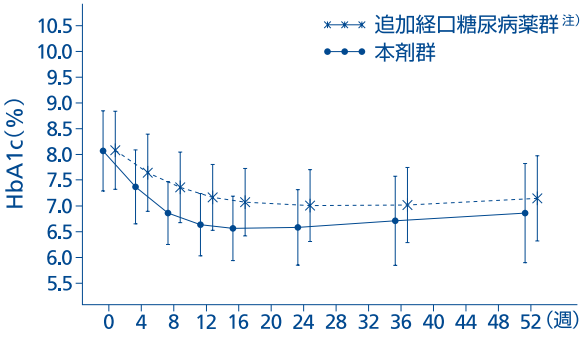
投与開始前から投与後24週までの体重の変化量は、本剤0.6mg+SU併用療法群において0.06kg、本剤0.9mg+SU併用療法群において-0.37kg、SU単独療法群において-1.12kgであった。

重大でない低血糖(血糖値<56mg/dL)の発現は本剤とSU薬との併用療法群で差は認められなかった(被験者1人1年間あたりの低血糖発現件数:本剤0.6mg+SU併用療法群1.44、本剤0.9mg+SU併用療法群1.37、SU単独療法群1.29)。

＊3. 経口糖尿病薬との併用療法[10)]

経口糖尿病薬(速効型インスリン分泌促進剤、メトホルミン、α-グルコシダーゼ阻害剤又はチアゾリジン系薬剤)単剤にて治療中の2型糖尿病患者360例を対象とし、前治療の経口糖尿病薬を層別因子として無作為割り付けを行い、本剤1日0.9mg(240例)又は追加の経口糖尿病薬(前治療と異なる機序による薬剤。国内で承認された効能又は効果、用法及び用量に従う)(120例)を、投与中の経口糖尿病薬と併用して52週間投与した。

投与後52週におけるHbA1cの変化量(平均±SD)は、本剤と経口糖尿病薬の併用療法(以下、本剤群)で-1.21±0.90%(ベースライン:8.1±0.8%)、経口糖尿病薬を追加した2剤併用療法(以下、追加経口糖尿病薬群)[注)]で、-0.95±0.74%(ベースライン:8.1±0.8%)であった。投与後52週のHbA1cが治療目標である7.0%未満を達成した被験者の割合は、本剤群で64.9%、追加経口糖尿病薬群で45.8%であった。



HbA1c(%)の推移(平均±SD)

注)追加経口糖尿病薬群における追加の経口糖尿病薬の内訳は、DPP-4阻害剤51例、メトホルミン30例、α-グルコシダーゼ阻害剤16例、スルホニルウレア剤14例、チアゾリジン系薬剤5例、速効型インスリン分泌促進剤4例であった。

本剤群における前治療の経口糖尿病薬別のHbA1cの変化量は以下のとおりであった。

HbA1c(%)	N	投与開始時	投与後52週までの変化量
速効型インスリン分泌促進剤	58	8.3 (0.8)	-1.18 (0.96)
メトホルミン	61	8.0 (0.7)	-1.02 (0.97)
α-グルコシダーゼ阻害剤	62	7.9 (0.8)	-1.23 (0.85)
チアゾリジン系薬剤	58	8.0 (0.8)	-1.41 (0.79)

平均(SD)

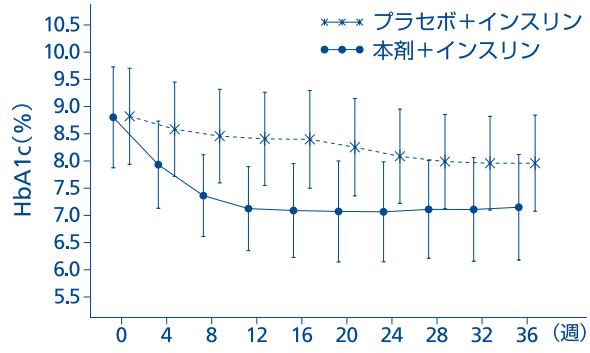
重大な低血糖は認められず、重大でない低血糖(血糖値<56 mg/dL)の発現は少なく、52週間の投与期間中に、本剤群で240例中2例(0.8%)[α-グルコシダーゼ阻害剤併用:1例、チアゾリジン系薬剤併用:1例]に計7件、追加経口糖尿病薬群で120例中2例(1.7%)[速効型インスリン分泌促進剤+メトホルミン併用:1例、チアゾリジン系薬剤+メトホルミン併用:1例]に計2件報告された。重大でない低血糖の被験者1人1年間あたりの発現件数は、本剤群で0.03、追加経口糖尿病薬群で0.02であった。

＊4. インスリン製剤との併用療法[11)]

インスリン製剤(Basalインスリン、混合型インスリン又はBasal-Bolus療法)にて治療中の2型糖尿病患者257例を対象とし、前治療のインスリン療法を層別因子として無作為割り付けを行い、本剤0.9mg(127例)又はプラセボ(130例)を1日1回、インスリン製剤と併用して36週間投与した。インスリン投与量は、投与開始後の最初の16週間では固定し、その後の20週間では自己測定による血糖値及び投与量調節ガイダンスに従って調節された。

プライマリーエンドポイントであるHbA1cのベースラインから投与後16週までの変化量に関して、本剤とインスリン(固定用量)の併用療法のインスリン単独療法(固定用量;プラセボ併用)に対する優越性が検証された[群差(本剤とインスリンの併用療法-インスリン単独療法)の推定値:-1.30% [95%信頼区間:-1.47; -1.13]、p<0.0001]。インスリン投与量を調節した期間を含む投与後36週の評価でも、本剤とインスリンの併用療法のインスリン単独療法に対する優越性が確認された[群差(本剤とインスリンの併用療法-インスリン単独療法)の推定値:-0.81% [95%信頼区間:-0.99; -0.63]、p<0.0001]。

投与後16週のHbA1cが治療目標である7.0%未満を達成した被験者の割合は、本剤とインスリンの併用療法で52.8%、インスリン単独療法で3.1%、投与後36週では、本剤とインスリンの併用療法で55.9%、インスリン単独療法で9.3%であった。



HbA1c(%)の推移(平均±SD)

HbA1c(%)	N	投与開始時	投与後16週	投与後36週
本剤+インスリン併用	127	8.8 (0.9)	-1.73 (0.88)	-1.68 (0.92)
Basal	50	9.0 (0.9)	-1.87 (0.65)	-1.61 (0.86)
混合型インスリン	50	8.5 (1.0)	-1.61 (1.08)	-1.81 (1.02)
Basal-bolus	27	8.9 (0.9)	-1.68 (0.79)	-1.58 (0.82)
インスリン単独療法(プラセボ併用)	129	8.8 (0.9)	-0.43 (0.64)	-0.88 (0.75)
Basal	50	9.0 (0.9)	-0.41 (0.60)	-0.66 (0.81)
混合型インスリン	51	8.8 (1.0)	-0.53 (0.72)	-1.14 (0.67)
Basal-bolus	28	8.6 (0.8)	-0.31 (0.56)	-0.80 (0.65)

平均(SD)

重大な低血糖は認められなかった。重大でない低血糖(血糖値<56 mg/dL)は、36週間の投与期間中に、本剤とインスリンの併用療法で127例中42例(33.1%)[Basalインスリン:50例中8例(16.0%)、混合型インスリン:50例中21例(42.0%)、Basal-Bolus療法:27例中13例(48.1%)]、インスリン単独療法で130例中36例(27.7%)[Basalインスリン:50例中4例(8.0%)、混合型インスリン:52例中23例(44.2%)、Basal-Bolus療法:28例中9例(32.1%)]で報告された。本剤とインスリンの併用療法で血糖コントロールにおける優越性が確認されたが、重大でない低血糖の発現に、本剤とインスリンの併用療法(1.2[注])及びインスリン単独療法(1.3[注])間で有意差は認められなかった[群比(本剤とインスリンの併用療法/インスリン単独療法)の推定値:0.94 [95% CI: 0.52; 1.70]、注:被験者1人1年間あたりの発現件数]。

【薬効薬理】

作用機序[12)13)14)]

生体で分泌されるインクレチンホルモンであるグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)は、グルコース濃度依存的に膵β細胞からインスリンを分泌させる。本剤はヒトGLP-1アナログで、GLP-1受容体を介して作用することにより、cAMPを増加させ、グルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進させる。さらにグルコース濃度依存的にグルカゴン分泌を抑制する。

本剤は自己会合により緩徐に吸収されること、アルブミンと結合して代謝酵素(DPP-4及び中性エンドペプチダーゼ)に対する安定性を示すことで、作用が持続する。

血糖降下作用[1)15)]

(1) 2型糖尿病モデルであるob/obマウス及びdb/dbマウスにおいて、本剤投与により血漿中グルコース濃度が低下し、またdb/dbマウスにおいて膵臓のβ細胞容積を増加させた。

(2) 15例の日本人2型糖尿病患者に、本剤5及び10μg/kg(体重60kgとすると、0.3及び0.6mgに相当)又はプラセボを1週間に5μg/kgずつ漸増する投与方法にて1日1回14日間反復皮下投与した。反復投与後の血漿中グルコース濃度($AUC_{glucose,0\text{-}24h}$/24)は、プラセボ投与群に対して5μg/kg投与群で20%、10μg/kg投与群で31%低下した。

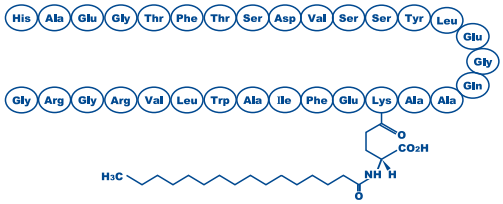
糖代謝改善作用[1)16)]

(1) ZDFラットにおけるグルコース経口負荷(1g/kg)試験において、本剤は糖代謝を改善した。

(2) 15例の日本人2型糖尿病患者に、本剤5及び10μg/kg(体重60kgとすると、0.3及び0.6mgに相当)又はプラセボを1週間に5μg/kgずつ漸増する投与方法にて1日1回14日間反復皮下投与した。反復投与後の血漿中インスリン濃度($AUC_{insulin,0\text{-}24h}$/24)は、プラセボ投与群に対して5μg/kg投与群で23%、10μg/kg投与群で99%増加した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:リラグルチド(遺伝子組換え)　[命名法:JAN]
Liraglutide (Genetical Recombination)　[命名法:JAN]
分子式:$C_{172}H_{265}N_{43}O_{51}$
分子量:3751.20
構造式:



性状:白色の粉末

【包装】

1筒 3mL(6.0mg/mL):2本

【主要文献】

1) 景山茂ほか:内分泌・糖尿病科, 24: 95, 2007
2) Seino Y. et al.: Diabetes Res Clin Pract, 81: 161, 2008
3) Agersø H. et al.: Eur J Pharm Sci, 19: 141, 2003
4) Damholt B. et al.: J Clin Pharmacol, 46: 635, 2006
5) NNC 90-1170 第Ⅰ相臨床試験(NN2211-1329)(社内資料)
6) Kaku K. et al.: J Diabetes Investig, 2(6): 441, 2011
7) Seino Y. et al.: Curr Med Res Opin, 26: 1013, 2010
8) Seino Y. et al.: J Diabetes Investig, 2(4): 280, 2011
9) Kaku K. et al.: Diabetes Obes Metab, 12: 341, 2010
＊10) NNC 90-1170 第Ⅲ相臨床試験(NN2211-3924)(社内資料)
＊11) NNC 90-1170 第Ⅲ相臨床試験(NN2211-3925)(社内資料)
12) Holst J. J.: Annu Rev Physiol, 59: 257, 1997
13) Knudsen L. B. et al.: J Med Chem, 47: 4128, 2004
14) Degn K. B. et al.: Diabetes, 53: 1187, 2004
15) Rolin B. et al.: Am J Physiol Endocrinol Metab, 283: E745, 2002
16) Sturis J. et al.: Br J Pharmacol, 140: 123, 2003

【文献請求先及び問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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(フリーダイアル)

ビクトーザ®、Victoza®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

ゾルトファイ配合注フレックスタッチ

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 2
略語一覧 3
1.8.1 添付文書（案） 4
1.8.2 「効能又は効果」（案）及びその設定根拠 12
1.8.2.1 「効能又は効果」（案） 12
1.8.2.2 「効能又は効果」（案）の設定根拠 12
1.8.2.2.1 日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 3 相試験 13
1.8.2.2.2 本邦における IDeg とリラグルチドの併用実態 15
1.8.2.2.3 非日本人患者を対象とし GLP-1 受容体作動薬からの切り替えを検討した第 3 相試験 16
1.8.3 「用法及び用量」（案）及びその設定根拠 17
1.8.3.1 「用法及び用量」（案） 17
1.8.3.2 「用法及び用量」（案）の設定根拠 17
1.8.4 「使用上の注意」／「取扱上の注意」（案）及びその設定根拠 19

表目次

ページ

表 1.8.2-1 日本人患者を対象とした臨床試験 13

略語一覧

α-GI	:	α-glucosidase inhibitor（α-グルコシダーゼ阻害薬）
CCDS	:	company core data sheet（企業中核データシート）
DPP-4	:	dipeptidyl peptidase 4
GLP-1	:	glucagon-like peptide-1（グルカゴン様ペプチド-1）
HbA1c	:	glycated haemoglobin（グリコヘモグロビン A1c）
PMDA	:	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）
RMP	:	risk management plan（医薬品リスク管理計画書）
SGLT-2	:	sodium-dependent glucose transporter two（ナトリウム-グルコース共輸送体 2）
SU	:	sulphonyl urea（スルホニルウレア薬）
TZD	:	Thiazolidinedione（チアゾリジン薬）

1.8.1　添付文書（案）

ゾルトファイ®配合注フレックスタッチ®の添付文書（案）を添付する。

最新の添付文書を参照すること

2019年xx月作成（第1版）-2019年5月7日案

日本標準商品分類番号

貯法：凍結を避け、2～8°Cに保存
有効期間：製造後24ヵ月

承認番号	
販売開始	

持効型溶解インスリンアナログ/ヒトGLP-1アナログ　配合注

インスリン デグルデク（遺伝子組換え）/リラグルチド（遺伝子組換え）

劇薬
処方箋医薬品 注)

ゾルトファイ®配合注フレックスタッチ®

Xultophy® combination injection FlexTouch®

注) 注意- 医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 低血糖症状を呈している患者［11.1.1参照］
2.3 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、1型糖尿病患者［インスリンのみを含有する製剤による速やかな治療が必須となるので、本剤を投与すべきでない］
2.4 重症感染症、手術等の緊急の場合［インスリンのみを含有する製剤による血糖管理が望まれるので、本剤の投与は適さない］

3. 組成・性状
3.1 組成
1筒（3mL）

有効成分	インスリン デグルデク（遺伝子組換え）	300単位（1800 nmol）注)
	リラグルチド（遺伝子組換え）	10.8 mg
添加剤	フェノール	17.1 mg
	濃グリセリン	59.1 mg
	酢酸亜鉛（亜鉛含量として）	165 μg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量

注）インスリン デグルデクの1単位は6nmolに相当する。

インスリン デグルデク及びリラグルチドは出芽酵母を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

識別（注入ボタンの色）	ルビンピンク
剤形・性状	注射剤 本剤は無色澄明の液である。
pH	7.90～8.40
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約1

4. 効能又は効果
インスリン療法が適応となる2型糖尿病

5. 効能又は効果に関連する注意
本剤は食事療法・運動療法に加え、糖尿病用薬による治療で効果不十分な場合に使用を検討すること。［17.1参照］

6. 用法及び用量
通常、成人では、初期は1日1回10ドーズ（インスリン デグルデク/リラグルチドとして10単位/0.36 mg）を皮下注射する。投与量は患者の状態に応じて適宜増減するが、1日50ドーズ（インスリン デグルデク/リラグルチドとして50単位/1.8 mg）を超えないこと。注射時刻は原則として毎日一定とする。なお、本剤の用量単位である1ドーズには、インスリン デグルデク1単位及びリラグルチド0.036 mgが含まれる。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 本剤はインスリン デグルデクとリラグルチドを配合した製剤であるため、投与量は慎重に決定すること。なお、本剤は1～50ドーズの投与量を1ドーズ刻みで調節可能である。
7.2 本剤の開始時は、以下の点に注意すること［17.1参照］
1) インスリン製剤（Basalインスリン又は混合型/配合溶解インスリン）以外の糖尿病用薬による治療で効果不十分な場合
・患者の状態に応じて、低用量（10ドーズ未満）からの投与も考慮するなど、慎重に投与を開始すること。
・GLP-1受容体作動薬による治療で効果不十分な場合に本剤を投与するにあたっては、前治療のGLP-1受容体作動薬の投与を中止し、本剤と併用しないこと。週1回投与などの持続性GLP-1受容体作動薬による治療から本剤に切り替える場合は、その作用持続性を考慮し、次回に予定していた投与タイミングから本剤の投与を開始すること。
2) インスリン製剤（Basalインスリン又は混合型/配合溶解インスリン）による治療で効果不十分な場合
・開始用量は、通常1日1回10ドーズであるが、前治療のインスリン投与量や患者の状態に応じて、1日1回16ドーズ（インスリン デグルデク/リラグルチドとして16単位/0.58 mg）までの範囲で増減できる。
・本剤の投与にあたっては、前治療のインスリン製剤（Basalインスリン又は混合型/配合溶解インスリン）の投与を中止し、本剤と併用しないこと。
7.3 本剤の1日用量として50ドーズを超える用量が必要な場合は、他の糖尿病用薬への切り替えを検討すること。
7.4 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、その次の投与は8時間以上あけてから行い、その後は通常の注射時刻に投与するよう指導すること。

8. 重要な基本的注意
8.1 投与する場合には、血糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3～4ヵ月間投与して効果が不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。
8.2 本剤の投与開始時及びその後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。特に、高用量のインスリン製剤（Basalインスリン又は混合型/配合溶解インスリン）を投与している患者が本剤に切り替える場合は、血糖コントロールが一時的に悪化する可能性があることから、注意すること。
8.3 低血糖に関する注意について､その対処法も含め患者及びその家族に十分徹底させること。［9.1.4、

11.1.1参照］

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

8.5 急性膵炎の初期症状（嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等）があらわれた場合は、使用を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること。［9.1.2、11.1.3参照］

8.6 胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性を考慮し、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮する等、慎重に対応すること。［9.1.2、11.1.3参照］

8.7 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適切な処置を行うこと。

8.8 本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。［15.2.1参照］

8.9 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害（主として有痛性）があらわれることがあるので注意すること。

8.10 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。

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

8.11 本剤の有効成分の一つであるリラグルチドとDPP-4阻害薬はいずれもGLP-1受容体を介した血糖降下作用を有している。リラグルチドとDPP-4阻害薬を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

8.12 本剤と他の糖尿病用注射剤を取り違えないよう、毎回注射する前に本剤のラベルを確認するよう十分指導すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者

腸閉塞を起こすおそれがある。［11.1.4参照］

9.1.2 膵炎の既往歴のある患者

［8.5、8.6、11.1.3参照］

9.1.3 糖尿病胃不全麻痺、炎症性腸疾患等の胃腸障害のある患者

十分な使用経験がなく胃腸障害の症状が悪化するおそれがある。

9.1.4 低血糖を起こすおそれがある以下の患者又は状態

・下痢、嘔吐等の胃腸障害
・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
・激しい筋肉運動
・過度のアルコール摂取者

［8.3、11.1.1参照］

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者

低血糖を起こすおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者

低血糖を起こすおそれがある。

9.5 妊婦

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。

リラグルチドの生殖発生毒性試験で、ラットにおいてリラグルチドの最大推奨臨床用量である1.8 mgの約18.3倍の曝露量に相当する1.0mg/kg/日で早期胚死亡の増加、ウサギにおいてリラグルチドの最大推奨臨床用量である1.8 mgの約0.76倍の曝露量に相当する0.05mg/kg/日で母動物の摂餌量減少に起因するものと推測される胎児の軽度の骨格異常が認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

ラットでは乳汁中への移行がインスリン デグルデク及びリラグルチドにて報告されている。ヒトでの乳汁移行に関するデータ及びヒトの哺乳中の児への影響に関するデータはない。

