

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2018(2019年更新版)に準拠して作成

持効型溶解インスリンアナログ注射液
インスリン デグルデク(遺伝子組換え)

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

Tresiba[®] Injection FlexTouch[®] Tresiba[®] Injection 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 フレックスタッフ [®] ： 1筒中インスリン デグルデク(遺伝子組換え)300単位(3mL) トレシーバ [®] 注 ペンフィル [®] ： 1カートリッジ中インスリン デグルデク(遺伝子組換え)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) (JAN) 洋名：Insulin Degludec (Genetical Recombination) (JAN)
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 ・ 販 売 開 始 年 月 日	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 販 売 開 始 年 月 日 : 2013年 3 月 7 日
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 https://www.novonordisk.co.jp/

本IFは2023年11月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 一日本病院薬剤師会一

(2020年4月改訂)

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)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り、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用とともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、隨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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならぬ。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	11. その他	39
1. 開発の経緯	1	Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	40
2. 製品の治療学的特性	1	1. 警告内容とその理由	40
3. 製品の製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	40
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	3. 効能又は効果に関する注意とその理由	40
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	4. 用法及び用量に関する注意とその理由	40
6. RMPの概要	2	5. 重要な基本的注意とその理由	40
II. 名称に関する項目	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	42
1. 販売名	3	7. 相互作用	45
2. 一般名	3	8. 副作用	52
3. 構造式又は示性式	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	60
4. 分子式及び分子量	3	10. 過量投与	60
5. 化学名(命名法)又は本質	4	11. 適用上の注意	60
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	12. その他の注意	62
III. 有効成分に関する項目	5	IX. 非臨床試験に関する項目	63
1. 物理化学的性質	5	1. 薬理試験	63
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	2. 毒性試験	63
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	X. 管理的事項に関する項目	66
IV. 製剤に関する項目	6	1. 規制区分	66
1. 剤形	6	2. 有効期間	66
2. 製剤の組成	6	3. 包装状態での貯法	66
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	4. 取扱い上の注意	66
4. 力値	7	5. 患者向け資材	66
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	6. 同一成分・同効薬	66
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	7. 国際誕生年月日	67
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	67
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	9. 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	67
9. 溶出性	8	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	67
10. 容器・包装	8	11. 再審査期間	67
11. 別途提供される資材類	8	12. 投薬期間制限に関する情報	67
12. その他	8	13. 各種コード	67
V. 治療に関する項目	9	14. 保険給付上の注意	67
1. 効能又は効果	9	X I. 文献	69
2. 効能又は効果に関する注意	9	1. 引用文献	69
3. 用法及び用量	9	2. その他の参考文献	70
4. 用法及び用量に関する注意	10	X II. 参考資料	71
5. 臨床成績	12	1. 主な外国での発売状況	71
VI. 薬効薬理に関する項目	27	2. 海外における臨床支援情報	74
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	27	X III. 備考	78
2. 薬理作用	27	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	78
VII. 薬物動態に関する項目	32	2. その他の関連資料	78
1. 血中濃度の推移	32		
2. 薬物速度論的パラメータ	34		
3. 母集団(ポピュレーション)解析	35		
4. 吸収	36		
5. 分布	36		
6. 代謝	37		
7. 排泄	37		
8. トランスポーターに関する情報	38		
9. 透析等による除去率	38		
10. 特定の背景を有する患者	38		

略語表

略語	略語内容
ABS樹脂	アクリロニトリル、ブタジエン、スチレン共重合合成樹脂の総称
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	アデノシン三リン酸
AUC	血中濃度－時間曲線下面積
BMI	体格指数
BrdU	プロモデオキシリジン
CL/F	見かけの総クリアランス
C _{max}	最高血漿中濃度
CSII	持続皮下インスリン注入
CV	変動係数
CYP	シトクロム P450
DNA	デオキシリボ核酸
DPP-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
FDA	米国食品医薬品局
FPG	空腹時血糖
GIR	グルコース注入速度
GLP-1	グルカゴン様ペプチド-1
HbA1c	ヘモグロビン A1c
IAsp	インスリン アスパルト
IDeg	インスリン デグラデク
IDegAsp	インスリン デグラデクとインスリン アスパルトの配合剤
IDet	インスリン デテミル
IGF-1	インスリン様成長因子-1
IGlar	インスリン グラルギン
ISPAD	国際小児・思春期糖尿病学会
JAN	日本医薬品一般的名称
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MAO	モノアミン酸化酵素
NPH	中間型インスリン
PG	血漿中グルコース濃度
PPK	母集団薬物動態
PT	基本語
RMP	医薬品リスク管理計画
SGLT	ナトリウム・グルコース共輸送担体
SOC	器官別大分類
SPC	製品特性概要
SU	スルホニルウレア剤
t _{1/2}	消失半減期

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 鎮 30 位のトレオニン残基を欠損させ、B 鎮 29 位のリジン残基にグルタミン酸をスペ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、長い薬物動態及び薬力学的プロファイルをもたらす。

海外では、2013 年欧州連合にて、2015 年米国にて承認され、2013 年イギリスにて、2016 年米国にて販売を開始した(「XII. 参考資料 1. 主な外国での発売状況」の項参照)。

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 月には、小児に対する用法・用量追加の一部変更承認申請を行い、2015 年 8 月に承認された。

2015 年 11 月には、注射タイミングの変更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. 製品の治療学的特性

- 1 日 1 回投与でより平坦でピークのない血糖降下作用を示し、その効果は 24 時間を超えて持続する。(「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)
- Treat to Target 試験において、対照のインスリンと同程度の HbA1c 低下を達成した。(「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験 ①、②、④」の項参照)
- トレシーバ[®]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り、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である。やむを得ず必要な場合には注射時刻を変更することができる。(「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験 ③」の項参照)
- 重大な副作用として低血糖、アナフィラキシーショックがあらわれることがある(いずれも頻度不明)。主な副作用は頭痛、めまい、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、注射部位反応(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)、血中ケトン体増加及び体重増加(以上いずれも 0.3~5%未満)、並びにアレルギー、じん麻疹、そう痒感、肝機能異常(AST, ALT の上昇等)、皮膚アミロイドーシス、浮腫及び抗インスリン抗体産生に伴う血糖コントロール不良(以上いずれも頻度不明)である。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

- フレックスタッチ[®]とベンフィル[®]の 2 種類がある。フレックスタッチ[®]は、注入ボタンが伸びず、軽くて押しやすい注入器である。(「IV. 製剤に関する項目 1. 剤形」の項参照)

4. 適正使用に関する周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	「X. 管理的事項に関する項目 14. 保険給付上の注意」の項参照

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

トレシーバ[®]注 フレックスタッフ[®]

トレシーバ[®]注 ペンフィル[®]

(2) 洋名

Tresiba[®] Injection FlexTouch[®]

Tresiba[®] Injection 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)

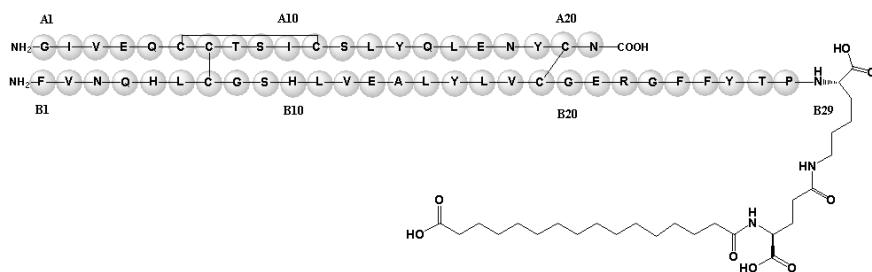
(2) 洋名(命名法)

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: C₂₇₄H₄₁₁N₆₅O₈₁S₆

分子量: 6,103.97

5. 化学名(命名法)又は本質

本 質:インスリン デグルデクは、遺伝子組換えヒトインスリン類縁体であり、ヒトイントインスリン B鎖 30 番目のトレオニン残基が欠損し、グルタミン酸を介して B鎖 29 位のリジン残基の ϵ -アミノ基がヘキサデカノ二酸でアシル化されている。インスリン デグルデクは、21 個のアミノ酸残基からなる A鎖及び 29 個のアミノ酸残基からなる B鎖から構成される修飾ペプチドである。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号:NN1250

IDeg

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

試験項目	保存状態	保存形態	保存期間	測定項目	結果
長期保存試験	(非公開) 遮光	プラスチック 製容器	(非公開)	性状、含量、不純物、関連物質、高分子タンパク質、生物活性、乾燥減量	いずれの試験項目においても試験期間を通じて大きな変化は認められず、規格内であった。
加速試験	(非公開)		(非公開)		いずれの試験項目においても試験期間を通じて大きな変化は認められず、規格内であった。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法:ペプチドマッピング法

定量法:液体クロマトグラフ法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤 液溶液

トレシーバ[®]注 フレックスタッチ[®]は、薬液が充填・密封された3mLのガラスカートリッジ(トレシーバ[®]注 ペンフィル[®])を使い捨てタイプの専用ペン型注入器(フレックスタッチ[®])にあらかじめ装着したコンビネーション製品(キット製品)である。

(2) 製剤の外観及び性状

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 [®]
外観		
性状	本剤は無色透明の液であり濁りを認めない。	
識別	若草色(注入ボタンの色)	若草色(カラー帯の色)

(3) 識別コード

なし(「(2) 製剤の外観及び性状」の項参照のこと)

(4) 製剤の物性

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(生理食塩液に対する比)		0.8~1.2

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

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 [®]
	1 筒(3mL)中	1 カートリッジ(3mL)中	
添加剤	インスリン デグルデク (遺伝子組換え)	300 単位	
	安定剤 酢酸亜鉛 (亜鉛含量として) (μg)	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	

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力値

本剤 1mLあたりインスリン デグルデグ 100 単位を含有する。インスリン デグルデグ 1 単位は 6nmol に相当する。

5. 混入する可能性のある夾雑物

高分子たん白質など

6. 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°C 遮光	30 カ月	密封容器	性状 類縁物質定量 等	いずれの試験項目においても試験期間を通じて大きな変化は認められず、規格内であった。
加速試験	25±2°C 遮光	6 カ月	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つた。
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 以上で曝露)		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つたが、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 [®] 、ブ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°C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°C、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°C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°C(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つて、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°C、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

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

製 剂	包 装
トレシーバ [®] 注 フレックスタッチ [®]	1 筒 3mL:2 本、取扱説明書を同梱
トレシーバ [®] 注 ペンフィル [®]	1 カートリッジ 3mL:2 本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

〈トレシーバ[®]注 フレックスタッチ[®]〉

カートリッジ	シリンド	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

〈トレシーバ[®]注 ペンフィル[®]〉

シリンド	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

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

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

2. 効能又は効果に関連する注意

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、運動療法を十分行なう上で適用を考慮すること。

(解説)

糖尿病治療は、食事療法と運動療法が治療の基本である。食事療法と運動療法で効果不十分の場合に糖尿病用薬を使用するが、薬物療法を行う場合でも、適切な食事療法及び運動療法を継続することが必須である。本剤の臨床試験はこの基本を遵守している患者を対象に行われた。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

製剤	用法・用量
トレシーバ [®] 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。
トレシーバ [®] 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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の初期用量及び維持用量は、既存の持効型インスリン製剤であるインスリン デテミル及びインスリン グラルギン用法及び用量を考慮して、本剤の検証的試験(NN1250-3585試験及びNN1250-3586試験)及び探索的試験(NN1250-3569試験)の結果に基づき設定された。これらの臨床試験の結果、本剤の初期用量及び維持用量は、既存の持効型インスリン製剤と同様とすることを支持するものであった。

また、国内 NN1250-4060 試験において、フレキシブルな投与法による有効性及び安全性への明らかな影響が認められなかったことから、投与時刻は原則として毎日一定とするが、投与時刻を通常の投与時刻から変更する必要がある場合は通常の投与時刻の前後8時間以内に投与し、その後は通常の時刻に投与する旨の注意喚起をすることにした。さらに、強制的に投与時刻を8～12時間間隔と36～40時間間隔に交互に変更した海外 NN1250-3770 試験及び海外 NN1250-3668 試験において、狭い投与間隔では本剤固定投与法群及びインスリン グラルギン群と比較して低血糖の発現が多くなる傾向が認められているため、低血糖の発現に関する注意を設定した。(用法及び用量に関する使用上の注意 7.2)

小児に対する用法・用量については、承認審査において、体重あたりの具体的な用量を記載すること、維持量は1日総インスリン投与量として、臨床試験成績と国内ガイドラインを踏まえ、0.5～1.5単位/kgとすることが適切であること、初回投与量は用法・用量

には初期投与量を記載せず、用法及び用量に関する使用上の注意の項に患者の状態により個別に決定する旨を注意喚起する(用法及び用量に関する注意 7.7)ことが適切と判断された。

