アウィクリ注 フレックスタッチ 総量300単位、同700単位に関する資料

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

インスリン イコデク（遺伝子組換え）

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
略語一覧 3
1.5.1 起源又は発見の経緯 4
1.5.1.1 日本における糖尿病の実態及びインスリン療法の問題点 4
1.5.1.2 インスリン イコデク 5
1.5.2 開発の経緯 6
1.5.2.1 品質 6
1.5.2.1.1 原薬 6
1.5.2.1.2 製剤 7
1.5.2.2 非臨床 7
1.5.2.3 臨床 9
1.5.2.3.1 臨床データパッケージ 9
1.5.2.3.2 規制当局との協議 10
1.5.2.3.3 評価資料とした臨床試験 11
1.5.3 インスリン イコデクの臨床的位置付け 13
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） 14
1.5.4.1 申請する製剤 14
1.5.4.2 効能又は効果（案） 14
1.5.4.3 用法及び用量（案） 14
参考文献 15

略語一覧

CTD	:	common technical document（コモン・テクニカル・ドキュメント）
GLP-1	:	glucagon like peptide 1（グルカゴン様ペプチド-1）
HI	:	human insulin（ヒトインスリン）
ICH	:	International Council for Harmonisation（医薬品規制調和国際会議）
IR	:	insulin receptor（インスリン受容体）
TIR	:	time in glycaemic range（血糖値の目標範囲内時間）

インスリン イコデクの開発プログラムに含まれる臨床試験は、プロジェクト番号 NN1436 と 4 桁の固有の番号（例：NN1436-4477）にて特定するが、本資料では、プロジェクト番号 NN1436 は割愛する。インスリン イコデクの第 3 相試験プログラムに含まれる 6 試験（4477 試験、4478 試験、4479 試験、4480 試験、4481 試験及び 4625 試験）は、ONWARDS 1 試験～ONWARDS 6 試験と表記する。

1.5.1　起源又は発見の経緯

1.5.1.1　日本における糖尿病の実態及びインスリン療法の問題点

糖尿病とは、インスリン作用不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝疾患群である。1 型糖尿病では、インスリンを合成・分泌する膵ランゲルハンス島 β 細胞の破壊・消失がインスリン作用不足の主要な原因である。2 型糖尿病は、インスリン分泌低下やインスリン抵抗性をきたす素因を含む複数の遺伝因子に、過食、運動不足、肥満、ストレスなどの環境因子及び加齢が加わり発症する[1]。令和元年の国民健康・栄養調査[2].では、20 歳以上の調査対象者の 14.6%が「糖尿病が強く疑われる者」（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）と判定された。

1 型糖尿病患者には、生命維持のためにインスリン治療が不可欠である。1 型糖尿病患者には、空腹時及び食後の血糖コントロールを推奨されている目標に到達させるために、通常、インスリン基礎分泌を補充するための持効型インスリン製剤の投与と食後血糖をコントロールするためのインスリン追加分泌を補充する速効型や超速効型インスリン製剤の投与を併用する Basal-Bolus 療法などの強化インスリン療法が用いられる。2 型糖尿病患者に対しては、経口血糖降下薬又はインスリン治療を含む様々な治療法がある。経口血糖降下薬の治療のみでコントロールが不十分な 2 型糖尿病患者では、インスリン製剤と経口血糖降下薬との併用療法、超速効型インスリンと中間型インスリンをさまざまな比率で混合した混合型（二相性）製剤や超速効型インスリンと持効型インスリンを配合したインスリン製剤による治療が広く行われている。さらに、より病態が進行した 2 型糖尿病患者では、通常、Basal-Bolus 療法を含む強化インスリン療法が推奨される。

糖尿病治療の主要な目的は、糖尿病合併症を未然に防ぐために血糖値を正常化する、あるいは正常に近づけることである。国際的な推奨事項〔米国糖尿病学会（ADA）を含む〕によると、HbA1c が 7%未満であれば血糖コントロールが良好とされている。糖尿病患者における大血管合併症及び細小血管合併症の発症や進行のリスクを低減するためには、低い HbA1c 値を維持することが極めて重要である[3]。実際には、2 型糖尿病患者及び 1 型糖尿病患者がこの目標値を達成するのは難しく、インスリン治療へのアドヒアランスが不良で目標値を達成していない糖尿病患者が全体の約 3 分の 1 に達する[3, 4, 5, 6, 7]。インスリン治療へのアドヒアランスの程度が HbA1c 低下の重要な予測因子であることが示されている。十分な血糖コントロールが得られない場合には、糖尿病による合併症及び併存疾患（複数の細小血管合併症及び大血管合併症を含む）のリスクが高まる[8, 9]。Diabetes Control and Complications Trial では、血糖コントロールの強化により 35～70%以上の糖尿病患者において糖尿病網膜症（視力を脅かす病変を含む）、糖尿病腎症及び糖尿病神経障害の発症及び進行を効果的に遅らせることができることが示された[10]。複数の治療法があるにもかかわらず、多くの患者において血糖コントロールの最適化は依然として困難である。

Basal インスリン治療を必要とする糖尿病患者では治療の負担が大きい。治療や日常生活に関して様々な配慮が必要であることに加えて、血糖コントロールを維持するために毎日注射を行う必要がある。Basal インスリンのみで治療中の 2 型糖尿病患者においても、現時点では週 1 回投与のインスリン製剤が承認されていないため、1 日 1 回以上の注射が必要である。Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者又は 1 型糖尿病患者では、注射回数はさらに増え、1 日 4 回以上となる（Basal インスリンを 1 回以上及び Bolus インスリンを 3 回以上）。頻回注射治療が必要となることは、2 型糖尿病におけるインスリン導入の障壁となる可能性があり[11]、患者や医師の負担となっている[6]。1 型糖尿病患者では、インスリン治療が必須であり、長時間作用する Basal インスリンの注射回数を 1 日 1 回から週 1 回に減

らすことにより、使用する Basal インスリンと Bolus インスリンの組み合わせを簡略化することができる。患者と医師を対象とした研究では、インスリンで治療中の患者の 93%が毎日の注射を行わずに良好な血糖コントロールを得たいと考え、医師の 59%が毎日の注射の回数が患者にとって障害になっていると回答した[6, 12]。治療における過度な負担は治療アドヒアランスの低下や臨床的転帰の不良、併存疾患、入院の増加、死亡など、負のスパイラルを引き起こす可能性がある[13, 14]。治療の負担によって、血糖コントロールが不良であるにもかかわらずインスリン導入が遅れることが少なくない[15, 16]。

このため、より簡便かつ効果の高い糖尿病治療に対するアンメットメディカルニーズが存在する。週 1 回の投与であれば Basal インスリンの注射回数は少なくとも 1 年間に 365 回から約 52 回に減る。医師[17]と患者を対象とした調査[18]から、週 1 回の投与という注射回数の少ない治療法により、治療の負担が軽減し、患者のアドヒアランスが向上し、結果として臨床的転帰を改善する可能性がある。適切な血糖コントロールを得るためには十分なアドヒアランスが必要であり、週 1 回の Basal インスリンは個々の患者のニーズに沿った治療法になりうる。

1.5.1.2 インスリン イコデク

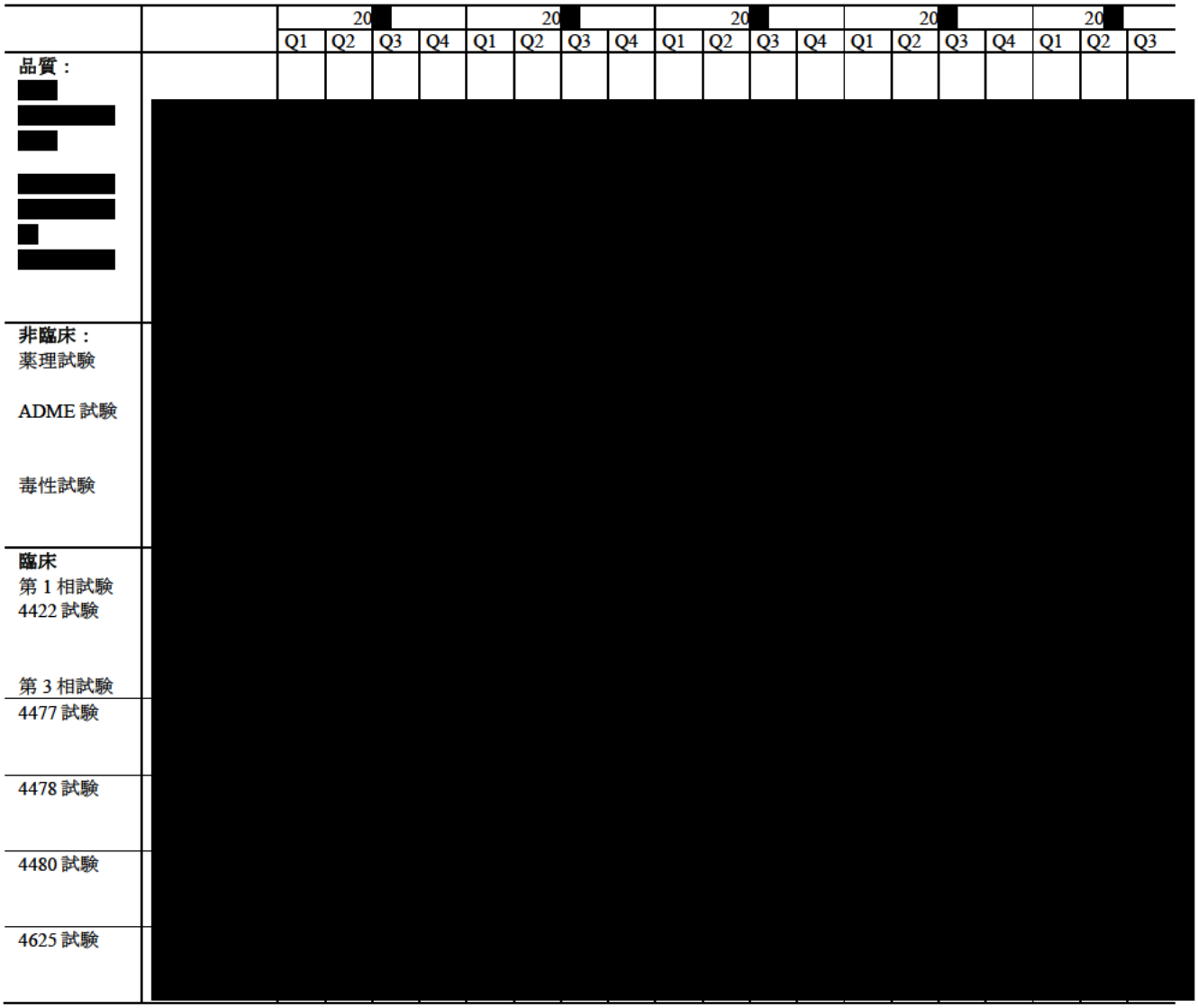
インスリン イコデク（遺伝子組換え）（以下、インスリン イコデク）は、週 1 回の皮下投与で基礎インスリン必要量を 1 週間にわたって安全に補充することを目的として開発された、作用が長時間持続する新規のインスリンアナログであり、成人の糖尿病治療を目的としている。

インスリン イコデクはペプチド骨格と脂肪酸を含む側鎖からなる分子である。作用持続化の機序においては、他の Basal インスリン製剤に比べ、皮下投与後の持続的な放出の関与は小さい。インスリン イコデクの半減期の大幅な延長は、主にアルブミンとの強力でありながら可逆的な結合によるものである。これにより、基本的に不活性であるインスリン イコデクの貯蔵体が循環血液及び間質コンパートメント全体に形成され、そこから持続的かつ緩徐に放出される[19]。また、インスリン イコデクのペプチド骨格における 3 個のアミノ酸の置換は、分子の安定性を高め、インスリン受容体との結合低下及びクリアランスの低下に寄与し、その結果、半減期の延長をもたらす。

1.5.2　開発の経緯

インスリン イコデクの開発の経緯〔品質、非臨床、臨床（日本での承認申請における評価資料）〕を図 1.5.2-1 に示す。

図 1.5.2-1 開発の経緯図



1.5.2.1　品質

1.5.2.1.1　原薬

インスリン イコデク原薬の製造工程には、酵母細胞の培養、回収及び精製工程が含まれる。培養した酵母細胞においてインスリン イコデク前駆体が発現し、回収して精製する。インスリン イコデク前駆体を[redacted]開裂及びアシル化することでインスリン イコデクが生成し、さらに精製し、乾燥して最終インスリン イコデク原薬を得る。

開発時、インスリン イコデク原薬の製造工程につき、純度の高いインスリン イコデク原薬が得られる頑健な製造工程に変更した。インスリン イコデク原薬バッチ間の不純物プロファイルの同等性／同質性を評価した結果、第 1 相、第 2 相臨床試験及び毒性試験で用いたインスリン イコデク原薬バッチと比較して、第 3 相臨床試験で用いたインスリン イコデク原薬バッチでは純度が改善し、新たな不純

物は認められなかった。プロセス・バリデーションで製造したインスリン イコデク原薬バッチでは、第 3 相臨床試験のキャンペーンで製造したインスリン イコデク原薬バッチと比較して、不純物プロファイルに変化は認められず、新たな不純物は認められなかった。また、工程由来不純物の試験結果及びインスリン イコデク原薬の出荷試験の試験結果も同等／同質であった。インスリン イコデク原薬の安定性試験では、安定性試験成績の同等性／同質性を確認した。

インスリン イコデク原薬の有効期間は 36 箇月を提案する。

申請資料には、長期保存条件の正式な安定性試験において 36 箇月の安定性試験成績が含まれる。本安定性試験は、有効期間延長を支持する試験成績を収集するため、最長 [redacted] 箇月まで継続する。承認後、継続する正式な安定性試験成績に基づき、有効期間を最長 [redacted] 箇月まで[redacted]延長する予定である。

1.5.2.1.2　製剤

上市予定製剤は、PDS290 ペン型注入器に組込む 1.5 mL カートリッジにインスリン イコデク製剤を充てんした皮下投与用注射剤であり、1 製剤当たりのインスリン イコデク原薬の含量が異なる総量 300 単位製剤（0.43 mL）及び総量 700 単位製剤（1 mL）の 2 品目である。

20[redacted]年 [redacted]月から 20[redacted] 年 [redacted]月にかけて、インスリン イコデク製剤の製造方法、規格及び試験方法の検討を行った。試験結果は、それぞれ Module 2.3.P.3.3 及び 2.3.P.5.1 に要約した。

長期保存試験及び加速試験は 20[redacted] 年 [redacted]月から開始し[redacted]る。また、30℃での使用時の安定性試験も実施した。試験結果は Module 2.3.P.8.1 に要約した。

Module 3.2.P.2.2 Appendix A「List of batches used in pivotal non-clinical studies and clinical trials」及び Module 3.2.P.2.3.1「Manufacturing process development」に示すとおり、日本における承認申請の評価資料である第 3 相 4477 試験、及び 4625 試験で使用されたインスリン イコデク製剤は、日本における上市予定製剤と同一である。

インスリン イコデク製剤の有効期間は、2～8℃で 30 箇月を提案し、実施したインスリン イコデク製剤の安定性試験に基づき妥当性が示されている。

本安定性試験は、有効期間延長を支持する試験成績を収集するため、最長 [redacted]箇月まで継続する。得られる正式な安定性試験成績を基に、[redacted]有効期間を最長 [redacted]箇月まで延長する予定である。

1.5.2.2　非臨床

インスリン イコデクはインスリン受容体（以下、IR）と特異的に結合するが、親和性はヒトインスリン（以下、HI）よりも低い。インスリン イコデクは、HI と同じ用量依存性の下、受容体をリン酸化し、受容体後の下流細胞内シグナル伝達経路を刺激することが実証されており、IR を活性化する。したがって、インスリン イコデクの作用機序は、HI 及び他の既知のインスリンアナログと同じであることが明らかとなった。関連するインスリン様成長因子‐1 受容体（以下、IGF-1R）に対するインスリン イコデクの親和性は、IR に対する結合親和性よりも相対的に低かった。また、インスリンの主要標的器官（脂肪、肝臓及び筋肉）を代表する細胞で実施した機能上のアッセイから、脂肪細胞でのグルコース取り込み及び脂質生成、肝細胞及び筋細胞でのグリコーゲン合成の刺激等、インスリン イコデクは HI と同じパターンの代謝作用を示すことが実証された。

インスリン イコデクの *in vivo* の薬理作用は、様々な動物種で血糖降下作用により実証された。

インスリン イコデクの薬物動態プロファイルには持続化が認められ、血漿中半減期は検討した動物種において 25～61 時間であり、ヒトでは 173 時間であった。薬物動態にみられる持続化の主な機序は、IR への低い親和性及び高い血漿タンパク結合率に起因する、血漿コンパートメントからの緩徐なクリアランスと考えられる。インスリン イコデクは主に血中の血漿コンパートメントに分布し、これよりも低い割合で他の組織にも分布する。この知見は、検討したすべての動物種（ヒトを含む）で観察された高い血漿タンパク結合率（99%超）及び血漿中の主要結合タンパク質がアルブミンであることと一致する。

インスリン イコデクの未変化体がラット、イヌ及びヒトにおける循環血中の主要な成分であった。イヌ及びヒトの循環血中ではインスリン イコデク由来代謝物 4 種類が同定され、このうち量の多い 3 種類はラット血漿中でも認められた。これらの代謝物を定量し、ラット及びイヌの毒性試験でヒト代謝物の全身曝露を確認した。ヒト循環血中の主要代謝物である B^{1-29}-(C_{20})は、インスリン イコデク関連物質の総曝露量の 11%であった。代謝物はいずれも薬理学的に不活性であった。

イヌの尿中では、投与量のうち少量がインスリン イコデク未変化体として排泄され、ヒトの尿中では、低い割合の被験者でのみ検出可能レベルのインスリン イコデクが認められた。多くの代謝物が尿中（ラット、イヌ）、糞中（ラット、イヌ）及び胆汁中（ラット）において検出された。イヌ尿中における量の多い 3 種類の代謝物の特徴として、インスリン イコデクの B 鎖ペプチドの完全なタンパク質分解による切断及び C_{20} 脂肪酸部分の広範な β 酸化による生成物であり、インスリン イコデクが広範に分解され、その後、残る代謝物フラグメントが排泄されることが実証されている。

インスリン イコデクの非臨床毒性プロファイルについては、薬理学的反応を示す 2 種類の動物種、すなわちラット及びイヌで十分に特徴が明らかにされている。反復投与毒性試験では、正常血糖を有する正常ラット及び正常イヌに投与した場合、投与関連の変化は、インスリン イコデクの目的とする薬理作用又はそれに関連する作用による、正常範囲を下回る血糖値低下に起因すると考えられた。

HI は既知の増殖促進作用をもつことから、インスリン イコデクの *in vitro* の細胞増殖誘発反応をヒト乳腺上皮細胞（HMEC）、ヒト乳腺腺癌細胞株（MCF-7）、ヒト結腸腺癌細胞株（COLO-205）及びヒトインスリン受容体過剰発現ラット L6 筋芽細胞（L6-hIR）でモニターした。細胞増殖誘発能は HI よりも低いことが明らかになり、これは、IR に対する低い親和性及び様々な細胞種で評価された *in vitro* の代謝の効力と合致した。全体として、細胞増殖誘発能／代謝能の効力比は HI と同様であることが実証され、インスリン イコデクの代謝作用と増殖作用とのバランスは HI と変わらないことが示された。Sprague-Dawley 系ラットを用いた 52 週間の毒性試験において、全動物の完全な病理組織学的評価に基づき、インスリン イコデクはがん原性を示さなかった。特に、雌における乳腺腫瘍の発現率は、対照群及び参照用の HI 投与群を含むすべての投与群間で同様であった。

ラット及びウサギでは、インスリン イコデク投与後、受胎能（ラット）又は胚・胎児発生に対する影響は認められず、インスリン イコデク投与と関連する胎児の内臓又は骨格における高度及び軽度の異常はみられなかった。2 匹のウサギでみられた流産は、同様の所見が他のインスリンアナログ及び HI でも観察されていることから、インスリン イコデク自体の影響というよりも、正常血糖を有する動物にインスリンを投与したことによる影響であると考えられた。

ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験では、最高用量において、一部の F0 の雌で授乳期間中に顕著な体重減少がみられ、出生ラットの授乳不足、低血糖様の一般状態変化及び死亡に至った。最高用量で認められたこの所見は、正常血糖を有する妊娠動物における血糖降下作用に関連すると考えられ、これ以外に、有害な投与関連の変化は F0 又は F1 に認められなかった。インスリン療法では全般的に、また妊娠期間中及び授乳期間中は特に、血糖値／低血糖は注意深くモニターされる

ことから、正常血糖を有する動物への投与後に観察されたこれらの所見の臨床的な意義は限定的と考えられる。

局所刺激性の評価では、インスリン イコデク製剤投与と溶媒投与を比較した場合に軽度かつ許容可能な炎症性変化がみられ、滅菌等張食塩液の投与との比較ではわずかな反応の差のみが認められた。

インスリン イコデク製剤の不純物を非臨床試験で検討したが、十分に安全性に関して妥当性が確認されたと考えられる。インスリン イコデク製剤中の添加物は十分に知られたものであり、その量は、酢酸亜鉛を除き、他の市販されている既承認の長期皮下投与用製剤投与時の量を超えるものではない。酢酸亜鉛は皮下投与製剤において使用前例を超える含量であったが、インスリン イコデクの目的とする血糖降下作用に関連する変化以外には、インスリン イコデクの製剤処方に起因する全身毒性の徴候は認められなかった。したがって、添加物に毒性のリスクはないと結論する。

非臨床試験から、インスリン イコデクが HI と同様の代謝作用プロファイル及び安全性プロファイルをもつことが実証された。非臨床プログラムから、ヒトへの長期皮下投与が支持される。

1.5.2.3 臨床

1.5.2.3.1 臨床データパッケージ

日本の承認申請における臨床データパッケージを表 1.5.2-1 に示す。

医薬品製造販売承認申請において、日本人被験者を組み入れた 4 つの国際共同第 3 相試験〔ONWARDS 1 試験（4477 試験）、ONWARDS 2 試験（4478 試験）、ONWARDS 4 試験（4480 試験）、ONWARDS 6 試験（4625 試験）〕及び 1 つの日本人被験者を対象とした臨床薬理試験（4422 試験）を評価資料とした。インスリン イコデクの臨床開発プログラムに含まれる他の 13 試験及び NN1535-4359 試験を参考資料とした。NN1535-4359 試験は、2 型糖尿病に対する IcoSema（インスリン イコデクと GLP-1 受容体作動薬であるセマグルチドを固定比率で配合した、週 1 回投与の注射剤）の臨床開発プログラムで実施した試験であり、インスリン イコデクの安全性に関する補足情報を提供することを目的として Module 5 に含めた。

表 1.5.2-1 日本の承認申請における臨床データパッケージ

臨床薬理試験	評価資料 4422: PK/PD at SS in Japanese T1D 参考資料 4314: PK/PD at SS in Caucasian T2D 4226: PK in subjects with renal impairment 4225: PK/PD at SS in Caucasian T1D 4462: Hypoglycaemia frequency and response to double/triple dose at SS in Caucasian T2D 4570: PK in subjects with hepatic impairment 4571: PK at SS in Chinese T2D 4572: Injection region trial in Caucasian T2D
第 2 相試験	参考資料 4383*: T2D, insulin naïve 4465: T2D, insulin naive, titration algorithms 4466: T2D, basal switch
第 3 相試験	評価資料 T2D trials, insulin naive 4477 T2D trials, insulin experienced 4478*: basal switch 4480*: basal-bolus T1D trial 4625*: basal-bolus 参考資料 T2D trials, insulin naive 4479* 4481

Abbreviations: PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; SS = steady state; T1D = type 1 diabetes; T2D = type 2 diabetes.
* Trial data included in population pharmacokinetics assessment.

1.5.2.3.2 規制当局との協議

インスリン イコデクの開発プログラムを進めるにあたり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）から助言を得た。

[redacted]相談（受付番号 P[redacted]、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）

国際共同第 3 相試験開始前に、以下の点につき機構の助言を得るために 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に対面助言を実施した。

- [redacted]の適切性
- [redacted]の適切性
- [redacted]の適切性
- [redacted]の適切性

本対面助言における機構からの助言に基づき、[redacted]実施することとした。また、[redacted]旨を各試験の治験実施計画書に明記した。さらに、[redacted]を国際共同第 3 相試験に組み入れた。

[redacted]ジについては、[redacted]であることを確認した。

[redacted]相談（受付番号 P[redacted]、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）

[redacted]の適切性について、また、[redacted]について機構の助言を得るために、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に対面助言を実施した。

本対面助言における機構からの助言に基づき、[redacted]ならびに[redacted]について検討を行い、本申請で提出する CTD の臨床モジュールに考察を記載した。

上記対面助言の議事録を Module 1.13 に含めた。

1.5.2.3.3　評価資料とした臨床試験

第 3 相試験

臨床開発プログラムは、ICH GCP[20]及び関連する規制当局のガイダンス[21, 22] 及び助言に従って実施した。

第 3 相試験は、特に HbA1c における実薬対照に対する非劣性を前向きに検定するために計画した。さらに、ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 2 試験は、非劣性が検証された場合に優越性を前向きに検定するために計画した。ONWARDS 1 試験では、血糖値の目標範囲内時間（TIR）の割合における優越性の検定も実施した。

有効性

開発プログラムを通じて、インスリン イコデクにより主要評価項目である HbA1c のベースラインからの変化量を指標とした良好な血糖コントロールが得られ、インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 1 試験）及び Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 2 試験）では対照薬である 1 日 1 回投与の Basal インスリンに対する優越性が一貫して示された。さらに、Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 4 試験）において 1 日 1 回投与の Basal インスリンに対する非劣性が示された。

1 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 6 試験）において、インスリン イコデクにより主要評価項目である HbA1c のベースラインからの変化量を指標とした良好な血糖コントロールが得られ、1 日 1 回投与の Basal インスリンに対する非劣性が示された。

安全性

2 型糖尿病患者を対象とした ONWARDS 試験では、有害事象及び重篤な有害事象を発現した被験者の割合は両投与群で同程度であった。ONWARDS 1 試験の 78 週までの安全性データから、インスリン イコデクは安全であり、予測されない新たな安全性に関する所見は認められないことが示された。

重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）を発現した被験者の割合もインスリン イコデク群、1 日 1 回投与の Basal インスリン群のいずれにおいても低かった。単位時間あたりの発現件数は、1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群で全体的に多かった。

1 型糖尿病患者集団では、2 型糖尿病併合データと比較して重篤な有害事象を発現した被験者の割合が低かった。しかしながら、単位時間あたりの発現件数は多く、主に重篤な有害事象及び重度の有害事象のいずれについても基本語で「低血糖」の事象の報告が多かったことによるものであった。

Basal-Bolus 療法で治療中の 1 型糖尿病患者では、レベル 3 及びレベル 2 の低血糖の単位時間あたりの発現件数はインスリン デグルデク群と比較してインスリン イコデク群で多く、レベル 3 の低血糖については、主に多数の低血糖を繰り返し発現した数例の被験者により引き起こされた。レベル 2 の低血糖の単位時間あたりの発現件数は、統計的に有意にインスリン デグルデクを支持する結果であったが、これまでに Basal インスリンの試験で報告された範囲内であった。週 1 回投与インスリンにおいては一部の患者で単位時間あたりの低血糖発現件数が多くなる可能性があるが、それらの患者においては速やかに 1 日 1 回投与の Basal インスリンに容易に戻すことが可能である。

インスリン イコデクの臨床開発プログラムの結果は、インスリン イコデクが糖尿病患者に安全に使用できることを示すものであった。有害事象に関する全体的な安全性プロファイルはインスリン イコデクと対照薬である 1 日 1 回投与の Basal インスリンで同様であり、この薬剤クラスで予測されるものであった。

1.5.3　インスリン イコデクの臨床的位置付け

投与経路、有効性及び安全性プロファイル、患者の意向の観点から、異なるベネフィットを有する様々な糖尿病治療薬がある。2 型糖尿病患者では、病状が進行するとインスリンによる治療が推奨されるが、インスリン導入や治療強化に対する患者の抵抗が推奨目標血糖値を達成できない要因の一つであることが明らかにされている [11, 23, 24]。1 型糖尿病患者では、生涯にわたり外因性インスリンの投与が必要である。さらに治療の負担を軽減し、治療選択肢を増やし、最終的に血糖コントロールを改善するためには、新しい治療法が必要である。糖尿病の治療は、患者集団が多様であることにより高度な個別化が必要であるため、患者と医療従事者双方の立場から選択できる治療法が増えれば、治療法がさらに向上すると期待される。

インスリン イコデクの週 1 回投与は良好な忍容性を示し、安全性プロファイルは市販の他のインスリン製剤と同様であり、予測されない所見又は許容できないリスクは認められていない。インスリン イコデクは、インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者及び Basal インスリンから切り替える 2 型糖尿病患者では、HbA1c の低下に関して対照薬である 1 日 1 回投与の Basal インスリン製剤に対する優越性が示され、Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者及び 1 型糖尿病患者では、対照薬である 1 日 1 回投与の Basal インスリン製剤と HbA1c の低下は同様であった。血糖コントロールが良好であることは TIR が高い又は同程度であることによって裏付けられており、低血糖プロファイルは概ね許容範囲内であった。1 型糖尿病患者では、インスリン デグルデクと比較してインスリン イコデクで低血糖のリスクが高いが、低血糖の性質が 1 日 1 回投与のインスリン製剤の報告と同様であったことから、管理可能であると考えられる。提示した臨床データに基づき、インスリン イコデクの週 1 回投与は、2 型糖尿病患者及び一定数の 1 型糖尿病患者において良好なベネフィット・リスクプロファイルを有すると評価した。

インスリン イコデクは、世界初の週 1 回投与の Basal インスリンとして、Basal インスリンの注射回数を 7 分の 1 に減らすとともに良好な血糖コントロールをもたらし、許容可能な安全性プロファイルを有することで、糖尿病患者の生活を向上させ、Basal インスリン治療を必要とする患者のアンメットメディカルニーズを満たす、新たな治療選択肢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）

1.5.4.1　申請する製剤

アウィクリ注 フレックスタッチ 総量 300 単位

アウィクリ注 フレックスタッチ 総量 700 単位

1.5.4.2　効能又は効果（案）

インスリン療法が適応となる糖尿病

1.5.4.3　用法及び用量（案）

通常、成人では、1 週間に 1 回皮下注射する。初期は通常 1 回 30～140 単位とし、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 週間あたり 30～560 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。

参考文献

[1] Treatment Guide for Diabetes, The Japan Diabetes Society 2018-2019.
[2] National Health and Nutrition Survey in Japan. The Ministry of Health, Labour and Welfare, published in April 2019.
[3] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care. 2018;41:S1-S159.
[4] Wood JR, Miller KM, Maahs DM, Beck RW, DiMeglio LA, Libman IM, et al. Most Youth With Type 1 Diabetes in the T1D Exchange Clinic Registry Do Not Meet American Diabetes Association or International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes Clinical Guidelines. Diabetes Care. 2013;36(7):2035-7.
[5] Ceriello A. The glucose triad and its role in comprehensive glycaemic control: current status, future management. Int J Clin Pract. 2010;64(12):1705-11.
[6] Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger PM. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. Diabet Med. 2012;29(5):682-9.
[7] Donnelly LA, Morris AD, Evans JM, Darts Memo collaboration. Adherence to insulin and its association with glycaemic control in patients with type 2 diabetes. QJM. 2007;100(6):345-50.
[8] Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. Diabetes Care. 2016;39(5):686-93.
[9] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. Diabetes. 1995;44(8):968-83.
[10] Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329(14):977-86.
[11] Khunti K, Millar-Jones D. Clinical inertia to insulin initiation and intensification in the UK: A focused literature review. Prim Care Diabetes. 2017;11(1):3-12.
[12] Okemah J, Peng J, Quiñones M. Addressing Clinical Inertia in Type 2 Diabetes Mellitus: A Review. Adv Ther. 2018;35(11):1735-45.
[13] Kunt T, Snoek FJ. Barriers to insulin initiation and intensification and how to overcome them. International Journal of Clinical Practice. 2009;63(164):6-10.
[14] Vijan S, Hayward RA, Ronis DL, Hofer TP. Brief report: the burden of diabetes therapy: implications for the design of effective patient-centered treatment regimens. J Gen Intern Med. 2005;20(5):479-82.
[15] Hauber AB, Johnson FR, Sauriol L, Lescrauwaet B. Risking health to avoid injections: preferences of Canadians with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2005;28(9):2243-5.
[16] Ali SN, Dang-Tan T, Valentine WJ, Hansen BB. Evaluation of the Clinical and Economic Burden of Poor Glycemic Control Associated with Therapeutic Inertia in Patients with Type 2 Diabetes in the United States. Adv Ther. 2020;37(2):869-82.
[17] Jain AB, Ali A, Gorgojo Martínez JJ, Hramiak I, Kavia K, Madsbad S, et al. Switching between GLP-1 receptor agonists in clinical practice: Expert consensus and practical guidance. Int J Clin Pract. 2021;75(2):e13731.
[18] Polonsky WH, Fisher L, Hessler D, Bruhn D, Best JH. Patient perspectives on once-weekly medications for diabetes. Diabetes Obesity & Metabolism. 2011;13(2):144-9.
[19] Kjeldsen TB, Hubálek F, Hjørringgaard CU, Tagmose TM, Nishimura E, Stidsen CE, et al. Molecular Engineering of Insulin Icodec, the First Acylated Insulin Analog for Once-Weekly Administration in Humans. J Med Chem. 2021;64(13):8942-50.
[20] International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice. 10 Jun 1996.
[21] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention, Draft Guidance. February 2008.
[22] European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus (CPMP/EWP/1080/00 Rev. 2). 29 Jan 2018.
[23] Ali MK, Bullard KM, Saaddine JB, Cowie CC, Imperatore G, Gregg EW. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999-2010. N Engl J Med. 2013;368(17):1613-24
[24] Halimi S, Balkau B. Better analyze the determinants of therapeutic inertia to overcome it. Diabetes Metab. 2012;38 Suppl 3:S27-8.

