

医薬品インタビューフォーム

* 日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成(一部2018に準拠)

糖尿病治療薬

トレシーバ[®]注 フレックスタッチ[®] トレシーバ[®]注 ペンフィル[®]

TRESIBA[®] FlexTouch[®] TRESIBA[®] Penfill[®]

剤形	注射剤	
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品 ^{注)} 注)注意-医師等の処方箋により使用すること	
規格・含量	トレシーバ [®] 注 フレックスタッチ [®] :1筒中300単位 (3mL) トレシーバ [®] 注 ペンフィル [®] :1カートリッジ中300単位 (3mL)	
一般名	和名 : インスリン デグルデク (遺伝子組換え) 洋名 : Insulin Degludec (Genetical Recombination)	
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	トレシーバ [®] 注 フレックスタッチ [®] トレシーバ [®] 注 ペンフィル [®]	製造販売承認年月日 : 2012年9月28日 薬価基準収載年月日 : 2013年2月22日 発売年月日 : 2013年3月7日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元 : ノボ ノルディスク ファーマ株式会社	
医薬情報担当者の 連絡先		
問い合わせ窓口	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室 Tel 0120-180363(フリーダイヤル) 医療関係者向けホームページ URL http://www.novonordisk.co.jp	

本IFは、2020年5月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方法から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更に合わせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」(以下、「IF記載要領2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載

すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月)

目 次

I. 概要に関する項目	5	7. トランスポーターに関する情報	32
1. 開発の経緯	5	8. 透析等による除去率	33
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	5	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	34
II. 名称に関する項目	6	1. 警告内容とその理由	34
1. 販売名	6	2. 禁忌内容とその理由	34
2. 一般名	6	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	34
3. 構造式又は示性式	6	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	34
4. 分子式及び分子量	6	5. 重要な基本的注意とその理由	34
5. 化学名(命名法)	6	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	36
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	6	7. 相互作用	38
7. CAS登録番号	7	8. 副作用	45
III. 有効成分に関する項目	8	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	51
1. 物理化学的性質	8	10. 過量投与	51
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8	11. 適用上の注意	51
3. 有効成分の確認試験法	8	12. その他の注意	51
4. 有効成分の定量法	8	IX. 非臨床試験に関する項目	53
IV. 製剤に関する項目	9	1. 薬理試験	53
1. 剤形	9	2. 毒性試験	53
2. 製剤の組成	9	X. 管理的事項に関する項目	55
3. 注射剤の調製法	9	1. 規制区分	55
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	10	2. 有効期間又は使用期限	55
5. 製剤の各種条件下における安定性	10	3. 貯法・保存条件	55
6. 溶解後の安定性	10	4. 薬剤取扱い上の注意点	55
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10	5. 承認条件等	56
8. 生物学的試験法	10	6. 包装	56
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	11	7. 容器の材質	56
10. 製剤中の有効成分の定量法	11	8. 同一成分・同効薬	56
11. 力価	11	9. 国際誕生年月日	56
12. 混入する可能性のある夾雑物	11	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	56
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	11	11. 薬価基準収載年月日	56
14. その他	11	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	57
V. 治療に関する項目	12	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	57
1. 効能又は効果	12	14. 再審査期間	57
2. 用法及び用量	12	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	57
3. 臨床成績	14	16. 各種コード	57
VI. 薬効薬理に関する項目	22	17. 保険給付上の注意	57
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	22	XI. 文 献	58
2. 薬理作用	22	1. 引用文献	57
VII. 薬物動態に関する項目	27	2. その他の参考文献	58
1. 血中濃度の推移・測定法	27	XII. 参考資料	59
2. 薬物速度論的パラメータ	30	1. 主な外国での発売状況	59
3. 吸収	31	2. 海外における臨床支援情報	61
4. 分布	31	XIII. 備考	65
5. 代謝	32	その他の関連資料	65
6. 排泄	32		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ノボ ノルディスク社(本社デンマーク)は、ヒトインスリンのB鎖30位のトレオニン残基を欠損させ、B鎖29位のリジン残基にグルタミン酸をスパーサーとしてヘキサデカン二酸と結合させ、作用の持続化を図った持効型溶解インスリンアナログ製剤、インスリン デグルデクを開発した。インスリン デグルデクは、投与後に皮下組織において可溶性で安定したマルチヘキサマーとして一時的にとどまり、モノマーはマルチヘキサマーから徐々に解離するため、皮下投与部位から緩徐かつ持続的に血中へ移行し、長い薬物動態および薬力学的プロファイルをもたらす。

海外では2011年9月に米国および欧州で新薬承認申請または販売認可申請を提出。2013年1月、イギリスにて発売となった(XII.参考資料 1.主な外国での発売状況参照)。

日本では「国際共同治験に関する基本的な考え方について(平成19年9月28日付薬食審査発第0928010号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)」のガイダンスに基づき、日本人被験者が参加した国際共同治験(NN1250-3586、NN1250-3585/3725)を実施。2011年12月に申請を行い、2012年9月に承認された。

2014年10月に小児に対する用法・用量の一部変更承認申請を行い、2015年8月に承認を取得した。

2015年11月には、注射のタイミングに関する一部変更承認申請を行い、2016年9月に承認され、用法・用量欄に「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。」の一文と、それに関連する使用上の注意が追加された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ・トレシーバ®注は1日1回投与の持効型溶解インスリンアナログ製剤である。
- ・フレックスタッチ®とペンフィル®の2種類がある。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

トレシーバ®注 フレックスタッチ®

トレシーバ®注 ペンフィル®

(2) 洋名

Tresiba® FlexTouch®

Tresiba® Penfill®

(3) 名称の由来

“Tre”はラテン語の3を表し、3つの特徴を示す。

1) HbA1cを効果的に改善

2) 夜間低血糖の発現のリスクの低下

3) 1日1回、毎日一定のタイミングであれば、いつでも投与することが可能

“siba”はsoluble insulin basal analogueの頭文字。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

インスリン デグルデク (遺伝子組換え) (JAN)

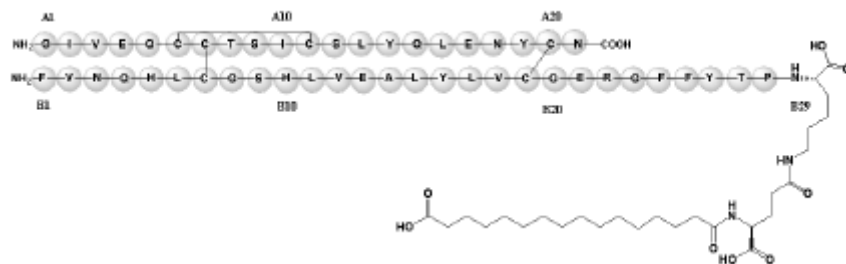
(2) 洋名(命名法)

Insulin Degludec (Genetical Recombination) (JAN)

(3) ステム

該当しない

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{274}H_{411}N_{65}O_{81}S_6$

分子量 : 6,103.97

5. 化学名(命名法)

LysB29 (N ϵ -hexadecandioyl- γ -Glu) des(B30) human insulin

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験成分記号 : NN1250

IDeg

PDS290(注入器:フレックスタッチ®)

7. CAS登録番号

844439-96-9

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

メタノールに溶けにくく、エタノールにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

吸湿性である。

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

等電点 約4.5

2. 有効成分の各種条件下における安定性

本剤の使用期限内における安定性は確認された。

3. 有効成分の確認試験法

ペプチドマッピング法

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法(以下、HPLC法)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

製 剤	トレシーバ®注 フレックスタッチ®	トレシーバ®注 ペンフィル®
注射剤の区分	溶 液	
性 状	本剤は無色透明の液である。	
識別	若草色(注入ボタンの色)	若草色(カラー帯の色)
規 格	1筒中 3mL(100単位/mL) 300単位(1800nmol)	1カートリッジ中 3mL(100単位/mL) 300単位(1800nmol)

(2) 溶液及び溶解時のpH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定なpH域等

製 剤	トレシーバ®注 フレックスタッチ®	トレシーバ®注 ペンフィル®
pH	7.20~8.00	
浸透圧比 ^{注)}	0.8~1.2	

注) 生理食塩液に対する比

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

有効成分	トレシーバ®注 フレックスタッチ®	トレシーバ®注 ペンフィル®
インスリン デグルデク (遺伝子組換え)	3mL中 300単位 ^{注)} (1800nmol) (100単位/mL)	

注)インスリン デグルデクの1単位は6nmolに相当する。

(2) 添加物

製 剤		トレシーバ®注 フレックスタッチ®	トレシーバ®注 ペンフィル®
		1筒(3mL)中	1カートリッジ(3mL)中
安定剤	酢酸亜鉛(亜鉛含量として)	(μ g)	98.1
等張化剤	濃グリセリン	(mg)	58.8
防腐剤	m-クレゾール	(mg)	5.16
防腐剤	フェノール	(mg)	4.50
pH調節剤	塩酸		適量
pH調節剤	水酸化ナトリウム		適量

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

特になし

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
長期保存試験	5±3℃ 遮光	30ヵ月	密封容器	性状 類縁物質 定量 等	類縁物質の一部については、わずかな増加が認められたが、その他の項目について変化は認められなかった。
加速試験	25±2℃ 遮光	6ヵ月	密封容器	性状 類縁物質 定量 等	類縁物質の一部については、わずかな増加が認められたが、その他の項目について変化は認められなかった。
光安定性試験	光安定性試験ガイドラインに準じて実施 (総照度120万lx·hr以上、総近紫外放射エネルギー200W·hr/m ² 以上で曝光)		密封容器	性状 類縁物質 定量 等	一次包装(トレシーバ®注 ペンフィル®)においては、曝光に対して十分な保護ができなかったが、二次包装(キャップをしたトレシーバ®注 フレックスタッチ®、プリスター包装及び紙箱に入っているトレシーバ®注 ペンフィル®)によって光に対する十分な保護が得られることを確認した。

使用時の安定性

〈トレシーバ®注 フレックスタッチ®及びトレシーバ®注 ペンフィル®〉

使用時を想定し、5±3℃で保存した製品について一定時間毎にカートリッジの上下置換及びゴム栓の針刺しを行った製品について、以下の条件下で試験を実施した。

保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
30℃、遮光	56日	密封容器	性状 不純物 定量 等	一部の類縁物質においてわずかな増加傾向が認められたが、十分な物理的、化学的安定性を示した。

* 〈トレシーバ®注 フレックスタッチ〉

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

保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
5±3℃、遮光	56日	密封容器	性状 不純物 定量 等	全ての結果が使用時の安定性試験の評価基準に適合した。
			注入量精度	全ての結果が使用時の安定性試験の評価基準に適合した。
			防腐剤の有効性	適合

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

HPLC法

10. 製剤中の有効成分の定量法

HPLC法

11. 力 価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

高分子たん白質など

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

「X. 管理的事項に関する項目 7. 容器の材質」の項を参照のこと。

14. その他

なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

インスリン療法が適応となる糖尿病

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。

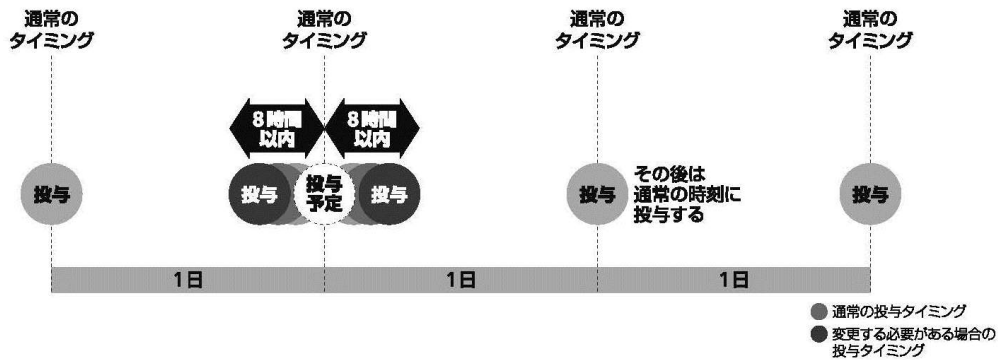
2. 用法及び用量

製 剤	用法・用量
トリーバ®注 フレックスタッチ®	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。
トリーバ®注 ペンフィル®	通常、成人では、初期は1日1回4～20単位を専用のインスリンペン型注入器を用いて皮下注射する。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回専用のインスリンペン型注入器を用いて皮下注射する。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h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。

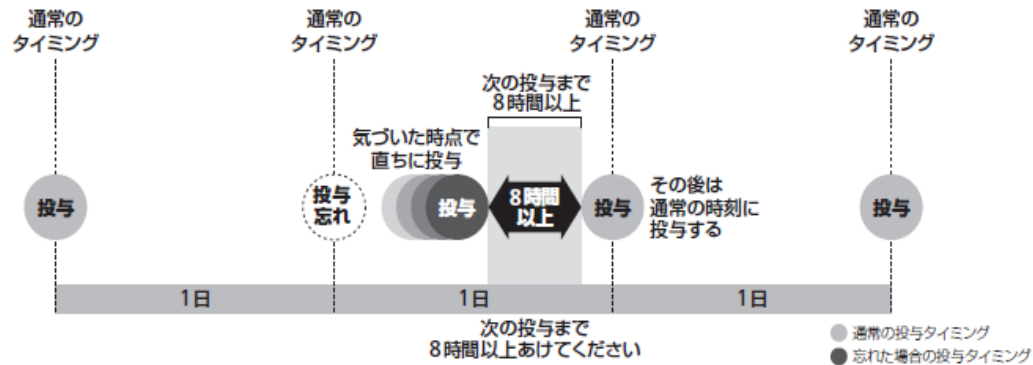
7.2 成人では、注射時刻は原則として毎日一定とするが、通常の注射時刻の前後8時間以内に注射時刻を変更し、その後は通常の注射時刻に変更することができる。



注射時刻の変更の際に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。

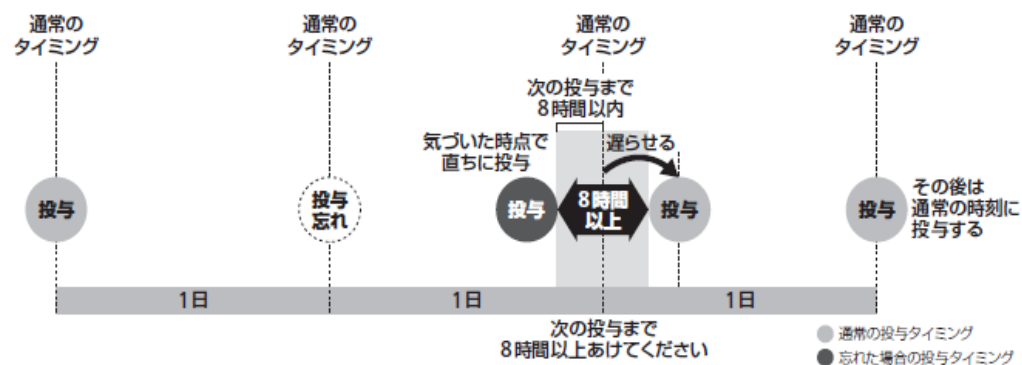
7.3 投与を忘れた場合の対処は以下のとおりである。

- 次の通常の投与時刻まで8時間以上あいている場合
気づいた時点で投与可能である。



- 次の通常の投与時刻まで8時間以内の場合

気づいた時点で直ちに投与可能であるが、投与間隔を8時間以上あける必要があるため、次の投与は遅らせるよう患者に指導すること。



3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

1) 初回承認時

第1相	日本人データ	外国人データ
	1型糖尿病患者 PK/PD試験(NN1250-1996)	<参考資料> 臨床薬理試験 1型糖尿病患者 ・PK/PD試験 (NN1250-1993) ・個体内変動の検討 PK/PD試験 (NN1250-1991) ・高齢者 PK/PD試験 (NN1250-1994) ・小児 PK試験 (NN1250-1995) 健康被験者 ・肝機能障害患者 PK試験 (NN1250-1989) ・腎機能障害患者 PK試験 (NN1250-1990) ・投与部位による比較 PK/PD試験 (NN1250-1992)
	健康被験者 PK/PD試験(NN5401-1788)	
健康被験者 PK/PD試験(NN5401-1790)		
第2相	1型糖尿病患者 並行群間比較試験 (NN1250-3569)	
	アジア共同治験:2型糖尿病患者 比較対照 Treat to Target試験 (NN1250-3586) 日本、香港、台湾、韓国、タイ、マレーシア 国際共同治験: 1型糖尿病患者 比較対照 Treat to Target試験 (NN1250-3585/3725) 日本、ブラジル、フィンランド、インド、イタリア、英国、マケドニア	
第3相		
	<参考資料> 注射のタイミングの検討 1型糖尿病患者 (NN1250-3770) 2型糖尿病患者 (NN1250-3668)	

