

貯 法：凍結を避け、2～8℃に保存する。

有効期間：製造後30ヵ月

承認番号

22400AMX01498000

販売開始

2015年12月

インスリンデグルデク/インスリンアスパルト配合 溶解インスリンアナログ注射液
インスリンデグルデク(遺伝子組換え)/インスリンアスパルト(遺伝子組換え)

劇薬

処方箋医薬品^{注)}**ライゾデグ® 配合注 フレックスタッチ®**

Ryzodeg® combination Injection FlexTouch®

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

**2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)**

- 2.1 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)	210単位(1260nmol) ^{注)}
	日局 インスリンアスパルト (遺伝子組換え)	90単位(540nmol) ^{注)}
添加剤	フェノール	4.50mg
	m-クレゾール	5.16mg
	濃グリセリン	57.0mg
	塩化ナトリウム	1.74mg
	酢酸亜鉛 (亜鉛含量として)	82.2µg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量

注) インスリン デグルデク及びインスリンアスパルトの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 本剤は無色澄明の液である。
pH	7.00～7.80
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	0.8～1.2
識別(注入ボタンの色)	スカイブルー

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

本剤は、超速効型インスリン(インスリンアスパルト)と持効型インスリン(インスリンデグルデク)を3:7のモル比で含有する溶解インスリン製剤である。通常、成人では、初期は1回4～20単位を1日1～2回皮下注射する。1日1回投与のときは、主たる食事の直前に投与し、毎日一定とする。1日2回投与のときは、朝食直前と夕食直前に投与する。投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、維持量は通常1日4～80単位である。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤は、作用発現が速いため、食事の直前に投与すること。
[16.1.1参照]
7.2 適用にあたっては、本剤の作用時間や患者の病状に留意すること。他のインスリン製剤と同様に、患者の病状が本剤の製剤的特徴に適する場合に投与すること。
7.3 1日1回投与の場合には、朝食、昼食又は夕食のうち主たる食事の直前に投与する。いずれの食事の直前に投与するかは毎日一定とすること。

- 7.4 インスリン依存状態にある患者(1型糖尿病患者等)には、他のインスリン製剤と併用して本剤は1日1回投与とすること。
7.5 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。
7.6 1日1回又は1日2回投与の中間型又は持効型インスリン製剤あるいは混合製剤によるインスリン治療から本剤に変更する場合、患者の状態に応じて用量を決定するなど慎重に本剤の投与を開始すること。目安として1日投与量は前治療におけるインスリン製剤の1日投与量と同単位で投与を開始し、その後の患者の状態に応じて用量を増減するなど、本剤の作用特性を考慮の上行うこと。
7.7 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。
7.8 本剤の投与開始時及びその後の数週間は血糖コントロールのモニタリングを十分に行うこと。
併用する他の糖尿病用薬の投与量や投与スケジュールの調整が必要となることがある。

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。
・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、注射箇所皮膚にアミロイドーシス又はリポジストロフィーがあらわれることがあるので、定期的に注射箇所を観察するとともに、以下の点を患者に指導すること。
・本剤の注射箇所は、少なくとも前回の注射箇所から2～3cm離すこと。[14.1.2参照]
・注射箇所の腫瘍や硬結が認められた場合には、当該箇所への投与を避けること。
* 8.8 皮膚アミロイドーシス又はリポジストロフィーがあらわれた箇所に本剤を投与した場合、本剤の吸収が妨げられ十分な血糖コントロールが得られなくなることがある。血糖コントロールの不良が認められた場合には、注射箇所の腫瘍

や硬結の有無を確認し、注射箇所の変更とともに投与量の調整を行うなどの適切な処置を行うこと。血糖コントロールの不良に伴い、過度に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]

9.1.3 食物の吸収遅延が予測される疾患を有する患者又は食物の吸収を遅延させる薬剤を服用中の患者

本剤は作用発現が速いことから、低血糖を起こすおそれがある。[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

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。

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

小児等を対象とした臨床試験は国内で実施していない。

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。

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		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。

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		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 メテロン	血糖降下作用の増強による低血糖	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	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。

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うまま、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、9.1.3、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