インスリン イコデク（遺伝子組換え）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2

1.6.1 外国における許可及び使用状況 3

1.6.2 企業中核データシート（CCDS） 4

1.6.1　外国における許可及び使用状況

本剤は 2023 年 4 月に欧州、米国及び中国で製造販売承認申請を行い、2024 年 5 月 14 日現在審査中である。また、2023 年 3 月に製造販売承認申請を行ったカナダ及び 2023 年 4 月に製造販売承認申請を行ったスイスで 2024 年 3 月に製造販売承認を取得している。

1.6.2　企業中核データシート（CCDS）

本剤の CCDS を添付する。

1 Product overview

[redacted]

次頁以降CCDSは公表を省略する

インスリン イコデク（遺伝子組換え）

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
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 ランタス注 ソロスター 4
1.7.2.3 ランタス XR 注 ソロスター 4

1.7.1　同種同効品一覧表

本剤の同種同効品として、トレシーバ注 フレックスタッチ、ランタス注 ソロスター及びランタス XR 注 ソロスターを表 1.7.1-1 に示し、添付文書を 1.7.2.1、1.7.2.2 及び 1.7.2.3 に添付する。

表 1.7.1-1　同種同効品一覧

	申請品目	**同種同効品**		
販売名	アウィクリ注 フレックスタッチ 総量 300 単位 アウィクリ注 フレックスタッチ 総量 700 単位	トレシーバ注 フレックスタッチ	ランタス注 ソロスター	ランタス XR 注 ソロスター
一般的名称	インスリン　イコデク（遺伝子組換え）	インスリン デグルデク（遺伝子組換え）	インスリン　グラルギン（遺伝子組換え）	インスリン　グラルギン（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	サノフィ株式会社	サノフィ株式会社
効能又は効果	インスリン療法が適応となる糖尿病	インスリン療法が適応となる糖尿病	インスリン療法が適応となる糖尿病	インスリン療法が適応となる糖尿病
添付文書改訂日	-	2023 年 11 月改訂（第 4 版）	2020 年 5 月改訂（第 1 版）	2021 年 10 月改訂（第 3 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。

1.7.2.2　ランタス注 ソロスター

ランタス注 ソロスターの添付文書を添付する。

1.7.2.3　ランタス XR 注 ソロスター

ランタス XR 注 ソロスターの添付文書を添付する。

**2023年11月改訂（第4版）
*2023年5月改訂（第3版）

最新の添付文書を参照する。

日本標準商品分類番号
872492

貯法：凍結を避け、2～8℃に保存
有効期間：30ヵ月

承認番号	22400AMX01393000
販売開始	2013年3月

持効型溶解インスリンアナログ注射液
インスリン デグルデク（遺伝子組換え）

劇薬
処方箋医薬品注）

トレシーバ®注 フレックスタッチ®

Tresiba® 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 低血糖症状を呈している患者［11.1.1参照］
2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状
3.1 組成
1筒（3mL）中

有効成分	インスリン デグルデク（遺伝子組換え）	300単位注）（1800nmol）
添加剤	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

注）インスリン デグルデクの1単位は6nmolに相当する。

本剤は出芽酵母を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

剤形・性状	注射剤 無色澄明の液であり、濁りを認めない。
pH	7.20～8.00
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	0.8～1.2
識別（注入ボタンの色）	若草色

4. 効能又は効果
インスリン療法が適応となる糖尿病

5. 効能又は効果に関連する注意
2型糖尿病患者においては、急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行ったうえで適用を考慮すること。

6. 用法及び用量
通常、成人では、初期は1日1回4～20単位を皮下注射する。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。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 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。
7.2 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。
7.3 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。
7.4 糖尿病性昏睡、急性感染症、手術等緊急の場合は、本剤のみで処置することは適当でなく、速効型インスリン製剤を使用すること。
7.5 中間型又は持効型インスリン製剤から本剤に変更する場合は、以下を参考に本剤の投与を開始し、その後の患者の状態に応じて用量を増減するなど、本剤の作用特性を考慮の上慎重に行うこと。
7.5.1 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。
7.5.2 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。
7.6 インスリン以外の他の糖尿病用薬から本剤に切り替える場合又はインスリン以外の他の糖尿病用薬と併用する場合は、低用量から開始するなど、本剤の作用特性を考慮の上慎重に行うこと。
7.7 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。
7.8 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。

8. 重要な基本的注意
8.1 低血糖に関する注意について、その対処法も含め患者及びその家族に十分徹底させること。［9.1.2、11.1.1参照］
8.2 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。［11.1.1参照］
8.3 肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合はインスリン製剤を変更するなど適切な処置を行うこと。
8.4 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害（主として有痛性）があらわれることがあるので注意すること。
8.5 本剤の自己注射にあたっては以下の点に留意すること。
・投与法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
・全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
・添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

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

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

・ 本剤の注射箇所は、少なくとも前回の注射箇所から 2～3cm 離すこと。［14.1.2 参照］

・ 注射箇所の腫瘤や硬結が認められた場合には、当該箇所への投与を避けること。

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 手術、外傷、感染症等の患者

インスリン需要の変動が激しい。

9.1.2 低血糖を起こすおそれがある以下の患者又は状態

・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
・下痢、嘔吐等の胃腸障害
・飢餓状態、不規則な食事摂取
・激しい筋肉運動
・過度のアルコール摂取者
［8.1、11.1.1 参照］

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者

低血糖を起こすおそれがある。［11.1.1 参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者

低血糖を起こすおそれがある。［11.1.1 参照］

＊9.5 妊婦

妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるよう指導すること。妊娠中、周産期等にはインスリンの需要量が変化しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。

9.6 授乳婦

用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。インスリンの需要量が変化しやすい。

9.7 小児等

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

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド薬 スルホニルウレア薬 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害薬 チアゾリジン薬 DPP-4 阻害薬 GLP-1 受容体作動薬 SGLT2 阻害薬　等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること［11.1.1 参照］。	血糖降下作用が増強される。
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	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。無処置の状態が続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰（中枢神経系の不可逆的障害、死亡等）をとるおそれがある。

長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、β-遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合では、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、ブドウ糖の静脈内投与やグルカゴンの筋肉内投与等、適切な処置を行うこと。

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

11.1.2 アナフィラキシーショック（頻度不明）

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

11.2 その他の副作用

	0.3～5%未満	頻度不明
過敏症		アレルギー、じん麻疹、そう痒感
肝臓		肝機能異常（AST、ALT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1)]（疼痛、血腫、結節、熱感等）、リポジストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等）	皮膚アミロイドーシス
** その他	血中ケトン体増加、体重増加	浮腫、抗インスリン抗体産生に伴う血糖コントロール不良

注1）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。

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、大腿、上腕、腹部に行う。同じ部位に注射を行う場合は、その中で注射箇所を毎回変えること。前回の注射箇所より2～3cm離して注射すること。［8.7参照］

14.1.3 投与経路

静脈内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、注射針は廃棄すること。注射針は毎回新しいものを、必ず注射直前に取り付けること。

(3) インスリンカートリッジにインスリン製剤を補充してはならない。

(4) インスリンカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。

(5) 液に濁りが生じていたり、変色している場合は、使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1

インスリン又は経口糖尿病薬の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある[1)]。

15.1.2

ピオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

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。［18.1 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[2]。

16.2 吸収

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[9]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者における薬物動態

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[7]（外国人データ）。

	$AUC_{0\text{-}120h,SD}$ 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

16.6.2 肝機能障害患者における薬物動態

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[8]（外国人データ）。

	$AUC_{0\text{-}120h,SD}$ 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

16.6.3 小児における薬物動態

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。成人で見られ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[6]（外国人データ）。

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

16.6.4 高齢者における薬物動態

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[5]（外国人データ）。

	$AUC_{\tau,SS}$ 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

16.8 その他

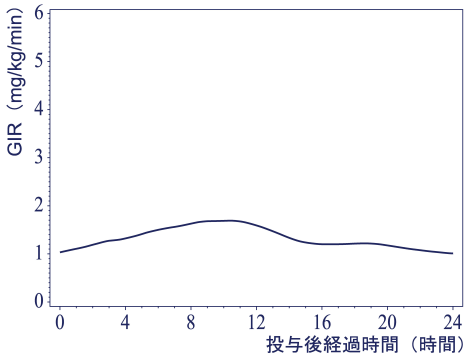
16.8.1 1 型糖尿病患者における薬力学的作用

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、24 時間グルコースクランプ下において、血糖降下作用を検討した。

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[2]。



26時間グルコースクランプ実施時のデータ

16.8.2 1 型糖尿病患者における作用持続時間

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[3]（外国人データ）。

16.8.3 血糖降下作用の個体内変動

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[4]（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 1 型糖尿病患者における試験：Basal-Bolus 療法（国際共同第 III 相試験）

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[10]。

	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[11]。

17.1.2 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（アジア共同第 III 相試験）

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 17.1.1 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[12]。

	本剤(n=289)		ｲﾝｽﾘﾝ ｸﾞﾗﾙｷﾞﾝ(n=146)		差(本剤−ｲﾝｽﾘﾝ ｸﾞﾗﾙｷﾞﾝ)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 ｸﾞﾗﾙｷﾞﾝ)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

17.1.3 注射のタイミングの検討

(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（国内第 III 相試験）

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。低血糖及び夜間低血糖（低血糖の定義は 17.1.1 と同様）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[13]。

	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)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 (%)	7.8±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)推定値[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

(2) 1 型糖尿病及び 2 型糖尿病患者における試験（海外第 III 相試験）

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 17.1.1 と同様）の発現に明らかな違いは認められなかった[14) 15)]。

1 型糖尿病患者

	本剤の注射時刻を変更(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1)]	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(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1)]	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）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（%）

17.1.4 小児 1 型糖尿病患者における試験:Basal-Bolus 療法（国際共同第 III 相試験）

小児（1～18 歳未満）1 型糖尿病患者 350 例（本剤群：174 例（日本：23 例）、インスリン デテミル群：176 例（日本：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 ﾃﾞﾃﾐﾙ(n=176)		差(本剤−ｲﾝｽﾘﾝ ﾃﾞﾃﾐﾙ) 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 ﾃﾞﾃﾐﾙ) 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[16)]。

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

18. 薬効薬理

18.1 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。［16.1 参照］

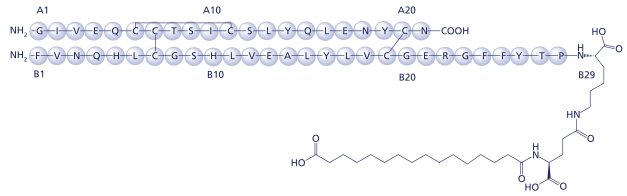
19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：インスリン デグルデク（遺伝子組換え） (JAN)
Insulin Degludec (Genetical Recombination) (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。

20. 取扱い上の注意

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

22. 包装

1 筒 3mL：2 本

23. 主要文献

1) Herings RMC, et al. : Lancet. 1995 ; 345 : 1195-1198
2) Ikushima I, et al. : J Diabetes Investig. 2016 ; 7 : 270-275
3) Heise T, et al. : Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2015 ; 11 : 1193-1201
4) Heise T, et al. : Diabetes Obes Metab. 2012 ; 14 : 859-864
5) Korsatko S, et al. : Drugs Aging. 2014 ; 31 : 47-53
6) Biester T, et al. : Pediatr Diabetes. 2014 ; 15 : 27-33
7) Kiss I, et al. : Clin Pharmacokinet. 2014 ; 53 : 175-183
8) Kupcová V, et al. : Clin Drug Investig. 2014 ; 34 : 127-133
9) Nosek L, et al. : Clin Drug Investig. 2014 ; 34 : 673-679
10) Davies MJ, et al. : Diabetes Obes Metab. 2014 ; 16 : 922-930
11) Davies M, et al. : Diabetes Obes Metab. 2016 ; 18 : 96-99
12) Onishi Y, et al. : J Diabetes Investig. 2013 ; 4 : 605-612
13) Kadowaki T, et al. : J Diabetes Investig. 2016 ; 7 : 711-717
14) Meneghini L, et al. : Diabetes Care. 2013 ; 36 : 858-864
15) Mathieu C, et al. : J Clin Endocrinol Metab. 2013 ; 98 : 1154-1162
16) Thalange N, et al. : Pediatr Diabetes. 2015 ; 16 : 164-176
17) Jonassen I, et al. : Pharm Res. 2012 ; 29 : 2104-2114

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
東京都千代田区丸の内 2－1－1
www.novonordisk.co.jp

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。

＊2020年５月改訂（第１版）

最新の添付文書を参照する。

日本標準商品分類番号
872492

貯　　法：凍結を避け、２～８℃で保存
有効期間：３年

承認番号	22000AMX00029
販売開始	2008年６月

D0294514

持効型溶解インスリンアナログ製剤
日本薬局方　インスリン　グラルギン（遺伝子組換え）注射液

劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

ランタス®注ソロスター®
LANTUS® SoloStar® S.C. Injection

LANTUS®
SANOFI

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 低血糖症状を呈している患者［11.1.1 参照］
2.2 本剤の成分又は他のインスリン　グラルギン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	１キット（３mL）中 日局インスリン　グラルギン（遺伝子組換え） 300単位	
添加剤	*m*-クレゾール 塩化亜鉛 グリセリン pH調節剤２成分	8.1mg 適量 60mg 適量

3.2 製剤の性状

性状・剤形	無色澄明の液（注射剤）
pH	3.5～4.5
浸透圧比	約0.8（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

インスリン療法が適応となる糖尿病

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

6. 用法及び用量

通常、成人では、初期は１日１回４～20単位を皮下注射するが、ときに他のインスリン製剤を併用することがある。注射時刻は朝食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減する。なお、その他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常１日４～80単位である。
ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 適用にあたっては本剤の作用時間、１mLあたりのインスリン含有単位と患者の病状に留意し、その製剤的特徴に適する場合に投与すること。
7.2 糖尿病性昏睡、急性感染症、手術等緊急の場合は、本剤のみで処置することは適当でなく、速効型インスリン製剤を使用すること。
7.3 中間型又は持続型インスリン製剤から本剤に変更する場合、以下を参考に本剤の投与を開始し、その後の患者の状態に応じて用量を増減するなど、本剤の作用特性を考慮の上慎重に行うこと。［16.1.1 参照］

7.3.1 インスリン　グラルギン300単位/mL製剤から本剤に変更する場合

通常初期用量は、前治療のインスリン　グラルギン300単位/mL製剤の１日投与量と同単位よりも低用量を目安として投与を開始する。［8.3 参照］

7.3.2 インスリン　グラルギン300単位/mL製剤以外の中間型又は持続型インスリン製剤から本剤に変更する場合

・１日１回投与の中間型又は持続型インスリン製剤から本剤に変更する場合、通常初期用量は、前治療の中間型又は持続型インスリン製剤の１日投与量と同単位を目安として投与を開始する。
・１日２回投与の中間型インスリン製剤から本剤への切り替えに関しては、国内では使用経験がない。［17.1.2 参照］

7.4 インスリン　グラルギン300単位/mL製剤又は中間型インスリン製剤から本剤への切り替え直後に低血糖を起こすことがあるので、中間型又は持続型インスリン製剤から本剤に変更する場合、併用している速効型インスリン製剤、超速効型インスリンアナログ製剤又は他の糖尿病用薬の投与量及び投与スケジュールの調整が必要となることがあるので注意すること。［17.1.1 参照］
7.5 インスリン製剤以外の他の糖尿病用薬から本剤に変更する場合又はインスリン製剤以外の他の糖尿病用薬と本剤を併用する場合、投与にあたっては低用量から開始するなど、本剤の作用特性を考慮の上慎重に行うこと。［16.1.1 参照］
7.6 本剤の作用は皮下に注射することにより、明らかなピークを示さず、ほぼ24時間持続する特徴を有することから、特に他のインスリン製剤からの切り替え時など、低血糖発現状態の変化に十分注意すること。［16.1.1、18.1 参照］

8. 重要な基本的注意

8.1 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、医師の管理指導のもとで実施すること。
・本剤の使用にあたっては、必ず添付の取扱説明書を読むよう指導すること。
・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。
8.2 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。［9.1.3、11.1.1 参照］
8.3 インスリン　グラルギン300単位/mL製剤から本剤への切り替え時には、前治療の１日投与量よりも低用量での切り替えを考慮するとともに、切り替え時及びその後しばらくの間は血糖モニタリングを慎重に行うこと。本剤とインスリン　グラルギン300単位/mL製剤では薬物動態が異なる。インスリン　グラルギン300単位/mL製剤から本剤への切り替え時に低血糖の発現が増加した。［7.3.1、11.1.1 参照］
8.4 ヒトインスリンに対する獲得抗体を有し、高用量のインスリンを必要としている患者では、他のインスリン製剤から本剤に変更することによって、本剤の需要量が急激に変化することがあるので、経過を観察しながら慎重に投与すること。
8.5 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。
8.6 本剤と他のインスリン製剤を取り違えないよう、毎回注射する前に本剤のラベル等を確認するよう患者に十分指導すること。

8.7 低血糖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］

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

・本剤の注射箇所は、少なくとも前回の注射箇所から2～3cm離すこと。［14.2.2 参照］

・注射箇所の腫瘤や硬結が認められた場合には、当該箇所への投与を避けること。

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 手術、外傷、感染症等の患者

インスリン需要の変動が激しい。

9.1.2 自律神経障害のある患者

低血糖の自覚症状が明確でないことがある。

9.1.3 低血糖を起こしやすい以下の患者又は状態

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

［8.2、11.1.1 参照］

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

低血糖を起こすおそれがある。［11.1.1 参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

低血糖を起こすおそれがある。［11.1.1 参照］

9.5 妊婦

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるよう指導すること。妊娠中、周産期等にはインスリンの需要量が変化しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。

9.6 授乳婦

用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。インスリンの需要量が変化しやすい。

9.7 小児等

定期的に検査を行うなどして投与すること。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。［17.1.2、17.2.1 参照］

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 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 SGLT2阻害剤　等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。［11.1.1 参照］	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩　等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明
クロラムフェニコール		
サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
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。
フィブラート系薬剤		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
レセルピン		低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド ループ利尿剤 フロセミド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ACTH テトラコサクチド酢酸塩	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。	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		
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。
ブセレリン酢酸塩		機序不明 耐糖能を悪化させることがある。
フェノチアジン誘導体		機序不明であるが、動物実験（ラット）において、インスリン分泌が低下したとの報告がある。
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、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　等		インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。
ペンタミジンイセチオン酸塩		膵臓のβ細胞に作用し、初期に低血糖、それに引き続いて高血糖を起こすことがある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール セリプロロール塩酸塩　等		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。また、インスリン感受性は薬剤により増強あるいは減弱することが報告されている。
炭酸リチウム	血糖降下作用の増強による低血糖症状、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 インスリン分泌が減少したとの報告、逆に低血糖が発現したとの報告がある。
クロニジン		機序不明 血糖値が低下したとの報告、逆に血糖値を上昇させたとの報告がある。また、低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。

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（0.7%）

脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、視覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害（意識混濁、昏睡）等があらわれることがある。無処置の状態が続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰（中枢神経系の不可逆的障害、死亡等）をとるおそれがある。

長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、β-遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合では、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剤との併用時にはブドウ糖を投与すること。経口摂取が不可能な場合は、ブドウ糖の静脈内投与やグルカゴンの筋肉内投与等、適切な処置を行うこと。

低血糖は臨床的に回復した場合にも、再発することがあるので継続的に観察すること。[2.1、8.2、8.3、8.7、9.1.3、9.2.1、9.3.1、9.8、10.2 参照]

11.1.2 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

全身性皮膚反応、血管神経性浮腫、気管支痙攣、低血圧等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症		発疹、蕁麻疹、そう痒感
肝臓		肝機能異常（AST、ALTの上昇等）
眼	糖尿病網膜症の顕在化又は増悪	
＊注射部位	浮腫、疼痛、そう痒感、硬結	発赤、蕁麻疹、腫脹、炎症、リポジストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等）、皮膚アミロイドーシス
その他		ナトリウム貯留、浮腫

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 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。

14.1.2 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。

14.1.3 本剤は他のインスリン製剤との混合により、濁りが生じたり、本剤の作用時間や効果が変化する可能性があるので、本剤のカートリッジにインスリン製剤を補充したり、他のインスリン製剤と混合しないこと。

14.1.4 本剤のカートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられた場合、又は液が変色した場合は使用しないこと。

14.1.5 本剤のカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 1本を複数の患者に使用しないこと。

14.2.2 皮下注射は、上腕部、大腿部、腹部、腰部等に行うが、同一部位内で投与する場合は前回の注射箇所より2～3cm離して注射すること。[8.8 参照]

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 インスリン又は経口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、低血糖を起こしやすいとの報告がある[1)]。

15.1.2 ピオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。

16. 薬物動態

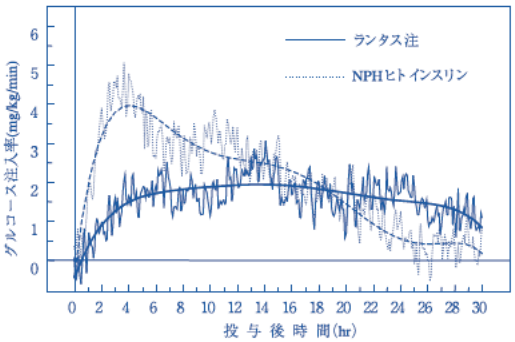
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1) 正常血糖クランプ試験

日本人健康成人男子15例に、本剤及びNPHヒトインスリン0.4単位/kg[注1)]を腹部に単回皮下投与し、30時間正常血糖クランプ法により本剤の作用を検討したとき、本剤投与後の血清中インスリン濃度は、最初に上昇した後、投与30時間後まで比較的平坦な推移を示した。一方、NPHヒトインスリン投与後においては、投与後2.5～15時間の間、やや高い濃度で推移し、その後徐々に低下した。また、血糖降下作用を示すグルコース注入率の推移は、NPHヒトインスリン投与時では、投与後2～6時間の間に明らかなピークを示したが、本剤投与時では投与初期に上昇した後、比較的一定に推移した。グルコース注入率の$AUC_{(0\text{-}30hr)}$に両製剤間で有意な差は認められなかった[2)]。[7.3、7.5、7.6 参照]

注1) 本剤の承認用量は、1日1回4～20単位を皮下注射するが、その他のインスリン製剤を併用する場合の投与量を含めた維持量は、1日4～80単位である。

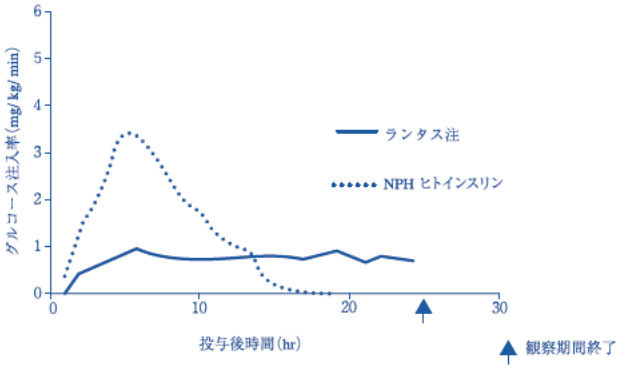


日本人健康成人にランタス注及びNPHヒトインスリンを単回皮下投与したときのグルコース注入率の推移（幾何平均値及びフィットカーブ）

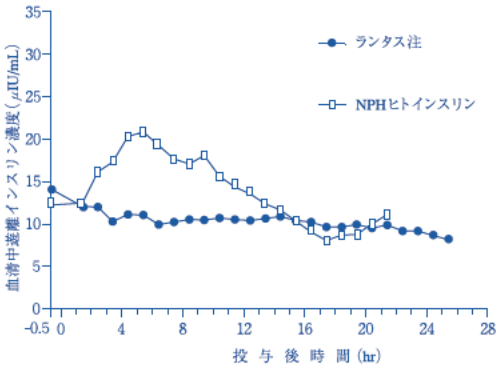
(2) 作用持続時間

1型糖尿病患者20例に本剤及びNPHヒトインスリン0.3単位/kg[注2)]を大腿部に単回皮下投与し、正常血糖クランプ法で本剤の作用を検討したとき、グルコース注入率の推移から投与時から作用が消失するまでの持続時間は、NPHヒトインスリンでは14.5時間（中央値）であったのに対し、本剤ではほぼ24時間であった。本剤投与時のグルコース注入率はNPHヒトインスリンと比べてより平坦に推移し、明らかなピークは認められなかった。このときの血清中遊離インスリン濃度の推移はグルコース注入率と同様であった[3)]（外国人データ）。[7.3、7.5、7.6 参照]

注2) 本剤の承認用量は、1日1回4～20単位を皮下注射するが、その他のインスリン製剤を併用する場合の投与量を含めた維持量は、1日4～80単位である。



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



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

16.1.2 反復投与

1型糖尿病患者15例に各患者の至適用量（14～34単位）を11日間、腹部に反復皮下投与したとき、本剤を用いて補正した血清中遊離インスリン濃度推移から本剤の蓄積性は認められなかった[4)]（外国人データ）。

16.2 吸収

16.2.1 投与部位による比較

健康成人男子12例に、^{125}I-インスリン　グラルギン0.2単位/kg[注3)]を上腕部、大腿部及び腹部に単回皮下投与したとき、血清中インスリン濃度、血清中外因性インスリン濃度並びに血糖値の推移に差はみられなかった。また、血清中インスリン濃度及び外因性インスリン濃度のAUC及びC_{max}、血糖値のAUC及び最大降下度に投与部位間で有意な差は認められなかった。これらのことから本剤の薬理作用に投与部位による差はないと考えられた[5)]（外国人データ）。

注3) 本剤の承認用量は、1日1回4～20単位を皮下注射するが、その他のインスリン製剤を併用する場合の投与量を含めた維持量は、1日4～80単位である。

16.8 その他

16.8.1 持続静脈内投与時の血糖降下作用

健康成人20例に本剤及び速効型ヒトインスリンを0.1単位/kgを30分間かけて持続静脈内投与[注4)]し、正常血糖クランプ法を用いて検討したとき、グルコース注入率の$AUC_{(0\text{-}6h)}$の90%信頼区間は同等の許容域の範囲内であり、両剤の血糖降下作用は同等であると判断された[6)]（外国人データ）。

注4) 本剤の承認用量は、1日1回4～20単位を皮下注射するが、その他のインスリン製剤を併用する場合の投与量を含めた維持量は、1日4～80単位である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第2/3相試験

(1) 1型糖尿病試験成績

1型糖尿病試験（1日4回頻回注射法、就寝前投与、28週間：速効型インスリン製剤との併用）は本剤群：128例、NPHヒトインスリン群：130例を対象に行われた。本剤はNPHヒトインスリンと比べHbA1c値（JDS値）の変化度において非劣性であることが検証された（p<0.0001）。また、本剤はNPHヒトインスリンと比べFBG値を有意に低下させた。1日血糖プロファイルでは、投与開始時に比べ28週時で朝食前、夕食前及び夕食後の血糖値を有意に低下させた。症候性低血糖は対照群と比べ切り替え直後（4週間）は増加したが投与期間全体では両群間で差はなかった。夜間低血糖は本剤群で発現件数が少なかった。また、重症低血糖はNPHヒトインスリン群では就寝時間帯に集中するのに対して、本剤群では発現が特定の時間帯に集中することはなかった。有害事象、重篤な低血糖及び抗体産生において群間に有意差は認められなかった。副作用の発現率は、本剤群10.1%（14/138例）であり、主な副作用は、重篤な低血糖症及び糖尿病性網膜症がそれぞれ1.4%（2/138例）であった[7,8]。［7.4 参照］

評価項目	ランタス注				NPHヒトインスリン				検定[注1]
	n	投与開始時	投与終了時	変化度	n	投与開始時	投与終了時	変化度	
HbA1c（JDS値）（%）	128	7.71	7.57	−0.15	130	7.84	7.83	−0.00	p<0.0001
FBG（mg/dL）	126	176.91	139.21	−37.71	126	169.41	173.76	4.35	p=0.0003

注1）HbA1c：t-検定、FBG：Wilcoxon検定

(2) 2型糖尿病試験成績

2型糖尿病試験（1日1回朝食前投与、28週間：スルホニルウレア剤、α-グルコシダーゼ阻害剤及びビグアナイド剤との併用）は本剤群：141例、NPHヒトインスリン群：134例を対象に行われた。本剤NPHヒトインスリンと比べHbA1c値（JDS値）の変化度において非劣性であることが検証された（p<0.0001）。本剤はNPHヒトインスリンと比べFPG及びFBG値を有意に低下させ、朝食前投与でも翌日の朝食前血糖値を低下させた。本試験では、NPHヒトインスリンと比べ昼食前の低血糖発現が少なく、重症低血糖においても1日を通じて特定の時間に集中して発現することはなかった。また、因果関係が否定できない有害事象において両薬剤間で差はなかった。副作用の発現率は、本剤群7.0%（11/158例）であり、主な副作用は、糖尿病性網膜症が2.5%（4/158例）であった。投与28週間後に両薬剤群で抗体上昇が一部で認められたが、臨床症状・検査値には関連する所見はなかった[9,10]。［7.4 参照］

評価項目	ランタス注				NPHヒトインスリン				検定[注2]
	n	投与開始時	投与終了時	変化度	n	投与開始時	投与終了時	変化度	
HbA1c（JDS値）（%）	141	9.07	7.97	−1.10	134	9.11	8.06	−1.05	p<0.0001
FPG（mg/dL）	132	204.42	158.14	−46.29	128	200.93	173.02	−27.91	p=0.0052

注2）HbA1c：t-検定、FPG：Wilcoxon検定

17.1.2 海外第3相臨床試験

(1) 中間型インスリン製剤から本剤への切り替え

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

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

（ ）の数値は評価対象例数

副作用の発現率は、本剤群22.0%（58/264例）であり、主な副作用は、重篤な低血糖反応8.0%（21/264例）、注射部位反応3.4%（9/264例）であった[11,12]。［7.3.2 参照］

(2) 小児1型糖尿病

6～15歳の1型糖尿病患者349例を対象として行われた臨床試験（NPHヒトインスリン対照、28週間投与）において、本剤はNPHヒトインスリンと比べFBG値を有意に低下させた。安全性については、成人と同様に、NPHヒトインスリンと比べて特に差は認められなかった。副作用の発現率は、本剤群7.5%（13/174例）であり、主な副作用は、注射部位腫瘤及び重篤な低血糖反応がそれぞれ1.7%（3/174例）であった。

なお、NPHヒトインスリン1日1回投与からは同単位で切り替えられ、1日2回投与からの切り替え用量の減量の割合は29%であった[11,13]。［9.7 参照］

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

（ ）の数値は評価対象例数

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 海外市販後臨床試験（小児1型糖尿病）

1～5歳[注3]の1型糖尿病患者125例を対象として行われた臨床試験（NPHヒトインスリン対照、24週間投与）において、主要評価項目を低血糖症発現率として検討した結果、本剤はNPHヒトインスリンに対し、低血糖症発現率に関して非劣性は確認できなかった（非劣性限界値：1.15）。平均1日血中グルコース及びHbA1cの変化量は以下のとおりであった。

	1型糖尿病試験（小児）	
	ランタス注（n=61）	NPHヒトインスリン（n=64）
低血糖症発現率（件/人年）	192.75	168.91
	発現率比［95%CI］：1.18［0.97-1.44］	
平均1日血中グルコース変化量（mmol/L）	−0.2	0.5
HbA1c変化量（%）	−0.048	0.045

副作用の発現率は、本剤群1.6%（1/62例）であり、傾眠であった[14,15]。［9.7 参照］

注3）本剤群において、評価対象症例は2歳以上であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

インスリン及びインスリン　グラルギンを含むその誘導体の主要な活性は、グルコース代謝の調節にある。インスリン及

びその誘導体は、末梢におけるグルコースの取り込み、特に骨格筋及び脂肪による取り込みを促進し、また肝におけるグルコース産生を阻害することによって血糖値を降下させる。更に、蛋白分解を阻害し、蛋白合成を促進するとともに、脂肪細胞における脂肪分解を阻害する。[7.6 参照]

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：インスリン　グラルギン（遺伝子組換え）
Insulin Glargine（Genetical Recombination）

分　子　式：$C_{267}H_{404}N_{72}O_{78}S_6$

分　子　量：6062.89

性　　状：本品は白色の粉末である。
本品は水又はエタノール（99.5）にほとんど溶けない。
本品は0.01mol/L塩酸試液にやや溶けにくい。
本品は吸湿性である。
本品は光により徐々に分解する。