2) 注射のタイミングの一変承認時(評価資料)

相 試験番号	対象	概要
第3相 NN1250-4060	2型糖尿病患者(日本人)458例 [フレキシブルな投与方法群群:229例、固定した投与方法群群229例]	本剤のフレキシブルな投与方法と固定した投与方法での有効性及び安全性を比較検討した、26週間、多施設、非盲検、無作為割り付け、2×2要因デザイン、treat-to-target試験

3) 小児の用法・用量追加の一変承認時(評価資料)

相 試験番号	対象	概要
第3相 NN1250-3561	小児及び青年期(1~18歳未満)の1型糖尿病患者350例 [本剤群:174例(日本人23例)、インスリン デテムル群176例(日本人32例)]	Bolusインスリン(インスリン アスパルト)を併用した Basal-Bolus療法における本剤及びインスリン デテムルの有効性及び安全性を比較検討した、26週間及びそれに続く安全性の検討を目的とした26週間の延長期間、国際共同、多施設、非盲検、無作為割り付け、並行群間比較試験

(2) 臨床効果

1) 1型糖尿病患者における試験:Basal-Bolus療法(国際共同治験;NN1250-3585/3725)^{1), 2)}

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%[-0.23;0.05]であった。空腹時血糖値(FPG)の低下量は本剤群で大きかった。

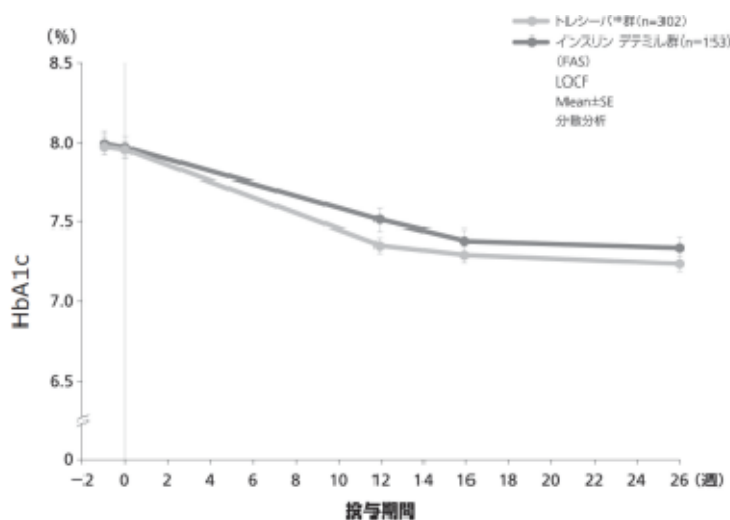
低血糖(血糖値が56mg/dL未満であった低血糖及び第三者による処置が必要な低血糖)の患者あたりの発現件数は、26週にわたって両群で同様であった。夜間低血糖(0:01から5:59に発現した低血糖)の患者あたりの発現件数は、最初の4週間は両群で同様であったが、それ以降の期間ではインスリン デテミル群と比較して本剤群で少なかった。夜間低血糖の患者あたりの年間発現件数はインスリン デテミル群と比較して本剤群で少なかった。

有害事象及びその他の安全性評価項目に群間で明らかな違いは認められなかった。

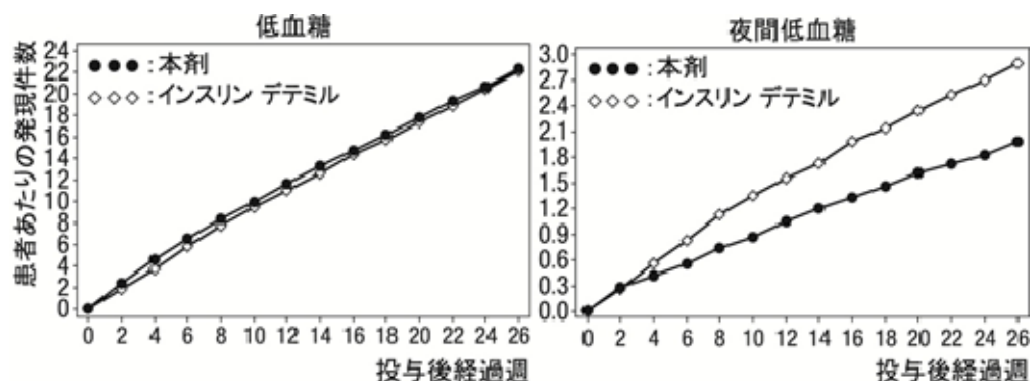
	本剤 (n=302)		インスリン デテミル (n=153)		差(本剤-インスリン デテミル) 推定値[95%信頼区間]
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
	変化量		変化量		
HbA1c (%)	7.98±1.0	7.25±1.0	7.99±0.9	7.35±0.9	-0.09 [-0.23;0.05]
	-0.73±0.9		-0.65±0.9		
FPG (mg/dL)	178.16±71.9	131.27±61.2	170.76±72.4	160.82±74.5	-29.84 [-42.64;-17.05]
	-46.80±87.8		-11.26±80.9		
低血糖の患者あたりの年間発現件数(件/人・年)及び低血糖を発現した患者の割合(%)					比(本剤/インスリン デテミル) 推定値[95%信頼区間]
低血糖	45.83 (93.0%)		45.69 (91.4%)		0.98 [0.80;1.20]
夜間低血糖	4.14 (58.5%)		5.93 (58.6%)		0.66 [0.49;0.88]

HbA1c及びFPG: Mean ± SD

HbA1c (%)の推移を以下に示す。



低血糖(左図)及び夜間低血糖(右図)の患者あたりの発現件数(平均累積関数)を以下に示す。



上記試験をさらに26週間延長して、長期安全性を検証した試験では、血糖コントロールが52週まで維持され、本剤投与後に予期しない安全性上の問題は認められなかった。

2) インスリン治療歴のない2型糖尿病患者における試験:本剤の1日1回投与と経口糖尿病薬との併用療法 (アジア共同試験; NN1250-3586)³⁾

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、スルホニル尿素薬、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。

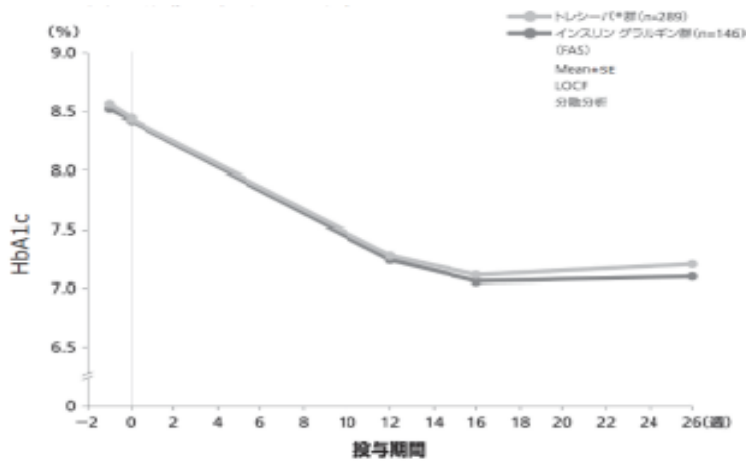
HbA1cを指標とした血糖コントロールについて、本剤のインスリン グラルギンに対する非劣性が検証された(非劣性マージン:0.4%)。群差の推定値は0.11%[-0.03;0.24]であった。FPGの低下量は両群で同様であった。朝食前血糖値(血糖自己測定)における被験者内変動(CV%)はインスリン グラルギンと比較して本剤群で統計的に有意に小さかった。

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(血糖値が56 mg/dL未満であった低血糖及び第三者による処置が必要な低血糖)及び夜間低血糖(0:01から5:59に発現した低血糖)の患者あたりの年間発現件数は、インスリン グラルギン群と比較して本剤群で少なく、低血糖及び夜間低血糖の発現件数の比(本剤/インスリン グラルギン)の推定値[95%信頼区間]は、それぞれ0.63[0.42;0.94]及び0.52[0.27;1.00]であった。有害事象及びその他の安全性評価項目に群間で明らかな違いは認められなかった。

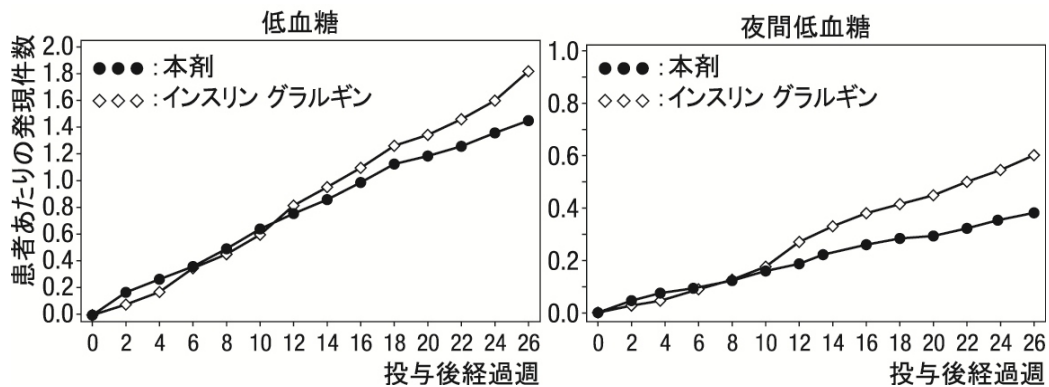
	本剤 (n=289)		インスリン グラルギン(n=146)		差(本剤-インスリン グラルギン) 推定値[95%信頼区間]
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
HbA1c (%)	8.45±0.8	7.21±0.7	8.46±0.8	7.10±0.8	0.11 [-0.03;0.24]
	-1.24±0.9		-1.35±0.9		
FPG (mg/dL)	152.01±37.4	99.90±29.7	155.53±34.8	101.81±27.9	-1.57 [-7.31;4.18]
	-51.97±44.7		-53.45±41.1		
	低血糖の患者あたりの年間発現件数(件/人・年)及び低血糖を発現した患者の割合(%)				比(本剤/インスリン グラルギン) 推定値[95%信頼区間]
低血糖	2.98 (50.0%)		3.70 (53.4%)		0.82 [0.60;1.11]
夜間低血糖	0.78 (20.4%)		1.24 (24.0%)		0.62 [0.38;1.04]

HbA1c及びFPG: Mean ± SD

HbA1c(%)の推移を以下に示す。



低血糖(左図)及び夜間低血糖(右図)の患者あたりの発現件数(平均累積関数)を以下に示す。



3) 注射のタイミングの検討

3)-1 インスリンによる治療を受けている日本人2型糖尿病患者における試験(NN1250-4060)⁴⁾

経口血糖降下薬の併用又は非併用下で持効型インスリンによる治療を受けている2型糖尿病患者458例[本剤の注射時刻を変更可能な群(変更可能群):229例、本剤を固定時刻に注射する群(固定時刻群):229例]を対象とし、26週間投与試験を実施した。変更可能群では、毎日ほぼ同じ時刻に注射すべきであるが、必要な場合は、合意した注射時刻から±8時間の範囲で注射時刻を変更してもよいこととした。固定時刻群では、試験期間を通して本剤を毎日同じ時刻に注射することとした。

各投与群の全投与回数に対し、予定された注射時刻と実際の注射時刻の差が2時間以内であった割合は、変更可能群で87.3%、固定時刻群で97.0%、2~4時間以内の場合は、変更可能群で6.8%、固定時刻群で1.9%、4~8時間以内の場合は、変更可能群で5.4%、固定時刻群で1.0%であった。

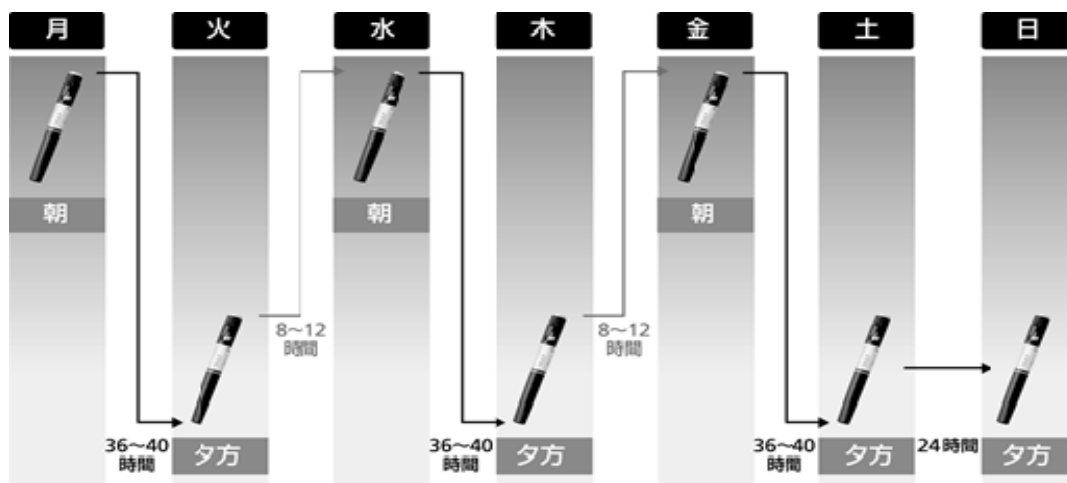
HbA1cを指標とした血糖コントロールについて、本剤の注射時刻を変更可能とした投与の本剤の固定時刻での投与に対する非劣性が検証された(非劣性マージン:0.4%)。群差の推定値は0.08%であった。FPGの低下量は両群で同様であった。確定低血糖及び確定夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数並びにそれらの発現した被験者の割合に、変更可能群と固定時刻群との間に明らかな違いは認められなかった。有害事象及びその他の安全性評価項目に群間で明らかな違いは認められなかった。

HbA1c (%)	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(変更可能ー固定) [95%信頼区間]
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
	変化量		変化量		
	7.8±0.6	7.3±0.9	7.8±0.6	7.2±0.8	0.08
	-0.54±0.76		-0.62±0.75		[-0.05;0.22]
FPG (mg/dL)	133.1±36.6	104.3±28.6	132.9±34.4	107.5±33.4	-3.20
	-28.8±39.0		-25.4±40.2		[-8.64;2.24]
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(変更可能ー固定) [95%信頼区間]
低血糖	4.25 (50.7 %)		3.27 (47.6 %)		1.33 [0.95;1.86]
夜間低血糖	0.69 (16.2 %)		0.51 (14.4 %)		1.25 [0.71;2.20]

HbA1c及びFPG: Mean±SD

3)-2 1型糖尿病及び2型糖尿病患者における試験(参考:海外臨床試験;NN1250-3770, NN1250-3668)^{5),6)}

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には、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(0:01から5:59に発現した低血糖)の発現に明らかな違いは認められなかった。

1型糖尿病患者

HbA1c (%)	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)	
	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)}	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

HbA1c (%)	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)	
	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)}	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)低血糖の患者あたりの年間発現件数(件/人・年)及び低血糖を発現した患者の割合(%)

4) 小児1型糖尿病患者における試験:Basal-Bolus療法(国際共同治験; NN1250-3561)⁷⁾

小児(1～18歳未満)1型糖尿病患者350例[本剤群:174例(日本人:23例)、インスリン デテムル群:176例(日本人:32例)]を対象とし、26週間投与試験を実施した。前治療のインスリン療法からインスリン アスパルト(Bolusインスリン)と本剤又はインスリン デテムルを用いた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 デテム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 デテムル群では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 デテムルの投与量は、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 デテム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 デテムル群では上昇した。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 デテムル群と比較して本剤群で多い傾向がみられた。ケトosis(1.5mmol/L超)を伴う高血糖(250mg/dL超)はインスリン デテム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 デテムル)は0.36(95%信頼区間[0.17;0.76])であった。有害事象及びその他の安全性評価項目について、本剤群で安全性上の問題は認められなかった。抗体発現はわずかにみられたが、臨床的な影響はなかった。