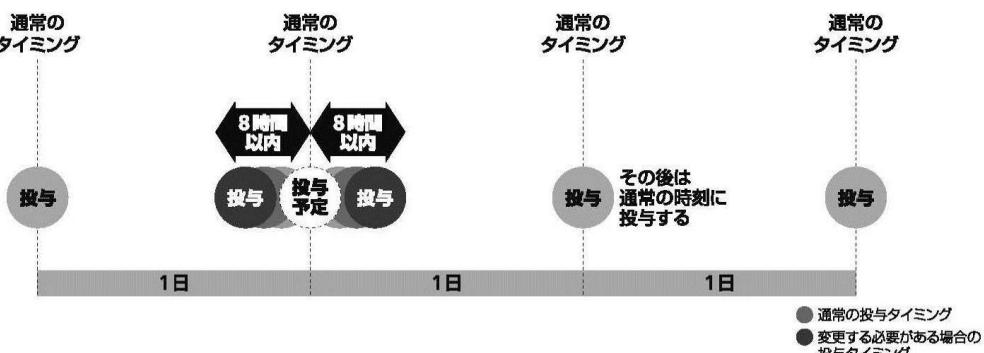
4. 用法及び用量に関する注意

7. 用法及び用量に関する注意

- 7.1 適用にあたっては、本剤の作用持続時間や患者の病状に留意し、患者の病状が本剤の製剤的特徴に適する場合に投与すること。
- 7.2 成人では、注射時刻は原則として毎日一定とするが、通常の注射時刻から変更する必要がある場合は、血糖値の変動に注意しながら通常の注射時刻の前後 8 時間以内に注射時刻を変更し、その後は通常の注射時刻に戻すよう指導すること。注射時刻の変更に際して投与間隔が短くなる場合は低血糖の発現に注意するよう指導すること。
- 7.3 投与を忘れた場合には、本剤の作用持続時間等の特徴から、気づいた時点で直ちに投与できるが、その次の投与は 8 時間以上あけてから行い、その後は通常の注射時刻に投与するよう指導すること。
- 7.4 糖尿病性昏睡、急性感染症、手術等緊急の場合は、本剤のみで処置することは適当でなく、速効型インスリン製剤を使用すること。
- 7.5 中間型又は持効型インスリン製剤から本剤に変更する場合は、以下を参考に本剤の投与を開始し、その後の患者の状態に応じて用量を増減するなど、本剤の作用特性を考慮の上慎重に行うこと。
 - 7.5.1 成人では、Basal インスリン製剤を用いた治療、Basal-Bolus 療法による治療及び混合製剤による治療から本剤に切り替える場合、目安として、前治療で使用していた Basal インスリンと同じ単位数から投与を開始する。その後、それぞれの患者の血糖コントロールに基づき調整すること。但し、Basal-Bolus 療法による治療において、1 日 2 回投与の Basal インスリン製剤から本剤に切り替える場合、減量が必要な場合もある。
 - 7.5.2 小児では、Basal インスリン製剤を用いた治療、Basal-Bolus 療法による治療、持続皮下インスリン注入 (CSII) 療法及び混合製剤による治療から本剤に切り替える場合は、本剤投与量は前治療で使用していた Basal インスリン相当量を目安とするが、低血糖リスクを回避するため減量を考慮すること。その後、それぞれの患者の血糖コントロールに基づき調整すること。
- 7.6 インスリン以外の他の糖尿病用薬から本剤に切り替える場合又はインスリン以外の他の糖尿病用薬と併用する場合は、低用量から開始するなど、本剤の作用特性を考慮の上慎重に行うこと。
- 7.7 小児では、インスリン治療開始時の初期投与量は、患者の状態により個別に決定すること。
- 7.8 本剤の投与開始時及びその後数週間は血糖コントロールのモニタリングを十分に行うこと。
併用する超速効型、速効型インスリン又は他の糖尿病用薬の用量や投与スケジュールの調整が必要となることがある。

(解説)

- 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。

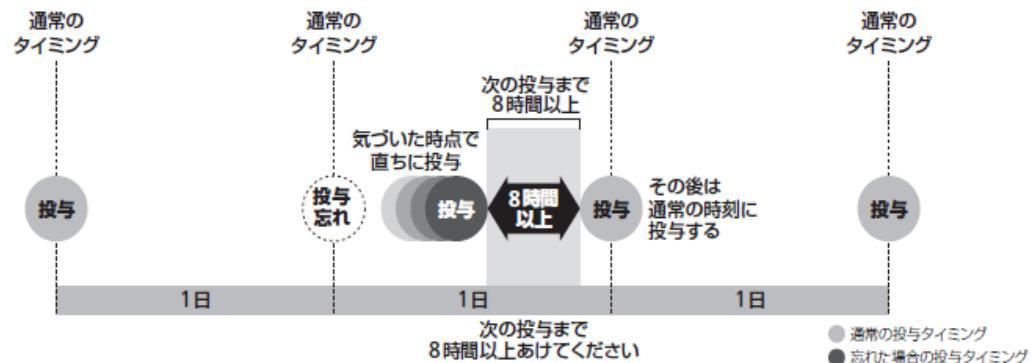


注射時刻の変更に際して投与間隔が短くなる場合は、低血糖の発現に注意するよう指導すること。

7.3 投与を忘れた場合の対処は以下のとおりである。

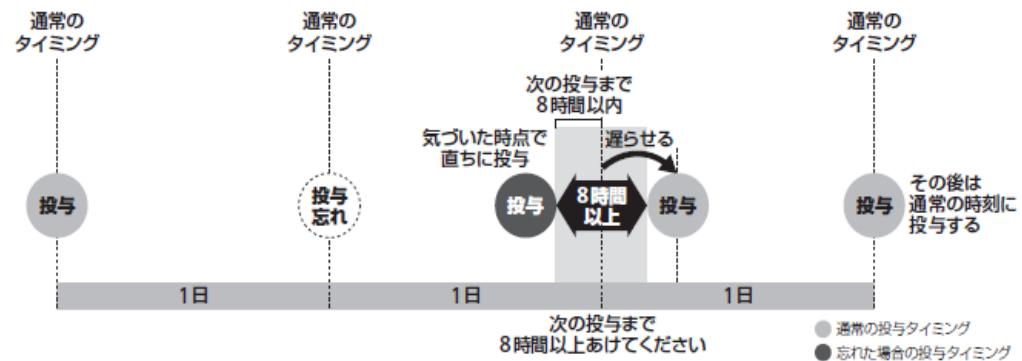
● 次の通常の投与時刻まで 8 時間以上あいている場合

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。



5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

1) 初回承認時

Phase・試験の種類	試験番号	対象・症例数	評価/参考	試験目的・デザイン
第I相・臨床薬理試験	NN5401-1788	日本人健康男性被験者・32例 内訳: IDeg・18例 DegAsp・6例 プラセボ・8例	評価	IDeg 及び IDegAsp 単回投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用を検討した無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
第I相・臨床薬理試験	NN5401-1790	日本人健康男性被験者・32例 内訳: IDeg・12例 IDegAsp・12例 プラセボ・8例	評価	IDeg(2 製剤)及び IDegAsp(2 製剤)反復投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用を検討した無作為割り付け、二重盲検、1 施設、プラセボ対照、並行群間比較試験
第I相・臨床薬理試験	NN1250-1996	日本人 1 型糖尿病患者・22例	評価	IDeg 及び IDet の定常状態における薬物動態及び薬力学的作用を比較検討した無作為割り付け、1 施設、二重盲検、2 期クロスオーバー、反復投与試験
第I相・臨床薬理試験	NN1250-1993	外国人 1 型糖尿病患者・66例	参考	IDeg 及び IGlar の反復投与したときの薬力学、薬物動態、安全性及び忍容性を検討した無作為割り付け、二重盲検、不完備型ブロック法クロスオーバー試験
第I相・臨床薬理試験	NN1250-1987	外国人 2 型糖尿病患者・49例	参考	IDeg の 100 単位/mL 及び 200 単位/mL を反復投与したときの薬力学、薬物動態、安全性及び忍容性を検討した無作為割り付け、二重盲検、不完備型ブロック法 2 期クロスオーバー試験
第I相・臨床薬理試験	NN1250-1991	外国人 1 型糖尿病患者・54例	参考	IDeg 及び IGlar を反復投与したときの薬力学的作用の被験者内変動を検討した無作為割り付け、二重盲検、並行群間比較試験
第I相・臨床薬理試験	NN1250-1994	外国人 1 型糖尿病患者・27例 内訳: 若年成人・13例 高齢者・14例	参考	IDeg を反復投与したときの薬力学、薬物動態、安全性及び忍容性を検討した無作為割り付け、二重盲検、2 期クロスオーバー試験
第I相・臨床薬理試験	NN1250-1995	外国人 1 型糖尿病患者・38例 内訳: 小児・13例 青少年・13例 成人・12例	参考	IDeg 及び IGlar を単回投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を検討した無作為割り付け、二重盲検、2 期クロスオーバー試験
第I相・臨床薬理試験	NN1250-1989	外国人健康成人及び肝機能障害患者・24例 内訳: 健康成人・6例 軽度肝機能障害患者・6例 中等度肝機能障害者・6例 重度肝機能障害者・6例	参考	IDeg を単回投与したときの薬物動態及び安全性を検討した非盲検、並行群間比較試験
第I相・臨床薬理試験	NN1250-1990	外国人健康成人及び腎機能障害患者・32例 内訳: (最大の解析対象集団 [Full Analysis Set (FAS)]・30例) 健康成人・6例 軽度腎機能障害患者・6例 中等度腎機能障害者・6例	参考	IDeg を単回投与したときの薬物動態及び安全性を検討した非盲検、並行群間比較試験

		重度腎機能障害者・6例 末期腎機能障害患者・6例		
第I相・ 臨床薬理試験	NN1250-1992	外国人健康被験者・20例	参考	異なる部位(大腿部、腹部及び三角筋部)に単回投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学を検討するための無作為割り付け、非盲検5期クロスオーバー試験
第II相・ 探索的試験	NN1250-3569	日本人1型糖尿病患者・65例 内訳: IDeg:33例 IDet:32例	評価	Basal-Bolus療法におけるIDeg(1日1回)+IAspとIDet(1日1回)+IAspの安全性を比較検討した6週間、無作為割り付け、多施設共同、非盲検、並行群間試験
第III相・ 検証的試験	NN1250-3585	1型糖尿病患者・456例 内訳: IDeg:303例 IDet:153例 〔日本人186例の内訳: IDeg:124例 IDet:62例〕	評価	IAsp(食事時)を用いたBasal-Bolus療法におけるIDegとIDetの有効性及び安全性を比較検討した、26週間、無作為割り付け、非盲検、多国籍、多施設共同、treat-to-target、並行群間比較試験
第III相・ 検証的試験	NN1250-3586	インスリン治療歴のない2型糖尿病患者・435例 内訳: IDeg:289例 IGlar:146例 〔日本人133例の内訳: IDeg:89例 IGlar:44例〕	評価	経口糖尿病薬を併用したIDegとIGlar(いずれも1日1回)の有効性及び安全性を比較検討した26週間、無作為割り付け、非盲検、多国籍(アジア共同治験)、多施設共同、treat-to-target、並行群間比較試験
第III相・ 検証的試験	NN1250-3725	3585試験を完了した1型糖尿病患者	評価	IAsp(食事時)を用いたBasal-Bolus療法におけるIDegとIDetの安全性及び有効性を比較検討した26週間、非盲検、多国籍、多施設共同、treat-to-target、並行群間比較試験(3585試験の延長試験)
第III相・ 検証的試験	NN1250-3770	外国人1型糖尿病患者・493例 内訳: IDegフレキシブル投与法群・164例 IDeg固定投与法群・165例 IGar群・164例	参考	IAsp併用下でIDegのフレキシブルな投与法における有効性及び安全性を検討するため、IGlarを対照群、IDegの固定投与法を参考群とした26週間、無作為割り付け、非盲検、多国籍、多施設共同、treat-to-target、並行群間比較試験
第III相・ 検証的試験	NN1250-3668	外国人2型糖尿病患者・687例 内訳: IDegフレキシブル投与法群・229例 IDeg固定投与法群・228例 IGar群・230例	参考	経口糖尿病薬の併用又は非併用下でIDegのフレキシブルな投与法における有効性及び安全性を検討するため、IGlarを対照群、IDegの固定投与法を参考群とした26週間、無作為割り付け、非盲検、多国籍、多施設共同、treat-to-target、並行群間比較試験

2) 注射のタイミングの一変承認時

Phase・ 試験の種類	試験番号	対象・症例数	評価/ 参考	試験目的・デザイン
第III相・ 検証試験	NN1250-4060	日本人2型糖尿病患者・458例 内訳: フレキシブルな投与群・229例 固定した投与法群・229例	評価	本剤のフレキシブルな投与法と固定した投与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
第III相・ 検証試験	NN1250-3770	外国人1型糖尿病患者・493例 内訳: IDegフレキシブル投与法群・164例 IDeg固定投与法群・165例 IGar群・164例	参考	IAsp併用下でIDegのフレキシブルな投与法における有効性及び安全性を検討するため、IGlarを対照群、IDegの固定投与法を参考群とした26週間、無作為割り付け、非盲検、多国籍、多施設共同、treat-to-target、並行群間比較試験
第III相・	NN1250-3668	外国人2型糖尿病患者・687例 内訳:	参考	経口糖尿病薬の併用又は非併用下でIDegのフレキシブルな投与法における有効性及

検証試験		IDeg フレキシブル投与法群・229 例 IDeg 固定投与法群・228 例 IGar 群・230 例		び安全性を検討するため、IGlar を対照群、IDeg の固定投与法を参照群とした 26 週間、無作為割り付け、非盲検、多国籍、多施設共同、treat-to-target、並行群間比較試験
------	--	--	--	--

3) 小児の用法・用量追加の一変承認時

Phase・試験の種類	試験番号	対象・症例数	評価/参考	試験目的・デザイン
第 I 相・臨床薬理試験	NN1250-1995	外国人 1 型糖尿病患者・38 例 内訳： 小児・13 例 青少年・13 例 成人・12 例	参考	IDeg 及び IGar を単回投与したときの薬物動態及び安全性を検討した無作為割り付け、二重盲検、2 期クロスオーバー試験
第 III 相・検証試験	NN1250-3561	小児及び青年期(1~18 歳未満)の 1 型糖尿病患者・350 例 内訳： IDeg・174 例 IDet・176 例 [日本人 55 例の内訳： IDeg・23 例 IDet・32 例]	評価	Bolus インスリン(IAsp)を併用した Basal-Bolus 療法における本剤及びインスリン デテミ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、多国籍、多施設、非盲検、無作為割り付け、並行群間比較試験

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験 (NN5401-1788)¹⁾

32 例の日本人健康成人男性に本剤 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。

日本人健康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)²⁾

日本人健康成人男性 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)³⁾

「VII. 薬物動態に関する項目 1.(2)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。

(3) 用量反応探索試験 (NN1250-3569)⁴⁾

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 デテミル(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 デテミルは 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 デテミ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 デテミ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 デテミル投与群では 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 デテミ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 デテミ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 デテミル投与群で約 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 デテミ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つた。本剤の全般的な安全性プロファイルはインスリン デテミルと同様であり、臨床的に重大な安全性に関する問題は認められなかつた。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