化学構造式：



等　電　点：約pH6.7

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 使用開始後は、遮光して室温保存すること。

20.3 使用中は本剤を冷蔵庫に保存しないこと。

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

22. 包装

3mL×2本

23. 主要文献

1) Herings, R.M.C., et al.：Lancet. 1995;345:1195-1198［LTS0039］
2) 社内資料：健康成人における正常血糖クランプ試験
3) 社内資料：1型糖尿病患者における作用持続時間
4) Heise, T., et al.：Diabetic Medicine. 2002;19(6):490-495［LTS0014］
5) 社内資料：健康成人における投与部位による比較
6) 社内資料：健康成人における静脈内投与時の血糖降下作用
7) 河盛隆造　他：臨床医薬. 2003;19(5):423-444［LTS0001］
8) 社内資料：国内第2/3相臨床試験/1型糖尿病臨床試験
9) 河盛隆造　他：臨床医薬. 2003;19(5):445-464［LTS0002］
10) 社内資料：国内第2/3相臨床試験/2型糖尿病臨床試験
11) 社内資料：1型糖尿病患者における1日2回NPH投与からの切り替え
12) 社内資料：海外第3相臨床試験/1型糖尿病
13) 社内資料：小児1型糖尿病臨床試験
14) Danne, T., et al.：Pediatr. Diabetes. 2013;14(8):593-601［LTS1870］
15) 社内資料：小児1型糖尿病市販後臨床試験

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
コールセンター　くすり相談室
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905　FAX（03）6301-3010

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

**2021年10月改訂（第３版）
*2021年２月改訂（第２版、再審査結果）

最新の添付文書を参照する。

日本標準商品分類番号
872492

貯　　法：凍結を避け、２～８℃で保存
有効期間：24箇月

承認番号	22700AMX00700
販売開始	2015年９月

D0384906

持効型溶解インスリンアナログ製剤
日本薬局方　インスリン　グラルギン（遺伝子組換え）注射液

劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

ランタス®XR注 ソロスター®
LANTUS® XR SoloStar® S.C. Injection

LANTUS® XR Inj. SoloStar®
SANOFI

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 低血糖症状を呈している患者［11.1.1 参照］
2.2 本剤の成分又は他のインスリン　グラルギン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	１キット（1.5mL）中 日局インスリン　グラルギン（遺伝子組換え） 450単位	
添加剤	*m*-クレゾール	4.05mg
	塩化亜鉛（亜鉛含量として）	0.135mg
	グリセリン	30mg
	pH調節剤２成分	適量

3.2 製剤の性状

性状・剤形	無色澄明の液（注射剤）
pH	3.5～4.5
浸透圧比	約0.8（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

インスリン療法が適応となる糖尿病

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

6. 用法及び用量

通常、成人では、初期は１日１回４～20単位を皮下注射するが、ときに他のインスリン製剤を併用することがある。注射時刻は毎日一定とする。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減する。なお、その他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常１日４～80単位である。
ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 適用にあたっては本剤の作用時間、１mLあたりのインスリン含有単位と患者の病状に留意し、その製剤的特徴に適する場合に投与すること。
7.2 糖尿病性昏睡、急性感染症、手術等緊急の場合は、本剤のみで処置することは適当でなく、速効型インスリン製剤を使用すること。
7.3 他の基礎インスリン製剤から本剤に変更する場合、以下を参考に本剤の投与を開始し、その後の患者の状態に応じて用量を増減するなど、本剤の作用特性を考慮の上慎重に行うこと。［8.5、16.1.1、16.1.2 参照］

7.3.1 インスリン　グラルギン100単位/mL製剤から本剤に変更する場合

通常初期用量は、前治療のインスリン　グラルギン100単位/mL製剤の１日投与量と同単位を目安として投与を開始する。

7.3.2 インスリン　グラルギン100単位/mL製剤以外の基礎インスリン製剤から本剤に変更する場合

・１日１回投与の基礎インスリン製剤から本剤に変更する場合、通常初期用量は、前治療の中間型又は持効型インスリン製剤の１日投与量と同単位を目安として投与を開始する。
・１日２回投与の基礎インスリン製剤から本剤に変更する場合、通常初期用量は、前治療の中間型又は持効型インスリン製剤の１日投与量の80%を目安として投与を開始する。

7.4 併用している速効型インスリン製剤、超速効型インスリンアナログ製剤又は他の糖尿病用薬の投与量及び投与スケジュールの調整が必要となることがあるので注意すること。
7.5 インスリン製剤以外の他の糖尿病用薬から本剤に変更する場合又はインスリン製剤以外の他の糖尿病用薬と本剤を併用する場合、投与にあたっては低用量から開始するなど、本剤の作用特性を考慮の上慎重に行うこと。［16.1.1、16.1.2 参照］

8. 重要な基本的注意

8.1 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、医師の管理指導のもとで実施すること。
・本剤の使用にあたっては、必ず添付の取扱説明書を読むよう指導すること。
・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。
8.2 本剤はインスリン　グラルギン300単位/mL製剤専用のペン型注入器を使用しているため、単位数を再計算せず、指示された単位数をそのまま設定して投与するよう、患者に十分指導すること。
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。［9.1.3、11.1.1 参照］
8.4 本剤から他の基礎インスリン製剤への切り替え時には、本剤の１日投与量よりも低用量での切り替えを考慮するとともに、切り替え時及びその後しばらくの間は血糖モニタリングを慎重に行うこと。本剤とインスリン　グラルギン100単位/mL製剤では薬物動態が異なる。本剤から他の基礎インスリン製剤への切り替え時に低血糖の発現が増加した。［11.1.1、16.1.1、16.1.2、17.1.1、17.1.2 参照］
8.5 インスリン　グラルギン100単位/mL製剤又は他の基礎インスリン製剤から本剤への切り替え時に、血糖値の上昇がみられることがあるので留意すること。［7.3 参照］
8.6 ヒトインスリンに対する獲得抗体を有し、高用量のインスリンを必要としている患者では、他のインスリン製剤から本剤に変更することによって、本剤の需要量が急激に変化することがあるので、経過を観察しながら慎重に投与すること。
8.7 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。
8.8 本剤と他のインスリン製剤を取り違えないよう、毎回注射する前に本剤のラベル等を確認するよう患者に十分指導すること。

8.9 低血糖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］

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

・本剤の注射箇所は、少なくとも前回の注射箇所から2～3cm離すこと。［14.2.2 参照］

・注射箇所の腫瘤や硬結が認められた場合には、当該箇所への投与を避けること。

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 手術、外傷、感染症等の患者

インスリン需要の変動が激しい。

9.1.2 自律神経障害のある患者

低血糖の自覚症状が明確でないことがある。

9.1.3 低血糖を起こしやすい以下の患者又は状態

・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全

・下痢、嘔吐等の胃腸障害

・飢餓状態、不規則な食事摂取

・激しい筋肉運動

・過度のアルコール摂取

［8.3、11.1.1 参照］

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

低血糖を起こすおそれがある。［11.1.1 参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

低血糖を起こすおそれがある。［11.1.1 参照］

9.5 妊婦

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるよう指導すること。妊娠中、周産期等にはインスリンの需要量が変化しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。

9.6 授乳婦

用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。インスリンの需要量が変化しやすい。

＊9.7 小児等

定期的に検査を行うなどして投与すること。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。［17.2.1 参照］

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 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 SGLT2阻害剤　等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。［11.1.1 参照］	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩　等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明
クロラムフェニコール		
サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
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。
フィブラート系薬剤		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
レセルピン		低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド ループ利尿剤 フロセミド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
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		
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。
ブセレリン酢酸塩		機序不明 耐糖能を悪化させることがある。
フェノチアジン誘導体		機序不明であるが、動物実験（ラット）において、インスリン分泌が低下したとの報告がある。
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、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　等		インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。
ペンタミジンイセチオン酸塩		膵臓のβ細胞に作用し、初期に低血糖、それに引き続いて高血糖を起こすことがある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール セリプロロール塩酸塩　等		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。また、インスリン感受性は薬剤により増強あるいは減弱することが報告されている。
炭酸リチウム		機序不明 インスリン分泌が減少したとの報告、逆に低血糖が発現したとの報告がある。
クロニジン		機序不明 血糖値が低下したとの報告、逆に血糖値を上昇させたとの報告がある。また、低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。

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（2.1%）

脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、視覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害（意識混濁、昏睡）等があらわれることがある。無処置の状態が続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰（中枢神経系の不可逆的障害、死亡等）をとるおそれがある。

長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、β-遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合では、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剤との併用時にはブドウ糖を投与すること。経口摂取が不可能な場合は、ブドウ糖の静脈内投与やグルカゴンの筋肉内投与等、適切な処置を行うこと。

低血糖は臨床的に回復した場合にも、再発することがあるので継続的に観察すること。[2.1、8.3、8.4、8.9、9.1.3、9.2.1、9.3.1、9.8、10.2 参照]

11.1.2 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

全身性皮膚反応、血管神経性浮腫、気管支痙攣、低血圧等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	1%未満	頻度不明
過敏症	全身性そう痒症	蕁麻疹、発疹、そう痒感
肝臓	脂肪肝	肝機能異常（AST、ALTの上昇等）
精神神経系	不眠症、感覚鈍麻	
眼	硝子体出血	糖尿病網膜症の顕在化又は増悪
注射部位	注射部位反応、腫脹、出血	発赤、蕁麻疹、炎症、疼痛、そう痒感、浮腫、硬結、リポジストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等）、皮膚アミロイドーシス
その他		ナトリウム貯留、浮腫

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 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。

14.1.2 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。

14.1.3 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。

14.1.4 本剤は他のインスリン製剤との混合により、濁りが生じたり、本剤の作用時間や効果が変化する可能性があるので、本剤のカートリッジにインスリン製剤を補充したり、他のインスリン製剤と混合しないこと。

14.1.5 本剤のカートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられた場合、又は液が変色した場合は使用しないこと。

14.1.6 本剤のカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。

14.1.7 本剤のカートリッジを取り外して使用しないこと。また、シリンジを用いてカートリッジから薬液を抜き取らないこと。過少投与や過量投与となるおそれがある。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 1本を複数の患者に使用しないこと。

14.2.2 皮下注射は、上腕部、大腿部、腹部、腰部等に行うが、同一部位内で投与する場合は前回の注射箇所より2～3cm離して注射すること。[8.10 参照]

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

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、低血糖を起こしやすいとの報告がある[1)]。

15.1.2 インスリン製剤とピオグリタゾンを併用した場合、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。

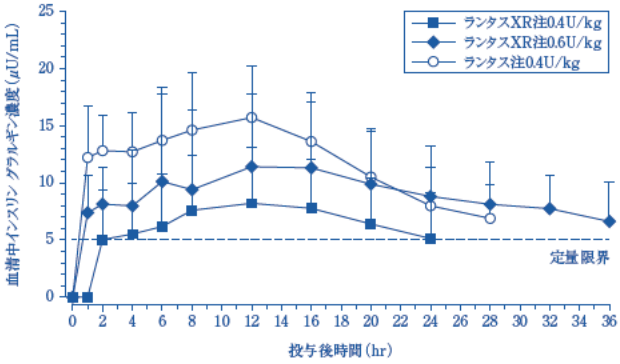
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

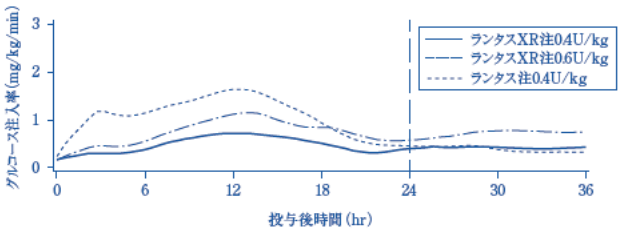
16.1.1 単回投与

日本人の1型糖尿病患者男女18例に本剤(0.4又は0.6単位/kg[注1)])及びランタス注(0.4単位/kg)を単回皮下投与した(3期クロスオーバー、正常血糖クランプ試験)。本剤投与後、血清中インスリン　グラルギン濃度及び血糖降下作用の指標であるグルコース注入率(GIR)は、それぞれ上図及び下図のとおりであった[2)]。[7.3、7.5、8.4 参照]

注1) 本剤の承認用量は、1日1回4～20単位を皮下注射、及びその他のインスリン製剤の併用投与量を含めた維持量は、1日4～80単位である。



単回皮下投与36時間の血清中インスリン　グラルギン濃度推移[平均値(標準偏差)]



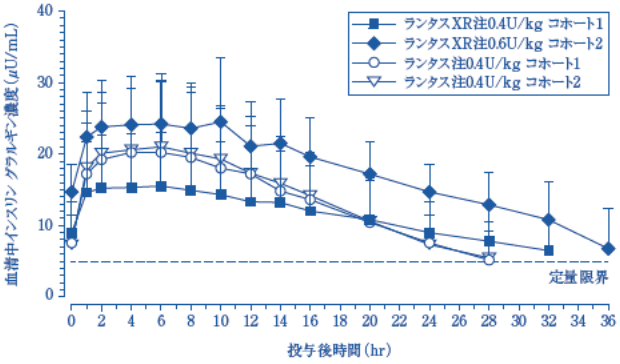
単回皮下投与36時間の正常血糖クランプ下グルコース注入率推移(体重基準化後の平均値)

16.1.2 反復投与

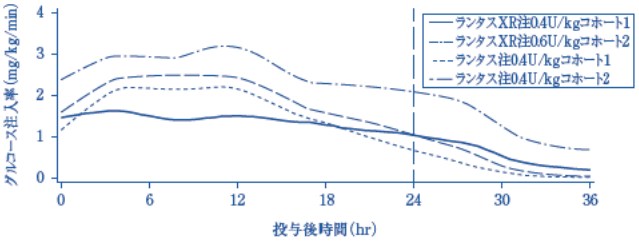
1型糖尿病患者男女30例に本剤(0.4又は0.6単位/kg[注2)])及びランタス注(0.4単位/kg)を1日1回8日間反復皮下投与(2コホート、2期クロスオーバー、正常血糖クランプ試験)したとき、本剤では3～4日、ランタス注では1～2日で定常状態に到達した。定常状態における本剤投与後の血清中インスリン　グラルギン濃度及び血糖降下作用の指標であるグルコース注入率(GIR)は、それぞれ上図及び下図のとおりであり、本剤はランタス注の投与時に比べて投与後24時間の血清中インスリン　グラルギン濃度及びGIRがより平坦かつ持続的な推移を示した。

1型糖尿病患者男女50例に本剤0.4単位/kg[注2)]を2つの投与方法(カートリッジ製剤もしくはバイアル製剤)でランダム化クロスオーバー法により1日1回6日間皮下投与した。定常状態における本剤皮下投与後24時間の血清中インスリン　グラルギン曝露量($INS\text{-}AUC_{0\text{-}24}$)の変動係数に基づく被験者内変動は17.4%であった[3-5)](外国人データ)。[7.3、7.5、8.4 参照]

注2) 本剤の承認用量は、1日1回4～20単位を皮下注射、及びその他のインスリン製剤の併用投与量を含めた維持量は、1日4～80単位である。



定常状態における投与後36時間の血清中インスリン　グラルギン濃度推移[平均値(標準偏差)]



定常状態における投与後36時間の正常血糖クランプ下グルコース注入率推移(体重基準化後の平均値)

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第3相試験

(1) 1型糖尿病試験成績：Basal-Bolus療法

1型糖尿病試験(夜投与：夕食直前から就寝前、26週間)は本剤群(122例)、ランタス群(121例)を対象に行われた。試験期間中、本剤及びランタス注の投与量は、朝食前空腹時の自己血糖測定値に基づいて調節した。本剤はランタス注と比べ、HbA1cの変化量において非劣性であることが検証された(非劣性限界値：0.4%)。基礎インスリン投与量はランタス群に比べ本剤群で増加した。追加インスリン投与量は本剤群に比べランタス群で増加した。投与期間全体(26週間)での低血糖(血糖値70mg/dL以下又は他者の介助を必要とした低血糖、血糖値54mg/dL未満又は他者の介助を必要とした低血糖)の患者あたりの年間発現件数は、夜間(0:00～5:59)において本剤群で少なかった。本剤投与終了後に体重の増加は認められなかった。有害事象、抗体産生において、群間に注目すべき差は認められなかった。

	本剤 (n=122)		ランタス注 (n=121)		調整平均の群間差[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 (%)	8.06 (0.64)	7.76 (0.85)	8.07 (0.74)	7.64 (0.72)	0.13 [-0.029；0.291]
	-0.30 (0.68)		-0.43 (0.66)		
FPG (mg/dL)	186.94 (72.53)	171.94 (73.94)	181.73 (84.03)	163.10 (71.02)	7.33 [-10.415；25.075]
	-15.00 (93.00)		-18.63 (84.09)		
基礎インスリン投与量 (単位/日)	17.37 (8.89)	23.03 (10.73)	17.69 (8.91)	18.21 (9.06)	5.12 [3.878；6.372]
	5.66 (5.58)		0.53 (4.22)		
追加インスリン投与量 (単位/日)	26.05 (13.21)	27.99 (12.86)	24.05 (11.57)	27.75 (11.61)	-1.35 [-3.208；0.511]
	1.95 (7.96)		3.69 (7.50)		
総インスリン投与量 (単位/日)	43.21 (19.00)	50.73 (20.35)	41.74 (17.77)	45.96 (17.60)	3.42 [1.160；5.689]
	7.52 (9.77)		4.22 (8.24)		
体重 (kg)	63.89 (11.64)	63.78 (11.56)	60.76 (11.22)	61.22 (11.50)	-0.55 [-1.055；-0.040]
	-0.11 (2.21)		0.46 (1.73)		

平均値(標準偏差)、解析方法：ANCOVA

	本剤（n=122）	ランタス注（n=121）	相対リスク［95%信頼区間］
血糖値70mg/dL以下又は他者の介助を必要とした低血糖			
低血糖	75.31（96.7%）	94.76（97.5%）	0.80［0.65；0.98］
夜間低血糖	7.46（68.9%）	11.24（81.0%）	0.66［0.48；0.92］
血糖値54mg/dL未満又は他者の介助を必要とした低血糖			
低血糖	18.91（78.7%）	23.28（90.9%）	0.81［0.60；1.11］
夜間低血糖	2.00（36.9%）	4.07（53.7%）	0.49［0.31；0.76］

患者あたりの年間発現件数（件/人・年）、低血糖を発現した患者の割合（%）、患者あたりの年間発現件数の相対リスク

本試験をさらに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。本剤から他の基礎インスリン製剤へ切り替えた患者における後観察期間（4週間）での低血糖の患者あたりの月間発現件数は本剤群で多く、基礎インスリン投与量が減少した。
副作用の発現率（52週間）は、本剤群4.1%（5/122例）であり、低血糖性意識消失4.1%（5/122例）、低血糖性痙攣0.8%（1/122例）及び偶発的過量投与0.8%（1/122例）であった[6]。［8.4参照］

	本剤（n=108）	ランタス注（n=107）
血糖値70mg/dL以下又は他者の介助を必要とした低血糖（後観察期間4週間）[注1]		
低血糖	8.90（84.3%）	6.28（78.5%）
夜間低血糖	0.88（35.2%）	0.46（23.4%）
血糖値54mg/dL未満又は他者の介助を必要とした低血糖（後観察期間4週間）[注1]		
低血糖	2.88（59.3%）	1.80（54.2%）
夜間低血糖	0.29（20.4%）	0.23（12.1%）
基礎インスリン投与量（単位/日、切り替え時からの変化量）[注2]		
切り替え後1週時	−2.88（4.51）n=107	−0.20（2.06）n=107
切り替え後4週時	−3.32（4.76）n=103	−0.20（2.12）n=104
追加インスリン投与量（単位/日、切り替え時からの変化量）[注2]		
切り替え後1週時	−0.35（3.10）n=106	−0.93（3.48）n=106
切り替え後4週時	0.16（3.33）n=102	−0.60（4.12）n=103

注1）患者あたりの月間発現件数（件/人・月）、低血糖を発現した患者の割合（%）
注2）平均値（標準偏差）

(2) 2型糖尿病試験成績：経口血糖降下薬と基礎インスリンの併用療法

2型糖尿病試験（夜投与：夕食直前から就寝前、26週間）は本剤群（121例）、ランタス群（120例）を対象に行われた。
試験期間中、本剤及びランタス注の投与量は、朝食前空腹時の自己血糖測定値に基づいて調節した。本剤はランタス注と比べ、HbA1cの変化量において、非劣性であることが検証された（非劣性限界値：0.4%）。基礎インスリン投与量はランタス群に比べ本剤群で増加した。投与期間全体（26週間）での低血糖（血糖値70mg/dL以下又は他者の介助を必要とした低血糖）の患者あたりの年間発現件数は、本剤群で少なかった。この傾向は夜間低血糖（0:00～5:59に発現した低血糖）において顕著に認められた。本剤投与終了後に体重の増加は認められなかった。有害事象、抗体産生において、群間に注目すべき差は認められなかった。

	本剤（n=120）		ランタス注（n=120）		調整平均の群間差［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（%）	7.99（0.72）	7.56（0.93）	8.06（0.77）	7.52（0.83）	0.10［−0.075；0.272］
	−0.43（0.73）		−0.54（0.70）		
FPG（mg/dL）	138.52（38.05）	115.51（33.71）	133.84（34.73）	113.66（31.58）	0.76［−7.267；8.792］
	−23.01（38.61）		−20.18（43.30）		
基礎インスリン投与量（単位/日）	16.11（10.72）	24.20（13.76）	15.80（8.86）	20.20（11.05）	3.72［1.819；5.612］
	8.09（8.54）		4.40（6.23）		
体重（kg）	67.42（13.69）	66.80（13.92）	65.95（12.76）	66.29（13.59）	−1.00［−1.528；−0.467］
	−0.61（1.93）		0.34（2.26）		

平均値（標準偏差）、解析方法：ANCOVA

	本剤（n=120）	ランタス注（n=120）	相対リスク［95%信頼区間］
血糖値70mg/dL以下又は他者の介助を必要とした低血糖			
低血糖	10.48（65.0%）	16.52（76.7%）	0.64［0.43；0.96］
夜間低血糖	2.18（28.3%）	4.98（45.8%）	0.45［0.21；0.96］
血糖値54mg/dL未満又は他者の介助を必要とした低血糖			
低血糖	0.61（16.7%）	0.64（19.2%）	0.97［0.47；2.00］
夜間低血糖	0.24（10.0%）	0.35（10.8%）	0.67［0.29；1.54］

患者あたりの年間発現件数（件/人・年）、低血糖を発現した患者の割合（%）、患者あたりの年間発現件数の相対リスク

本試験をさらに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。本剤から他の基礎インスリン製剤へ切り替えた患者における後観察期間（4週間）での低血糖の患者あたりの月間発現件数は本剤群で多く、基礎インスリン投与量が減少した。副作用の発現率（52週間）は、本剤群5.0%（6/120例）であり、重篤な低血糖症、不眠症、硝子体出血、全身性そう痒症、注射部位出血及び注射部位腫脹が各0.8%（1/120例）であった[7]。［8.4参照］

	本剤（n=112）	ランタス注（n=114）
血糖値70mg/dL以下又は他者の介助を必要とした低血糖（後観察期間4週間）[注3]		
低血糖	2.51（58.0%）	1.48（40.4%）
夜間低血糖	0.36（16.1%）	0.31（9.6%）
血糖値54mg/dL未満又は他者の介助を必要とした低血糖（後観察期間4週間）[注3]		
低血糖	0.30（11.6%）	0.05（3.5%）
夜間低血糖	0.07（2.7%）	0.01（0.9%）
基礎インスリン投与量（単位/日、切り替え時からの変化量）[注4]		
切り替え後1週時	−1.38（2.92）n=110	−0.46（2.20）n=114
切り替え後4週時	−1.31（3.33）n=107	−0.49（2.71）n=113

注3）患者あたりの月間発現件数（件/人・月）、低血糖を発現した患者の割合（%）
注4）平均値（標準偏差）

17.1.2 国際共同第3相試験

(1) 1型糖尿病試験成績：Basal-Bolus療法

1型糖尿病試験（朝投与：朝食前から昼食前又は夜投与：夕食直前から就寝前、26週間）は本剤群（274例：朝投与136例、夜投与138例）、ランタス群（275例：朝投与137例、夜投与138例）を対象に行われた。このうち日本人は本剤群24例（朝投与11例、夜投与13例）、ランタス群22例（朝投与11例、夜投与11例）であった。試験期間中、本剤及びランタス注の投与量は、朝食前空腹時の自己血糖測定値に基づいて調節した。本剤はランタス注と比べ、HbA1cの変化量において、非劣性であることが検証された（調整平均の群間差［95%信頼区間］：0.04［−0.098；0.185］、非劣性限界値：0.4%）。基礎インスリン投与量はランタス群に比べ本剤群で増加した。投与期間全体（26週間）での低血糖（血糖値70mg/dL以下であった低血糖又は他者の介助を必要とした低血糖）の発現例数は、両群で同程度であった。有害事象において、群間（本剤群全体及びランタス群全体、本剤朝投与群及び夜投与群、本剤朝投与群及びランタス朝投与群、本剤夜投与群及びランタス夜投与群）に注目すべき差は認められなかった。副作用の発現率は、本剤群8.4%（23/274例）であり、主な副作用は、重篤な低血糖症2.6%（7/274例）、体重増加1.1%（3/274例）であった。抗体産生において、本剤群全体及びランタス群全体で注目すべき差は認められなかった[8]。［8.4参照］

(2) 2型糖尿病試験成績：経口血糖降下薬と基礎インスリンの併用療法

2型糖尿病試験（インスリン未治療例対象、夜投与：夕食直前から就寝前、26週間）は本剤群（439例）、ランタス群（439例）を対象に行われた。このうち日本人は本剤群25例、ランタス群25例であった。試験期間中、本剤及びランタス注の投与量は、朝食前空腹時の自己血糖測定値に基づいて調節した。本剤はランタス注と比べ、HbA1cの変化量において、非劣性であることが検証された（調整平均の群間差［95%信頼区間］：0.04［−0.090；0.174］、非劣性限界値：0.4%）。基礎インスリン投与量はランタス群に比べ本剤群で増加した。投与期間全体（26週間）での低血糖（血糖値70mg/dL以下であった低血糖又は他者の介助を必要とした低血糖）の発現例数は、本剤群で少なかった。この傾向は夜間低血糖（0:00～5:59に発現した低血糖）において顕著に認められた。有害事象、抗体産生において、群間に注目すべき差は認められなかった。副作用の発

現率は、本剤群7.6%（33/435例）であり、主な副作用は、食欲亢進、注射部位疼痛が各0.9%（4/435例）、体重増加、頭痛、注射部位内出血及び末梢性浮腫が各0.7%（3/435例）であった[9,10]。［8.4 参照］

＊17.2 製造販売後調査等

17.2.1 国際共同小児1型糖尿病試験

6～17歳の小児1型糖尿病試験（1日1回、26週間）は本剤群（233例）、ランタス群（230例）を対象に行われた。このうち日本人は本剤群9例、ランタス群6例であった。本剤及びランタス注の投与量は、朝食前空腹時の自己血糖測定値に基づいて調節した。26週時のHbA1cの変化量において、本剤はランタス注と比べ、非劣性であることが検証された（非劣性限界値：0.3%）。

	本剤（n=233）		ランタス注（n=230）		調整平均の群間差［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（%）	8.65（0.88）	8.26（1.12）	8.61（0.87）	8.21（1.20）	0.004［−0.172；0.179］
	−0.40（0.97）		−0.42（1.00）		
FPG（mg/dL）	202.70（90.31）	193.80（95.63）	204.51（91.28）	194.05（92.04）	−0.254［−18.550；18.042］
	−8.65（122.47）		−9.44（119.30）		

平均値（標準偏差）、解析方法：ANCOVA

すべての低血糖を発現した患者の割合は、本剤群とランタス群で同程度であった［本剤群：228/233例（97.9%）、ランタス群：224/228例（98.2%）］。夜間低血糖（0:00～5:59に発現した低血糖）においても同様であった。重症低血糖[注5)]を発現した患者の割合は、ランタス群に比べて本剤群で少なかった［本剤群：14/233例（6.0%）、ランタス群：20/228例（8.8%）］。また、ケトーシスを伴う高血糖においても本剤群で少なかった［本剤群：15/233例（6.4%）、ランタス群：27/228例（11.8%）］。

	本剤（n=233）	ランタス注（n=228）	相対リスク［95%信頼区間］
血糖値70mg/dL以下の低血糖又は重症低血糖[注5)]			
低血糖	90.26（97.0%）	90.02（97.8%）	0.99［0.84；1.17］
夜間低血糖	8.14（70.0%）	7.82（70.2%）	1.03［0.80；1.32］
血糖値54mg/dL未満の低血糖又は重症低血糖[注5)]			
低血糖	12.93（80.3%）	13.98（83.8%）	0.91［0.72；1.14］
夜間低血糖	1.08（27.0%）	1.06（25.0%）	0.97［0.65；1.46］

患者あたりの年間発現件数（件/人・年）、低血糖を発現した患者の割合（%）、患者あたりの年間発現件数の相対リスク
注5）国際小児・思春期糖尿病学会（ISPAD）2009の定義による

有害事象、抗体産生について、群間に注目すべき差は認められなかった。

本試験をさらに26週間延長して、長期安全性を検討した試験では、ランタスと同様の血糖コントロール効果があることが確認され、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。副作用の発現率（52週間）は、本剤群で7.7%（18/233例）であり、主な副作用は、注射部位疼痛2.1%（5/233例）及び低血糖性意識消失、低血糖性痙攣、偶発的過量投与が各1.3%（3/233例）であった[11)]。［9.7 参照］

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

インスリン　グラルギンは中性のpH領域で低い溶解性を示すように設計されたヒトインスリンアナログである。

インスリン　グラルギンの注射剤である本剤は約pH4の無色澄明な溶液であるが、皮下に投与すると直ちに生理的pHにより微細な沈殿物を形成する。皮下に滞留したこの沈殿物からインスリン　グラルギンが緩徐に溶解し、皮下から血中に移行する。

本剤はインスリン　グラルギンの濃度を高くして注射液量を少なくすることで、皮下に形成される無晶性沈殿物の単位量当たりの表面積が小さくなり、投与部位からのインスリン　グラルギンの吸収がより緩やかになるため、インスリン　グラルギン100単位/mL製剤よりも平坦で持続的な薬物動態及び薬力学プロファイルとなって、24時間にわたり安定した血糖降下作用を示すと考えられる。

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：インスリン　グラルギン（遺伝子組換え）
Insulin Glargine（Genetical Recombination）

分　子　式：$C_{267}H_{404}N_{72}O_{78}S_6$

分　子　量：6062.89

性　　状：本品は白色の粉末である。
本品は水又はエタノール（99.5）にほとんど溶けない。
本品は0.01mol/L塩酸試液にやや溶けにくい。
本品は吸湿性である。
本品は光により徐々に分解する。

化学構造式：



等　電　点：約pH6.7

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。
20.2 使用開始後は本剤を冷蔵庫に保存せず、遮光保存すること。
20.3 使用開始後6週間を超えたものは使用しないこと。使用時の安定性試験（25±2℃）に基づく。

22. 包装

1.5mL×2本

23. 主要文献

1）Herings R.M.C., et al.：Lancet. 1995；345（8959）：1195-1198［LTS0039］
2）Shiramoto, M., et al.：Diabetes Obes. Metab. 2015；17（3）：254-260［LTS1887］
3）Becker, R.H., et al.：Diabetes Care. 2015；38（4）：637-643［LTS1892］
4）社内資料：海外第1相臨床試験（2015年7月3日承認、CTD2.7.2.2）
5）Becker, R.H., et al.：Diabetes Obes. Metab. 2015；17（3）：261-267［LTS1888］
6）社内資料：1型糖尿病試験成績（国内第3相試験）（2015年7月3日承認、CTD2.7.3.3）
7）社内資料：2型糖尿病試験成績（国内第3相試験）（2015年7月3日承認、CTD2.7.6.2）
8）社内資料：1型糖尿病試験成績（国際共同第3相試験）（2015年7月3日承認、CTD2.7.6.2）
9）Bolli, G.B., et al.：Diabetes Obes. Metab. 2015；17（4）：386-394［LTS1890］
10）社内資料：2型糖尿病試験成績（国際共同第3相試験）（2015年7月3日承認、CTD2.7.6.2）
＊11）社内資料：小児1型糖尿病製造販売後臨床試験（国際共同）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
コールセンター　くすり相談室
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905　FAX（03）6301-3010

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

インスリン イコデク（遺伝子組換え）

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
略語一覧 3
1.8.1 添付文書（案） 4
1.8.2 概要 5
1.8.3 「効能又は効果」（案）及びその設定根拠 6
1.8.3.1 「効能又は効果」（案） 6
1.8.3.2 「効能又は効果」（案）の設定根拠 6
1.8.4 「用法及び用量」（案）及びその設定根拠 7
1.8.4.1 「用法及び用量」（案） 7
1.8.4.2 「用法及び用量」（案）の設定根拠 7
1.8.5 「使用上の注意」関連項目の案及び設定根拠 8
参考文献 16

略語一覧

CCDS	:	Company Core Data Sheet（企業中核データシート）
GLP-1	:	glucagon-like peptide-1（グルカゴン様ペプチド-1）
SGLT2	:	sodium/glucose cotransporter 2（ナトリウム・グルコース共輸送体 2）
TIR	:	time in glycaemic range（血糖値の目標範囲内時間）

インスリン イコデクの開発プログラムに含まれる臨床試験は、プロジェクト番号 NN1436 と 4 桁の固有の番号（例：NN1436-4477）にて特定するが、本資料では、プロジェクト番号 NN1436 は割愛する。