26週	本剤 (n=174)		インスリン デテムル (n=176)		差(本剤-インスリン デテムル) 推定値[95%信頼区間]
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
	変化量		変化量		
HbA1c (%)	8.2±1.1	8.0±1.1	8.0±1.1	7.7±1.0	0.15 [-0.03;0.32]
FPG (mg/dL)	162.1±94.4	150.3±85.6	151.0±87.7	159.8±125.4	-7.59 [-29.74;14.56]
	-12.1±108.0		9.0±150.8		
低血糖の患者あたりの年間発現件数(件/人・年)及び低血糖を発現した患者の割合(%)					比(本剤/インスリン デテムル) 推定値[95%信頼区間]
低血糖 ^{注1)}	58.1 (97.1%)		55.8 (92.0%)		1.13 [0.90;1.41]
夜間低血糖	6.0 (63.8%)		7.1 (61.7%)		0.96 [0.70;1.34]

HbA1c及びFPG:Mean±SD

注1)血糖値が56mg/dL未満であった低血糖及び重大な低血糖(ISPADの定義による;小児に異常な精神状態がみられて自身による処置が不可能であった場合、又は半意識状態あるいは無意識状態又は痙攣の有無に関わらず昏睡状態であり、注射による処置を必要とする場合)と定義した。

上記試験をさらに26週間延長して、長期安全性を検討した。延長期間においても本剤群のHbA1cの低下は維持された。投与後52週のHbA1cの低下量は両群で同様であり、群差の推定値は-0.01%(95%信頼区間 [-0.20;0.19])であった。延長期間中、本剤投与後に予期しない安全性上の問題は認められなかった。

本剤群の試験開始前及び試験期間中のインスリン投与量は以下のとおりであった。

	前治療	切り替え時	投与後 26 週	投与後 52 週
Basal インスリン投与量(単位/kg)				
n	171	173	174	174
Mean±SD	0.40±0.20	0.37±0.17	0.37±0.16	0.38±0.14
Min;Max	0.02;1.13	0.02;1.04	0.08;1.01	0.08;0.92
5%点;95%点	0.12;0.75	0.12;0.65	0.15;0.66	0.18;0.65
1 日総インスリン投与量(単位/kg)				
n	174	174	174	174
Mean±SD	0.88±0.38	0.87±0.30	0.92±0.32	0.93±0.30
Min;Max	0.04;2.54	0.14;1.73	0.24;2.11	0.24;2.06
5%点;95%点	0.33;1.49	0.45;1.45	0.50;1.55	0.55;1.53

5) 低血糖に関するメタアナリシス⁸⁾

日本人2型糖尿病患者が参加したアジア共同治験を含む7試験(26～52週間投与試験)を対象とした、事前に計画したメタアナリシスにおいて、1型及び2型糖尿病患者で報告された低血糖の評価を行った。本解析には計4320例(曝露期間:3142.1人・年)が含まれ、低血糖の発現について本剤群及びインスリン グラルギン群で比較検討した。

その結果、本剤の投与により低血糖の発現リスクが高くなることなく、FPGの低下が認められた。

維持期間(投与後16週以降)において、この結果はより明確になり、本剤の1日1回投与は、インスリン グラルギンの1日1回投与に比較して低血糖の発現リスクはより低くなること示唆された。

患者あたりの年間発現件数の比 (本剤/インスリン グラルギン)の推定値	低血糖	夜間低血糖
1型及び2型糖尿病患者(併合)	0.91*	0.74*
維持期間**	0.84*	0.68*
高齢者(65歳以上)	0.82	0.65*
1型糖尿病患者	1.10	0.83
維持期間**	1.02	0.75*
2型糖尿病患者	0.83*	0.68*
維持期間**	0.75*	0.62*
インスリン治療歴のない患者を対象としたBasalインスリン単独療法	0.83*	0.64*

* 95%信頼区間に基づき統計的有意差あり **投与後16週以降の低血糖

(3) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験(NN5401-1788)⁹⁾

32例の健康日本人成人男性に本剤0.3、0.6及び1.2単位/kg又はプラセボを単回皮下投与した。

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

2) 反復投与試験(NN5401-1790)¹⁰⁾

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

3) 1型糖尿病患者における薬力学的作用(NN1250-1996)¹³⁾

「VII. 薬物動態に関する項目 1. (3) 1) 日本人1型糖尿病患者における薬物動態及び薬力学的プロファイル」を参照のこと。

(4) 探索的試験 (NN1250-3569)¹¹⁾

目的:インスリン アスパルトを用いたBasal-Bolus療法における本剤(1日1回投与)及びインスリン デテムル(1日1回投与)の安全性(特に低血糖)を検討

対象:Basal-Bolus療法を実施中の日本人1型糖尿病患者

本剤及びインスリン デテムルは1日1回就寝前に投与された。最適な治療のため及び治験実施施設間で統一化を図るために、本剤及びインスリン デテムルの投与には投与量調節アルゴリズムを使用した。

Basalインスリンの開始時用量は、前治療のBasalインスリン(インスリン グラルギン又はNPHインスリン)の1日1回投与を行っていた被験者は、本剤及びインスリン デテムルに切り替える際に1対1での用量切り替えを行った。

方法:多施設共同、非盲検(6週間)による、無作為割り付け、並行群間比較試験

結果:Basalインスリン投与量は本剤投与群で治験開始後わずかに増加した(2.3単位)。インスリン デテムル投与群ではBasalインスリン投与量は、投与期間中に同じ投与量レベルを維持した。Bolusインスリン投与量は、両投与群で投与期間中に同じ投与量レベルを維持した。結果として、1日総インスリン投与量は、本剤投与群においては治験開始後わずかに増加し(1.8単位)、インスリン デテムル 投与群においては投与期間中同じレベルを維持した。

切り替え後の最初の1週における低血糖の患者あたりの年間発現件数(件/人・年)は、インスリン デテムル投与群と比較して本剤投与群において少なかった(それぞれ約49件/人・年、約85件/人・年)。すべての低血糖の患者あたりの年間発現件数(件/人・年)は、本剤投与群で約75件/人・年、インスリン デテムル投与群で約89件/人・年と同様であった。

すべての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。夜間低血糖(23:00から5:59に発現した低血糖)の患者あたりの年間発現件数は、インスリン デテムル群と比較して本剤群で少なかった。両群とも重大な低血糖は報告されなかった。本剤の全般的な安全性プロファイルはインスリン デテムルと同様であり、臨床的に重大な安全性に関する問題は認められなかった。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

「3. 臨床成績 (2) 臨床効果」の項を参照のこと。

3) 安全性試験

「3. 臨床成績 (2) 臨床効果」の項を参照のこと。

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

インスリン製剤

広義にはその他の糖尿病用薬(スルホニルウレア系薬剤等)

注意: 関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹²⁾

Step 1



インスリン デグルデクは、製剤中で2つのヘキサマーから成る安定した可溶性ダイヘキサマーとして存在しています。皮下投与後、可溶性の長く安定したマルチヘキサマーを形成し、一時的に注射部の皮下組織にとどまります。

Step 2



マルチヘキサマーからモノマーが徐々に解離するため、ゆっくりかつ持続的に循環血中に移行します。このメカニズムによりインスリン デグルデクは長い作用の持続化を実現します。

Step 3



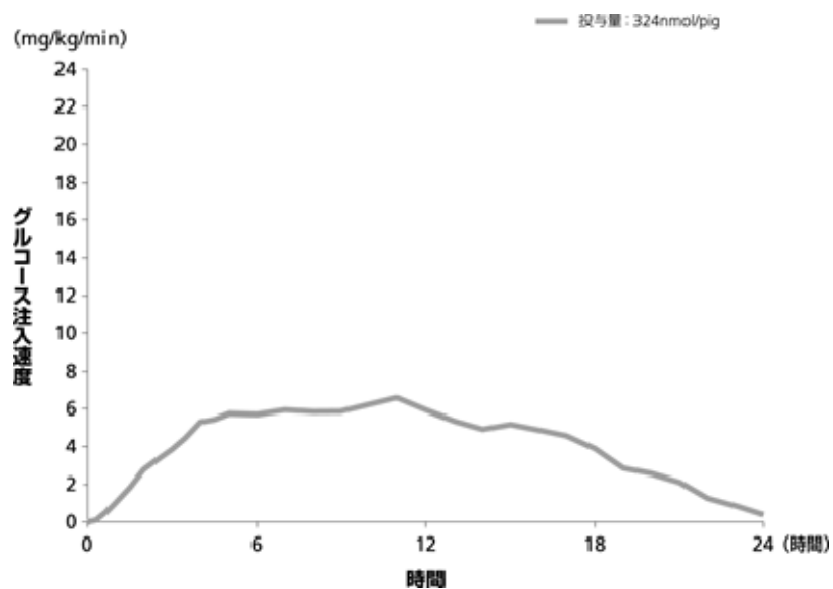
循環血中では、アルブミンと結合し、標的組織へと移行します。このアルブミンとの結合もまた程度としてはやや小さいものの、作用の持続に寄与しています。標的組織では、モノマーはアルブミンから解離し、インスリン受容体と結合します。これにより、グルコースの取り込みと利用を促進する効果をもたらします。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 糖代謝作用

<ブタクランプ試験>

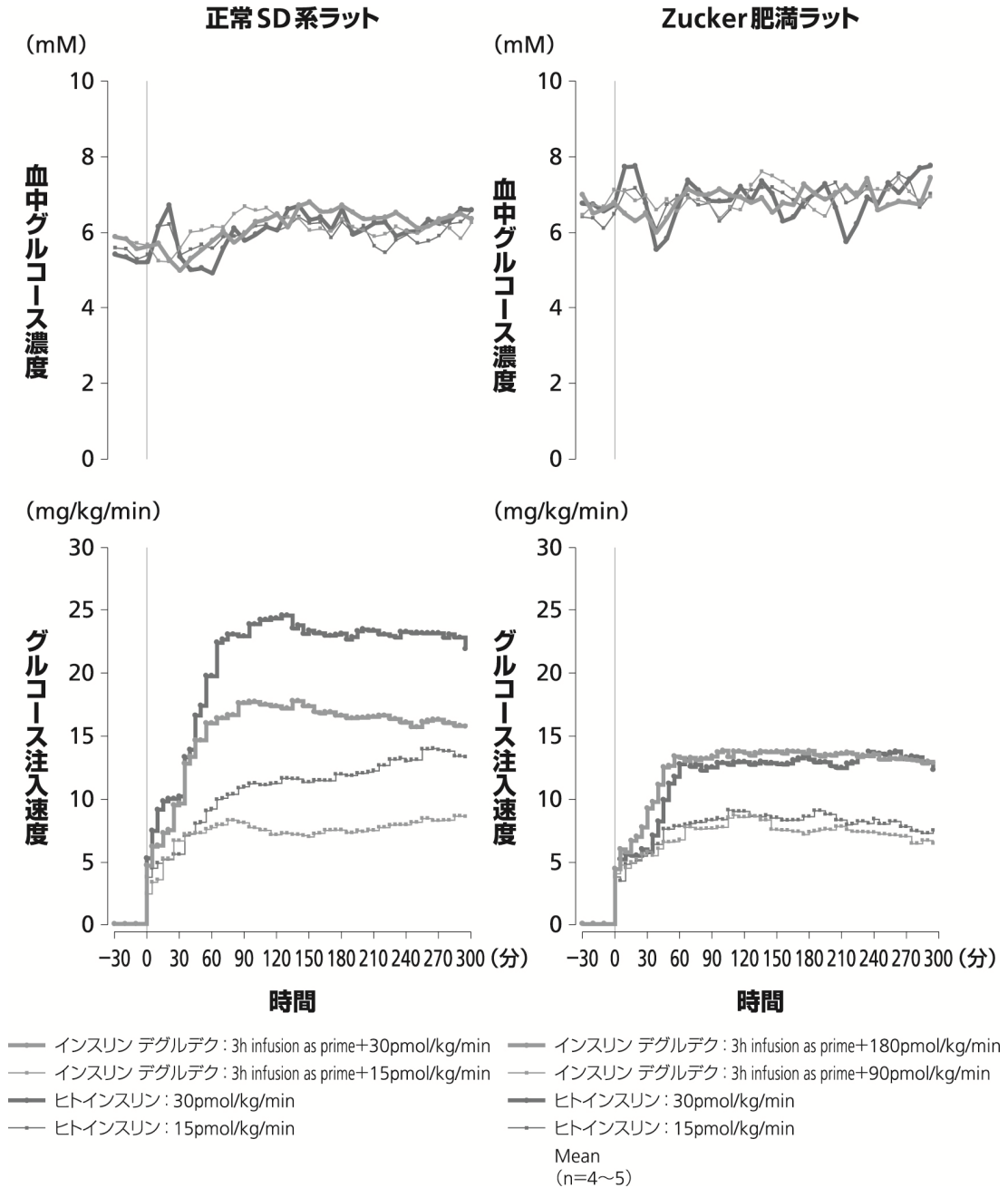
ブタの正常グルコースクランプ試験でインスリン デグルデクの皮下投与(324nmol/pig)により、インスリン デグルデクの作用プロファイル[グルコース注入速度(GIR)]は平坦でより持続性であり、インスリン デグルデクのBasalインスリンとしての特性が確認された。



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

<ラットクランプ試験>

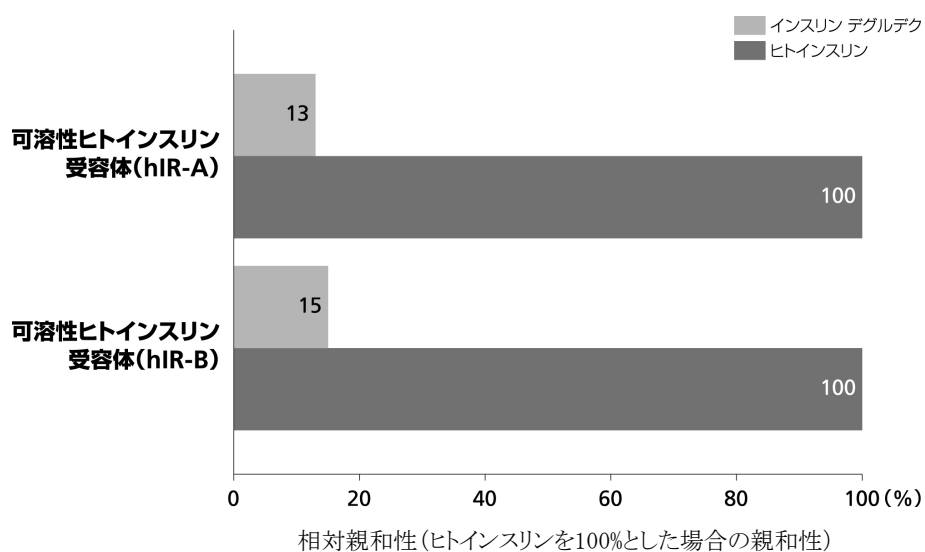
覚醒ラット(正常SD系ラット及びZucker肥満ラット)のインスリン負荷ー正常グルコースクランプ試験において、血漿中グルコース濃度(PG)及びグルコース注入速度(GIR)を指標としてインスリン デグルデクの効力を評価した。インスリン デグルデクとのモル当たりの効力比は、正常ラットではヒトインスリンの65%、Zucker肥満ラットではヒトインスリンの47%であった。



