

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

週1回持効型溶解インスリンアナログ注射液
インスリン イコデク(遺伝子組換え)アウィクリ®フレックスタッチ®総量300単位
アウィクリ®フレックスタッチ®総量700単位

Awiqli® injection FlexTouch®

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	アウィクリ®注 フレックスタッチ® 総量300単位: 1筒(0.43mL)中 インスリン イコデク(遺伝子組換え) 300単位 アウィクリ®注 フレックスタッチ® 総量700単位: 1筒(1.0mL)中 インスリン イコデク(遺伝子組換え) 700単位			
一般名	和名: インスリン イコデク(遺伝子組換え)(JAN) 洋名: Insulin Icodec (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	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
	アウィクリ®注 フレックスタッチ® 総量300単位	2024年6月24日	2024年11月20日	2025年1月30日
アウィクリ®注 フレックスタッチ® 総量700単位	薬価基準未収載		-	
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2025年8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 ー日本病院薬剤師会ー

(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て、「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・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの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、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らにした文書等、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、当該医薬品の製薬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ない。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	5	8. トランスポーターに関する情報	33
1. 開発の経緯	5	9. 透析等による除去率	33
2. 製品の治療学的特性	5	10. 特定の背景を有する患者	34
3. 製品の製剤学的特性	5	11. その他	34
4. 適正使用に関して周知すべき特性	6	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	35
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	6	1. 警告内容とその理由	35
6. RMPの概要	6	2. 禁忌内容とその理由	35
II. 名称に関する項目	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	35
1. 販売名	7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	35
2. 一般名	7	5. 重要な基本的注意とその理由	35
3. 構造式又は示性式	7	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	36
4. 分子式及び分子量	7	7. 相互作用	38
5. 化学名(命名法)又は本質	7	8. 副作用	45
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	7	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	49
III. 有効成分に関する項目	8	10. 過量投与	49
1. 物理化学的性質	8	11. 適用上の注意	49
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8	12. その他の注意	50
3. 有効成分の確認試験法、定量法	8	IX. 非臨床試験に関する項目	51
IV. 製剤に関する項目	9	1. 薬理試験	51
1. 剤形	9	2. 毒性試験	51
2. 製剤の組成	9	X. 管理的事項に関する項目	55
3. 添付溶解液の組成及び容量	10	1. 規制区分	55
4. 力価	10	2. 有効期間	55
5. 混入する可能性のある夾雑物	10	3. 包装状態での貯法	55
6. 製剤の各種条件下における安定性	10	4. 取扱い上の注意点	55
7. 調製法及び溶解後の安定性	11	5. 患者向け資材	55
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	11	6. 同一成分・同効薬	55
9. 溶出性	11	7. 国際誕生年月日	55
10. 容器・包装	11	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	55
11. 別途提供される資材類	11	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	55
12. その他	12	10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	55
V. 治療に関する項目	13	11. 再審査期間	56
1. 効能又は効果	13	12. 投薬期間制限に関する情報	56
2. 効能又は効果に関連する注意	13	13. 各種コード	56
3. 用法及び用量	13	14. 保険給付上の注意	56
4. 用法及び用量に関連する注意	13	XI. 文献	57
5. 臨床成績	17	1. 引用文献一覧	57
VI. 薬効薬理に関する項目	28	2. その他の参考文献	58
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	28	XII. 参考資料	59
2. 薬理作用	28	1. 主な外国での発売状況	59
VII. 薬物動態に関する項目	31	2. 海外における臨床支援情報	65
1. 血中濃度の推移	31	XIII. 備考	68
2. 薬物速度論的パラメータ	32	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	68
3. 母集団（ポピュレーション）解析	32	2. その他の関連資料	68
4. 吸収	32		
5. 分布	32		
6. 代謝	33		
7. 排泄	33		

略 語 集

略 語	略 語 内 容
AUC	血漿中/血清中濃度－時間曲線下面積
BHK	仔ハムスター腎臓
BMI	体格指数
CGM	持続血糖測定
CL/F	見かけの全身クリアランス
Coverage	平均血漿中/血清中濃度
C _{max}	最高血漿中/血清中濃度
DNA	デオキシリボ核酸
DPP-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
GABA	γ-アミノ酪酸
GFR	糸球体ろ過量
GIR	グルコース注入速度
HbA1c	糖化ヘモグロビンA1c
HEK293細胞	ヒト胎児由来腎臓293細胞
hERG	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子
hIR	ヒトインスリン受容体
HMEC	ヒト乳腺上皮細胞
IC50	50%阻害濃度
IR	インスリン受容体
MedDRA/J	ICH国際医薬用語集日本語版
NPHインスリン	中間型インスリン
NZW	ニュージーランドホワイト
PT	基本語
SD	Sprague-Dawley
SGLT2	ナトリウム・グルコース共輸送体2
SMBG	自己測定による血糖
SOC	器官別大分類
SPA	シンチレーション近接アッセイ
SU	スルホニル尿素薬
t _{max}	最高血漿中/血清中濃度到達時間
t _{1/2}	消失半減期
V/F	見かけの分布容積
ZDFラット	Zucker diabetic fatty rat
本剤	アウイクリ®注 フレックスタッチ®