9.7 小児等

18歳未満の患者を対象とした臨床試験は本剤では実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド薬 スルホニルウレア薬 速効型インスリン 分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害薬 チアゾリジン薬 DPP-4 阻害薬 SGLT-2 阻害薬　等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること［11.1.1参照］。特に、スルホニルウレア薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、スルホニルウレア薬の減量を検討すること。	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		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		アドレナリンによる低血糖からの回

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アテノロール ピンドロール		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 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	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾロン トリアムシノロン		糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
ACTH テトラコサクチド酢酸塩		副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ナトリウム水和物		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 メテノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状［11.1.1 参照］、又は減弱による高血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明
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		インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖（頻度不明）

脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、視覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害（意識混濁、昏睡）等があらわれることがある。無処置の状態で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、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。

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

ゴンを筋肉内に投与する等適切な処置を行うこと。本剤の作用は持続的であるため、回復が遅延するおそれがある。低血糖は臨床的に回復した場合にも再発することがあるので継続的に観察すること。［2.2、8.3、9.1.4、10.2、17.1参照］

11.1.2 アナフィラキシーショック（頻度不明）

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

11.1.3 膵炎（頻度不明）

嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること。また、急性膵炎と診断された場合は、本剤の投与を中止し、再投与は行わないこと。なおリラグルチドでは、海外にて、非常にまれであるが壊死性膵炎の報告がある。

11.1.4 腸閉塞（頻度不明）

高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止すること。［9.1.1参照］

11.2 その他の副作用

	副作用発現頻度		
	5%以上	0.8~5%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害			貧血
免疫系障害			過敏症
内分泌障害			甲状腺腫瘤
代謝及び栄養障害		食欲減退	脱水、高脂血症
神経系障害			頭痛、浮動性めまい、感覚鈍麻、味覚異常
眼障害		糖尿病性網膜症	
心臓障害			心拍数増加[注)]、心室性期外収縮
血管障害			高血圧
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			咳嗽
胃腸障害	便秘	悪心、下痢、腹部不快感、嘔吐、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、胃炎、消化不良	腹痛、鼓張、おくび
肝胆道系障害			肝機能異常（AST、ALTの上昇 等）
皮膚及び皮下組織障害			じん麻疹、そう痒症、発疹、リポジストロフィー（皮下脂肪の萎縮･肥厚等）
全身障害及び投与部位の状態		注射部位反応	倦怠感、胸痛、浮腫、疲労
臨床検査		体重増加、膵酵素（リパーゼ、アミラーゼ） 増加、遊離脂肪酸減少、血中プロインスリン減少、インスリンCペプチド減少	体重減少、血中ケトン体増加

注) 心拍数の増加が持続的にみられた場合には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 投与時

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

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

(3) 1本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

14.1.2 投与部位

皮下注射は、腹部、大腿、上腕に行う。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。

14.1.3 投与経路

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

14.1.4 その他

(1) 本剤と他の薬剤を混合しないこと。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。

(2) 注射後注射針を廃棄すること。注射針は毎回新しいものを、必ず注射直前に取り付けること。

(3) カートリッジに薬液を補充してはならない。

(4) カートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。

(5) 液に濁りが生じたり、変色している場合は、使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 インスリン製剤又は経口糖尿病薬の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある[1)]。

15.1.2 本剤とピオグリタゾンを併用する場合には、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。ピオグリタゾンをインスリンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。

15.1.3 本剤とワルファリンを併用する場合には、PT-INR等のモニタリングの実施等を考慮すること。GLP-1受容体作動薬とワルファリンとの併用時にPT-INR増加の報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 リラグルチドのラット及びマウスにおける2年間がん原性試験において、非致死性の甲状腺C細胞腫瘍が認められた。甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症2型の家族歴のある患者に対する、リラグルチドの安全性は確立していない。［8.8参照］

16 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人における単回投与後の薬物動態

外国人健康成人男性（24例）を対象に、本剤を17ドーズ単回投与したときの薬物動態パラメータを検討した結果、C_{max}及びAUC_{inf}（幾何平均）は、インスリン デグルデクで1.339 nmol/L及び50.231 nmol・h/L、リラグルチドで3.943 nmol/L及び136.859 nmol・h/L、であった[2)]（外国人データ）。

16.1.2 日本人被験者における母集団薬物動態解析

日本人2型糖尿病患者を対象とした第III相臨床試験から得られた血中濃度データ（インスリン デグルデク：546例、3098点の濃度データ、リラグルチド：547例、3140点の濃度データ）を用いて構築した母集団薬物動態モデルに基づき、薬物動態パラメータを推定した結果、本剤を平均投与量である28.1ドーズ投与したときの定常状態におけるC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24h}$（幾何平均値）は、インスリン デグルデクで3.670

nmol/L及び75 nmol・h/L、リラグルチドで12.010 nmol/L及び258 nmol・h/Lと推定された[3]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害被験者における薬物動態

(1) インスリン デグルデク

腎機能障害の程度の異なる被験者〔クレアチニンクリアランス（CCr）に基づく分類〕にインスリン デグルデク 0.4 単位/kg を単回投与したときの薬物動態の比較結果は、以下のとおりであった[4]（外国人データ）。

腎機能	$AUC_{0\text{-}120h}$比 [90%信頼区間]	C_{max}比 [90%信頼区間]
軽度/正常 （軽度：CCr 50 以上～80 mL/min 以下）	1.12 [0.77;1.63]	1.14 [0.81; 1.61]
中等度/正常 （中等度：CCr 30 以上～50 mL/min 未満）	1.12 [0.78;1.60]	1.06 [0.76; 1.49]
重度/正常 （重度：CCr 30 mL/min 未満）	1.20 [0.83;1.74]	1.23 [0.87; 1.73]
末期注)/正常 （末期：血液透析を必要とする患者）	1.02 [0.74;1.40]	1.05 [0.75; 1.46]

注) 末期腎疾患を有する患者については、投与後 68 時間までの測定に基づき算出した $AUC_{0\text{-}\infty}$

正常：N=6、軽度：N=6、中等度:：N=6、重度：N=6、末期：N=6

(2) リラグルチド

腎機能障害の程度の異なる被験者〔クレアチニンクリアランス（CCr）に基づく分類〕にリラグルチド 0.75mg を単回投与したときの薬物動態の比較検討結果は、以下のとおりであった[5]（外国人データ）。

腎機能	$AUC_{0\text{-}inf}$比 [90%信頼区間]	C_{max}比 [90%信頼区間]
軽度/正常 （軽度：CCr 50 超～80 mL/min 以下）	0.67 [0.54; 0.85]	0.75 [0.57; 0.98]
中等度/正常 （中等度：CCr 30 超～50 mL/min 以下）	0.86 [0.70; 1.07]	0.96 [0.74; 1.23]
重度/正常 （重度：CCr 30 mL/min 以下）	0.73 [0.57; 0.94]	0.77 [0.57; 1.03]
末期/正常 （末期：血液透析を必要とする患者）	0.74 [0.56; 0.97]	0.92 [0.67; 1.27]

正常：N=6、軽度：N=6、中等度：N=7、重度：N=5、末期：N=6

比の推定値及び 90%信頼区間は、年齢及び体重で調整した。

16.6.2 肝機能障害被験者における薬物動態

(1) インスリン デグルデク

肝機能障害の程度の異なる被験者（Child-Pugh scores に基づく分類）にインスリン デグルデク 0.4 単位/kg を単回投与したときの薬物動態の比較結果は、以下のとおりであった[6]（外国人データ）。

肝機能	$AUC_{0\text{-}120h}$比 [90%信頼区間]	C_{max}比 [90%信頼区間]
軽度/正常 〔軽度：Child-Pugh Grade A (5～6 ポイント)〕	0.95 [0.77;1.16]	0.90 [0.67; 1.20]
中等度/正常 〔中等度：Child-Pugh Grade B (7～9 ポイント)〕	1.00 [0.82;1.22]	0.77 [0.58; 1.03]
重度/正常 〔重度：Child-Pugh Grade C (10～15 ポイント)〕	0.92 [0.74;1.14]	0.75 [0.55; 1.02]

正常：N=6、軽度：N=6、中等度：N=6、重度：N=6

(2) リラグルチド

肝機能障害の程度の異なる被験者（Child-Pugh scores に基づく分類）にリラグルチド 0.75mg を単回投与したときの薬物動態の比較結果は、以下のとおりであった[7]（外国人データ）。

肝機能	$AUC_{0\text{-}inf}$比 [90%信頼区間]	C_{max}比 [90%信頼区間]
軽度/正常 〔軽度：Child-Pugh Grade A (5～6 ポイント)〕	0.77 [0.53; 1.11]	0.89 [0.65; 1.21]
中等度/正常 〔中等度：Child-Pugh Grade B (7～9 ポイント)〕	0.87 [0.60; 1.25]	0.80 [0.59; 1.09]
重度/正常 〔重度：Child-Pugh Grade C (10～15 ポイント)〕	0.56 [0.39; 0.81]	0.71 [0.52; 0.97]

正常：N=6、軽度：N=6、中等度：N=6、重度：N=6

比の推定値及び 90%信頼区間は、年齢、性及び体重で調整した。

16.7 薬物相互作用

本剤及びインスリン デグルデクの薬物相互作用の検討は実施していない。

リラグルチドの経口剤との薬物動態学的薬物相互作用は、リラグルチド1.8mg又はプラセボ反復投与後の定常状態において、パラセタモール、アトルバスタチン、グリセオフルビン、リシノプリル及びジゴキシンの単回投与後の薬物動態を比較し検討した。また、経口避妊薬中のエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルについても同様に検討した。両試験の結果を以下に示す（外国人データ）。

経口薬	投与量	N	$AUC_{0\text{-}\infty}$比 [90%信頼区間]	C_{max}比 [90%信頼区間]	t_{max}差 (h) [90%信頼区間]
ﾊﾟﾗｾﾀﾓｰﾙ	1.0g	18	1.04[0.97;1.10]	0.69[0.56;0.85]	0.25[0.00;1.54]
ｱﾄﾙﾊﾞｽﾀﾁﾝ	40mg	42	0.95[0.89;1.01]	0.62[0.53;0.72]	1.25[1.00;1.50]
ｸﾞﾘｾｵﾌﾙﾋﾞﾝ	500mg	22	1.10[1.01;1.19]	1.37[1.24;1.51]	0.00[-7.00;2.00]
ﾘｼﾉﾌﾟﾘﾙ	20mg	40	0.85[0.75;0.97]	0.73[0.63;0.85]	2.00[2.00;3.00]
ｼﾞｺﾞｷｼﾝ	1mg	27	0.84[0.72;0.98][注]	0.69[0.60;0.79]	1.125[0.50;1.25]
ｴﾁﾆﾙｴｽﾄﾗｼﾞｵｰﾙ	0.03mg	21	1.06[0.99;1.13]	0.88[0.79;0.97]	1.50[1.00;2.50]
ﾚﾎﾞﾉﾙｹﾞｽﾄﾚﾙ	0.15mg	14	1.18[1.04;1.34]	0.87[0.75;1.00]	1.50[0.50;2.00]

注) $AUC_{0\text{-}72h}$、比：リラグルチド/プラセボ、差：リラグルチドープラセボ

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 インスリンによる治療を実施中の2型糖尿病患者におけるインスリン デグルデクとの比較試験（国内第III相試験）

経口糖尿病薬とインスリン製剤（Basalインスリン又は混合型/配合溶解インスリンのいずれか1剤を使用、1日投与量は20単位以上50単位以下）による治療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210例（本剤群：105例、インスリン デグルデク群：105例）を対象とし、26週間投与試験を実施した。本剤及びインスリン デグルデクは、メトホルミンの併用下で1日1回投与した。本剤及びインスリン デグルデクの推奨開始用量は10ドーズ及び10単位とし、低血糖又は高血糖の発現リスクを含めた各被験者の安全性を考慮し、16ドーズ及び16単位まで選択可能とした。投与期間中、本剤及びインスリン デグルデクの投与量は平均朝食前血糖値（血糖自己測定）に基づき、1週間に2回の頻度（1回の増減幅は+2から－2ドーズ及び+2から－2単位）で継続的に調節した。本剤及びインスリン デグルデクの最高用量は50ドーズ及び50単位とした。投与後26週の平均投与量は、本剤群で37.6ドーズ（用量範囲：10～50ドーズ）、インスリン デグルデク群で41.2単位（用量範囲：10～50単位）であった。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 デグルデクに対する優越性が検証された（$p<0.0001$）。空腹時血糖値（FPG）の低下量は両群で同程度であった。26週間の低血糖（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）及び夜間低血糖（低血糖のうち00：01から05：59に発現したもの）の患者あたりの年間発現件数は、両群で同程度であった。

[7.2、11.1.1参照]

	本剤 (N=105)		ｲﾝｽﾘﾝ ﾃﾞｸﾞﾙﾃﾞｸ (N=105)		差（本剤－ｲﾝｽﾘﾝ ﾃﾞｸﾞﾙﾃﾞｸ）の推定値 [95%信頼区間]
	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	投与終了時	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	投与終了時	
	変化量		変化量		
HbA1c (%)	8.61 ±0.88	6.66 ±0.80	8.56 ±0.80	7.91 ±1.05	-1.28 [-1.50;-1.06]
	-1.95±1.01		-0.65±0.98		
FPG (mg/dL)	161.31 ±46.95	110.71 ±41.09	155.62 ±45.37	114.36 ±33.69	-4.59 [-14.62;5.44]
	-0.60 ±57.16		-41.26 ±48.29		
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(%)					
低血糖[注1]	2.28 (28.6%)		2.09 (30.5%)		-
夜間低血糖[注2]	0.48 (7.6 %)		0.36 (9.5%)		-

HbA1c及びFPG：Mean±SD
注1）低血糖：血糖値（血漿）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。
注2）夜間低血糖：注1で定義した低血糖のうち00：01から05：59に発現したもの。

17.1.2 経口糖尿病薬単剤で治療中の2型糖尿病患者におけるインスリン デグルデク及びリラグルチドとの比較試験（国内第III相試験）

経口糖尿病薬単剤による治療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819例（本剤群：275例、インスリン デグルデク群：271例、リラグルチド群：273例）を対象とし、52週間投与試験を実施した。本剤、インスリン デグルデク及びリラグルチドは、経口糖尿病薬（メトホルミン、α-グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン薬、スルホニルウレア薬、SGLT-2阻害薬又は速効型インスリン分泌促進薬）の併用下で1日1回投与した。本剤及びインスリン デグルデクの推奨開始用量は10ドーズ及び10単位とした。投与期間中、本剤及びインスリン デグルデクの投与量は平均朝食前血糖値（血糖自己測定）に基づき、1週間に2回の頻度（1回の増減幅は+2から－2ドーズ及び2から－2単位）で継続的に調節した。本剤の最高用量は50ドーズとし、インスリン デグルデクは最高用量を設定しなかった。リラグルチドは0.3 mgから開始し、1週間の間隔で0.3 mgずつ漸増し、1.8 mgまで増量した。投与後52週の平均投与量は、本剤群で27.7ドーズ（用量範囲：3.7～50.0ドーズ）、インスリン デグルデク群で34.8単位（用量範囲：0～186.0単位）であった。HbA1cを指標とした血糖コントロールについて、本剤のリラグルチドに対する優越性（p<0.0001）及びインスリン デグルデクに対する非劣性（非劣性マージン：0.3%）が検証された。本剤群の空腹時血糖値（FPG）の低下量は、インスリン デグルデク群と同程度であり、リラグルチド群と比較して大きかった。本剤群における52週間の低血糖（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）及び夜間低血糖（低血糖のうち00：01から05：59に発現したもの）の患者あたりの年間発現件数は、インスリン デグルデク群と比較して少なく、リラグルチド群と比較して多かった。［7.2、11.1.1参照］

	本剤 (N=275)		ｲﾝｽﾘﾝ ﾃﾞｸﾞﾙﾃﾞｸ (N=271)		ﾘﾗｸﾞﾙﾁﾄﾞ (N=273)		差の推定値 [95%信頼区間]	
	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	投与終了時	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	投与終了時	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	投与終了時	本剤－ｲﾝｽﾘﾝ ﾃﾞｸﾞﾙﾃﾞｸ	本剤－ﾘﾗｸﾞﾙﾁﾄﾞ
	変化量		変化量		変化量			
HbA1c (%)	8.52 ±1.12	6.10 ±0.72	8.53 ±1.05	6.73 ±0.79	8.32 ±0.99	6.52 ±0.86	-0.63 [-0.75;-0.52]	-0.48 [-0.60;-0.37]
	-2.42±1.04		-1.80±1.02		-1.80±0.92			
FPG (mg/dL)	178.68 ±42.99	105.08 ±26.76	179.94 ±42.25	108.39 ±30.00	175.40 ±39.79	128.36 ±28.71	-3.04 [-7.55;1.46]	23.90 [-28.40;-19.39]
	-73.60±44.58		-71.55±46.05		-47.14±35.12			
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(%)								
低血糖[注1]	1.74 (38.5%)		3.32 (54.6%)		0.05 (2.2%)		-	-
夜間低血糖[注2]	0.25 (9.8 %)		0.50 (16.6%)		0 (0%)		-	-

HbA1c及びFPG：Mean±SD
注1）低血糖：血糖値（血漿）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。
注2）夜間低血糖：注1で定義した低血糖のうち00：01から05：59に発現したもの。

18 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、血糖コントロールを改善する作用機序を有するインスリン デグルデク及びリラグルチドの配合剤である。

(1) インスリン デグルデク

インスリン デグルデクは、製剤中では可溶性のダイヘキサマーとして存在するが、投与後､皮下組織において会合して、可溶性で安定なマルチヘキサマーを形成し、一時的に注射部皮下組織にとどまる。インスリン デグルデクモノマーはマルチヘキサマーから徐々に解離するため、投与部位から緩徐にかつ持続的に血中に吸収され、長い作用持続時間をもたらす。さらに、皮下注射部位及び血中で脂肪酸側鎖を介してアルブミンと結合し、作用の持続化に寄与する[8)]。インスリン デグルデクの主な薬理作用は、グルコース代謝の調節である。インスリン デグルデクを含むインスリンは、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。

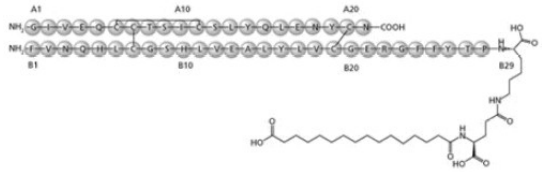
(2) リラグルチド

生体で分泌されるインクレチンホルモンであるGLP-1は、グルコース濃度依存的に膵β細胞からインスリンを分泌させる[9),10)]。リラグルチドはヒトGLP-1アナログで、GLP-1受容体を介して作用することにより、cAMPを増加させ、グルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進させる。さらにグルコース濃度依存的にグルカゴン分泌を抑制する[11)]。

リラグルチドは自己会合により緩徐に吸収されること、アルブミンと結合して代謝酵素（DPP-4及び中性エンドペプチダーゼ）に対する安定性を示すことで、作用が持続する。

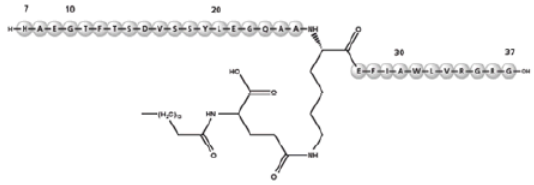
19. 有効成分に関する理化学的知見

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



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

一般名: リラグルチド(遺伝子組換え) [命名法: JAN]
Liraglutide (Genetical Recombination)
[命名法: JAN]
分子式: $C_{172}H_{265}N_{43}O_{51}$
分子量: 3,751.20
構造式:



本質：34番目のリジン残基をアルギニン残基に置換したヒトグルカゴン様ペプチド-1の7-37番目のアミノ酸残基をコードするDNAの発現により組換え体で産生される31個のアミノ酸残基からなるポリペプチドのリジン残基のε-アミノ基にN-パルミトイルグルタミン酸がγ-位で結合した修飾ポリペプチド($C_{172}H_{265}N_{43}O_{51}$；分子量: 3751.20)

20. 取扱い上の注意

20.1 使用中は室温（30℃以下）にキャップ等により遮光して保管し、3週間以内に使用すること。ただし、25℃以下の保管であれば、4週間以内に使用すること。冷蔵庫保管も可能であるが凍結を避けること。
残った場合は廃棄すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