	0.5～5%未満	頻度不明
過敏症		アレルギー、じん麻疹、そう痒感、血圧低下 ^{注1)} 、発疹 ^{注1)}
肝臓		肝機能異常 ^{注1)} (AST、ALTの上昇等)
消化器		嘔吐 ^{注1)} 、嘔気 ^{注1)} 、腹痛 ^{注1)} 、食欲不振 ^{注1)}
神経系	頭痛	めまい ^{注1)} 、治療後神経障害 ^{注1)} (主に有痛性)
眼	糖尿病網膜症の顕在化又は増悪	屈折異常 ^{注1)} 、白内障 ^{注1)}

	0.5～5%未満	頻度不明
注射部位	注射部位反応 ^{注2)} (疼痛、そう痒、硬結等)	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
呼吸器系		呼吸困難 ^{注1)}
血液		血小板減少 ^{注1)}
その他		発熱 ^{注1)} 、浮腫 ^{注1)} 、倦怠感 ^{注1)} 、多汗 ^{注1)} 、振戦 ^{注1)} 、空腹感 ^{注1)} 、体重増加 ^{注1)} 、血中ケトン体増加 ^{注1)}

注1)インスリンデグルデクもしくはインスリンアスパルトで認められている副作用。
注2)注射部位反応の症状の多くは軽度であり、治療の継続中に軽快又は消失している。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 投与時

- (1)本剤はJIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いて使用すること。本剤はA型専用注射針との適合性の確認をペンニードルで行っている。
- (2)本剤とA型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。
- (3)1本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

14.1.2 投与部位

皮下注射は、腹部、上腕、大腿に行う。投与部位により吸収速度が異なるので部位を決め、その中で注射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)本剤は他の薬剤との混合により、成分が分解するおそれがあるため、本剤と他の薬剤を混合しないこと。
- (2)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 ビ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

本剤は、2つの画分(インスリンデグルデクとインスリンアスパルト)の作用プロファイルを併せ持つ製剤である。

16.1 血中濃度

16.1.1 日本人1型糖尿病患者における本剤単回投与後のインスリンアスパルトの薬物動態

1型糖尿病患者21例に本剤0.5単位/kgを単回皮下投与し、インスリンアスパルト(本剤の超速効型画分)の薬物動態プロファイルを検討した。インスリンアスパルトの速やかに血中に吸収される特性は本剤においても認められた。インスリンアスパルトは投与後10分に血中に認められ、投与後72分に最高血中濃度に達した²⁾。[7.1参照]

16.1.2 日本人1型糖尿病患者におけるインスリンデグルデク反復投与後の定常状態でのインスリンデグルデクの薬物動態

1型糖尿病患者22例にインスリンデグルデク0.4単位/kgを1日1回6日間皮下投与し、インスリンデグルデク(本剤の持効型画分)の薬物動態プロファイルを検討した。

インスリン デグルデクの血中濃度は投与後2～3日で定常状態に達した。定常状態のインスリン デグルデクの半減期は約18時間であった³⁾。

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インスリン デグルデク単回投与後のインスリンデグルデクの薬物動態

腎機能障害の程度の異なる患者[クレアチニンクリアランス(mL/min)に基づく分類。軽度(50以上80以下)、中等度(30以上50未満)、重度(30未満)、末期(血液透析を必要とする患者)]にインスリンデグルデク0.4単位/kgを単回投与し、インスリン デグルデク(本剤の持効型画分)の薬物動態を比較した。腎機能障害患者と健康成人の薬物動態プロファイルに違いは認められなかった⁷⁾(外国人データ)。

	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

16.6.2 肝機能障害患者におけるインスリン デグルデク単回投与後のインスリンデグルデクの薬物動態

肝機能障害の程度の異なる患者[Child-Pugh scoresに基づく分類。軽度：Grade A(5～6ポイント)、中等度：Grade B(7～9ポイント)、重度：Grade C(10～15ポイント)]にインスリン デグルデク0.4単位/kgを単回投与し、インスリン デグルデク(本剤の持効型画分)の薬物動態を比較した。肝機能障害患者と健康成人のインスリン デグルデクの薬物動態プロファイルに違いは認められなかった⁸⁾(外国人データ)。