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

Basalインスリン製剤による糖尿病治療では、血糖コントロールを維持するために毎日注射を行う必要があり、さらにBasal-Bolus療法では、1日4回以上の注射が必要であることから、インスリン治療は患者や医師の負担となる¹。注射回数が多いことは特に2型糖尿病患者におけるインスリン治療導入の障壁となる可能性がある^{2, 3}。

週1回投与のインスリン製剤によって注射回数が減ることにより、治療の負担が軽減し、患者のアドヒアランスが向上することで結果として臨床的転帰を改善することが期待される^{4, 5}。

アウイクリ[®]注 フレックスタッチ[®](以下、本剤)は、デンマークのノボ ノルディスク社により開発された、インスリンアナログであるインスリン イコデク(遺伝子組換え)(以下、インスリン イコデク)を有効成分とする週1回皮下投与用の注射剤である。

インスリン イコデクは、ヒトインスリンのアミノ酸配列のうち、B鎖30番目のトレオニン残基を除去し、3カ所のアミノ酸を置換したペプチドの、B鎖29番目のリジン残基に脂肪酸を含む側鎖を結合させた修飾ペプチドである。脂肪酸を含む側鎖と血漿中アルブミンとの可逆的な結合と、アミノ酸の置換によるインスリン受容体に対する結合親和性の低下により半減期が延長するため、本剤の作用持続時間はヒトインスリンより長い。

本剤は、専用のペン型注入器:フレックスタッチ[®]と組み合わせることにより簡便で、利便性の高い治療を現実化する製剤として、スイス及びカナダで2024年3月に最初に承認され、カナダ、中国、ドイツ及びイタリアで販売されている(2025年7月時点)。

国内では、臨床試験成績等によりインスリン療法が適応となる糖尿病に対する本剤の有効性及び安全性が確認できたため、2023年8月に本剤の製造販売承認を申請し、2024年6月に承認された。

2. 製品の治療学的特性

- 週1回投与で血糖降下作用が長時間持続するBasalインスリン製剤である。(「V. 治療に関する項目3. 用法及び用量」及び「VII. 薬物動態に関する項目(2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)
- 日本人を含む2型糖尿病患者及び1型糖尿病患者を対象とした4つの国際共同第3相試験(4477試験、4478試験、4480試験及び4625試験)において、本剤は、HbA1cの低下に関して、インスリン治療歴のない2型糖尿病患者及びBasalインスリンから切り替える2型糖尿病患者では対照薬である1日1回投与のインスリン製剤に対する優越性が、Basal-Bolus療法で治療中の2型糖尿病患者及び1型糖尿病患者では対照薬である1日1回投与のインスリン製剤に対する非劣性が示された。(「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①～④」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(いずれも頻度不明)があらわれることがある。主な副作用(1～5%未満)は、糖尿病網膜症及び体重増加であった。(「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

- アウイクリ[®]注 フレックスタッチ[®]は、薬液を含有する1.5mL容量のカートリッジ(1.5mLカートリッジ)を専用インスリンペン型注入器に装着した、医薬品と医療機器のコンビネーション製品(キット製品)である。(「IV. 製剤に関する項目 1. 剤形」の項参照)
- 本製剤は、既存のインスリン製剤に比べて濃度が高く、製剤1本を使用期限内に使い切るために少ない薬液量で充分であることから、1.5mLカートリッジを使用した。
- 本製剤の販売名については、医療用医薬品の販売名の取り扱いに関する厚労省通知に従い検討したが、本製剤2規格の有効成分濃度は700単位/mLで同じとなるため、販売名に「総量300単位」及び「総量700単位」を付記して差別化し、適正使用を確保した。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

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	有	「I. 概要に関する項目 6.RMPの概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材 ● 医療従事者向け適正使用資材 ● 患者向け適正使用資材	有	「XIII. 備考 2. その他の関連資料」の項参照 ● アウイクリ注投与ガイド ● アウイクリ注をお使いになる方へ
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

(2025年7月現在)

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

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
低血糖	投薬過誤(インスリン製剤の取り違え)	該当なし
全身性過敏症反応	投薬過誤(連日投与のBasalインスリン製剤からの切替え時)	
	投薬過誤(既存のインスリン製剤に比べ本剤の濃度が高いことに伴う不適切な使用)	
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査
一般使用成績調査(NN1436-7680)
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供
医療従事者向け適正使用資材の作成と提供(「アウイクリ®注投与ガイド」)
患者向け適正使用資材の作成と提供(「アウイクリ®注をお使いになる方へ」)