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)^{5),6)}

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つた。

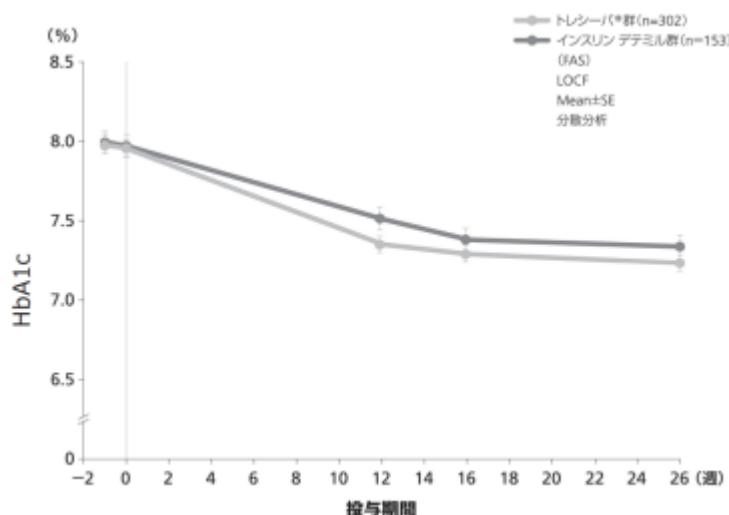
低血糖(血糖値が 56mg/dL 未満であった低血糖及び第三者による処置が必要な低血糖)の患者あたりの発現件数は、26 週間にわたって両群で同様であった。夜間低血糖(0:01 から 5:59 に発現した低血糖)の患者あたりの発現件数は、最初の 4 週間は両群で同様であったが、それ以降の期間ではインスリン デテミル群と比較して本剤群で少なかつた。夜間低血糖の患者あたりの年間発現件数はインスリン デテミル群と比較して本剤群で少なかつた。

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つた。

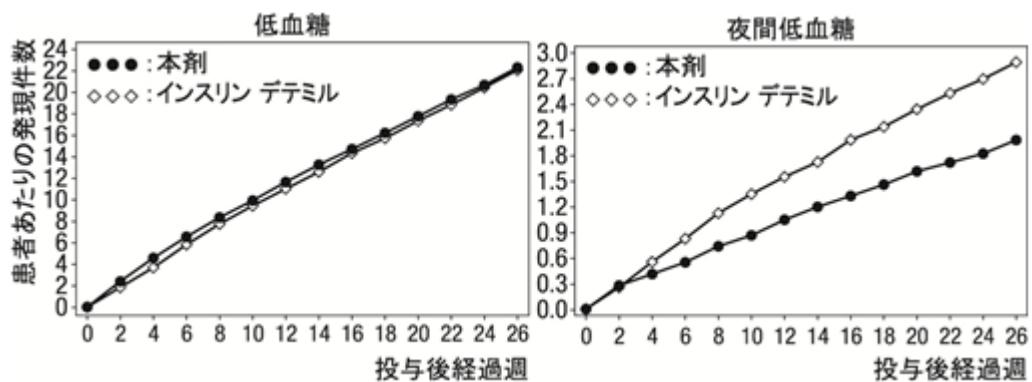
	本剤(n=302)		インスリン デテミル(n=153)		差(本剤-インスリン デテミル) 推定値[95%信頼区間]
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
	変化量		変化量		
HbA1c (%)	7.98±1.0	7.25±1.0	7.99±0.9	7.35±0.9	-0.09 [-0.23;0.05]
	-0.73±0.9		-0.65±0.9		
FPG (mg/dL)	178.16±71.9	131.27±61.2	170.76±72.4	160.82±74.5	-29.84 [-42.64;-17.05]
	-46.80±87.8		-11.26±80.9		
低血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、長期安全性を検討した試験では、血糖コントロールが 52 週まで維持され、本剤投与後に予期しない安全性上の問題は認められなかった。

②インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者における試験: 本剤の 1 日 1 回投与と経口糖尿病薬との併用療法(アジア共同試験; NN1250-3586)⁷⁾

インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者 435 例[本剤群: 289 例(日本人: 89 例)、インスリン グラルギン群: 146 例(日本人: 44 例)]を対象とし、26 週間投与試験を実施した。本剤又はインスリン グラルギンは、経口糖尿病薬(メトホルミン、スルホニルウレア薬、グリニド薬又は α -グルコシダーゼ阻害薬)の併用下で 1 日 1 回投与した。試験実施中、本剤及びインスリン グラルギンの投与量は、平均朝食前血糖値(血糖自己測定)に基づいて継続的に調節した。

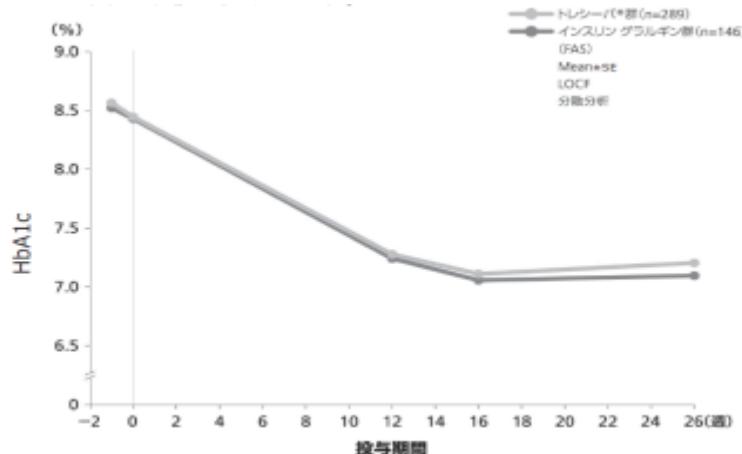
HbA1c を指標とした血糖コントロールについて、本剤のインスリン グラルギンに対する非劣性が検証された(非劣性マージン: 0.4%)。群差の推定値は 0.11%[-0.03; 0.24]であった。FPG の低下量は両群で同様であった。朝食前血糖値(血糖自己測定)における被験者内変動(CV%)はインスリン グラルギンと比較して本剤群で統計的に有意に小さかった。

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 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)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。

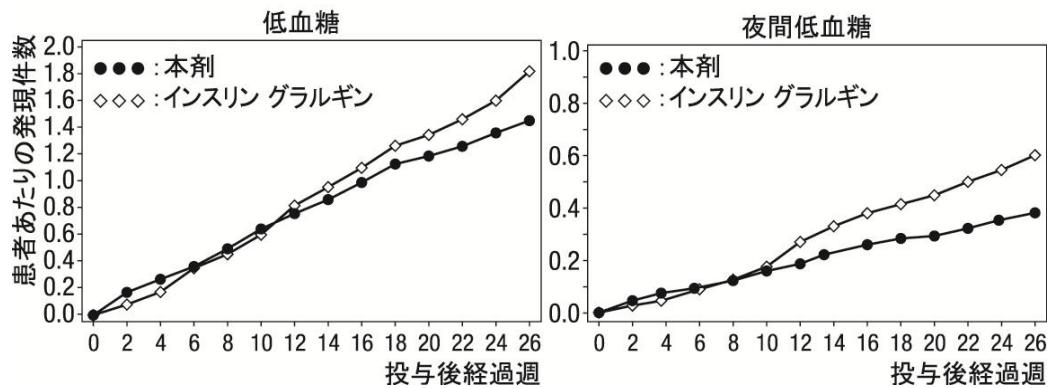
	本剤(n=289)		インスリン グラルギン(n=146)		差(本剤-インスリン グラルギン) 推定値[95%信頼区間]
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
	変化量		変化量		
HbA1c (%)	8.45±0.8	7.21±0.7	8.46±0.8	7.10±0.8	0.11 [-0.03; 0.24]
	-1.24±0.9		-1.35±0.9		
FPG (mg/dL)	152.01±37.4	99.90±29.7	155.53±34.8	101.81±27.9	-1.57 [-7.31; 4.18]
	-51.97±44.7		-53.45±41.1		
低血糖の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

HbA1c 及び FPG: Mean±SD

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(平均累積閏数)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)⁸⁾

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

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

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

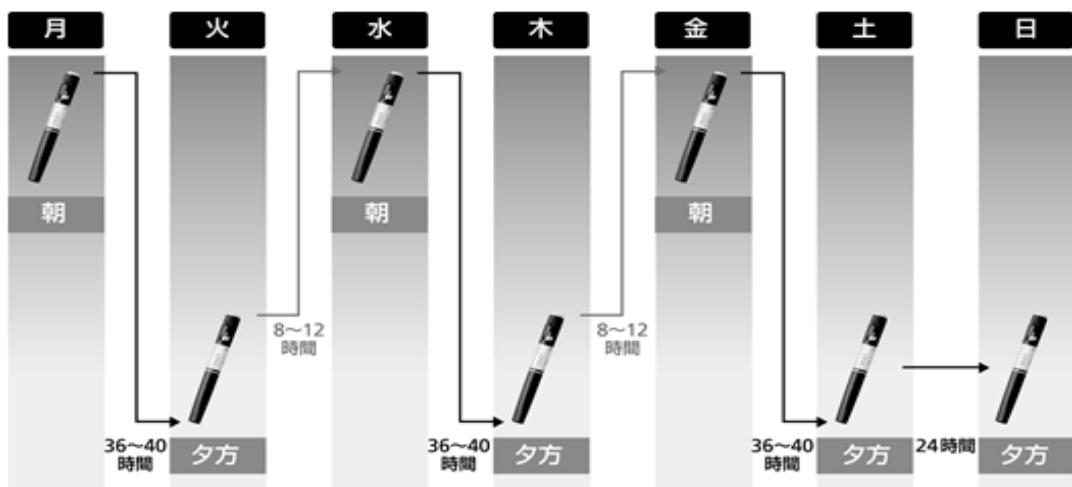
	本剤の注射時刻の変更可(n=229)		本剤の固定時刻での注射(n=229)		差(変更可能-固定) [95%信頼区間]
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
	変化量		変化量		
HbA1c (%)	7.8±0.6	7.3±0.9	7.8±0.6	7.2±0.8	0.08 [-0.05;0.22]
	-0.54±0.76		-0.62±0.75		
FPG (mg/dL)	133.1±36.6	104.3±28.6	132.9±34.4	107.5±33.4	-3.20 [-8.64;2.24]
	-28.8±39.0		-25.4±40.2		
低血糖の患者あたりの発現件数(件/人・年) 及び低血糖を発現した患者の割合(%)					比(変更可能-固定) [95%信頼区間]
低血糖	4.25 (50.7%)		3.27 (47.6%)		1.33 [0.95;1.86]
夜間低血糖	0.69 (16.2%)		0.51 (14.4%)		1.25 [0.71;2.20]

HbA1c 及び FPG:Mean±SD

③-2 1 型糖尿病及び 2 型糖尿病患者における試験(参考:海外臨床試験;NN1250-3770, NN1250-3668)^{9), 10)}

1 型糖尿病患者(Basal-Bolus 療法)及び 2 型糖尿病患者[経口糖尿病薬(メトホルミン、スルホニルウレア薬、グリニド薬又はピオグリタゾン)との併用療法]に本剤を 1 日 1 回夕食時に投与、又は注射時刻を曜日により変更して投与した(投与期間:26 週間)。注射時刻を変更した場合では、月水金曜日には朝(前回投与から 8~12 時間後)、火木土曜日には夕方

(前回投与から 36~40 時間後)、日曜日には夕方(前回投与から 24 時間後)に投与した。



両試験の結果、本剤の注射時刻を変更した場合においても、HbA1c を指標とした長期血糖コントロールは改善された(本剤を 1 日 1 回夕食時に投与した場合に対して非劣性)。また、注射時刻を変更した場合においても、夜間低血糖(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

	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
HbA1c (%)		変化量		変化量
7.69±1.0		7.29±0.9		7.70±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

		本剤の注射時刻を変更(n=229)		本剤を1日1回夕食時投与(n=228)	
HbA1c (%)	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
	変化量		変化量		
	8.50±1.0	7.22±0.9	8.38±0.9	7.31±1.0	
	-1.28±1.0		-1.07±1.0		
低血糖 ^{注)}	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)¹¹⁾

小児(1~18歳未満)1型糖尿病患者350例[本剤群:174例(日本人:23例)、インスリンデテミル群:176例(日本人:32例)]を対象とし、26週間投与試験を実施した。前治療のインスリン療法からインスリンアスパルト(Bolusインスリン)と本剤又はインスリンデテミルを用いたBasal-Bolus療法に、BasalインスリンとBolusインスリンの比が30:70から50:50の間になるように切り替えた。本剤は1日1回一定の時刻に、インスリンデテミルは承認されている用法・用量に従って1日1回又は2回投与した。インスリンデテミル群では1日1回投与から1日2回投与への変更を可とした。インスリンアスパルトは各食直前に投与した。試験実施中、本剤及びインスリンデテミルの投与量は、3日間の朝食前血糖値(血糖自己測定)の最低値に基づいて継続的に調節した。

投与後26週のHbA1cを指標とした血糖コントロールについて、本剤のインスリンデテミルに対する非劣性が検証された(非劣性マージン:0.4%)。群差の推定値は0.15%であった。26週の投与期間中の空腹時血糖値(FPG)は、本剤群では低下し、インスリンデテミル群では上昇した。低血糖^{注1)}及び夜間低血糖(23:00から7:00に発現した低血糖)の患者あたりの年間発現件数は両群で同様であった。重大な低血糖[国際小児・思春期糖尿病学会(ISPAD)2009の定義による]の患者あたりの発現件数は、最初の4週ではインスリンデテミル群と比較して本剤群で多い傾向がみられた。ケトーシス(1.5mmol/L超)を伴う高血糖(250mg/dL超)はインスリンデテミル群と比較して本剤群で少なく、患者あたりの年間発現件数の比(本剤/インスリンデテミル)は0.36(95%信頼区間[0.17;0.76])であった。有害事象及びその他の安全性評価項目について、本剤群で安全性上の問題は認められなかった。抗体発現はわずかにみられたが、臨床的な影響はなかった。