	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

16.6.3 小児における本剤単回投与後のインスリン アスパルト及びインスリンデグルデクの薬物動態

小児(8～11歳：平均年齢10.3歳)、青年期(12～17歳：平均年齢14.7歳)及び成人(18～57歳：平均年齢25.1歳)の1型糖尿病患者に本剤0.5単位/kgを単回皮下投与し、本剤投与後の薬物動態を検討した。成人患者において認められたインスリン アスパルト(本剤の超速効型画分)の速やかに血中に吸収される特性は、小児及び青年期患者においても認められた。インスリン アスパルトの曝露量及び最高血中濃度は成人患者より小児患者において大きく、成人患者と青年期患者で同様であった。また、成人患者で認められたインスリン デグルデク(本剤の持効型画分)の長い薬物動態プロファイルは小児及び青年期患者においても認められた。単回投与後のインスリン デグルデクの総曝露量は成人患者より小児及び青年期患者において大きかった⁶⁾(外国人データ)。

インスリン アスパルト画分	AUC _{0-12h,SD} 比 [95%信頼区間]	C _{max,SD} 比 [95%信頼区間]
小児/成人	1.69 [1.02 ; 2.80]	1.66 [1.10 ; 2.51]
青年/成人	1.14 [0.76 ; 1.69]	1.16 [0.84 ; 1.61]
インスリン デグルデク画分	AUC _{0-∞,SD} 比 [95%信頼区間]	C _{max,SD} 比 [95%信頼区間]
小児/成人	1.42 [0.94 ; 2.16]	1.38 [1.09 ; 1.76]
青年/成人	1.23 [0.96 ; 1.58]	1.16 [0.95 ; 1.42]

本剤0.5単位/kg：インスリン アスパルト0.15単位/kg及びインスリン デグルデク0.35単位/kgに相当

小児n=12、青年n=13、成人n=13

16.6.4 高齢者における薬物動態

(1)本剤単回投与後のインスリン アスパルトの薬物動態
若年(19～33歳：平均年齢25.4歳)及び高齢(65～79歳：平均年齢68.2歳)の1型糖尿病患者に本剤

0.5単位/kgを単回投与し、本剤投与後の薬物動態を検討した。インスリン アスパルト(本剤の超速効型画分)の速やかに血中に吸収される特性は、高齢者においても認められ、若年者及び高齢者の薬物動態プロファイルに違いは認められなかった⁴⁾(外国人データ)。

本剤0.5単位/kg
AUC _{0-12h,SD} 比 (高齢者/若年者) [95%信頼区間]
1.27 [0.97 ; 1.65]

本剤0.5単位/kg：インスリン アスパルト0.15単位/kg及びインスリン デグルデク0.35単位/kgに相当

若年者n=13、高齢者n=14

(2)インスリン デグルデク反復投与後の定常状態でのインスリン デグルデクの薬物動態

若年(19～34歳：平均年齢27.1歳)及び高齢(65～78歳：平均年齢67.8歳)の1型糖尿病患者にインスリン デグルデク0.4単位/kgを1日1回6日間投与し、インスリン デグルデク(本剤の持効型画分)の定常状態における薬物動態を検討した。インスリン デグルデクの平坦で安定した薬物動態プロファイルは高齢者においても認められ、若年者及び高齢者の薬物動態プロファイルに違いは認められなかった⁵⁾(外国人データ)。

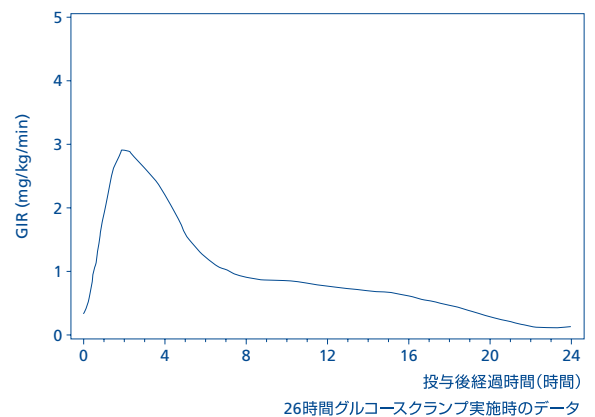
インスリン デグルデク0.4単位/kg
AUC _{r,ss} 比 (高齢者/若年者) [95%信頼区間]
1.04 [0.73 ; 1.47]

若年者n=13、高齢者n=13

16.8 その他

16.8.1 日本人1型糖尿病患者における本剤単回投与後の薬力学的作用

1型糖尿病患者21例に本剤0.5単位/kgを単回皮下投与し、本剤の薬力学的プロファイル[24時間平均グルコース注入速度(グルコースクランプにおけるGIR)推移プロファイル]を検討した。本剤の血糖降下作用は、インスリン アスパルト(本剤の超速効型画分)とインスリン デグルデク(本剤の持効型画分)の作用プロファイルを反映した2つの画分に区別された(図参照)。本剤は、投与後速やかに作用を発現し、約2時間後にGIRが最大に達した。本剤の単回投与後の作用持続時間は24時間を超えていた²⁾。