1.8.1　添付文書（案）

添付文書（案）を添付する。

1.8.2　概要

本剤の「効能又は効果」、「用法及び用量」及び「使用上の注意」は、非臨床及び臨床試験成績、企業中核データシート（Company Core Data Sheet; CCDS；Module 1.6）、医薬品リスク管理計画書（案）（Module 1.11）に基づき、また、他のインスリン製剤の使用上の注意を参考に設定した。添付文書関連の通知としては、「医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について」（令和 3 年 6 月 11 日付、薬生発 0611 第 1 号）に従った。「効能又は効果」、「用法及び用量」及び「使用上の注意」の設定にあたり使用した、インスリン イコデクの開発プログラムに含まれる臨床試験（評価資料）を表 1.8.2-1 に示す。

表 1.8.2-1「効能又は効果」、「用法及び用量」及び「使用上の注意」の設定に用いた、インスリン イコデクの開発プログラムに含まれる臨床試験（評価資料）

試験番号	被験者数	試験の概要
第 3 相試験		
4477 試験	984 例（日本人：164 例）	インスリン治療の開始を必要とするインスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象とした、インスリンを除く糖尿病治療薬併用下での、インスリン イコデク週 1 回投与の血糖コントロールに対する効果及び安全性をインスリン グラルギン 100 単位/mL 1 日 1 回投与と比較する、78 週、無作為割り付け、非盲検、2 群、並行群間、実薬対照、多施設共同、国際共同、treat-to-target 試験
4478 試験	526 例（日本人：100 例）	インスリンを除く糖尿病治療薬併用／非併用下で 1 日 1 回又は 2 回投与の Basal インスリンによる治療で十分な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、インスリン イコデク週 1 回投与の血糖コントロールに対する効果、安全性及び患者報告アウトカム（PRO）をインスリン デグルデク 1 日 1 回投与と比較検討する、26 週、無作為割り付け、非盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同、国際共同、treat-to-target 試験
4480 試験	580 例（日本人：85 例）	Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者を対象とした、インスリン アスパルト又はインスリン アスパルト＋インスリンを除く糖尿病治療薬併用下での、インスリン イコデク週 1 回投与の血糖コントロールに対する効果及び安全性をインスリン グラルギン 100 単位/mL 1 日 1 回投与と比較検討する、26 週、無作為割り付け、非盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同、国際共同、treat-to-target 試験
4625 試験	582 例（日本人：80 例）	1 型糖尿病患者を対象とした、インスリン アスパルト併用下での、インスリン イコデク週 1 回投与の血糖コントロールに対する効果及び安全性をインスリン デグルデク 1 日 1 回投与と比較検討する、26 週、無作為割り付け、多施設共同、国際共同、非盲検、実薬対照、2 群、並行群間、treat-to-target 試験。主要パートの後、26 週間の延長パートを有する。

1.8.3 「効能又は効果」（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 「効能又は効果」（案）

インスリン療法が適応となる糖尿病

1.8.3.2 「効能又は効果」（案）の設定根拠

インスリン イコデクは、週 1 回の皮下投与で基礎インスリン必要量を 1 週間にわたって安全に補充することを目的として開発された、作用が長時間持続する新規のインスリンアナログである。本剤は成人糖尿病患者の治療を目的としたものである。

効能又は効果（案）は、日本人 2 型糖尿病患者（4477 試験、4478 試験及び 4480 試験）及び日本人 1 型糖尿病患者（4625 試験）が参加した、合計 4 つの国際共同第 3 相試験の結果に基づき設定した。これらの試験において、インスリン イコデクの週 1 回投与は良好な忍容性を示し、安全性プロファイルは市販されている他のインスリン製剤と同様であり、予測されない所見又は許容できないリスクは認められていない。インスリン イコデクは、インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者及び Basal インスリンから切り替える 2 型糖尿病患者では、HbA1c（glycated haemoglobin）の低下に関して対照薬である 1 日 1 回投与のインスリン製剤に対する優越性が示され、Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者及び 1 型糖尿病患者では、対照薬である 1 日 1 回投与のインスリン製剤と低血糖の低下は同等であった。血糖コントロールが良好であることは TIR（time in glycaemic range：血糖値の目標範囲内時間）が高い又は同程度であることによって裏付けられており、低血糖プロファイルは概ね許容範囲内であった。1 型糖尿病患者では、インスリン デグルデクと比較してインスリン イコデクで低血糖のリスクが高いが、低血糖の性質が 1 日 1 回投与のインスリン製剤の報告と同様であったことから、受け入れられると考えられる。

臨床データに基づき、インスリン イコデクの週 1 回投与は、2 型糖尿病患者及び一定数の 1 型糖尿病患者において良好なベネフィット・リスクプロファイルを有することが示された。インスリン イコデクは、糖尿病の治療において既存の 1 日 1 回投与の Basal インスリンを上回る利点を有し、血糖コントロールの改善や治療負担の軽減をもたらす Basal インスリンを必要としている患者において、治療の開始を促し、治療コンプライアンスを向上させることが期待できる有用な選択肢となり得ると考える。

以上のことから、効能又は効果（案）を「インスリン療法が適応となる糖尿病」と設定した。

1.8.4 「用法及び用量」（案）及びその設定根拠

1.8.4.1 「用法及び用量」（案）

通常、成人では、1 週間に 1 回皮下注射する。初期は通常 1 回 30～140 単位とし、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 週間あたり 30～560 単位である。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。

1.8.4.2 「用法及び用量」（案）の設定根拠

インスリン イコデクは週 1 回皮下投与を目的とした Basal インスリンである。インスリン イコデクは、週 1 回、同じ曜日に投与することを推奨する。

有効性及び安全性を検討した第 3 相検証的試験の結果から、インスリン イコデクは 1 日 1 回投与の Basal インスリンと同等の効力を有することが示された。これは、3 つの臨床薬理試験におけるモデリングによっても裏付けられた。インスリン イコデクの 1 単位は、インスリン グラルギン 100 単位/mL の 1 単位、インスリン デテミルの 1 単位、インスリン デグルデクの 1 単位又はヒトインスリンの 1 国際単位に相当する（Module 2.7.2.3.3.1.3 及び Module 2.7.3.3.3）。インスリン イコデクの含量は 700 単位/mL の 1 規格のみである。必要な投与量を 10 単位刻みで調節する。

インスリン イコデクは、医師の判断で、個々の患者の必要量に合わせて投与することが推奨される。空腹時血糖値に基づいて血糖コントロールを最適化するために投与量を調節することが推奨される。

日本におけるインスリン イコデクの推奨初期用量は、1 週間 1 回 30～140 単位とする。これは日本の実臨床が考慮された市販の 1 日 1 回投与の Basal インスリン製剤の初期用量である 1 日 4～20 単位と一致している（Module 2.7.3.4.2.4.1）。

日本における、インスリン イコデクの、他のインスリン製剤の投与量を含めた推奨維持用量は、1 週 30～560 単位になると考えられる。これは、市販の Basal インスリン製剤の維持用量である 1 日 4～80 単位の 7 倍量を 10 の倍数に四捨五入した単位数に相当する（Module 2.7.3.4.2.4.2 及び Module 2.7.3.5.2.3）。

1.8.5　「使用上の注意」関連項目の案及び設定根拠

「使用上の注意」（案）	設定根拠
2.禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 低血糖症状を呈している患者［11.1.1 参照］ 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	2.1：CCDS（4.1: Contraindications）及び既存のインスリン製剤の使用上の注意に基づき設定した。 2.2：既存のインスリン製剤の使用上の注意に基づき設定した。
5.1 1 型糖尿病患者を対象とした臨床試験において、連日投与の Basal インスリンと比較して本剤で低血糖の発現が多く、また、同一患者において複数回発現した場合も多かった。1 型糖尿病患者においては、本剤の有効性及び安全性を十分に理解し、連日投与の Basal インスリン等を用いたインスリン治療を選択することも検討したうえで、本剤の適用を慎重に考慮すること。また、2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験においても、1 型糖尿病患者と比較すると低血糖が発現した患者の割合は低いものの、対照群との比較においては同様の傾向が認められていることを考慮したうえで、本剤の適用の可否を判断すること。［17.1.1-4 参照］	5.1：1 型糖尿病患者ではインスリン イコデク投与群における低血糖の発現率がインスリン デグルデク投与群よりも統計学的に有意に高かった〔CCDS（3: Clinical efficacy and safety data）〕こと、1 型糖尿病患者では血糖値が変動しやすい等の特性を踏まえ、1 型糖尿病患者においてインスリン製剤を用いる際の注意喚起のために設定した。また、2 型糖尿病患者における一部の試験で同様の傾向が認められたことから、2 型糖尿病患者に対する注意喚起も含めた。
5.2 2 型糖尿病患者においては、急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行ったうえで適用を考慮すること。	5.2：既存のインスリン製剤の使用上の注意を参考に注意喚起のため設定した。
7.1 適用にあたっては、本剤の作用特性と患者の状態に留意し、患者の状態が本剤の製剤的特徴に適する場合に投与すること。［16.1.1、16.1.2、16.8.1、16.8.2 参照］	7.1：本剤の用法は週 1 回投与であることから、適用にあたり慎重な判断を行うよう注意喚起するため設定した。
7.2 特に 1 型糖尿病患者においては、生活様式の変化により血糖値が変動しやすいことから、慎重な血糖モニタリングを行いながら患者の状態を注意深く観察し、投与量を調整すること。低血糖を繰り返し発現する場合も含め、適切な血糖コントロールが得られない場合には、連日投与の Basal インスリン製剤等を用いたインスリン治療に変更すること。	7.2：1 型糖尿病患者ではインスリン イコデク投与群における低血糖の発現率がインスリン デグルデク投与群よりも統計学的に有意に高かった〔CCDS（3: Clinical efficacy and safety data）〕こと、1 型糖尿病患者では血糖値が変動しやすい等の特性を踏まえ、1 型糖尿病患者においてインスリン製剤を用いる際の注意喚起のために設定した。
7.3 Basal インスリンの投与を受けていない患者に本剤を投与する際には、本剤開始時の投与量は 70 単位以下を目安とし、低用量からの投与を考慮するなど慎重に投与を開始すること。	7.3：本剤の用法は週 1 回投与であることから、慎重な投与量設定を注意喚起するため、既存のインスリン製剤に共通の注意事項も踏まえた上で設定した。
7.4 連日投与の Basal インスリン製剤から本剤に変更する場合は、以下を参考に本剤の投与を開始し、その後の患者の状態に応じて用量を増減するなど、本剤の作用特性を考慮の上で慎重に行うこと。	7.4：CCDS（2: Dosage）及び（4: Warnings and precautions for use）に基づき設定した。

「使用上の注意」（案）	設定根拠
7.4.1 本剤を 1 週間に 1 回投与する投与量は、それまで連日投与していた Basal インスリンの 1 日総投与量の 7 倍に相当する単位数を目安とすること。 7.4.2 連日投与の Basal インスリン製剤から本剤への切り替え時に血糖値が上昇するおそれがある。血糖値の上昇を防ぐため、2 型糖尿病患者においては、初回投与時のみ、本剤の投与量を 7.4.1 項で示した単位数を 1.5 倍に増量して投与することが推奨されるが、患者の血糖コントロールと低血糖のリスクのバランスを考慮して増量の必要性を慎重に判断すること。 1 型糖尿病患者においては、初回投与時のみ、原則として本剤の投与量を 7.4.1 項で示した単位数を 1.5 倍に増量して投与すること。ただし、患者の血糖コントロール及び低血糖の発現リスクを踏まえ、初回投与量の増量の必要性を慎重に判断すること。 7.4.3 初回投与量を増量した場合、2 回目の投与の際は、7.4.1 項で示した単位数を投与すること。3 回目以降の投与量は、血糖コントロール、低血糖の発現状況等の患者の状態に加えて、本剤の作用特性を考慮して調整すること。	
7.5 インスリン以外の他の糖尿病用薬との併用は、本剤の作用特性を考慮の上で、慎重に行うこと。	7.5：本剤の用法は週 1 回投与であることから、併用にあたり慎重な判断を行うよう注意喚起するため設定した。
7.6 本剤の投与開始時及びその後血糖コントロールが安定するまでの間は血糖モニタリングを十分に行うこと。連日投与の Basal インスリン製剤から本剤に変更する場合、本剤の作用特性により、適切な血糖コントロールが得られるまでに時間を要することがある。また、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。［16.1.1、16.1.2、16.8.1、16.8.2 参照］	7.6：本剤の用法は週 1 回投与であることから、慎重な投与開始時及び切り替え時の血糖モニタリングを注意喚起するため、既存のインスリン製剤で共通の注意事項も踏まえた上で設定した。
7.7 本剤は週 1 回投与する薬剤であり、同一曜日に投与させること。やむを得ず週 1 回投与の曜日を変更する必要がある場合は、投与間隔を 4 日間以上とし、血糖モニタリングを十分に行うこと。 7.8 投与を忘れた場合は、気づいた時点で直ちに投与し、次の投与は 4 日間以上の間隔をあけて開始すること。その後は、新たな開始日と同一曜日に週 1 回投与し、血糖モニタリングを十分に行うこと。	7.7 及び 7.8：CCDS（2: Dosage）に基づき設定した。
7.9 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、速効型又は超速効型インスリン製剤を使用すること。	7.9：既存のインスリン製剤で共通の注意事項であるため、同様に設定した。
8.重要な基本的注意 8.1 低血糖に関する注意について､その対処法も含め患者及びその家族に十分徹底させること。［9.1.2、11.1.1 参照］	8.1：既存のインスリン製剤で共通の注意事項であるため、同様に設定した。
8.2 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。［11.1.1 参照］	8.2：既存のインスリン製剤で共通の注意事項であるため、同様に設定した。運転者に対する注意は CCDS（4: Warnings and precautions for use）と合致するものでもある。

「使用上の注意」（案）	設定根拠
8.3 本剤はインスリン　イコデク 700 単位/mL 製剤専用のペン型注入器を使用しているため、単位数を再計算せず、指示された単位数をそのまま設定して投与するよう、患者に十分指導すること。	8.3：既存のインスリン製剤の多く（100 単位/mL）に比べ本剤の濃度が高い（700 単位/mL）ことに関連する投薬過誤の潜在的リスクを最小化するため、医薬品リスク管理計画書（案）に基づき設定した。CCDS（2: Dosage and method of administration）と合致するものでもある。
8.4 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪､眼の屈折異常､治療後神経障害（主として有痛性）があらわれることがあるので注意すること。	8.4：既存のインスリン製剤で共通の注意事項であるため、同様に設定した。CCDS（4: Warnings and precautions for use）と合致するものでもある。
8.5 本剤の自己注射にあたっては以下の点に留意すること。 ・投与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。	8.5：既存のインスリン製剤で共通の注意事項であるため、同様に設定した
8.6 本剤と他のインスリン製剤を取り違えないよう、毎回注射する前に本剤のラベル等を確認するよう患者に十分指導すること。 8.7 同一箇所への繰り返し投与により、注射箇所に皮膚アミロイドーシス又はリポジストロフィーがあらわれることがあるので、定期的に注射箇所を観察するとともに、以下の点を患者に指導すること。 ・本剤の注射箇所は、少なくとも前回の注射箇所から 2～3cm 離すこと。［14.1.2 参照］ ・注射箇所の腫瘤や硬結が認められた場合には、当該箇所への投与を避けること。 8.8 皮膚アミロイドーシス又はリポジストロフィーがあらわれた箇所に本剤を投与した場合、本剤の吸収が妨げられ十分な血糖コントロールが得られなくなることがある。血糖コントロールの不良が認められた場合には、注射箇所の腫瘤や硬結の有無を確認し、注射箇所の変更とともに投与量の調整を行うなどの適切な処置を行うこと。血糖コントロールの不良に伴い、過度に増量されたインスリン製剤が正常な箇所に投与されたことにより、低血糖に至った例が報告されている。	8.6、8.7 及び 8.8：既存のインスリン製剤で共通の注意事項であるため、同様に設定した。CCDS（4: Warnings and precautions for use）と合致するものでもある。
8.9 本剤は連日投与の Basal インスリン製剤と比較して半減期が長いため、本剤から連日投与の Basal インスリン製剤へ切り替える際には、以下の点を考慮すること。［11.1.1、16.1.1、16.1.2、16.8.1、16.8.2 参照］ ・本剤の最終投与後の朝食前自己血糖測定値等の血糖値を参照し、連日投与の Basal インスリン製剤の投与開始時期を検討すること。 ・切り替え時の 1 日あたりの投与量は、本剤の週 1 回投与量の 7 分の 1 量を目安とすること。 ・切り替え時及びその後一定期間は血糖モニタリングを慎重に行うこと。	8.9：本剤から他の Basal インスリンに切り替える際、本剤の投与中止後も作用持続時間が長いことに起因する低血糖の潜在的リスクを最小化するため設定した。

<table>
<tr><th>「使用上の注意」（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 手術、外傷、感染症等の患者
インスリン需要の変動が激しい。
9.1.2 低血糖を起こすおそれがある以下の患者又は状態
・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
・下痢、嘔吐等の胃腸障害
・飢餓状態、不規則な食事摂取
・激しい筋肉運動
・過度のアルコール摂取者
［8.1、11.1.1 参照］
9.2 腎機能障害患者
9.2.1 重度の腎機能障害のある患者
低血糖を起こすおそれがある。［11.1.1 参照］
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重度の肝機能障害のある患者
低血糖を起こすおそれがある。［11.1.1 参照］
9.5 妊婦
治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を妊婦に投与した臨床試験成績は得られていない。
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。本剤のヒト乳汁中への移行は不明である。</td><td>9.1、9.2 及び 9.3：既存のインスリン製剤で共通の注意事項であるため、同様に設定した。

9.5 及び 9.6：『「医療用医薬品の電子化された添付文書」作成の手引き』[1]、に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</td><td>9.7：『「医療用医薬品の電子化された添付文書」作成の手引き』[1]、に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。生理機能が低下していることが多く、低血糖が発現しやすい。［11.1.1 参照］</td><td>9.8：既存のインスリン製剤で共通の注意事項であるため、同様に設定した。</td></tr>
<tr><td>10. 相互作用
10.2 併用注意（併用に注意すること)
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>糖尿病用薬
ビグアナイド薬
スルホニルウレア薬
速効型インスリン分泌促進薬
α-グルコシダーゼ阻害薬
チアゾリジン薬
DPP-4 阻害薬
GLP-1 受容体作動薬
SGLT2 阻害薬　　等</td><td rowspan="4">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]。</td><td>血糖降下作用が増強される。</td></tr>
<tr><td>モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤</td><td>インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。</td></tr>
<tr><td>三環系抗うつ剤
ノルトリプチリン塩酸塩 等</td><td>機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。</td></tr>
<tr><td>サリチル酸誘導体
アスピリン
エテンザミド</td><td>糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。</td></tr>
</table>
</td><td>10.2：既存のインスリン製剤で共通の注意事項であるため、同様に設定した。</td></tr>
</table>

「使用上の注意」（案）				設定根拠
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	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。		

「使用上の注意」（案）	設定根拠
<table><tr><td>イソニアジド</td><td rowspan="3"></td><td>炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。</td><td rowspan="4"></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 rowspan="2">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。無処置の状態が続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰（中枢神経系の不可逆的障害、死亡等）をとるおそれがある。長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、β-遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合では、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、ブドウ糖の静脈内投与やグルカゴンの筋肉内投与等、適切な処置を行うこと。 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。本剤は週 1 回投与する薬剤であり、そ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。 なお、本剤の臨床試験では、低血糖は各投与後の 2～4 日に最も多く認められている。 ［2.1、8.1、8.2、8.9、9.1.2、9.2.1、9.3.1、9.8、10.2、16.8.1、16.8.2 参照］	11.1.1：既存のインスリン製剤で共通の注意事項であるため、同様に設定した。また、本剤の投与中止後も作用持続時間が長いことに起因する低血糖の潜在的リスクを最小化するため設定した。
11.1.2 アナフィラキシーショック（頻度不明） 呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹、血管神経性浮腫等の症状が認められた場合は投与を中止すること。	11.1.2：既存のインスリン製剤で共通の注意事項であるため、同様に設定した。

<table>
<tr><th>「使用上の注意」（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>1～5%未満</th><th>0.2～1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>免疫系障害</td><td></td><td></td><td>過敏症(蕁麻疹、口唇腫脹、顔面腫脹等)</td></tr>
<tr><td>代謝および栄養障害</td><td></td><td></td><td>抗インスリン抗体産生に伴う血糖コントロール不良</td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td></td><td>浮動性めまい、頭痛、振戦</td><td></td></tr>
<tr><td>眼障害</td><td>糖尿病網膜症</td><td>黄斑浮腫</td><td></td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td></td><td>下痢、悪心、消化不良、嘔吐</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚および皮下組織障害</td><td></td><td>多汗症、冷汗</td><td></td></tr>
<tr><td>筋骨格系および結合組織障害</td><td></td><td>筋痙縮</td><td></td></tr>
<tr><td>全身障害および投与部位の状態</td><td></td><td>空腹、注射部位反応(注射部位紅斑、注射部位内出血、注射部位過敏反応、注射部位腫脹、注射部位蕁麻疹等)、倦怠感、無力症、異常感</td><td>リポジストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等）、浮腫</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>体重増加</td><td></td><td></td></tr>
</table></td><td>11.2：副作用の発現頻度は日本人被験者を含む 4 つの国際共同第 3 相臨床試験（4477 試験、4478 試験、4480 試験及び 4625 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、CCDS（4.Adverse Reactions, Table 7）（過敏症及び浮腫）又はノボ ノルディスク社の既存のインスリン製剤の添付文書 11.2 項（抗インスリン抗体）に含まれるが、日本人被験者を含む前述の臨床試験では報告されていない、あるいは発現頻度が 0.2%未満の事象である。</td></tr>
<tr><td>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プラスで行っている。
(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。</td><td>14.1.1 (1)及び(2)：厚生労働省医薬食品局審査管理課長・厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知[2]に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>(3) 1 本の本剤を複数の患者に使用しないこと。</td><td>14.1.1 (3)：インスリン製剤を含む既存のカートリッジ型の注射剤で共通の注意事項であるため、同様に設定した。CCDS（6: Precautions for disposal）と合致するものでもある。</td></tr>
<tr><td>(4) 本剤の単位合わせダイアルの 1 クリック（1 目盛り）は 10 単位に相当し、本剤の投与単位数は 10 単位刻みで設定可能である。</td><td>14.1.1 (4)：投与過誤のリスク対策として設定した。</td></tr>
<tr><td>14.1.2 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、その中で注射箇所を毎回変えること。前回の注射箇所より 2~3cm 離して注射すること。
[8.7 参照]

14.1.3 投与経路
静脈内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。</td><td>14.1.2 及び 14.1.3：既存のインスリン製剤で共通の注意事項であるため、同様に設定した。CCDS（2: Method of administration）と合致するものでもある。</td></tr>
</table>

「使用上の注意」（案）	設定根拠
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。	14.1.4 (1)：インスリン製剤を含む既存のカートリッジ型の注射剤で共通の注意事項であるため、同様に設定した。CCDS（6: Incompatibilities）と合致するものでもある。
(2) 注射後は必ず注射針を外すこと。注射針は毎回新しいものを、必ず注射直前に取り付けること。針を付けたままにすると、液漏れや針詰まりにより正常に注射できないおそれがある。また、薬剤の濃度変化や感染症の原因となることがある。	14.1.4 (2)：既存のインスリン製剤で共通の注意事項であるため、同様に設定した。CCDS（6: Precautions for disposal）と合致するものでもある。
(3) インスリンカートリッジにインスリン製剤を補充してはならない。 (4) インスリンカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。 (5) 液に濁りが生じていたり、変色している場合は、使用しないこと。	14.1.4 (3)、(4)及び(5)：インスリン製剤を含む既存のカートリッジ型の注射剤で共通の注意事項であるため、同様に設定した。
(6) 本剤のカートリッジを取り外して使用しないこと。また、シリンジを用いてカートリッジから薬液を抜き取らないこと。過少投与や過量投与となるおそれがある。	14.1.4 (6)：既存のインスリン製剤の多く（100 単位/mL）に比べ本剤の濃度が高い（700 単位/mL）ことに関連する投与過誤の潜在的リスクを最小化するため、医薬品リスク管理計画書（案）に基づき設定した。CCDS（2: Methotd of administration）と合致するものでもある
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.1 インスリン又は経口糖尿病薬の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある [1)] 。	15.1.1：既存のインスリン製剤で共通の注意事項であるため、同様に設定した。CCDS（4: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction）と合致するものでもある。
15.1.2 ピオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。	15.1.2：既存のインスリン製剤で共通の注意事項であるため、同様に設定した。CCDS（4: Warnings and precautions for use）と合致するものでもある。
20. 取扱い上の注意 使用中は室温にキャップ等により遮光して保管し、アウィクリ注 フレックスタッチ 総量 300 単位は 6 週間以内、アウィクリ注 フレックスタッチ 総量 700 単位は 12 週間以内に使用すること。冷蔵庫保管（2～8℃）も可能であるが、凍結を避けること。残った場合は廃棄すること。	20：CCDS（6: Shelf-life）及び（6: Storage condition）に基づき設定した。ただし、総量 300 単位製剤の使用期限（6 週間）は CTD（Module 2.3.P.8.3.5）に基づき設定した。

参考文献

[1] 「医療用医薬品の電子化された添付文書」作成の手引き－平成 29 年・令和 3 年記載要領対応－（令和 4 年 4 月発行、日本製薬工業協会、医薬品評価委員会、PV 部会、継続課題対応チーム 4　編集）
[2] 『インスリンペン型注入器等と注入用針の組合せ使用に係る「使用上の注意」の改訂等について』（平成 20 年 11 月 17 日、薬食審査発第 1117005 号、薬食安発第 1117003 号）

[redacted]

最新の添付文書を参照する。

日本標準商品分類番号	872492

	総量 300 単位	総量 700 単位
承認番号		
販売開始	－	－

貯　　法：凍結を避け、2～8° C に保存
有効期間：30 ヵ月

週 1 回持効型溶解インスリンアナログ注射液
インスリン イコデク（遺伝子組換え）

アウィクリ®注フレックスタッチ®総量300単位

アウィクリ®注フレックスタッチ®総量700単位

劇薬
処方箋医薬品注)

Awiqli® 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 低血糖症状を呈している患者 ［11.1.1 参照］
2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

製剤		アウィクリ注 フレックスタッチ	
		総量 300 単位	総量 700 単位
		1 筒(0.43mL)中	1 筒(1.0mL)中
有効成分	インスリン イコデク（遺伝子組換え）	300 単位注)（1800nmol）	700 単位注)（4200nmol）
添加剤	フェノール	2.43mg	5.65mg
	濃グリセリン	6mg	15mg
	酢酸亜鉛(亜鉛含量として)	43μg	101μg
	m-クレゾール	0.46mg	1.08mg
	塩化ナトリウム	0.50mg	1.17mg
	塩酸	適量	
	水酸化ナトリウム	適量	

注)インスリン イコデクの 1 単位は 6nmol であり、インスリン ヒト（遺伝子組換え）の 1 国際単位に相当する。

本剤は出芽酵母を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

剤形・性状	注射剤 本剤は無色澄明の液である。
pH	7.10～7.70
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）	約 1
識別（注入ボタンの色）	ダークグリーン

4. 効能又は効果

インスリン療法が適応となる糖尿病

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 1 型糖尿病患者を対象とした臨床試験において、連日投与の Basal インスリンと比較して本剤で低血糖の発現が多く、また、同一患者において複数回発現した場合も多かった。1 型糖尿病患者においては、本剤の有効性及び安全性を十分に理解し、連日投与の Basal インスリン等を用いたインスリン治療を選択することも検討したうえで、本剤の適用を慎重に考慮すること。また、2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験においても、1 型糖尿病患者と比較すると低血糖が発現した患者の割合は低いものの、対照群との比較においては同様の傾向が認められていることを考慮したうえで、本剤の適用の可否を判断すること。［17.1.1-4 参照］

5.2 2 型糖尿病患者においては、急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行ったうえで適用を考慮すること。

6. 用法及び用量

通常、成人では、1 週間に 1 回皮下注射する。初期は通常 1 回 30～140 単位とし、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 週間あたり 30～560 単位である。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 適用にあたっては、本剤の作用特性と患者の状態に留意し、患者の状態が本剤の製剤的特徴に適する場合に投与すること。［16.1.1、16.1.2、16.8.1、16.8.2 参照］

7.2 特に 1 型糖尿病患者においては、生活様式の変化により血糖値が変動しやすいことから、慎重な血糖モニタリングを行いながら患者の状態を注意深く観察し、投与量を調整すること。低血糖を繰り返し発現する場合も含め、適切な血糖コントロールが得られない場合には、連日投与の Basal インスリン製剤等を用いたインスリン治療に変更すること。

7.3 Basal インスリンの投与を受けていない患者に本剤を投与する際には、本剤開始時の投与量は 70 単位以下を目安とし、低用量からの投与を考慮するなど慎重に投与を開始すること。

7.4 連日投与の Basal インスリン製剤から本剤に変更する場合は、以下を参考に本剤の投与を開始し、その後の患者の状態に応じて用量を増減するなど、本剤の作用特性を考慮の上で慎重に行うこと。

7.4.1 本剤を 1 週間に 1 回投与する投与量は、それまで連日投与していた Basal インスリンの 1 日総投与量の 7 倍に相当する単位数を目安とすること。

7.4.2 連日投与の Basal インスリン製剤から本剤への切り替え時に血糖値が上昇するおそれがある。血糖値の上昇を防ぐため、2 型糖尿病患者においては、初回投与時のみ、本剤の投与量を 7.4.1 項で示した単位数を 1.5 倍に増量して投与することが推奨されるが、患者の血糖コントロールと低血糖のリスクのバランスを考慮して増量の必要性を慎重に判断すること。
1 型糖尿病患者においては、初回投与時のみ、原則として本剤の投与量を 7.4.1 項で示した単位数を 1.5 倍に増量して投与すること。ただし、患者の血糖コントロール及び低血糖の発現リスクを踏まえ、初回投与量の増量の必要性を慎重に判断すること。

7.4.3 初回投与量を増量した場合、2 回目の投与の際は、7.4.1 項で示した単位数を投与すること。3 回目以降の投与量は、血糖コントロール、低血糖の発現状況等の患者の状態に加えて、本剤の作用特性を考慮して調整すること。

7.5 インスリン以外の他の糖尿病用薬との併用は、本剤の作用特性を考慮の上で、慎重に行うこと。

7.6 本剤の投与開始時及びその後血糖コントロールが安定するまでの間は血糖モニタリングを十分に行うこと。連日

投与のBasalインスリン製剤から本剤に変更する場合、本剤の作用特性により、適切な血糖コントロールが得られるまでに時間を要することがある。また、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。
［16.1.1、16.1.2、16.8.1、16.8.2参照］

7.7 本剤は週1回投与する薬剤であり、同一曜日に投与させること。やむを得ず週1回投与の曜日を変更する必要がある場合は、投与間隔を4日間以上とし、血糖モニタリングを十分に行うこと。

7.8 投与を忘れた場合は、気づいた時点で直ちに投与し、次の投与は4日間以上の間隔をあけて開始すること。その後は、新たな開始日と同一曜日に週1回投与し、血糖モニタリングを十分に行うこと。

7.9 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、速効型又は超速効型インスリン製剤を使用すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 低血糖に関する注意について､その対処法も含め患者及びその家族に十分徹底させること。［9.1.2、11.1.1参照］

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

8.3 本剤はインスリン イコデク700単位/mL製剤専用のペン型注入器を使用しているため、単位数を再計算せず、指示された単位数をそのまま設定して投与するよう、患者に十分指導すること。

8.4 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪､眼の屈折異常､治療後神経障害（主として有痛性）があらわれることがあるので注意すること。

8.5 本剤の自己注射にあたっては以下の点に留意すること。
・投与法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
・全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
・添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

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

8.7 同一箇所への繰り返し投与により、注射箇所に皮膚アミロイドーシス又はリポジストロフィーがあらわれることがあるので、定期的に注射箇所を観察するとともに、以下の点を患者に指導すること。
・本剤の注射箇所は、少なくとも前回の注射箇所から2～3cm離すこと。［14.1.2参照］
・注射箇所の腫瘤や硬結が認められた場合には、当該箇所への投与を避けること。

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

8.9 本剤は連日投与のBasalインスリン製剤と比較して半減期が長いため、本剤から連日投与のBasalインスリン製剤へ切り替える際には、以下の点を考慮すること。
［11.1.1、16.1.1、16.1.2、16.8.1、16.8.2参照］
・本剤の最終投与後の朝食前自己血糖測定値等の血糖値を参照し、連日投与のBasalインスリン製剤の投与開始時期を検討すること。
・切り替え時の1日あたりの投与量は、本剤の週1回投与量の7分の1量を目安とすること。
・切り替え時及びその後一定期間は血糖モニタリングを慎重に行うこと。

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 手術、外傷、感染症等の患者

インスリン需要の変動が激しい。

9.1.2 低血糖を起こすおそれがある以下の患者又は状態

・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
・下痢、嘔吐等の胃腸障害
・飢餓状態、不規則な食事摂取
・激しい筋肉運動
・過度のアルコール摂取者
［8.1、11.1.1参照］

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者

低血糖を起こすおそれがある。［11.1.1参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

低血糖を起こすおそれがある。［11.1.1参照］

9.5 妊婦

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

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。本剤のヒト乳汁中への移行は不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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、低血糖が発現しやすい。
［11.1.1参照］