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

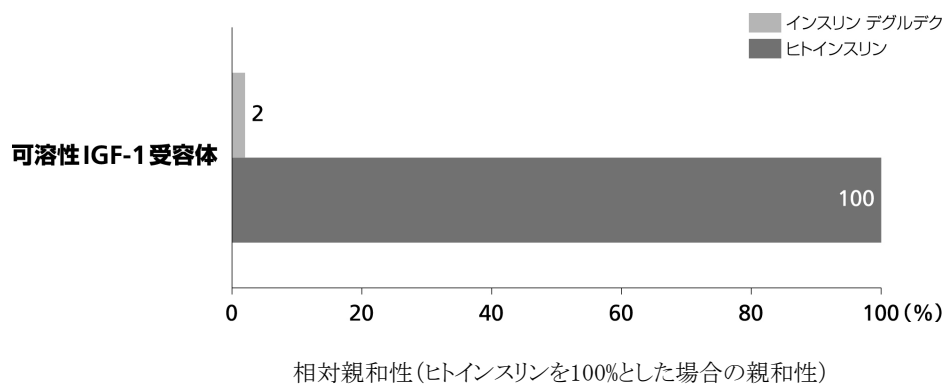
2) ヒトインスリン受容体親和性

可溶性ヒトインスリン受容体(hIR-AおよびhIR-B)を用いて本剤のインスリン受容体親和性を検討した結果、インスリン デグルデクのヒトインスリン受容体親和性は、ヒトインスリンの13%および15%であった。



3) ヒトIGF-I受容体親和性

可溶性ヒトIGF-1受容体を用いて本剤のヒトIGF-1受容体親和性を検討した結果、インスリン デグルデクのヒトIGF-1受容体親和性は、ヒトインスリンの2%であった。



<参考>

4) 細胞増殖誘発能

インスリン受容体およびIGF-1受容体を発現する腫瘍細胞および非腫瘍細胞を用いてインスリン デグルデクの細胞増反応を検討した。インスリン デグルデクの細胞増殖誘発能の範囲は、代謝能の範囲と非常に類似していた。インスリン デグルデクの細胞増殖誘発能/代謝能比はヒトインスリンと同様であり、インスリン デグルデクの代謝作用と細胞増殖作用のバランスはヒトインスリンと変わることなく類似していることが確認された。

インスリン デグルデクの代謝能及び細胞増殖誘発能

アッセイ	ヒト血清 アルブミン(%)	評価項目	ヒトインスリンに対する相対効力の範囲 (%)
代謝能			
L6-hIR 細胞 ^{注1)}	0.1 ^{注5)}	グリコーゲン合成	8~12
MCF-7 細胞 ^{注2)}	0	グリコーゲン合成	
細胞増殖誘発能			
L6-hIR 細胞 ^{注1)}	0	DNA 合成	5~10
MCF-7 細胞 ^{注2)}	0	DNA 合成	
COLO-205 細胞 ^{注3)}	0	DNA 合成	
HMEC 細胞 ^{注4)}	0	DNA 合成	

注1) L6-hIR 細胞(遺伝子組換えによりヒトインスリン受容体を過剰発現させたラット L6 筋芽細胞株):ラットの IGF-1 受容体発現レベルは低く、ヒトインスリンの細胞増殖作用に対してヒトインスリン受容体を介して反応する。

注2) MCF-7 細胞(ヒト乳腺腺がん細胞株):ヒトインスリンの細胞増殖作用に対して高い反応性を示す。

注3) COLO-205 細胞(ヒト大腸腺がん細胞株):正常細胞レベルのヒトのインスリン受容体及び IGF-1 受容体を発現しており、インスリンはこの細胞の増殖反応を促進する。

注4) HMEC 細胞(ヒト乳腺上皮細胞):正常細胞レベルのヒトインスリン受容体と比較的高いレベルのヒト IGF-1 受容体を発現している。

注5) L6-hIR 細胞の代謝能は 0.1%ヒト血清アルブミン存在下でのみ検討された。

(3) 作用発現時間・持続時間

「VII. 薬物動態に関する項目 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照のこと。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

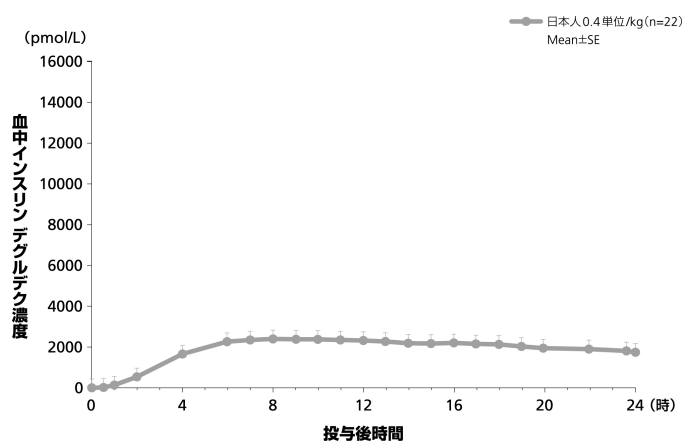
「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照のこと

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

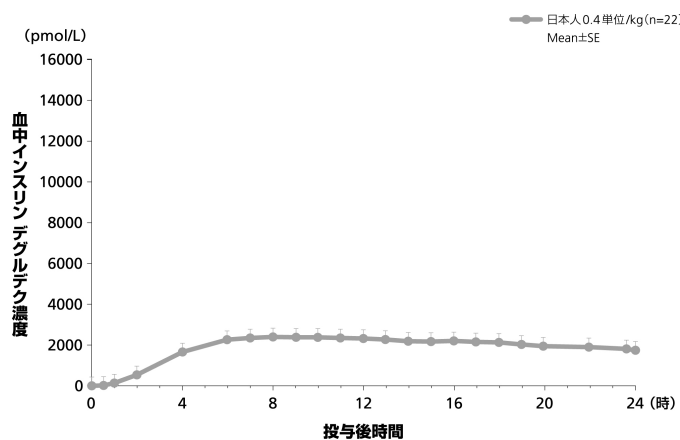
1) 日本人1型糖尿病患者における薬物動態及び薬力学的プロファイル (NN1250-1996)¹³⁾

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(26時間グルコースクランプ)。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。

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_{0-12h}, SSとAUC_τ, 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。



日本人1型糖尿病患者の定常状態における24時間平均血中インスリン デグルデク濃度推移プロファイル

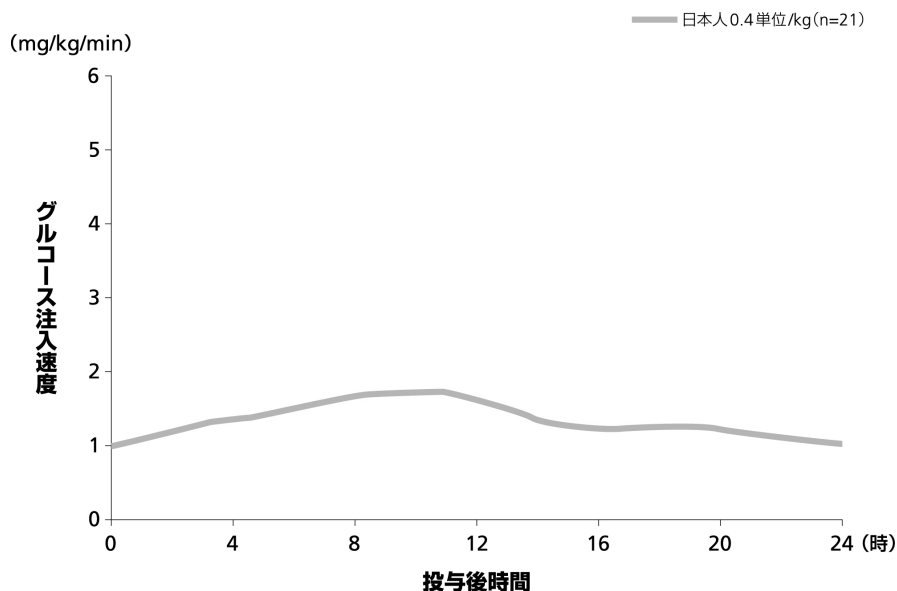


日本人初回投与後の24時間血中インスリン デグルデク濃度推移

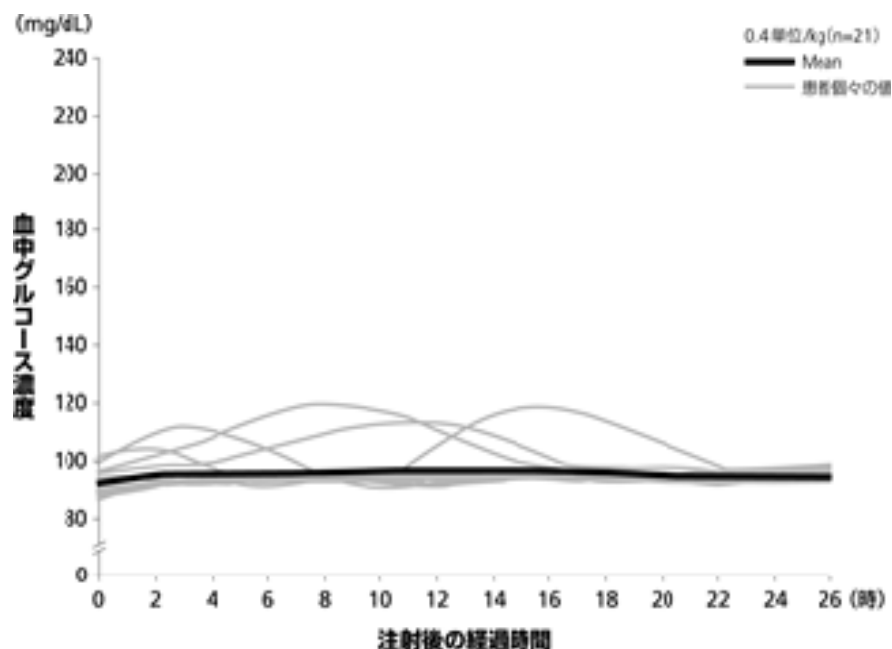
定常状態(1日1回6日間投与後)における本剤の24時間平均グルコース注入速度(グルコースランプにおけるGIR)推移プロファイルから、本剤の血糖降下作用は一定であり、平坦で安定していることが示された。

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(AUCGIR,0-12h,SSとAUCGIR,τ,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。



日本人1型糖尿病患者の定常状態における24時間平均グルコース注入速度推移プロファイル

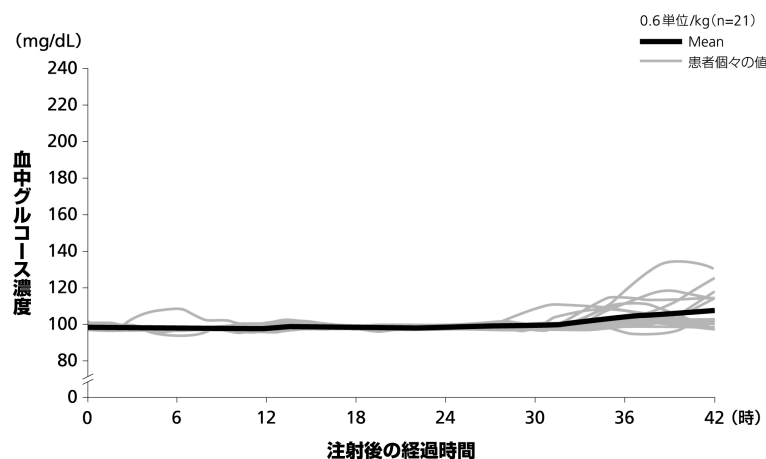


日本人1型糖尿病患者における血中グルコース濃度推移プロファイル

2) 1型糖尿病患者における作用持続時間 (海外臨床試験; NN1250-1993)¹⁴⁾

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。



コーカシアン1型糖尿病患者における血中グルコース濃度プロファイル(0.6単位/kg)

3) 1型糖尿病患者における血糖降下作用の個体内変動 (海外臨床試験; NN1250-1991)¹⁵⁾

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(AUCGIR, τ , 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(AUCGIR, 2-24h, 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) 高齢者における薬物動態 (外国人データ; NN1250-1994)¹⁶⁾

若年(19~34歳:平均年齢27.1歳)及び高齢(65~78歳:平均年齢67.8歳)の1型糖尿病患者に本剤0.4単位/kgを1日1回6日間投与し、定常状態における本剤の薬物動態を評価した。本剤の平坦で安定した薬物動態プロファイルは高齢者においても認められ、若年者及び高齢者の薬物動態プロファイルに違いは認められなかった。

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

高齢者n=13、若年者n=13

5) 小児における薬物動態 (外国人データ; NN1250-1995)¹⁷⁾

小児(8~11歳:平均年齢10.3歳)、青年期(12~17歳:平均年齢14.3歳)及び成人(18~57歳:平均年齢25.6歳)の1型糖尿病患者に本剤0.4単位/kgを単回投与した。本剤の薬物動態プロファイルの特性は小児及び青年期の患者においても認められた。総曝露量は成人患者より小児及び青年期患者において大きかった。

年齢層	AUC _{0-∞} , 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

6) 腎機能障害患者における薬物動態(外国人データ;NN1250-1990)¹⁸⁾

腎機能障害の程度の異なる患者[クレアチニンクリアランス(mL/min)に基づく分類。軽度(50以上80以下)、中等度(30以上50未満)、重度(30未満)、末期(血液透析を必要とする患者)、各群6例]に本剤0.4単位/kgを単回投与し、薬物動態を比較した。腎機能障害患者と健康成人の本剤の薬物動態プロファイルに違いは認められなかった。

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

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

正常 n=6、軽度 n=6、中等度 n=6、重度 n=6、末期 n=6

7) 肝機能障害患者における薬物動態(外国人データ;NN1250-1989)¹⁹⁾

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

	AUC _{0-120h} ,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

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7. 相互作用」の項を参照のこと。

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

アジア人2型糖尿病を対象とした試験(NN1250-3586)3)において、本剤の母集団薬物動態解析を実施した結果、定常状態における本剤の総曝露量はアジア地域の異なる民族間で同様であることが確認された。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

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

3. 吸収

(1) 投与部位別薬物動態 (外国人データ;NN1250-1992²⁰)

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

(2) 反復投与(ラット、イヌ、ブタ)

<参考>

インスリン デグルデクの皮下注射部位からの吸収は良好で、ラット、イヌおよびブタでの生物学的利用率は60%を超えた。インスリン デグルデクの薬物動態は用量比例的であり、経時的な変化および性差は認められなかった。循環血中への累積は低く、1日1回の投与レジメおよび各動物種でみられた終末相t_{1/2}からの予想と同程度であった。ラットを用いた試験ならびに他の動物種での試験では、概して累積は認められなかった。なお、ヒトの累積率は約2倍と算出されており、ヒトでみられる比較的長い半減期(25時間)13)と投与間隔(24時間)と一致するものであった。

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

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

<参考>

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

(3) 乳汁への移行性

<参考>

[3H]-インスリン デグルデク25nmol/kgを授乳期ラットに単回皮下投与したところ、乳汁中に放射能が検出されたが、乳汁中放射能濃度は血漿中より低く、乳汁/血漿濃度比は0.07(投与後1時間目)から0.67(投与後8時間目)の範囲であった。インスリン デグルデクの血漿中曝露量(AUC_{0-8h})は乳汁中曝露量の約3倍高かった。HPLC分析の結果、投与後1～8時間までの乳汁中に、インスリン デグルデク未変化体、2種の代謝物、及びトリチウム水(3H₂O)から成る4種の放射能成分が検出され

た。曝露量換算(AUC_{0-8h})では、トリチウム水が乳汁中主要な成分(46%)であり、次いでインスリン デグルデク未変化体(26%)と2種の代謝物(それぞれ26%及び2%)の順であった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

<参考>

[3H]-インスリン デグルデク25nmol/kgをラットに単回皮下投与したところ、各組織中の放射能の最高値は投与後2～5時間後に得られた。腎及び肝(組織/血漿比:>1)、次いで血漿、歯髄及び肺に最も高い放射能が検出された。他の組織の大部分では組織/血漿中濃度比は<0.2と低かった。以上から、吸収されたインスリン デグルデクの相当部分が血漿蛋白質に結合しており、続いて消失に関わる主要な器官である腎及び肝に受容体を介して取り込まれると考えられた。[125I]-インスリン デグルデク6nmol/kgをラットに単回静脈内投与したときも、同様の結果が認められた。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

<参考>

非臨床試験の結果からは、インスリン デグルデクとヒトインスリンの代謝経路は同じであると考えられた。インスリン デグルデクはヒトインスリンと同様に主として受容体を介した細胞内取り込み後に細胞内で分解されることが示唆された。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