本剤0.5単位/kg：インスリン アスパルト0.15単位/kg及びインスリン デグルデク0.35単位/kgに相当

16.8.2 日本人1型糖尿病患者におけるインスリン デグルデク反復投与後の定常状態でのインスリン デグルデクの薬力学的作用

1型糖尿病患者22例にインスリン デグルデク0.4単位/kgを1日1回6日間皮下投与し、インスリン デグルデク(本剤の持効型画分)の薬力学的プロファイルを検討した。定常状態におけるインスリン デグルデクの24時間平均グルコース注入速度(グルコースクランプにおけるGIR)推移プロファイルから、インスリン デグルデクの血糖降下作用は一定であり、平坦で安定していることが示された。

1回の投与間隔(24時間)でのインスリン デグルデクの血糖降下作用は、投与開始後～12時間及び投与後12時間以降で同様であった。インスリン デグルデクの作用持続時間は長く、検討したすべての患者において26時間を超えていた³⁾。

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日本人2型糖尿病患者における試験：本剤の1日1回投与(国内第III相試験)

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

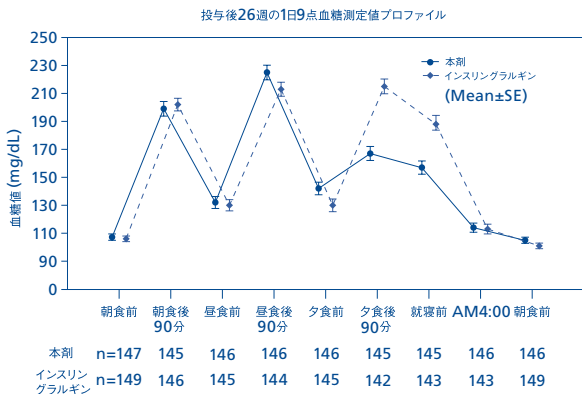
HbA1cを指標とした血糖コントロールについて、本剤のインスリン グラルギンに対する非劣性(非劣性マージン：0.4%)が検証された(群差(本剤-インスリン グラルギン)の推定値[95%信頼区間]：-0.28%[-0.46；-0.10])。空腹時血糖値(FPG)の低下量は両群で同様であった。

有害事象及びその他の安全性評価項目に群間で明らかな違いは認められなかった⁹⁾。

	本剤(n=147)		インスリン グラルギン(n=149)		差(本剤-インスリン グラルギン)推定値[95%信頼区間]
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
	変化量		変化量		
HbA1c (%)	8.31±0.8	6.96±0.8	8.51±0.8	7.29±0.9	-0.28 [-0.46；-0.10]
FPG (mg/dL)	161.41±29.0	102.90±38.0	163.67±33.6	100.25±33.6	2.77 [-5.24；10.77]
	-58.52±43.6		-63.43±42.5		
	低血糖の患者あたりの年間発現件数(件/人・年)及び低血糖を発現した患者の割合(%)				比(本剤/インスリン グラルギン)推定値[95%信頼区間]
低血糖	1.91 (44.2%)		2.71 (44.3%)		0.73 [0.50；1.08]
夜間低血糖	0.39 (8.2%)		0.53 (16.1%)		0.75 [0.34；1.64]

HbA1c及びFPG：Mean±SD

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
夜間低血糖：0:01から5:59に発現した低血糖



17.1.2 2型糖尿病患者における試験：本剤の1日2回投与(アジア共同第III相試験)

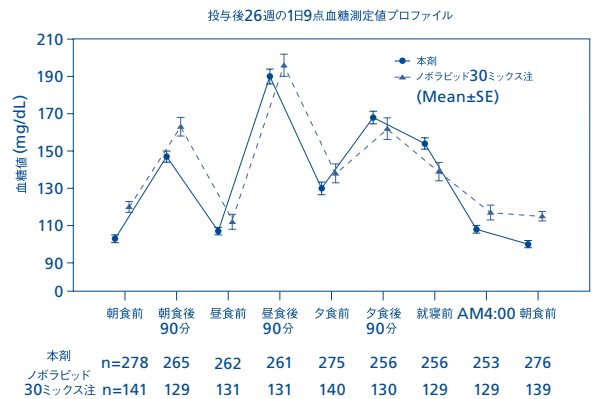
メトホルミン併用又は非併用下でのインスリン製剤の1日1回又は2回投与で十分な血糖コントロールが得られていない2型糖尿病患者424例[本剤群：282例(日本人118例)、ノボラピッド 30ミックス注群：142例(日本人60例)]を対象とし、26週間投与試験を実施した。本剤は前治療の1日投与量と同量で切り替えた。本剤又はノボラピッド 30ミックス注を1日2回、朝食直前及び夕食直前に投与した。試験実施中、本剤及びノボラピ