1筒3mL、2本

23. 主要文献

1) Kageyama S. et al.: Endocrinology & Diabetology, 2007; 24: 95-104
2) 社内資料、第I相臨床試験（NN9068-3632）（xxx年xx月xx日承認、CTD 2.7.2.3）
3) 社内資料、第III相臨床試験（NN9068-4183）（xxx年xx月xx日承認、CTD 2.7.2.3及び2.7.6.4）
4) Kiss I. et al. Clin Pharmacokinet. 2014; 53: 175-83
5) 社内資料、ビクトーザ皮下注18㎎第I相臨床試験（NN2211-1329）（2010年1月20日承認、CTD 2.7.6.14）
6) Kupcová V. et al. Clin Drug Investig. 2014; 34:127-33
7) Flint A. Br J Clin Pharmacol. 2010 Dec; 70 (6): 807-14
8) Jonassen I. et al. Pharm Res. 2012; 29, 2104-14
9) Holst J. J.: Annu Rev Physiol. 1997; 59, 257-71
10) Knudsen L. B. et al.: J Med Chem. 2004; 47, 4128-34
11) Degn K. B. et al.: Diabetes. 2004; 53, 1187-94

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノボノルディスクファーマ株式会社ノボケア相談室
〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1
Tel 0120-180363（フリーダイアル）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ノボノルディスクファーマ株式会社
〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1
www.novonordisk.co.jp

ゾルトファイ®、Xultophy®、フレックスタッチ®、FlexTouch®及びペンニードル®はNovo Nordisk A/Sの登録商標です。

1.8.2 「効能又は効果」（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 「効能又は効果」（案）

インスリン療法が適応となる 2 型糖尿病

1.8.2.2 「効能又は効果」（案）の設定根拠

本剤（インスリン デグルデク／リラグルチド：以下、IDegLira）は、持効型溶解インスリンであるインスリン デグルデク（遺伝子組換え）とグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬であるリラグルチド（遺伝子組換え）を固定された配合比率で含有する配合剤である。インスリン デグルデクを有効成分とするトレシーバ®注及びリラグルチドを有効成分とするビクトーザ®皮下注は、本邦においてそれぞれ「インスリン療法が適応となる糖尿病」及び「2 型糖尿病」の効能又は効果で医薬品製造販売承認を取得し販売されている。

IDegLira の「効能又は効果」（案）は日本人 2 型糖尿患者を対象とした 2 つの第 3 相臨床試験〔NN9068-4183 試験（以下、4183 試験）及び NN9068-4184 試験（以下、4184 試験）〕の成績を基に、本邦におけるトレシーバ®注とビクトーザ®皮下注の併用実態、IDegLira の海外での使用実態、ならびに、NN9068-3851 試験（以下、3851 試験）（海外試験）を含む海外第 3 相臨床試験の結果を参考に設定した。

表 1.8.2-1　　日本人患者を対象とした臨床試験

試験番号	試験デザイン及び対象	投与方法	被験者数(最大の解析対象集団)
NN9068-4183	経口糖尿病薬単剤〔メトホルミン、α-グルコシダーゼ阻害薬（α-GI）、チアゾリジン薬（TZD）、スルホニルウレア薬（SU）、ナトリウム-グルコース共輸送体 2 阻害薬（SGLT2 阻害薬）又はグリニドのいずれか〕による治療で十分な血糖コントロールが得られていない日本人 2 型糖尿病患者を対象とした、52 週間、多施設共同、無作為割り付け、3 群並行、非盲検試験。	IDegLira 及びトレシーバ®注：推奨開始用量はそれぞれ 10 ドーズ及び 10 単位。1 日 1 回投与、週 2 回用量調節。IDegLira の最大用量は 50 ドーズ。トレシーバ®注の用量の上限は設けない。 ビクトーザ®皮下注：0.3 mg/日から開始し、1 週間間隔で 0.3 mg ずつ、目標とする 1.8 mg/日まで増量する。 前治療経口糖尿病薬単剤（メトホルミン、α-GI、TZD、SU、SGLT2 阻害薬又はグリニド）併用	819 名 IDegLira：275 名 トレシーバ®注：271 名 ビクトーザ®皮下注：273 名
NN9068-4184	メトホルミン単剤又はメトホルミンと経口糖尿病薬（SU、グリニド、α-GI、SGLT2 阻害薬又は TZD のいずれか）を併用した Basal インスリン又は混合／配合インスリンによる治療で十分な血糖コントロールが得られていない日本人 2 型糖尿病患者を対象とした、26 週間、多施設共同、無作為割り付け、2 群並行、二重盲検、treat-to-target 試験。	IDegLira 及びトレシーバ®注：推奨開始用量はそれぞれ 10 ドーズ及び 10 単位で、16 ドーズ及び 16 単位まで増量することができる。1 日 1 回投与、週 2 回用量調節。最大用量はそれぞれ 50 ドーズ及び 50 単位。メトホルミン併用。	210 名 IDegLira：105 名 トレシーバ®注：105 名

注：IDegLira の用量単位は、臨床試験実施時には「用量ステップ」を用いていたが、申請後「ドーズ」を用いることに変更したため、本 Module では全て「ドーズ」で表記する。

2 つの国内第 3 相試験（4183 試験及び 4184 試験）において、IDegLira はトレシーバ®注及びビクトーザ®皮下注と比較しより良好な血糖コントロールを示し、忍容性は良好であり、安全性プロファイルは市販の各単剤から予測されるものと一致するものであった。また、トレシーバ®注とビクトーザ®皮下注の併用実態、IDegLira の海外での使用実態、ならびに、3851 試験を含む海外第 3 相臨床試験の結果から、IDegLira は 2 型糖尿病患者の幅広い患者層において使用できることが示唆されている。

したがって、IDegLira は、異なるステージの 2 型糖尿病患者、すなわち、糖尿病初期の患者から比較的後期の患者までの幅広い患者層において重要な治療オプションとなり得ると考えられた。

国内臨床試験データ及び海外での使用実態に加え、IDegLira は、インスリンを含有する配合剤であることを踏まえ、「効能又は効果」（案）を「インスリン療法が適応となる 2 型糖尿病」と設定した。

日本人を対象とした 2 つの第 3 相臨床試験、本邦におけるトレシーバ®注とビクトーザ®皮下注の併用実態、ならびに、海外第 3 相試験である 3851 試験を以下に要約する。

1.8.2.2.1　　日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 3 相試験

<u>4183 試験</u>

経口糖尿病薬単剤（メトホルミン、α-GI、TZD、SU、SGLT-2 阻害薬又はグリニドのいずれか）による治療で十分な血糖コントロールが得られていない日本人 2 型糖尿病患者を対象とした、52 週間、3 群並行、非盲検試験。本試験の目的は、IDegLira の成分であるインスリン デグルデク及びリラグルチ

ドをそれぞれ有効成分とするトレシーバ®注（最高用量を設定せず）（以下、本 Module ではトレシーバ®注を IDeg と記載する）及びビクトーザ®皮下注（1.8 mg）（以下、本 Module ではビクトーザ®皮下注をリラグルチドと記載する）との比較により IDegLira の有効性及び安全性を評価することであった。被験者は前治療の経口糖尿病薬（用量は変更せず）の併用下で、IDegLira、IDeg 又はリラグルチドを 1 日 1 回投与した（割り付け比率は 1：1：1）。前治療の経口糖尿病薬による層別割り付けを行った。無作為割り付けされた被験者の約 50%が HbA1c 8.3%超となるようにし、さらに前治療の経口糖尿病薬ごとに、HbA1c 8.3%以下と 8.3%超の被験者数が同数となることを目指した。

本試験の主要仮説は、HbA1c の低下における、IDegLira のリラグルチドに対する優越性及び IDeg に対する非劣性（非劣性マージン：0.3%）であった。

4184 試験

メトホルミン単剤又はメトホルミンと他の経口糖尿病薬（SU、グリニド、α-GI、SGTL-2 阻害薬又は TZD のいずれか）を併用した Basal インスリン又は混合／配合インスリンによる治療で十分な血糖コントロールが得られていない日本人 2 型糖尿病患者を対象とした、26 週間、2 群並行、二重盲検、多施設共同、treat-to-target 試験。本試験の目的は、IDeg（最高用量 50 単位）との比較により IDegLira の有効性及び安全性を評価することであった。被験者はメトホルミンによる治療に加え、IDegLira 又は IDeg の 1 日 1 回投与（割り付け比率は 1：1）を受けた。前治療（メトホルミン＋Basal インスリン、メトホルミン＋Basal インスリン＋その他の経口糖尿病薬、メトホルミン＋混合／配合インスリン、メトホルミン＋混合／配合インスリン＋その他の経口糖尿病薬）による層別割り付けを行った。本試験では、IDegLira の治療効果に対するリラグルチドの寄与を評価するよう、IDeg の最高用量を 50 単位と設定した。したがって、本試験の主要仮説は、HbA1c の低下における IDegLira の IDeg に対する優越性であった。

有効性に関する結果：4183 試験

HbA1c の平均は、ベースラインでは IDegLira 群で 8.52%、IDeg 群で 8.53%、リラグルチド群で 8.32%であり、投与後 52 週には IDegLira 群で 6.10%、IDeg 群で 6.73%、リラグルチド群で 6.52%までそれぞれ低下した。

主要解析の結果、HbA1c の変化量の IDegLira 群と IDeg 群の群差の推定値は−0.63%（95%信頼区間：−0.75; −0.52）、$p < 0.0001$ であり、主要仮説である IDegLira の IDeg に対する非劣性（非劣性マージン：0.3%）が検証された。IDegLira 群とリラグルチド群の群差の推定値は−0.48%（95%信頼区間：−0.60; −0.37）、$p<0.0001$ であり、主要仮説である IDegLira のリラグルチドに対する優越性が検証された。さらに、IDegLira の IDeg に対する優越性が階層的検定で検証された（優越性に対して $p < 0.0001$）。

有効性に関する結果：4184 試験

HbA1c の平均は、ベースラインでは IDegLira 群で 8.61%、IDeg 群で 8.56%であり、投与後 26 週には IDegLira 群で 6.66%、IDeg 群で 7.91%までそれぞれ低下した。

主要解析の結果、ベースラインから投与後 26 週までの HbA1c の変化量の群差（IDegLira 群－IDeg 群）の推定値は−1.28%（95%信頼区間：−1.50; −1.06、$p < 0.0001$）であり、HbA1c の低下は IDeg 群と比較して IDegLira 群で統計的に有意に大きかった。この結果により、IDegLira の IDeg に対する優越性が検証された。

安全性に関する結果：4183 試験及び 4184 試験

日本人 2 型糖尿病患者における IDegLira の安全性は、主に IDeg 及びリラグルチドと比較した IDegLira の臨床的有効性及び安全性を検討した 4183 試験及び 4184 試験（評価資料）に基づき評価した。4183 試験及び 4184 試験の安全性データは Module 2.5.5.1～2.5.5.5 に要約した。

IDegLira の忍容性は良好であった。IDegLira 群における有害事象及び重篤な有害事象を発現した被験者の割合（及び単位時間あたりの発現件数）は IDeg 群及びリラグルチド群と同様であり、予測されないような有害事象及び重篤な有害事象の発現傾向はみられなかった。いずれの試験でも、重篤な有害事象又は重度の有害事象の報告は少なかった（詳細は Module 2.7.4.2.1.2 に示した）。

4183 試験では、「重大な又は血糖値確定低血糖」及び「重大な又は血糖値確定症候性低血糖」の単位時間あたりの発現件数は、IDeg 群と比較して IDegLira 群で統計的に有意に少なかった。重大な又は血糖値確定低血糖の発現件数について、IDegLira の IDeg に対する優越性が検証された。

IDeg 群の用量の上限が 50 単位であった 4184 試験では、これらの低血糖の単位時間あたりの発現件数について、IDegLira 群と IDeg 群の間に統計的な有意差は認められなかった。

また、4183 試験では、これらの低血糖の単位時間あたりの発現件数は、リラグルチド群と比較して IDegLira 群で統計的に有意に多かった。この結果は、GLP-1 受容体作動薬はそのグルコース依存的な作用機序により低血糖のリスクが低く、IDegLira のインスリン成分は低血糖リスクを有しているということから、予測されたものであった。

重大な低血糖は少なかった。2 試験で報告された重大な低血糖は 8 件であり、その内訳は、IDegLira 群で 2 例 2 件（各試験で 1 件）、IDeg 群で 4 例 6 件（いずれも 4183 試験で報告）であった。低血糖の詳細は Module 2.7.4.2.1.18 に示した。

1.8.2.2.2　本邦における IDeg とリラグルチドの併用実態

GLP-1 受容体作動薬を Basal インスリンと併用する治療法は、世界的に標準治療の 1 つとなっており、日本においても、本治療法を導入する患者の割合は年々増加している。

この傾向はリラグルチドのみに限定しても同様に認められる。IDeg とリラグルチドを併用する場合、併用前に Basal インスリンによる治療を行っていた患者が比較的多くみられた。しかしながら、本治療を導入する患者層は様々で、GLP-1 受容体作動薬や経口糖尿病薬による治療を実施中の患者、あるい

は糖尿病用薬を使用していない患者が、IDeg とリラグルチドの併用療法に移行していることを支持する使用実態も認められた。このことから、日本の実臨床において、糖尿病初期の患者から比較的後期の患者まで、IDeg とリラグルチドの併用を導入する患者層は幅広いと考えられた。

IDeg とリラグルチドの併用を含む Basal インスリンと GLP-1 受容体作動薬の併用に関する詳細は Module 2.5.1.3.1 に示した。

なお、IDegLira が既に市販されている欧米の実臨床データも、上述の日本における IDeg とリラグルチドの併用実態を支持するものであり、IDegLira は異なるステージの 2 型糖尿病患者（Basal インスリン、GLP-1 受容体作動薬、Basal インスリンと GLP-1 受容体作動薬の併用、インスリン頻回注射療法、注射剤以外の治療）で使用されている。実臨床データに関する詳細は Module 2.5.1.3.2 に示した。

1.8.2.2.3　　非日本人患者を対象とし GLP-1 受容体作動薬からの切り替えを検討した第 3 相試験

GLP-1 受容体作動薬による治療を実施中の日本人患者を対象とした IDegLira の有効性及び安全性を検討した臨床試験はない。しかしながら、GLP-1 受容体作動薬と経口糖尿病用薬と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外国人 2 型糖尿病患者を対象とした第 3 相試験（3851 試験）の結果から、GLP-1 受容体作動薬から IDegLira への治療への切り替えは、日本人患者においても有効かつ安全性に問題はないと考えられる。

海外で実施した 3851 試験は、GLP-1 受容体作動薬と経口糖尿病薬の併用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、IDegLira の血糖コントロールにおける有効性を GLP-1 受容体作動薬（前治療から継続投与）と比較する、26 週間、無作為割り付け、並行群間、非盲検、多施設共同、国際共同、treat-to-target 試験であった。本試験の主要目的は、メトホルミン±ピオグリタゾン±SU 併用下での GLP-1 受容体作動薬による治療で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た、血糖コントロールにおける IDegLira の GLP-1 受容体作動薬（前治療から継続投与）に対する優越性を検証することであった。本試験の IDegLira の推奨開始用量は 16 ドーズ（インスリン デグルデク 16 単位、リラグルチド 0.6 mg）であった

試験の結果、HbA1c のベースラインから投与後 26 週までの低下量について、IDegLira の GLP-1 受容体作動薬（前治療から継続投与）に対する優越性が検証された。この所見を裏付けるように、GLP-1 受容体作動薬と比較して IDegLira による治療で、他の血糖コントロールの指標（空腹時血糖値、9 点血糖値プロファイルの平均）についても統計的に有意な改善が認められた。（Module 2.7.3.3.2.3）

1.8.3 「用法及び用量」（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 「用法及び用量」（案）

通常、成人では、初期は 1 日 1 回 10 ドーズ（インスリン デグルデク/リラグルチドとして 10 単位/0.36 mg）を皮下注射する。投与量は患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日 50 ドーズ（インスリン デグルデク/リラグルチドとして 50 単位/1.8 mg）を超えないこと。注射時刻は原則として毎日一定とする。なお、本剤の用量単位である 1 ドーズには、インスリン デグルデク 1 単位及びリラグルチド 0.036 mg が含まれる。

1.8.3.2 「用法及び用量」（案）の設定根拠

トレシーバ®注及びビクトーザ®皮下注の既承認用法・用量における初期用量、国内第 3 相臨床試験の治験実施計画書での設定及びその試験結果を踏まえ、IDegLira の初期用量は「10 ドーズ」とすることが適切と考えられる。

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 3 相臨床試験（4183 試験及び 4184 試験）では、IDegLira の推奨開始用量は、既承認用法・用量における開始用量（0.3 mg）とほぼ同等のリラグルチドが含まれる 10 ドーズ（インスリン デグルデク：10 単位、リラグルチド：0.36 mg に相当）とした。これらの試験では、投与初期に血糖コントロールの改善がみられ、また、投与初期における低血糖及び胃腸障害の有害事象の発現状況に基づき、安全性に問題は認められなかった。これらのことを踏まえ、IDegLira の初期用量は「10 ドーズ」とすることが適切と考えられる。しかしながら、患者によっては 10 ドーズより高い又は低い用量で投与を開始することが必要な場合もあるため、IDegLira の開始用量は患者の状態に応じて調節すべきである。4183 試験では、一部の被験者が IDegLira の投与を低用量（10 ドーズ未満）で開始しており、当該被験者のデータに基づくと、開始用量（10 ドーズ未満、10 ドーズ以上）にかかわらず同程度の良好な血糖コントロールが得られており、低用量で IDegLira を開始することに対する懸念は認められなかった。一方、開始用量を 16 ドーズまで選択可能とした 4184 試験では、10 ドーズを超える用量で IDegLira の投与を開始しても、低血糖及び胃腸障害の有害事象の発現状況に基づく安全性に問題はなく、良好な血糖コントロールが得られた。

IDegLira は、Basal インスリン製剤と同様の用量調節法を用いて用量を調節する製剤であるため、IDegLira の用量調節については、「投与量は患者の状態に応じて適宜増減する」が適切と考える。

IDegLira の投与においては、Basal インスリンによる治療の導入でも推奨されているように、個々の患者の状態及び安全性を考慮し、低用量（10 ドーズ未満）からの開始の検討が必要なケースがある。また、特に Basal インスリン及び混合／配合インスリンによる治療を実施中の 2 型糖尿病患者においては、前治療のインスリン用量及び血糖コントロール（空腹時血糖値又は HbA1c）を考慮し、10 ドーズを超える用量での IDegLira の投与開始が検討されるべきである。このことから、低用量及び高用量での投与開始に関するガイダンスを「用法及び用量に関連する注意」に記載することが適切と考える。IDegLira は個々の患者の必要量に応じて用量を調節する製剤であるため、IDegLira を低用量（前治療の

インスリンや GLP-1 受容体作動薬の用量よりも低い用量）で開始しても、血糖コントロールが不安定になることはないと考えられる。これは、IDegLira の臨床試験結果から、IDegLira の治療へ切り替えた患者において、空腹時血糖値の変動は一時的であること及び高血糖で投与を中止した被験者が非常に少なかったことに裏付けられている。10 ドーズより高用量又は低用量を開始用量とする場合のガイダンスとして「用法及び用量に関連する注意 7.2」を設定した（1.8.4 項参照）。

また、IDegLira の最高用量は 50 ドーズ（インスリン デグルデク：50 単位、リラグルチド：1.8 mg）とする。

1.8.4　「使用上の注意」／「取扱上の注意」（案）及びその設定根拠

本剤の使用上の注意／取扱上の注意（案）は、非臨床試験及び評価資料とした臨床試験、企業中核データシート（Company Core Data Sheet；CCDS）医薬品リスク管理計画書（RMP）（案）（Module 1.11）、国内で承認されている他の GLP-1 受容体作動薬及び Basal インスリン製剤の使用上の注意、ならびに、「医療用医薬品添付文書等の記載要領について（2017 年年 6 月 8 日付、薬生発 0608 第 1 号、厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）」及び「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について（2017 年 6 月 8 日付、薬生安発 0608 第 1 号、厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知」を踏まえて設定した。