26週	本剤(n=174)		インスリン デテミル(n=176)		差(本剤-インスリン デテミル) 推定値[95%信頼区間]
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
	変化量		変化量		
HbA1c (%)	8.2±1.1	8.0±1.1	8.0±1.1	7.7±1.0	0.15 [-0.03;0.32]
	-0.20±0.95		-0.31±0.89		
FPG (mg/dL)	162.1±94.4	150.3±85.6	151.0±87.7	159.8±125.4	-7.59 [-29.74;14.56]
	-12.1±108.0		9.0±150.8		
低血糖の患者あたりの年間発現件数(件/人・年) 及び低血糖を発現した患者の割合(%)				比(本剤/インスリン デテミル) 推定値[95%信頼区間]	
低血糖 ^{注1)}	58.1(97.1%)		55.8(92.0%)		1.13 [0.90;1.41]
夜間低血糖	6.0(63.8%)		7.1(61.7%)		0.96 [0.70;1.34]

HbA1c 及び FPG:Mean±SD

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

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

本剤群の試験開始前及び試験期間中のインスリン投与量は以下のとおりであった。

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

2)安全性試験

「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績(4)検証的試験」の項を参照のこと。

(5)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(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

トレシーバ長期使用に関する特定使用成績調査(NN1250-4061) (終了)

下表に示す特定使用成績調査が実施された。

目的	インスリン療法を要し日常診療下での本剤の長期投与の安全性を評価する。また、日常診療下で長期に投与された患者における本剤の血糖降下作用を含めた有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤が投与された糖尿病患者
症例数	調査票回収症例数 6,054 例 (目標症例数 6,000 例(4,000 例は 3 年間の観察期間、2,000 例は 6 ヶ月間の観察期間))
調査期間等	2013 年 11 月 ~ 2019 年 4 月、観察期間:本剤の投与開始日から 6 ヶ月間又は 3 年間
主な評価項目	<安全性検討項目> 重要な特定されたリスク:低血糖、重篤なアレルギー反応、注射部位反応 重要な潜在的リスク:投与過誤(Basal インスリン製剤と Bolus インスリン製剤との取り違え)、抗インスリン抗体産生の影響 重要な不足情報:妊婦又は授乳婦、5 歳以下の患児、肝機能障害又は腎機能障害を有する患者、高齢者、心血管系の疾患有する患者への投与時の安全性 <有効性に関する検討項目> 長期使用における有効性

主な結果

<安全性>

重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとされた副作用の発現状況を下表に示す。

特定使用成績調査における副作用発現状況

特定使用成績調査	観察期間 6 ヶ月間		観察期間 3 年間	
安全性解析対象症例数	6,006		4,063	
安全性検討事項	発現症例数(発現割合%)		発現症例数(発現割合%)	
	重篤	非重篤	重篤	非重篤
重要な特定されたリスク	—	—	—	—
低血糖 ^{※1}	36 (0.6)	174 (2.9)	58 (1.4)	182 (4.5)
重篤なアレルギー反応 ^{※2}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
注射部位反応 ^{※3}	0 (0)	3 (0.05)	0 (0)	5 (0.1)
重要な潜在的リスク	—	—	—	—
投与過誤(Basal インスリン 製剤と Bolus インスリン製剤 との取り違え) ^{※4}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
抗インスリン抗体産生の影 響(抗体測定症例なし) ^{※5}	— —	— —	— —	— —
MedDRA/J version	22.1		22.1	

下記各リスクの定義において、MedDRA を省略し、高位語を HLT、基本語を PT、MedDRA 標準検索式を SMQ、他に分類されないは NEC と略す。

※1:SMQ「低血糖(狭義)」に該当する事象

※2:SMQ「アナフィラキシー反応(狭義)」、SMQ「アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態(狭義)」、SMQ「血管浮腫(狭義)」、SMQ「過敏症(狭義)」、SMQ「重症皮膚副作用(狭義)」のいずれかに該当する事象

※3:HLT「投与部位反応 NEC」、HLT「適用および滴下投与部位反応」、HLT「注入部位反応」、HLT「注射部位反応」、HLT「リポジストロ
フィー」のいずれかに該当する事象

※4:SMQ「投薬過誤(狭義)」に含まれる全ての事象を抽出し、その後、症例経過を個別に確認し、該当した事象

※5:PT の抗インスリン抗体、抗インスリン抗体増加、抗インスリン抗体陽性、抗体検査、抗体検査異常、抗体検査陽性、自己抗体陽性、自己抗

体検査、薬物特異性抗体、薬物特異性抗体陽性、抑制抗体、中和抗体、中和抗体陽性、又は非中和抗体陽性のいずれかに該当する事象。なお、抗インスリン抗体測定症例のうち、陽性症例の割合と定義したが、医師により抗インスリン抗体の測定が必要と判断された症例はなかった。

本調査における低血糖の発現割合は、承認時までの臨床試験と定義が異なるため、直接比較は困難なもの、承認時までの結果を上回るものではなく、また、発現頻度及び重篤度についても臨床上の懸念となる事項はなかった。なお、その他の重要な特定されたリスクについては、重篤な症例はなく、重要な潜在的リスクについては、発現症例はなかった。以上より、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクについて新たな懸念はなく、特段の対応は不要と判断した。

なお、本調査(観察期間 3 年間)において、15 歳未満の患児の副作用発現割合は 7.4%(4/54 例)であり、15 歳以上の症例の副作用発現割合 7.9%(317/4,005 例)と大きな差ではなく、15 歳未満の患児において複数症例に発現した副作用は低血糖(3 例)のみであった。

<有効性>

特定使用成績調査の観察期間 3 年間における有効性解析対象症例(3,959 例)並びに 1 型糖尿病及び 2 型糖尿病に分類した部分集団の観察期間 3 年間における HbA1c 値及びその変化量の推移を下表のとおり示す。

HbA1c 値及びその変化量の推移(観察期間 3 年間)

評価 時期	対象症例全体 ^{※1}			1 型糖尿病症例			2 型糖尿病症例		
	症例数	測定値 ^{※2}	変化量 ^{※2}	症例数	測定値 ^{※2}	変化量 ^{※2}	症例数	測定値 ^{※2}	変化量 ^{※2}
開始時	3,822	8.71±1.84	—	990	8.53±1.75	—	2,794	8.76±1.84	—
1 カ月後	2,817	8.37±1.48	-0.34±0.95	725	8.31±1.44	-0.20±0.84	2,068	8.38±1.48	-0.38±0.97
3 カ月後	3,354	7.98±1.35	-0.68±1.56	894	8.08±1.35	-0.42±1.41	2,427	7.93±1.33	-0.76±1.58
6 カ月後	3,238	7.94±1.36	-0.69±1.66	853	8.11±1.41	-0.44±1.57	2,357	7.88±1.34	-0.78±1.67
12 カ月後	3,008	7.95±1.29	-0.64±1.60	814	8.17±1.30	-0.32±1.41	2,169	7.86±1.27	-0.75±1.64
18 カ月後	2,611	7.88±1.28	-0.68±1.63	737	8.15±1.34	-0.35±1.52	1,850	7.76±1.23	-0.81±1.63
24 カ月後	2,503	7.94±1.28	-0.60±1.57	709	8.22±1.31	-0.26±1.33	1,772	7.83±1.26	-0.74±1.62
30 カ月後	2,209	7.90±1.26	-0.62±1.60	645	8.09±1.25	-0.35±1.42	1,544	7.81±1.25	-0.72±1.64
36 カ月後	2,168	7.96±1.25	-0.55±1.61	660	8.17±1.28	-0.26±1.43	1,488	7.86±1.22	-0.67±1.65

※1 1 型糖尿病及び 2 型糖尿病に分類されないその他糖尿病の症例(評価時期によって 20 例から 38 例の範囲内)を含む。

※2 平均値土標準偏差(%)で示す。なお、変化量は開始時からの変化量を示す。

観察期間 6 カ月の症例(有効性解析対象 1,853 例)を併合した 5,812 例における、投与 6 カ月までの HbA1c 値及びその変化量の推移は下表のとおりであり、上表の 6 カ月までの推移とほぼ同様であった。

HbA1c 値及びその変化量の推移(観察期間 6 カ月)

評価 時期	対象症例全体 ^{※1}			1 型糖尿病症例			2 型糖尿病症例		
	症例数	測定値 ^{※2}	変化量 ^{※2}	症例数	測定値 ^{※2}	変化量 ^{※2}	症例数	測定値 ^{※2}	変化量 ^{※2}
開始時	5,631	8.73±1.83	—	1,427	8.51±1.70	—	4,154	8.80±1.85	—
1 カ月後	4,198	8.38±1.48	-0.35±0.95	1,050	8.28±1.43	-0.19±0.81	3,113	8.41±1.49	-0.39±0.98
3 カ月後	4,951	7.99±1.36	-0.70±1.59	1,281	8.10±1.36	-0.39±1.33	3,628	7.94±1.36	-0.80±1.64
6 カ月後	4,796	7.94±1.36	-0.72±1.69	1,240	8.11±1.38	-0.40±1.47	3,521	7.88±1.35	-0.83±1.73

※1 1 型糖尿病及び 2 型糖尿病に分類されないその他糖尿病の症例(評価時期によって 35 例から 50 例の範囲内)を含む。

※2 平均値土標準偏差(%)で示す。なお、変化量は開始時からの変化量を示す。

観察期間 3 年間における年齢別の HbA1c 値及びその変化量の推移は下表のとおりであった。

年齢層別の HbA1c 値及びその変化量の推移(観察期間 3 年間)

			開始時	6 カ月後	12 カ月後	24 カ月後	36 カ月後
65 歳未満 ^{※1}	症例数	2,261	1,887	1,764	1,471	1,307	
		測定値% ^{※2}	8.95±1.94	8.07±1.46	8.10±1.38	8.12±1.36	8.11±1.32
		変化量% ^{※2}	—	-0.77±1.82	-0.70±1.74	-0.63±1.68	-0.57±1.70
高齢者	65 歳以上 75 歳未満	症例数	1,057	922	863	735	621
		測定値% ^{※2}	8.38±1.62	7.74±1.17	7.74±1.10	7.71±1.13	7.73±1.08
		変化量% ^{※2}	—	-0.61±1.40	-0.59±1.38	-0.57±1.39	-0.56±1.46
	75 歳以上	症例数	501	426	378	294	237
		測定値% ^{※2}	8.33±1.58	7.79±1.21	7.76±1.17	7.66±1.09	7.75±1.12
		変化量% ^{※2}	—	-0.51±1.41	-0.47±1.41	-0.57±1.42	-0.44±1.50
15 歳以上 ^{※1}	症例数	3,767	3,194	2,968	2,467	2,136	
	測定値% ^{※2}	8.71±1.84	7.94±1.36	7.95±1.29	7.94±1.29	7.96±1.25	
	変化量% ^{※2}	—	-0.69±1.65	-0.64±1.60	-0.60±1.57	-0.55±1.60	
小児	6 歳以上 15 歳未満	症例数	45	35	32	29	25
		測定値% ^{※2}	8.96±1.74	7.85±0.99	8.15±1.22	8.30±1.02	7.82±0.71
		変化量% ^{※2}	—	-0.98±2.03	-0.77±2.17	-0.44±1.69	-0.98±1.86
	6 歳未満	症例数	7	6	5	4	4
		測定値% ^{※2}	9.67±2.45	8.18±0.78	7.94±0.87	8.70±1.24	8.85±1.38
		変化量% ^{※2}	—	-1.25±2.95	-0.74±1.75	-1.98±3.38	-1.83±3.53

※1 高齢者又は小児の比較対象とした集団

※2 平均値±標準偏差(%)で示す。なお、変化量は開始時からの変化量を示す。

75 歳以上の高齢者では、HbA1c 値の変化量が小さかったが、この集団の血糖コントロール目標(「高齢者糖尿病の血糖コントロール目標について」*、一般社団法人日本糖尿病学会・一般社団法人日本老年医学会)の下限が 75 歳未満の患者と異なるためと考えた。また、小児では、6 歳未満の症例数は少ないものの、6 歳以上 15 歳未満及び 15 歳以上の集団と同様に HbA1c 値は低下していた。以上のことから、高齢者及び小児を含めて、本剤の有効性に特段の問題はないと考えた。

* http://www.jds.or.jp/modules/important/index.php?content_id=66 (一般社団法人日本糖尿病学会と一般社団法人日本老年医学会が設置した合同委員会)

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

1) 低血糖に関するメタアナリシス¹²⁾

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が示唆された。

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

2)I型糖尿病を合併した妊婦における試験(海外臨床試験;EXPECT試験)¹³⁾

1型糖尿病合併妊婦を対象とした、本剤とインスリン デテミル(遺伝子組換え)の有効性、安全性および妊娠分娩転帰の評価を行った。妊娠中(妊娠8週[+0日]から13週[+6日])または妊娠の予定のある1型糖尿病患者225例を対象に無作為割り付けを行い、本剤(1日1回)またはインスリン デテミル(1日1回または1日2回)にインスリン アスパルト(遺伝子組換え)食直前投与を併用する Basal-Bolus 療法を行った。無作為化時に妊娠中の患者は分娩後28日まで試験薬が投与された。無作為化時に妊娠していない患者は最長52週まで試験薬が投与され、受胎期間中に妊娠した場合は分娩後28日まで試験薬が投与された。

その結果、主要評価項目である 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%未満)。分娩前の最終予定来院日に測定された HbA1c は本剤群で6.2%、インスリン デテミル群で6.3%、その群間差の推定値は-0.11%(95%信頼区間[-0.31;0.08], p<0.0001)であった。

安全性および妊娠分娩転帰については、それぞれ以下の表に示す。

試験期間中に妊娠した女性の母体安全性

	本剤群(n=91)			インスリン デテミル群(n=94)			群間比較 推定補正RR (95%CI)またはOR (95%CI)*
	n (%)	件数	患者あたりの年間発現件数(件/人・年)	n (%)	件数	患者あたりの年間発現件数(件/人・年)	
すべての低血糖	89 (98%)	5,431	118.5	91 (97%)	5,982	134.0	RR0.97 (0.74;1.27)
夜間低血糖	71 (78%)	712	15.5	69 (73%)	759	17.0	RR0.90 (0.60;1.33)
重症低血糖	5 (5%)	10	0.2	2 (2%)	3	0.1	RR1.49 (0.23;9.80)
判定された重症低血糖	6 (7%)	8	—	3 (3%)	4	—	—
有害事象	78 (86%)	429	9.4	76 (81%)	328	7.3	RR1.17 (0.89;1.54)
重篤な有害事象	38 (42%)	57	1.2	32 (34%)	42	0.9	RR1.22 (0.76;1.95)
妊娠高血圧腎症*	12 (14%)	12	0.3	7 (8%)	8	0.2	OR1.86 (0.63;5.48)
視力低下をもたらす網膜症†	2 (2%)	—	—	2 (2%)	—	—	—
分娩様式							
予定帝王切開	42 (46%)	—	—	45 (48%)	—	—	—
予定外の帝王切開‡	23 (25%)	—	—	15 (16%)	—	—	—
自然経産分娩	11 (12%)	—	—	18 (19%)	—	—	—
経産器械分娩	8 (9%)	—	—	9 (10%)	—	—	—
不明	7 (8%)	—	—	7 (7%)	—	—	—
体重変化§,kg	12 (5)	—	—	11 (5)	—	—	—