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド薬 スルホニルウレア薬 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害薬 チアゾリジン薬 DPP-4阻害薬 GLP-1受容体作動薬 SGLT2阻害薬　　等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること［11.1.1参照］。	血糖降下作用が増強される。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。無処置の状態が続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰（中枢神経系の不可逆的障害、死亡等）をとるおそれがある。

長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、β-遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合では、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、ブドウ糖の静脈内投与やグルカゴンの筋肉内投与等、適切な処置を行うこと。

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。本剤は週1回投与する薬剤であり、そ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。

なお、本剤の臨床試験では、低血糖は各投与後の2～4日に最も多く認められている。

［2.1、8.1、8.2、8.9、9.1.2、9.2.1、9.3.1、9.8、10.2、16.8.1、16.8.2参照］

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、血管神経性浮腫等の症状が認められた場合は投与を中止すること。

11.2 その他の副作用

	1～5%未満	0.2～1%未満	頻度不明
免疫系障害			過敏症(蕁麻疹、口唇腫脹、顔面腫脹等)
代謝および栄養障害			抗インスリン抗体産生に伴う血糖コントロール不良
神経系障害		浮動性めまい、頭痛、振戦	
眼障害	糖尿病網膜症	黄斑浮腫	
胃腸障害		下痢、悪心、消化不良、嘔吐	
皮膚および皮下組織障害		多汗症、冷汗	
筋骨格系および結合組織障害		筋痙縮	
全身障害および投与部位の状態		空腹、注射部位反応(注射部位紅斑、注射部位内出血、注射部位過敏反応、注射部位腫脹、注射部位蕁麻疹等)、倦怠感、無力症、異常感	リポジストロフィー(皮下脂肪の萎縮・肥厚等)、浮腫
臨床検査	体重増加		

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プラスで行っている。

(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。

(4) 本剤の単位合わせダイアルの1クリック（1目盛り）は10単位に相当し、本剤の投与単位数は10単位刻みで設定可能である。

14.1.2 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、その中で注射箇所を毎回変えること。前回の注射箇所より2～3cm離して注射すること。

[8.7参照]

14.1.3 投与経路

静脈内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) 注射後は必ず注射針を外すこと。注射針は毎回新しいものを、必ず注射直前に取り付けること。針を付けたままにすると、液漏れや針詰まりにより正常に注射できないおそれがある。また、薬剤の濃度変化や感染症の原因となることがある。

(3) インスリンカートリッジにインスリン製剤を補充してはならない。

(4) インスリンカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。

(5) 液に濁りが生じていたり、変色している場合は、使用しないこと。

(6) 本剤のカートリッジを取り外して使用しないこと。また、シリンジを用いてカートリッジから薬液を抜き取らないこと。過少投与や過量投与となるおそれがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 インスリン又は経口糖尿病薬の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある[1)]。

15.1.2 ピオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。

16. 薬物動態

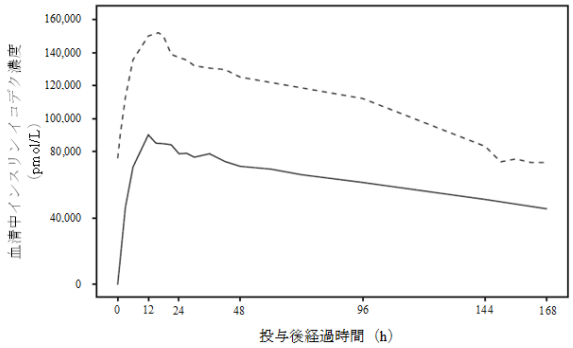
16.1 血中濃度

16.1.1 1型糖尿病

日本人1型糖尿病患者24例に本剤を被験者ごとに設定した用量で8週間週1回皮下投与したときの薬物動態パラメータ及び血清中濃度推移を以下に示す。

パラメータ	1週目投与後 (24例)	8週目投与後 (24例)
1回投与量（単位/kg）	1.71［1.2，3.1］	1.69［1.2，3.1］
投与量で補正した C_{max} （nmol/L/（単位/kg））	52.2（19.0）	91.2（14.7）
投与量で補正した AUC_{0-168} （nmol・h/L/（単位/kg））	6108.5（12.8）	10849.0（10.6）
t_{max}（h）	12.0［12.0，36.0］	16.0［12.0，18.0］
$t_{1/2}$（h）	－	164（11.4）

幾何平均値（変動係数%）、投与量は平均値［範囲］、t_{max}は中央値［範囲］



実線：初回投与後のインスリン イコデク濃度
点線：最終投与後のインスリン イコデク濃度

血中濃度は、初回投与時に用量の増量を行わなかった場合では、初回投与後2～3週で臨床的な定常状態に達した。母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションにより、初回投与時に1.5倍に増量した用量を投与した場合には、1週間早く定常状態に達し得ると推定された[2)]。[7.1、7.6、8.9参照]

16.1.2 2型糖尿病

2型糖尿病患者46例に本剤を被験者ごとに設定した用量で8週間週1回皮下投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す。

パラメータ	1週目投与後 (46例)	8週目投与後 (42例)
1回投与量（単位/kg）	2.56［1.21，5.27］	2.91［1.53，5.64］
投与量で補正した C_{max} （nmol/L/（単位/kg））	50.8（22.5）	105.8（21.0）[a)]
投与量で補正した AUC_{0-168} （nmol・h/L/（単位/kg））	6064.5（15.8）	12748.4（20.0）[a)]
t_{max}（h）	21.2［11.6，59.9］	15.1［12.0，42.0］[a)]
$t_{1/2}$（h）	－	155（15.3）

幾何平均値（変動係数%）、投与量は平均値［範囲］、t_{max}は中央値［範囲］
a）41例

血中濃度は、初回投与時に用量の増量を行わなかった場合では、初回投与後3～4週で臨床的な定常状態に達した。母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションにより、初回投与時に1.5倍に増量した用量を投与した場合には、2～3週で臨床的な定常状態に達し得ると推定された[3)]（外国人データ）。

2型糖尿病患者50例に本剤2.0～4.0単位/kgを週1回又はインスリン デグルデク0.4単位/kgを1日1回反復皮下投与したとき、投与5週後又は投与35日後における$t_{1/2}$（幾何平均値）はそれぞれ170～238時間、27時間であった[4)]（外国人データ）。［7.1、7.6、8.9参照］

16.2 吸収

2型糖尿病患者25例に本剤5.6単位/kgを大腿部、腹部、上腕部に単回皮下投与し、薬物動態特性及び投与後36～60時間のグルコースクランプ下における血糖降下作用を検討した。大腿部への投与に対する腹部又は上腕部への投与での最高血中濃度（C_{max}）及び総曝露量（$AUC_{0-inf,SD}$）の幾何平均値の比とその95%信頼区間は、腹部投与時では1.17［1.07，1.29］及び1.02［0.96，1.09］、上腕部投与時では1.24［1.14，1.35］及び1.04［0.98，1.10］であった。また、本剤の血糖降下作用は、大腿部、腹部又は上腕部に投与した場合のいずれの場合でも同程度であった[5]（外国人データ）。

16.3 分布

本剤のヒト血漿タンパク及びヒト血清アルブミンに対する*in vitro*での結合率は、いずれも99%超であった[6]。*in vitro*でのタンパク結合試験から、本剤と脂肪酸又はその他のタンパク結合型薬物と臨床上問題となる相互作用は認められなかった[7]。

16.4 代謝

本剤の代謝はヒトインスリンと同様であり、認められたすべての代謝物は不活性であった[8]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者における薬物動態

腎機能障害の程度の異なる被験者（実測糸球体濾過量：mGFR（mL/min）による分類）に本剤1.5単位/kgを単回皮下投与し、腎機能が正常な被験者（mGFR 90以上）と薬物動態特性を比較検討した結果を以下に示す[9]（外国人データ）。

腎機能	$AUC_{0-840,SD}$ 比の推定値 ［95%信頼区間］	$C_{max,SD}$ 比の推定値 ［95%信頼区間］
軽度/正常 （軽度：mGFR 60以上90未満）	1.12 ［0.96；1.31］	1.05 ［0.85；1.30］
中等度/正常 （中等度：mGFR 30以上60未満）	1.21 ［1.04；1.41］	1.05 ［0.85；1.30］
重度/正常 （重度：mGFR 30未満）	1.16 ［0.99；1.36］	0.91 ［0.74；1.13］
末期/正常 （末期：血液透析を必要とする被験者）	1.13 ［0.95；1.33］	1.02 ［0.81；1.29］

被験者数：正常12例、軽度12例、中等度12例、重度12例、末期10例

16.6.2 肝機能障害患者における薬物動態

肝機能障害の程度の異なる被験者（Child-Pugh scoresに基づく分類）に本剤1.5単位/kgを単回皮下投与し、肝機能が正常な被験者と薬物動態特性を比較検討した結果を以下に示す[10]（外国人データ）。

肝機能	$AUC_{0-inf,SD}$ 比の推定値 ［95%信頼区間］	$C_{max,SD}$ 比の推定値 ［95%信頼区間］
軽度/正常 （軽度：Child-Pugh分類A）	1.13 ［1.00；1.28］	1.13 ［0.90；1.42］
中等度/正常 （中等度：Child-Pugh分類B）	1.15 ［1.02；1.29］	1.05 ［0.83；1.31］
重度/正常 （重度：Child-Pugh分類C）	0.97 ［0.86；1.09］	0.97 ［0.77；1.21］

被験者数：正常6例、軽度6例、中等度6例、重度6例

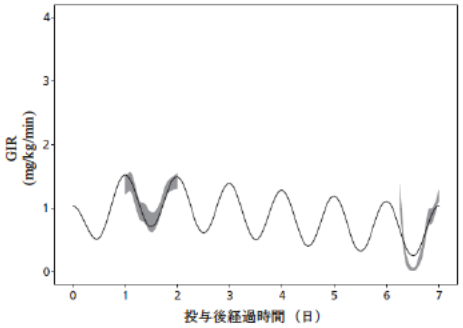
16.6.3 高齢者における薬物動態

1型糖尿病患者及び2型糖尿病患者1244例（日本人127例）を対象とした母集団薬物動態解析の結果、18歳以上65歳未満の被験者に対する65歳以上75歳未満及び75歳以上の被験者の、定常状態での本剤の投与量補正した平均血清中濃度の比の推定値及びその90%信頼区間は、1.05［1.02；1.07］及び1.11［1.07；1.14］であった。

16.8 その他

16.8.1 1型糖尿病患者における薬力学的作用

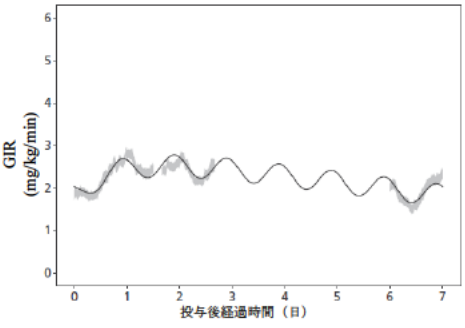
日本人1型糖尿病患者24例に本剤を被験者ごとに設定した用量で8週間週1回皮下投与し、投与後24～48時間及び150～168時間のグルコースクランプ下における血糖降下作用を検討した。母集団薬物動態／薬力学モデルを用いて予測した、定常状態におけるグルコース注入速度の推移は以下の図のとおりであり、血糖降下作用は臨床用量で1週間持続した[2]。［7.1、7.6、8.9、11.1.1参照］



実線：被験者毎に予測したGIR推定値の平均値
網掛け部分：被験者毎にスムージングされたGIR推移の95%信頼区間

16.8.2 2型糖尿病患者における薬力学的作用

2型糖尿病患者46例に本剤を被験者ごとに設定した用量で8週間週1回皮下投与し、投与後0～36時間、40～64時間及び144～168時間のグルコースクランプ下における血糖降下作用を検討した。母集団薬物動態／薬力学モデルを用いて予測した、定常状態におけるグルコース注入速度の推移は以下の図のとおりであり、血糖降下作用は臨床用量で1週間持続した[3]（外国人データ）。［7.1、7.6、8.9、11.1.1参照］



実線：被験者毎に予測したGIR推定値の平均値
網掛け部分：被験者毎にスムージングされたGIR推移の95%信頼区間

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 インスリン治療歴のない2型糖尿病患者における試験：

本剤の週1回投与とインスリンを除く糖尿病治療薬の併用療法（第III相国際共同試験）

インスリン治療歴のない2型糖尿病患者984例を対象に無作為割り付けを行い、非盲検下で本剤を週1回又はインスリン グラルギン100単位/mLを1日1回、52週間皮下投与した（本剤：492例（日本人：78例）、インスリン グラルギン100単位/mL：492例（日本人：86例））。本剤又はインスリン グラルギン100単位/mLは、糖尿病治療薬（メトホルミン、DPP-4阻害薬、SGLT2阻害薬、チアゾリジン薬、α-グルコシダーゼ阻害薬、GLP-1受容体作動薬）併用下で投与した。本剤群の開始用量は70単位、インスリン グラルギン100単位/mL群の開始用量は10単位とし、試験実施中、本剤及びインスリン グラルギン100単位/mL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。

主要評価項目である HbA1c のベースラインから投与後 52 週までの変化量は下表のとおりであり、本剤のインスリン グラルギン 100 単位/mL に対する非劣性が検証された（非劣性マージン：0.3%）。

	本剤群 (492 例)	インスリン グラルギン 100 単位/mL 群 (492 例)
HbA1c (%)		
ベースライン [a]	8.50±0.99(492例)	8.44±1.02(492例)
投与 52 週時 [b]	6.93±0.06(492例)	7.12±0.05(492例)
変化量 [b]	-1.55±0.06(492例)	-1.35±0.05(492例)
ｲﾝｽﾘﾝ ｸﾞﾗﾙｷﾞﾝとの群間差 [95%信頼区間] [c]	-0.19 [-0.36; -0.03]	

a) 平均値±標準偏差（評価例数）
b) 最小二乗平均値±標準誤差（評価例数）：多重補完法を用いて欠測値を補完後、共分散分析により推定
c) 多重補完法を用いて欠測値を補完後、共分散分析により推定

主な副次評価項目の結果を下表に示す。

	本剤群 (492 例)	インスリン グラルギン 100 単位/mL 群 (492 例)
HbA1c 7%未満の達成		
投与 52 週時の達成割合 (%) [a]	57.57(492例)	45.44(492例)
レベル2又はレベル3の低血糖を発現せずにHbA1c 7%未満の達成		
投与 52 週時の達成割合 (%) [a]	52.56(492例)	42.58(492例)
空腹時血糖値 (mg/dL)		
ベースライン [b]	185.31±48.96(480例)	185.71±51.66(474例)
投与 52 週時 [c]	125.19±1.67(480例)	125.43±1.68(474例)
変化量 [c]	-60.32±1.67(480例)	-60.08±1.68(474例)
血糖値の目標範囲内(70-180 mg/dL)時間(time in range) (%)		
48週～52週 [b]	71.94±18.23(439例)	66.90±18.19(440例)
1週間あたりのBasalインスリン投与量（単位）		
50 週～52 週 [d]	230.0 (10.0, 980.0) (472例)	221.5 (14.0, 1022.7) (477例)

a) 割合の推定値（評価例数）：多重補完法を用いて欠測値を補完後、ロジスティック回帰モデルにより推定
b) 平均値±標準偏差（評価例数）
c) 最小二乗平均値±標準誤差（評価例数）：多重補完法を用いて欠測値を補完後、共分散分析により推定
d) 中央値（最小値, 最大値）（評価例数）

重大な低血糖（レベル 3）、重大な低血糖又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）、及びレベル 3 又はレベル 2 の夜間低血糖の患者あたりの年間発現件数及び発現割合を下表に示す [11]。

	本剤群 (492 例)	インスリン グラルギン 100 単位/mL 群 (492 例)
	患者あたりの年間発現件数(発現割合(%))	
レベル3の低血糖	<0.01 (0.2)	<0.01 (0.6)
レベル3又はレベル2の低血糖	0.30 (9.8)	0.16 (10.6)
レベル3又はレベル2の 夜間低血糖	0.04 (1.8)	0.03 (2.2)

52 週間の主要期間の後にさらに 26 週間延長して、長期安全性を検討した延長期間では、重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の患者あたりの年間発現件数及び発現割合は、本剤群では 0.30 件/人・年及び 12.4%、インスリン グラルギン 100 単位/mL 群では 0.16 件/人・年及び 14.2%であった [12]。［5.1 参照］

17.1.2 Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者における試験：本剤の週 1 回投与とインスリンを除く糖尿病治療薬の併用療法（第 III 相国際共同試験）

Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者 526 例を対象に無作為割り付けを行い、非盲検下で本剤を週 1 回又はインスリン デグルデクを 1 日 1 回、26 週間皮下投与した（本剤：262 例（日本人：51 例）、インスリン デグルデク：263 例（日本人：49 例））。本剤又はインスリン デグルデクは、糖尿病治療薬（メトホルミン、DPP-4 阻害薬、SGLT2 阻害薬、チアゾリジン薬、α-グルコシダーゼ阻害薬、GLP-1 受容体作動薬）併用下で投与した。試験実施中、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）に基づいて継続的に調節したが、本剤群では、初回投与時には、割り付け前の Basal インスリン 1 日投与量の 7 倍量をさらに 1.5 倍に増量した用量を投与し、その後は Basal インスリン 1 日投与量の 7 倍量を投与し、以降は適宜用量調節することとした。

主要評価項目である HbA1c のベースラインから投与後 26 週までの変化量は下表のとおりであり、本剤のインスリン デグルデクに対する非劣性が検証された（非劣性マージン：0.3%）。

	本剤群 (263 例)	インスリン デグルデク群 (263 例)
HbA1c (%)		
ベースライン [a]	8.17±0.77(263例)	8.10±0.77(263例)
投与 26 週時 [b]	7.20±0.05(263例)	7.42±0.06(263例)
変化量 [b]	-0.93±0.05(263例)	-0.71±0.06(263例)
ｲﾝｽﾘﾝ ﾃﾞｸﾞﾙﾃﾞｸとの群間差 [95%信頼区間] [c]	-0.22 [-0.37; -0.08]	

a) 平均値±標準偏差（評価例数）
b) 最小二乗平均値±標準誤差（評価例数）：多重補完法を用いて欠測値を補完後、共分散分析により推定
c) 多重補完法を用いて欠測値を補完後、共分散分析により推定

主な副次評価項目の結果を下表に示す。

	本剤群 (263 例)	インスリン デグルデク群 (263 例)
HbA1c 7%未満の達成		
投与 26 週時の達成割合 (%) [a]	40.32(263例)	26.49(263例)
レベル2又はレベル3の低血糖を発現せずにHbA1c 7%未満の達成		
投与 26 週時の達成割合 (%) [a]	36.73(263例)	26.79(263例)
空腹時血糖値 (mg/dL)		
ベースライン [b]	152.24±47.47(260例)	150.70±40.92(257例)
投与 26 週時 [c]	123.01±2.08(260例)	122.30±2.10(257例)
変化量 [c]	-28.47±2.08(260例)	-29.18±2.10(257例)
血糖値の目標範囲内(70-180 mg/dL)時間(time in range) (%)		
22週～26週 [b]	63.13±17.40(238例)	59.50±18.92(239例)
1週間あたりのBasalインスリン投与量（単位）		
24 週～26 週 [d]	280.0(10.0, 980.0) (249例)	253.97(49.0, 1364.0) (252例)

a) 割合の推定値（評価例数）：多重補完法を用いて欠測値を補完後、ロジスティック回帰モデルにより推定
b) 平均値±標準偏差（評価例数）
c) 最小二乗平均値±標準誤差（評価例数）：多重補完法を用いて欠測値を補完後、共分散分析により推定
d) 中央値（最小値, 最大値）（評価例数）

重大な低血糖（レベル 3）、重大な低血糖又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）、及びレベル 3 又はレベル 2 の夜間低血糖の患者あたりの年間発現件数及び発現割合を下表に示す [13]。［5.1 参照］

	本剤群 (263 例)	インスリン デグルデク群 (263 例)
	患者あたりの年間発現件数(発現割合(%))	
レベル3の低血糖[a]	0 (0)	<0.01 (0.4)
レベル3又はレベル2の 低血糖[a]	0.73 (14.1)	0.27 (7.2)
レベル3又はレベル2の 夜間低血糖[a]	0.21 (6.1)	0.09 (3.4)

a) 本剤群の患者あたりの年間発現件数及び発現割合は、本剤の投与を受けた患者数（262 例）に基づいて算出

17.1.3 Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者における試験：糖尿病治療薬の併用/非併用下での Basal-Bolus 療法（第 III 相国際共同試験）

Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者 582 例を対象に無作為割り付けを行い、非盲検下で本剤を週 1 回又はインスリン グラルギン 100 単位/mL を 1 日 1 回、26 週間皮下投与した（本剤：291 例（日本人：44 例）、インスリン グラルギン 100 単位/mL：291 例（日本人：41 例））。本剤又はインスリン グラルギン 100 単位/mL は、糖尿病治療薬（メトホルミン、DPP-4 阻害薬、SGLT2 阻害薬、チアゾリジン薬、α-グルコシダーゼ阻害薬、GLP-1 受容体作動薬）併用又は非併用下かつ Bolus インスリンとしてインスリン アスパルト 1 日 2～4 回皮下投与の併用下で投与した。試験実施中、本剤及びインスリン グラルギン 100 単位/mL 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が、本剤群では、初回投与時には、割り付け前の Basal インスリン 1 日投与量の 7 倍量をさらに 1.5 倍に増量した用量を投与し、その後は Basal インスリン 1 日投与量の 7 倍量を投与し、以降は適宜用量調節することとした。

主要評価項目である HbA1c のベースラインから投与後 26 週までの変化量は下表のとおりであり、本剤のインスリン グラルギン 100 単位/mL に対する非劣性が検証された（非劣性マージン：0.3%）。

	本剤群 (291 例)	インスリン グラルギン 100 単位/mL 群 (291 例)
HbA1c (%)		
ベースライン [a]	8.29±0.86(291例)	8.31±0.90(291例)
投与 26 週時 [b]	7.14±0.05(291例)	7.12±0.05(291例)
変化量 [b]	-1.16±0.05(291例)	-1.18±0.05(291例)
ｲﾝｽﾘﾝ ｸﾞﾗﾙｷﾞﾝとの群間差 [95%信頼区間] [c]	0.02 [-0.11; 0.15]	

a) 平均値±標準偏差（評価例数）
b) 最小二乗平均値±標準誤差（評価例数）：多重補完法を用いて欠測値を補完後、共分散分析により推定
c) 多重補完法を用いて欠測値を補完後、共分散分析により推定

主な副次評価項目の結果を下表に示す。

	本剤群 (291 例)	インスリン グラルギン 100 単位/mL 群 (291 例)
HbA1c 7%未満の達成		
投与 26 週時の達成割合 (%) [a]	40.69(291例)	45.48(291例)
レベル2又はレベル3の低血糖を発現せずにHbA1c 7%未満の達成		
投与 26 週時の達成割合 (%) [a]	26.48(291例)	25.24(291例)
空腹時血糖値 (mg/dL)		
ベースライン [b]	166.59±54.10(283例)	173.05±63.46(284例)
投与 26 週時 [c]	138.28±2.90(283例)	140.76±2.93(284例)
変化量 [c]	-31.54±2.90(283例)	-29.06±2.93(284例)
血糖値の目標範囲内(70-180 mg/dL)時間(time in range) (%)		
22週～26週 [b]	66.88±15.62(244例)	66.44±16.17(237例)
1週間あたりのBasalインスリン投与量 (単位)		
24 週～26 週 [d]	360.0 (45.0, 1450.0) (261例)	294.0(52.0, 1116.5) (264例)

a) 割合の推定値（評価例数）：多重補完法を用いて欠測値を補完後、ロジスティック回帰モデルにより推定
b) 平均値±標準偏差（評価例数）
c) 最小二乗平均値±標準誤差（評価例数）：多重補完法を用いて欠測値を補完後、共分散分析により推定
d) 中央値（最小値，最大値）（評価例数）

重大な低血糖（レベル 3）、重大な低血糖又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）、及びレベル 3 又はレベル 2 の夜間低血糖の患者あたりの年間発現件数及び発現割合を下表に示す [14]。［5.1 参照］

	本剤群 (291 例)	インスリン グラルギン 100 単位/mL 群 (291 例)
	患者あたりの年間発現件数(発現割合(%))	
レベル3の低血糖	0.04 (1.4)	0.02 (0.7)
レベル3又はレベル2の低血糖	5.64 (51.5)	5.62 (55.7)
レベル3又はレベル2の 夜間低血糖	0.78 (18.6)	1.04 (24.7)

17.1.4 1 型糖尿病患者における試験：Basal-Bolus 療法（第 III 相国際共同試験）

Basal-Bolus 療法で治療中の 1 型糖尿病患者 582 例を対象に無作為割り付けを行い、非盲検下で本剤を週 1 回又はインスリン デグルデクを 1 日 1 回、26 週間皮下投与した（本剤：290 例（日本人：32 例）、インスリン デグルデク：292 例（日本人：48 例））。Bolus インスリンとしてインスリン アスパルトを 1 日 2～4 回皮下投与した。試験実施中、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）に基づいて継続的に調節したが、本剤群では、試験参加前の Basal インスリン製剤の種類及び投与方法並びにスクリーニング時の HbA1c 値に基づき、初回投与時には、割り付け前の Basal インスリン 1 日投与量の 7 倍量をさらに 1.5 倍又は 2 倍に増量した用量を投与し、その後は Basal インスリン 1 日投与量の 7 倍量を投与し、以降は適宜用量調節することとした。

主要評価項目である HbA1c のベースラインから投与後 26 週までの変化量は下表のとおりであり、本剤のインスリン デグルデクに対する非劣性が検証された（非劣性マージン：0.3%）。

	本剤群 (290 例)	インスリン デグルデク群 (292 例)
HbA1c (%)		
ベースライン [a]	7.59±0.96(290例)	7.63±0.93(292例)
投与 26 週時 [b]	7.15±0.07(290例)	7.10±0.06(292例)
変化量 [b]	-0.47±0.07(290例)	-0.51±0.06(292例)
ｲﾝｽﾘﾝ ﾃﾞｸﾞﾙﾃﾞｸとの群間差 [95%信頼区間] [c]	0.05 [-0.13; 0.23]	

a) 平均値±標準偏差（評価例数）
b) 最小二乗平均値±標準誤差（評価例数）：多重補完法を用いて欠測値を補完後、共分散分析により推定
c) 多重補完法を用いて欠測値を補完後、共分散分析により推定

主な副次評価項目の結果を下表に示す。

	本剤群 (290 例)	インスリン デグルデク群 (292 例)
HbA1c 7%未満の達成		
投与 26 週時の達成割合 (%) [a]	40.20(290例)	45.72(292例)
レベル2又はレベル3の低血糖を発現せずにHbA1c 7%未満の達成		
投与 26 週時の達成割合 (%) [a]	9.55(290例)	16.74(292例)
空腹時血糖値 (mg/dL)		
ベースライン [b]	179.17±73.86(276例)	172.31±72.30(287例)
投与 26 週時 [c]	160.60±3.65(276例)	142.02±3.55(287例)
変化量 [c]	-15.08±3.65(276例)	-33.66±3.55(287例)
血糖値の目標範囲内(70-180 mg/dL)時間(time in range) (%)		
22週～26週 [b]	59.10±15.66(261例)	60.85±15.03(272例)
1週間あたりのBasalインスリン投与量 (単位)		
24 週～26 週 [d]	170.0 (50.0, 720.0) (263例)	147.0 (14.4, 686.0) (282例)

a) 割合の推定値（評価例数）：多重補完法を用いて欠測値を補完後、ロジスティック回帰モデルにより推定
b) 平均値±標準偏差（評価例数）
c) 最小二乗平均値±標準誤差（評価例数）：多重補完法を用いて欠測値を補完後、共分散分析により推定
d) 中央値（最小値，最大値）（評価例数）

重大な低血糖（レベル 3）、重大な低血糖又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）、及びレベル 3 又はレベル 2 の夜間低血糖の患者あたりの年間発現件数及び発現割合を下表に示す [15]。

	本剤群 (290 例)	インスリン デグルデク群 (292 例)
	患者あたりの年間発現件数(発現割合(%))	
レベル3の低血糖	0.33 (3.1)	0.12 (3.1)
レベル3又はレベル2の低血糖	19.93 (85.2)	10.37 (76.4)
レベル3又はレベル2の 夜間低血糖	3.38 (46.6)	1.58 (33.6)

26 週間の主要期間の後にさらに 26 週間延長して、長期安全性を検討した延長期間では、重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の患者あたりの年間発現件数及び発現割合は、本剤群では 17.00 件/人・年及び 90.7%、インスリン デグルデク群では 9.16 件/人・年及び 85.6%であった [16]。［5.1 参照］

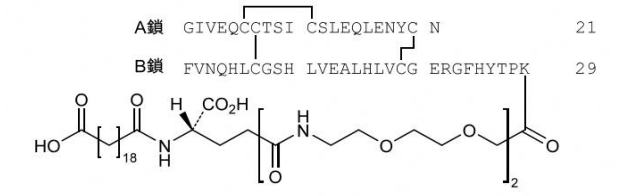
18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤の主な薬理作用は、グルコース代謝の調節である。本剤は、他のインスリン製剤と同様にインスリンレセプターに結合し、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。
本剤の半減期延長作用は、主に本剤がアルブミンと可逆的に結合することによる。本剤は投与後に血漿中に移行した後、血中のアルブミンに結合することで活性を示さない状態となり、その後、緩徐にアルブミンと解離し、インスリンレセプターと結合することで、血糖降下作用が持続する [17]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：インスリン イコデク（遺伝子組換え）（JAN）
Insulin Icodec（Genetical Recombination）（JAN）
分子式：$C_{280}H_{435}N_{71}O_{87}S_6$
分子量：6,380.26
構造式：



性状：白色～ほぼ白色の粉末

20. 取扱い上の注意

使用中は室温にキャップ等により遮光して保管し、アウィクリ注 フレックスタッチ 総量300単位は6週間以内、アウィクリ注 フレックスタッチ 総量700単位は12週間以内に使用すること。冷蔵庫保管（2～8°C）も可能であるが、凍結を避けること。残った場合は廃棄すること。

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

〈総量300単位〉
0.43mL×2本
〈総量700単位〉
1.0mL×2本

23. 主要文献

1) Herings RMC, et al.：Lancet. 1995；345：1195-8
2) 社内資料：第1相臨床試験（NN1436-4422）（2024年6月24日承認，CTD2.7.2.3）
3) 社内資料：第1相臨床試験（NN1436-4569）（2024年6月24日承認，CTD2.7.2.3）
4) 社内資料：第1相臨床試験（NN1436-4314）（2024年6月24日承認，CTD2.7.6）
5) 社内資料：第1相臨床試験（NN1436-4572）（2024年6月24日承認，CTD2.7.2.3）
6) 社内資料：マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト血漿を用いた*in vitro*タンパク質結合（2024年6月24日承認，CTD2.6.4.4）
7) 社内資料：血清アルブミン結合の置換（2024年6月24日承認，CTD2.6.4.7）
8) 社内資料：*In vitro*代謝（2024年6月24日承認，CTD2.6.4.5）
9) 社内資料：第1相臨床試験（NN1436-4226）（2024年6月24日承認，CTD2.7.2.3）
10) 社内資料：第1相臨床試験（NN1436-4570）（2024年6月24日承認，CTD2.7.2.3）
11) 社内資料：第3相臨床試験（NN1436-4477主要パート）（2024年6月24日承認，CTD2.7.3及びCTD2.7.4）
12) 社内資料：第3相臨床試験（NN1436-4477）（2024年6月24日承認，CTD2.7.3及びCTD2.7.4）
13) 社内資料：第3相臨床試験（NN1436-4478）（2024年6月24日承認，CTD2.7.3及びCTD2.7.4）
14) 社内資料：第3相臨床試験（NN1436-4480）（2024年6月24日承認，CTD2.7.3及びCTD2.7.4）
15) 社内資料：第3相臨床試験（NN1436-4625主要パート）（2024年6月24日承認，CTD2.7.3及びCTD2.7.4）
16) 社内資料：第3相臨床試験（NN1436-4625）（2024年6月24日承認，CTD2.7.3及びCTD2.7.4）
17) Nishimura E, et al.：BMJ Open Diabetes Res Care. 2021；9：e002301

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
東京都千代田区丸の内2-1-1
www.novonordisk.co.jp

アウィクリ®、Awiqli®、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。

別添 1：日本人被験者が参加した第 3 相試験で報告された副作用

Table of contents

Page

1: Adverse events possibly or probably related to Icodec by system organ class and preferred term - naive pool of ONWARDS 1 (extension part), 2, 4 and 6 (extension part) - on-treatment - summary - safety analysis set.....2

1: Adverse events possibly or probably related to Icodec by system organ class and preferred term - naive pool of ONWARDS 1 (extension part), 2, 4 and 6 (extension part) - on-treatment - summary - safety analysis set

	Insulin icodec			
	N	(%)	E	R
Number of subjects	1335			
PYE (years)	1388.27			
Events	168	(12.6)	253	18.22
一般・全身障害および投与部位の状態	33	(2.5)	42	3.03
空腹	7	(0.5)	8	0.58
注射部位反応	5	(0.4)	5	0.36
倦怠感	4	(0.3)	4	0.29
無力症	3	(0.2)	3	0.22
異常感	3	(0.2)	8	0.58
疲労	2	(0.1)	2	0.14
医療機器使用部位血腫	1	(0.1)	1	0.07
口渇	1	(0.1)	1	0.07
悪寒	1	(0.1)	1	0.07
末梢性浮腫	1	(0.1)	1	0.07
注射部位内出血	1	(0.1)	1	0.07
注射部位紅斑	1	(0.1)	1	0.07
注射部位腫脹	1	(0.1)	1	0.07
注射部位蕁麻疹	1	(0.1)	1	0.07
注射部位過敏反応	1	(0.1)	1	0.07
浮腫	1	(0.1)	1	0.07
胸部不快感	1	(0.1)	1	0.07
顔面腫脹	1	(0.1)	1	0.07

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 per 100 PYE), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days). On-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the follow-up visit (FU2), the last date on trial product + 5 weeks for once daily insulin and + 6 weeks for once weekly insulin or the end-date for the in-trial period. MedDRA version 24.1. Daily basal insulin: IDeg (ONWARDS 2, ONWARDS 6), IGlar U100 (ONWARDS 1, ONWARDS 4).