使用上の注意／取扱上の注意（案）	設定根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2.2 低血糖症状を呈している患者［11.1.1 参照］ 2.3 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、1 型糖尿病患者［インスリンのみを含有する製剤による速やかな治療が必須となるので、本剤を投与すべきでない］ 2.4 重症感染症、手術等の緊急の場合［インスリンのみを含有する製剤による血糖管理が望まれるので、本剤の投与は適さない］	2.1 CCDS, 4.1 “Contraindications”ならびに他のインスリン製剤及び GLP-1 受容体作動薬の禁忌に基づき設定した。 2.2 他のインスリン製剤の禁忌に基づき設定した。 2.3 これらの状態にある患者はインスリンのみを含有する製剤による治療が必須であり、CCDS 4.3 “Warnings and precautions for use” 及び他の GLP-1 受容体作動薬の禁忌に基づき設定した。 2.4 これらの状態にある患者はインスリンのみを含有する製剤による治療が必須であり、他の GLP-1 受容体作動薬の禁忌に基づき設定した。
5. 効能又は効果に関連する注意 本剤は食事療法・運動療法に加え、糖尿病用薬による治療で効果不十分な場合に使用を検討すること。［17.1 参照］	国内第 3 相臨床試験では、食事療法・運動療法に加え、糖尿病治療薬で効果不十分な患者を対象としたことから、設定した。
7. 用法及び用量に関連する注意 7.1 本剤はインスリン デグルデクとリラグルチドを配合した製剤であるため、投与量は慎重に決定すること。なお、本剤は 1～50 ドーズの投与量を 1 ドーズ刻みで調節可能である。 7.2 本剤の開始時は、以下の点に注意すること［17.1 参照］ 1) インスリン製剤（Basal インスリン又は混合型/配合溶解インス	7.1 本剤の投与における基本的注意を設定した。 7.2 1) 国内及び海外第 3 相臨床試験（4183 試験及び 3851 試験）の成績に基づき、インスリン未治療の糖尿病用薬（経口糖尿病薬、GLP-1 受容体作動薬）で効果不十

使用上の注意／取扱上の注意（案）	設定根拠
リン）以外の糖尿病用薬による治療で効果不十分な場合 ・患者の状態に応じて、低用量（10 ドーズ未満）からの投与も考慮するなど、慎重に投与を開始すること。 ・GLP-1 受容体作動薬による治療で効果不十分な場合に本剤を投与するにあたっては、前治療の GLP-1 受容体作動薬の投与を中止し、本剤と併用しないこと。週 1 回投与などの持続性 GLP-1 受容体作動薬による治療から本剤に切り替える場合は、その作用持続性を考慮し、次回に予定していた投与タイミングから本剤の投与を開始すること。 2) インスリン製剤（Basal インスリン又は混合型/配合溶解インスリン）による治療で効果不十分な場合 ・開始用量は、通常 1 日 1 回 10 ドーズであるが、前治療のインスリン投与量や患者の状態に応じて、1 日 1 回 16 ドーズ（インスリン デグルデク/リラグルチドとして 16 単位/0.58 mg）までの範囲で増減できる。 ・本剤の投与にあたっては、前治療のインスリン製剤（Basal インスリン又は混合型/配合溶解インスリン）の投与を中止し、本剤と併用しないこと。 7.3 本剤の 1 日用量として 50 ドーズを超える用量が必要な場合は、他の糖尿病用薬への切り替えを検討すること。 7.4 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、その次の投与は 8 時間以上あけてから行い、その後は通常の注射時刻に投与するよう指導すること。	分な 2 型糖尿病患者における用法及び用量に関連する注意を設定した 2) 国内第 3 相臨床試験（4184 試験）の成績に基づき、インスリン治療中の 2 型糖尿病患者における用法及び用量に関連する注意を設定した 7.3 最大用量（50 ドーズ）を投与しても効果不十分な場合の注意喚起することが適切であると考え、設定した。 7.4 トレシーバ®注の添付文書の記載と同様に、投与を忘れた場合のガイダンスを設定した。
8. 重要な基本的注意 8.1 投与する場合には、血糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3～4 ヵ月間投与して効果が不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。 8.2 本剤の投与開始時及びその後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。特に、高用量のインスリン製剤（Basal インスリン又は混合型/配合溶解インスリン）を投与している患者が本剤に切り替える場合は、血糖コントロールが一時的に悪化する可能性があることから、注意すること。 8.3 低血糖に関する注意について､その対処法も含め患者及びその家族に十分徹底させること。［9.1.4、11.1.1 参照］ 8.4 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。［11.1.1 参照］	8.1，8.5，8.6，8.8，8.11 他の GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意に共通の事項であるため、同様に設定した。 8.2 他のインスリン製剤（Basal インスリン又は混合型/配合型インスリン）から本剤への切り替え時の開始用量が他のインスリン製剤と同用量ではない場合もあることから設定した。 8.3，8.4，8.10，8.12 他のインスリン製剤の使用上の注意に共通の事項であるため、同様に設定した。 8.7 肝機能障害は本剤の臨床プロ

使用上の注意／取扱上の注意（案）	設定根拠
8.5 急性膵炎の初期症状（嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等）があらわれた場合は、使用を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること。［9.1.2、11.1.3 参照］ 8.6 胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性を考慮し、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮する等、慎重に対応すること。［9.1.2、11.1.3 参照］ 8.7 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適切な処置を行うこと。 8.8 本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。［15.2.1 参照］ 8.9 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害（主として有痛性）があらわれることがあるので注意すること。 8.10 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。 ・投与法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。 ・全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。 ・添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。 8.11 本剤の有効成分の一つであるリラグルチドと DPP-4 阻害薬はいずれも GLP-1 受容体を介した血糖降下作用を有している。リラグルチドと DPP-4 阻害薬を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。 8.12 本剤と他の糖尿病用注射剤を取り違えないよう、毎回注射する前に本剤のラベルを確認するよう十分指導すること。	グラムでは認められていないが、インスリン製剤では副作用として報告があることから、他のインスリン製剤の重要な基本的注意を参考に設定した。 8.9 CCDS, 4.3 “Warnings and precautions for use”、RMP（案）（Module 1.11）及び他のインスリン製剤の重要な基本的注意を参考に設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **9.1 合併症・既往歴等のある患者** **9.1.1 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者** 腸閉塞を起こすおそれがある。［11.1.4 参照］ **9.1.2 膵炎の既往歴のある患者** ［8.5、8.6、11.1.3 参照］ **9.1.3 糖尿病胃不全麻痺、炎症性腸疾患等の胃腸障害のある患者** 十分な使用経験がなく胃腸障害の症状が悪化するおそれがある。	9.1.1, 9.1.2 ビクトーザ®皮下注の添付文書の記載事項であるため、同様に設定した。 9.1.3 CCDS 4.3 “Warnings and precautions for use”及び GLP-1 受容体作動薬の添付文書における類似の記載事項を参考に設定した。 9.1.4 トレシーバ®注又はビクトーザ®皮下注の添付文書の記載事項であるため、同様に設定した。

使用上の注意／取扱上の注意（案）	設定根拠
9.1.4 低血糖を起こすおそれがある以下の患者又は状態 ・下痢、嘔吐等の胃腸障害 ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全 ・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態 ・激しい筋肉運動 ・過度のアルコール摂取者 ［8.3、11.1.1 参照］ **9.2 腎機能障害患者** **9.2.1 重度の腎機能障害患者** 低血糖を起こすおそれがある。 **9.3 肝機能障害患者** **9.3.1 重度の肝機能障害患者** 低血糖を起こすおそれがある。 **9.5 妊婦** 妊娠又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。 リラグルチドの生殖発生毒性試験で、ラットにおいてリラグルチドの最大推奨臨床用量である 1.8 mg の約 18.3 倍の曝露量に相当する 1.0mg/kg/日で早期胚死亡の増加、ウサギにおいてリラグルチドの最大推奨臨床用量である 1.8 mg の約 0.76 倍の曝露量に相当する 0.05mg/kg/日で母動物の摂餌量減少に起因するものと推測される胎児の軽度の骨格異常が認められている。 **9.6 授乳婦** 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。 ラットでは乳汁中への移行がインスリン デグルデク及びリラグルチドにて報告されている。ヒトでの乳汁移行に関するデータ及びヒトの哺乳中の児への影響に関するデータはない。 **9.7 小児等** 18 歳未満の患者を対象とした臨床試験は本剤では実施していない。	9.2.1, 9.3.1 他のインスリン製剤の添付文書に共通の記載事項であるため、同様に設定した。 9.5, 9.6 本剤を妊婦及び授乳婦に投与した試験成績はないことから、CCDS 4.3 “Warnings and precautions for use”及び 5 “Preclinical safety information”ならびに他の GLP-1 受容体作動薬の添付文書における類似の記載事項を参考に設定した。 9.7 本剤を 18 歳未満の患者に投与した試験成績はないことから設定した。 9.8 他の GLP-1 受容体作動薬の添付文書に共通の記載事項であるため、同様に設定した。

使用上の注意／取扱上の注意（案）	設定根拠
9.8 高齢者 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。生理機能が低下していることが多く、胃腸障害及び低血糖が発現しやすい。	
10. 相互作用 10.2 併用注意（併用に注意すること）	他の Basal インスリン製剤及び GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意ならびに CCDS 4.4 “Interaction with other medicinal products and other forms of interaction”を参考に設定した

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド薬 スルホニルウレア薬 速効型インスリン 分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害薬 チアゾリジン薬 DPP-4 阻害薬 SGLT-2 阻害薬　等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること［11.1.1 参照］。特に、スルホニルウレア薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、スルホニルウレア薬の減量を検討すること。	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		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

使用上の注意／取扱上の注意（案）				設定根拠
		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	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。		
副腎皮質ステロイド プレドニゾロン トリアムシノロン		糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。		
ACTH テトラコサクチド酢酸塩		副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。		
アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。		
グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。		
甲状腺ホルモン レボチロキシン ナトリウム水和物		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。		
成長ホルモン 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		

使用上の注意／取扱上の注意（案）	設定根拠
<table><tr><td></td><td rowspan="3"></td><td>血糖上昇作用を有する。</td></tr><tr><td>ダナゾール</td><td>インスリン抵抗性を増強するおそれがある。</td></tr><tr><td>フェニトイン</td><td>インスリン分泌抑制作用を有する。</td></tr><tr><td>蛋白同化ステロイド メテノロン</td><td>血糖降下作用の増強による低血糖症状［11.1.1参照］、又は減弱による高血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。</td><td>機序不明</td></tr><tr><td>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>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>	
11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 **11.1 重大な副作用** **11.1.1 低血糖**（頻度不明） 脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、視覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害（意識混濁、昏睡）等があらわれることがある。無処置の状態で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、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。 症状が認められた場合には糖質を含む食品を摂取する等、適切な処置を行うこと。α-グルコシダーゼ阻害薬との併用時にはブドウ糖を投与すること。経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に、グルカゴンを筋肉内に投与する等適切な処置を行うこと。 本剤の作用は持続的であるため、回復が遅延するおそれがある。低血糖は臨床的に回復した場合にも再発することがあるので継続的に観察すること。［2.2、8.3、9.1.4、10.2、17.1参照］ **11.1.2 アナフィラキシーショック**（頻度不明） 呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹、血管神経性浮腫等が認められた場合には投与を中止すること。	11.1.1 他のインスリン製剤及びGLP-1受容体作動薬の使用上の注意、CCDS, 4.2 “Adverse reactions” 及び 4.3 “Warnings and precautions for use”ならびに RMP（案）（Module 1.11）に基づき設定した。 11.1.2 他のインスリン製剤の使用上の注意、CCDS, 4.2 “Adverse reactions”及び RMP（案）（Module 1.11）に基づき設定した。 11.1.3 他の GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意、CCDS, 4.3 “Warnings and precautions for use”ならびに RMP（案）（Module 1.11）に基づき設定した。 11.1.4 他の GLP-1 受容体作動薬の使用上の注意及び RMP（案）（Module 1.11）に基づき設定した。

使用上の注意／取扱上の注意（案）	設定根拠
11.1.3 **膵炎**（頻度不明） 嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること。また、急性膵炎と診断された場合は、本剤の投与を中止し、再投与は行わないこと。なおリラグルチドでは、海外にて、非常にまれであるが壊死性膵炎の報告がある。 11.1.4 **腸閉塞**（頻度不明） 高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止すること。［9.1.1 参照］	
11.2 **その他の副作用** 副作用発現頻度 5%以上 / 0.8~5%未満 / 頻度不明 血液及びリンパ系障害 / / / 貧血 免疫系障害 / / / 過敏症 内分泌障害 / / / 甲状腺腫瘤 代謝及び栄養障害 / / 食欲減退 / 脱水、高脂血症 神経系障害 / / / 頭痛、浮動性めまい、感覚鈍麻、味覚異常 眼障害 / / 糖尿病性網膜症 / 心臓障害 / / / 心拍数増加[注]、心室性期外収縮 血管障害 / / / 高血圧 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 / / / 咳嗽 胃腸障害 / 便秘 / 悪心、下痢、腹部不快感、嘔吐、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、胃炎、消化不良 / 腹痛、鼓張、おくび 肝胆道系障害 / / / 肝機能異常（AST、ALT の上昇等） 皮膚及び皮下組織障害 / / / じん麻疹、そう痒症、発疹、リポジストロフィー（皮下脂肪の萎縮･肥厚 等） 全身障害及び投与部位の状態 / / 注射部位反応 / 倦怠感、胸痛、浮腫、疲労 臨床検査 / / 体重増加、膵酵素（リパーゼ、アミラーゼ） 増加、遊離脂肪酸減少、血中プロインスリン減少、インスリン C ペプチド減少 / 体重減少、血中ケトン体増加 注) 心拍数の増加が持続的にみられた場合には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。	副作用の発現頻度は日本人患者を含む 2 つの第 3 相臨床試験（4183 試験及び 4184 試験）成績に基づく（別添 1 参照）。「頻度不明」として含めた事象は、トレシーバ®注又はビクトーザ®皮下注の添付文書もしくは CCDS, 4.2Adverse Reactions (Table 7) に含まれるが、日本人患者を含む臨床試験では報告されていない、あるいは発現頻度が 0.8%未満の事象である。
14. **適用上の注意** 14.1 **薬剤投与時の注意** 14.1.1 **投与時** (1) 本剤は JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて使用すること。 本剤は A 型専用注射針との適合性の確認をペンニードル®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。	14.1.1 (1), (2) 本邦における通知（薬食審査発第 1117003 号／薬食安第 17001 号、2008 年 11 月 17 日）に基づき、他の GLP-1 受容体作動薬及びインスリン製剤の使用上の注意を参考に設定した。 14.1.1 (3) CCDS 6.5 ”Precautions for disposal”ならびにインスリン製剤及び GLP-1 受容体作動薬を含む他のカートリッジ型の注射剤におけ

使用上の注意／取扱上の注意（案）	設定根拠
(3) 1本の本剤を複数の患者に使用しないこと。 **14.1.2 投与部位** 皮下注射は、腹部、大腿、上腕に行う。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。 **14.1.3 投与経路** 静脈内及び筋肉内に投与しないこと。皮下注射したとき、まれに注射針が血管内に入り、注射後直ちに低血糖があらわれることがあるので注意すること。 **14.1.4 その他** (1) 本剤と他の薬剤を混合しないこと。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。 (2) 注射後注射針を廃棄すること。注射針は毎回新しいものを、必ず注射直前に取り付けること。 (3) カートリッジに薬液を補充してはならない。 (4) カートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。 (5) 液に濁りが生じたり、変色している場合は、使用しないこと。	る一般的な使用上の注意を参考に設定した。 14.1.2, 14.1.3 CCDS 2.2 "Method of administration"ならびに他のインスリン製剤及びGLP-1受容体作動薬の使用上の注意を参考に設定した。 14.1.4 (1) CCDS 6.3 "Incompatibilities" ならびにインスリン製剤及びGLP-1受容体作動薬を含む他のカートリッジ型の注射剤における一般的な使用上の注意を参考に設定した。 14.1.4 (2) CCDS 6.5 " Precautions for disposal" ならびにトレシーバ®注及びビクトーザ®皮下注における類似の使用上の注意を参考に設定した。 14.1.4 (3) インスリン製剤及びGLP-1受容体作動薬を含む他のカートリッジ型の注射剤における一般的な使用上の注意に基づき設定した。
15. その他の注意 **15.1 臨床使用に基づく情報** 15.1.1 インスリン製剤又は経口糖尿病薬の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある[1)]。 15.1.2 本剤とピオグリタゾンを併用する場合には、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。ピオグリタゾンをインスリンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。 15.1.3 本剤とワルファリンを併用する場合には、PT-INR等のモニタリングの実施等を考慮すること。GLP-1受容体作動薬とワルファリンとの併用時にPT-INR増加の報告がある。 15.2 非臨床試験に基づく情報 15.2.1 リラグルチドのラット及びマウスにおける2年間がん原性試験において、非致死性の甲状腺C細胞腫瘍が認められた。甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症2型の家族歴のある患者に対する、リラグルチドの安全性は確立していない。［8.8参照］	15.1.1 CCDS 4.4 "Interaction with other medicinal products and other forms of interaction"及び他のインスリン製剤の一般的に使用上の注意を参考に設定した。 15.1.2 他のインスリン製剤の添付文書における共通の記載事項であるため、同様に設定した。 15.1.3 CCDS 4.4 "Interaction with other medicinal products and other forms of interaction"及び他のGLP-1受容体作動薬における類似の記載を参考に設定した。 15.2 CCDS 5 "Preclinical safety information"及びこれらの所見が非臨床試験で認められたビクトーザ®皮下注の使用上の注意に基づき

使用上の注意／取扱上の注意（案）	設定根拠
	設定した。
20. 取扱い上の注意 20.1 使用中は室温（30℃以下）にキャップ等により遮光して保管し、3 週間以内に使用すること。ただし、25℃以下の保管であれば、4 週間以内に使用すること。冷蔵庫保管も可能であるが凍結を避けること. 残った場合は廃棄すること。	20.1 CCDS 6.1 “Shelf-life”及び 6.2 “Storage condition”ならびに 25℃ 28 日間及び 30℃21 日間の使用時安定性試験データ（Module 2.3.P.8.3.5）に基づき設定した。 20.2 インスリン製剤及び GLP-1 受容体作動薬を含む他のカートリッジ型の注射剤における一般的な使用上の注意を参考に設定した。 20.3 CCDS 6.5 “Precautions for disposal”ならびにインスリン製剤及び GLP-1 受容体作動薬を含む他のカートリッジ型の注射剤における一般的な使用上の注意を参考に設定した。

別添 1：日本人 2 型糖尿病患者が参加した 2 試験で報告された副作用

Table of contents

Page

1: Adverse events possibly or probably related to investigational medicinal product by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - NN9068-4183 and NN9068-4184 Pooled - safety analysis set.....2

1: Adverse events possibly or probably related to investigational medicinal product by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - NN9068-4183 and NN9068-4184 Pooled - safety analysis set

	IDegLira			IDeg			Lira			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	380			376			273			1029		
PYE (years)	322.28			314.07			271.84			908.19		
Events	126 (33.2)	224	69.51	81 (21.5)	125	39.80	108 (39.6)	210	77.25	315 (30.6)	559	61.55
胃腸障害	72 (18.9)	118	36.61	27 (7.2)	35	11.14	76 (27.8)	128	47.09	175 (17.0)	281	30.94
便秘	28 (7.4)	29	9.00	6 (1.6)	6	1.91	31 (11.4)	35	12.88	65 (6.3)	70	7.71
悪心	16 (4.2)	20	6.21	5 (1.3)	5	1.59	19 (7.0)	26	9.56	40 (3.9)	51	5.62
下痢	18 (4.7)	19	5.90	8 (2.1)	8	2.55	12 (4.4)	16	5.89	38 (3.7)	43	4.73
腹部不快感	9 (2.4)	9	2.79	6 (1.6)	7	2.23	8 (2.9)	8	2.94	23 (2.2)	24	2.64
消化不良	3 (0.8)	4	1.24	2 (0.5)	2	0.64	9 (3.3)	11	4.05	14 (1.4)	17	1.87
嘔吐	7 (1.8)	10	3.10	0			5 (1.8)	6	2.21	12 (1.2)	16	1.76
腹部膨満	5 (1.3)	5	1.55	1 (0.3)	1	0.32	3 (1.1)	3	1.10	9 (0.9)	9	0.99
軟便	2 (0.5)	2	0.62	1 (0.3)	1	0.32	3 (1.1)	4	1.47	6 (0.6)	7	0.77
胃食道逆流性疾患	4 (1.1)	4	1.24	0			1 (0.4)	1	0.37	5 (0.5)	5	0.55
胃炎	3 (0.8)	3	0.93	1 (0.3)	1	0.32	0			4 (0.4)	4	0.44
上腹部痛	1 (0.3)	1	0.31	1 (0.3)	1	0.32	2 (0.7)	2	0.74	4 (0.4)	4	0.44
慢性胃炎	3 (0.8)	3	0.93	0			1 (0.4)	1	0.37	4 (0.4)	4	0.44
おくび	1 (0.3)	1	0.31	0			2 (0.7)	2	0.74	3 (0.3)	3	0.33
胃酸過多	2 (0.5)	2	0.62	0			1 (0.4)	1	0.37	3 (0.3)	3	0.33
胃腸障害	0			0			2 (0.7)	3	1.10	2 (0.2)	3	0.33
腹痛	0			0			2 (0.7)	3	1.10	2 (0.2)	3	0.33
びらん性胃炎	0			0			1 (0.4)	1	0.37	1 (0.1)	1	0.11