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すること。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

アウイクリ®注 フレックスタッチ® 総量 300 単位

アウイクリ®注 フレックスタッチ® 総量 700 単位

(2)洋名

Awikli® injection FlexTouch®

(3)名称の由来

特になし

2. 一般名

(1)和名(命名法)

インスリン イコデク(遺伝子組換え)(JAN)

インスリン イコデク(INN)

(2)洋名(命名法)

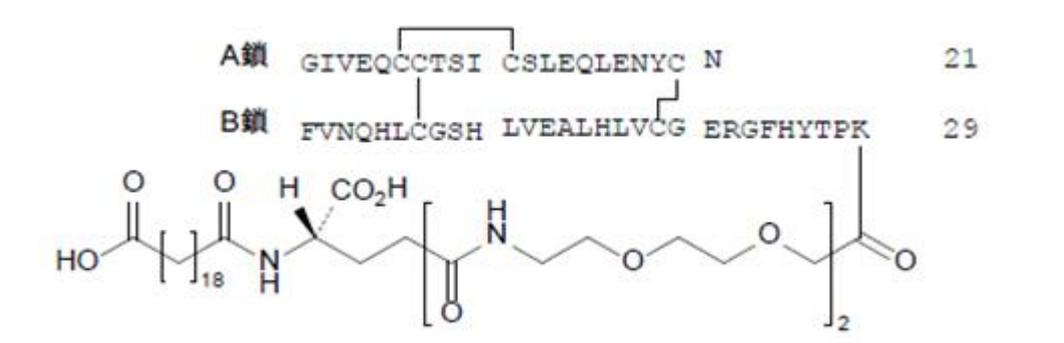
Insulin Icodec (Genetical Recombination)(JAN)

insulin icodec (INN)

(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

C₂₈₀H₄₃₅N₇₁O₈₇S₆:6,380.26(修飾を含む, 2本鎖)

A 鎖 C₉₅H₁₅₁N₂₅O₃₆S₄:2,347.62

B 鎖 C₁₈₅H₂₈₈N₄₆O₅₁S₂:4,036.67(修飾を含む)

5. 化学名(命名法)又は本質

本質: インスリン イコデクは、遺伝子組換えヒトインスリン類縁体であり、3個のアミノ酸残基(A鎖:Y14E, B鎖:Y16H, F25H)が置換され、B鎖C末端のT30は除去され、B鎖K29のε-アミノ基が(2*S*)-22,42-ジカルボキシ-10,19,24-トリオキソ-3,6,12,15-テトラオキサ-9,18,23-トリアザドテトラコンタン-1-オイル基でアシル化されている。インスリン イコデクは、21個のアミノ酸残基からなるA鎖及び29個のアミノ酸残基からなるB鎖から構成される修飾ペプチドである。

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験成分記号 : NN1436

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

インスリン イコデクは、白色～ほぼ白色の粉末である。

(2) 溶解性

インスリン イコデクは、pH 3 未満及び pH 6 を超える水溶液に溶けやすい。

pH 3～6 において溶解性は顕著に低下する。

インスリン イコデクは、エタノールに極めて溶けにくい。

(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: 5.6

2. 有効成分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	結果
長期保存試験	-20±5℃ 遮光	36 箇月	低密度ポリエチレン製袋 ／積層アルミニウム製袋	すべての試験項目で規格に適合した。
加速試験	5±3℃ 遮光	12 箇月	低密度ポリエチレン製袋 ／積層アルミニウム製袋	各試験項目の安定性試験成績に経時的な変化を認めなかった。

測定項目: 性状、確認試験、純度試験、乾燥減量、生物活性、インスリン イコデクの含量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験の試験法: ペプチドマップ、液体クロマトグラフィー

定量法の試験法: 液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

製 剤	アウイクリ®注 フレックスタッチ® 総量300単位	アウイクリ®注 フレックスタッチ® 総量700単位
製 剤 の 区 分	注 射 剤	
注 射 剤 の 区 分	溶 液	
形 態	アウイクリ®注 フレックスタッチ®は、予め薬液を充てんした1.5mL容量のカートリッジ(1.5mLカートリッジ)を専用インスリンペン型注入器に装着した、医薬品と医療機器の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

外観



製 剤	アウイクリ®注 フレックスタッチ® 総量300単位	アウイクリ®注 フレックスタッチ® 総量700単位
識別(注入ボタンの色)	ダークグリーン	
性 状	無色透明の液である。	

(3) 識別コード

該当しない(「(2)製剤の外観及び性状」の項参照のこと)