*事後解析 試験期間中に妊娠したすべての無作為化された患者の最大解析対象集団

†妊娠20週以上の患者(本剤群n=86、インスリン デテミル群n=85)で高血圧(収縮期血圧140mmHg以上および/または拡張期血圧90mmHg以上)を新たに発症し、かつ蛋白尿(24時間尿中蛋白300mg以上、尿中蛋白/クレアチニン比300mg/g以上、尿蛋白1+以上陽性)、子癇、HELLP症候群(溶血・肝酵素上昇・血小板減少を伴う)またはその他の重度の臓器障害があるもの

‡推定補正OR 1.59 (95%CI 0.73; 3.44)

§妊娠ベースラインから治療終了まで

¶ Mean(SD) 試験期間中に妊娠したすべての無作為化された患者の最大解析対象集団

すべての低血糖:重症低血糖、症候性低血糖、無症候性低血糖、症候性低血糖の可能性、偽性低血糖を含む妊娠期間に発現したすべての低血糖エピソード。症候性低血糖と無症候性低血糖は、血糖値が3.1mmol/L(56mg/dL)以下の場合 夜間低血糖:00:01～05:59に起こった低血糖 重症低血糖:第三者による処置(糖質、グルカゴン投与あるいは血糖回復後におけるその他の是正処置)が必要な低血糖(ADA 2013分類による) 判定された重症低血糖:独立したイベント判定委員会による事前に定義された基準や定義に基づいて判定された事象 不明:流産(妊娠20週未満)の場合または患者がアウトカム用紙に記入しなかった場合 n:イベントを発現した患者数 RR:患者あたりの年間発現件数の比 OR:オッズ比

妊娠分娩転帰

	本剤群 (n (%))	インスリン デテミル群 (n (%))
単一の胎児/乳児を妊娠している女性*		
流産(妊娠20週未満)	5 (5%)	7 (7%)
重大な異常のある胎児/乳児	8 (9%)	8 (8%)
生産	86 (93%)	85 (89%)
不明†	1 (1%)	4 (4%)
妊娠20週以上の女性‡		
乳児の性別(女児)	42 (49%)	32 (38%)
早産(妊娠37週未満)¶	29 (34%)	19 (22%)
後期早産(妊娠34週から37週未満)	27 (31%)	14 (17%)
早期早産(妊娠30週から34週未満)	2 (2%)	5 (6%)
在胎不当過大児(LGA児)¶	55 (64%)	43 (51%)
在胎不当過小児(SGA児)	1 (1%)	3 (4%)
新生児低血糖 (生後24時間以内に血糖値1.7mmol/L [31mg/dL]以下の低血糖を発現)¶	20 (23%)	19 (22%)
新生児低血糖 (生後24時間から48時間の間に血糖値2.5mmol/L [45mg/dL]以下の低血糖を発現)¶	4 (5%)	5 (6%)
乳児の有害事象(分娩後)¶	54 (63%)	57 (67%)

試験期間中に妊娠したすべての無作為化された患者の最大解析対象集団

*本剤群(n=92)、インスリン デテミル群(n=96)

†出産後に乳児の両親が情報提供に同意しなかった場合、患者が試験を中止し、それ以上情報を提供しなかった場合または患者がアウトカム用紙に記入しなかった場合

‡本剤群(n=86)、インスリン デテミル群(n=85)

¶治療群間の比較のために、投与群と地域および層別因子をカテゴリ固定効果としたロジスティック回帰モデルを用いて、事後解析を行った。

推定補正OR(95%CI): 早産、OR 1.54 (0.75; 3.15) LGA児、OR 1.65 (0.87;3.15) 生後24時間以内の新生児低血糖、RR 1.02 (0.53; 1.97) 乳児の有害事象(分娩後)、RR 1.02 (0.70;1.48)

LGA : large for gestational age infant SGA :small for gestational age infant OR:オッズ比 RR:発現割合の比

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

インスリン製剤

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¹⁴⁾

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る。

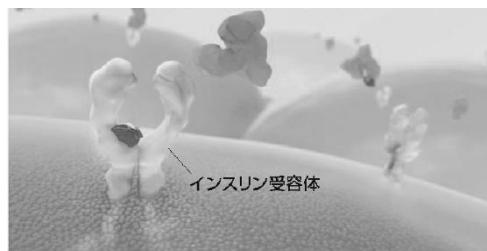
皮下投与後、可溶性の長く安定したマルチヘキサマーを形成し、一時的に注射部の皮下組織にとどまる。

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する。このメカニズムによりインスリン デグルデクの作用は持続する。

Step 3



循環血中では、アルブミンと結合し、標的組織へと移行する。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る。

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する。

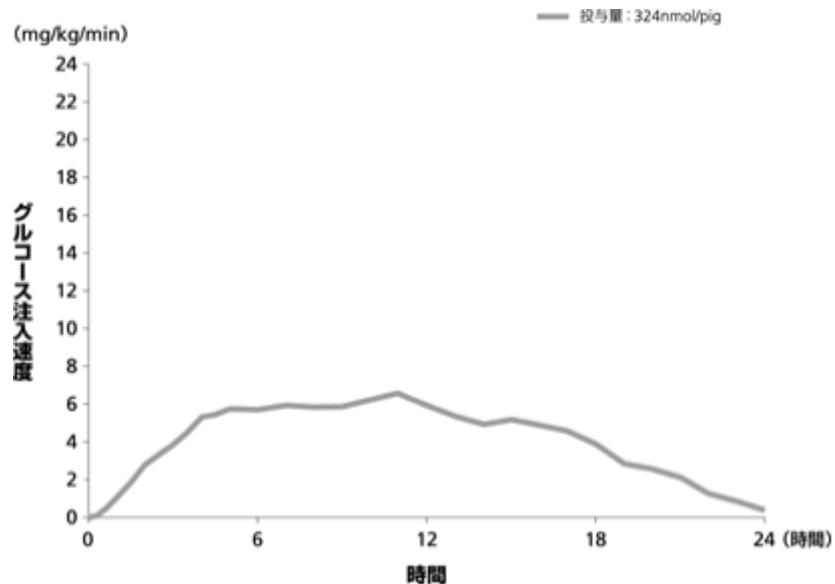
これにより、グルコースの取り込みと利用を促進する効果をもたらす。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 糖代謝作用¹⁵⁾

＜ブタクランプ試験＞

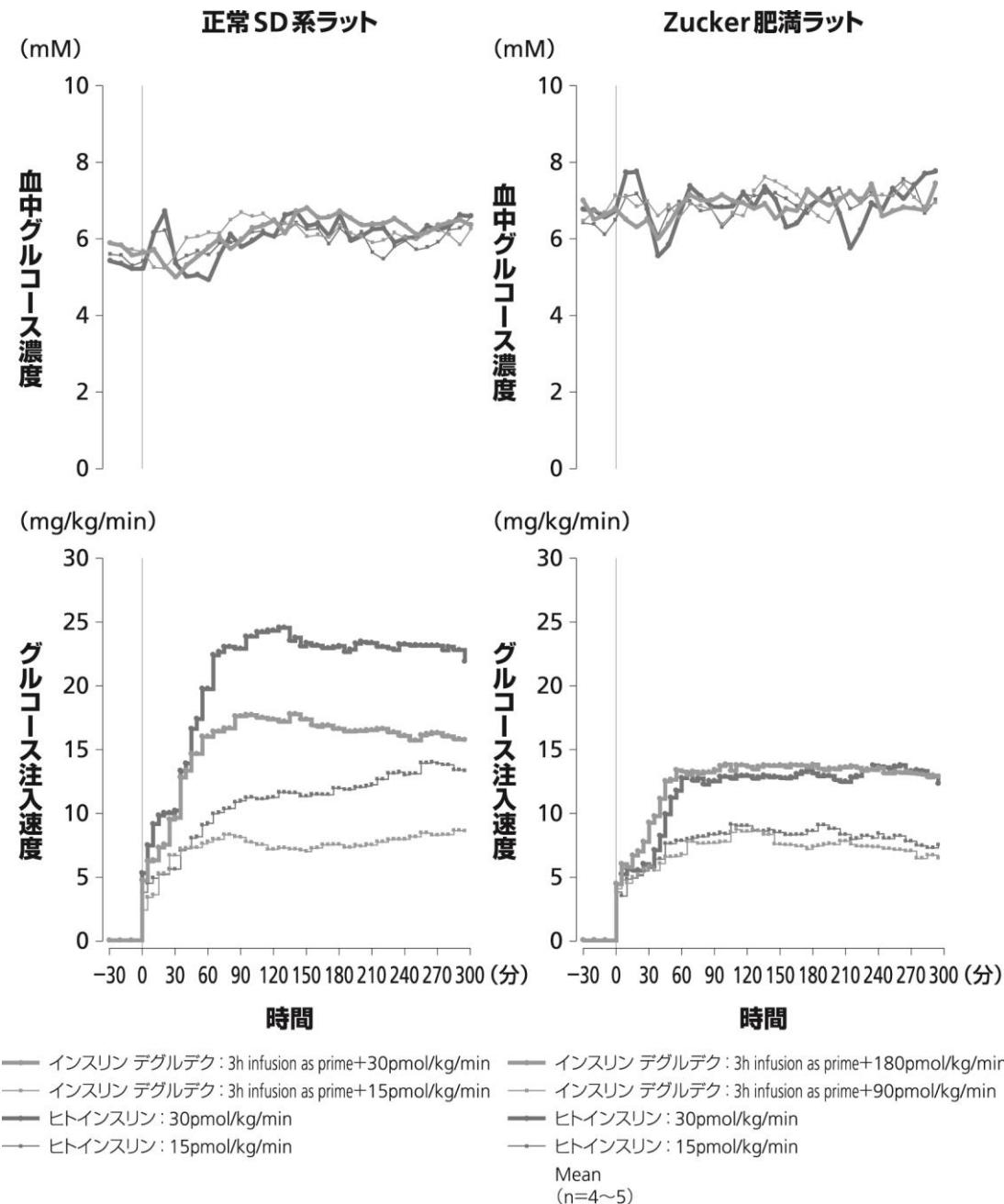
ブタの正常グルコースクランプ試験でインスリン デグルデクの皮下投与 (324nmol/pig) により、インスリン デグルデクの作用プロファイル[グルコース注入速度(GIR)]は平坦でより持続性であり、インスリン デグルデクの Basal インスリンとしての特性が確認された。



ブタの正常グルコースクランプにおけるインスリン デグルデク処方の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>

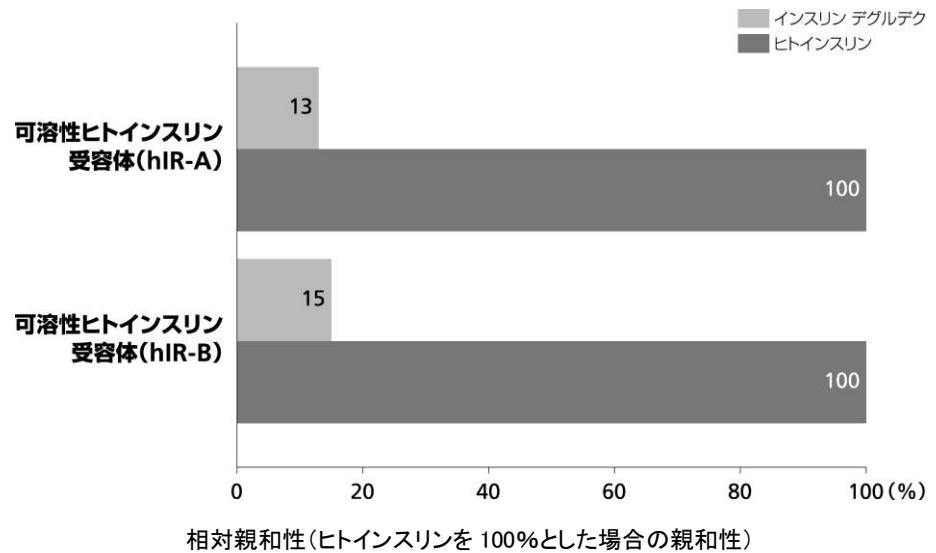
覚醒ラット(正常 SD 系ラット及び Zucker 肥満ラット)のインスリン負荷－正常グルコースクランプ試験において、血漿中グルコース濃度(PG)及びグルコース注入速度(GIR)を指標としてインスリン デグルデクの効力を評価した。インスリン デグルデクのモル当たりの効力比は、正常ラットではヒトインスリンの 65%、Zucker 肥満ラットではヒトインスリンの 47%であった。



インスリン負荷—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(*in vitro*)¹⁶⁾

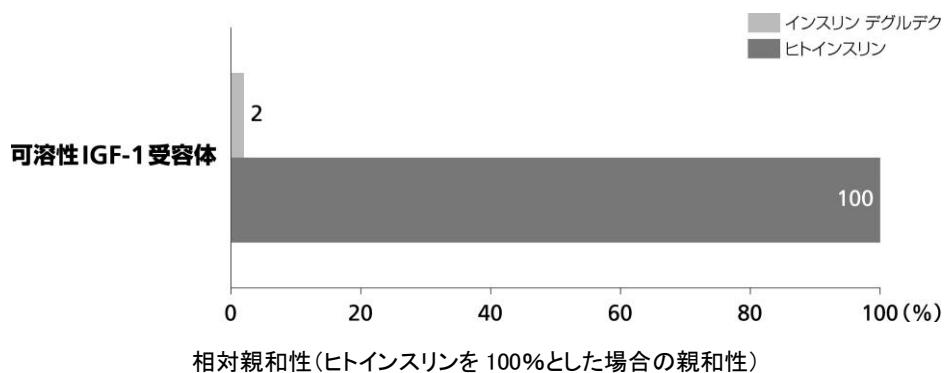
可溶性ヒトインスリン受容体(hIR-A 及び hIR-B)を用いて本剤のインスリン受容体親和性を検討した結果、インスリン デグルデクのヒトインスリン受容体親和性は、ヒトインスリンの 13% 及び 15% であった。