Data is based on trial NN9068-4183 and NN9068-4184.
N: Number of subjects with one or more events, %: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)
Treatment-emergent events has onset date on or after the first day of exposure to randomised treatment and no later than 7 days after last trial product administration.
MedDRA version 20.0

Adverse events possibly or probably related to investigational medicinal product by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - NN9068-4183 and NN9068-4184 Pooled - safety analysis set

	IDegLira			IDeg			Lira			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
バレット食道	1 (0.3)	1	0.31	0			0			1 (0.1)	1	0.11
メレナ	0			0			1 (0.4)	1	0.37	1 (0.1)	1	0.11
胃潰瘍	1 (0.3)	1	0.31	0			0			1 (0.1)	1	0.11
下腹部痛	0			0			1 (0.4)	1	0.37	1 (0.1)	1	0.11
鼓腸	0			0			1 (0.4)	1	0.37	1 (0.1)	1	0.11
口の感覚鈍麻	0			1 (0.3)	1	0.32	0			1 (0.1)	1	0.11
自己免疫性膵炎	0			0			1 (0.4)	1	0.37	1 (0.1)	1	0.11
十二指腸炎	1 (0.3)	1	0.31	0			0			1 (0.1)	1	0.11
小腸炎	1 (0.3)	2	0.62	0			0			1 (0.1)	2	0.22
消化管運動障害	0			1 (0.3)	1	0.32	0			1 (0.1)	1	0.11
心窩部不快感	0			1 (0.3)	1	0.32	0			1 (0.1)	1	0.11
糞塊	0			0			1 (0.4)	1	0.37	1 (0.1)	1	0.11
裂孔ヘルニア	1 (0.3)	1	0.31	0			0			1 (0.1)	1	0.11
臨床検査	22 (5.8)	33	10.24	24 (6.4)	37	11.78	19 (7.0)	22	8.09	65 (6.3)	92	10.13
体重増加	4 (1.1)	4	1.24	19 (5.1)	19	6.05	0			23 (2.2)	23	2.53
リパーゼ増加	8 (2.1)	10	3.10	0			10 (3.7)	10	3.68	18 (1.7)	20	2.20
遊離脂肪酸減少	4 (1.1)	5	1.55	5 (1.3)	6	1.91	1 (0.4)	1	0.37	10 (1.0)	12	1.32
血中プロインスリン減少	5 (1.3)	5	1.55	3 (0.8)	3	0.96	1 (0.4)	1	0.37	9 (0.9)	9	0.99
インスリンCペプチド減少	3 (0.8)	3	0.93	4 (1.1)	4	1.27	0			7 (0.7)	7	0.77
アミラーゼ増加	2 (0.5)	2	0.62	0			3 (1.1)	3	1.10	5 (0.5)	5	0.55
血中カルシトニン増加	1 (0.3)	1	0.31	0			2 (0.7)	2	0.74	3 (0.3)	3	0.33
体重減少	1 (0.3)	1	0.31	0			1 (0.4)	1	0.37	2 (0.2)	2	0.22
膵酵素増加	0			0			2 (0.7)	2	0.74	2 (0.2)	2	0.22

Data is based on trial NN9068-4183 and NN9068-4184.
N: Number of subjects with one or more events, %: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)
Treatment-emergent events has onset date on or after the first day of exposure to randomised treatment and no later than 7 days after last trial product administration.
MedDRA version 20.0

Adverse events possibly or probably related to investigational medicinal product by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - NN9068-4183 and NN9068-4184 Pooled - safety analysis set

	IDegLira				IDeg				Lira				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0				0				1	(0.4)	1	0.37	1	(0.1)	1	0.11
ウエスト周囲径増加	0				1	(0.3)	1	0.32	0				1	(0.1)	1	0.11
肝酵素上昇	0				1	(0.3)	1	0.32	0				1	(0.1)	1	0.11
頚動脈内膜中膜肥厚度増加	0				1	(0.3)	1	0.32	0				1	(0.1)	1	0.11
血中カリウム増加	0				1	(0.3)	1	0.32	0				1	(0.1)	1	0.11
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0				1	(0.3)	1	0.32	0				1	(0.1)	1	0.11
心電図ＱＴ延長	1	(0.3)	1	0.31	0				0				1	(0.1)	1	0.11
心電図ＳＴ－Ｔ部分下降	1	(0.3)	1	0.31	0				0				1	(0.1)	1	0.11
糖鎖抗原１２５増加	0				0				1	(0.4)	1	0.37	1	(0.1)	1	0.11
一般・全身障害および投与部位の状態	13	(3.4)	14	4.34	12	(3.2)	12	3.82	15	(5.5)	18	6.62	40	(3.9)	44	4.84
倦怠感	2	(0.5)	2	0.62	2	(0.5)	2	0.64	3	(1.1)	3	1.10	7	(0.7)	7	0.77
注射部位硬結	1	(0.3)	1	0.31	1	(0.3)	1	0.32	3	(1.1)	4	1.47	5	(0.5)	6	0.66
末梢性浮腫	1	(0.3)	1	0.31	3	(0.8)	3	0.96	0				4	(0.4)	4	0.44
注射部位そう痒感	2	(0.5)	2	0.62	0				1	(0.4)	1	0.37	3	(0.3)	3	0.33
注射部位反応	2	(0.5)	2	0.62	0				1	(0.4)	1	0.37	3	(0.3)	3	0.33
浮腫	0				2	(0.5)	2	0.64	1	(0.4)	1	0.37	3	(0.3)	3	0.33
注射部位紅斑	1	(0.3)	1	0.31	0				1	(0.4)	1	0.37	2	(0.2)	2	0.22
注射部位内出血	0				0				2	(0.7)	2	0.74	2	(0.2)	2	0.22
疲労	0				0				2	(0.7)	2	0.74	2	(0.2)	2	0.22
無力症	0				2	(0.5)	2	0.64	0				2	(0.2)	2	0.22

Data is based on trial NN9068-4183 and NN9068-4184.
N: Number of subjects with one or more events, %: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)
Treatment-emergent events has onset date on or after the first day of exposure to randomised treatment and no later than 7 days after last trial product administration.
MedDRA version 20.0

Adverse events possibly or probably related to investigational medicinal product by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - NN9068-4183 and NN9068-4184 Pooled - safety analysis set

	IDegLira				IDeg				Lira				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
胸部不快感	0				0				1	(0.4)	1	0.37	1	(0.1)	1	0.11
空腹	0				0				1	(0.4)	1	0.37	1	(0.1)	1	0.11
口渇	0				0				1	(0.4)	1	0.37	1	(0.1)	1	0.11
脂肪組織増加	1	(0.3)	1	0.31	0				0				1	(0.1)	1	0.11
注射部位腫脹	1	(0.3)	1	0.31	0				0				1	(0.1)	1	0.11
注射部位腫瘤	0				1	(0.3)	1	0.32	0				1	(0.1)	1	0.11
注射部位不快感	0				1	(0.3)	1	0.32	0				1	(0.1)	1	0.11
注射部位変色	1	(0.3)	1	0.31	0				0				1	(0.1)	1	0.11
注射部位疼痛	1	(0.3)	1	0.31	0				0				1	(0.1)	1	0.11
投与部位腫瘤	1	(0.3)	1	0.31	0				0				1	(0.1)	1	0.11
眼障害	16	(4.2)	16	4.96	8	(2.1)	9	2.87	6	(2.2)	6	2.21	30	(2.9)	31	3.41
糖尿病網膜症	11	(2.9)	11	3.41	7	(1.9)	8	2.55	3	(1.1)	3	1.10	21	(2.0)	22	2.42
網膜出血	1	(0.3)	1	0.31	1	(0.3)	1	0.32	0				2	(0.2)	2	0.22
網膜症	1	(0.3)	1	0.31	0				1	(0.4)	1	0.37	2	(0.2)	2	0.22
眼瞼紅斑	0				0				1	(0.4)	1	0.37	1	(0.1)	1	0.11
後嚢部混濁	0				0				1	(0.4)	1	0.37	1	(0.1)	1	0.11
硝子体浮遊物	1	(0.3)	1	0.31	0				0				1	(0.1)	1	0.11
糖尿病性網膜浮腫	1	(0.3)	1	0.31	0				0				1	(0.1)	1	0.11
霧視	1	(0.3)	1	0.31	0				0				1	(0.1)	1	0.11
代謝および栄養障害	14	(3.7)	14	4.34	3	(0.8)	3	0.96	10	(3.7)	10	3.68	27	(2.6)	27	2.97
食欲減退	8	(2.1)	8	2.48	0				10	(3.7)	10	3.68	18	(1.7)	18	1.98
過体重	2	(0.5)	2	0.62	1	(0.3)	1	0.32	0				3	(0.3)	3	0.33

Data is based on trial NN9068-4183 and NN9068-4184.
N: Number of subjects with one or more events, %: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)
Treatment-emergent events has onset date on or after the first day of exposure to randomised treatment and no later than 7 days after last trial product administration.
MedDRA version 20.0

Adverse events possibly or probably related to investigational medicinal product by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - NN9068-4183 and NN9068-4184 Pooled - safety analysis set

	IDegLira				IDeg				Lira				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
高リパーゼ血症	1	(0.3)	1	0.31	0				0				1	(0.1)	1	0.11
高尿酸血症	1	(0.3)	1	0.31	0				0				1	(0.1)	1	0.11
脂質異常症	0				1	(0.3)	1	0.32	0				1	(0.1)	1	0.11
低カリウム血症	1	(0.3)	1	0.31	0				0				1	(0.1)	1	0.11
低血糖	1	(0.3)	1	0.31	0				0				1	(0.1)	1	0.11
肥満	0				1	(0.3)	1	0.32	0				1	(0.1)	1	0.11
神経系障害	4	(1.1)	7	2.17	11	(2.9)	13	4.14	10	(3.7)	11	4.05	25	(2.4)	31	3.41
浮動性めまい	1	(0.3)	4	1.24	5	(1.3)	5	1.59	2	(0.7)	2	0.74	8	(0.8)	11	1.21
頭痛	1	(0.3)	1	0.31	1	(0.3)	1	0.32	4	(1.5)	4	1.47	6	(0.6)	6	0.66
味覚異常	0				0				3	(1.1)	3	1.10	3	(0.3)	3	0.33
感覚鈍麻	1	(0.3)	1	0.31	1	(0.3)	1	0.32	0				2	(0.2)	2	0.22
糖尿病性ニューロパチー	1	(0.3)	1	0.31	1	(0.3)	1	0.32	0				2	(0.2)	2	0.22
意識消失	0				1	(0.3)	2	0.64	0				1	(0.1)	2	0.22
傾眠	0				1	(0.3)	1	0.32	0				1	(0.1)	1	0.11
低血糖性意識消失	0				1	(0.3)	1	0.32	0				1	(0.1)	1	0.11
頭部不快感	0				0				1	(0.4)	2	0.74	1	(0.1)	2	0.22
片頭痛	0				1	(0.3)	1	0.32	0				1	(0.1)	1	0.11
皮膚および皮下組織障害	5	(1.3)	5	1.55	3	(0.8)	3	0.96	1	(0.4)	1	0.37	9	(0.9)	9	0.99
そう痒症	2	(0.5)	2	0.62	0				0				2	(0.2)	2	0.22
湿疹	1	(0.3)	1	0.31	1	(0.3)	1	0.32	0				2	(0.2)	2	0.22
アトピー性皮膚炎	1	(0.3)	1	0.31	0				0				1	(0.1)	1	0.11
発疹	0				1	(0.3)	1	0.32	0				1	(0.1)	1	0.11

Data is based on trial NN9068-4183 and NN9068-4184.
N: Number of subjects with one or more events, %: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)
Treatment-emergent events has onset date on or after the first day of exposure to randomised treatment and no later than 7 days after last trial product administration.
MedDRA version 20.0

Adverse events possibly or probably related to investigational medicinal product by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - NN9068-4183 and NN9068-4184 Pooled - safety analysis set

	IDegLira				IDeg				Lira				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
皮下出血	0				1	(0.3)	1	0.32	0				1	(0.1)	1	0.11
皮膚腫瘤	0				0				1	(0.4)	1	0.37	1	(0.1)	1	0.11
蕁麻疹	1	(0.3)	1	0.31	0				0				1	(0.1)	1	0.11
感染症および寄生虫症	5	(1.3)	5	1.55	0				2	(0.7)	2	0.74	7	(0.7)	7	0.77
胃腸炎	2	(0.5)	2	0.62	0				1	(0.4)	1	0.37	3	(0.3)	3	0.33
ウイルス性上気道感染	0				0				1	(0.4)	1	0.37	1	(0.1)	1	0.11
歯髄炎	1	(0.3)	1	0.31	0				0				1	(0.1)	1	0.11
副鼻腔炎	1	(0.3)	1	0.31	0				0				1	(0.1)	1	0.11
膀胱炎	1	(0.3)	1	0.31	0				0				1	(0.1)	1	0.11
肝胆道系障害	1	(0.3)	2	0.62	3	(0.8)	3	0.96	2	(0.7)	3	1.10	6	(0.6)	8	0.88
胆石症	1	(0.3)	1	0.31	0				1	(0.4)	1	0.37	2	(0.2)	2	0.22
肝機能異常	0				1	(0.3)	1	0.32	0				1	(0.1)	1	0.11
肝障害	0				1	(0.3)	1	0.32	0				1	(0.1)	1	0.11
急性胆嚢炎	0				1	(0.3)	1	0.32	0				1	(0.1)	1	0.11
胆嚢ポリープ	0				0				1	(0.4)	1	0.37	1	(0.1)	1	0.11
胆嚢炎	1	(0.3)	1	0.31	0				0				1	(0.1)	1	0.11
薬物性肝障害	0				0				1	(0.4)	1	0.37	1	(0.1)	1	0.11
耳および迷路障害	2	(0.5)	2	0.62	3	(0.8)	5	1.59	0				5	(0.5)	7	0.77
回転性めまい	2	(0.5)	2	0.62	3	(0.8)	5	1.59	0				5	(0.5)	7	0.77
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.3)	1	0.31	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.7)	4	1.47	4	(0.4)	6	0.66

Data is based on trial NN9068-4183 and NN9068-4184.
N: Number of subjects with one or more events, %: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)
Treatment-emergent events has onset date on or after the first day of exposure to randomised treatment and no later than 7 days after last trial product administration.
MedDRA version 20.0

Adverse events possibly or probably related to investigational medicinal product by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - NN9068-4183 and NN9068-4184 Pooled - safety analysis set

	IDegLira			IDeg			Lira			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
関節痛	0			0			1 (0.4)	1	0.37	1 (0.1)	1	0.11
筋膜炎	0			1 (0.3)	1	0.32	0			1 (0.1)	1	0.11
四肢痛	0			0			1 (0.4)	1	0.37	1 (0.1)	1	0.11
背部痛	0			0			1 (0.4)	1	0.37	1 (0.1)	1	0.11
腱鞘炎	1 (0.3)	1	0.31	0			0			1 (0.1)	1	0.11
鼠径部痛	0			0			1 (0.4)	1	0.37	1 (0.1)	1	0.11
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.5)	2	0.62	2 (0.5)	2	0.64	0			4 (0.4)	4	0.44
偶発的過量投与	0			1 (0.3)	1	0.32	0			1 (0.1)	1	0.11
誤用量投与	0			1 (0.3)	1	0.32	0			1 (0.1)	1	0.11
皮下血腫	1 (0.3)	1	0.31	0			0			1 (0.1)	1	0.11
裂傷	1 (0.3)	1	0.31	0			0			1 (0.1)	1	0.11
心臓障害	1 (0.3)	1	0.31	1 (0.3)	1	0.32	1 (0.4)	1	0.37	3 (0.3)	3	0.33
上室性期外収縮	0			0			1 (0.4)	1	0.37	1 (0.1)	1	0.11
動悸	0			1 (0.3)	1	0.32	0			1 (0.1)	1	0.11
頻脈	1 (0.3)	1	0.31	0			0			1 (0.1)	1	0.11
血管障害	1 (0.3)	1	0.31	0			1 (0.4)	1	0.37	2 (0.2)	2	0.22
高血圧	0			0			1 (0.4)	1	0.37	1 (0.1)	1	0.11
内出血	1 (0.3)	1	0.31	0			0			1 (0.1)	1	0.11
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.3)	3	0.93	0			1 (0.4)	1	0.37	2 (0.2)	4	0.44
咳嗽	1 (0.3)	1	0.31	0			0			1 (0.1)	1	0.11

Data is based on trial NN9068-4183 and NN9068-4184.
N: Number of subjects with one or more events, %: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)
Treatment-emergent events has onset date on or after the first day of exposure to randomised treatment and no later than 7 days after last trial product administration.
MedDRA version 20.0

Adverse events possibly or probably related to investigational medicinal product by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - NN9068-4183 and NN9068-4184 Pooled - safety analysis set

	IDegLira			IDeg			Lira			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
胸膜痛	0			0			1 (0.4)	1	0.37	1 (0.1)	1	0.11
湿性咳嗽	1 (0.3)	1	0.31	0			0			1 (0.1)	1	0.11
鼻漏	1 (0.3)	1	0.31	0			0			1 (0.1)	1	0.11
血液およびリンパ系障害	0			0			1 (0.4)	1	0.37	1 (0.1)	1	0.11
赤血球増加症	0			0			1 (0.4)	1	0.37	1 (0.1)	1	0.11
腎および尿路障害	0			1 (0.3)	1	0.32	0			1 (0.1)	1	0.11
腎結石症	0			1 (0.3)	1	0.32	0			1 (0.1)	1	0.11
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0			0			1 (0.4)	1	0.37	1 (0.1)	1	0.11
大腸腺腫	0			0			1 (0.4)	1	0.37	1 (0.1)	1	0.11

Data is based on trial NN9068-4183 and NN9068-4184.
N: Number of subjects with one or more events, %: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)
Treatment-emergent events has onset date on or after the first day of exposure to randomised treatment and no later than 7 days after last trial product administration.
MedDRA version 20.0

ゾルトファイ配合注フレックスタッチ

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 リラグルチド 3
1.9.2 国際一般名（INN） 4

添付資料
厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知（平成 22 年 12 月 24 日 薬食審査発 1224 第 1 号「医薬品の一般的名称について」）（抜粋）
厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知（平成 19 年 2 月 20 日 薬食審査発第 0220001 号「医薬品の一般的名称について（通知）」）（抜粋）

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　医薬品一般的名称（JAN）

ゾルトファイ配合注フレックスタッチは、インスリン デグルデクとリラグルチドを含む製剤である。

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、平成 22 年 12 月 24 日付薬食審査発 1224 第 1 号により通知された。

登録番号：22-1-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　リラグルチド

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、平成 19 年 2 月 20 日付薬食審査発第 0220001 号により通知された。

登録番号：18-2-B5
医薬品一般的名称
（日本名）：リラグルチド（遺伝子組換え）
（英名）：Liraglutide（Genetical Recombination）
化学名又は本質
（日本名）：34 番目のリジン残基をアルギニン残基に置換したヒトグルカゴン様ペプチド-1 の 7-37 番目のアミノ酸残基をコードする DNA の発現により組換え体で産生される 31 個のアミノ酸残基から

なるポリペプチドのリジン残基のε-アミノ基にN-パルミトイルグルタミン酸がγ-位で結合した修飾ポリペプチド($C_{172}H_{265}N_{43}O_{51}$; 分子量: 3751.20)