<参考>

ラットにおける主な排泄経路は尿中であった。

(2) 排泄率

<参考>

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

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 低血糖症状を呈している患者[11.1.1参照]

(解説)

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

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者に対しては重篤な過敏症症状が発現する可能性が考えられるため、投与を避ける必要がある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

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

(解説)

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

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

(解説)

低血糖を起こすと、集中力低下、精神障害、意識障害、痙攣、昏睡等の症状があらわれることがある。

高所作業、自動車の運転等の作業中に低血糖が発生した場合、事故につながるおそれがあるので注意すること。

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

(解説)

インスリン治療中の糖尿病患者において、インスリンアレルギー、肝へのグリコーゲンの蓄積等による、肝機能異常があらわれることがある²¹⁾。

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

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

(解説)

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

8.5 本剤の自己注射にあたっては以下の点に留意すること。

- ・投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
- ・全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。

〈トレシーバ注[®] フレックスタッチ[®]〉

- ・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。

〈トレシーバ注[®] ペンフィル[®]〉

- ・専用のインスリンペン型注入器の取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

(解説)

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

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

(解説)

インスリン製剤間の取り違い防止のための注意である。毎回注射する前に本剤のラベル等を確認するよう、指導すること。(「X. 管理的事項に関する項目 4. 薬剤取扱い上の注意点」の項参照。)

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

- ・本剤の注射箇所は、少なくとも前回の注射箇所から2～3cm離すこと。[14. 1. 2参照]
- ・注射箇所の腫瘍や硬結が認められた場合には、当該箇所への投与を避けること。

(解説)

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

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

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

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

(解説)

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

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 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。

(解説)

外科手術に際し、糖尿病患者では糖、蛋白、脂質代謝異常とともに侵襲に対する生体反応が重なり、しかも全身的な血管性病変に基づく臓器障害も併存することがあるため、常にこれらの併存病変や合併症の存在を念頭においた管理が必要となる。術前、術中、術後にわたりインスリンを用いた適切な血糖管理を行いつつ、高カロリー輸液等により手術侵襲と全身状態の回復・維持に必要なエネルギー投与を行うことが重要である。特に術前インスリン治療例では、術後は外科的侵襲のため同じブドウ糖投与量であってもインスリン必要量が増加するといわれている。なお、糖尿病患者においては、手術侵襲、肺炎や腹腔内膿瘍等の感染、高カロリー輸液等を契機として糖尿病性昏睡等の術後合併症を発生しやすいための確な血糖管理が必要である。

また外傷等のストレスによりストレスホルモン(コルチゾール、グルカゴン等)が分泌され、血糖を上昇させることが知られている。感染症で食事が摂れない場合でもストレスホルモンの上昇により糖新生が促進され、また発熱によりインスリン抵抗性が増すために高血糖傾向となる。さらに、脂肪分解も促進されケトosisとなることがある。したがってインスリンを中断してはならず、水分を十分に補給しながら的確な血糖管理が必要である。

9.1.2 低血糖を起こすおそれがある以下の患者又は状態

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

[8.1、11.1.1参照]

(解説)

・脳下垂体前葉から分泌される副腎皮質刺激ホルモンや成長ホルモン、副腎皮質から分泌されるコルチゾールなどに血糖を上昇させる作用があるため、これらの分泌不全により低血糖が起こりやすくなる。

・下痢、嘔吐のような急性疾患の場合、食事摂取量の減少により低血糖が起こりやすくなる。

・食事摂取量の減少や食事時間の遅れは、相対的なインスリンの過剰をもたらす、低血糖を起こすおそれがある。

・筋肉での糖利用が肝臓からの糖放出を上回ると、低血糖を起こすおそれがある。

・アルコールの過度の摂取は単独でも低血糖を引き起こし、また低血糖の回復を遷延させることもある。アルコールは肝臓におけるグリコーゲン生成及び糖新生を抑制する作用がある。一方、アルコールはカテコールアミンの血中濃度を上昇させ、肝臓のグリコーゲン分解を促進する。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者

低血糖を起こすおそれがある。[11.1.1参照]

(解説)

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

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者

低血糖を起こすおそれがある。[11.1.1参照]

(解説)

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

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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

(解説)

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

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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

(解説)

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

(7) 小児等

9.7 小児等

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増加する。

(解説)

小児のインスリン必要量は年齢、体重、思春期の状態、糖尿病の罹病期間及び段階、注射部位の状態、栄養摂取量及びその組成、運動のパターン、毎日の行動、血糖モニタリングの結果及び糖化ヘモグロビン、併発疾患などの多数の因子に影響される²²⁾ことから、個々の患者の状態に応じて投与量の調節を行うこと。

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

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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

(解説)

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

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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

(解説)

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

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

(解説)

うつ病患者6名、スルホニルウレア系薬剤(SU剤)で治療中の糖尿病患者5名にMAO阻害剤を投与したところ、インスリン感受性を亢進させたとの報告がある²³⁾。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩 等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること [11.1.1参照]。	機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。

(解説)

ノルトリプチリンとクロルプロパミドとの併用及びドキセピンとトラザミドの併用による低血糖の発現が報告されている²⁴⁾。またイミプラミン単独での低血糖の発現も報告されている²⁵⁾。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること [11. 1. 1参照]。	糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。

(解説)

大量のサリチル酸系薬剤投与では、その血糖降下作用によりインスリンの作用が増強される可能性がある。一般的な鎮痛目的での少量のサリチル酸系薬剤投与ではインスリン作用に与える影響は軽微だと考えられるが、経静脈的に多量に投与する場合は血糖値に対する注意が必要である²⁶⁾。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること [11. 1. 1参照]。	インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。

(解説)

インスリン及びカルブタミド投与中の糖尿病患者にシクロホスファミドを投与したところ急激な低血糖がみられたとの報告がある²⁷⁾。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること [11. 1. 1参照]。	アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。

(解説)

低血糖では頻脈、動悸、発汗、不安、低体温、飢餓感、振戦、収縮期血圧上昇、拡張期血圧低下等の症状が出現するが、β-遮断剤はこれらの随伴症状を隠蔽することがある。例えばプロプラノロールはこのうち頻脈、動悸の発現を抑制する。β1選択性、非選択性に関わらずβ-遮断剤は発汗をむしろ増強するとの報告もある一方、振戦、飢餓感、不安等の症状には影響しないといわれている。β-遮断剤により血糖の回復が遅れ、低血糖が遷延したとの報告が多くみられる。また低血糖で出現する反応性高血圧の程度もβ-遮断剤服用患者では増強され、この作用は非選択性β-遮断剤の方がβ1-選択性β-遮断剤より強いとされている²⁶⁾。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること[11. 1. 1参照]。	機序不明

(解説)

動物実験(ラット)において、高用量のワルファリンは血漿グルコース及びインスリン濃度をわずかに上昇させたが、膵β細胞からのインスリン分泌に対する直接作用ははっきりと認められなかったとの報告がある²⁸⁾。

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

(解説)

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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ベザフィブラート	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること[11.1.1参照]。	インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。

(解説)

ベザフィブラートとインスリンの併用により、低血糖症状が発現する可能性がある²⁹⁾。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サルファ剤	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること[11.1.1参照]。	膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。

(解説)

SU剤はサルファ剤が血糖値を下げることから誘導された薬剤である。ST合剤(スルファメトキサゾールとトリメプリムの配合剤)による低血糖の発現が報告されており³⁰⁾、サルファ剤が低血糖を起こす機序はSU剤と同様に膵インスリン分泌を増加するためと考えられている。低血糖を起こすリスクとして、腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が挙げられるとの報告があり³⁰⁾、サルファ剤の使用上の注意にも化学構造の類似しているSU剤との併用によりこれらの血糖降下作用を増強する旨の記載がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シベンズリンコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩水和物	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること[11.1.1参照]。	インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。

(解説)

シベンゾリンやジソピラミドの使用により低血糖を発現したとの報告がある。これらの薬剤は、動物実験においてATP感受性K⁺チャンネルをブロックし、インスリン分泌を促進することが認められている³¹⁾。特に高齢者や腎機能の低下した患者では、これらの抗不整脈薬が体内に蓄積し、低血糖を助長するとの報告がある³²⁾³³⁾。

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
*	チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。

(解説)

高血圧を合併している糖尿病患者にチアジド系利尿剤を投与すると低カリウム血症を起こし、インスリン分泌が低下することが報告されている³⁴⁾。これらチアジド系利尿剤の影響は軽症からインスリン治療患者までみられることから、チアジド系利尿剤の使用時、原因不明の血糖コントロール不良になった場合は特に低カリウム血症の有無を評価し、カリウムの補充又はカリウム保持作用のあるアルドステロン拮抗薬の併用等を考慮すること。

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

(解説)

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

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

(解説)

アドレナリンは末梢でのグルコースの取り込み抑制、肝での糖新生を促進し、血糖値を上昇させると考えられている。また、インスリン分泌抑制作用も考えられる³⁵⁾。

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

(解説)

血糖ホメオスタシスに関わるインスリン拮抗ホルモンのひとつである。

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

(解説)

血糖ホメオスタシスに関わるインスリン拮抗ホルモンのひとつである。甲状腺機能亢進症患者では、比較的高率に耐糖能異常が認められる。また健康な人への甲状腺ホルモン投与は肝での糖新生を増加させ³⁶⁾、インスリン非依存型糖尿病患者における肝の糖新生も甲状腺ホルモン投与によって増加し、インスリンによる糖新生抑制作用は減弱する³⁷⁾などの報告がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
成長ホルモン ソマトロピン	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。

(解説)

血糖ホメオスタシスに関わるインスリン拮抗ホルモンのひとつである。

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

(解説)

卵胞ホルモンは耐糖能を低下させるといわれている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ニコチン酸	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。

(解説)

ニコチン酸は末梢インスリン感受性を低下させるため、耐糖能障害を起こすといわれている。健康な人ではインスリン分泌が増加するため耐糖能障害にまでは至らないが、 β 細胞の予備能が低下している患者や既に糖尿病である患者では、著明な高血糖と耐糖能の悪化を起こすといわれている³⁸⁾。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
濃グリセリン	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。

(解説)

糖尿病患者にグリセロールを投与したところ、高血糖を発現したとの報告がある³⁹⁾。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イソニアジド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。

(解説)

糖尿病を合併する結核患者にイソニアジド5mg/kgを投与したところ、インスリン投与量が増加し、イソニアジド投与前、併用3日、6日後の空腹時血糖値の平均はそれぞれ255mg/dL、357mg/dL、307mg/dLと上昇していたとの報告がある⁴⁰⁾。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ダナゾール	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	インスリン抵抗性を増強するおそれがある。

(解説)

患者6名にダナゾールを3カ月間投与したところ、慢性のグルカゴン過剰状態となり、末梢及び肝でのインスリン作用が減弱し、インスリン分泌が増加した⁴¹⁾、ダナゾールはグルコースに対する膵臓からのインスリンやグルカゴン分泌の感受性を増大させることから、インスリンやグルカゴンの過剰分泌を起こし、受容体のダウンレギュレーションによりダナゾール誘発性インスリン/グルカゴン抵抗性が起こる⁴²⁾などの報告がある。

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

(解説)

フェニトインの使用により高血糖や糖尿病性ケトアシドーシスを起こした症例が報告されている⁴³⁾⁴⁴⁾。*in vivo* の実験結果から膵β細胞におけるカルシウムの透過性を低下させ、これがインスリン分泌の低下を起こすものと考えられている⁴⁵⁾。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
* 蛋白同化ステロイド メテノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状 [11.1.1参照]、又は減弱による高血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明

(解説)

一部の糖尿病患者は蛋白同化ステロイド剤のみで血糖降下を起こすことがある³⁵⁾。
また蛋白同化ステロイド剤は経口血糖降下剤の代謝を抑制する可能性があるといわれている³⁵⁾。フェニルプロピオン酸ナンドロロン25mg/週を筋注されている20名とデカン酸ナンドロロン50mgを週3回筋注されている34名の糖尿病患者ではインスリン投与量を平均36% (平均11.7単位、4~56単位) 減量しなければならなかったとの報告がある⁴⁶⁾。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩 ランレオチド酢酸塩	血糖降下作用の増強による低血糖症状[11.1.1参照]、又は減弱による高血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。

(解説)

グリベンクラミドでコントロールされている糖尿病患者において、オクトレオチド投与前後で75gOGTTを施行したところ、オクトレオチド投与時には血糖値が高く、インスリンレベルは低くなったとの報告がある⁴⁷⁾。

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖 (頻度不明)

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

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

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

(解説)

成人及び小児1型糖尿病患者を対象とした製造販売後承認申請のために実施した臨床試験における重篤な低血糖の発現状況は(3) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧を参照のこと。

11.1.2 アナフィラキシーショック (頻度不明)

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

(解説)

トレシーバ[®]注の海外の臨床試験ではアナフィラキシー反応の報告がある。アレルギー反応は、局所性反応及び全身性反応が考えられ、アナフィラキシー反応を含む過敏症反応は、死に至ることもあるため設定した。

(2) その他の副作用

* 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	

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。

(解説)

本剤の日本人が参加した臨床試験でみられた臨床検査値異常を含む副作用発現頻度(「(3)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照)及び各国の添付文書を作成する際に基準としているCCDS(Company Core Data Sheet:企業中核データシート)をもとに設定した。CCDSに記載されている副作用で国内の臨床試験では報告のなかった副作用は「頻度不明」に記載している。令和2年5月19日付のインスリン製剤に対する厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知により、重要な基本的注意の8.7及び8.8で注意喚起を行った皮膚アミロイドーシスは、重篤な転帰に至る可能性や人体へ悪影響を及ぼす可能性は低いと考えられることから、注射部位の頻度不明に分類した。

(3) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

成人を対象とした臨床試験における安全性評価対象1098例(うち日本人725例)^{1)~4), 11), 13)}、小児⁷⁾を対象とした臨床試験における安全性評価対象174例(うち日本人23例)の副作用発現状況は以下のとおりであった。

1) 成人^{1)~4), 11), 13)}

①全症例

	評価症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率(%)		副作用発現件数
	1098 例	152 例	13.8%		229 件
副作用 MedDRA/J(Ver. 16. 1)					
SOC		PT	例数	発現症例率	件数
心臓障害		右脚ブロック	2	0.2%	2
心臓障害		心筋虚血	1	0.1%	1
心臓障害		動悸	2	0.2%	2
眼障害		白内障	2	0.2%	2
眼障害		糖尿病網膜症	27	2.5%	30
眼障害		黄斑症	1	0.1%	1
眼障害		後囊部混濁	1	0.1%	1
眼障害		網膜滲出物	1	0.1%	1
眼障害		網膜出血	2	0.2%	2
眼障害		網膜静脈閉塞	1	0.1%	1
胃腸障害		腹部膨満	1	0.1%	1
胃腸障害		腹痛	2	0.2%	2
胃腸障害		上部腹痛	1	0.1%	1
胃腸障害		虫垂障害	1	0.1%	1
胃腸障害		便秘	2	0.2%	2
胃腸障害		下痢	1	0.1%	1
胃腸障害		腸憩室	1	0.1%	1
胃腸障害		胃ポリープ	1	0.1%	1
胃腸障害		びらん性胃炎	1	0.1%	1
胃腸障害		胃酸過多	1	0.1%	1
胃腸障害		大腸ポリープ	1	0.1%	1
胃腸障害		悪心	2	0.2%	2
胃腸障害		膵嚢胞	1	0.1%	1
胃腸障害		嘔吐	1	0.1%	1
一般・全身障害および投与部位の状態		溺死	1	0.1%	1
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労	1	0.1%	1
一般・全身障害および投与部位の状態		空腹	1	0.1%	1
一般・全身障害および投与部位の状態		注射部位変色	1	0.1%	1
一般・全身障害および投与部位の状態		注射部位紅斑	1	0.1%	1
一般・全身障害および投与部位の状態		注射部位出血	1	0.1%	1
一般・全身障害および投与部位の状態		注射部位硬結	1	0.1%	1
一般・全身障害および投与部位の状態		注射部位結節	1	0.1%	1
一般・全身障害および投与部位の状態		注射部位疼痛	1	0.1%	1
一般・全身障害および投与部位の状態		注射部位そう痒感	2	0.2%	2
一般・全身障害および投与部位の状態		注射部位熱感	1	0.1%	1