<参考>

3)ヒトIGF-I受容体親和性(*in vitro*)¹⁶⁾

可溶性ヒトIGF-I受容体を用いて本剤のヒトIGF-I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-I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 (*in vitro*)¹⁷⁾

インスリン受容体及び IGF-1 受容体を発現する腫瘍細胞及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、ヒトイインスリンの細胞増殖作用に対してヒトイ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.(2) 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

(1) 治療上有効な血中濃度

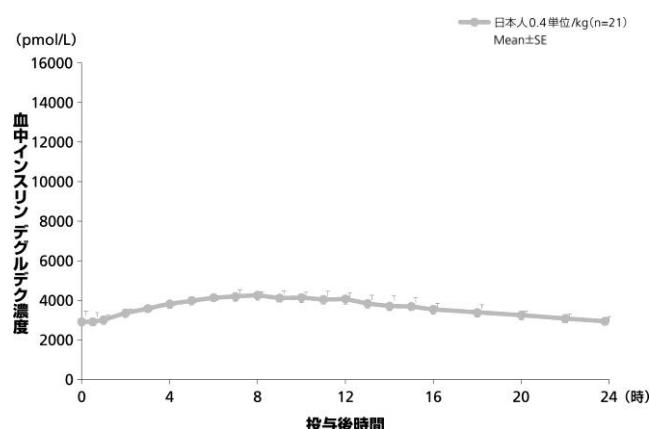
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

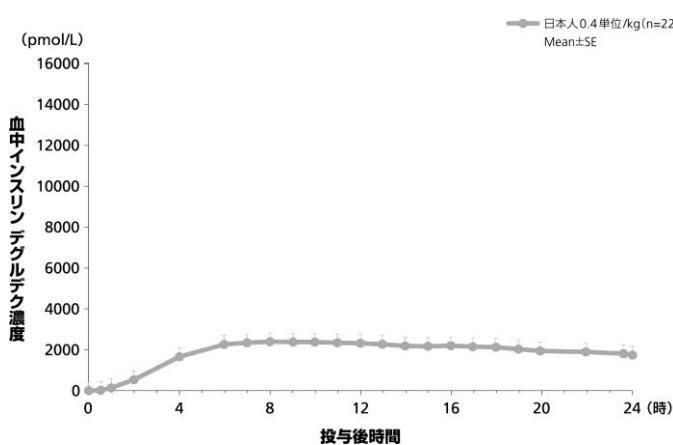
1) 日本人 1 型糖尿病患者における薬物動態及び薬力学的プロファイル (NN1250-1996)³⁾

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 $AUC_{\tau,ss}$ の比は 0.53)。血中濃度は投与後 2～3 日で定常状態に達した。



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

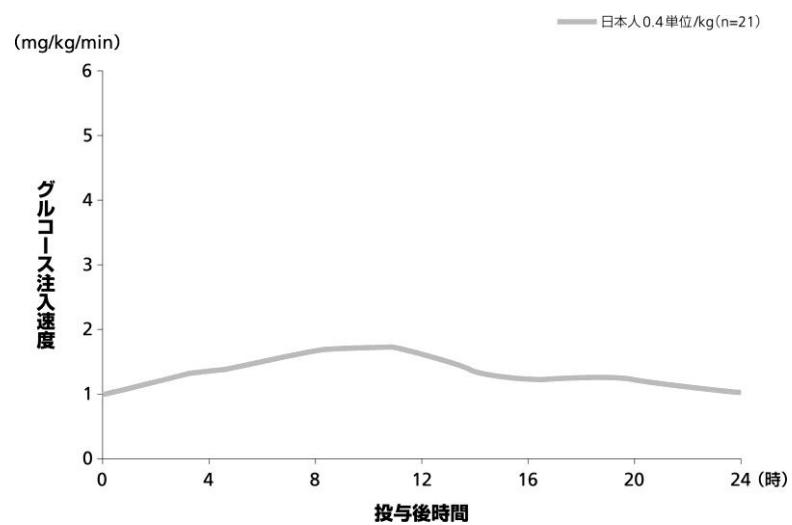


日本人初回投与後の 24 時間血中インスリン デグルデク濃度推移

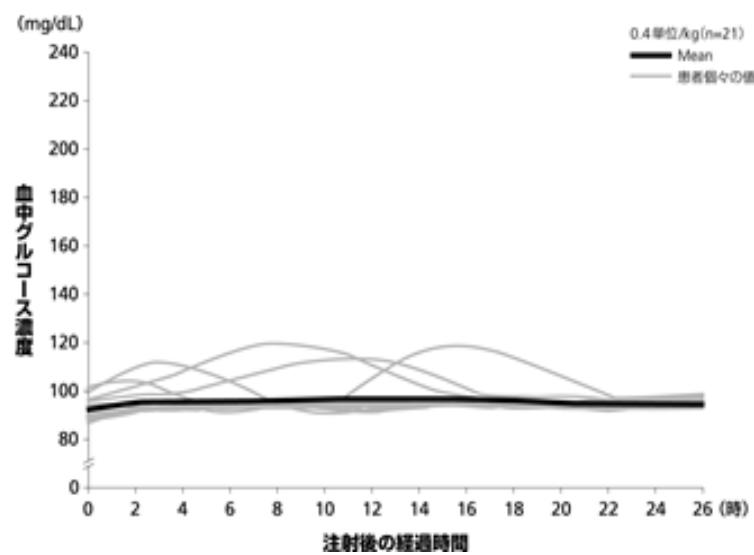
定常状態(1 日 1 回 6 日間投与後)における本剤の 24 時間平均グルコース注入速度(グルコースクランプにおける GIR)推移プロファイルから、本剤の血糖降下作用は一定であり、平坦で安定していることが示された。

1 回の投与間隔(24 時間)での本剤の血糖降下作用についても、投与開始後～12 時間及び投与後 12 時間以降で同様であった($AUC_{GIR,0-12h,ss}$ と $AUC_{GIR,\tau,ss}$ の比は 0.48)。

本剤の作用持続時間は長く、検討したすべての患者において 26 時間を超えていた。



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

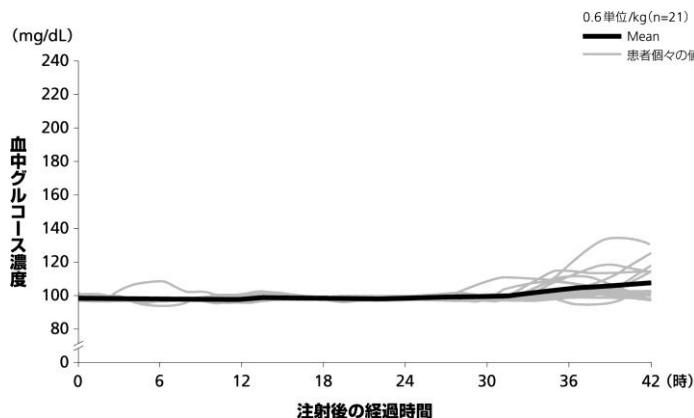


日本人1型糖尿病患者における血中グルコース濃度プロファイル

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)¹⁸⁾

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)¹⁹⁾

1型糖尿病患者に本剤(26 例)又はインスリン グラルギン(27 例)0.4 単位/kg を 1 日 1 回 12 日間投与し、定常状態における血糖降下作用の日間の個体内変動を製剤間で比較検討した。血糖降下作用は、投与後 6 日、9 日及び 12 日に評価した。定常状態における本剤の血糖降下作用の日間の個体内変動係数(CV)はインスリン グラルギンの 4 分の 1 であった。1 回の投与間隔における血糖降下作用($AUC_{GIR, \tau, SS}$)の CV% は、本剤及びインスリン グラルギンでそれぞれ 20% 及び 82% であった。また、投与後 2~24 時間における血糖降下作用($AUC_{GIR, 2-24h, SS}$; クランプ開始時の静脈内注入インスリンの影響を受けない)の CV% は、本剤及びインスリン グラルギンでそれぞれ、22% 及び 92% であった。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) アジア人 2 型糖尿病を対象とした試験(国際共同治験; NN1250-3586)²⁰⁾

1) 解析方法

690 点の血漿中本薬濃度の測定値を用いて、1-コンパートメントモデルを基本モデルとし、非線形混合効果モデル(ソフトウェア:NONMEM7.1.2)による PPK 解析が実施された。解析対象は 259 例(男性 119 例、女性 140 例:日本 84 例、香港 16 例、韓国 81 例、マレーシア 39 例、タイ 21 例、台湾 20 例)であり、平均体重は 65.3kg(最小値～最大値:37.4～99.8kg、以下同様)、平均年齢は 58.9 歳(20～83.1 歳)、BMI は 24.8kg/m²(15.5～34.9kg/m²) であった。

2) パラメータ変動要因

CL/F 対する共変量の影響の検討がステップワイズ法を用いて行われ、アジア地域内の異なる民族間の CL/F の比の推定値及び信頼区間を示すために、最終モデルには共変量として体重及び国が組み込まれた。

その結果、日本人 2 型糖尿病患者に対するアジア人 2 型糖尿病患者の CL/F 及び投与量で補正した AUC の幾何平均の比の推定値は以下のとおりで、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。

	CL/F	投与量で補正した AUC
香港/日本	0.994[0.916, 1.078]	1.006[0.927, 1.091]
韓国/日本	1.005[0.948, 1.066]	0.995[0.938, 1.055]
マレーシア/日本	0.968[0.903, 1.039]	1.033[0.963, 1.108]
タイ/日本	1.009[0.928, 1.097]	0.991[0.912, 1.077]
台湾/日本	1.052[0.942, 1.176]	0.950[0.850, 1.062]

幾何平均の比の推定値とその 90 %信頼区間

(2) 1 型糖尿病患者(幼児、小児及び青少年の年齢グループ)を対象とした国際共同治験(NN1250-3561 試験)及び外国人 1 型糖尿病患者(小児、青少年及び成人の年齢グループ)を対象とした単回投与試験(NN1250-1995 試験)²¹⁾

1) 解析方法

894 点の血清中本薬濃度を用いて、通過コンパートメントを 1 ステップ加えた 1 次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデルを基本モデルとし、非線形混合効果モデル法による PPK 解析が実施された(ソフトウェア:NONMEM(version 7.1.2))。PPK 解析対象集団は、205 例(男性 112 例、女性 93 例)であり、背景因子(平均値(最小値～最大値))は年齢が 11.2(1.5～57.0) 歳、体重が 42.0(11.2～102.0)kg、BMI が 19.3(12.9～34.5)kg/m²、BMI の Z スコアが 0.55(-2.97～3.51) であった。

2) パラメータ変動要因

クリアランス(CL/F)に対する共変量として体重、年齢グループ(幼児(1～5 歳)、小児(6～11 歳)、青少年(12～17 歳)、成人(18～65 歳))、BMI の Z スコア、性別、人種が、分布容積(V/F)に対する共変量として体重が検討された。共変量のスクリーニングの結果、クリアランスに対して体重及び人種が、分布容積に対して体重が有意な影響を与えた。これらの背景因子を共変量として基本モデルに組み入れたフルモデルに変数減少法を適用して検討された結果、クリアランス及び分布容積に対して

有意な影響を与えた体重が最終モデルに組み込まれた。最終モデルにおけるクリアランス及び分布容積に対する体重の影響について、非比例指数の推定値と 95%信頼区間は 0.98[0.82, 1.14] 及び 1.01[0.49, 1.52] であり、線形的に増加することが示唆された。なお、年齢グループは、クリアランスに対して有意な共変量とは推定されず、本剤を体重あたりで投与する場合には、幼児(1~5 歳)、小児(6~11 歳)、青少年(12~17 歳)及び成人(18~65 歳)の薬物動態に大きな違いがないことが示唆された。

4. 吸収

(1)投与部位別薬物動態(外国人データ; NN1250-1992)²²⁾

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、マウス、ウサギ、イヌ)²³⁾

＜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、イヌ及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、経時的な変化及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 回の投与レジメ及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及び他の動物種(マウス、ウサギ、イヌ)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 及び 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、ブタ及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。

5. 分布

(1) 血液一脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液一胎盤関門通過性²⁴⁾

＜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^{25), 26)}

＜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²⁴⁾

＜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、歯齶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。

(6) 血漿蛋白結合率²⁴⁾

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。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路²⁶⁾

＜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(CYP等)の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路²⁵⁾

＜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²⁵⁾

＜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、投与後 168 時間までの尿中排泄率は 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

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1)腎機能障害患者における薬物動態(外国人データ;NN1250-1990)²⁷⁾

腎機能障害の程度の異なる患者[クレアチニクリアランス(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

(2)肝機能障害患者における薬物動態(外国人データ;NN1250-1989)²⁸⁾

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

(3)小児における薬物動態(外国人データ;NN1250-1995)²⁹⁾

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	C _{max,SD} 比
	[95%信頼区間]	[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

(4)高齢者における薬物動態(外国人データ;NN1250-1994)³⁰⁾

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	C _{max,ss} 比
	[95%信頼区間]	[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

11. その他

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. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

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³¹³¹⁾。

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え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. 取扱い上の注意」の項参照。)

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

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

9.1 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て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的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ーシスとなることがある。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 合併症・既往歴等のある患者

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し、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

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

(解説)

1型糖尿病合併妊婦を対象とした海外臨床試験(EXPECT 試験)¹²の結果が得られたことから改訂した。

「5. 臨床成績 (7)その他 2)EXPECT 試験(海外データ)」の項参照のこと。

(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変化しやすい。

(解説)

母体のインスリン必要量が変化しやすいため、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変化する。

(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³²⁾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いことから医薬品の副作用が発現しやすくなる。

[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)

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。

(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³³⁾。

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³⁴⁾。またイミップラミン単独での低血糖の発現も報告されている³⁵⁾。