（英名）：Modified polypeptide ($C_{172}H_{265}N_{43}O_{51}$; molecular weight : 3751.20) of 31 amino acid residues with a covalent linkage at the γ-position of N-palmitoylglutamic acid to the ε-amino group of Lys. The polypeptide is produced in a recombinant cell by expression of DNA encoding amino acid residues at position 7-37 of human glucagon-like peptide-1 with substitution of Arg for Lys at position 34

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）

liraglutide（List 49, WHO Drug Information, Vol.17, No.2, 2003 に収載）

薬食審査発 1224 第 1 号
平成 22 年 12 月 24 日

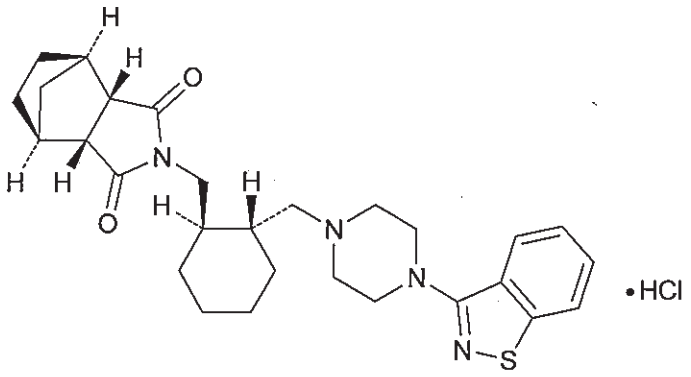
各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

なお、本件写しについては、日本製薬団体連合会あて通知していることを申し添える。



登録番号：　　22-1-B4

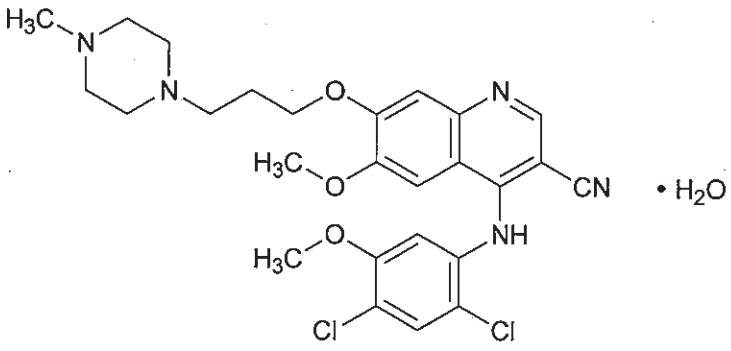
JAN（日本名）：インスリン　デグルデク（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Insulin Degludec (Genetical Recombination)

登録番号：　　22-1-B5

JAN（日本名）：ボスチニブ水和物

JAN（英　名）：Bosutinib Hydrate



登録番号：　　22-1-B7

JAN（日本名）：カナキヌマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Canakinumab (Genetical Recombination)

写

薬食審査発第0220001号
平成19年2月20日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について（通知）

今般、医薬品の一般的名称命名の申請又は届出のありました物質につきまして、新たに一般的名称を別表１及び別表２のとおり定めましたので、御了知の上、関係方面に周知方よろしく御配慮願いたい。

別表１：医薬品名称専門協議において結論を得たJAN
（ただし、今後、INNとの整合が図られる可能性のある物質）

別表２：本体若しくは遊離体についてr－INN又はISO規格として採択されたものであって、医薬品名称専門協議においてJANに収載するべきとされたもの

（別表１）

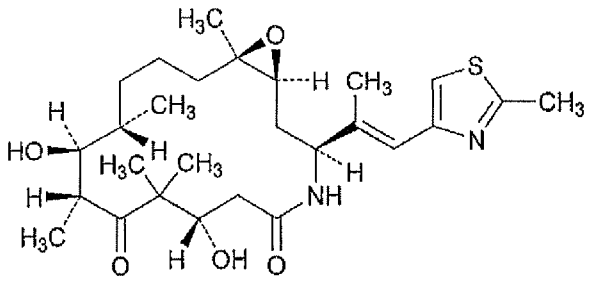
該当物質なし

（別表２）

登録番号：　18-1-B1

ＪＡＮ（日本名）：　イキサベピロン

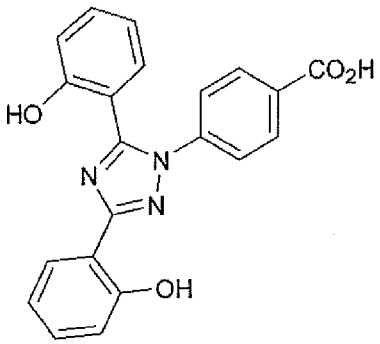
ＪＡＮ（英　名）：　Ixabepilone



登録番号：　18-2-B1

ＪＡＮ（日本名）：　デフェラシロクス

ＪＡＮ（英　名）：　Deferasirox

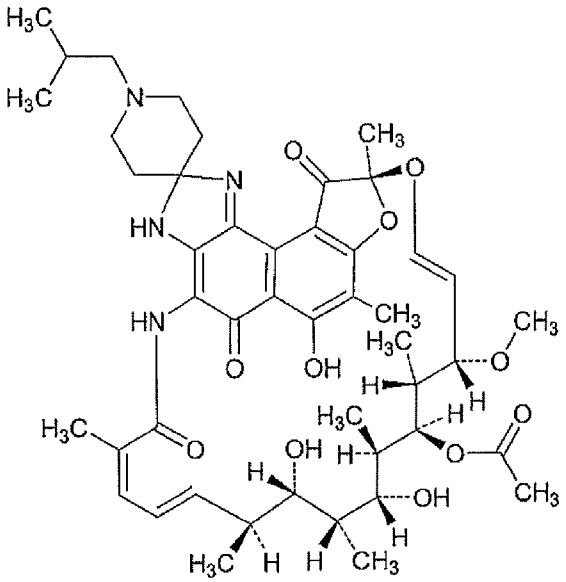


登録番号：　18-2-B5

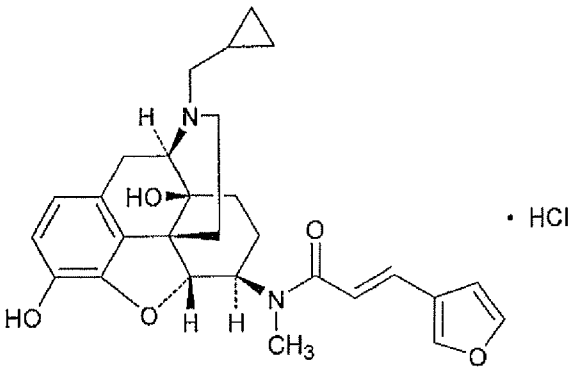
ＪＡＮ（日本名）：　リラグルチド（遺伝子組換え）

ＪＡＮ（英　名）：　Liraglutide (Genetical Recombination)

登録番号：　　18-2-B7
ＪＡＮ（日本名）：　リファブチン
ＪＡＮ（英　名）：　Rifabutin



登録番号：　　18-2-B10
ＪＡＮ（日本名）：　ナルフラフィン塩酸塩
ＪＡＮ（英　名）：　Nalfurafine Hydrochloride



登録番号：　　18-3-B5
ＪＡＮ（日本名）：　ラニビズマブ（遺伝子組換え）
ＪＡＮ（英　名）：　Ranibizumab (Genetical Recombination)

ゾルトファイ配合注フレックスタッチ

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

別添 1：日本人 2 型糖尿病患者が参加した 2 試験で報告された副作用

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>インスリン療法が適応となる 2 型糖尿病</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、成人では、初期は 1 日 1 回 10 ドーズ（インスリン デグルデク/リラグルチドとして 10 単位/0.36 mg）を皮下注射する。投与量は患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日 50 ドーズ（インスリン デグルデク/リラグルチドとして 50 単位/1.8 mg）を超えないこと。注射時刻は原則として毎日一定とする。なお、本剤の用量単位である 1 ドーズには、インスリン デグルデク 1 単位及びリラグルチド 0.036 mg が含まれる。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：インスリン デグルデク（遺伝子組換え）／JAN
リラグルチド（遺伝子組換え）／JAN
製剤：ゾルトファイ®配合注フレックスタッチ®〔1 筒（3 mL）中、インスリン デグルデク（遺伝子組換え）300 単位及びリラグルチド（遺伝子組換え）10.8 mg 含有〕</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>亜急性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間(週)</th><th>投与経路</th><th>投与量(ｲﾝｽﾘﾝ ﾃﾞｸﾞﾙﾃﾞｸ/ﾘﾗｸﾞﾙﾁﾄﾞ)
(nmol/kg/日)</th><th>無毒性量(ｲﾝｽﾘﾝ ﾃﾞｸﾞﾙﾃﾞｸ/ﾘﾗｸﾞﾙﾁﾄﾞ)
(nmol/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>4</td><td>皮下</td><td>0/0
10/27
30/80[a)]
60/160[b)]</td><td>♂♀20/54</td><td>薬理作用を介した低血糖様の一般状態変化、低血糖による死亡、摂餌量減少及び体重増加抑制、血液学的及び血液生化学的検査項目の変化。摂餌量減少及び体重増加抑制に関連した器官重量及び病理組織学的変化。</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>13</td><td>皮下</td><td>0/0
2/3.2
7/11.2
20/32</td><td>♂♀20/32</td><td>薬理作用を介した体重増加抑制、血中グルコースレベルの低下及び臨床検査項目の変化。体重増加抑制に関連する器官重量の変化</td></tr>
</table>
a) 低血糖症状が認められたことから、投与 10 及び 11 日に投与を行わず投与 12 日から用量を 20/54 nmol/kg/日に減じた。
b) 低血糖症状及び低血糖症に関連した死亡が認められたことから、投与 8 日に投与を行わず投与 9 日に用量を 45/120 nmol/kg/日に減じたが、引き続き低血糖症状が認められたことから、投与 10 日に投与を行わず投与 11 日に全動物を剖検に供した。</td></tr>
</table>

副作用	副作用（臨床検査値異常を含む）発現率：126 例/380 例中[注)]=33.2% 注：日本人が参加した臨床試験の全集団の症例数 副作用の種類　件数 便秘　29 悪心　20 下痢　19 糖尿病網膜症　11 嘔吐　10 リパーゼ増加　10
会社	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社　製剤：輸入

別添 1：日本人 2 型糖尿病患者が参加した 2 試験で報告された副作用

Table of contents

Page

1: Adverse events possibly or probably related to investigational medicinal product by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - NN9068-4183 and NN9068-4184 Pooled - safety analysis set.....2

1: Adverse events possibly or probably related to investigational medicinal product by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - NN9068-4183 and NN9068-4184 Pooled - safety analysis set

	IDegLira			IDeg			Lira			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	380			376			273			1029		
PYE (years)	322.28			314.07			271.84			908.19		
Events	126 (33.2)	224	69.51	81 (21.5)	125	39.80	108 (39.6)	210	77.25	315 (30.6)	559	61.55
胃腸障害	72 (18.9)	118	36.61	27 (7.2)	35	11.14	76 (27.8)	128	47.09	175 (17.0)	281	30.94
便秘	28 (7.4)	29	9.00	6 (1.6)	6	1.91	31 (11.4)	35	12.88	65 (6.3)	70	7.71
悪心	16 (4.2)	20	6.21	5 (1.3)	5	1.59	19 (7.0)	26	9.56	40 (3.9)	51	5.62
下痢	18 (4.7)	19	5.90	8 (2.1)	8	2.55	12 (4.4)	16	5.89	38 (3.7)	43	4.73
腹部不快感	9 (2.4)	9	2.79	6 (1.6)	7	2.23	8 (2.9)	8	2.94	23 (2.2)	24	2.64
消化不良	3 (0.8)	4	1.24	2 (0.5)	2	0.64	9 (3.3)	11	4.05	14 (1.4)	17	1.87
嘔吐	7 (1.8)	10	3.10	0			5 (1.8)	6	2.21	12 (1.2)	16	1.76
腹部膨満	5 (1.3)	5	1.55	1 (0.3)	1	0.32	3 (1.1)	3	1.10	9 (0.9)	9	0.99
軟便	2 (0.5)	2	0.62	1 (0.3)	1	0.32	3 (1.1)	4	1.47	6 (0.6)	7	0.77
胃食道逆流性疾患	4 (1.1)	4	1.24	0			1 (0.4)	1	0.37	5 (0.5)	5	0.55
胃炎	3 (0.8)	3	0.93	1 (0.3)	1	0.32	0			4 (0.4)	4	0.44
上腹部痛	1 (0.3)	1	0.31	1 (0.3)	1	0.32	2 (0.7)	2	0.74	4 (0.4)	4	0.44
慢性胃炎	3 (0.8)	3	0.93	0			1 (0.4)	1	0.37	4 (0.4)	4	0.44
おくび	1 (0.3)	1	0.31	0			2 (0.7)	2	0.74	3 (0.3)	3	0.33
胃酸過多	2 (0.5)	2	0.62	0			1 (0.4)	1	0.37	3 (0.3)	3	0.33
胃腸障害	0			0			2 (0.7)	3	1.10	2 (0.2)	3	0.33
腹痛	0			0			2 (0.7)	3	1.10	2 (0.2)	3	0.33
びらん性胃炎	0			0			1 (0.4)	1	0.37	1 (0.1)	1	0.11

Data is based on trial NN9068-4183 and NN9068-4184.
N: Number of subjects with one or more events, %: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)
Treatment-emergent events has onset date on or after the first day of exposure to randomised treatment and no later than 7 days after last trial product administration.
MedDRA version 20.0

Adverse events possibly or probably related to investigational medicinal product by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - NN9068-4183 and NN9068-4184 Pooled - safety analysis set

	IDegLira				IDeg				Lira				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
バレット食道	1	(0.3)	1	0.31	0				0				1	(0.1)	1	0.11
メレナ	0				0				1	(0.4)	1	0.37	1	(0.1)	1	0.11
胃潰瘍	1	(0.3)	1	0.31	0				0				1	(0.1)	1	0.11
下腹部痛	0				0				1	(0.4)	1	0.37	1	(0.1)	1	0.11
鼓腸	0				0				1	(0.4)	1	0.37	1	(0.1)	1	0.11
口の感覚鈍麻	0				1	(0.3)	1	0.32	0				1	(0.1)	1	0.11
自己免疫性膵炎	0				0				1	(0.4)	1	0.37	1	(0.1)	1	0.11
十二指腸炎	1	(0.3)	1	0.31	0				0				1	(0.1)	1	0.11
小腸炎	1	(0.3)	2	0.62	0				0				1	(0.1)	2	0.22
消化管運動障害	0				1	(0.3)	1	0.32	0				1	(0.1)	1	0.11
心窩部不快感	0				1	(0.3)	1	0.32	0				1	(0.1)	1	0.11
糞塊	0				0				1	(0.4)	1	0.37	1	(0.1)	1	0.11
裂孔ヘルニア	1	(0.3)	1	0.31	0				0				1	(0.1)	1	0.11
臨床検査	22	(5.8)	33	10.24	24	(6.4)	37	11.78	19	(7.0)	22	8.09	65	(6.3)	92	10.13
体重増加	4	(1.1)	4	1.24	19	(5.1)	19	6.05	0				23	(2.2)	23	2.53
リパーゼ増加	8	(2.1)	10	3.10	0				10	(3.7)	10	3.68	18	(1.7)	20	2.20
遊離脂肪酸減少	4	(1.1)	5	1.55	5	(1.3)	6	1.91	1	(0.4)	1	0.37	10	(1.0)	12	1.32
血中プロインスリン減少	5	(1.3)	5	1.55	3	(0.8)	3	0.96	1	(0.4)	1	0.37	9	(0.9)	9	0.99
インスリンCペプチド減少	3	(0.8)	3	0.93	4	(1.1)	4	1.27	0				7	(0.7)	7	0.77
アミラーゼ増加	2	(0.5)	2	0.62	0				3	(1.1)	3	1.10	5	(0.5)	5	0.55
血中カルシトニン増加	1	(0.3)	1	0.31	0				2	(0.7)	2	0.74	3	(0.3)	3	0.33
体重減少	1	(0.3)	1	0.31	0				1	(0.4)	1	0.37	2	(0.2)	2	0.22
膵酵素増加	0				0				2	(0.7)	2	0.74	2	(0.2)	2	0.22

Data is based on trial NN9068-4183 and NN9068-4184.
N: Number of subjects with one or more events, %: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)
Treatment-emergent events has onset date on or after the first day of exposure to randomised treatment and no later than 7 days after last trial product administration.
MedDRA version 20.0

Adverse events possibly or probably related to investigational medicinal product by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - NN9068-4183 and NN9068-4184 Pooled - safety analysis set

	IDegLira				IDeg				Lira				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0				0				1	(0.4)	1	0.37	1	(0.1)	1	0.11
ウエスト周囲径増加	0				1	(0.3)	1	0.32	0				1	(0.1)	1	0.11
肝酵素上昇	0				1	(0.3)	1	0.32	0				1	(0.1)	1	0.11
頚動脈内膜中膜肥厚度増加	0				1	(0.3)	1	0.32	0				1	(0.1)	1	0.11
血中カリウム増加	0				1	(0.3)	1	0.32	0				1	(0.1)	1	0.11
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0				1	(0.3)	1	0.32	0				1	(0.1)	1	0.11
心電図ＱＴ延長	1	(0.3)	1	0.31	0				0				1	(0.1)	1	0.11
心電図ＳＴ－Ｔ部分下降	1	(0.3)	1	0.31	0				0				1	(0.1)	1	0.11
糖鎖抗原１２５増加	0				0				1	(0.4)	1	0.37	1	(0.1)	1	0.11
一般・全身障害および投与部位の状態	13	(3.4)	14	4.34	12	(3.2)	12	3.82	15	(5.5)	18	6.62	40	(3.9)	44	4.84
倦怠感	2	(0.5)	2	0.62	2	(0.5)	2	0.64	3	(1.1)	3	1.10	7	(0.7)	7	0.77
注射部位硬結	1	(0.3)	1	0.31	1	(0.3)	1	0.32	3	(1.1)	4	1.47	5	(0.5)	6	0.66
末梢性浮腫	1	(0.3)	1	0.31	3	(0.8)	3	0.96	0				4	(0.4)	4	0.44
注射部位そう痒感	2	(0.5)	2	0.62	0				1	(0.4)	1	0.37	3	(0.3)	3	0.33
注射部位反応	2	(0.5)	2	0.62	0				1	(0.4)	1	0.37	3	(0.3)	3	0.33
浮腫	0				2	(0.5)	2	0.64	1	(0.4)	1	0.37	3	(0.3)	3	0.33
注射部位紅斑	1	(0.3)	1	0.31	0				1	(0.4)	1	0.37	2	(0.2)	2	0.22
注射部位内出血	0				0				2	(0.7)	2	0.74	2	(0.2)	2	0.22
疲労	0				0				2	(0.7)	2	0.74	2	(0.2)	2	0.22
無力症	0				2	(0.5)	2	0.64	0				2	(0.2)	2	0.22

Data is based on trial NN9068-4183 and NN9068-4184.
N: Number of subjects with one or more events, %: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)
Treatment-emergent events has onset date on or after the first day of exposure to randomised treatment and no later than 7 days after last trial product administration.
MedDRA version 20.0

Adverse events possibly or probably related to investigational medicinal product by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - NN9068-4183 and NN9068-4184 Pooled - safety analysis set