(4) 製剤の物性

pH	7.10~7.70
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1

(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

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

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

(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. 力価

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

5. 混入する可能性のある夾雑物

高分子タンパク質など

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℃ 遮光	36箇月	ガラス製 容器	性状 pH 純度試験 不溶性微粒子 エンドトキシン 無菌 亜鉛含量 インスリン イコデクの含量 m-クレゾールの含量 フェノールの含量	親水性関連物質、疎水性不純物及び高分子タンパク質の増加傾向を認め、さらに、300単位製剤ではm-クレゾールの含量及びフェノールの含量の低下傾向、700単位製剤ではインスリン イコデクの含量の低下傾向を認めたが、安定性試験成績は、いずれも本剤の規格に適合した。
加速試験	25±2℃ 遮光	6箇月		性状 pH 純度試験 亜鉛含量 インスリン イコデクの含量 m-クレゾールの含量 フェノールの含量	性状、pH及び亜鉛含量に変化を認めなかった。親水性不純物、親水性関連物質、疎水性不純物、疎水性関連物質及び高分子タンパク質の増加、並びにインスリン イコデクの含量、m-クレゾールの含量及びフェノールの含量の低下を認めた。
	30±2℃ 遮光	3箇月		性状 pH 純度試験 亜鉛含量 インスリン イコデクの含量 m-クレゾールの含量 フェノールの含量	一次容器(1.5mLカートリッジ)のみでは曝光から十分に保護できなかったが、インスリン イコデク製剤用PDS290ペン型注入器に組込んだ本剤では、いずれの試験項目も光曝露による有意な変化を認めなかった。
光安定性試験		光安定性試験ガイドラインに準じて実施	ガラス製容器を専用インスリン イコデク製剤用PDS290ペン型注入器に組込んだもの	性状 pH 純度試験 亜鉛含量 インスリン イコデクの含量 m-クレゾールの含量 フェノールの含量	

使用時の安定性

使用時の安定性試験では、操作、ゴム栓への針刺し及び30±2℃での保存を含む患者の使用状況をシミュレーションした。

保存条件	試料	保存期間	保存形態	試験項目	結果
30±2℃ 遮光	300 単位製剤	6 週間	ガラス製 容器	性状 pH 純度試験 不溶性微粒子 防腐剤の保存効力 亜鉛含量 インスリン イコデクの含量 m-クレゾールの含量 フェノールの含量	いずれの試験項目も予め規定した使用時の安定性試験の評価基準に適合した。
	700 単位製剤	12 週間	ガラス製 容器	性状 pH 純度試験 不溶性微粒子 防腐剤の保存効力 亜鉛含量 インスリン イコデクの含量 m-クレゾールの含量 フェノールの含量	いずれの試験項目も予め規定した使用時の安定性試験の評価基準に適合した。

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(物理化学的变化)

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

<総量300単位> 0.43mL×2本、取扱説明書を同梱

<総量700単位> 1.0mL×2本、取扱説明書を同梱

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

一次容器	カートリッジ	ガラス
	ゴム栓	プロモブチルゴム、ポリイソブレンゴム
	プランジャー(ゴムピストン)	クロロブチルゴム
	キャップ	アルミニウム
二次容器	本体	ポリプロピレン、ポリオキシメチレン、ABS、PC/ABS、スチール
	キャップ	

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

(設定理由)

日本人2型糖尿病患者(4477試験、4478試験及び4480試験)及び日本人1型糖尿病患者(4625試験)が参加した、合計4つの国際共同第3相試験の結果に基づき設定した。

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

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

(解説)

1型糖尿病患者を対象とした第3相臨床試験(4625試験)において、低血糖の発現が対照群(インスリン デグルデク群)と比較して本剤群で多く報告されている。また、2型糖尿病患者を対象とした一部の第3相臨床試験(4477試験、4478試験)においては、1型糖尿病患者と比較すると低血糖が発現した患者の割合は低いものの、対照群との比較において、患者あたりの年間発現件数が本剤群で多く認められた試験もあったことから設定した。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項参照)

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

(解説)

2型糖尿病患者においては、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。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

通常、成人では、1週間に1回皮下注射する。初期は通常1回30～140単位とし、患者の状態に応じて適宜増減する。他のインスリン製剤を併用することがあるが、他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常1週間あたり30～560単位である。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

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

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

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

日本における、本剤の、他のインスリン製剤の投与量を含めた推奨維持用量は、1週30～560単位とし、市販のBasalインスリン製剤の維持用量である1日4～80単位の7倍量を10の倍数に四捨五入した単位数に相当する(Module 2.7.3.4.2.4.2 及びModule 2.7.3.5.2.3)

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

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

(解説)

インスリン製剤には効果発現時間や持続時間などが異なる、さまざまな種類があり、製剤を選択する際にはそれらの製剤的特徴に留意する必要がある。本剤の製剤的特徴「作用持続時間が長いこと(週1回投与のインスリン製剤)」、「既存の多くのインスリン製剤と比較すると濃度が高く、10単位刻み(1クリック(1目盛り)=10単位)であること」等に留意し、適用すること。