一般・全身障害および投与部位の状態	局所腫脹	1	0.1%	1
一般・全身障害および投与部位の状態	非心臓性胸痛	1	0.1%	1
一般・全身障害および投与部位の状態	浮腫	1	0.1%	1
一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫	2	0.2%	3
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	1	0.1%	1
一般・全身障害および投与部位の状態	圧痛	1	0.1%	1
肝胆道系障害	胆嚢ポリープ	1	0.1%	1
肝胆道系障害	肝機能異常	2	0.2%	2
肝胆道系障害	脂肪肝	1	0.1%	1
感染症および寄生虫症	胃腸炎	2	0.2%	2
感染症および寄生虫症	単純ヘルペス	1	0.1%	1
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	2	0.2%	2
感染症および寄生虫症	歯周炎	1	0.1%	1
傷害、中毒および処置合併症	偶発的過量投与	1	0.1%	1
傷害、中毒および処置合併症	投薬過誤	1	0.1%	1
傷害、中毒および処置合併症	誤薬投与	2	0.2%	2
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	0.2%	2
臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	0.4%	4
臨床検査	血中クレアチニン増加	1	0.1%	1
臨床検査	血中尿素増加	1	0.1%	1
臨床検査	心電図PR短縮	1	0.1%	1
臨床検査	膝外分泌機能検査異常	1	0.1%	1
臨床検査	グリコヘモグロビン増加	1	0.1%	1
臨床検査	体重増加	15	1.4%	15
代謝および栄養障害	脂質異常症	1	0.1%	1
代謝および栄養障害	高コレステロール血症	1	0.1%	1
代謝および栄養障害	高血糖	3	0.3%	4
代謝および栄養障害	低血糖症	22	2.0%	33
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	2	0.2%	2
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	1	0.1%	1
筋骨格系および結合組織障害	筋痙縮	2	0.2%	2
筋骨格系および結合組織障害	筋攣縮	2	0.2%	2
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛	1	0.1%	1
筋骨格系および結合組織障害	神経障害性関節症	1	0.1%	1
筋骨格系および結合組織障害	変形性関節症	1	0.1%	1
筋骨格系および結合組織障害	腱鞘炎	1	0.1%	1
神経系障害	手根管症候群	1	0.1%	1
神経系障害	糖尿病性ニューロパチー	3	0.3%	3
神経系障害	浮動性めまい	4	0.4%	4
神経系障害	頭痛	8	0.7%	11
神経系障害	感覚鈍麻	1	0.1%	1
神経系障害	低血糖昏睡	4	0.4%	4
神経系障害	嗜眠	1	0.1%	1
神経系障害	低血糖性意識消失	15	1.4%	15
神経系障害	坐骨神経ニューロパチー	1	0.1%	1
神経系障害	振戦	1	0.1%	1
精神障害	睡眠障害	1	0.1%	1
腎および尿路障害	水腎症	1	0.1%	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	1	0.1%	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻出血	1	0.1%	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻閉	1	0.1%	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	口腔咽頭不快感	1	0.1%	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	口腔咽頭痛	1	0.1%	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	睡眠時無呼吸症候群	1	0.1%	1
皮膚および皮下組織障害	脱毛症	1	0.1%	1
皮膚および皮下組織障害	皮膚嚢腫	1	0.1%	1

皮膚および皮下組織障害	湿疹	1	0.1%	1
皮膚および皮下組織障害	脂肪肥大症	1	0.1%	1
皮膚および皮下組織障害	そう痒性皮膚疹	1	0.1%	1
皮膚および皮下組織障害	皮膚感作	1	0.1%	1
皮膚および皮下組織障害	皮膚線条	1	0.1%	1
血管障害	ほてり	1	0.1%	1
血管障害	高血圧	1	0.1%	1

②日本人

	調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率(%)	副作用発現件数
	725 例	93 例	12.8%	120 件
副作用 MedDRA/J(Ver.16.1)				
SOC	PT	例数	発現症例率	件数
心臓障害	右脚ブロック	2	0.3%	2
心臓障害	心筋虚血	1	0.1%	1
心臓障害	動悸	2	0.3%	2
眼障害	白内障	2	0.3%	2
眼障害	糖尿病網膜症	23	3.2%	24
眼障害	後嚢部混濁	1	0.1%	1
眼障害	網膜出血	2	0.3%	2
眼障害	網膜静脈閉塞	1	0.1%	1
胃腸障害	虫垂障害	1	0.1%	1
胃腸障害	便秘	2	0.3%	2
胃腸障害	下痢	1	0.1%	1
胃腸障害	腸憩室	1	0.1%	1
胃腸障害	胃ポリープ	1	0.1%	1
胃腸障害	びらん性胃炎	1	0.1%	1
胃腸障害	大腸ポリープ	1	0.1%	1
胃腸障害	膵嚢胞	1	0.1%	1
胃腸障害	嘔吐	1	0.1%	1
一般・全身障害および投与部位の状態	溺死	1	0.1%	1
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位紅斑	1	0.1%	1
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位出血	1	0.1%	1
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位硬結	1	0.1%	1
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位そう痒感	2	0.3%	2
一般・全身障害および投与部位の状態	局所腫脹	1	0.1%	1
一般・全身障害および投与部位の状態	非心臓性胸痛	1	0.1%	1
一般・全身障害および投与部位の状態	浮腫	1	0.1%	1
肝胆道系障害	胆嚢ポリープ	1	0.1%	1
肝胆道系障害	肝機能異常	2	0.3%	2
肝胆道系障害	脂肪肝	1	0.1%	1
感染症および寄生虫症	胃腸炎	1	0.1%	1
感染症および寄生虫症	単純ヘルペス	1	0.1%	1
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	2	0.3%	2
感染症および寄生虫症	歯周炎	1	0.1%	1
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	0.3%	2
臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	0.4%	3
臨床検査	血中クレアチニン増加	1	0.1%	1
臨床検査	血中尿素増加	1	0.1%	1
臨床検査	心電図PR短縮	1	0.1%	1
臨床検査	体重増加	14	1.9%	14
代謝および栄養障害	脂質異常症	1	0.1%	1
代謝および栄養障害	高コレステロール血症	1	0.1%	1
代謝および栄養障害	低血糖症	5	0.7%	5

筋骨格系および結合組織障害	関節痛	1	0.1%	1
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	1	0.1%	1
筋骨格系および結合組織障害	筋痙縮	1	0.1%	1
筋骨格系および結合組織障害	腱鞘炎	1	0.1%	1
神経系障害	糖尿病性ニューロパチー	3	0.4%	3
神経系障害	浮動性めまい	3	0.4%	3
神経系障害	頭痛	1	0.1%	1
神経系障害	感覚鈍麻	1	0.1%	1
神経系障害	低血糖昏睡	3	0.4%	3
神経系障害	低血糖性意識消失	4	0.6%	4
神経系障害	坐骨神経ニューロパチー	1	0.1%	1
腎および尿路障害	水腎症	1	0.1%	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻出血	1	0.1%	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	口腔咽頭不快感	1	0.1%	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	睡眠時無呼吸症候群	1	0.1%	1
皮膚および皮下組織障害	脱毛症	1	0.1%	1
皮膚および皮下組織障害	湿疹	1	0.1%	1
血管障害	ほてり	1	0.1%	1
血管障害	高血圧	1	0.1%	1

2) 小児⁷⁾

① 全症例

	調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率(%)	副作用発現件数
	174 例	47 例	27.0%	112 件
副作用 MedDRA/J(Ver. 16.0)				
SOC		PT	例数(%)	件数
耳および迷路障害		耳痛	1(0.6)	1
胃腸障害		上腹部痛	2(1.1)	2
胃腸障害		下痢	2(1.1)	2
胃腸障害		腹部不快感	1(0.6)	1
胃腸障害		嘔吐	1(0.6)	1
一般・全身障害および投与部位の状態		注射部位反応	2(1.1)	5
一般・全身障害および投与部位の状態		注射部位疼痛	3(1.7)	3
一般・全身障害および投与部位の状態		注射部位紅斑	1(0.6)	1
一般・全身障害および投与部位の状態		注射部位出血	1(0.6)	1
一般・全身障害および投与部位の状態		注射部位内出血	1(0.6)	1
一般・全身障害および投与部位の状態		注射部位発疹	1(0.6)	1
一般・全身障害および投与部位の状態		発熱	1(0.6)	3
免疫系障害		季節性アレルギー	1(0.6)	1
感染症および寄生虫症		ウイルス性胃腸炎	1(0.6)	1
傷害、中毒および処置合併症		誤薬投与	3(1.7)	3
傷害、中毒および処置合併症		偶発的過量投与	1(0.6)	1
傷害、中毒および処置合併症		誤用量投与	1(0.6)	1
臨床検査		血中ケトン体増加	7(4.0)	17
臨床検査		血中ブドウ糖増加	1(0.6)	1
代謝および栄養障害		低血糖症	21(12.1)	38
代謝および栄養障害		食欲減退	1(0.6)	1
筋骨格系および結合組織障害		筋骨格痛	1(0.6)	1
筋骨格系および結合組織障害		背部痛	1(0.6)	1
神経系障害		低血糖性痙攣	2(1.1)	2
神経系障害		低血糖性意識消失	3(1.7)	3
神経系障害		頭痛	2(1.1)	6
神経系障害		失神寸前の状態	1(0.6)	1
精神障害		初期不眠症	1(0.6)	1
精神障害		中期不眠症	1(0.6)	1
精神障害		不安	1(0.6)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害		咳嗽	1(0.6)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害		喘鳴	1(0.6)	1
皮膚および皮下組織障害		リポディストロフィー	3(1.7)	3
皮膚および皮下組織障害		発疹	2(1.1)	2
皮膚および皮下組織障害		湿疹	1(0.6)	1
皮膚および皮下組織障害		蕁麻疹	1(0.6)	1

② 日本人

	調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率(%)	副作用発現件数
	23 例	9 例	39.1%	19 件
副作用 MedDRA/J(Ver. 16.0)				
SOC		PT	例数(%)	件数
胃腸障害		下痢	1(4.3)	1
胃腸障害		嘔吐	1(4.3)	1
一般・全身障害および投与部位の状態		注射部位発疹	1(4.3)	1
免疫系障害		季節性アレルギー	1(4.3)	1
臨床検査		血中ケトン体増加	4(17.4)	5
代謝および栄養障害		低血糖症	3(13)	3
筋骨格系および結合組織障害		筋骨格痛	1(4.3)	1
筋骨格系および結合組織障害		背部痛	1(4.3)	1
神経系障害		低血糖性意識消失	1(4.3)	1
皮膚および皮下組織障害		発疹	2(8.7)	2
皮膚および皮下組織障害		湿疹	1(4.3)	1
皮膚および皮下組織障害		蕁麻疹	1(4.3)	1

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 投与時

〈トレシーバ®注フレックスタッチ®〉

(1) 本剤はJIS T 3226-2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。

〈トレシーバ®注ペンフィル®〉

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

〈トレシーバ®注フレックスタッチ®及びトレシーバ®注ペンフィル®〉

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

(3) 1本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

(解説)

(1) トレシーバ®注フレックスタッチ®は、JIS A型専用注射針との組み合わせで使用すること。トレシーバ®注ペンフィル®はカートリッジ製剤である。専用のインスリンペン型注入器(ノボペン4、ノボペンエコー)に取り付けて使用すること。ノボペン4、ノボペンエコーは、JIS A型専用注射針との組み合わせで使用すること。

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2～3 cm離して注射すること。[8.7参照]

(解説)

- * インスリン製剤において同じ箇所を繰り返し注射すると、注射箇所に皮膚アミロドーシス又はリポヒストロフィーが起こるとの報告がある(「重要な基本的注意 8.7」の項参照)。

14.1.3 投与経路

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

(解説)

トレシーバ®注フレックスタッチ®及びトレシーバ®注ペンフィル®は皮下注射専用である。静脈内に投与すると血糖降下作用が直ちにあらわれ低血糖を起こすおそれがある。

14.1.4 その他

- (1) 本剤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。

(解説)

- (1) 他の薬剤との混合により、本剤の持効性が損なわれる可能性があるため、他の薬剤と混合しないこと。
- (2) 注射針を本剤に装着したままの状態、携帯もしくは保管した場合や、注射針を複数回使用した場合、薬液が針先から漏れる可能性がある。そのために、“ゴムピストン”と“ピストン棒”の間に隙間が生じたり、“ワッシャー(円盤)”が外れたり、カートリッジ内に気泡ができたりする。この結果、設定単位量の薬液が出なかったり、また、薬液が漏れることにより、薬液濃度が変化する場合がある。また、注射針の中で薬液が固まり、針詰まりをおこすことがある。注射針の複数回使用により針の強度が低下し、破損のおそれがあったり、針先が変形し、痛みの原因となることがある。感染の原因となることがある。
- (4) カートリッジにひびが入っていると、注射操作の際に薬液が漏れる可能性がある。使用前に必ずカートリッジにひびが入っていないことを確認すること。特に、落としたり衝撃を与えてしまった場合には、必ず確認すること。
- (5) 本剤は無色澄明で濁りのない製剤であるが、高温にさらす、凍結させるなど適切に保管されなかった場合に、液中に固まりが生じたり、変色したりすることがある。また、インスリンカートリッジ内に血液が逆流し、変色する場合もある。液に濁りが生じる、変色しているなどの事象が認められた場合は、使用せず、新しい製品に交換すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 インスリン又は経口糖尿病薬の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起りやすいとの報告がある⁴⁸⁾。

(解説)

平成8年2月21日付の厚生省薬務局安全課事務連絡に基づき設定した。

インスリンあるいは経口血糖降下剤で治療中の糖尿病患者でアンジオテンシン変換酵素阻害剤を服用している症例では低血糖で入院する率が高かったとの報告⁴⁹⁾がある。

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

(解説)

海外で実施されたProspective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events Studyにおいては、インスリン単独群[18.2% (163/896例)]に比べてインスリンとピオグリタゾンの併用群[30.8% (266/864例)]において「浮腫」の有害事象発現率が高いことが報告されている⁵⁰⁾。ピオグリタゾンの日本の添付文書でも、インスリン製剤とピオグリタゾンを併用した場合に浮腫の発現が多いと報告されている。インスリン製剤共通の注意喚起として設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」を参照のこと

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

インスリン デグルデクの安全性薬理試験は、生命維持に重要な器官系(中枢神経系、心血管系、呼吸器系)に及ぼす影響について評価した。

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

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

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

注) 最大耐量設定試験の初回投与後データから評価

(2) 反復投与毒性試験

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

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

(3) 生殖発生毒性試験

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

(4) その他の特殊毒性

遺伝毒性試験

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

がん原性試験

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

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

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

免疫原性試験

インスリン デグルデク抗体は、反復投与毒性試験において少数のラットで散発的に認められたが、イヌでは検出されなかった。ラットではインスリン デグルデクへの曝露が明らかであり、血糖降下作用に対する影響が認められなかったことから、ラットにおける抗体産生は中和作用を有しないものと考えられた。

局所刺激性試験

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

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤 : 劇薬
 処方箋医薬品^注
 注) 注意一医師等の処方箋により使用すること
 有効成分 : 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

製 剤	有効期間
トレシーバ [®] 注 フレックスタッチ [®]	製造後30ヵ月
トレシーバ [®] 注 ペンフィル [®]	製造後30ヵ月

3. 貯法・保存条件

凍結を避け、2～8℃に保存する。

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

製 剤	
トレシーバ [®] 注 フレックスタッチ [®]	注入ボタンの色: 若草色
トレシーバ [®] 注 ペンフィル [®]	カラー帯の色: 若草色

トレシーバ[®]注フレックスタッチ[®]と同じ注入器を採用したインスリン製剤は2020年5月現在、トレシーバ[®]注フレックスタッチ[®]を含め4種類ある。いずれも無色澄明な液剤であるが、効果発現・持続時間などの作用動態が異なるため、取り違えることのないよう、十分注意すること。