Adverse events possibly or probably related to Icodec by system organ class and preferred term - naive pool of ONWARDS 1 (extension part), 2, 4 and 6 (extension part) - on-treatment - summary - safety analysis set

	Insulin icodec			
	N	(%)	E	R
神経系障害	29	(2.2)	42	3.03
浮動性めまい	10	(0.7)	14	1.01
頭痛	6	(0.4)	6	0.43
振戦	5	(0.4)	6	0.43
味覚不全	2	(0.1)	2	0.14
神経低糖症	2	(0.1)	4	0.29
低血糖性痙攣	1	(0.1)	1	0.07
傾眠	1	(0.1)	1	0.07
平衡障害	1	(0.1)	1	0.07
意識消失	1	(0.1)	1	0.07
感覚鈍麻	1	(0.1)	1	0.07
末梢性ニューロパチー	1	(0.1)	1	0.07
注意力障害	1	(0.1)	3	0.22
片頭痛	1	(0.1)	1	0.07
眼障害	28	(2.1)	32	2.31
糖尿病網膜症	19	(1.4)	22	1.58
黄斑浮腫	3	(0.2)	3	0.22
白内障	2	(0.1)	2	0.14
硝子体出血	1	(0.1)	1	0.07
糖尿病性網膜浮腫	1	(0.1)	1	0.07
網膜沈着物	1	(0.1)	1	0.07
複視	1	(0.1)	1	0.07
霧視	1	(0.1)	1	0.07

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 per 100 PYE), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days). On-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the follow-up visit (FU2), the last date on trial product + 5 weeks for once daily insulin and + 6 weeks for once weekly insulin or the end-date for the in-trial period. MedDRA version 24.1. Daily basal insulin: IDeg (ONWARDS 2, ONWARDS 6), IGlar U100 (ONWARDS 1, ONWARDS 4).

Adverse events possibly or probably related to Icodec by system organ class and preferred term - naive pool of ONWARDS 1 (extension part), 2, 4 and 6 (extension part) - on-treatment - summary - safety analysis set

	Insulin icodec			
	N	(%)	E	R
胃腸障害	28	(2.1)	33	2.38
下痢	6	(0.4)	8	0.58
悪心	6	(0.4)	6	0.43
嘔吐	3	(0.2)	3	0.22
消化不良	3	(0.2)	3	0.22
便秘	2	(0.1)	2	0.14
口の感覚鈍麻	2	(0.1)	4	0.29
胃食道逆流性疾患	2	(0.1)	2	0.14
口内乾燥	1	(0.1)	1	0.07
腹痛	1	(0.1)	1	0.07
腹部不快感	1	(0.1)	1	0.07
腹部膨満	1	(0.1)	1	0.07
過敏性腸症候群	1	(0.1)	1	0.07
代謝および栄養障害	21	(1.6)	27	1.94
低血糖	15	(1.1)	21	1.51
食欲亢進	2	(0.1)	2	0.14
異常体重増加	1	(0.1)	1	0.07
肥満	1	(0.1)	1	0.07
食欲減退	1	(0.1)	1	0.07
高脂血症	1	(0.1)	1	0.07
傷害、中毒および処置合併症	20	(1.5)	21	1.51
偶発的過量投与	7	(0.5)	8	0.58
誤用量投与	4	(0.3)	4	0.29
処方に基づく過量投与	3	(0.2)	3	0.22
過量投与	3	(0.2)	3	0.22
偶発的過少量投与	1	(0.1)	1	0.07
製品適用過誤	1	(0.1)	1	0.07
規定量以上の投与	1	(0.1)	1	0.07

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 per 100 PYE), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days). On-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the follow-up visit (FU2), the last date on trial product + 5 weeks for once daily insulin and + 6 weeks for once weekly insulin or the end-date for the in-trial period. MedDRA version 24.1. Daily basal insulin: IDeg (ONWARDS 2, ONWARDS 6), IGlar U100 (ONWARDS 1, ONWARDS 4).

Adverse events possibly or probably related to Icodec by system organ class and preferred term - naive pool of ONWARDS 1 (extension part), 2, 4 and 6 (extension part) - on-treatment - summary - safety analysis set

	Insulin icodec			
	N	(%)	E	R
臨床検査	18	(1.3)	18	1.30
体重増加	16	(1.2)	16	1.15
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.1)	1	0.07
白血球数減少	1	(0.1)	1	0.07
皮膚および皮下組織障害	15	(1.1)	15	1.08
多汗症	4	(0.3)	4	0.29
冷汗	3	(0.2)	3	0.22
そう痒症	2	(0.1)	2	0.14
発疹	2	(0.1)	2	0.14
蕁麻疹	2	(0.1)	2	0.14
後天性リポジストロフィー	1	(0.1)	1	0.07
紅斑性皮疹	1	(0.1)	1	0.07
筋骨格系および結合組織障害	6	(0.4)	9	0.65
筋痙縮	3	(0.2)	3	0.22
四肢痛	1	(0.1)	1	0.07
背部痛	1	(0.1)	1	0.07
脊柱管狭窄症	1	(0.1)	1	0.07
軟部組織腫脹	1	(0.1)	3	0.22
感染症および寄生虫症	3	(0.2)	3	0.22
ウイルス性胃腸炎	1	(0.1)	1	0.07
中耳炎	1	(0.1)	1	0.07
鼻炎	1	(0.1)	1	0.07
心臓障害	2	(0.1)	2	0.14
上室性期外収縮	1	(0.1)	1	0.07
動悸	1	(0.1)	1	0.07

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 per 100 PYE), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days). On-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the follow-up visit (FU2), the last date on trial product + 5 weeks for once daily insulin and + 6 weeks for once weekly insulin or the end-date for the in-trial period. MedDRA version 24.1. Daily basal insulin: IDeg (ONWARDS 2, ONWARDS 6), IGlar U100 (ONWARDS 1, ONWARDS 4).

Adverse events possibly or probably related to Icodec by system organ class and preferred term - naive pool of ONWARDS 1 (extension part), 2, 4 and 6 (extension part) - on-treatment - summary - safety analysis set

	Insulin icodec			
	N	(%)	E	R
血管障害	2	(0.1)	2	0.14
末梢冷感	1	(0.1)	1	0.07
高血圧	1	(0.1)	1	0.07
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(0.1)	1	0.07
色覚異常	1	(0.1)	1	0.07
妊娠、産褥および周産期の状態	1	(0.1)	1	0.07
自然流産	1	(0.1)	1	0.07
生殖系および乳房障害	1	(0.1)	1	0.07
前立腺腫大	1	(0.1)	1	0.07
精神障害	1	(0.1)	1	0.07
抑うつ気分	1	(0.1)	1	0.07
耳および迷路障害	1	(0.1)	1	0.07
耳垢栓塞	1	(0.1)	1	0.07
肝胆道系障害	1	(0.1)	1	0.07
高トランスアミナーゼ血症	1	(0.1)	1	0.07
腎および尿路障害	1	(0.1)	1	0.07
尿臭異常	1	(0.1)	1	0.07

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 per 100 PYE), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days). On-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the follow-up visit (FU2), the last date on trial product + 5 weeks for once daily insulin and + 6 weeks for once weekly insulin or the end-date for the in-trial period. MedDRA version 24.1. Daily basal insulin: IDeg (ONWARDS 2, ONWARDS 6), IGlar U100 (ONWARDS 1, ONWARDS 4).

インスリン イコデク（遺伝子組換え）

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

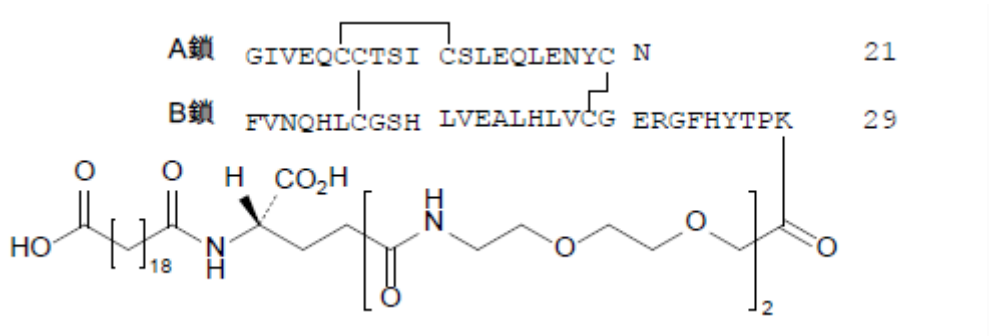
目次 2
1.9.1 医薬品一般的名称（JAN） 3
1.9.2 国際一般名（INN） 4

1.9.1　医薬品一般的名称（JAN）

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、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知（令和 4 年 4 月 18 日薬生薬審発 0418 第 1 号「医薬品の一般的名称について」）により通知された。

登録番号：303-3-B6
JAN（日本名）：インスリン　イコデク（遺伝子組換え）
JAN（英　名）：Insulin Icodec (Genetical Recombination)

アミノ酸配列：



分子式：
$C_{280}H_{435}N_{71}O_{87}S_6$：6,380.26（修飾を含む，2 本鎖）
A 鎖　$C_{95}H_{151}N_{25}O_{36}S_4$
B 鎖　$C_{185}H_{288}N_{46}O_{51}S_2$（修飾を含む）

本質記載：

（日本語）
インスリン　イコデクは，遺伝子組換えヒトインスリン類縁体であり，3 個のアミノ酸残基（A 鎖：Y14E，B 鎖：Y16H，F25H）が置換され，B 鎖 C 末端の T30 は除去され，B 鎖 K29 の ε-アミノ基が(22*S*)-22,42-ジカルボキシ-10,19,24-トリオキソ-3,6,12,15-テトラオキサ-9,18,23-トリアザドテトラコンタン-1-オイル基でアシル化されている．インスリン　イコデクは，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．

（英語）
Insulin Icodec is a recombinant human insulin analogue, in which amino acid residues are substituted at 3 positions (A-chain: Y14E, B-chain: Y16H, F25H), C-terminal T30 of B-chain is deleted, and the ε-amino group of K29 of B-chain is acylated with (22*S*)-22,42-dicarboxy-10,19,24-trioxo-3,6,12,15-tetraoxa-9,18,23-triazadotetracontan-1-oyl group. Insulin Icodec is a modified peptide composed of an A-chain consisting of 21 amino acid residues and a B-chain consisting of 29 amino acid residues.

1.9.2　国際一般名（INN）

Recommended INN は以下のとおりである。

insulin icodec（List 85 WHO Drug Information, Vol.35, No.1, 2021 に記載）

インスリン イコデク（遺伝子組換え）

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

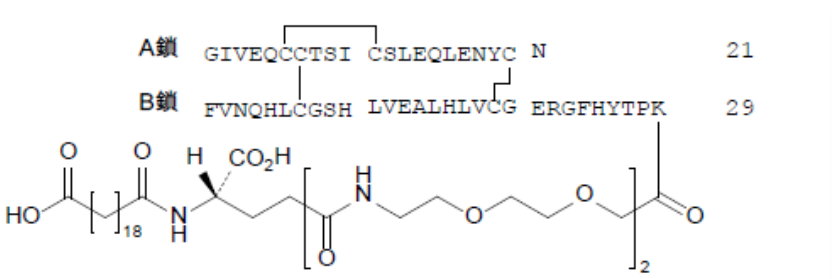
目次

ページ

目次 2

1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3

1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	（日本名）：インスリン　イコデク（遺伝子組換え） （英　名）：Insulin Icodec (Genetical Recombination)
構造式	
効能・効果	インスリン療法が適応となる糖尿病
用法・用量	通常、成人では、1 週間に 1 回皮下注射する。初期は通常 1 回 30～140 単位とし、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 週間あたり 30～560 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。
劇薬等の指定	劇薬、処方箋医薬品
市販名及び有効成分・分量	原体：インスリン　イコデク（遺伝子組換え）／JAN 製剤：アウィクリ注 フレックスタッチ 総量 300 単位 　　アウィクリ注 フレックスタッチ 総量 700 単位

毒性

亜急性

動物種	投与期間(週)	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見
ラット	8	皮下	0 25 75 150/100[a)] nmol/kg/日	♂♀100 nmol/kg/日	薬理作用である血糖降下又はその二次的影響による変化、あるいは過剰な薬理作用による変化（低血糖様の一般状態変化及び死亡、血糖値及び C-ペプチドの低下、体重及び摂餌量の増加、肝臓重量の減少、膵臓、肝臓、坐骨神経、骨格筋、褐色脂肪、副腎及び骨髄の病理組織学的変化）。
イヌ	8	皮下	0 7 14 21/18[b)] nmol/kg/週 2 回	♂♀18 nmol/kg/週 2 回	薬理作用である血糖降下又は過剰な薬理作用による変化（体重増加、残餌量減少、低血糖様の一般状態変化、血液生化学的検査値の変化、血糖値低下、内因性インスリン濃度低下）。

a) 低血糖に関連した死亡が認められたことから、投与 28 日から用量を 100 nmol/kg/日に減じた。
b) 低血糖様の一般状態変化が認められたことから、投与 33 日から用量を 18 nmol/kg/週 2 回に減じた。

慢性

動物種	投与期間(週)	投与経路	投与量		無毒性量	主な所見
ラット	26	皮下	♂	♀	♂80 ♀60 nmol/kg/日	薬理作用である血糖降下又はその二次的影響による変化、あるいは過剰な薬理作用による変化（低血糖による死亡、血糖値低下、体重増加、摂餌量増加、臨床検査値の変化、膵島、褐色脂肪、肝臓、坐骨／脛骨神経及び骨格筋の病理組織学的変化）。
			0 20 40 60 80	0 20 40 60		
			nmol/kg/日			
ラット	52	皮下	♂	♀	♂60 ♀40 nmol/kg/日	薬理作用である血糖降下又はその二次的影響による変化、あるいは過剰な薬理作用による変化（低血糖による死亡、血糖値低下、体重増加（雌）、臨床検査値の変化、膵島、坐骨神経、骨格筋、心筋、褐色脂肪及び精巣の病理組織学的変化）。
			0 20 40 60	0 20 30 40		
			nmol/kg/日			
イヌ	26	皮下	♂♀		♂♀ 12 nmol/kg/週 2 回	薬理作用である血糖降下又は過剰な薬理作用による変化（低血糖様の一般状態変化、体重増加、血糖値低下、肝臓重量減少）。
			0 6 12/9[a)] 18/12[a)] nmol/kg/週 2 回			

a) 高用量の 18 nmol/kg/週 2 回投与群で低血糖様の一般状態変化が認められたことから、投与 25 日から用量を 12 nmol/kg/日に減じ、それに伴い中用量の 12 nmol/kg/週 2 回を 9 nmol/kg/週 2 回に減じた。

副作用	副作用発現率：（臨床検査値以上を含む）発現率：168 例／1335 例[注)] ＝12.6% 注：日本人が参加した第 3 相試験（NN1436-4477 試験、NN1436-4478 試験、NN1436-4480 試験、NN1436-4625 試験の併合データ）の全集団の症例数 副作用の種類　件数 糖尿病網膜症　22 体重増加　16 低血糖　21 浮動性めまい　14 空腹　8
会社	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社　製剤：輸入

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			
3.2.S.1 一般情報			
3.2.S.1.1 名称	3.2.S.1.1-1	Nomenclature	評価
3.2.S.1.2 構造	3.2.S.1.2-1	Structure	評価
3.2.S.1.3 一般特性	3.2.S.1.3-1	General Properties	評価
3.2.S.2 製造			
3.2.S.2.1 製造業者	3.2.S.2.1-1	Manufacturer(s)	評価
3.2.S.2.2 製造工程及びプロセス・コントロール	3.2.S.2.2-1	Overview of Drug Substance Manufacturing Process	評価
	3.2.S.2.2-2	Process Description for Propagation and Fermentation	評価
	3.2.S.2.2-3	Process Description for Recovery	評価
	3.2.S.2.2-4	Process Description for Purification	評価
	3.2.S.2.2-5	Filling, Storage and Transportation	評価
	3.2.S.2.2-6	Batch Numbering System and Scale Definition for Fermentation and Recovery	評価
	3.2.S.2.2-7	Batch Numbering System and Scale Definition for Purification	評価
	3.2.S.2.2-8	Conditions of Use of Columns in Recovery and Purification	評価
	3.2.S.2.2-9	Column Lifetime Protocol for Recovery and Purification	評価
	3.2.S.2.2-10	Reprocessing of Z5 Intermediate from Step 10 (Z3) to Step 12 (Z5)	評価
	3.2.S.2.2-11	Reprocessing at Step 13 (K5)	評価
3.2.S.2.3 原材料の管理	3.2.S.2.3-1	Source, History, and Generation of the Cell Substrate	評価
	3.2.S.2.3-2	Cell Bank System, Characterisation and Testing	評価
	3.2.S.2.3-3	Manufacture and Characterisation of the Master Cell Bank Batch Px-0-1	評価

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	3.2.S.2.3-4	Manufacture and Characterisation of the Working Cell Bank Batch Px-1-1	評価
	3.2.S.2.3-5	Manufacture and Characterisation of Late Extended Culture of the Working Cell Bank Batch Px-1-1	評価
	3.2.S.2.3-6	Manufacture and Characterisation of End of Production Cells of the Working Cell Bank Batch Px-1-1	評価
	3.2.S.2.3-7	Protocol for Establishment of Working Cell Banks	評価
	3.2.S.2.3-8	Control of Raw Materials used for Propagation and Fermentation	評価
	3.2.S.2.3-9	Control of Raw Materials used for Recovery	評価
	3.2.S.2.3-10	Control of Raw Materials and Starting Materials used for Purification	評価
	3.2.S.2.3-11	Media used in Propagation and Fermentation	評価
	3.2.S.2.3-12	Solutions used in Recovery	評価
	3.2.S.2.3-13	Solutions and Reagents used in Purification	評価
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理	3.2.S.2.4-1	Critical In-Process Controls in Fermentation, Recovery and Purification	評価
	3.2.S.2.4-2	Overview of Analytical Procedures Used for In-Process Tests	評価
	3.2.S.2.4-3	Analytical Procedure FM-5506a Infection Control for In-process Control	評価
	3.2.S.2.4-4	Analytical Procedure A7199a Purity for In-Process Control	評価
	3.2.S.2.4-5	Analytical Procedure A7205a Related Substances and Impurities for In-Process Control	評価
	3.2.S.2.4-6	Analytical Procedure A7201a Content of Insulin Icodec Open Precursor for In-Process Control	評価
	3.2.S.2.4-7	Stability Data for K2 Intermediate	評価

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	3.2.S.2.4-8	Stability Data for Z5 Intermediate	評価
	3.2.S.2.4-9	Analytical Procedure A7203a High Molecular Weight Proteins for Intermediate Stability	評価
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価	3.2.S.2.5-1	Overview of Process Validation	評価
	3.2.S.2.5-2	Process Validation of Fermentation and Recovery	評価
	3.2.S.2.5-3	Process Validation of Purification	評価
	3.2.S.2.5-4	Evaluation of Removal of Product and Process Related Impurities	評価
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯	3.2.S.2.6-1	Manufacturing Process Development	評価
	3.2.S.2.6-2	Comparability of Drug Substance Manufactured during Development	評価
	3.2.S.2.6-3	Comparability of Drug Substance Batches from Phase 3 and Process Validation (PV)	評価
	3.2.S.2.6-4	Process Justification Studies for Fermentation and Recovery	評価
	3.2.S.2.6-5	Process Justification Studies for Purification	評価
	3.2.S.2.6-6	Justification of API Starting Materials	評価
3.2.S.3 特性			
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明	3.2.S.3.1-1	Elucidation of Structure and Other Characteristics	評価
	3.2.S.3.1-2	Biological Activity	評価
3.2.S.3.2 不純物	3.2.S.3.2-1	Impurities in Drug Substance	評価
3.2.S.4 原薬の管理			
3.2.S.4.1 規格及び試験方法	3.2.S.4.1-1	Analytical Development for Drug Substance	評価
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）	3.2.S.4.2-1	Analytical Procedure A7204a Identity B	評価
	3.2.S.4.2-2	Analytical Procedure A7206a Identity A, Content and Impurities	評価

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	3.2.S.4.2-3	Analytical Procedure A7207a High Molecular Weight Proteins	評価
	3.2.S.4.2-4	Analytical Procedure A7208a Bioactivity	評価
	3.2.S.4.2-5	Analytical Procedure A3105a Appearance	評価
	3.2.S.4.2-6	Analytical Procedure A7200a Host Cell Proteins for In-Process Control	評価
3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション	3.2.S.4.3-1	Validation Statement	評価
	3.2.S.4.3-2	Validation of Analytical Procedure A7204a Identity B	評価
	3.2.S.4.3-3	Validation of Analytical Procedure A7206a Identity A, Content and Impurities	評価
	3.2.S.4.3-4	Validation of Analytical Procedure A7207a High Molecular Weight Proteins	評価
	3.2.S.4.3-5	Validation of Analytical Procedure A7208a Bioactivity	評価
	3.2.S.4.3-6	Validation of Analytical Procedure A7200a Host Cell Proteins for In-Process Control	評価
3.2.S.4.4 ロット分析	3.2.S.4.4-1	Batch Analyses	評価
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性	3.2.S.4.5-1	Justification of Specification for Drug Substance	評価
	3.2.S.4.5-2	Control Strategy for Drug Substance	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質	3.2.S.5-1	Establishment of Novo Nordisk Primary Reference Material	評価
	3.2.S.5-2	Protocol for Establishment of Novo Nordisk Primary Reference Material	評価
	3.2.S.5-3	Establishment of Novo Nordisk Secondary Reference Material	評価
	3.2.S.5-4	Protocol for Establishment of Novo Nordisk Secondary Reference Material	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系	3.2.S.6-1	System Report for EMK0704	評価

項目		資料番号	表 題	評価／参考
		3.2.S.6-2	Dimensions of Container Closure for Insulin Icodec Drug Substance, EMK0704	評価
		3.2.S.6-3	Qualification and Suitability of the Container Closure System	評価
3.2.S.7	安定性			
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	3.2.S.7.1-1	Stability Summary and Conclusion	評価
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	3.2.S.7.2-1	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment for Drug Substance	評価
3.2.S.7.3	安定性データ	3.2.S.7.3-1	Primary Stability Data for Drug Substance	評価
		3.2.S.7.3-2	Supportive Stability Data for Drug Substance	評価
		3.2.S.7.3-3	Process Validation Stability Data for Drug Substance	評価
		3.2.S.7.3-4	Forced Degradation Study	評価
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 - Drug Product	評価
		3.2.P.2.3-2	Control Strategy for Drug-Device Combination Product	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 of Drug Product	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 of Drug Product	評価
3.2.P.3	製造			
3.2.P.3.1	製造業者	3.2.P.3.1-1	Manufacturer(s)	評価
3.2.P.3.2	製造処方	3.2.P.3.2-1	Batch Formula	評価

項目		資料番号	表 題	評価／参考
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	Description of Manufacturing Process and Process Controls	評価
		3.2.P.3.3-2	Manufacturing Process and Process Controls - Assembly	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	Process Validation Summary	評価
		3.2.P.3.5-2	Process Validation and Evaluation - Assembly	評価
		3.2.P.3.5-3	Process Justification Summary	評価
		3.2.P.3.5-4	Process Validation Summary for 0.43 ml variant	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 Specification	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 for Drug Product, 3 ml Drug Product in PDS290 pen-injector	評価
		3.2.P.5.1-2	Specification for Drug Product, 1.5 ml Drug Product in PDS290 pen-injector	評価
		3.2.P.5.1-3	Specification for Drug Product, 1 ml Drug Product in PDS290 pen-injector	評価
		3.2.P.5.1-4	Specification for Drug Product, 0.43 ml Drug Product in PDS290 pen-injector	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 A3196d Macroscopy	評価
		3.2.P.5.2-3	Analytical Procedure A6054a Identification and Quantification of Phenol and Metacresol	評価

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	3.2.P.5.2-4	Analytical Procedure A6055a High Molecular Weight Proteins	評価
	3.2.P.5.2-5	Analytical Procedure A6056a Identity, Content and Impurities of Insulin Icodec	評価
	3.2.P.5.2-6	Analytical Procedure A29001a Dose Accuracy	評価
	3.2.P.5.2-7	Analytical Procedure Extractable Volume	評価
	3.2.P.5.2-8	Method description Pharmacopeial Method Mass Spectrometry Identity B of Insulin Icodec	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	Validation of Analytical Procedure A3196d Macroscopy	評価
	3.2.P.5.3-2	Validation of Analytical Procedure A6054a Identification and Quantification of Phenol and Metacresol	評価
	3.2.P.5.3-3	Validation of Analytical Procedure A6055a High Molecular Weight Proteins	評価
	3.2.P.5.3-4	Validation of Analytical Procedure A6056a Identity, Content and Impurities of Insulin Icodec	評価
	3.2.P.5.3-5	Verification of Pharmacopeial Method Mass Spectrometry Identity B of Insulin Icodec	評価
	3.2.P.5.3-6	Verification Summary of Analytical Procedure A29001a Dose Accuracy	評価
3.2.P.5.4 ロット分析	3.2.P.5.4-1	Batch Analyses for Drug Product	評価
3.2.P.5.5 不純物の特性	3.2.P.5.5-1	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	Justification of Specification for Drug Product	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	Device Description	評価
	3.2.P.7-2	Summary of Technical Document (J-STED)	評価
	3.2.P.7-3	Summary Report of Qualification Testing	評価

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	3.2.P.7-4	Cartridge 1.5 ml, ID 9.5 System Report for EMK0548 with chlorobutyl rubber plunger	評価
	3.2.P.7-5	Cartridge 1.5 ml, ID 9.25 Component Report	評価
	3.2.P.7-6	Cartridge 3 ml, System Report EMK0502 with Chlorobutyl Rubber Plunger	評価
	3.2.P.7-7	Cartridge 3 ml, Component Report for 2032317	評価
	3.2.P.7-8	Laminate Rubber Component Report for 1234056	評価
	3.2.P.7-9	Chlorobutyl Rubber Plunger, Article 2302, Grey Component Report 2131002	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 Conclusions for Drug Product	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	Post-Approval Stability Commitment for Drug Product	評価
3.2.P.8.3 安定性データ	3.2.P.8.3-1	Primary Stability Data in Cartridge	評価
	3.2.P.8.3-2	Primary Stability Data in Cartridge for 0.43 ml variant	評価
	3.2.P.8.3-3	Process Validation Stability Data in Cartridge	評価
	3.2.P.8.3-4	Supportive Stability Data in Cartridge	評価
	3.2.P.8.3-5	In-use Stability Data in Cartridge	評価
	3.2.P.8.3-6	In-use Stability Data in Cartridge for 0.43 ml variant	評価
	3.2.P.8.3-7	Photostability Data in PDS290 Icodec Pen-injector	評価
	3.2.P.8.3-8	Process Validation Stability Data in Cartridge for 0.43 ml variant	評価
	3.2.P.8.3-9	Supportive Stability Data in Cartridge for 0.43 ml variant	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	Overview of Facilities for Manufacture of Insulin Icodec Drug Substance	評価

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	3.2.A.1-2	Facility for Inoculation and Propagation of Seed Material Building JC Kalundborg	評価
	3.2.A.1-3	Facility for Inoculation and Propagation of Seed Material Building BD Kalundborg	評価
	3.2.A.1-4	Facility for Fermentation of Recombinant Proteins Produced in Yeast Building BD Kalundborg	評価
	3.2.A.1-5	Floor plans BD – Appendix A	評価
	3.2.A.1-6	Floor plans BD – Appendix B	評価
	3.2.A.1-7	Floor plans BD – Appendix C	評価
	3.2.A.1-8	Floor plans BD – Appendix D	評価
	3.2.A.1-9	Recovery of Recombinant Proteins Produced in Yeast Building AE Kalundborg	評価
	3.2.A.1-10	Floor plans AE – Appendix A	評価
	3.2.A.1-11	Floor plans AE – Appendix B	評価
	3.2.A.1-12	Facilities and Equipment for Purification Plant Building GC Kalundborg	評価
	3.2.A.1-13	Facility for Spray Dryer Building HR Kalundborg	評価
	3.2.A.1-14	Facility and Equipment for Formulation and Filling in Building 25B, Hillerød	評価
	3.2.A.1-15	Floor Plans 25B – Appendix A	評価
	3.2.A.1-16	Floor Plans 25B – Appendix B	評価
	3.2.A.1-17	Floor Plans 25B – Appendix C	評価
	3.2.A.1-18	Floor Plans 25B – Appendix D	評価

項目		資料番号	表 題	評価 ／参考
		3.2.A.1-19	Floor Plans 25B – Appendix E	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		該当資料なし	

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 薬理試験			
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	Study Report - [redacted]-12-11-2010 Binding of Insulin 287 to solubilized human insulin receptors	評価
	4.2.1.1-2	Study Report - [redacted]120424 Binding affinities for membrane-associated recombinant insulin receptor isoforms of human, porcine and rat origin	評価
	4.2.1.1-3	Study Report - [redacted]120425 Binding affinities for human, porcine, rat and canine liver insulin receptors	評価
	4.2.1.1-4	Study Report - [redacted]110524 Binding affinity for the solubilised human IGF-I receptor	評価
	4.2.1.1-5	Study Report - [redacted]120426 Binding affinities for membrane-associated recombinant insulin-like growth factor-I (IGF-I) receptors of human, rat and canine origin	評価
	4.2.1.1-6	Study Report - [redacted]120429 Insulin Receptor Binding Kinetics	評価
	4.2.1.1-7	Study Report - 323020 Insulin-stimulated autophosphorylation of human insulin receptor isoforms	評価
	4.2.1.1-8	Study Report -[redacted]111101 IR and PKB phosphorylation in CHO-hIR cells	評価
	4.2.1.1-9	Study Report - [redacted] 20110524.1 Lipogenesis in isolated rat adipocytes	評価
	4.2.1.1-10	Study Report - [redacted] 20110524.2 In vitro potency determination in SGBS cells	評価
	4.2.1.1-11	Study Report -[redacted] HEPGLY 25-MAY-2011 Effect of insulin 287 on glycogen accumulation in primary rat hepatocytes	評価
	4.2.1.1-12	Study Report - [redacted]110510 Glycogen synthesis in L6-hIR cells	評価
	4.2.1.1-13	Study Report - [redacted]110406 Glycogen synthesis in MCF-7 cells	評価
	4.2.1.1-14	Study Report - 215074 In vitro mitogenicity study in HMEC cells comprising minimum of 5 individual experiments	評価

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
	4.2.1.1-15	Study Report - 211021 In vitro mitogenicity study in MCF-7 cells comprising minimum 3 individual experiments	評価
	4.2.1.1-16	Study Report - 211431 In vitro mitogenicity study in COLO-205 cells comprising minimum 5 individual experiments	評価
	4.2.1.1-17	Study Report - 301435 In vitro mitogenicity study in L6-hIR cells comprising a minimum of 5 individual experiments	評価
	4.2.1.1-18	Study Report - [redacted]110404 Potency of insulin 287 during subchronic subcutaneous administration in obese diabetic rats	評価
	4.2.1.1-19	Study Report - [redacted]110405 Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of insulin 287 after a single subcutaneous dosing in Beagle dogs	評価
	4.2.1.1-20	Study Report - [redacted]110307 PK/PD of insulin 287 during and after subchronic subcutaneous administration to Beagle dogs	評価
	4.2.1.1-21	Study Report - [redacted]101002 PK/PD of insulin 287 during and after subchronic subcutaneous administration to LYD pigs I	評価
	4.2.1.1-22	Study Report - [redacted]111103 PK/PD of insulin 287 during and after subchronic subcutaneous administration to LYD pigs II	評価
	4.2.1.1-23	Study Report - [redacted]160103 KMRP160103-Pharmacology Studies-Final Study Report	評価
4.2.1.2　副次的薬理試験	4.2.1.2-1	Study Report - 212064 Pharmacology Data Report	評価
	4.2.1.2-2	Study Report - 212175 Pharmacology Data Report	評価
4.2.1.3　安全性薬理試験	4.2.1.3-1	Study Report - 211472 Irwin profile test in the rat after a single subcutaneous administration	評価
	4.2.1.3-2	Study Report - 211471 Respiratory function evaluation in the conscious, freely moving rat by whole body plethysmography method after a single subcutaneous administration	評価