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

(解説)

1型糖尿病患者を対象とした臨床試験(4625試験)において、2型糖尿病患者を対象とした試験(4477試験、4478試験及び4480試験)より、本剤群で低血糖の発現が多く報告されていることから設定した。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 8. 副作用 (1)重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項参照)

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

(解説)

インスリン治療歴なしの2型糖尿病患者を対象とした4477試験の本剤の開始用量は70単位であったが、日本人被験者の78例中8例で70単位未満での投与を開始していた。70単位未満で投与を開始した被験者に、性別、年齢、体重、BMI、血糖値等の患者背景に特定の傾向は認められていないが、Basalインスリンの投与を受けていない患者に対しては低用量からの投与を考慮するなど慎重な対応が求められる。

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

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

(解説)

1型糖尿病および2型糖尿病患者を対象とした第1相試験において、母集団薬物動態/薬力学解析によりモル用量で補正した1週間あたりのグルコース注入速度-時間曲線下面積(AUC_{GR})は、本剤と対照薬(インスリン デグルデク又はインスリン グラルギン)とで同程度であった。よって連日投与のBasalインスリン製剤から本剤に切り替える場合、本剤の用法は週1回であることから、Basalインスリン1日投与量の7倍量とした。

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

1型糖尿病患者においては、初回投与時のみ、原則として本剤の投与量を7.4.1項で示した単位数を1.5倍に増量して投与すること。ただし、患者の血糖コントロール及び低血糖の発現リスクを踏まえ、初回投与量の増量の必要性を慎重に判断すること。

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

(解説)

Basalインスリンにより治療中の2型糖尿病患者を対象とした海外第II相試験(4466試験)において、初回投与量を割付け前のBasalインスリン1日投与量の7倍量とする群(以下、「本剤群(増量なし)」)と、割付け前のBasalインスリン1日投与量の7倍量をさらに2倍した量とする群(以下、「本剤群(増量あり)」)を設定して検討した結果は下表及び下図のとおりであり、本剤の初回投与量を増量することで初期の血糖値の上昇が抑えられたと考える。

表 投与16週時における血糖パラメータ及び低血糖の発現状況(4466試験)

	本剤群(増量なし) (50例)	本剤群(増量あり) (54例)	インスリン グラルギン群 (50例)
血糖値が70~180 mg/dL内の時間(%) ^{a)}	64.78±17.69(45例)	73.98±15.28(53例)	65.45±18.76(48例)
ベースラインからのHbA1c変化量(%)	-0.53±0.60(48例)	-0.73±0.92(52例)	-0.59±0.78(49例)
ベースラインからの空腹 時血糖変化量(mg/dL)	投与8週時	3.72±43.63(48例)	-8.73±40.57(51例)
	投与16週時	-15.00±46.01(46例)	-10.96±33.21(50例)
インスリン投与量(単位/週) ^{b)}	224.0(70.0, 714.0)(49例)	196.0(70.0, 616.0)(53例)	204.6(21.0, 518.0)(49例)
レベル2又は3の低血糖	4.0(2)	7.4(4)	12.0(6)
	0.19[3]	1.02[17]	1.03[16]
レベル2又は3の夜間低血糖	4.0(2)	3.7(2)	8.0(4)
	0.13[2]	0.12[2]	0.71[11]

平均値 標準偏差(評価例数)、インスリン投与量は中央値(最小, 最大)、低血糖は上段:発現割合%(発現例数)、下段:発現件数/人・年[発現件数]

a) 投与15週時から投与16週時までのCGMの結果に基づき算出された。

b) 投与15週時から投与16週時までの平均インスリン投与量

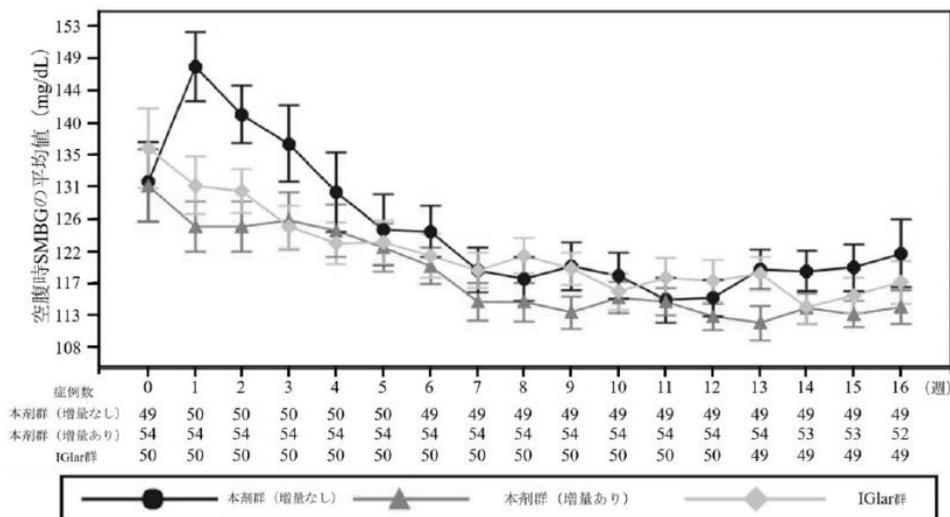


図 空腹時SMBGの平均値の推移(4466試験:FAS、平均値±標準誤差)