製品名	インスリン製剤の種類・分類	注入ボタンの色
トレシーバ [®] 注 フレックスタッチ [®]	持効型溶解	若草色
ノボラピッド [®] 注 フレックスタッチ [®]	超速効型	オレンジ
ライゾデグ [®] 配合注 フレックスタッチ [®]	配合溶解	スカイブルー
フィアスプ [®] 注フレックスタッチ [®]	超速効型	コーラルレッド

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

*

20. 取扱い上の注意

<トレシーバ[®]注 フレックスタッチ[®]>

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。

<トレシーバ[®]注 ペンフィル[®]>

使用中は冷蔵庫に入れず、キャップ等により遮光して室温に保管し、8週間以内に使用すること。残った場合は廃棄すること。

(解説)

使用開始後の保管に関しては、最初に開発されたカートリッジ交換型のペンデバイス(ノボペン4等)には多数の金属部品や電池が含まれ、冷蔵庫の出し入れによる結露などが、故障の原因となる可能性があるため、冷蔵保管を不可とした。その後、大半がプラスチック部品で構成されるフレックスタッチ等のプレフィールドデバイスが開発されたが、臨床現場での混乱を避けるため、すべての製剤で同一の保管方法を推奨している。しかしながら、安定性データより使用開始後の冷蔵庫保管に問題ないことが確認された製品(「IV. 製剤に関する項目 5. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)については、冷蔵庫保管を可となっている。トレシーバ[®]注 ペンフィル[®]は、既存のカートリッジ交換型のペンデバイスでは冷蔵庫の出し入れによる結露などが、故障の原因となる問題が解消されていないので、室温保存を推奨する。

患者への指導内容を含めた患者向資材として以下のものがある。

- 1) 患者用注意文書(「XIII. 備考 その他の関連資料」の項参照)
- 2) 患者向医薬品ガイド
- 3) くすりのしおり

5. 承認条件等

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

医薬品リスク管理計画は以下のサイトに公表されている。

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

6. 包装

製 剤	包 装
トレスイーバ®注 フレックスタッチ®	1筒 3mL(100単位/mL) : 2本
トレスイーバ®注 ペンフィル®	1カートリッジ 3mL(100単位/mL) : 2本

7. 容器の材質

〈トレスイーバ®注 フレックスタッチ®〉

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

〈トレスイーバ®注 ペンフィル®〉

シリンダ	ガラス
ゴム栓	臭化ブチルゴム、ポリイソブレンゴム
プランジャー(ゴムピストン)	臭化ブチルゴム
キャップ	アルミニウム

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬:なし

同効薬:持効型溶解インスリンアナログ製剤(ランタス®、レベミル®、インスリン グラルギンBS)

9. 国際誕生年月日

2012年9月28日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製 剤	製造販売承認年月日	承認番号
トレスイーバ®注 フレックスタッチ®	2012年9月28日	22400AMX01393000
トレスイーバ®注 ペンフィル®	2012年9月28日	22400AMX01394000

11. 薬価基準収載年月日

製 剤	薬価基準収載年月日
トレスイーバ®注 フレックスタッチ®	2013年2月22日
トレスイーバ®注 ペンフィル®	

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

小児の用法用量 承認事項一部変更承認: 2015年8月24日
注射のタイミングの承認事項一部変更承認: 2016年9月28日

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査期間中である。

14. 再審査期間

8年

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

製 剤	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード	HOT(9桁)番号
トレシーバ [®] 注 フレックスタッチ [®]	2492419G1021	622198901	121989001
トレシーバ [®] 注 ペンフィル [®]	2492419A1029	622199001	121990601

17. 保険給付上の注意

平成25年2月22日付保医発0222第5号厚生労働省保険局医療課長通知に以下の留意事項が示されている。

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

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Davies MJ. et al.:Diabetes Obes Metab, 16, 922 (2014)
トレシーバ®注 第3相試験(NN1250-3585)(社内資料)
- 2)トレシーバ®注 第3相試験(NN1250-3725)(社内資料)
- 3)Onishi Y. et al.:J Diabetes Investig, 4, 605 (2013)
トレシーバ®注 第3相試験(NN1250-3586)(社内資料)
- 4)トレシーバ®注 第3相試験(NN1250-4060)(社内資料)
- 5)Meneghini L. et al.:Diabetes Care, 36, 858 (2013)
トレシーバ®注 第3相試験(NN1250-3668)(社内資料)
- 6)Mathieu C. et al.:J Clin Endocrinol Metab, 98, 1154 (2013)
トレシーバ®注 第3相試験(NN1250-3770)(社内資料)
- 7)Thalange N. et al.: Pediatr Diabetes, 16, 164 (2015)
トレシーバ®注 第3相試験(NN1250-3561)(社内資料)
- 8)Ratner R.E.et al.:Diabetes Obes Metab, 15, 175 (2013)
- 9)トレシーバ®注 第1相試験 (NN5401-1788) (社内資料)
- 10)トレシーバ®注 第1相試験 (NN5401-1790) (社内資料)
- 11)Iwamoto Y. et al. : J Diabetes Investig, 4, 62 (2013)
トレシーバ®注 第2相試験(NN1250-3569)(社内資料)
- 12)Jonassen Ib. et al. : Pharm Res, 29, 2104 (2012)
- 13)トレシーバ®注 第1相試験(NN1250-1996)(社内資料)
- 14)トレシーバ®注 第1相試験(NN1250-1993)(社内資料)
- 15)Heise T. et al. : Diabetes Obes Metab, 14, 859 (2012)
トレシーバ®注 第1相試験(NN1250-1991)(社内資料)
- 16)Korsatko S. et al. : Drugs Aging, 31, 47 (2014)
トレシーバ®注 第1相試験 (NN1250-1994) (社内資料)
- 17)Biester T. et al. : Pediatr Diabetes, 15, 27 (2014)
トレシーバ®注 第1相試験 (NN1250-1995) (社内資料)
- 18)Kiss I. et al. : Clin Pharmacokinet, 53, 175 (2014)
トレシーバ®注 第1相試験 (NN1250-1990) (社内資料)
- 19)Kupcová V. et al. : Clin Drug Investig, 34, 127 (2014)
トレシーバ®注 第1相試験 (NN1250-1989) (社内資料)
- 20)Nosek L. et al.: Clin Drug Investig, 34, 673 (2014)
トレシーバ®注 第1相試験 (NN1250-1992) (社内資料)
- 21)Van den Brand M. et al.: Neth J Med, 67, 394 (2009)
- 22)ISPAD Clinical Practice Consensus Guideline 2018: 127
- 23)Adnitt, P.I. : Diabetes, 17, 628 (1968)
- 24)True, B.L. et al. : Am J Psychiatry, 144, 1220 (1987)
- 25)Shrivastava R.K. et al. : Biol Psychiatry, 18, 1509(1983)
- 26)この薬の多剤併用副作用:医歯薬出版 第1版: 6-11
- 27)Stockley, I.H. : Drug Interactions, Blackwell Scientific Publications: 557
- 28)Bailey, C.J. et al. : Gen Pharmacol, 7, 63 (1976)
- 29)Zambrana, J.L. et al. : Am J Cardiol, 80, 836 (1997)
- 30)Lee, A.J. et al. : Ann Pharmacother, 31, 727 (1997)
- 31)Bertrand, G. et al. : Eur J Pharmacol, 214, 159 (1992)
- 32)Gachot, B.A. et al. : Lancet, 2(8605), 280 (1988)
- 33)Croxon, M.S. et al. : N Z Medical J, 100, 407 (1987)
- 34)Conn, J.W.:N Engl J Med, 273, 1135 (1965)
- 35)医薬品相互作用: 医薬ジャーナル社 第2版:632
- 36)Karlander S.G. et al.:J Clin Endocrinol Metab, 68, 780 (1989)
- 37)Bratusch-Marrain P.R.et al.:J Clin Endocrinol Metab, 60, 1063 (1985)
- 38)ジョスリン糖尿病学 : メディカル・サイエンス・インターナショナル: 第27章:545
- 39)Hurwitz, B.J. et al. : Lancet, 2(7930), 369 (1975)
- 40)Luntz, G.R.W.N. et al. : BMJ, 1(4805), 296 (1953)
- 41)Kotzmann, H. et al. : Eur J Clin Invest, 25, 942 (1995)
- 42)Bruce, R. et al. : Clinical Science, 82, 211 (1992)
- 43)Britton, H.L. et al.:Drug Intell Clin Pharm, 14, 544(1980)
- 44)Carter, B.L. et al. : Am J Hosp Pharm, 38, 1508 (1981)
- 45)Pace, C.S. et al.: Diabetes, 28, 1077 (1979)
- 46)Houtsmuller A.J.:Acta Endocrinol, 39(suppl 63), 154 (1961)
- 47)Lee P.E. et al.:Diabetes Metabolism (Paris), 25, 347 (1999)
- 48)Herings, R.M.C. et al. : Lancet, 345, 1195 (1995)
- 49)Heise, T. et al.:Diabetes Obes. Metab., 9, 746 (2007)
- 50)Bernard C. et al.:The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 95, 2163 (2010)

2. その他の参考文献

該当なし

XII. 参考資料

* 1. 主な外国での発売状況

2020年4月現在、95ヵ国で販売されている。主な国の発売状況は下表のとおりである。

国名	販売名	発売年月
イギリス	Tresiba® U100 FlexTouch®, Tresiba® U200 FlexTouch®, Tresiba® U100 Penfill®	2013年1月
米国	Tresiba® FlexTouch® 100 units/mL, Tresiba® FlexTouch® 200 units/mL, Tresiba® 100 units/mL 10 mL Vial	2016年1月
カナダ	Tresiba® FlexTouch® 100 U, Tresiba® FlexTouch® 200 U	2017年10月
フランス	Tresiba® FlexTouch® 200 U/ML・Tresiba® Penfill 100 U/ML	2018年5月
ドイツ	Tresiba® FlexTouch® 200 U/ML・Tresiba Penfill® 100U/ML	2018年12月

(1) 米国の添付文書 (2019年11月)

会社名	Novo Nordisk A/S	発売年	2016
販売名	Tresiba®	剤形規格	100 units/mL (U-100): 3 mL FlexTouch®, 10 mL Vial 200 units/mL (U-200): 3 mL FlexTouch®
効能・効果	TRESIBA® is a long-acting human insulin analog indicated to improve glycemic control in patients 1 year of age and older with diabetes mellitus		
用法・用量	<p>2.2 General Dosing Instructions</p> <ul style="list-style-type: none"> ● TRESIBA® is available in 2 concentrations (U-100 and U-200): <ul style="list-style-type: none"> ◇ TRESIBA® U-100 concentration is available in 2 presentations, FlexTouch® pen and vial <ul style="list-style-type: none"> ・ Single-patient-use TRESIBA® U-100 FlexTouch® pen contains 300 units of TRESIBA® U-100. It delivers doses in 1 unit increments and can deliver up to 80 units in a single injection. ・ TRESIBA® U-100 multiple-dose vial contains 1000 units of TRESIBA® U-100. Use vial only with a U-100 insulin syringe. ◇ TRESIBA® U-200 concentration is only available in a FlexTouch® pen <ul style="list-style-type: none"> ・ Single-patient-use TRESIBA® U-200 FlexTouch® pen contains 600 units of TRESIBA® U-200. It delivers doses in 2 unit increments and can deliver up to 160 units in a single injection. ● DO NOT perform dose conversion when using the TRESIBA® U-100 or U-200 pens. The dose window shows the number of insulin units to be delivered and no conversion is needed. ● In adults, inject TRESIBA® subcutaneously once-daily at any time of day. ● In pediatric patients inject TRESIBA® subcutaneously once-daily at the same time every day. ● Individualize and titrate the dose of TRESIBA® based on the patient's metabolic needs, blood glucose monitoring results, and glycemic control goal. ● The recommended days between dose increases are 3 to 4 days. ● Dose adjustments may be needed with changes in physical activity, changes in meal patterns (i.e., macronutrient content or timing of food intake), changes in renal or hepatic function or during acute illness to minimize the risk of hypoglycemia or hyperglycemia [see Warnings and Precautions (5.3)]. ● For adult patients, instruct patients who miss a dose of TRESIBA® to inject their daily dose during waking hours upon discovering the missed dose. Instruct patients to ensure that at least 8 hours have elapsed between consecutive TRESIBA® injections. ● For pediatric patients, instruct patients who miss a dose of TRESIBA® to contact their healthcare provider for guidance and to monitor blood glucose levels more frequently until the next scheduled TRESIBA® dose. <p>2.3 Starting Dose in Insulin Naïve Patients</p> <p>Type 1 Diabetes Mellitus: The recommended starting dose of TRESIBA® in insulin naïve patients with type 1 diabetes is approximately one-third to one-half of the total daily insulin dose. The remainder of the total daily insulin dose should be administered as a short-acting insulin and divided between each daily meal. As a general rule, 0.2 to 0.4 units of insulin per kilogram of body weight can be used to calculate the initial total daily insulin dose in insulin naïve patients with type 1 diabetes.</p> <p>Type 2 Diabetes Mellitus: The recommended starting dose of TRESIBA® in insulin naïve patients with type 2 diabetes mellitus is 10 units once daily.</p> <p>2.4 Starting Dose in Patients Already on Insulin Therapy</p> <p>Adults with Type 1 or Type 2 Diabetes Mellitus: Start TRESIBA® at the same unit dose as the total daily long or intermediate-acting insulin unit dose.</p> <p>Pediatric Patients 1 Year of Age and Older with Type 1 or Type 2 Diabetes Mellitus: Start TRESIBA® at 80% of the total daily long or intermediate-acting insulin unit dose to minimize the risk of hypoglycemia [see Warnings and Precautions (5.2)].</p>		

(2) 欧州の添付文書（2019年2月）

会社名	Novo Nordisk A/S	発売年	2013
販売名	Tresiba 100 units/mL solution for injection in pre-filled pen Tresiba 200 units/mL solution for injection in pre-filled pen Tresiba 100 units/mL solution for injection in cartridge	剤形規格	Cartridge: Penfill® (100 units/mL) Pre-filled pen: FlexTouch® (100 units/mL and 200 units/mL)
効能・効果	Treatment of diabetes mellitus in adults, adolescents and children from the age of 1 year.		
用法・用量	<p>Posology</p> <p>This medicinal product is a basal insulin for once-daily subcutaneous administration at any time of the day, preferably at the same time every day.</p> <p>The potency of insulin analogues, including insulin degludec, is expressed in units. One (1) unit of insulin degludec corresponds to 1 international unit of human insulin, 1 unit of insulin glargine (100 units/mL), or 1 unit of insulin detemir.</p> <p>In patients with type 2 diabetes mellitus, this medicinal product can be administered alone or in any combination with oral antidiabetic medicinal products, GLP-1 receptor agonists and bolus insulin (see section 5.1).</p> <p>In type 1 diabetes mellitus, This medicinal product must be combined with short-/rapid-acting insulin to cover mealtime insulin requirements.</p> <p>Tresiba is to be dosed in accordance with the individual patient's needs. It is recommended to optimise glycaemic control via dose adjustment based on fasting plasma glucose.</p> <p>Adjustment of dose may be necessary if patients undertake increased physical activity, change their usual diet or during concomitant illness.</p> <p><i>Tresiba 100 units/mL and Tresiba 200 units/mL solution for injection in a pre-filled pen</i></p> <p>Tresiba is available in two strengths. For both, the needed dose is dialled in units. The dose steps, however, differ between the two strengths of this medicinal product.</p> <ul style="list-style-type: none"> ·With Tresiba 100 units/mL a dose of 1–80 units per injection, in steps of 1 unit, can be administered. ·With Tresiba 200 units/mL a dose of 2–160 units per injection, in steps of 2 units, can be administered. <p>The dose is provided in half the volume of 100 units/mL basal insulin products.</p> <p>The dose counter shows the number of units regardless of strength and no dose conversion should be done when transferring a patient to a new strength.</p> <p><i>Flexibility in dosing time</i></p> <p>On occasions when administration at the same time of the day is not possible, Tresiba allows for flexibility in the timing of insulin administration (see section 5.1). A minimum of 8 hours between injections should always be ensured. There is no clinical experience with flexibility in dosing time of Tresiba in children and adolescents.</p> <p>Patients who forget a dose are advised to take it upon discovery and then resume their usual once-daily dosing schedule.</p> <p><i>Initiation</i></p> <p><i>Patients with type 2 diabetes mellitus</i></p> <p>The recommended daily starting dose is 10 units followed by individual dosage adjustments.</p> <p><i>Patients with type 1 diabetes mellitus</i></p> <p>Tresiba is to be used once daily with mealtime insulin and requires subsequent individual dosage adjustments.</p> <p><i>Transfer from other insulin medicinal products</i></p> <p>Close glucose monitoring is recommended during the transfer and in the following weeks. Doses and timing of concurrent rapid-acting or short-acting insulin products or other concomitant antidiabetic treatment may need to be adjusted.</p> <p><i>Patients with type 2 diabetes mellitus</i></p> <p>For patients with type 2 diabetes taking once-daily basal, basal-bolus, premix or self-mixed insulin therapy, changing the basal insulin to Tresiba can be done unit-to-unit based on the previous basal insulin dose followed by individual dosage adjustments.</p> <p>A dose reduction of 20% based on the previous basal insulin dose followed by individual dosage adjustments should be considered when</p> <ul style="list-style-type: none"> – transferring to Tresiba from twice-daily basal insulin – transferring to Tresiba from insulin glargine (300 units/mL) <p><i>Patients with type 1 diabetes mellitus</i></p> <p>For patients with type 1 diabetes a dose reduction of 20% based on the previous basal insulin dose or basal component of a continuous subcutaneous insulin infusion regimen should be considered with subsequent individual dosage adjustments based on the glycaemic response.</p> <p><i>Use of Tresiba in combination with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus</i></p> <p>When adding Tresiba to GLP-1 receptor agonists, the recommended daily starting dose is 10 units followed by individual dosage adjustments.</p> <p>When adding GLP-1 receptor agonists to Tresiba, it is recommended to reduce the dose of Tresiba by 20% to</p>		