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製剤投与では、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製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³⁶⁾。

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³⁷⁾。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
β-遮断剤 プロプロラノロール塩酸塩 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。例えばプロプロ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³⁶⁾。

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つきり認められなかつたとの報告がある³⁸⁾。

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	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³⁹⁾。

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から誘導された薬剤である。ST 合剤(スルファメキサゾールとトリメトプリムの配合剤)による低血糖の発現が報告されており⁴⁰⁾、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³¹⁾、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	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⁴¹⁾。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^{42), 43)}。

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⁴⁴⁾。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中、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 プレドニゾロン トリアミシノロン	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⁴⁵⁾。

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⁴⁶⁾、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⁴⁷⁾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 ゾマトロビン	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。
経口避妊薬		

(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⁴⁸⁾。

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⁴⁹⁾。

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⁵⁰⁾。

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⁵¹⁾。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⁵²⁾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
フェニトイント	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)

フェニトイント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^{53), 54)}。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⁵⁵⁾。

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⁴⁵⁾。

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⁴⁵⁾。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つたとの報告がある⁵⁶⁾。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ゾマトスタチナログ製剤 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 75g OGTT 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⁵⁷⁾。

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こし、重篤な転帰(中枢神経系の不可逆的障害、死亡等)をとるおそれがある。

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

症状が認められた場合には糖質を含む食品を摂取する等、適切な処置を行うこと。 α -グルコシダーゼ阻害薬との併用時にはブドウ糖を投与すること。経口摂取が不可能な場合は、ブドウ糖の静脈内投与やグルカゴンの筋肉内投与等、適切な処置を行うこと。本剤の作用は持続的であるため、回復が遅延するおそれがある。低血糖は臨床的に回復した場合にも再発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「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	浮腫、抗インスリン抗体産生に伴う血糖コントロール不良

注 1) 注射部位反応の症状の多くは軽度であり、治療の継続中に軽快又は消失している。

(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(「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。また、再審査期間に集積された安全性情報に基づき、浮腫を頻度不明の副作用として追加した。インスリン製剤の投与により発現した抗インスリン抗体は、高血糖又は低血糖を引き起こす可能性がある。そのため、弊社インスリン製剤共通の副作用として、抗インスリン抗体産生に伴う血糖コントロール不良を他の副作用(頻度不明)として追記した。

◆副作用頻度一覧表等

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治験における安全性評価対象 1098 例(うち日本人 725 例)^{3),4),5),6),7),8)}、小児¹¹⁾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^{3),4),5),6),7),8)}

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	恶心	2	0.2%	2
胃腸障害	膀胱癌	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	臍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	筋痙攣	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	感覺鈍麻	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	皮膚囊腫	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
心臓障害	右脚ブロック	2	0.3%
心臓障害	心筋虚血	1	0.1%
心臓障害	動悸	2	0.3%
眼障害	白内障	2	0.3%
眼障害	糖尿病網膜症	23	3.2%
眼障害	後囊部混濁	1	0.1%
眼障害	網膜出血	2	0.3%
眼障害	網膜静脈閉塞	1	0.1%
胃腸障害	虫垂障害	1	0.1%
胃腸障害	便秘	2	0.3%
胃腸障害	下痢	1	0.1%
胃腸障害	腸憩室	1	0.1%
胃腸障害	胃ポリープ	1	0.1%
胃腸障害	びらん性胃炎	1	0.1%
胃腸障害	大腸ポリープ	1	0.1%
胃腸障害	憩室	1	0.1%
胃腸障害	嘔吐	1	0.1%
一般・全身障害および投与部位の状態	溺死	1	0.1%
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%
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%
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%
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位うっ痒感	2	0.3%
一般・全身障害および投与部位の状態	局所腫脹	1	0.1%
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%
一般・全身障害および投与部位の状態	浮腫	1	0.1%
肝胆道系障害	胆囊ポリープ	1	0.1%
肝胆道系障害	肝機能異常	2	0.3%
肝胆道系障害	脂肪肝	1	0.1%
感染症および寄生虫症	胃腸炎	1	0.1%
感染症および寄生虫症	単純ヘルペス	1	0.1%
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	2	0.3%
感染症および寄生虫症	歯周炎	1	0.1%
臨床検査	アラニンアミトランスフェラーゼ増加	2	0.3%
臨床検査	アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ増加	3	0.4%
臨床検査	血中クレアチニン増加	1	0.1%
臨床検査	血中尿素増加	1	0.1%
臨床検査	心電図 PR 短縮	1	0.1%
臨床検査	体重増加	14	1.9%
代謝および栄養障害	脂質異常症	1	0.1%
代謝および栄養障害	高コレステロール血症	1	0.1%
代謝および栄養障害	低血糖症	5	0.7%
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	1	0.1%
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	1	0.1%
筋骨格系および結合組織障害	筋痙攣	1	0.1%

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シー	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	感覺鈍麻	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シー	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¹¹⁾

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	尋麻疹	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[®]、ノボペン[®]6、ノボペンエコー[®]プラス)に取り付けて使用すること。ノボペン[®]4、ノボペンエコー[®]、ノボペン[®]6、ノボペンエコー[®]プラスは、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、その内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]

(解説)

インスリン製剤において同じ箇所に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ジストロフィーが起こるとの報告がある(「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 5. 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 フレックスタッフ[®]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で、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”的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、破損のおそれがあつたり、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。
- (3) 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。
- (4) 本剤は無色透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つた場合に、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
こりやすいとの報告がある⁵⁸⁾。

(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⁵⁹⁾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、浮腫及び心不全の徵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⁶⁰⁾。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

IX. 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」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁶¹⁾

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	摘出心プルキンエ線維	0.5 及び 1Hz 電気刺激による活動電位パラメータ:静止膜電位、最大脱分極率、立ち上がり振幅、活動電位持続時間	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	テレメトリー:収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧、心拍数、心電図パラメータ(PQ、QRS、QT 間隔)	イヌ	皮下 0(溶媒)、24	影響なし
	麻酔イヌの心血管機能	第Ⅱ誘導心電図及び全身性心血管系血行力学(動脈圧、心拍数及び左心室圧)	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	プレチスマグラフィーチャンバーに収容(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

(3) 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⁶²⁾

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⁶²⁾

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
イス (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) 遺伝毒性試験⁶²⁾

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。

(4) がん原性試験⁶²⁾

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* 特性解析に基づくと、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 デグルデクをイス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。

(5) 生殖発生毒性試験⁶²⁾

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 日は休薬)	皮下	0(溶媒)、20、80、125	一般毒性:125 生殖能:125	125

(6) 局所刺激性試験⁶²⁾

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。

(7) その他の特殊毒性

免疫原性試験⁶²⁾

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數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。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤:薬物、処方箋医薬品:注意一医師等の処方箋により使用すること
有効成分:薬物

2. 有効期間

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

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、2~8°Cに保存する。

4. 取扱い上の注意

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°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。

〈トレシーバ[®]注 ペンフィル[®]〉

使用中は冷蔵庫に入れず、キ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ドバイス(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 6. 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ド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。

5. 患者向け資材

- 1) 患者向医薬品ガイド:あり、くすりのしおり:あり
- 2) その他患者向け資材:取扱説明書(患者用注意文書)「XIII. 備考 2. その他の関連資料」の項参照)

6. 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)

7. 国際誕生年月日

2012年9月28日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
トレシーバ [®] 注 フレックスタッチ [®]	2012年9月28日	22400AMX01393000	2013年2月22日	2013年3月7日
トレシーバ [®] 注 ペンフィル [®]	2012年9月28日	22400AMX01394000	2013年2月22日	2013年3月7日

9. 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

小児の用法用量追加の承認事項一部変更承認:2015年8月24日

用法及び用量(注射タイミング)変更の承認事項一部変更承認:2016年9月28日

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日:2022年6月24日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

8年:2012年9月28日～2020年9月27日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
トレシーバ [®] 注 フレックスタッチ [®]	2492419G1021	2492419G1021	121989001	622198901
トレシーバ [®] 注 ペンフィル [®]	2492419A1029	2492419A1029	121990601	622199001

14. 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。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料:トレシーバ[®]注 第1相試験(NN5401-1788)(2012年9月28日承認、CTD 2.7.6.13)
- 2) 社内資料:トレシーバ[®]注 第1相試験(NN5401-1790)(2012年9月28日承認、CTD 2.7.6.14)
- 3) 社内資料:トレシーバ[®]注 第1相試験(NN1250-1996)(2012年9月28日承認、CTD 2.7.6.15)
- 4) Iwamoto Y. et al.: J Diabetes Investig, 2013;4(1):62-8 (PMID:24843632)
 社内資料:トレシーバ[®]注 第2相試験(NN1250-3569)(2012年9月28日承認、CTD 2.7.6.34)
- 5) Davies MJ. et al.: Diabetes Obes Metab, 2014; 16(10): 922-30 (PMID:24702700)
 社内資料:トレシーバ[®]注 第3相試験(NN1250-3585)(2012年9月28日承認、CTD 2.7.6.35)
- 6) 社内資料:トレシーバ[®]注 第3相試験(NN1250-3725)(2012年9月28日承認、CTD 2.7.6.37)
- 7) Onishi Y. et al.: J Diabetes Investig, 2013; 4(6): 605-12 (PMID:24843715)
 社内資料:トレシーバ[®]注 第3相試験(NN1250-3586)(2012年9月28日承認、CTD 2.7.6.36)
- 8) 社内資料:トレシーバ[®]注 第3相試験(NN1250-4060)(2016年9月28日承認、CTD 2.7.3.1.3)
- 9) Meneghini L. et al.: Diabetes Care, 2013; 36(4): 858-64. (PMID:23340894)
 社内資料:トレシーバ[®]注 第3相試験(NN1250-3668)(2012年9月28日承認、CTD 2.7.6.38)
- 10) Mathieu C. et al.: J Clin Endocrinol Metab, 2013; 98(3): 1154-62 (PMID:23393185)
 社内資料:トレシーバ[®]注 第3相試験(NN1250-3770)(2012年9月28日承認、CTD 2.7.6.39)
- 11) Thalange N. et al.: Pediatr Diabetes, 2015; 16(3): 164-76 (PMID:25683037)
 社内資料:トレシーバ[®]注 第3相試験(NN1250-3561)(2015年8月24日承認、CTD 2.7.3.1.2)
- 12) Ratner R.E. et al.: Diabetes Obes Metab, 2013; 15(2): 175-84 (PMID:23130654)
- 13) Elisabeth R M, et al.: Lancet Diabetes Endocrinol. 2023; 11(2): 86-95 (PMID:36623517)
- 14) Jonassen Ib. et al.: Pharm Res, 2012; 29(8): 2104-14 (PMID:22485010)
- 15) 社内資料:インスリン デグルデクの非臨床薬理:糖代謝作用(2012年9月28日承認、CTD 2.6.2.2.4)
- 16) 社内資料:インスリン デグルデクの非臨床薬理:インスリン受容体に対する結合親和性(2012年9月28日承認、CTD 2.6.2.2.1.1)
- 17) 社内資料:インスリン デグルデクの非臨床薬理:細胞増殖誘発能(2012年9月28日承認、CTD 2.6.2.2.3)
- 18) 社内資料:トレシーバ[®]注 第1相試験(NN1250-1993)(2012年9月28日承認、CTD 2.7.6.17)
- 19) Heise T. et al.: Diabetes Obes Metab, 2012; 14(9): 859-64 (PMID:22594461)
 社内資料:トレシーバ[®]注 第1相試験(NN1250-1991)(2012年9月28日承認、CTD 2.7.6.16)
- 20) 社内資料:トレシーバ[®]注 第3相試験(NN1250-3586)の母集団解析(2012年9月28日承認、CTD 5.3.3.5.1)
- 21) 社内資料:トレシーバ[®]注の1型糖尿病患者を対象とした国際共同試験(NN1250-3561)及び外国人1型糖尿病患者を対象とした単回投与試験(NN1250-1995)の母集団解析(2012年9月28日承認、CTD 2.7.2.3.3.2, 5.3.5.4-1)
- 22) Nosek L. et al.: Clin Drug Investig, 2014; 34(9): 673-9 (PMID:25124362)
 社内資料:トレシーバ[®]注 第1相試験(NN1250-1992)(2012年9月28日承認、CTD 2.7.6.1)
- 23) 社内資料:インスリン デグルデクの非臨床薬物動態:吸収 反復投与(2012年9月28日承認、CTD 2.6.4.3.2)
- 24) 社内資料:インスリン デグルデクの非臨床薬物動態:分布(2012年9月28日承認、CTD 2.6.4.4)
- 25) 社内資料:インスリン デグルデクの非臨床薬物動態:排泄(2012年9月28日承認、CTD 2.6.4.6)
- 26) 社内資料:インスリン デグルデクの非臨床薬物動態:代謝(2012年9月28日承認、CTD 2.6.4.5)
- 27) Kiss I. et al.: Clin Pharmacokinet, 2014; 53(2): 175-83 (PMID:24163264)
 社内資料:トレシーバ[®]注 第1相試験(NN1250-1990)(2012年9月28日承認、CTD 2.7.6.7)
- 28) Kupcová V. et al.: Clin Drug Investig, 2014; 34(2): 127-33 (PMID:24277680)
 社内資料:トレシーバ[®]注 第1相試験(NN1250-1989)(社内資料)(2012年9月28日承認、CTD 2.7.6.6)
- 29) Biester T. et al.: Pediatr Diabetes, 2014; 15(1): 27-33 (PMID:24467565)
 社内資料:トレシーバ[®]注 第1相試験(NN1250-1995)(2012年9月28日承認、CTD 2.7.6.9)