Basalインスリンにより治療中及びBasal-Bolus療法を実施中の2型糖尿病患者を対象とした試験(4478試験及び4480試験)では、初回投与は、割付け前のBasalインスリン1日投与量の7倍量をさらに1.5倍した量、次週は割付け前のBasalインスリン1日投与量の7倍量、その後は毎週、投与量調節アルゴリズムに従い投与量を調節することとした。本剤群と対照群のCGMに関する評価項目及び空腹時SMBG値並びに臨床的に問題となる低血糖又は重大な低血糖の発現状況に大きな違いは認められず、安全性及び有効性に関する問題は認められなかった。一方で、初回投与量の増量の有無が平均朝食前SMBG値等に及ぼす影響をモデルにより検討したところ、投与2~3週時の平均朝食前SMBG値は、初回投与量を増量しない場合でも一時的な高血糖は認められなかった。したがって、2型糖尿病患者においては初回投与量を増量しない場合でも、血糖コントロールに臨床的に問題となる影響は生じないと考えたが、血糖コントロールの最適化をより早く行う必要がある患者に対しては、初回投与量を1.5倍とすることは有用と考えるため、初回投与量を1.5倍に増量することが推奨されるが、増量の必要性は患者の血糖コントロール及び低血糖の発現リスクを考慮して判断することとした。

Basal-Bolus療法を実施中の1型糖尿病患者を対象とした試験(4625試験)では、2型糖尿病患者を対象とした試験の上記の規定に加えて、スクリーニング時のHbA1cが8%以上の被験者での初回投与は、割付け前のBasalインスリン1日投与量の7倍量をさらに2倍した量とされた。

空腹時SMBGの平均値の推移は、本剤群で初回投与量は2倍とされた部分集団では、投与0~1週時までに空腹時SMBG値が急激に低下したが、その後5週間ではさらなる低下は認められず、本剤群で初回投与量は1.5倍とされた部分集団では投与6週時までに徐々に低下した。ベースラインから投与26週時までのHbA1cは各部分集団の本剤群と対照群で同様の推移を示した。その際の本剤群における臨床的に問題となる低血糖又は重大な低血糖の単位時間あたりの発現件数は、初回投与量は2倍とされた部分集団と初回投与量は1.5倍とされた部分集団で同様であった。一方、投与1週時及び2週時におけるCGMを用いた評価項目について、本剤の初回投与量は2倍とされた部分集団では、インスリン デグルデク群と比較して本剤群で血糖値が54mg/dL未満の時間の割合が高値を示す日が数日あったため、空腹時SMBGの平均値の推移も考慮すると、初回投与量を2倍とすることは血糖値の一時的な上昇を避けるために必要な量よりも多い可能性が考えられた。また、1型糖尿病患者に対して2種類の切替え方法を推奨することは本剤の投与に際して不必要な複雑さが生じることを踏まえ、初回投与量の増量はBasal-Bolus療法を実施中の2型糖尿病と同じ1.5倍とすることが適切とされた。

1型糖尿病患者において血糖コントロールが良好、低血糖の再発が認められる又は血糖値の変動が大きい患者では、初回投与量の増量により、低血糖の発現リスクの増加が懸念されるため、初回投与量を1.5倍に増量する必要性については、患者の血糖コントロールと低血糖のリスクのバランスを考慮して慎重に判断する必要がある。

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

(解説)

本剤の作用特性「作用持続時間が長いこと(週1回投与のインスリン製剤)」を考慮する必要があることから設定した。

7.6 本剤の投与開始時及びその後血糖コントロールが安定するまでの間は血糖モニタリングを十分に行うこと。連日投与のBasalインスリン製剤から本剤に変更する場合、本剤の作用特性により、適切な血糖コントロールが得られるまでに時間を要することがある。また、併用する超速効型、速効型インスリン又は他の糖尿病用薬の用量や投与スケジュールの調整が必要となることがある。[16.1.1、16.1.2、16.8.1、16.8.2参照]

(解説)

連日投与のBasalインスリンにより治療中及びBasal-Bolus療法を実施中の2型糖尿病患者及び1型糖尿病患者を対象とした試験において、初回投与から血糖値が目標範囲(80~130mg/dL)に達するまでの時間の中央値は、対照群と比較して本剤