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
	4.2.1.3-3	Study Report - 211478 Effects of NNC 0148-0000-0287 on hERG channel stably expressed in HEK-293 cells	評価
	4.2.1.3-4	Study Report - 211479 Effects of NNC 0148-0000-0287 on the Action Potential Parameters in Isolated Rabbit Purkinje Fibres	評価
	4.2.1.3-5	Study Report - 211468 Effects on arterial blood pressure, heart rate and electrocardiogram, following subcutaneous administration in the conscious beagle dog monitored by telemetry	評価
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	Study Report - 211314 Validation of a LOCI Assay for Quantitative Measurement of NNC 0148-0000-0287 in Rat EDTA Plasma	評価
	4.2.2.1-2	Study Report - 211317 Validation of a LOCI Assay for Quantitative Measurement of NNC 0148-0000-0287 in Dog EDTA Plasma	評価
	4.2.2.1-3	Study Report - 211536 Incurred Sample Reanalysis in Plasma Samples from Dogs from the Study 211240	評価
	4.2.2.1-4	Study Report - 211537 Incurred Sample Reanalysis in Plasma Samples from Rats from the Study 211239	評価
	4.2.2.1-5	Study Report - 212182 Long-Term Stability of NNC0148-0000-0287 in Rat EDTA Plasma at -20°C	評価
	4.2.2.1-6	Study Report - 212183 Long-term stability of NNC0148-0000-0287 in dog EDTA plasma	評価
	4.2.2.1-7	Study Report - 212269 Validation of a LOCI Assay for Quantitative Measurement of NNC0148-0000-0287 in Dog EDTA Plasma	評価
	4.2.2.1-8	Study Report - 213155 Validation of a LOCI Assay for Determination of NNC0148-0000-0287 in Rat Plasma	評価
	4.2.2.1-9	Study Report - 213156 Validation of a LOCI Assay for Determination of NNC0148-0000-0287 in Rabbit Plasma	評価

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
	4.2.2.1-10	Study Report - 213239 Long-term Stability of NNC0148-0287 in Rabbit EDTA plasma at -20°C	評価
	4.2.2.1-11	Study Report - 214140 Incurred Sample Reproducibility and Parallelism Assessment in Rabbit EDTA Plasma Samples from the Study 213525	評価
	4.2.2.1-12	Study Report - 321884 Long-term stability, selectivity and cross-reactivity of NNC0148-0287 in rat EDTA plasma evaluated using LOCI	評価
	4.2.2.1-13	Study Report - 211321 Validation of an anti NNC 0148-0000-0287 antibody RIA for rat and dog serum	評価
4.2.2.2　吸収	4.2.2.2-1	Study Report - [redacted]100102 Pharmacokinetic profiles after intravenous dosing of insulin 287 to Wistar Rats	評価
	4.2.2.2-2	Study Report - [redacted]100301 Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of insulin 287 following single subcutaneous dosing in rat	評価
	4.2.2.2-3	Study Report - [redacted]090506 Pharmacokinetic Profiles after Intravenous Dosing of Insulin 287 to Beagle Dog	評価
	4.2.2.2-4	Study Report - [redacted]091001 Pharmacokinetic profiles after subcutaneous dosing of insulin 338 and insulin 287 to Beagle dog	評価
	4.2.2.2-5	Study Report - [redacted]100201 Pharmacokinetic profiles of insulin 287 after intravenous and subcutaneous dosing in different concentrations to LYD pig	評価
	4.2.2.2-6	Study Report - [redacted]110501 Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of insulin 287 after intravenous and subcutaneous dosing with different zinc contents to LYD pig	評価
	4.2.2.2-7	Study Report - [redacted]100902 Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of insulin 287 after subcutaneous dosing escalation in LYD pig	評価
	4.2.2.2-8	Study Report - [redacted]101101 Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of insulin 287 after subcutaneous multiple dosing in LYD pig	評価
4.2.2.3　分布	4.2.2.3-1	Study Report - 212436 [^{3}H]Eic-NNC0148-0000-0287: A Study of Distribution Following Subcutaneous Administration to the Sprague Dawley Rat	評価

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
4.2.2.4 代謝	4.2.2.4-1	Study Report - 212065 Metabolite Analysis of Plasma from Sprague Dawley Rats Following Subcutaneous Administration for 8 Weeks	評価
	4.2.2.4-2	Study Report - 213016 Investigation of metabolite profiles in plasma, urine, bile and faeces following a single subcutaneous administration of 75 nmol/kg to the Sprague-Dawley rat	評価
	4.2.2.4-3	Study Report - 214220 Effect on Hepatic Levels of Cytochrome P450 and Related Parameters in the Male and Female Sprague-Dawley Rat after Subcutaneous Daily Injection for 26 Weeks	評価
	4.2.2.4-4	Study Report - 309776 [^{3}H]ADO-NNC0148 0287: Pharmacokinetics following a single subcutaneous administration to the rat	評価
	4.2.2.4-5	Study Report - 314926 Metabolite Profile and Identification Analyses of Plasma Samples from Male Sprague Dawley Rats Following Single Subcutaneous Administration	評価
	4.2.2.4-6	Study Report - 317011 Metabolite Profiling of Biological Samples from Male Beagle Dogs Following Single Subcutaneous Administration	評価
	4.2.2.4-7	Study Report - 319052 Structure Characterisation of Metabolites in Plasma from the Beagle Dog Following Single Subcutaneous Administration	評価
	4.2.2.4-8	Study Report - 321418 [^{3}H]ADO-insulin icodec: Structure Characterisation of Metabolites in Urine from the Beagle Dog Following Single Subcutaneous Administration	評価
4.2.2.5 排泄	4.2.2.5-1	Study Report - 212410 A study of disposition following subcutaneous administration to the Sprague-Dawley rat	評価
	4.2.2.5-2	Study Report - 214108 A study of disposition in plasma, urine and faeces following a single subcutaneous administration to the dog	評価
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）		該当資料なし	
4.2.2.7 その他の薬物動態試験		該当資料なし	
4.2.3 毒性試験			
4.2.3.1 単回投与毒性試験	4.2.3.1-1	Study Report - 213152 Single Dose Toxicokinetic Study in Female New Zealand White Rabbits by the Subcutaneous Route	評価

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
4.2.3.2 反復投与毒性試験	4.2.3.2-1	Study Report - 210458 A 4 Weeks Dose Range Finding Study in Rats, Daily Subcutaneous Dosing	参考
	4.2.3.2-2	Study Report - 211239 8 Weeks Daily Subcutaneous Toxicity Study in Rats With Toxicokinetics and 6 Weeks Recovery	評価
	4.2.3.2-3	Study Report - 213297 Toxicity Study by Subcutaneous Daily Injection to Sprague-Dawley Rats for 26 Weeks Followed by a 12 Week Recovery Period	評価
	4.2.3.2-4	Study Report - 319122 A 52-week Carcinogenicity Assessment Study by Daily Subcutaneous Administration to Sprague-Dawley Rats	評価
	4.2.3.2-5	Study Report - 213337 Pilot Study in the Rabbit by Daily Subcutaneous Administration	参考
	4.2.3.2-6	Study Report - 210459 A Subcutaneous Maximum Tolerated Dose (MTD) and a 28-Day Dose Range Finding (DRF) Toxicity Study in Dogs	参考
	4.2.3.2-7	Study Report - 211240 A Subcutaneous 8-Week Toxicity Study in Dogs Followed by a 6-Week Recovery Period	評価
	4.2.3.2-8	Study Report - 213222 Toxicity Study by Subcutaneous Twice Weekly Dosing to Dogs for 26 Weeks Followed by a 12-Week Recovery Period	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験			
4.2.3.3.1 *In vitro* 試験	4.2.3.3.1-1	Study Report - 210457 Reverse mutation in five histidine-requiring strains of Salmonella typhimurium using a treat and plate methodology	参考
4.2.3.3.2 *In vivo* 試験		該当資料なし	
4.2.3.4 がん原性試験		該当資料なし	
4.2.3.4.1 長期がん原性試験		該当資料なし	
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験		該当資料なし	
4.2.3.4.3 その他の試験		該当資料なし	
4.2.3.5 生殖発生毒性試験			
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	4.2.3.5.1-1	Study Report - 213427 Preliminary Study for Effects on Fertility and Embryo-Fetal Development in the Sprague-Dawley Rat by Subcutaneous Administration	評価

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
		4.2.3.5.1-2	Study Report - 214143 Study for Effects on Fertility and Embryo-Fetal Development in the Sprague-Dawley Rat by Subcutaneous Administration	評価
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験	4.2.3.5.2-1	Study Report - 213525 Preliminary Study for Effects on Embryo-Fetal Development in the New Zealand White Rabbit by Subcutaneous Administration	評価
		4.2.3.5.2-2	Study Report - 214091 Study for Effects on Embryo-Fetal Development in the New Zealand White Rabbit by Subcutaneous Administration	評価
4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	4.2.3.5.3-1	Study Report - 321450 Pre- and Post Natal Development Study in the Sprague Dawley Rat by Daily Subcutaneous Administration	評価
4.2.3.5.4	幼若動物を用いた試験		該当資料なし	
4.2.3.6	局所刺激性試験	4.2.3.6-1	Study Report - 211280 Local Tissue Reactions in Pigs 2, 7, 14, and 28 Days after Subcutaneous Injection	評価
		4.2.3.6-2	Study Report - 212218 Local Tolerance Study in Rabbits 2 and 5 Days after Intravenous Injection	評価
		4.2.3.6-3	Study Report - 319245 A 14-Week Local Tolerance Study by Weekly Subcutaneous Injection to Ellegaard Göttingen Female Minipigs – Comparing Two Pen-injectors	評価
4.2.3.7	その他の毒性試験			
4.2.3.7.1	抗原性試験		該当資料なし	
4.2.3.7.2	免疫毒性試験		該当資料なし	
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験		該当資料なし	
4.2.3.7.4	依存性試験		該当資料なし	
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験		該当資料なし	
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験	4.2.3.7.6-1	Study Report - 322762 Assessment of actual and potential impurities in insulin icodec according to ICH M7(R1)	参考
4.2.3.7.7	その他の試験	4.2.3.7.7-1	Study Report - 322732 In Silico toxicology Consultancy Report ICH M7 compliant analysis of Icodec_DC20-gGlu-diAdo-AA for bacterial mutagenicity, genotoxicity and carcinogenicity using Derek Nexus and Leadscope	参考

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
4.3　参考文献	4.3-1	Adissu HA, Turner PV. Insulinoma and squamous cell carcinoma with peripheral polyneuropathy in an aged Sprague-Dawley rat. J Am Assoc Lab Anim Sci. 2010;49(6):856-9.	－
	4.3-2	Amacher DE. Serum transaminase elevations as indicators of hepatic injury following the administration of drugs. Regul Toxicol Pharmacol. 1998;27(2):119-30.	－
	4.3-3	Bady I, Zitoun C, Guignot L, Mithieux G. Activation of liver G-6-Pase in response to insulin-induced hypoglycemia or epinephrine infusion in the rat. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2002;282(4):E905-10.	－
	4.3-4	Ball EG. Some considerations of the multiplicity of insulin action on adipose tissue. Horm Metab Res. 1970;2:Suppl 2:102-7.	－
	4.3-5	Bartels T, Wäse K, Heinrichs M, Stolte M, Roome N, Scherer P, et al. Regulatory Forum Opinion Piece: Review-Toxicological Pathology Profile and Regulatory Expectations for Nonclinical Development of Insulins and Insulin Analogues. Toxicol Pathol. 2016;44(7):931-46.	－
	4.3-6	Bergman P, Bruyette D, Coyne B, Shelton G, Ogilvie G, Munana K, et al. Canine Clinical Peripheral Neuropathy Associated With Pancreatic Islet Cell Carcinoma. Progress In Veterinary Neurology. 1994;5(2):57-62.	－
	4.3-7	Bregman CL, Adler RR, Morton DG, Regan KS, Yano BL, Pathology SoT. Recommended tissue list for histopathologic examination in repeat-dose toxicity and carcinogenicity studies: a proposal of the Society of Toxicologic Pathology (STP). Toxicol Pathol. 2003;31(2):252-3.	－
	4.3-8	Cappon GD, Fleeman TL, Chapin RE, Hurtt ME. Effects of feed restriction during organogenesis on embryo-fetal development in rabbit. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2005;74(5):424-30.	－
	4.3-9	Chang SG, Choi KD, Jang SH, Shin HC. Role of disulfide bonds in the structure and activity of human insulin. Mol Cells. 2003;16(3):323-30.	－
	4.3-10	Cohen N, Rossetti L, Shlimovich P, Halberstam M, Hu M, Shamoon H. Counterregulation of hypoglycemia. Skeletal muscle glycogen metabolism during three hours of physiological hyperinsulinemia in humans. Diabetes. 1995;44(4):423-30.	－
	4.3-11	Cortright RN, Chandler MP, Lemon PW, DiCarlo SE. Daily exercise reduces fat, protein and body mass in male but not female rats. Physiol Behav. 1997;62(1):105-11.	－

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
	4.3-12	European Medicines Agency. Points to consider document on the non-clinical assessment of the carcinogenic potential of insulin analogues. CPMP/SWP/372/01. Nov 2001.	－
	4.3-13	European Medicines Agency. Note for guidance on carcinogenic potential (CPMP/AWP/2877/00), Jul 2002.	－
	4.3-14	European Medicines Agency. Guideline on Bioanalytical Method Validation (EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 rev. 1 Corr. 2). 21 Jul 2011.	－
	4.3-15	European Medicines Agency. Guideline on Non-clinical Local Tolerance Testing of Medicinal Products. EMA/CHMP/SWP/2145/2000 Rev. 1, Corr. 1. 22 Oct 2015.	－
	4.3-16	FDA, 21 CFR Part 600. Definition of the Term “Biological Product ”, Federal Register 2020; 85: 10057-10063	－
	4.3-17	Food and Drug Administration, CDER. Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation. Draft Guidance. September 2013.	－
	4.3-18	Food and Drug Administration, CDER. Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation. May 2001.	－
	4.3-19	Foy J. The biological half-life of tritiated water in the mouse, rat, guinea-pig and rabbit under tropical conditions and the effect of climate and saline drinking on the biological half-life of tritiated water in the rat. J Cell Comp Physiol. 1964;64(279-82).	－
	4.3-20	Frith CH, Botts S, Jokinen MP, Eighmy JJ, Hailey JR, Morgan SJ, et al. Non-proliferative lesions of the endocrine system in rats. Guides for Toxicologic Pathology (STP/ARP/AFIP, Washington DC). 2000;1-22	－
	4.3-21	Fujiwara S, Amisaki T. Identification of high affinity fatty acid binding sites on human serum albumin by MM-PBSA method. Biophys J. 2008;94(1):95-103.	－
	4.3-22	Guo ZY, Feng YM. Effects of cysteine to serine substitutions in the two inter-chain disulfide bonds of insulin. Biol Chem. 2001;382(3):443-8.	－
	4.3-23	Gustavsson C, Yassin K, Wahlstrom E, Cheung L, Lindberg J, Brismar K, et al. Sex-different hepaticglycogen content and glucose output in rats. BMC Biochem. 2010;11:38.	－
	4.3-24	Hanley TR, Jr., Watanabe PG. Measurement of solid feed consumption patterns in neonatal rats by 141Ce-radiolabeled microspheres. Toxicol Appl Pharmacol. 1985;77(3):496-500.	－

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
	4.3-25	Hansen BF, Danielsen GM, Drejer K, Sorensen AR, Wiberg FC, Klein HH, et al. Sustained signalling from the insulin receptor after stimulation with insulin analogues exhibiting increased mitogenic potency. Biochem J. 1996;315 (Pt 1):271-9	－
	4.3-26	Hardman MJ, Hull D. The action of insulin on brown adipose tissue in vivo. J Physiol. 1972;221(1):85-92.	－
	4.3-27	Harman SM, Talbert GB. Reproductive Aging. In: Finch CE, Scheider EL, eds. Handbook of the Biology of Aging. New York: Van-Nostrand Reinhold Co. 1985:457-510	－
	4.3-28	Heise T, Mathieu C. Impact of the mode of protraction of basal insulin therapies on their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and resulting clinical outcomes. Diabetes Obes Metab. 2017;19(1):3-12.	－
	4.3-29	Hubálek F, Refsgaard HHF, Gram-Nielsen S, Madsen P, Nishimura E, Munzel M, et al. Molecular engineering of safe and efficacious oral basal insulin. Nat Commun. 2020;11(1):3746.	－
	4.3-30	ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals M3(R2), Current step 4 version. 11 Jun 2009.	－
	4.3-31	ICH Harmonised Tripartite Guideline. Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk M7(R1), Current step 4 version. 31 Mar 2017.	－
	4.3-32	ICH Harmonised Tripartite Guideline. Detection of Reproductive and Developmental Toxicity for Human Pharmaceuticals S5(R3), Current Step 4 version. Parent Guideline dated 24 June 1993 (Addendum dated 9 November 2000 incorporated in November 2005). 18 Feb 2020.	－
	4.3-33	ICH Harmonised Tripartite Guideline. Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals S6(R1), Current step 4 version. Parent guideline dated 16 July 1997. Addendum dated 12 June 2011 incorporated at the end of June 2011. 16 Jul 1997.	－
	4.3-34	ICH Harmonised Tripartite Guideline. Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals S7A, Step 4 version. 08 Nov 2000.	－
	4.3-35	ICH Harmonised Tripartite Guideline. The Non-Clinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals S7B, Current Step 4 version. 12 May 2005.	－

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
	4.3-36	Ikegami H, Tabata H, Matsuzawa T, Suzuki H. The exacerbating effect of insulin-induced hypoglycemia on spontaneous peripheral neuropathy in aged B6C3F1 mice. J Toxicol Sci. 2000;25(2):137-42.	－
	4.3-37	Insulin Detemir - FDA Approval Package, Pharmacology and Toxicology Review, NDA 21-536, 16-Jul-2005	－
	4.3-38	Insulin Aspart - FDA Approval Package, Pharmacology and Toxicology Review, NDA 20-986, 06-Mar-2000.	－
	4.3-39	Ishidate M, Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M, et al. Primary mutagenicity screening of food-additives currently used in Japan. Food and Chemical Toxicology. 1984;22(8):623-36.	－
	4.3-40	Jacobsson B, Smith U. Effect of cell size on lipolysis and antilipolytic action of insulin in human fat cells. J Lipid Res. 1972;13(5):651-6.	－
	4.3-41	Jensen L, Helleberg H, Roffel A, van Lier JJ, Bjornsdottir I, Pedersen PJ, et al. Absorption, metabolism and excretion of the GLP-1 analogue semaglutide in humans and nonclinical species. Eur J Pharm Sci. 2017;104:31-41.	－
	4.3-42	Jensen VFH, Mølck AM, Berthelsen LO, Alifrangis L, Andersen L, Chapman M, et al. Toxicological Effects during and following Persistent Insulin-Induced Hypoglycaemia in Healthy Euglycaemic Rats. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2017;121(1):53-66.	－
	4.3-43	Kacew S, Ruben Z, McConnell RF. Strain as a determinant factor in the differential responsiveness of rats to chemicals. Toxicologic Pathology. 1995;23(6):701-14.	－
	4.3-44	Kjeldsen TB, Hubalek F, Tagmose TM, Pridal L, Refsgaard HHF, Porsgaard T, et al. Engineering of Orally Available, Ultralong-Acting Insulin Analogues: Discovery of OI338 and OI320. J Med Chem. 2021;64(1):616-28.	－
	4.3-45	Kruszynska YT, Villa-Komaroff L, Halban PA. Islet B-cell dysfunction and the time course of recovery following chronic overinsulinisation of normal rats. Diabetologia. 1988;31(8):621-6.	－
	4.3-46	Lantus® – FDA Approval Package Label, 2009	－
	4.3-47	Leakey JEA, Seng JE, Allaben WT. Influence of body weight, diet, and stress on aging, survival and pathological endpoints in rodents: implications for toxicity testing and risk assessment. Regulatory Research Perspectives. 2004;4:1-29.	－

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
	4.3-48	Levemir® – FDA Approval Package Label, 2012	－
	4.3-49	Logothetopoulos M, Kaneko M, Wrenshall GA, Best CH. Zinc, granulation and extractable insulin of islet cells following hyperglycemia or prolonged treatment with insulin. In: The structure and metabolism of the pancreatic islets. Brolin SE, Hellman B, Knutson H, editors. 1964;333-350.	－
	4.3-50	Mancine RE, Penhos JC, Izquierdo IA, Heinrich JJ. Effects of acute hypoglycemia on rat testis. Proc Soc Exp Biol Med. 1960;104:699-702.	－
	4.3-51	May KK, Beaton JR. Hyperphagia in the insulin-treated rat. Proc Soc Exp Biol Med. 1968;127(4):1201-4.	－
	4.3-52	Meijer RI, Barrett EJ. The Insulin Receptor Mediates Insulin's Early Plasma Clearance by Liver, Muscle, and Kidney. Biomedicines. 2021;9(1).	－
	4.3-53	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.	－
	4.3-54	Nafeaa A, Ahmed SA, Fat Hallah S. Effect of Feed Restriction during Pregnancy on Performance and Productivity of New Zealand White Rabbit Does. Vet Med Int. 2011;1-5.	－
	4.3-55	Nishimura E, Pridal L, Glendorf T, Hansen BF, Hubálek F, Kjeldsen T, et al. Molecular and pharmacological characterization of insulin icodec: a new basal insulin analog designed for once-weekly dosing. BMJ Open Diabetes Res Care. 2021;9(1).	－
	4.3-56	NovoLog® – FDA Approval Package Label, 2015	－
	4.3-57	Ozaki K, Sano T, Tsuji N, Matsuura T, Narama I. Insulin-induced hypoglycemic peripheral motor neuropathy in spontaneously diabetic WBN/Kob rats. Comp Med. 2010;60(4):282-7.	－
	4.3-58	Ozempic® – FDA Approval Package Label, 2017	－
	4.3-59	Plum A, Agerso H, Andersen L. Pharmacokinetics of the rapid-acting insulin analog, insulin aspart, in rats, dogs, and pigs, and pharmacodynamics of insulin aspart in pigs. Drug Metab Dispos. 2000;28(2):155-60.	－

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
	4.3-60	Ponce R, Abad L, Amaravadi L, Gelzleichter T, Gore E, Green J, et al. Immunogenicity of biologically-derived therapeutics: assessment and interpretation of nonclinical safety studies. Regul Toxicol Pharmacol. 2009;54(2):164-82.	－
	4.3-61	PQRI. Product Quality Research Institute. Safety Thresholds and Best Demonstrated Practices for Extractables and Leachables in Parenteral Drug Products (Intravenous, Subcutaneous, and Intramuscular), 28 October 2021 ISBN: 978-1-945584-30-5. 1-94.	－
	4.3-62	Ramaiah SK. Preclinical safety assessment: current gaps, challenges, and approaches in identifying translatable biomarkers of drug-induced liver injury. Clin Lab Med. 2011;31(1):161-72.	－
	4.3-63	Rhodes CJ, White MF. Molecular insights into insulin action and secretion. Eur J Clin Invest. 2002;32 Suppl 3:3-13.	－
	4.3-64	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):1267-81.	－
	4.3-65	Shirley B. The food intake of rats during pregnancy and lactation. Lab Anim Sci. 1984;34(2):169-72.	－
	4.3-66	Slaaby R, Schaffer L, Lautrup-Larsen I, Andersen AS, Shaw AC, Mathiasen IS, et al. Hybrid receptors formed by insulin receptor (IR) and insulin-like growth factor I receptor (IGF-IR) have low insulin and high IGF-1 affinity irrespective of the IR splice variant. J Biol Chem. 2006;281(36):25869-74.	－
	4.3-67	Thybaud V, Kasper P, Sobol Z, Elhajouji A, Fellows M, Guerard M, et al. Genotoxicity assessment of peptide/protein-related biotherapeutics: points to consider before testing. Mutagenesis. 2016;31(4):375-84.	－
	4.3-68	WHO Food Additives Series 40: Safety evaluation of certain food additives and contaminants. The Forty-ninth Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). 1998.	－
	4.3-69	Wise PM. The role of the hypothalamus in aging of the female reproductive system. J Steroid Biochem. 1987;27(4-6):713-9.	－
	4.3-70	Xultophy® – FDA Approval Package Label, 2016	－
	4.3-71	Ying C, Liu T, Ling H, Cheng M, Zhou X, Wang S, et al. Glucose variability aggravates cardiac fibrosis by altering AKT signalling path. Diab Vasc Dis Res. 2017;14(4):327-35.	－

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	申請電子データの提出有無
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	5.3.1.1-1	Study report NN1436-4572: A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties of insulin icodec after Administration in Different Injection Regions in Subjects with Type 2 Diabetes	参考	有
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書		該当資料なし		
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	Study Report 212290: NNC0148-0000-0287 and NNC0121-0000-0308 Validation of a RIA method for detection of anti-insulin 287 specific antibodies, human insulin specific antibodies and cross-reacting antibodies in human serum	参考	無
		5.3.1.4-2	Study Report 212348: NNC0148-0000-0287 Validation of Insulin 287 in Human Serum	参考	無
		5.3.1.4-3	Study Report 212408: NNC0148-0000-0287 Long-term Stability of NNC0148-0000-0287 in Human Serum at -20°C	参考	無
		5.3.1.4-4	Study Report 215039: NNC0148-0000-0287 Validation of an ImmunoCAP method for measuring anti-Insulin 287 IgE antibodies in human serum samples	参考	無
		5.3.1.4-5	Study Report 216306: NNC0148-0000-0287 Validation of a New Analytical Range and Cross-reactivity of Insulin Degludec in the Insulin 287 LOCI in Human Serum	参考	無
		5.3.1.4-6	Study Report 300072: NNC0148-0000-0287 Partial Validation of Automated LOCI Assay for Determination of NNC0148-0000-0287 in Human Serum	参考	無
		5.3.1.4-7	Study Report 301510: Insulin 0287 Validation of a RIP method for the determination of anti-Insulin 0287 antibodies in human serum samples	参考	無
		5.3.1.4-8	Study Report 306660-CA25310-01: NNC0148-0287 (insulin 0287) Validation of an AlphaLisa method for the quantitative determination of insulin 0287 in human serum	参考	無

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.3.1.4-9	Study Report 306660-CA25310-02: NNC0148-0287 (insulin 0287) Partial Validation of an AlphaLisa method for the quantitative determination of insulin 0287 in human serum – Extension of Long Term Stability, method automation, cross-reactivity with insulin degludec and cross-validation with sponsor supplied QC samples	参考	無
	5.3.1.4-10	Study Report 306661-CA25312-01: NNC0148-0287 (insulin 0287) Validation of an AlphaLisa method for the quantitative determination of insulin 0287 in human urine	参考	無
	5.3.1.4-11	Study Report 306661-CA25312-02: NNC0148-0287 (insulin 0287) Partial Validation of an AlphaLisa method for the quantitative determination of insulin 0287 in human urine-Extension of Long Term Stability	参考	無
	5.3.1.4-12	Study Report 311851: NNC0148-0287 Cross-reactivity of Semaglutide in LOCI for Determination of NNC0148-0287 in Human Serum	参考	無
	5.3.1.4-13	Study Report 316982: NNC0148-0287 Development and validation of a NNC0148-287 neutralising antibody assay in human serum	参考	無
	5.3.1.4-14	Study Report 321497: NNC0148-0287 Validation of an AlphaLisa for the Quantification of insulin 287 in Human Serum	参考	無
	5.3.1.4-15	Study Report 321605: 407279-203313-AMV Validation of a Radioimmunoassay for the Detection of Anti Insulin 287 Antibodies and Anti Insulin Human S100 Antibodies in Human Serum	参考	無
	5.3.1.4-16	Study Report 321724: CA32893 Add-on validation of a bioanalytical method for the determination of anti-insulin icodec (anti-insulin 287) antibodies in human serum samples by radioimmunoprecipitation (RIP) method.	参考	無
	5.3.1.4-17	Study Report 322147: VCA35356 Partial Validation of an AlphaLisa method for the quantitative determination of insulin icodec in human serum – cross-reactivity with semaglutide in healthy serum and selectivity in individuals with renal impairment	参考	無
	5.3.1.4-18	Study Report 212225: Qualification of an ImmunoCAP Tryptase assay for measurement of total Tryptase in human serum/plasma	参考	無
	5.3.1.4-19	Study Report 301493: NNC0148-0287 Validation of an anti-NNC0148-0287 IgG4 antibody sandwich ELISA for human serum	参考	無
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				

項目		資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書	5.3.2.1-1	Study Report 212035: NNC0148-0000-0287 *In vitro* binding to mouse, rat, rabbit, dog and human plasma proteins	参考	無
		5.3.2.1-2	Study Report 212036: NNC0148-0000-0287 *In vitro* binding of NNC 0148-0000-0287 to human serum albumin	参考	無
		5.3.2.1-3	Study Report [redacted]120427: NNC0148-0287 Binding affinity for human serum albumin	参考	無
		5.3.2.1-4	Study Report [redacted]120428: NNC0148-0287 Comparative study of binding affinities for human, rat, canine and porcine serum albumins	参考	無
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書	5.3.2.2-1	Study Report 211508: NNC0148-0287 (insulin 0287) [^{3}H]Eic-NNC 0148-0000-0287: Metabolism in mouse, rat, rabbit, dog and human hepatocytes, a cross-species comparison	参考	無
		5.3.2.2-2	Study Report 214386: NNC0148-0000-0287 In Vitro Metabolism with Human Insulin Degrading Enzyme	参考	無
		5.3.2.2-3	Study Report 316976: Insulin 0287 Metabolite Analysis of Human Serum from Male Subjects with Type 2 Diabetes Following Multiple Subcutaneous Dosing of NNC0148-0287 – Samples from Trial NN1436-4314	参考	無
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書		該当資料なし		
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書				
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	5.3.3.2-1	Study report NN1535-4359: A trial to investigate single dose pharmacokinetics of IcoSema (NNC0148-0287sema) in a fixed ratio compared with insulin icodec* (insulin 287) and semaglutide s.c. given separately in subjects with type 2 diabetes. *Insulin icodec is the updated and proposed INN naming of 'insulin 287'. IcoSema is the updated and current naming of 'NNC0148-0287sema'. Trial phase: 1	参考	無
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書	5.3.3.3-1	Study report NN1436-4226: Investigation of pharmacokinetics and safety profile of a single dose NNC0148-0287 (insulin 287) in subjects with various degrees of renal impairment. Trial phase: 1	参考	有
		5.3.3.3-2	Study report NN1436-4570: A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties of insulinicodec in Subjects with Various Degrees of Hepatic Impairment Trial phase: 1	参考	有

項目		資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
		5.3.3.3-3	Study report NN1436-4571: A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties of insulin icodec in Chinese Subjects with Type 2 Diabetes Trial phase: 1	参考	無
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-i: Modelling report Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling NN1436-4422	参考	有
		5.3.3.5-2	Modelling Report-ii: Population PK Analysis A Meta-Analysis of Data from NN1436-4383, NN1436-4478, NN1436-4479, NN1436-4480, and NN1436-4625	参考	有
		5.3.3.5-3	Modelling Report-iii: Modelling report Simulations for Dosing Day Change: Based on Data from NN1436-4477, NN1436-4478, NN1436-4479, NN1436-4480, and NN1436-4625	参考	有
		5.3.3.5-4	Modelling Documentation Trial ID: NN1436-4225 Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling on the insulin icodec concentration and glucose infusion rate data from trial NN1436-4225	参考	無
		5.3.3.5-5	Modelling Documentation Trial ID: NN1436-4569 Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling on the insulin icodec concentration and glucose infusion rate data from trial NN1436-4569	参考	無
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書				
5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書		該当資料なし		
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書	5.3.4.2-1	Study report NN1436-4422: A Multiple-Dose Trial Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of NNC0148-0287 C (insulin 287) for Subcutaneous Administration in Japanese Subjects with Type 1 Diabetes Trial Phase: 1	評価	有
		5.3.4.2-2	Study report NN1436-4225: A Trial Investigating the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of NNC0148-0287 C (Insulin Icodec) at Steady State Conditions in Subjects with Type 1 Diabetes Trial Phase: 1	参考	有
		5.3.4.2-3	Study report NN1436-4314: A Multiple-Dose Trial Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of NNC0148-0287 C (insulin 287) for Subcutaneous Administration in Subjects with Type Diabetes Trial Phase: 1	参考	無