ド 30ミックス注の投与量は、平均朝食前/夕食前血糖値(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、本剤のノボラピッド 30ミックス注に対する非劣性(非劣性マージン：0.4%)が検証された(群差(本剤-ノボラピッド 30ミックス注)の推定値[95%信頼区間]：0.05%[-0.10；0.20])。FPGの低下量は、ノボラピッド 30ミックス注と比較して本剤群で大きかった。有害事象及びその他の安全性評価項目に群間で明らかな違いは認められなかった¹⁰⁾。

	本剤(n=280)		ノボラピッド 30ミックス注(n=142)		差(本剤-ノボラピッド 30ミックス注)推定値[95%信頼区間]
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
	変化量		変化量		
HbA1c (%)	8.45±0.8	7.07±0.8	8.44±0.9	7.02±0.8	0.05 [-0.10；0.20]
FPG (mg/dL)	143.08±45.0	97.19±32.7	142.79±45.6	116.30±35.0	-19.15 [-25.69；-12.62]
	-45.89±46.5		-26.56±47.6		
	低血糖の患者あたりの年間発現件数(件/人・年)及び低血糖を発現した患者の割合(%)				比(本剤/ノボラピッド 30ミックス注)推定値[95%信頼区間]
低血糖	9.56 (73.5%)		9.52 (75.9%)		1.00 [0.76；1.32]
夜間低血糖	1.11 (25.1%)		1.55 (31.2%)		0.67 [0.43；1.06]

HbA1c及びFPG：Mean±SD

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
夜間低血糖：0:01から5:59に発現した低血糖



17.1.3 1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548例(本剤群：366例、インスリン デテミル群：182例)を対象とし、52週間(26週間+26週間)投与試験を実施した。本剤の1日1回食直前投与に加え、他の2回の食事の直前にノボラピッド注を投与する投与方法と、インスリン デテミルの1日1回投与に加えすべての食事の直前にノボラピッド注を投与する投与方法を比較検討した。Basal-Bolus療法で治療していた患者は、本剤のBasal画分が前治療のBasalインスリンと同量となる投与量で切り替えた。混合型インスリンで治療していた患者は、前治療の70%の投与量で本剤を1日1回、30%の投与量でノボラピッド注を残りの食事時に投与した。本剤及びインスリン デテミルの投与量は、平均朝食前血糖値(血糖自己測定)に基づいて継続的に調節した。本剤は主たる食事の直前に投与するが、他の食事の直前に変更することを可とした(投与タイミング変更回数別の被験者の割合：変更なし61%、変更1回14%、変更2回14%、変更3回3%、変更4回以上8%)。インスリン デテミルは夕食開始時から就寝前までに投与するが、投与後8週以降、必要に応じて1日2回投与を可とした。

HbA1cを指標とした長期血糖コントロールの改善は、投与後26週及び52週のいずれにおいても両群で同様であり、投与後26週において本剤のインスリン デテミルに対する非劣性(非劣性マージン：0.4%)が検証された(群差(本剤-インスリン デテミル)の推定値[95%信頼区間]：-0.05%[-0.18；0.08])。FPGの低下量は両群

で同様であった。有害事象及びその他の安全性評価項目に群間で明らかな違いは認められなかった¹¹⁾¹²⁾。

	本剤 (n=366)		インスリンデグリュデック (n=182)		差 (本剤-インスリンデグリュデック) 推定値 [95%信頼区間]
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
	変化量		変化量		
HbA1c (%)	8.30±0.8	7.65±0.9	8.28±0.7	7.72±0.9	-0.10 [-0.24; 0.03]
FPG (mg/dL)	185.62±85.2	152.66±72.9	198.15±86.4	154.91±73.5	-1.19 [-14.25; 11.86]
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/インスリンデグリュデック) 推定値 [95%信頼区間]
低血糖	31.83 (95.0%)		36.73 (93.9%)		0.95 [0.79; 1.14]
夜間低血糖	3.09 (61.0%)		5.41 (75.0%)		0.62 [0.48; 0.79]