	IDegLira				IDeg				Lira				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
胸部不快感	0				0				1	(0.4)	1	0.37	1	(0.1)	1	0.11
空腹	0				0				1	(0.4)	1	0.37	1	(0.1)	1	0.11
口渇	0				0				1	(0.4)	1	0.37	1	(0.1)	1	0.11
脂肪組織増加	1	(0.3)	1	0.31	0				0				1	(0.1)	1	0.11
注射部位腫脹	1	(0.3)	1	0.31	0				0				1	(0.1)	1	0.11
注射部位腫瘤	0				1	(0.3)	1	0.32	0				1	(0.1)	1	0.11
注射部位不快感	0				1	(0.3)	1	0.32	0				1	(0.1)	1	0.11
注射部位変色	1	(0.3)	1	0.31	0				0				1	(0.1)	1	0.11
注射部位疼痛	1	(0.3)	1	0.31	0				0				1	(0.1)	1	0.11
投与部位腫瘤	1	(0.3)	1	0.31	0				0				1	(0.1)	1	0.11
眼障害	16	(4.2)	16	4.96	8	(2.1)	9	2.87	6	(2.2)	6	2.21	30	(2.9)	31	3.41
糖尿病網膜症	11	(2.9)	11	3.41	7	(1.9)	8	2.55	3	(1.1)	3	1.10	21	(2.0)	22	2.42
網膜出血	1	(0.3)	1	0.31	1	(0.3)	1	0.32	0				2	(0.2)	2	0.22
網膜症	1	(0.3)	1	0.31	0				1	(0.4)	1	0.37	2	(0.2)	2	0.22
眼瞼紅斑	0				0				1	(0.4)	1	0.37	1	(0.1)	1	0.11
後嚢部混濁	0				0				1	(0.4)	1	0.37	1	(0.1)	1	0.11
硝子体浮遊物	1	(0.3)	1	0.31	0				0				1	(0.1)	1	0.11
糖尿病性網膜浮腫	1	(0.3)	1	0.31	0				0				1	(0.1)	1	0.11
霧視	1	(0.3)	1	0.31	0				0				1	(0.1)	1	0.11
代謝および栄養障害	14	(3.7)	14	4.34	3	(0.8)	3	0.96	10	(3.7)	10	3.68	27	(2.6)	27	2.97
食欲減退	8	(2.1)	8	2.48	0				10	(3.7)	10	3.68	18	(1.7)	18	1.98
過体重	2	(0.5)	2	0.62	1	(0.3)	1	0.32	0				3	(0.3)	3	0.33

Data is based on trial NN9068-4183 and NN9068-4184.
N: Number of subjects with one or more events, %: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)
Treatment-emergent events has onset date on or after the first day of exposure to randomised treatment and no later than 7 days after last trial product administration.
MedDRA version 20.0

Adverse events possibly or probably related to investigational medicinal product by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - NN9068-4183 and NN9068-4184 Pooled - safety analysis set

	IDegLira				IDeg				Lira				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
高リパーゼ血症	1	(0.3)	1	0.31	0				0				1	(0.1)	1	0.11
高尿酸血症	1	(0.3)	1	0.31	0				0				1	(0.1)	1	0.11
脂質異常症	0				1	(0.3)	1	0.32	0				1	(0.1)	1	0.11
低カリウム血症	1	(0.3)	1	0.31	0				0				1	(0.1)	1	0.11
低血糖	1	(0.3)	1	0.31	0				0				1	(0.1)	1	0.11
肥満	0				1	(0.3)	1	0.32	0				1	(0.1)	1	0.11
神経系障害	4	(1.1)	7	2.17	11	(2.9)	13	4.14	10	(3.7)	11	4.05	25	(2.4)	31	3.41
浮動性めまい	1	(0.3)	4	1.24	5	(1.3)	5	1.59	2	(0.7)	2	0.74	8	(0.8)	11	1.21
頭痛	1	(0.3)	1	0.31	1	(0.3)	1	0.32	4	(1.5)	4	1.47	6	(0.6)	6	0.66
味覚異常	0				0				3	(1.1)	3	1.10	3	(0.3)	3	0.33
感覚鈍麻	1	(0.3)	1	0.31	1	(0.3)	1	0.32	0				2	(0.2)	2	0.22
糖尿病性ニューロパチー	1	(0.3)	1	0.31	1	(0.3)	1	0.32	0				2	(0.2)	2	0.22
意識消失	0				1	(0.3)	2	0.64	0				1	(0.1)	2	0.22
傾眠	0				1	(0.3)	1	0.32	0				1	(0.1)	1	0.11
低血糖性意識消失	0				1	(0.3)	1	0.32	0				1	(0.1)	1	0.11
頭部不快感	0				0				1	(0.4)	2	0.74	1	(0.1)	2	0.22
片頭痛	0				1	(0.3)	1	0.32	0				1	(0.1)	1	0.11
皮膚および皮下組織障害	5	(1.3)	5	1.55	3	(0.8)	3	0.96	1	(0.4)	1	0.37	9	(0.9)	9	0.99
そう痒症	2	(0.5)	2	0.62	0				0				2	(0.2)	2	0.22
湿疹	1	(0.3)	1	0.31	1	(0.3)	1	0.32	0				2	(0.2)	2	0.22
アトピー性皮膚炎	1	(0.3)	1	0.31	0				0				1	(0.1)	1	0.11
発疹	0				1	(0.3)	1	0.32	0				1	(0.1)	1	0.11

Data is based on trial NN9068-4183 and NN9068-4184.
N: Number of subjects with one or more events, %: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)
Treatment-emergent events has onset date on or after the first day of exposure to randomised treatment and no later than 7 days after last trial product administration.
MedDRA version 20.0

Adverse events possibly or probably related to investigational medicinal product by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - NN9068-4183 and NN9068-4184 Pooled - safety analysis set

	IDegLira				IDeg				Lira				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
皮下出血	0				1	(0.3)	1	0.32	0				1	(0.1)	1	0.11
皮膚腫瘤	0				0				1	(0.4)	1	0.37	1	(0.1)	1	0.11
蕁麻疹	1	(0.3)	1	0.31	0				0				1	(0.1)	1	0.11
感染症および寄生虫症	5	(1.3)	5	1.55	0				2	(0.7)	2	0.74	7	(0.7)	7	0.77
胃腸炎	2	(0.5)	2	0.62	0				1	(0.4)	1	0.37	3	(0.3)	3	0.33
ウイルス性上気道感染	0				0				1	(0.4)	1	0.37	1	(0.1)	1	0.11
歯髄炎	1	(0.3)	1	0.31	0				0				1	(0.1)	1	0.11
副鼻腔炎	1	(0.3)	1	0.31	0				0				1	(0.1)	1	0.11
膀胱炎	1	(0.3)	1	0.31	0				0				1	(0.1)	1	0.11
肝胆道系障害	1	(0.3)	2	0.62	3	(0.8)	3	0.96	2	(0.7)	3	1.10	6	(0.6)	8	0.88
胆石症	1	(0.3)	1	0.31	0				1	(0.4)	1	0.37	2	(0.2)	2	0.22
肝機能異常	0				1	(0.3)	1	0.32	0				1	(0.1)	1	0.11
肝障害	0				1	(0.3)	1	0.32	0				1	(0.1)	1	0.11
急性胆嚢炎	0				1	(0.3)	1	0.32	0				1	(0.1)	1	0.11
胆嚢ポリープ	0				0				1	(0.4)	1	0.37	1	(0.1)	1	0.11
胆嚢炎	1	(0.3)	1	0.31	0				0				1	(0.1)	1	0.11
薬物性肝障害	0				0				1	(0.4)	1	0.37	1	(0.1)	1	0.11
耳および迷路障害	2	(0.5)	2	0.62	3	(0.8)	5	1.59	0				5	(0.5)	7	0.77
回転性めまい	2	(0.5)	2	0.62	3	(0.8)	5	1.59	0				5	(0.5)	7	0.77
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.3)	1	0.31	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.7)	4	1.47	4	(0.4)	6	0.66

Data is based on trial NN9068-4183 and NN9068-4184.
N: Number of subjects with one or more events, %: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)
Treatment-emergent events has onset date on or after the first day of exposure to randomised treatment and no later than 7 days after last trial product administration.
MedDRA version 20.0

Adverse events possibly or probably related to investigational medicinal product by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - NN9068-4183 and NN9068-4184 Pooled - safety analysis set

	IDegLira			IDeg			Lira			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
関節痛	0			0			1 (0.4)	1	0.37	1 (0.1)	1	0.11
筋膜炎	0			1 (0.3)	1	0.32	0			1 (0.1)	1	0.11
四肢痛	0			0			1 (0.4)	1	0.37	1 (0.1)	1	0.11
背部痛	0			0			1 (0.4)	1	0.37	1 (0.1)	1	0.11
腱鞘炎	1 (0.3)	1	0.31	0			0			1 (0.1)	1	0.11
尺骨部痛	0			0			1 (0.4)	1	0.37	1 (0.1)	1	0.11
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.5)	2	0.62	2 (0.5)	2	0.64	0			4 (0.4)	4	0.44
偶発的過量投与	0			1 (0.3)	1	0.32	0			1 (0.1)	1	0.11
誤用量投与	0			1 (0.3)	1	0.32	0			1 (0.1)	1	0.11
皮下血腫	1 (0.3)	1	0.31	0			0			1 (0.1)	1	0.11
裂傷	1 (0.3)	1	0.31	0			0			1 (0.1)	1	0.11
心臓障害	1 (0.3)	1	0.31	1 (0.3)	1	0.32	1 (0.4)	1	0.37	3 (0.3)	3	0.33
上室性期外収縮	0			0			1 (0.4)	1	0.37	1 (0.1)	1	0.11
動悸	0			1 (0.3)	1	0.32	0			1 (0.1)	1	0.11
頻脈	1 (0.3)	1	0.31	0			0			1 (0.1)	1	0.11
血管障害	1 (0.3)	1	0.31	0			1 (0.4)	1	0.37	2 (0.2)	2	0.22
高血圧	0			0			1 (0.4)	1	0.37	1 (0.1)	1	0.11
内出血	1 (0.3)	1	0.31	0			0			1 (0.1)	1	0.11
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.3)	3	0.93	0			1 (0.4)	1	0.37	2 (0.2)	4	0.44
咳嗽	1 (0.3)	1	0.31	0			0			1 (0.1)	1	0.11

Data is based on trial NN9068-4183 and NN9068-4184.
N: Number of subjects with one or more events, %: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)
Treatment-emergent events has onset date on or after the first day of exposure to randomised treatment and no later than 7 days after last trial product administration.
MedDRA version 20.0

Adverse events possibly or probably related to investigational medicinal product by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - NN9068-4183 and NN9068-4184 Pooled - safety analysis set

	IDegLira			IDeg			Lira			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
胸膜痛	0			0			1 (0.4)	1	0.37	1 (0.1)	1	0.11
湿性咳嗽	1 (0.3)	1	0.31	0			0			1 (0.1)	1	0.11
鼻漏	1 (0.3)	1	0.31	0			0			1 (0.1)	1	0.11
血液およびリンパ系障害	0			0			1 (0.4)	1	0.37	1 (0.1)	1	0.11
赤血球増加症	0			0			1 (0.4)	1	0.37	1 (0.1)	1	0.11
腎および尿路障害	0			1 (0.3)	1	0.32	0			1 (0.1)	1	0.11
腎結石症	0			1 (0.3)	1	0.32	0			1 (0.1)	1	0.11
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0			0			1 (0.4)	1	0.37	1 (0.1)	1	0.11
大腸腺腫	0			0			1 (0.4)	1	0.37	1 (0.1)	1	0.11

Data is based on trial NN9068-4183 and NN9068-4184.
N: Number of subjects with one or more events, %: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events
R: Rate (number of adverse events divided by patient years of exposure multiplied by 100)
PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days)
Treatment-emergent events has onset date on or after the first day of exposure to randomised treatment and no later than 7 days after last trial product administration.
MedDRA version 20.0

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

項目		資料番号	表 題	評価／参考
3.2.S 原薬			該当資料なし	
3.2.P 製剤				
3.2.P.1	製剤及び処方	3.2.P.1-1	Description and Composition of the Drug Product	評価
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	Components of the Drug Product	評価
3.2.P.2.2	製剤	3.2.P.2.2-1	Drug Product	評価
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯	3.2.P.2.3-1	Manufacturing Process Development	評価
3.2.P.2.4	容器及び施栓系	3.2.P.2.4-1	Container Closure System	評価
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴	3.2.P.2.5-1	Microbiological Attributes	評価
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	Compatibility	評価
3.2.P.3	製造			
3.2.P.3.1	製造者	3.2.P.3.1-1	Manufacturers	評価
3.2.P.3.2	製造処方	3.2.P.3.2-1	Batch Formula	評価
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	Assemb y, F owchart and In-line Process Control [redacted]	評価
		3.2.P.3.3-2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	評価
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	Controls of Critical Steps and Intermediates	評価
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	Validation of Assembly Summary Report	評価
		3.2.P.3.5-2	Process Justification Summary	評価
		3.2.P.3.5-3	Process Performance Qualification	評価
		3.2.P.3.5-4	Process Validation, [redacted]	評価
		3.2.P.3.5-5	Batch Control Data for In-Process Control Testing, [redacted]	評価
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	Excipient Specifications	評価
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	Specification	評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	3.2.P.5.2-1	Analytical Development for Drug Product	評価
		3.2.P.5.2-2	Analytical Procedure A3196c Macroscopy	評価

項目		資料番号	表 題	評価／参考
		3.2.P.5.2-3	Analytical P ocedu e [redacted]	評価
		3.2.P.5.2-4	Analytical Procedure [redacted]	評価
		3.2.P.5.2-5	Analytical P ocedu e [redacted]	評価
		3.2.P.5.2-6	Analytical P ocedure [redacted]	評価
		3.2.P.5.2-7	Analytical Procedure [redacted]	評価
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	Statement of Suitability of the Analytical Procedures [redacted]	評価
		3.2.P.5.3-2	Validation of analytical procedure [redacted]	評価
		3.2.P.5.3-3	Validation of Analytical Procedure [redacted]	評価
		3.2.P.5.3-4	Validation of Analytical Procedu e [redacted]	評価
		3.2.P.5.3-5	Validation of Analytical P ocedure [redacted]	評価
		3.2.P.5.3-6	Verification S mmary of Ana ytical procedure [redacted]	評価
3.2.P.5.4	ロット分析	3.2.P.5.4-1	Batch Analyses	評価
		3.2.P.5.4-2	Batch Analyses [redacted]	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性	3.2.P.5.5-1	Biological Activity of Degradation Products in Insulin Degludec/Liraglutide Drug Product	評価
		3.2.P.5.5-2	Characterisation of Impurities	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	3.2.P.5.6-1	Control strategy	評価
		3.2.P.5.6-2	Justification of Specifications	評価
3.2.P.6	標準品又は標準物質	3.2.P.6-1	Reference Standards or Materials	評価
3.2.P.7	容器及び施栓系	3.2.P.7-1	Laminate Rubber [redacted] Component Report [redacted]	評価
		3.2.P.7-2	Rubber Plunger [redacted], Component Report [redacted]	評価
		3.2.P.7-3	Filled Cartridge 3 ml, System Report [redacted]	評価
		3.2.P.7-4	Cartridge 3 ml, Component Report [redacted]	評価
		3.2.P.7-5	Summary Report of Qualification Testing	評価
		3.2.P.7-6	Dose Accuracy Data	評価
		3.2.P.7-7	Summary of Technical Document (J-STED)	評価
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	Stability Summary and Conclusion	評価
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	Commitment for On-going long-term Stability testing	評価

項目		資料番号	表 題	評価／参考
3.2.P.8.3	安定性データ	3.2.P.8.3-1	Stability Data for Process Performance Qualification Batches	評価
		3.2.P.8.3-2	Primary Stability Data	評価
		3.2.P.8.3-3	Stability data [redacted]	評価
		3.2.P.8.3-4	In-use Stability Data [redacted]	評価
		3.2.P.8.3-5	In-use Stability Data [redacted]	評価
		3.2.P.8.3-6	Photostability Data	評価
3.2.A	その他			
3.2.A.1	製造施設及び設備	3.2.A.1-1	Facility for Formulation, Filling and Inspection of Injectables - BA	評価
		3.2.A.1-2	Facility, formulation and filling, Site Clayton	評価
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価	3.2.A.2-1	Adventitious Agents Safety Evaluation	評価
3.2.A.3	添加剤		該当資料なし	
3.2.R	各極の要求資料		該当資料なし	
3.3	参考文献	3.3-1	Allen P V, Dukes G R, Gerger M E. Determination of Release Limits: A general Methodology. Pharm. Res. 1991; 8(9):1210-1213.	－

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

項目		資料番号	表 題	評価／参考
4.2	非臨床試験報告書			
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	cfle080703: Acute effects of GIC on blood glucose levels, bodyweight and food intake in rats	評価
4.2.1.2	副次的薬理試験		該当資料なし	
4.2.1.3	安全性薬理試験		該当資料なし	
4.2.1.4	薬理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	2000-7-2211-LBjJ: Validation of NNC 90-1170 ELISA for Rat Samples Recovery, Dilution Linearity, Limit of Detection and Influence of Stabilising Solution	評価
		4.2.2.1-2	207095: Validation of NNC 90-1170 ELISA in Rat Plasma and Amniotic Fluid for data analysis using Watson LIMS	評価
		4.2.2.1-3	211334: Long-term stability of NNC 0090-0000-1170 in rat EDTA plasma	評価
4.2.2.2	吸収	4.2.2.2-1	AnP090201: Pharmacokinetics after SC administration to LYD pig of three versions of IGM combination GIC (B) and one version kept stressed in comparison to references of insulin 454 and liraglutide	評価

項目		資料番号	表 題	評価／参考
		4.2.2.2-2	AnP090401: Pharmacokinetics after SC administration to LYD pig of IGM combinations GIC (A) and GIC (B) in comparison to reference of liraglutide	評価
		4.2.2.2-3	AnP090302: Pharmacokinetics after SC administration to LYD Pig of three versions of IGM combination GIC (A) in comparison to references of insulin 454 and liraglutide administered SC and IV	評価
4.2.2.3	分布		該当資料なし	
4.2.2.4	代謝		該当資料なし	
4.2.2.5	排泄		該当資料なし	
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	4.2.2.7-1	AnP080203: Pharmacokinetics after SC administration in LYD pigs of liraglutide with the addition of 0.5 and 0.75 Zn per liraglutide	評価
4.2.3	毒性試験			
4.2.3.1	単回投与毒性試験		該当資料なし	
4.2.3.2	反復投与毒性試験	4.2.3.2-1	208068: 2-weeks dose range finding study by subcutaneous administration in Wistar rats	評価
		4.2.3.2-2	208142: 4-week toxicity study by subcutaneous administration in Wistar rats	評価
		4.2.3.2-3	209212: 3-month toxicity study in rats with recovery period and satellite groups for toxicokinetics	評価
4.2.3.3	遺伝毒性試験		該当資料なし	
4.2.3.4	がん原性試験		該当資料なし	
4.2.3.5	生殖発生毒性試験		該当資料なし	
4.2.3.6	局所刺激性試験	4.2.3.6-1	210203: Local tolerance study in rabbits	評価
		4.2.3.6-2	207451: Local toxicity in pigs 2 and 5 days after subcutaneous injection	評価
4.2.3.7	その他の毒性試験		該当資料なし	
4.3	参考文献	4.3-1	204411 Study report NNC 0100-0000-0454 - Validation of anti-O454-antibody RIA for use in animal serum	－
		4.3-2	205532 Study report NNC 0100-0000-0454 - Validation of long term storage stability for samples in human serum and rat serum analysed in the Insulin 454 ELISA	－
		4.3-3	206078 Study report NNC 0100-0000-0454 – Validation of Insulin 454 ELISA for Rat Serum	－
		4.3-4	206414 Study report NNC 0090-0000-1170 - Validation of Liraglutide antibody RIA for mouse, rat and cynomolgus monkey EDTA plasma	－
		4.3-5	208117 Study report NNC 0100-0000-0454 - Validation of Cross-Reactivity from Insulin LisPro, Insulin Aspart and Liraglutide in Insulin 454 ELISA	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	4.3-6	210060 Study report: 2-Bromophenol - Induction of micronuclei in the bone marrow of treated mice	－
	4.3-7	210064 Study report: 4-Bromophenol – Induction of micronuclei in the bone marrow of treated mice	－
	4.3-8	210227 Study report: NNC 0100-0000-0454 (Aged and Non-Aged) - 1-Month Subcutaneous Toxicity Study in Rats (Bridging study)	－
	4.3-9	940301 Study report: X14 – Toxicity to rats by repeated (twice daily) subcutaneous injection for 52 weeks - Volume 1	－
	4.3-10	940303 Study report: X14 – A study of fertility and embryofoetal development in the rat by twice daily subcutaneous injection	－
	4.3-11	950460 Study report: NN304 – A range finding study of effects on fertility and embryofoetal development in the rat by subcutaneous injection	－
	4.3-12	960122 Study report: NN304 – A study of effect on fertility and embryofoetal development in the rat by subcutaneous injection	－
	4.3-13	980183 Study report: NNC 0090-0000-1170 – 28 Day Subcutaneous Toxicity Study in Rats	－
	4.3-14	980186 Study report: NNC 0090-0000-1170 - Preliminary Segment I-II Subcutaneous Reproduction Study in Rats	－
	4.3-15	980189 Study report: NNC 0090-0000-1170 – 13 Week Subcutaneous Toxicity Study in Rats with Recovery Period	－
	4.3-16	990284 Study report: NNC 0090-0000-1170 – Main Segment I/II Subcutaneous Reproduction Study in Rats	－
	4.3-17	AA81207 Study report: Validation of an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method for the determination of insulin 454 in human serum	－
	4.3-18	AA96132 Study report: Insulin 454 - Partial validation of the Insulin 454 ELISA assay – selectivity in presence of concomitant compounds and long-term stability in human serum at -20°C	－
	4.3-19	Ball D, Blanchard J, Jacobson-Kram D, McClellan RO, McGovern T, Norwood DL, et al. Development of Safety Qualification Thresholds and Their Use in Orally Inhaled and Nasal Drug Product Evaluation. Toxicol. Sci. 2007;97(2):226-236	－
	4.3-20	CES 101123 Study report: NNC 0100-0000-0454 - Drug-drug interaction of binding to human serum albumin	－
	4.3-21	Leakey J, Seng J, Allaben W. Influence of body weight, diet, and stress on aging, survival and pathological endpoints in rodents: implications for toxicity testing and risk assessment. Regulatory Research Perspective. 2004; 4(1):1-28	－
	4.3-22	Mancine RE, Penhos JA, Izquierdo IA, Heinrich JJ. Effect of acute hypoglycemia on rat testis. Proc Soc Exp Bio Med. 1960;104:699-702	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	4.3-23	Margolis RN, Curnow RT. Effects of dexametasone administration on hepatic glycogen synthesis and accumulation in adrenalectomized fasted rats. Endocrinology. 1984;115:625-629	－
	4.3-24	Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, Koren E, Liu H, Maia M, et al. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. J. Immunol. Meth. 2004;289:1-16	－
	4.3-25	Non-clinical assessment of the carcinogenic potential of insulin degludec	－
	4.3-26	Rehm S, White, TE, Zahalka, EA, Stanislaus DJ, Boyce RW, Wier PJ. Effect of food restriction on testis and accessory sex glands in maturing rats. Toxicol Pathol. 2008;36:687-694	－
	4.3-27	Summary basis of approval Byetta FDA approval package, Pharmacology review, NDA application number 21-773, 2005	－
	4.3-28	Table 1 in Addendum E from Study report: NNC 0100-0000-0454 - 4-week toxicity study in rats with daily subcutaneous administration of NNC 0100-0000-0454 - (205239)	－
	4.3-29	Table 2 in Appendix 24 from Study report: NNC 0090-0000-1170 - 28 Day Subcutaneous Toxicity Study in Rats - (980183)	－
	4.3-30	ZZ29613 Study report: Insulin 454 - Cross-Site Validation of an ELISA Method for the Determination of Insulin 454 in Human Serum	－