項目		資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
		5.3.4.2-4	Study report NN1436-4462: A Trial Investigating the Hypoglycaemic Response to Overdosing of NNC0148-0287 C (Insulin icodec, formerly Insulin 287) in Subjects with Type 2 Diabetes Trial Phase: 1	参考	有
		5.3.4.2-5	Study report NN1436-4569: A Trial Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of insulin icodec in Subjects with Type 2 Diabetes Trial Phase: 1	参考	有
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	Study report NN1436-4465: A trial comparing NNC0148-0287 C (insulin 287) versus insulin glargine U100, both in combination with metformin, with or without DPP4 inhibitors and with or without SGLT2 inhibitors, in insulin-naïve subjects with type 2 diabetes mellitus Trial Phase: 2a	参考	有
		5.3.5.1-2	Study report NN1436-4466: A trial comparing NNC0148-0287 C (insulin 287) versus insulin glargine U100, both in combination with metformin, with or without DPP4 inhibitors and with or without SGLT2 inhibitors, in basal insulin treated subjects with type 2 diabetes mellitus. Trial Phase: 2a	参考	有
		5.3.5.1-3	Study report NN1436-4383: An Investigational Trial comparing the Efficacy and Safety of Once Weekly NNC0148-0287 C (Insulin 287) versus Once Daily Insulin Glargine, both in Combination with Metformin, with or without DPP-4 Inhibitors, in Insulin Naïve Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus Trial Phase: 2	参考	有
		5.3.5.1-4	Study report NN1436-4477-main: ONWARDS 1 – main part A 78-week Trial Comparing the Effect and Safety of Once Weekly Insulin Icodec and Once Daily Insulin Glargine 100 units/mL, Both in Combination With Non-insulin Anti diabetic Treatment, in Insulin Naïve Subjects With Type 2 Diabetes Trial Phase: 3a	評価	有
		5.3.5.1-5	Study report NN1436-4477: ONWARDS 1 A 78-week Trial Comparing the Effect and Safety of Once Weekly Insulin Icodec and Once Daily Insulin Glargine 100 units/mL, Both in Combination With Non-insulin Anti diabetic Treatment, in Insulin Naïve Subjects With Type 2 Diabetes Trial Phase: 3a	評価	有
		5.3.5.1-6	Study report NN1436-4478: ONWARDS 2 A 26-week trial comparing the effect and safety of once weekly insulin icodec and once daily insulin degludec, both with or without non-insulin anti-diabetic drugs, in subjects with type 2 diabetes treated with basal insulin Trial Phase: 3a	評価	有

項目		資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
		5.3.5.1-7	Study report NN1436-4480: ONWARDS 4 A 26-week Trial Comparing The Effect and Safety of Once Weekly Insulin Icodec and Once Daily Insulin Glargine 100 units/mL, Both in Combination With Bolus Insulin With or Without Non-insulin Anti-diabetic Drugs, in Subjects With Type 2 Diabetes on a Basal-bolus Regimen Trial Phase: 3	評価	有
		5.3.5.1-8	Study report NN1436-4625: ONWARDS 6 - main phase Efficacy and safety of once weekly insulin icodec compared to once daily insulin degludec 100 units/mL, both in combination with insulin aspart, in adults with type 1 diabetes (ONWARDS 6 - main phase) A Research Study to Compare a New Weekly Insulin, Insulin Icodec, and an Available Daily Insulin, Insulin Degludec, Both in Combination With Mealtime Insulin in People With Type 1 Diabetes (ONWARDS 6) Trial Phase: 3a	評価	有
		5.3.5.1-9	Study report NN1436-4625: ONWARDS 6 Efficacy and safety of once weekly insulin icodec compared to once daily insulin degludec 100 units/mL, both in combination with insulin aspart, in adults with type 1 diabetes (ONWARDS 6 – extension phase) A Research Study to Compare a New Weekly Insulin, Insulin Icodec, and an Available Daily Insulin, Insulin Degludec, Both in Combination With Mealtime Insulin in People With Type 1 Diabetes (ONWARDS 6) Phase 3a	評価	有
		5.3.5.1-10	Study report NN1436-4479: ONWARDS 3 A 26-week double blinded, multiregional, trial comparing the effect and safety of once weekly insulin icodec and once daily insulin degludec 100 units/mL, both in combination with non-insulin anti-diabetic drugs, in insulin naïve subjects with type 2 diabetes Trial Phase: 3a	参考	無
		5.3.5.1-11	Study report NN1436-4481: ONWARDS 5 Effectiveness and safety of once weekly insulin icodec used with DoseGuide versus once daily basal insulin analogues in an insulin naïve type 2 diabetes population in a clinical practice setting Trial Phase: 3a	参考	無
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	5.3.5.3-1	Study report NN1436 ISI: 5.3.5.3 Integrated summary of immunogenicity	参考	無
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書	5.3.5.4-1	Study report NN1436: NNC0148-0287 (insulin 0287) Justification of use of global trials for J-NDA	参考	無
		5.3.5.4-2	Study report NN1436-4477-main: 4477-main-jp-adverse-events	評価	有
		5.3.5.4-3	Study report NN1436-4477-main: 4477-main-jp-demographic-data	評価	有
		5.3.5.4-4	Study report NN1436-4477-main: 4477-main-jp-efficacy-data	評価	有
		5.3.5.4-5	Study report NN1436-4477-main: 4477-main-jp-other-safety-observations-displays	評価	有
		5.3.5.4-6	Study report NN1436-4477: 4477-jp-adverse-events	評価	有

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.3.5.4-7	Study report NN1436-4477: 4477-jp-demographic-data	評価	有
	5.3.5.4-8	Study report NN1436-4477: 4477-jp-efficacy-data	評価	有
	5.3.5.4-9	Study report NN1436-4477: 4477-jp-other-safety-observations-displays	評価	有
	5.3.5.4-10	Study report NN1436-4478: 4478-jp-adverse-events	評価	有
	5.3.5.4-11	Study report NN1436-4478: 4478-jp-demographic-data	評価	有
	5.3.5.4-12	Study report NN1436-4478: 4478-jp-efficacy-data	評価	有
	5.3.5.4-13	Study report NN1436-4478: 4478-jp-other-safety-observations-displays	評価	有
	5.3.5.4-14	Study report NN1436-4480: 4480-jp-adverse-events	評価	有
	5.3.5.4-15	Study report NN1436-4480: 4480-jp-demographic-data	評価	有
	5.3.5.4-16	Study report NN1436-4480: 4480-jp-efficacy-data	評価	有
	5.3.5.4-17	Study report NN1436-4480: 4480-jp-other-safety-observations-displays	評価	有
	5.3.5.4-18	Study report NN1436-4625-main: 4625-main-jp-adverse-events	評価	有
	5.3.5.4-19	Study report NN1436-4625-main: 4625-main-jp-demographic-data	評価	有
	5.3.5.4-20	Study report NN1436-4625-main: 4625-main-jp-efficacy-data	評価	有
	5.3.5.4-21	Study report NN1436-4625-main: 4625-main-jp-other-safety-observations-displays	評価	有
	5.3.5.4-22	Study report NN1436-4625: 4625-jp-adverse-events	評価	有
	5.3.5.4-23	Study report NN1436-4625: 4625-jp-demographic-data	評価	有
	5.3.5.4-24	Study report NN1436-4625: 4625-jp-efficacy-data	評価	有
	5.3.5.4-25	Study report NN1436-4625: 4625-jp-other-safety-observations-displays	評価	有
	5.3.5.4-26	Study report NN1436: nn1436-jp-efficacy-and-safety-intrinsic	参考	無
	5.3.5.4-27	Study report NN1436: nn1436-jp-efficacy-and-safety-intrinsic-ext	参考	無
	5.3.5.4-28	Study report NN1436: nn1436-jp-efficacy-additional-data	参考	無
	5.3.5.4-29	Safety data from extension trials and ongoing trials	参考	無
	5.3.5.4-30	Safety data from post-DBL safety updates	参考	無
	5.3.5.4-31	Subjects with T1D reporting severe hypoglycaemic episodes	参考	無

項目		資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
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	5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	－	－
		5.3.7.4-1	臨床検査値異常変動一覧表 - appendix-1	－	－
		5.3.7.4-2	臨床検査値異常変動一覧表 - appendix-2	－	－
		5.3.7.4-3	臨床検査値異常変動一覧表 - appendix-3	－	－
		5.3.7.4-4	臨床検査値異常変動一覧表 - appendix-4	－	－
5.4	参考文献	5.4-1	Abraham MB, Jones TW, Naranjo D, Karges B, Oduwole A, Tauschmann M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes. 2018;19 Suppl 27:178-92.	－	－
		5.4-2	American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2016. Diabetes Care. 2016;39 (Suppl. 1):S1-S109.	－	－
		5.4-3	American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care. 2018;41:S1-S159.	－	－
		5.4-4	American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care. 2018;41(Suppl 1):S55-S64.	－	－
		5.4-5	American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes:. Diabetes Care. 2019;42(Suppl 1):S13-S28.	－	－
		5.4-6	American Diabetes Association. 13. Children and Adolescents:. Diabetes Care. 2019;42(Suppl 1):S148-S64.	－	－
		5.4-7	Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, et al. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes care. 2022;45(Suppl 1):S46-S59.	－	－
		5.4-8	American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022;45(Suppl 1):S83-S96.	－	－
		5.4-9	Agiostratidou G, Anhalt H, Ball D, Blonde L, Gourgari E, Harriman KN, et al. Standardizing Clinically Meaningful Outcome Measures Beyond HbA1c for Type 1 Diabetes: A Consensus Report of the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Association of Diabetes Educators, the American Diabetes Association, the Endocrine Society, JDRF International, The Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust, the Pediatric Endocrine Society, and the T1D Exchange. Diabetes Care. 2017;40(12):1622-30.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-10	Ali MK, Bullard KM, Saaddine JB, Cowie CC, Imperatore G, Gregg EW. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999-2010. N Engl J Med. 2013;368(17):1613-24.	－	－
	5.4-11	Ali SN, Dang-Tan T, Valentine WJ, Hansen BB. Evaluation of the Clinical and Economic Burden of Poor Glycemic Control Associated with Therapeutic Inertia in Patients with Type 2 Diabetes in the United States. Adv Ther. 2020;37(2):869-82.	－	－
	5.4-12	Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. Diabet Med. 2008;25(3):245-54.	－	－
	5.4-13	Ansari AM, Osmani L, Matsangos AE, Li QK. Current insight in the localized insulin-derived amyloidosis (LIDA): clinico-pathological characteristics and differential diagnosis. Pathol Res Pract. 2017;213(10):1237-41.	－	－
	5.4-14	Arabiat D, Whitehead L, Abu Sheikh B, Afrifa-Yamoah E. Confirmatory Factor Analysis and Reliability of the Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ) for Arabic Speaking Patients with Type II Diabetes. J Multidiscip Healthc. 2020;13:953-61.	－	－
	5.4-15	Araki E, Goto A, Kondo T, Noda M, Noto H, Origasa H, et al. Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes 2019. Diabetol Int. 2020;11(3):165-223.	－	－
	5.4-16	Badrick E, Renehan AG. Diabetes and cancer: 5 years into the recent controversy. Eur J Cancer. 2014;50(12):2119-25.	－	－
	5.4-17	Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. Diabetes Care. 2019;42(8):1593-603.	－	－
	5.4-18	Battelino T, Alexander CM, Amiel SA, Arreaza-Rubin G, Beck RW, Bergenstal RM, et al. Continuous glucose monitoring and metrics for clinical trials: an international consensus statement. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2023;11:42–57.	－	－
	5.4-19	Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C, Li Z, Brown AS, et al. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. Diabetes Care. 2019;42(3):400-5.	－	－
	5.4-20	Blak BT, Smith HT, Hards M, Maguire A, Gimeno V. A retrospective database study of insulin initiation in patients with Type 2 diabetes in UK primary care. Diabet Med. 2012;29(8):e191-8.	－	－
	5.4-21	The Kroc Collaborative Study Group. Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria. A preliminary multicenter trial. N Engl J Med. 1984;311(6):365-72.	－	－
	5.4-22	Boden G, Chen X, Urbain JL. Evidence for a circadian rhythm of insulin sensitivity in patients with NIDDM caused by cyclic changes in hepatic glucose production. Diabetes. 1996;45(8):1044-50.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-23	Boguszewski MCS, Boguszewski CL, Chemaililly W, Cohen LE, Gebauer J, Higham C, et al. Safety of growth hormone replacement in survivors of cancer and intracranial and pituitary tumours: a consensus statement. Eur J Endocrinol. 2022;186(6):P35-P52.	－	－
	5.4-24	Bradley C, Lewis KS. Measures of psychological well-being and treatment satisfaction developed from the responses of people with tablet-treated diabetes. Diabet Med. 1990;7(5):445-51.	－	－
	5.4-25	Bradley C, Gamsu DS. Guidelines for encouraging psychological well-being: report of a Working Group of the World Health Organization Regional Office for Europe and International Diabetes Federation European Region St Vincent Declaration Action Programme for Diabetes. Diabet Med. 1994;11(5):510-6.	－	－
	5.4-26	Brod M, Hammer M, Christensen T, Lessard S, Bushnell DM. Understanding and assessing the impact of treatment in diabetes: the Treatment-Related Impact Measures for Diabetes and Devices (TRIM-Diabetes and TRIM-Diabetes Device). Health Qual Life Outcomes. 2009;7:83.	－	－
	5.4-27	Carstensen B, Read SH, Friis S, Sund R, Keskimäki I, Svensson AM, et al. Cancer incidence in persons with type 1 diabetes: a five-country study of 9,000 cancers in type 1 diabetic individuals. Diabetologia. 2016;59(5):980-8.	－	－
	5.4-28	Castellano E, Attanasio R, Giagulli VA, Boriano A, Terzolo M, Papini E, et al. The basal to total insulin ratio in outpatients with diabetes on basal-bolus regimen. J Diabetes Metab Disord. 2018;17(2):393-9.	－	－
	5.4-29	Ceriello A. The glucose triad and its role in comprehensive glycaemic control: current status, future management. Int J Clin Pract. 2010;64(12):1705-11.	－	－
	5.4-30	Cheng A, Harris S, Giorgino F, Seufert J, Ritzel R, Khunti K, et al. Similar glycaemic control and less hypoglycaemia during active titration after insulin initiation with glargine 300 units/mL and degludec 100 units/mL: A subanalysis of the BRIGHT study. Diabetes Obes Metab. 2020;22(3):346-54.	－	－
	5.4-31	Chuang-Stein C, Beltangady M. Reporting cumulative proportion of subjects with an adverse event based on data from multiple studies. Pharm Stat. 2011;10(1):3-7.	－	－
	5.4-32	Colhoun HM, SDRN Epidemiology Grp. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. Diabetologia. 2009;52(9):1755-65.	－	－
	5.4-33	Coregliano-Ring L, Goia-Nishide K, Rangel É. Hypokalemia in Diabetes Mellitus Setting. Medicina (Kaunas). 2022;58(3).	－	－
	5.4-34	Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. Diabetologia. 2009;52(9):1766-77.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-35	Dahl-Jørgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, Sandvik L, Aagenaes O. Rapid tightening of blood glucose control leads to transient deterioration of retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus: the Oslo study. Br Med J (Clin Res Ed). 1985;290(6471):811-5.	－	－
	5.4-36	Danne T, Becker D. Paediatric diabetes: achieving practical, effective insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes. Acta Paediatr. 2007;96(11):1560-70.	－	－
	5.4-37	Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. Diabetes Care. 2017;40(12):1631-40.	－	－
	5.4-38	Danne T, Phillip M, Buckingham BA, Jarosz-Chobot P, Saboo B, Urakami T, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes. 2018;19 Suppl 27:115-35.	－	－
	5.4-39	Davies MJ, Gross JL, Ono Y, Sasaki T, Bantwal G, Gall MA, et al. Efficacy and safety of insulin degludec given as part of basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes: a 26-week randomized, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Diabetes Obesity & Metabolism. 2014;16(10):922-30.	－	－
	5.4-40	Davies M, Aroda V, Collins B. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2022:1-34.	－	－
	5.4-41	DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Med Clin North Am. 2004;88(4):787-835, ix.	－	－
	5.4-42	Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329(14):977-86.	－	－
	5.4-43	The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. Diabetes. 1995;44(8):968-83.	－	－
	5.4-44	Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Arch Ophthalmol. 1998;116(7):874-86.	－	－
	5.4-45	Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. Diabetes Care. 2016;39(5):686-93.	－	－
	5.4-46	DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. Lancet. 2018;391(10138):2449-62.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-47	Donnelly LA, Morris AD, Evans JM, Darts Memo collaboration. Adherence to insulin and its association with glycaemic control in patients with type 2 diabetes. QJM. 2007;100(6):345-50.	－	－
	5.4-48	EN ISO11608-1:2015 Needle-based injection systems for medical use - Requirements and test methods - Part 1: Needle-based injection systems. 31 January 2015.	－	－
	5.4-49	European Medicines Agency. Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98). 1998.	－	－
	5.4-50	EMA guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired hepatic function (CPMP/EWP/2339/02). 2005.	－	－
	5.4-51	European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Reflection Paper On The Regulatory Guidance For The Use Of Health-Related Quality Of Life (HRQL) Measures In The Evaluation Of Medicinal Products. 27 July 2005.	－	－
	5.4-52	European Medicines Agency. Guideline on Bioanalytical Method Validation (EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 rev. 1 Corr. 2). 21 Jul 2011.	－	－
	5.4-53	European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus (CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1). 14 May 2012.	－	－
	5.4-54	European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus (CPMP/EWP/1080/00 Rev. 2). 29 Jan 2018.	－	－
	5.4-55	European Medicine Agency. GUIDANCE ON THE MANAGEMENT OF CLINICAL TRIALSDURING THE COVID-19 (CORONAVIRUS) PANDEMIC - Version 5. 10 Feb 2022.	－	－
	5.4-56	International Conference on Harmonisation, Topic E 7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. CPMP/ICH/379/95 - Note for Guidance on Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. March 1994.	－	－
	5.4-57	ICH Harmonised Tripartite Guideline. Population exposure: the extent of population exposure to assess clinical safety E1, Step 5. 01 Jun 1995.	－	－
	5.4-58	European Medicines Agency, Committee for Proprietary Medicinal Products. EMEA/CPMP/EWP/1080/00 - Note for guidance on clinical investigations of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. 2002.	－	－
	5.4-59	Emerging Risk Factors Collaboration, 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.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-60	Food and Drug Administration. Guidance for Industry, Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labelling. 5/1/2003 2003.	－	－
	5.4-61	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention, Draft Guidance. February 2008.	－	－
	5.4-62	Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. December 2009.	－	－
	5.4-63	Food and Drug Administration. Food and Drug Administration: Code of Federal Regulations, 21 CFR Part 320, Bioavailability and Bioequivalence Requirements. 4/1/2012 2012.	－	－
	5.4-64	Food and Drug Administration, CDER. Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation. May 2018.	－	－
	5.4-65	Food and Drug Administration C, CBER, CDRH, OCE, OGCP. Guidance for industry. Conduct of Clinical Trials of Medical Products During the COVID-19 Public Health Emergency. Aug 2021.	－	－
	5.4-66	Flint A, Nazzal K, Jagielski P, Hindsberger C, Zdravkovic M. Influence of hepatic impairment on pharmacokinetics of the human GLP-1 analogue, liraglutide. Br J Clin Pharmacol. 2010;70(6):807-14.	－	－
	5.4-67	Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. Physiol Rev. 2013;93(1):137-88.	－	－
	5.4-68	Fujiwara S, Amisaki T. Identification of high affinity fatty acid binding sites on human serum albumin by MM-PBSA method. Biophys J. 2008;94(1):95-103.	－	－
	5.4-69	Garber AJ, King AB, Del Prato S, Sreenan S, Balci MK, Munoz-Torres M, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Lancet. 2012;379(9825):1498-507.	－	－
	5.4-70	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.	－	－
	5.4-71	ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med. 2012;367(4):319-28.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-72	Giorda CB, Ozzello A, Gentile S, Aglialoro A, Chiambretti A, Baccetti F, et al. Incidence and risk factors for severe and symptomatic hypoglycemia in type 1 diabetes. Results of the HYPOS-1 study. Acta Diabetol. 2015;52(5):845-53.	－	－
	5.4-73	Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. Diabetes Care. 2010;33(7):1674-85.	－	－
	5.4-74	Gordon-Dseagu VL, Shelton N, Mindell JS. Epidemiological evidence of a relationship between type-1 diabetes mellitus and cancer: a review of the existing literature. Int J Cancer. 2013;132(3):501-8.	－	－
	5.4-75	Haahr H, Heise T. A Review of the Pharmacological Properties of Insulin Degludec and Their Clinical Relevance. Clinical Pharmacokinetics. 2014;53(9):787-800.	－	－
	5.4-76	Halimi S, Balkau B. Better analyze the determinants of therapeutic inertia to overcome it. Diabetes Metab. 2012;38 Suppl 3:S27-8.	－	－
	5.4-77	Harding JL, Shaw JE, Peeters A, Cartensen B, Magliano DJ. Cancer risk among people with type 1 and type 2 diabetes: disentangling true associations, detection bias, and reverse causation. Diabetes Care. 2015;38(2):264-70.	－	－
	5.4-78	Hauber AB, Johnson FR, Sauriol L, Lescrauwaet B. Risking health to avoid injections: preferences of Canadians with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2005;28(9):2243-5.	－	－
	5.4-79	Heinemann L, Anderson JH, Jr. Measurement of insulin absorption and insulin action. Diabetes Technol Ther. 2004;6(5):698-718.	－	－
	5.4-80	Heinze G, Schemper M. A solution to the problem of separation in logistic regression. Stat Med. 2002;21(16):2409-19.	－	－
	5.4-81	Heise T, Nosek L, Ronn BB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. Diabetes. 2004;53(6):1614-20.	－	－
	5.4-82	Heise T, Zijlstra E, Nosek L, Heckermann S, Plum-Mörschel L, Forst T. Euglycaemic glucose clamp: what it can and cannot do, and how to do it. Diabetes Obes Metab. 2016;18(10):962-72.	－	－
	5.4-83	Heller S, Buse J, Fisher M, Garg S, Marre M, Merker L, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Lancet. 2012;379(9825):1489-97.	－	－
	5.4-84	Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Gunster C, Gutschmidt S, Selke GW, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. Diabetologia. 2009;52(9):1732-44.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-85	Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemen M, Rojeski M, Espinasse M, et al. New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 1 Diabetes: A Randomized, Phase 3a, Open-Label Clinical Trial (EDITION 4). Diabetes Care. 2015.	－	－
	5.4-86	Hood KK, DiMeglio LA, Riddle MC. Putting Continuous Glucose Monitoring to Work for People With Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 2020;43(1):19-21.	－	－
	5.4-87	Hsu PC, Lin WH, Kuo TH, Lee HM, Kuo C, Li CY. A Population-Based Cohort Study of All-Cause and Site-Specific Cancer Incidence Among Patients With Type 1 Diabetes Mellitus in Taiwan. J Epidemiol. 2015;25(9):567-73.	－	－
	5.4-88	International Conference of Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline E7. Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. Step 4 Version. 24 Jun 1993.	－	－
	5.4-89	International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice. 10 Jun 1996.	－	－
	5.4-90	ICH Harmonised Tripartite Guideline. Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data E5(R1), Current Step 4 version, including the post step 4 corrections. 05 Feb 1998.	－	－
	5.4-91	ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical Principles for Clinical Trials E9, Current Step 4 version. 05 Feb 1998.	－	－
	5.4-92	ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline for Good Clinical Practice E6(R2), Current step 4 version. 09 Nov 2016.	－	－
	5.4-93	International Diabetes Federation. Global IDF/ISPAD guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence. 2011.	－	－
	5.4-94	Federation ID. IDF Diabetes Atlas, 10th Edition. Brussels, Belgium2021.	－	－
	5.4-95	International Hypoglycaemia Study Group. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2017;40(1):155-7.	－	－
	5.4-96	Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2012;35(6):1364-79.	－	－
	5.4-97	Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2012;55(6):1577-96.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-98	Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia. 2015;58(3):429-42.	－	－
	5.4-99	Jahn EM, Schneider CK. How to systematically evaluate immunogenicity of therapeutic proteins - regulatory considerations. N Biotechnol. 2009;25(5):280-6.	－	－
	5.4-100	Jain AB, Ali A, Gorgojo Martínez JJ, Hramiak I, Kavia K, Madsbad S, et al. Switching between GLP-1 receptor agonists in clinical practice: Expert consensus and practical guidance. Int J Clin Pract. 2021;75(2):e13731.	－	－
	5.4-101	Johnson JA, Bowker SL. Intensive glycaemic control and cancer risk in type 2 diabetes: a meta-analysis of major trials. Diabetologia. 2011;54(1):25-31.	－	－
	5.4-102	Jonasson JM, Ljung R, Talback M, Haglund B, Gudbjornsdottir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies-a population-based follow-up study in Sweden. Diabetologia. 2009;52(9):1745-54.	－	－
	5.4-103	Kalra S, Shaikh S, Gagan P, Baruah MP, Verma A, Das AK, et al. Individualizing Time-in-Range Goals in Management of Diabetes Mellitus and Role of Insulin: Clinical Insights From a Multinational Panel. Diabetes Therapy. 2021;12(2):465-85.	－	－
	5.4-104	Karlstad O, Starup-Linde J, Vestergaard P, Hjellvik V, Bazelier MT, Schmidt MK, et al. Use of insulin and insulin analogs and risk of cancer - systematic review and meta-analysis of observational studies. Curr Drug Saf. 2013;8(5):333-48.	－	－
	5.4-105	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl. 2013;3(1):1-150.	－	－
	5.4-106	Khunti K, Alsifri S, Aronson R, Berković MC, Enters-Weijnen C, Forsén T, et al. Rates and predictors of hypoglycaemia in 27,585 people from 24 countries with insulin-treated type 1 and type 2 diabetes: the global HAT study. Diabetes Obes Metab. 2016.	－	－
	5.4-107	Khunti K, Millar-Jones D. Clinical inertia to insulin initiation and intensification in the UK: A focused literature review. Prim Care Diabetes. 2017;11(1):3-12.	－	－
	5.4-108	Kjeldsen TB, Hubálek F, Hjørringgaard CU, Tagmose TM, Nishimura E, Stidsen CE, et al. Molecular Engineering of Insulin Icodec, the First Acylated Insulin Analog for Once-Weekly Administration in Humans. J Med Chem. 2021;64(13):8942-50.	－	－
	5.4-109	Kunt T, Snoek FJ. Barriers to insulin initiation and intensification and how to overcome them. International Journal of Clinical Practice. 2009;63(164):6-10.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-110	Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW, Deckert T. Effect of 1 year of near-normal blood glucose levels on retinopathy in insulin-dependent diabetics. Lancet. 1983;1(8318):200-4.	－	－
	5.4-111	Leahy JL. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Arch Med Res. 2005;36(3):197-209.	－	－
	5.4-112	Lee P, Kinsella J, Borkman M, Carter J. Bilateral pleural effusions, ascites, and facial and peripheral oedema in a 19-year-old woman 2 weeks following commencement of insulin lispro and detemir--an unusual presentation of insulin oedema. Diabet Med. 2007;24(11):1282-5.	－	－
	5.4-113	MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, McNeil KJ, Jerums G. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2004;27(1):195-200.	－	－
	5.4-114	MacIsaac RJ, Jerums G. Intensive glucose control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. Heart Lung Circ. 2011;20(10):647-54.	－	－
	5.4-115	Mahmood D, Singh BK, Akhtar M. Diabetic neuropathy: therapies on the horizon. J Pharm Pharmacol. 2009;61(9):1137-45.	－	－
	5.4-116	Manjunath A, Silver RJ, Asong M, Begtrup K, Koefoed MM, Heller SR, et al. Abstract 5: Similar hypoglycemia duration with once-weekly insulin icodec versus insulin glargine U100 in insulin naïve or experienced patients with T2D. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2022;26:S7.	－	－
	5.4-117	Morales J. The Pharmacologic Basis for Clinical Differences Among GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors. Postgraduate Medicine. 2011;123(6):189-201.	－	－
	5.4-118	Mulnier HE, Seaman HE, Raleigh VS, Soedamah-Muthu SS, Colhoun HM, Lawrenson RA, et al. Risk of stroke in people with type 2 diabetes in the UK: a study using the General Practice Research Database. Diabetologia. 2006;49(12):2859-65.	－	－
	5.4-119	Nosek L, Coester HV, Roepstorff C, Thomsen HF, Kristensen NR, Haahr H, et al. Glucose-lowering effect of insulin degludec is independent of subcutaneous injection region. Clin Drug Investig. 2014;34(9):673-9.	－	－
	5.4-120	A/S NN. Tresiba® (insulin degludec) - EU Summary of Product Characteristics (SmPC). 2022.	－	－
	5.4-121	Novo Nordisk A/S. Tresiba® (insulin degludec), US Prescribing Information (PI). Jul 2022.	－	－
	5.4-122	Okemah J, Peng J, Quiñones M. Addressing Clinical Inertia in Type 2 Diabetes Mellitus: A Review. Adv Ther. 2018;35(11):1735-45.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-123	Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Heller SR, Wallace TM, Rasmussen AK, Jørgensen HV, et al. Severe hypoglycaemia in 1076 adult patients with type 1 diabetes: influence of risk markers and selection. Diabetes Metab Res Rev. 2004;20(6):479-86.	－	－
	5.4-124	Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger PM. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. Diabet Med. 2012;29(5):682-9.	－	－
	5.4-125	Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. Lancet. 2007;369(9575):1823-31.	－	－
	5.4-126	Polonsky WH, Fisher L, Hessler D, Bruhn D, Best JH. Patient perspectives on once-weekly medications for diabetes. Diabetes Obesity & Metabolism. 2011;13(2):144-9.	－	－
	5.4-127	Pontiroli AE, Miele L, Morabito A. Increase of body weight during the first year of intensive insulin treatment in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2011;13(11):1008-19.	－	－
	5.4-128	Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. Diabetes Obes Metab. 2013;15(2):175-84.	－	－
	5.4-129	Riddle MC, Bolli GB, Ziemen M, Muehlen-Bartmer I, Bizet F, Home PD, et al. New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 2 Diabetes Using Basal and Mealtime Insulin: Glucose Control and Hypoglycemia in a 6-Month Randomized Controlled Trial (EDITION 1). Diabetes Care. 2014;37(10):2755-62.	－	－
	5.4-130	Rosenbloom AL, Silverstein JH, Amemiya S, Zeitler P, Klingensmith GJ. Type 2 diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes. 2009;10 Suppl 12:17-32.	－	－
	5.4-131	Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schernthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. Diabetologia. 2008;51(3):408-16.	－	－
	5.4-132	Sabanayagam C, Banu R, Chee ML, Lee R, Wang YX, Tan G, et al. Incidence and progression of diabetic retinopathy: a systematic review. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(2):140-9.	－	－
	5.4-133	Novo Nordisk A/S. Toujeo® - U.S. Label information. 2015.	－	－
	5.4-134	Sanofi-Aventis Groupe. Lantus (Insulin glargine), US Prescribing Information (PI). 2019.	－	－
	5.4-135	Groupe S-A. Lantus ® (Insulin glargine) - EU Summary of Product Characteristics (SmPC). 2021.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-136	Groupe S-A. Lantus (insulin glargine), US Prescribing information (PI). Jan 2021.	—	—
	5.4-137	Groupe S-A. Toujeo ® (Insulin glargine) - EU Summary of Product Characteristics (SmPC). 2021.	—	—
	5.4-138	Groupe S-A. Lantus ® (Insulin glargine) - US Prescribing Information. 2022.	—	—
	5.4-139	Groupe S-A. Toujeo ® (Insulin glargine) - US Prescribing Information. 2022.	—	—
	5.4-140	Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. Diabetes Care. 2013;36(5):1384-95.	—	—
	5.4-141	Segel SA, Paramore DS, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes. Diabetes. 2002;51(3):724-33.	—	—
	5.4-142	Shakir SAW. Prescription-Event Monitoring. Pharmacoepidemiology: John Wiley & Sons, Ltd; 2006. p. 203-16.	—	—
	5.4-143	Shimoda S, Okubo M, Koga K, Sekigami T, Kawashima J, Kukidome D, et al. Insulin requirement profiles in Japanese hospitalized subjects with type 2 diabetes treated with basal-bolus insulin therapy. Endocr J. 2015;62(2):209-16.	—	—
	5.4-144	Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L, et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2005;28(1):186-212.	—	—
	5.4-145	Speight J. Assessing patient satisfaction: concepts, applications, and measurement. Value Health. 8 Suppl 1. United States2005. p. S6-8.	—	—
	5.4-146	Swinnen SG, Dain MP, Aronson R, Davies M, Gerstein HC, Pfeiffer AF, et al. A 24-week, randomized, treat-to-target trial comparing initiation of insulin glargine once-daily with insulin detemir twice-daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral glucose-lowering drugs. Diabetes Care. 2010;33(6):1176-8.	—	—
	5.4-147	Tahrani AA, Askwith T, Stevens MJ. Emerging drugs for diabetic neuropathy. Expert Opin Emerg Drugs. 2010;15(4):661-83.	—	—
	5.4-148	Unwin RJ, Luft FC, Shirley DG. Pathophysiology and management of hypokalemia: a clinical perspective. Nat Rev Nephrol. 2011;7(2):75-84.	—	—
	5.4-149	Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. Endocr Relat Cancer. 2009;16(4):1103-23.	—	—

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-150	Vijan S, Hayward RA, Ronis DL, Hofer TP. Brief report: the burden of diabetes therapy: implications for the design of effective patient-centered treatment regimens. J Gen Intern Med. 2005;20(5):479-82.	－	－
	5.4-151	Voigt M, Schmidt S, Lehmann T, Köhler B, Kloos C, Voigt UA, et al. Prevalence and Progression Rate of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Patients in Correlation with the Duration of Diabetes. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2018;126(9):570-6.	－	－
	5.4-152	Wood JR, Miller KM, Maahs DM, Beck RW, DiMeglio LA, Libman IM, et al. Most Youth With Type 1 Diabetes in the T1D Exchange Clinic Registry Do Not Meet American Diabetes Association or International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes Clinical Guidelines. Diabetes Care. 2013;36(7):2035-7.	－	－
	5.4-153	Zeitler P. Considerations Regarding the Diagnosis and Treatment of Childhood Type 2 Diabetes. Postgraduate Medicine. 2010;122(3):89-97.	－	－
	5.4-154	厚生労働省. 国際共同治験に関する基本的考え方（薬食審査発第0928010 号）. 2007年9月28日.	－	－