- 30) Korsatko S. et al.: Drugs Aging, 2014; 31(1): 47–53 (PMID:24263619)
　社内資料:トレシーバ®注 第1相試験(NN1250-1994) (2012年9月28日承認、CTD 2.7.6.8)
- 31) Van den Brand M. et al.: Neth J Med, 2009; 67(11): 394–6 (PMID:20009116)
- 32) ISPAD Clinical Practice Consensus Guideline 2018: 127
- 33) Adnitt, P.I.: Diabetes, 1968; 17(10): 628–33 (PMID:5681080)
- 34) True, B.L. et al.: Am J Psychiatry, 1987; 144(9): 1220–1 (PMID:3631324)
- 35) Shrivastava R.K. et al.: Biol Psychiatry, 1983; 18(12): 1509–10 (PMID:6661479)
- 36) この薬の多剤併用副作用:医歯薬出版 第1版:6–11
- 37) Stockley, I.H.: Drug Interactions, Blackwell Scientific Publications: 557
- 38) Bailey, C.J. et al.: Gen Pharmacol, 1976; 7(1): 63–5 (PMID:971800)
- 39) Zambrana, J.L. et al.: Am J Cardiol, 1997; 80(7): 836–40 (PMID:9381994)
- 40) Lee, A.J. et al.: Ann Pharmacother, 1997; 31(6): 727–33 (PMID:9184713)
- 41) Bertrand, G. et al.: Eur J Pharmacol, 1992; 214(2–3): 159–63 (PMID:1516637)
- 42) Gachot, B.A. et al.: Lancet, 1988; 2(8605): 280 (PMID:2899265)
- 43) Croxson, M.S. et al.: N Z Medical J, 1987; 100(827): 407–8 (PMID:3330586)
- 44) Conn, J.W.: N Engl J Med, 1965; 273(21): 1135–43 (PMID:5841677)
- 45) 医薬品相互作用:医薬ジャーナル社 第2版:632–7
- 46) Karlander S.G. et al.: J Clin Endocrinol Metab, 1989; 68(4): 780–6 (PMID:2537842)
- 47) Bratusch-Marrain P.R. et al.: J Clin Endocrinol Metab, 1985; 60(6): 1063–8 (PMID:3889028)
- 48) 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ページ
- 49) Hurwitz, B.J. et al.: Lancet, 1975; 2(7930): 369 (PMID:51177)
- 50) Luntz, G.R.W.N. et al.: BMJ, 1953; 1(4805): 296–9 (PMID:13009181)
- 51) Kotzmann, H. et al.: Eur J Clin Invest, 1995; 25(12): 942–7 (PMID:8719935)
- 52) Bruce, R. et al.: Clinical Science, 1992; 82(2): 211–7 (PMID:1311660)
- 53) Britton, H.L. et al.: Drug Intell Clin Pharm, 1980; 14: 544–7
- 54) Carter, B.L. et al.: Am J Hosp Pharm, 1981; 38(10): 1508–12 (PMID:7294047)
- 55) Pace, C.S. et al.: Diabetes, 1979; 28(12): 1077–82 (PMID:389714)
- 56) Houtsmuller A.J.: Acta Endocrinol, 1961; 39(suppl 63): 154–74 (PMID:14449334)
- 57) Lee P.E. et al.: Diabetes Metabolism (Paris), 1999; 25(4): 347–9 (PMID:10566126)
- 58) Herings, R.M.C. et al.: Lancet, 1995; 345(8959): 1195–8 (PMID:7739305)
- 59) Heise, T. et al.: Diabetes Obes. Metab, 2007; 9(5): 746–53 (PMID:17593235)
- 60) Bernard C. et al.: The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2010; 95(5): 2163–71 (PMID:20237169)
- 61) 社内資料:インスリン デグルデクの非臨床薬理:安全性薬理試験(2012年9月28日承認、CTD 2.6.2.4)
- 62) 社内資料:インスリン デグルデクの非臨床毒性(2012年9月28日承認、CTD 2.6.6)

2. その他の参考文献

該当なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2023年11月現在、95カ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(2022年7月)

会社名	Novo Nordisk A/S	発売年	2016
販売名	Tresiba®	剤形規格	<ul style="list-style-type: none"> 100 units/mL (U-100): 3 mL single-patient-use FlexTouch® prefilled pen. 100 units/mL (U-100): 10 mL multiple-dose vial. 200 units/mL (U-200): 3 mL single-patient-use FlexTouch® prefilled pen.
効能・効果	<p>TRESIBA® is indicated to improve glycemic control in patients 1 year of age and older with diabetes mellitus.</p> <p><u>Limitations of Use</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Not recommended for the treatment of diabetic ketoacidosis. 		
用法・用量	<p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <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 is available, as a single-patient use FlexTouchR pen and multiple-dose vial. <ul style="list-style-type: none"> The FlexTouch® pen delivers doses in 1 unit increments and can deliver up to 80 units in a single injection. TRESIBA® U-200 is available as a single-patient-use FlexTouchR pen. <ul style="list-style-type: none"> The FlexTouch® pen 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 FlexTouchR 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. In patients with type 1 diabetes, TRESIBA® must be used concomitantly with short-acting insulin. 		
	<p>2.3 Starting Dose in Insulin Naïve Patients</p> <p>Recommended Starting Dosage in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus:</p> <p>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>Recommended Starting Dosage in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus:</p> <p>The recommended starting dose of TRESIBA® in insulin naïve patients with type 2 diabetes mellitus is 10 units once daily.</p>		

2.4 Switching to TRESIBA® from Other Insulin Therapies

Dosage adjustments are recommended to lower the risk of hypoglycemia when switching patients to Insulin Degludec from another insulin therapy [see *Warnings and Precautions (5.3)*].

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.

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)*].

(2) 欧州の添付文書 ; Summary of Product Characteristics (SPC) (2022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	One pre-filled pen contains 300 units of insulin degludec in 3 mL solution. One pre-filled pen contains 600 units of insulin degludec in 3 mL solution. One cartridge contains 300 units of insulin degludec in 3 mL solution.
効能・効果	4. CLINICAL PARTICULARS 4.1 Therapeutic indications Treatment of diabetes mellitus in adults, adolescents and children from the age of 1 year.		
	4.2 Posology and method of administration Posology 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. 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. 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). In type 1 diabetes mellitus, Tresiba must be combined with short-/rapid-acting insulin to cover mealtime insulin requirements. 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. Adjustment of dose may be necessary if patients undertake increased physical activity, change their usual diet or during concomitant illness. <u>Tresiba 100 units/mL and Tresiba 200 units/mL solution for injection in a pre-filled pen</u> 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 the medicinal product. <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. The dose is provided in half the volume of 100 units/mL basal insulin products. 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. <u>Flexibility in dosing time</u> 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. Patients who forget a dose are advised to take it upon discovery and then resume their usual once-daily dosing schedule. <u>Initiation</u> Patients with type 2 diabetes mellitus The recommended daily starting dose is 10 units followed by individual dosage adjustments. Patients with type 1 diabetes mellitus Tresiba is to be used once daily with mealtime insulin and requires subsequent individual dosage adjustments.		

用法・用量

Transfer from other insulin medicinal products

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.

Patients with type 2 diabetes mellitus

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.

A dose reduction of 20% based on the previous basal insulin dose followed by individual dosage adjustments should be considered when

- transferring to Tresiba from twice-daily basal insulin
- transferring to Tresiba from insulin glargine (300 units/mL)

Patients with type 1 diabetes mellitus

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.

Use of Tresiba in combination with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus

When adding Tresiba to GLP-1 receptor agonists, the recommended daily starting dose is 10 units followed by individual dosage adjustments.

When adding GLP-1 receptor agonists to Tresiba, it is recommended to reduce the dose of Tresiba by 20% to minimise the risk of hypoglycaemia. Subsequently, dosage should be adjusted individually.

Special populations

Elderly (≥65 years old)

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).

Renal and hepatic impairment

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).

Paediatric population

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).

Method of administration

Subcutaneous use only.

Tresiba must not be administered intravenously as it may result in severe hypoglycaemia.

This medicinal product must not be administered intramuscularly as it may change the absorption.

This medicinal product must not be used in insulin infusion pumps.

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

Tresiba is administered subcutaneously by injection in the thigh, the upper arm or the abdominal wall.

Injection sites should always be rotated within the same region in order to reduce the risk of lipodystrophy and cutaneous amyloidosis (see sections 4.4 and 4.8).

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).

Tresiba 100 units/mL and Tresiba 200 units/mL solution for injection in a pre-filled pen

Tresiba comes in a pre-filled pen (FlexTouch) designed to be used with NovoFine or NovoTwist injection needles.

- 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.

Tresiba 100 units/mL solution for injection in a cartridge

Tresiba comes in a cartridge (Penfill) designed to be used with Novo Nordisk insulin delivery systems and NovoFine or NovoTwist injection needles.

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

効能又は効果：インスリン療法が適応となる糖尿病

用法及び用量：

製 剂	用法・用量
トレシーバ [®] 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>
トレシーバ [®] 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

米国の添付文書 (2022年7月)	<p>8.1 Pregnancy</p> <p>Risk Summary</p> <p>Available data from one unpublished trial and the published literature with TRESIBA[®] use during pregnancy have not identified a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes. In a randomized, parallel-group, open-label actively controlled clinical trial that included 91 pregnant women with type 1 diabetes who were administered TRESIBA[®] once daily and insulin aspart, beginning in gestational weeks 8 to 13 or prior to conception, no clear evidence of maternal or fetal risk associated with TRESIBA[®] use was observed (see Data). There are risks to the mother and fetus associated with poorly controlled diabetes in pregnancy (see Clinical Considerations).</p> <p>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).</p> <p>In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.</p> <p>The estimated background risk of major birth defects is 6 to 10% in women with pre-gestational diabetes with a peri-conceptional HbA1c >7 and has been reported to be as high as 20 to 25% in women with a peri-conceptional HbA1c >10. The estimated background risk of miscarriage for the indicated population is unknown.</p> <p>Clinical Considerations</p> <p>Disease-Associated Maternal and/or Embryo/fetal Risk</p> <p>Hypoglycemia and hyperglycemia occur more frequently during pregnancy in patients with pre-gestational diabetes. 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.</p>
----------------------	---

米国の添付文書 (2022年7月)	<p><u>Data</u></p> <p><u>Human Data</u></p> <p>In an open-label clinical trial, 185 pregnant females with type 1 diabetes were treated with either TRESIBA® (once daily) or insulin detemir (once or twice daily); both groups received insulin aspart 2 to 4 times daily with meals. There were no significant drug-associated differences in pregnancy outcomes or the health of the fetus and newborn between the two groups. In this study, the proportion of subjects with severe hypoglycemia and hypoglycemia was similar between the two treatment arms; for the definitions of severe hypoglycemia and hypoglycemia [see Adverse Reactions (6.1)]. Poor glucose control during pregnancy in both groups and small sample size were limitations of the study.</p> <p>In about two thirds of infants, insulin degludec was detected in the infant cord blood at levels above the lower level of quantification of the assay.</p> <p><u>Animal Data</u></p> <p>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>
欧州の添付文書 (SPC) (2022年2月)	<p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>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.</p> <p><u>Data</u></p> <p>In lactating rats, insulin degludec was present in milk at a concentration lower than that in plasma.</p> <p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>The use of Tresiba in pregnant women with diabetes has been investigated in an interventional trial (see section 5.1). A moderate amount of clinical trial and post-marketing data in pregnant women (more than 400 pregnancy outcomes) indicate no malformative or feto/neonatal toxicity. Animal reproduction studies have not revealed any difference between insulin degludec and human insulin regarding embryotoxicity and teratogenicity.</p> <p>The treatment with Tresiba may be considered during pregnancy, if clinically needed.</p> <p>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 trimesters. After delivery, insulin requirements usually return rapidly to pre-pregnancy values. Careful monitoring of glucose control is recommended and the insulin dose adjusted on an individual basis.</p> <p><u>Breast-feeding</u></p> <p>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.</p> <p>It is unknown whether insulin degludec is excreted in human milk. No metabolic effects are anticipated in the breast-fed newborn/infant.</p> <p><u>Fertility</u></p> <p>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り、FDAにおけるPregnancy and Lactation Labeling Rule(米国添付文書)及び欧州のSPCとは異なる。

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

(2)小児等への投与に関する情報

米国の添付文書 (2022年7月)	<p>1 Indications and Usage</p> <p>TRESIBA® is indicated to improve glycemic control in patients 1 year of age and older with diabetes mellitus.</p> <p>2.2 General Dosing Instructions</p> <p>In pediatric patients inject TRESIBA® subcutaneously once-daily at the same time every day.</p> <p>2.4 Switching to TRESIBA® from Other Insulin Therapies</p> <p>Dosage adjustments are recommended to lower the risk of hypoglycemia when switching patients to Insulin Degludec from another insulin therapy [see Warnings and Precautions (5.3)].</p> <p>Adults with Type 1 or Type 2 Diabetes Mellitus:</p> <p>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:</p> <p>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> <p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness of TRESIBA® to improve glycemic control in pediatric patients 1 year of age and older with diabetes mellitus have been established. The use of TRESIBA® for this indication is supported by evidence from an adequate and well-controlled trial and a pharmacokinetic study (trials 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 trials in adults with type 2 diabetes mellitus [see Clinical Studies (14.3)].</p> <p>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>The safety and effectiveness of TRESIBA® have not been established in pediatric patients less than 1-year-old.</p>
----------------------	---

欧州の添付文書 (SPC) (2022年2月)	4.1 Therapeutic indications Treatment of diabetes mellitus in adults, adolescents and children from the age of 1 year.
	4.2 Posology and method of administration
	<u>Posology</u>
	<u>Special populations</u>
	<u>Paediatric population</u>
	<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>
	4.8 Undesirable effects
	<u>Paediatric population</u>
	<p>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>
	5.1 Pharmacodynamic properties
	<u>Paediatric population</u>
	<p>The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of trials with Tresiba in:</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • 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).
	<p>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>
	5.2 Pharmacokinetic properties
	<u>Paediatric population</u>
	<p>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り、米国の添付文書及び欧洲の SPC とは異なる。

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が変化する。

X III. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

患者用注意文書

<https://pro.novonordisk.co.jp/products/tresiba.html>

「トレシーバ」→「添付文書等の製品基本情報」→「製品基本情報」

注)トレシーバ[®]注 フレックスタッチは、「取扱説明書」に含まれている。

MOS000227

製造販売元
ノボノルディスクファーマ株式会社
東京都千代田区丸の内2-1-1
www.novonordisk.co.jp



トレシーバ®、Tresiba®、フレックスタッチ®、FlexTouch®、ペンフィル®、Penfill®、ノボペン®、ノボペン エロー®及びペニードル®はNovo Nordisk A/Sの登録商標です。