HbA1c及びFPG: Mean±SD、52週投与後の結果

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
夜間低血糖: 0:01 から 5:59 に発現した低血糖

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

インスリンアスパルトヘキサマーは、投与後ただちに皮下組織においてモノマーに解離し、速やかに毛細血管に吸収される。

インスリンデグリュデックダイヘキサマーは、投与後毛細血管に吸収されない分子サイズの可溶性マルチヘキサマーを皮下で形成する。マルチヘキサマーは一時的に皮下組織にとどまり、そこからインスリンデグリュデックモノマーが解離し、緩徐にかつ持続的に皮下組織から循環血中へ移行する。さらに、持続化への寄与の程度は小さいが、脂肪酸の一部を介してアルブミンと結合する¹³⁾。これにより、本剤のBolus画分(インスリンアスパルト)とBasal画分(インスリンデグリュデック)の作用が明らかに区別される。

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 インスリンデグリュデック

一般名: インスリンデグリュデック(遺伝子組換え) [命名法: JAN]

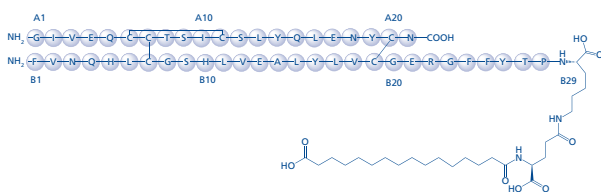
Insulin Degludec (Genetical Recombination)

[命名法: JAN]

分子式: C₂₇₄H₄₁₁N₆₅O₈₁S₆

分子量: 6,103.97

構造式:



性状: 白色の粉末である。

19.2 インスリンアスパルト

一般名: インスリンアスパルト(遺伝子組換え) [命名法: JAN]

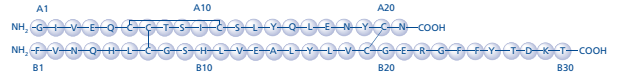
Insulin Aspart (Genetical Recombination)

[命名法: JAN]

分子式: C₂₅₆H₃₈₁N₆₅O₇₉S₆

分子量: 5,825.54

構造式:



性状: 白色の粉末である。

水又はエタノール(95)にほとんど溶けない。0.01mol/L塩酸試液に溶ける。吸湿性である。

* 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、4週間以内に使用すること。冷蔵庫保管(2~8°C)も可能であるが、凍結を避けること。残った場合は廃棄すること。

22. 包装

1筒 3mL : 2本

23. 主要文献

- 1) Herings RMC, et al. : Lancet. 1995 ; 345 : 1195-8
- 2) Haahr H, et al. : J Diabetes Investig. 2016 ; 7 : 574-80
- 3) Ikushima I, et al. : J Diabetes Investig. 2016 ; 7 : 270-5
- 4) Brunner M. B, et al. : Drugs Aging. 2015 ; 32 : 583-90
- 5) Korsatko S, et al. : Drugs Aging. 2014 ; 31 : 47-53
- 6) Biester T, et al. : Pediatr Diabetes. 2016 ; 17 : 642-49
- 7) Kiss I, et al. : Clin Pharmacokinet. 2014 ; 53 : 175-83
- 8) Kupcová V, et al. : Clin Drug Investig. 2014 ; 34 : 127-33
- 9) Onishi Y, et al. : Diabetes Obes Metab. 2013 ; 15 : 826-32
- 10) Kaneko S, et al. : Diabetes Res Clin Pract. 2015 ; 107 : 139-47
- 11) Hirsch I, et al. : Diabetes Care. 2012 ; 35 : 2174-81
- 12) Hirsch I, et al. : Diabet Med. 2017 ; 34 : 167-73
- 13) Jonassen I, et al. : Pharm Res. 2012 ; 29 : 2104-14
- 14) Rhodes CJ, et al. : Eur J Clin Invest. 2002 ; 32 : suppl 3 : 3-13

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 (フリーダイヤル)

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

ライゾデグ®, RYZODEG®, フレックスタッチ®, FlexTouch®, ノボラピッド®及びペンニードル®はNovo Nordisk A/Sの登録商標です。