群で長く、定常状態に達するまでには3～4週間を要した。このような傾向は、本剤群の投与2週目に投与量調節は実施されなかった一方、対照群では投与量調節が実施されていたことが要因となった可能性があることから設定した。

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

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

(解説)

投与を忘れた場合

注射を忘れた場合は、気づいた時点で直ちに注射すること。その次の注射は4日間以上の間隔をあけてから行い、その後は新たな開始日と同一曜日に注射する。

例 月曜日の注射を忘れた場合

日	月	火	水	木	金	土
1	2 注射 忘れ	3	4	5	6 忘れた分 を注射	7
8	9	10	11 新たな 開始日	12	13	14
15	16	17	18 注射日	19	20	21

その後は新たな開始日と同じ曜日に注射してください。

このガイダンスは、第3相試験における投与日の変更及び投与忘れ時の対応に基づいて設定した。

定められた曜日を変更する場合

本剤の第3相試験では、週1回投与の日は、次の投与までの期間が4日以上あれば変更することが可能であった。すべての試験において、本剤の投与を受けていた被験者のほぼ半数以上が、試験期間中いずれかの時点で週1回の投与日を変更した。

HbA1cの低下及び臨床的に問題となる低血糖及び重大な低血糖の発現状況について、試験期間中に投与日を1回以上変更した被験者と、投与日を変更しなかった被験者に分けて比較した。投与予定日の前後最大3日までに行われた投与を投与日の変更とした。すべての試験において、HbA1cの低下は同程度であったが、一つの試験で、投与日を変更しなかった被験者と比較して投与日を変更した被験者でHbA1cの低下の程度が小さい傾向がみられた。臨床的に問題となる低血糖及び重大な低血糖の発現件数は概ね同程度であった。

投与忘れ時の対応

本剤の第3相試験では、投与を忘れた場合、投与予定日から3日以内であれば、被験者はできる限り速やかに予定投与量を投与することとした。投与予定日の1～3日後に投与された場合を、投与忘れ時の投与とした。投与予定日から3日を経過している場合には、次回の投与予定日を待つこととした。

第3相臨床試験(4477試験、4478試験、4479試験、4480試験、4481試験、4625試験)において、治験期間中に1回以上投与を忘れた場合の投与(定められた曜日(投与予定日)から遅れて3日後までの投与)を行った被験者と予定通り定められた曜日に投与した被験者(投与を忘れなかった被験者)を比較すると、いくつかの試験でわずかな違いが認められたが、HbA1cの低下に一定の傾向は認められず、臨床的に問題となる低血糖及び重大な低血糖の発現状況は同様であった。

7.9 糖尿病性昏睡、急性感染症、手術等緊急の場合は、本剤のみで処置することは適当でなく、速効型又は超速効型インスリン製剤を使用すること。

(解説)

本剤は作用持続時間が長いことから上記のような場合には速効型又は超速効型インスリン製剤を使用すること。

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

臨床試験の種類F	試験番号	対象 (無作為割り付け被験者数*)	評価/ 参考	概要
国内第I相試験	NN1436-4422	日本人1型糖尿病患者 (24例)	◎	本剤又はインスリン グラルギン100単位/mLを反復皮下投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討 無作為割り付け、非盲検、2期クロスオーバー試験
海外第I相試験	NN1436-4314	外国人2型糖尿病患者 (50例)	○	本剤又はインスリン デグルデクを反復皮下投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討 無作為割り付け、二重盲検、ダブルダミー試験
海外第I相試験	NN1436-4226	外国人被験者 (58例)	○	腎機能障害の程度別に本剤を単回投与したときの薬物動態及び安全性を検討 非盲検、並行群間比較試験
海外第I相試験	NN1436-4225	外国人1型糖尿病患者 (66例)	○	本剤又はインスリン グラルギン100単位/mLを反復皮下投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討 無作為割り付け、非盲検、2期クロスオーバー試験
海外第I相試験	NN1436-4462	外国人2型糖尿病患者 (43例)	○	本剤又はインスリン グラルギン100単位/mLを過量投与したときの低血糖誘発時の反応を検討 無作為割り付け、非盲検、2期クロスオーバー試験
海外第I相試験	NN1436-4569	外国人2型糖尿病患者 (46例)	○	本剤を反復皮下投与したときの薬物動態及び薬力学を検討 非盲検試験
海外第I相試験	NN1436-4570	外国人被験者 (25例)	○	肝機能障害の程度別に本剤を単回投与したときの薬物動態を検討 非盲検、並行群間比較試験
海外第I相試験	NN1436-4571	中国人2型糖尿病患者 (24例)	○	本剤を反復皮下投与したときの薬物動態を検討 非盲検試験
海外第I相試験	NN1436-4572	外国人2型糖尿病患者 (25例)	○	異なる投与部位(腹部、上腕部及び大腿部)に本剤を単回投与したときの薬物動態及び薬力学を検討 無作為割り付け、非盲検、3期クロスオーバー試験
海外第I相試験	NN1535-4359	外国人2型糖尿病患者 (31例)	○	本剤を含む配合剤と各成分の単剤を単回投与したときの薬物動態を検討 無作為割り付け、二重盲検、3期クロスオーバー試験
海外第II相試験	NN1436-4383	インスリン治療歴のない 外国人2型糖尿病患者 (247例)	○	本剤の有効性及び安全性を検討 実薬対照、無作為割り付け、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較試験
海外第II相試験	NN1436-4465	インスリン治療歴のない 外国人2型糖尿病患者 (205例)	○	3種類の用量調節アルゴリズムを用いた本剤の有効性及び安全性を検討 実薬対照、無作為割り付け、非盲検、並行群間比較試験
海外第II相試験	NN1436-4466	Basalインスリンで治療中の 外国人2型糖尿病患者 (154例)	○	2種類の切り替え方法を用いた本剤の有効性及び安全性を検討 実薬対照、無作為割り付け、非盲検、並行群間比較試験
国際共同第III相試験	NN1436-4477 ONWARDS 1	インスリン治療歴のない 2型糖尿病患者 (日本人:164例、 全集団:984例)	◎	本剤の有効性及び安全性を検討 実薬対照、無作為割り付け、非盲検、並行群間比較試験
国際共同第III相試験	NN1436-4478 ONWARDS 2	Basalインスリンで治療中の 2型糖尿病患者 (日本人:100例、 全集団:526例)	◎	本剤の有効性及び安全性を検討 実薬対照、無作為割り付け、非盲検、並行群間比較試験