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

項目		資料番号	表 題	評価／参考
5.2	臨床試験一覧表	5.2	Tabular Listing of All Clinical Studies	－
5.3	臨床試験報告書及び関連情報			
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		該当資料なし	
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	NN9068-3632: A trial to test for safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of NN9068 and compared with NN1250 and NN2211 in healthy subjects.	参考
		5.3.1.2-2	NN9068-3871: A trial to investigate pharmacokinetics, safety and tolerability of insulin degludec/liraglutide (A3) compared with insulin degludec and liraglutide in healthy subjects	参考
		5.3.1.2-3	NN9068-4026: A trial to demonstrate bioequivalence between two insulin degludec/liraglutide formulations, B5 and V2 in healthy subjects	参考
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	208438: Validation of an Immunassay Method for Measeurement of NNC 90-1170 (Liraglutide) in Human EDTA Plasma	参考

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	5.3.1.4-2	211529: The validation of an Immunassay Method for the Measeurement of liraglutide in Human EDTA Plasma	参考
	5.3.1.4-3	210188: Long Term Stability of Liraglutide in Human EDTA Plasma	参考
	5.3.1.4-4	212136: Validation of a Method for the Determination of Liraglutide (NNC 0090-0000-1170) in K3EDTA Human Plasma (Range 30.0 - 4500 pMol per L) Using an Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	参考
	5.3.1.4-5	211151: Validation of modified RIP method for the semi-quantitative determination of anti-liraglutide antibodies in human serum samples	参考
	5.3.1.4-6	214375: Validation of a neutralising antibody assay for characterization of anti-liraglutide antibodies in human serum	参考
	5.3.1.4-7	ZZ29613: Cross-Site Validation of an ELISA Method for the Determination of Insulin 454 in Human Serum	参考
	5.3.1.4-8	AA81207: Validation of an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method for the determination of Insulin 454 in human serum	参考
	5.3.1.4-9	208117: Validation of Cross-Reactivity from Insulin LisPro, Insulin Aspart and Liraglutide in Insulin 454 ELISA	参考
	5.3.1.4-10	205498: Validation of Insulin 454 ELISA for Human Serum	参考
	5.3.1.4-11	960358: Validation of RIA Used for Determination of Insulin, X14 and NN304 Antibodies	参考
	5.3.1.4-12	206017: Validation of Insulin 454 Antibody Assay	参考
	5.3.1.4-13	208156: Transfer of anti-insulin 454 antibody RIA in human serum from Novo Nordisk A/S, Antibody Analysis to MDS Pharma Services Switzerland AG	参考
	5.3.1.4-14	980308: Validation of Radioimmunoassay for Determination of Antibodies to acylated GLP-1	参考
	5.3.1.4-15	205137: Transfer of method from Immunochemistry to MDS Pharma Services, Zürich: RIA for determination of antibodies against liraglutide in human plasma and serum samples	参考
	5.3.1.4-16	AA96132: Partial validation of the Insulin 454 ELISA assay – selectivity in presence of concomitant compounds and long-term stability in human serum at -20°C	参考
	5.3.1.4-17	970145: Transfer of Analysis 878-LP-08002 to ANAWA	参考
	5.3.1.4-18	CA23220: Partial validation of an existing ELISA method for the determination of Insulin 454 in human serum samples – whole blood stability and extended freeze-thaw stability	参考
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		該当資料なし	
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書			

項目		資料番号	表 題	評価／参考
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		該当資料なし	
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	Modelling Report Population Pharmacokinetic Analysis for NN9068-3697	－
		5.3.3.5-2	Modelling Report Exposure-Response Analysis for NN9068-3697	－
		5.3.3.5-3	Population PK and Exposure-Response Analysis for Trial NN9068-4183	－
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書		該当資料なし	
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	NN9068-4183: A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide, insulin degludec and liraglutide in Japanese subjects with type 2 diabetes mellitus	評価
		5.3.5.1-2	NN9068-4184: A double-blinded trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide and insulin degludec both in combination with metformin in Japanese subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with basal or pre-mix/combination insulin therapy and oral anti-diabetic drugs	評価
		5.3.5.1-3	NN9068-3697: A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide, insulin degludec and liraglutide in subjects with type 2 diabetes. A 26-week randomised, parallel three-arm, open-label, multi-centre, multinational treat-to-target trial comparing fixed ratio combination of insulin degludec and liraglutide versus insulin degludec or liraglutide alone, in subjects with type 2 diabetes treated with 12 oral anti-diabetic drugs (OADs) with a 26-week extension	参考
		5.3.5.1-4	NN9068-3697-extension: A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide, insulin degludec and liraglutide in subjects with type 2 diabetes. A 26-week randomised, parallel three-arm, open-label, multi-centre, multinational treat-to-target trial comparing fixed ratio combination of insulin degludec and liraglutide versus insulin degludec or liraglutide alone, in subjects with type 2 diabetes treated with 1-2 oral anti-diabetic drugs (OADs) with a 26-week extension	参考
		5.3.5.1-5	NN9068-3912: A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) and insulin degludec (IDeg) in subjects with type 2 diabetes. A 26-weeks randomised, parallel, two-arm, double-blind, multi-centre, multinational, treat-to target trial comparing fixed ratio combination of IDeg and liraglutide with IDeg in subjects with type 2 diabetes.	参考

項目		資料番号	表 題	評価／参考
		5.3.5.1-6	NN9068-3851: The efficacy of insulin degludec/liraglutide in controlling glycaemia in adults with type 2 diabetes inadequately controlled on GLP-1 receptor agonist and OAD therapy.	参考
		5.3.5.1-7	NN9068-3951: The efficacy of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) as add-on therapy in controlling glycaemia in adults with type 2 diabetes inadequately controlled on sulphonylurea (SU) with or without metformin therapy.	参考
		5.3.5.1-8	NN9068-3952: A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide versus insulin glargine in subjects with type 2 diabetes mellitus.	参考
		5.3.5.1-9	NN9068-4119: A trial comparing sequential addition of insulin aspart versus further dose increase with insulin degludec/liraglutide in subjects with type 2 diabetes mellitus, previously treated with insulin degludec/liraglutide and metformin and in need of further intensification	参考
		5.3.5.1-10	NN9068-4056: A clinical trial comparing efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) in subjects with type 2 diabetes mellitus using two different titration algorithms.	参考
		5.3.5.1-11	NN9068-4185: A clinical trial comparing efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) versus basal-bolus therapy in subjects with type 2 diabetes mellitus.	参考
		5.3.5.1-12	NN9068-4229: A clinical trial comparing glycaemic control and safety of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) versus insulin glargine (IGlar) as add-on therapy to SGLT2i in subjects with type 2 diabetes mellitus	参考
5.3.5.2	非対照試験報告書		該当資料なし	
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書		該当資料なし	
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書	5.3.5.4-1	NN2211-3925: A 36-weeks, randomised, multi-centre, double-blind, parallel group trial to investigate the efficacy and safety of liraglutide in combination with insulin therapy compared to insulin monotherapy in Japanese subjects with type 2 diabetes mellitus	参考
		5.3.5.4-2	NN9068-4264: A European multi-centre, retrospective, non-interventional study of the effectiveness of Xultophy® (insulin degludec/liraglutide) in an adult real-world population with type 2 diabetes mellitus	－
		5.3.5.4-3	NN9068-4183 and 4184 - Other additional analysis-efficacy	－
		5.3.5.4-4	Use of the free combination of basal insulin and GLP-1 RA in Japanese patients	－
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書		該当資料なし	
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録		各試験報告書参照	－
5.4	参考文献	5.4-1	American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes cars. 2014;37 (Suppl.1):23. 2014.	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	5.4-2	American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2016. Diabetes Care. 2016;39 (Suppl.1):S1-S109.	－
	5.4-3	Booth B, Arnold ME, DeSilva B, Amaravadi L, Dudal S, Fluhler E, et al. Workshop report: Crystal City V--quantitative bioanalytical method validation and implementation: the 2013 revised FDA guidance. AAPS J. 2015;17(2):277-88.	－
	5.4-4	Chatterjee DJ, Khutoryansky N, Zdravkovic M, Sprenger CR, Litwin JS. Absence of QTc prolongation in a thorough QT study with subcutaneous liraglutide, a once-daily human GLP-1 analog for treatment of type 2 diabetes. J Clin Pharmacol. 2009;49(11):1353-62.	－
	5.4-5	Cryer PE. Hypoglycaemia: The limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. Diabetologia 2002; 45(7):937-948.	－
	5.4-6	DeFronzo RA, Eldor R, Abdul-Ghani M. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. Diabetes Care 2013; 36 Suppl 2:S127-S138.	－
	5.4-7	DeSilva B, Smith W, Weiner R, Kelley M, Smolec J, Lee B et al. Recommendations for the bioanalytical method validation of ligand-binding assays to support pharmacokinetic assessments of macromolecules. Pharm Res 2003; 20(11):1885-1900.	－
	5.4-8	Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Fukuhara M, Yonemoto K, Iwase M, Iida M, Kiyohara Y. Impact of glucose tolerance status on development of ischemic stroke and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. Stroke. 2010;41: 203-209.	－
	5.4-9	EMEA-Committee for Proprietary Medicinal Products. CPMP/EWP/QWP/1401/98 - Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. 26 Jul 2001.	－
	5.4-10	EMEA-Committee for Proprietary Medicinal Products. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 - Guideline on Immunogenecity Assessment of Biotechnology-Derived Therapeutic Proteins. 2006.	－
	5.4-11	Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2014; 384(9961):2228-2234.	－
	5.4-12	European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products (CPMP/EWP/240/95 Rev. 1). 19 February 2009.	－
	5.4-13	European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on reporting the results of population pharmacokinetic analyses (CHMP/EWP/185990/06). 21 June 2007.	－
	5.4-14	European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1). 20 January 2010.	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	5.4-15	European Medicines Agency, Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on bioanalytical method validation. EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2**. 21 July 2011. 21 Jul 2011.	－
	5.4-16	Frier BM. How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes. Diabetes Metab Res Rev 2008; 24(2):87-92.	－
	5.4-17	Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358(6):580-91.	－
	5.4-18	Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College og Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2016 executive summary. Endocr Pract. 2016;22(1):84-113.	－
	5.4-19	Gupta S, Devanarayan V, Finco D, George R, Gunn GR et al. Recommendations for the validation of cell-based assays used for the detection of neutralizing antibody immune responses elicited against biological therapeutics. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 2011; 55:878–888.	－
	5.4-20	Gupta S, Indelicato SR, Jethwa V, Kawabata T, Kelley M, Mire-Sluis AR et al. Recommendations for the design, optimization, and qualification of cell-based assays used for the detection of neutralizing antibody responses elicited to biological therapeutics. J Immunol Methods 2007; 321(1-2):1-18.	－
	5.4-21	Haider SI, Johnell K, Weitoft GR, Thorslund M, Fastbom J. The influence of educational level on polypharmacy and inappropriate drug use: a register-based study of more than 600,000 older people. J Am Geriatr Soc. 2009;57(1):62-9.	－
	5.4-22	Hu C, Zhang J, Zhou H. Confirmatory analysis for phase III population pharmacokinetics. Pharm Stat 2011; 10(1):14-26.	－
	5.4-23	Ikeda F, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Mukai N, Hata J, Shikata K, Yoshida D et al. Haemoglobin A1c even within non-diabetic level is a predictor of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. Cardiovasc Diabetol. 2013; 12: 164.	－
	5.4-24	International Conference on Harmonisation, ICH Expert Working Group. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical Principles for Clinical Trials E9 (step 4 version). 5 February 1998.	－
	5.4-25	International Conference on Harmonisation, ICH Expert Working Group. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Guideline for Good Clinical Practice E6 (R1), Step 4. 1996.	－
	5.4-26	International Conference on Harmonisation, ICH Expert Working Group. ICH Topic E 7, Studies in Support of Special Populations: Geriatrics (Step 5). Note for Guidance on Studies in Support of Special Populations: Geriatrics (CPMP/ICH/379/95). March 1994.	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	5.4-27	Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015; 38(1):140-149.	－
	5.4-28	Ishii H. Development and psychometric validation of the Diabetes Therapy-Related QOL(DTR-QOL) questionnaire. Journal of Medical Economics. 2012; 15(3):556-563	－
	5.4-29	Jacobsen LV, Flint A, Olsen AK, Ingwersen SH. Liraglutide in Type 2 Diabetes Mellitus: Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Clin Pharmacokinet. 2016;55(6):657-72.	－
	5.4-30	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.	－
	5.4-31	Kojima T, Akishita M, Kameyama Y, Yamaguchi K, Yamamoto H, Eto M, et al. High risk of adverse drug reactions in elderly patients taking six or more drugs: analysis of inpatient database. Geriatr Gerontol Int. 2012;12(4):761-2.	－
	5.4-32	Macisaac RJ, Jerums G. Intensive glucose control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. Heart Lung Circ 2011; 20(10):647-654.	－
	5.4-33	Malm-Erjefält M, Ekblom M, Vouis J, Zdravkovic M, Lennernäs H. Effect on the Gastrointestinal Absorption of Drugs from Different Classes in the Biopharmaceutics Classification System, When Treating with Liraglutide. Mol Pharm. 2015;12(11):4166-73.	－
	5.4-34	Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016; 375(4): 311-322.	－
	5.4-35	Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, Pratley RE, Haahr PM et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017 Aug 24;377(8):723-732.	－
	5.4-36	Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, Koren E, Liu H, Maia M et al. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. J Immunol Methods 2004; 289(1-2):1-16.	－
	5.4-37	Mocarski M, Fernandes, JDR, Kallenbach, L, Vasey, J, Egede, L. Characteristics of patientsnewly prescribed IDegLira in U.S. real-world practice [abstract]. American Diabetes Association,78th Scientific Session. 2018.	－
	5.4-38	Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract. 1995;28(2):103-17.	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	5.4-39	Patel A, Advance Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet. 2007;370(9590):829-40.	－
	5.4-40	Peyrot M, Skovlund SE, Landgraf R. Epidemiology and correlates of weight worry in the multinational Diabetes Attitudes, Wishes and Needs study. Curr Med Res Opin 2009; 25(8):1985-1993.	－
	5.4-41	Price H, Blüher M, Prager R, Phan TM, Thorsted BL, Schultes B, et al. Use and effectiveness of afixed-ratio combination of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) in a real-world population with type 2 diabetes: Results from a European, multicentre, retrospective chart review study. DiabetesObes Metab. 2018;20(4):954-62.	－
	5.4-42	Rubin RR, Peyrot M. Quality of life and diabetes. Diabetes Metab Res Rev 1999; 15(3):205-218.	－
	5.4-43	Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010; 375(9733):2215-22.	－
	5.4-44	Schwartz NS, Clutter WE, Shah SD, Cryer PE. Glycemic thresholds for activation of glucose counterregulatory systems are higher than the threshold for symptoms. J Clin Invest 1987; 79(3):777-781.	－
	5.4-45	Seino Y, Kaneko S, Fukuda S, Osonoi T, Shiraiwa T, Kaku K et al. Combination therapy with liraglutide and insulin in Japanese patients with type 2 diabetes: A 36-week, randomized, doubleblind, parallel-group trial. Journal of Diabetes Investigation 2016, 7(4): 565-573	－
	5.4-46	Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. J Pharm Biomed Anal 2008; 48(5):1267-1281.	－
	5.4-47	Strain WD, Cos X, Hirst M, Vencio S, Mohan V, Vokó Z, et al. Time to do more: Addressing clinical inertia in the management of type 2 diabetes mellitus.Diabetes Res Clin Pract. 2014 Sep;105(3):302-12.	－
	5.4-48	Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ. 2000;321(7258):405-12.	－
	5.4-49	Suzuki T, Takei R, Inoguchi T, Sonoda N, Sasaki S, Kaise T, et al. Clinical significance of barriers to blood glucose control in type 2 diabetes patients with insufficient glycemic control. Patient Prefer Adherence. 2015 Jun 25;9:837-45.	－
	5.4-50	Tanaka N, Kurose T, Seino Y.Therapeutic inertia or individualization? Delay in clinical management of type 2 diabetes mellitus. Curr Med Res Opin. 2016 Sep;32(9):1477-8.	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	5.4-51	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.	－
	5.4-52	UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998;352(9131):837-53.	－
	5.4-53	UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet. 1998;352(9131):854-65.	－
	5.4-54	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. Food and Drug Administration, May 2001.	－
	5.4-55	U.S.Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry, Population Pharmacokinetics. February 1999.	－
	5.4-56	U.S.Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry, Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs - General Considerations. Draft Guidance. 1 Mar 2014	－
	5.4-57	U.S.Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry, Diabetes Mellitus - Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. December 2008.	－
	5.4-58	U.S.Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations 21 CFR, Part 320. Bioavailability and Bioequivalence Requirements. 1 April 2014.	－
	5.4-59	U.S.Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations Title 21, Sect. 300.50. Fixed-combination prescription drugs for humans. 1 April 2014.	－
	5.4-60	Van der Does FE, De Neeling JN, Snoek FJ, Kostense PJ, Grootenhuis PA, Bouter LM et al. Symptoms and well-being in relation to glycemic control in type II diabetes. Diabetes Care 1996; 19(3):204-210.	－
	5.4-61	Viswanathan CT, Bansal S, Booth B, DeStefano AJ, Rose MJ, Sailstad J et al. Quantitative bioanalytical methods validation and implementation: best practices for chromatographic and ligand binding assays. Pharm Res 2007; 24(10):1962-1973	－
	5.4-62	糖尿病の死因に関する委員会報告―アンケート調査による日本人糖尿病の死因―2001～2010年の10年間，45,708名での検討. 糖尿病.2016; 59: 667-84	－