	<p>minimise the risk of hypoglycaemia. Subsequently, dosage should be adjusted individually.</p> <p><u>Special populations</u></p> <p><u>Elderly (≥65 years old)</u></p> <p>Tresiba can be used in elderly. Glucose monitoring is to be intensified and the insulin dose adjusted on an individual basis (see section 5.2).</p> <p><u>Renal and hepatic impairment</u></p> <p>Tresiba can be used in renal and hepatic impaired patients. Glucose monitoring is to be intensified and the insulin dose adjusted on an individual basis (see section 5.2).</p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>There is no clinical experience with the use of this medicinal product in children below the age of 1 year. This medicinal product can be used in adolescents and children from the age of 1 year (see section 5.1). When changing basal insulin to Tresiba, dose reduction of basal and bolus insulin needs to be considered on an individual basis in order to minimise the risk of hypoglycaemia (see section 4.4).</p> <p><u>Method of administration</u></p> <p>Subcutaneous use only.</p> <p>Tresiba must not be administered intravenously as it may result in severe hypoglycaemia.</p> <p>This medicinal product must not be administered intramuscularly as it may change the absorption.</p> <p>This medicinal product must not be used in insulin infusion pumps.</p> <p>Tresiba must not be drawn from the cartridge of the pre-filled pen into a syringe (see section 4.4).</p> <p>Tresiba is administered subcutaneously by injection in the thigh, the upper arm or the abdominal wall. Injection sites are always to be rotated within the same region in order to reduce the risk of lipodystrophy.</p> <p>Patients should be instructed to always use a new needle. The re-use of insulin pen needles increases the risk of blocked needles, which may cause under- or overdosing. In the event of blocked needles, patients must follow the instructions described in the instructions for use accompanying the package leaflet (see section 6.6).</p> <p><u>Tresiba 100 units/mL and Tresiba 200 units/mL solution for injection in a pre-filled pen</u></p> <p>Tresiba comes in a pre-filled pen (FlexTouch) designed to be used with NovoFine or NovoTwist injection needles.</p> <ul style="list-style-type: none"> - The 100 units/mL pre-filled pen delivers 1-80 units in steps of 1 unit. - The 200 units/mL pre-filled pen delivers 2-160 units in steps of 2 units. <p><u>Tresiba 100 units/mL solution for injection in a cartridge</u></p> <p>Tresiba comes in a cartridge (Penfill) designed to be used with Novo Nordisk insulin delivery systems and NovoFine or NovoTwist injection needles.</p>
--	---

本邦における効能・効果、用法・用量

効能・効果:インスリン療法が適応となる糖尿病

用法・用量:

製 剤	用 法 ・ 用 量
トレスーバ®注 フレックスタッチ®	<p>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。</p> <p>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。</p>
トレスーバ®注 ペンフィル®	<p>通常、成人では、初期は1日1回4~20単位を専用のインスリンペン型注入器を用いて皮下注射する。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。</p> <p>通常、小児では、1日1回専用のインスリンペン型注入器を用いて皮下注射する。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。</p>

* 2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する情報

妊婦等に関する海外情報

<p>米国の 添付文書 (2019年11月)</p>	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> There are no available data with TRESIBA® or insulin degludec in pregnant women to inform a drug-associated risk for major birth defects and miscarriage. There are risks to the mother and fetus associated with poorly controlled diabetes in pregnancy [see Clinical Considerations]. Rats and rabbits were exposed to insulin degludec in animal reproduction studies during organogenesis. Pre- and post-implantation losses and visceral/skeletal abnormalities were observed in rats at doses 5 times (rat) and at 10 times (rabbit) the human exposure at a dose of 0.75 U/ kg/day. These effects were similar to those observed in rats administered human insulin (NPH) [see Data]. The estimated background risk of major birth defects is 6-10% in women with pre-gestational diabetes with an HbA1c >7 and has been reported to be as high as 20-25% in women with an HbA1c >10. The estimated background risk of miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. <u>Clinical Considerations</u> <i>Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk</i> Poorly controlled diabetes in pregnancy increases the maternal risk for diabetic ketoacidosis, pre-eclampsia, spontaneous abortions, preterm delivery, and delivery complications. Poorly controlled diabetes increases the fetal risk for major birth defects, still birth, and macrosomia related morbidity. <u>Data</u> Animal Data Insulin degludec was investigated in studies covering fertility, embryo-fetal development and pre- and post-natal development in rats and during the period of embryo-fetal development in rabbits. Human insulin (NPH insulin) was included as comparator. In these studies insulin degludec caused pre- and post-implantation losses and visceral/skeletal abnormalities when given subcutaneously at up to 21 U/kg/day in rats and 3.3 U/kg/day in rabbits, resulting in 5 times (rat) and 10 times (rabbit) the human exposure (AUC) at a human subcutaneous dose of 0.75 U/kg/day. Overall, the effects of insulin degludec were similar to those observed with human insulin, which were probably secondary to maternal hypoglycemia.</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There are no data on the presence of insulin degludec in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Insulin degludec is present in rat milk [see Data]. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for TRESIBA® and any potential adverse effects on the breastfed infant from TRESIBA® or from the underlying maternal condition. <u>Data</u> In lactating rats, insulin degludec was present in milk at a concentration lower than that in plasma.</p>
<p>欧州の 添付文書 (2019年2月)</p>	<p>4.6 Fertility, Pregnancy and lactation <u>Pregnancy</u> There is no clinical experience with use of Tresiba in pregnant women. Animal reproduction studies have not revealed any difference between insulin degludec and human insulin regarding embryotoxicity and teratogenicity. In general, intensified blood glucose control and monitoring of pregnant women with diabetes are recommended throughout pregnancy and when contemplating pregnancy. Insulin requirements usually decrease in the first trimester and increase subsequently during the second and third trimester. After delivery, insulin requirements usually return rapidly to pre-pregnancy values. <u>Breast-feeding</u> There is no clinical experience with Tresiba during breast-feeding. In rats, insulin degludec was secreted in milk; the concentration in milk was lower than in plasma. It is unknown whether insulin degludec is excreted in human milk. No metabolic effects are anticipated in the breast-fed newborn/infant. <u>Fertility</u> Animal reproduction studies with insulin degludec have not revealed any adverse effects on fertility.</p>

本邦における妊婦等への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

<p>9.5 妊婦 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。本剤を妊婦に投与した臨床試験成績は得られていない。</p> <p>9.6 授乳婦 用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。インスリンの需要量に変化しやすい。</p>

(2) 小児等への投与に関する情報

<p>米国の 添付文書 (2019年11月)</p>	<p>8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of TRESIBA® to improve glycemic control in type 1 and type 2 diabetes mellitus have been established in pediatric patients 1 year of age and older. The safety and effectiveness of TRESIBA® have not been established in pediatric patients less than 1 year old. The use of TRESIBA® in pediatric patients 1 year of age and older with type 1 and type 2 diabetes mellitus is supported by evidence from an adequate and well-controlled study and a pharmacokinetic study (studies included pediatric patients 1 year of age and older with type 1 diabetes mellitus) [see Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14.2)]. The use of TRESIBA® in pediatric patients 1 year of age and older with type 2 diabetes mellitus is also supported by evidence from adequate and well-controlled studies in adults with type 2 diabetes mellitus [see Clinical Studies (14.3)]. In pediatric patients 1 year of age and older already on insulin therapy, start TRESIBA® at a reduced dose to minimize the risk of hypoglycemia [see Dosage and Administration (2.4)].</p>
<p>欧州の 添付文書 (2019年2月)</p>	<p>4.8 Undesirable effects <u>Paediatric population</u> Tresiba has been administered to children and adolescents up to 18 years of age for the investigation of pharmacokinetic properties (see section 5.2). Safety and efficacy have been demonstrated in a long term trial in children aged 1 to less than 18 years. The frequency, type and severity of adverse reactions in the paediatric population do not indicate differences to the experience in the general diabetes population (see section 5.1).</p> <p>5.1 Pharmacodynamic properties <u>Paediatric population</u> The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of trials with Tresiba in: · Neonates and infants from birth to less than 12 months of age with type 1 diabetes mellitus and children from birth to less than 10 years of age with type 2 diabetes mellitus on the grounds that the disease or condition for which the specific medicinal product is intended does not occur in the specified paediatric subset (see section 4.2 for information on paediatric use). The efficacy and safety of Tresiba have been studied in a 1:1 randomised controlled clinical trial in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus for a period of 26 weeks (n=350), followed by a 26-week extension period (n=280). Patients in the Tresiba arm included 43 children aged 1-5 years, 70 children aged 6-11 years and 61 adolescents aged 12-17 years. Tresiba dosed once daily showed similar reduction in HbA1c at week 52 and greater reduction in FPG from baseline versus the comparator insulin detemir dosed once or twice daily. This was achieved with 30% lower daily doses of Tresiba compared to insulin detemir. The rates (events per patient-year of exposure) of severe hypoglycaemia (ISPAD definition; 0.51 vs 0.33), confirmed hypoglycaemia (57.71 vs 54.05) and nocturnal confirmed hypoglycaemia (6.03 vs 7.60) were comparable with Tresiba versus insulin detemir. In both treatment arms, children aged 6-11 years had a numerically higher rate of confirmed hypoglycaemia than in the other age groups. A numerically higher rate of severe hypoglycaemia in children aged 6-11 years in the Tresiba arm was observed. The rate of hyperglycaemic episodes with ketosis was significantly lower for Tresiba versus insulin detemir, 0.68 and 1.09, respectively. No safety issues were identified with Tresiba with respect to adverse events and standard safety parameters. Antibody development was sparse and had no clinical impact. Efficacy and safety data for adolescent patients with type 2 diabetes mellitus have been extrapolated from data for adolescent and adult patients with type 1 diabetes mellitus and adult patients with type 2 diabetes mellitus. Results support the use of Tresiba in adolescent patients with type 2 diabetes mellitus.</p> <p>5.2 Pharmacokinetic properties <u>Paediatric population</u> Pharmacokinetic properties of insulin degludec in children (1-11 years) and adolescents (12-18 years) were at steady state comparable to those observed in adults with type 1 diabetes mellitus. Total exposure after a single dose was, however, higher in children and adolescents than in adults with type 1 diabetes mellitus.</p>

本邦における小児への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

9.7 小児等

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に変化する。

XIII. 備考

その他の関連資料

患者用注意文書

- トレシーバ®注 フレックスタッチ®
https://www.novonordiskpro.jp/content/dam/nnpro/japan/ja/AllProdInfo/Docs/Novatec/TresibaFlexTouch_UM3.pdf (使用説明書を含む)
- トレシーバ®注 ペンフィル®
https://www.novonordiskpro.jp/content/dam/nnpro/japan/ja/AllProdInfo/Docs/Novatec/TreshibaPenfill_UM1.pdf

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

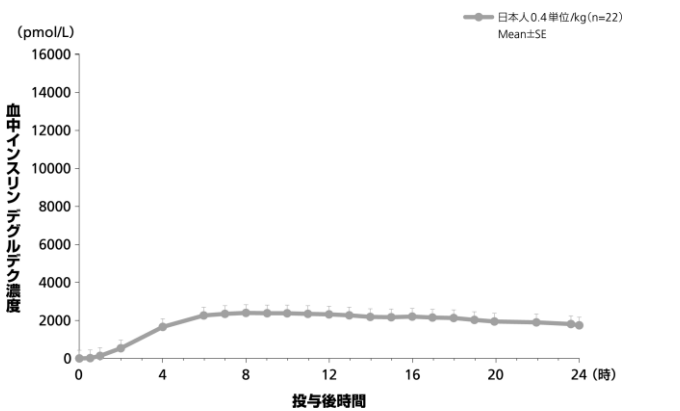
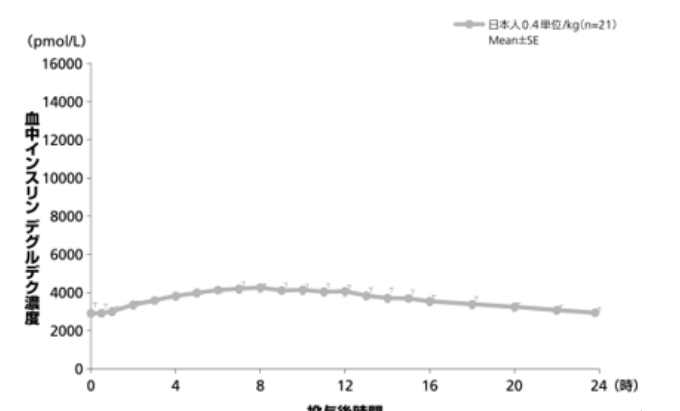


SAS-0520-0029

トレスイーバ®、Tresiba®、フレックスタッチ®、FlexTouch®、ペンフィル®、Penfill®、ノボペン®、ノボペン エコー®及びペンニードル®はNovo Nordisk A/Sの登録商標です。

新旧対照表

トレシーバ®注 フレックスタッチ®及びトレシーバ注 ペンフィル®の「医薬品インタビューフォーム」(2020年6月改訂(第5版))において、下記のとおり図に誤りがございました。お詫びして訂正させていただきます。また、参照していたURLが変更されたため、あわせて新しいURLに変更させていただきます。

頁	旧	新
<p>27 VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度 1) 日本人1型糖尿病患者における薬物動態及び薬力学的プロファイル(NN1250-1996)</p> <p>日本人1型糖尿病患者の定常状態における24時間平均血中インスリン デグルデク濃度推移プロファイルの図</p>		
<p>65 X III. 備考 その他の関連資料 患者用注意文書</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● トレシーバ®注 フレックスタッチ® https://www.novonordiskpro.jp/content/dam/nnpro/japan/ja/AllProdInfo/Docs/Novatec/TresibaFlexTouch_UM3.pdf (使用説明書を含む) ● トレシーバ®注 ペンフィル® https://www.novonordiskpro.jp/content/dam/nnpro/japan/ja/AllProdInfo/Docs/Novatec/TreshibaPenfill_UM1.pdf 	<ul style="list-style-type: none"> ● トレシーバ®注 フレックスタッチ® https://pro.novonordisk.co.jp/content/dam/hcpeperience/jp/ja/documents/products/tresiba/5.%20TresibaFlexTouch_UM4.pdf (取扱説明書を含む) ● トレシーバ®注 ペンフィル® https://pro.novonordisk.co.jp/content/dam/hcpeperience/jp/ja/documents/products/tresiba/6.%20TreshibaPenfill_UM2.pdf