国際共同第Ⅲ相試験	NN1436-4480 ONWARDS 4	Basal-Bolus療法で治療中の2型糖尿病患者 (日本人:85例、 全集団:582例)	◎	本剤の有効性及び安全性を検討 実薬対照、無作為割り付け、非盲検、並行群間比較試験
国際共同第Ⅲ相試験	NN1436-4625 ONWARDS 6	Basal-Bolus療法で治療中の1型糖尿病患者 (日本人:80例、 全集団:582例)	◎	本剤の有効性及び安全性を検討 実薬対照、無作為割り付け、非盲検、並行群間比較試験
海外第Ⅲ相試験	NN1436-4479 ONWARDS 3	インスリン治療歴のない 外国人2型糖尿病患者 (588例)	○	本剤の有効性及び安全性を検討 実薬対照、無作為割り付け、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較試験
海外第Ⅲ相試験	NN1436-4481 ONWARDS 5	インスリン治療歴のない 外国人2型糖尿病患者 (1085例)	○	投与量調節アプリを共に使用した本剤の有用性及び安全性を検討 実薬対照、無作為割り付け、非盲検、並行群間比較試験

◎:評価資料 ○:参考資料

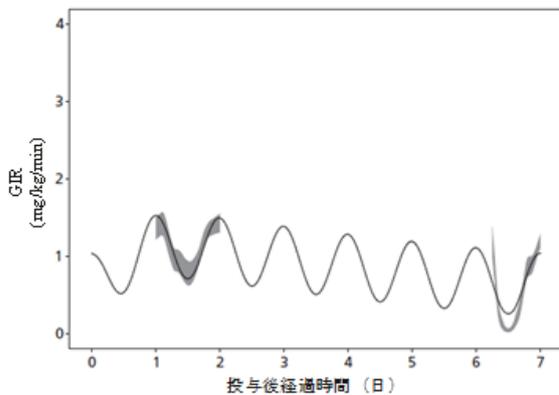
*:無作為割り付けを実施していない試験については投与被験者数

(2)臨床薬理試験

1)反復投与試験

①1型糖尿病患者における薬力学的作用(NN1436-4422試験)⁶

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



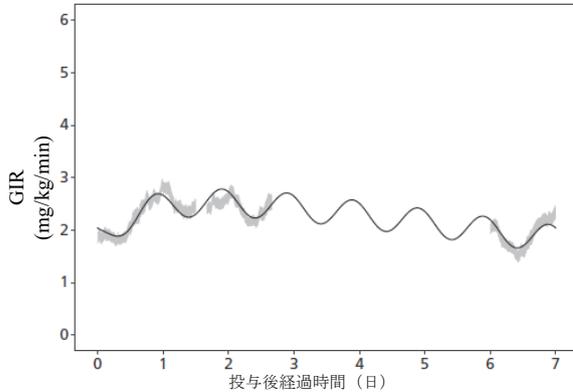
実線:被験者毎に予測したGIR推定値の平均値

網掛け部分:被験者毎にスムージングされたGIR推移の95%信頼区間、

有害事象及び副作用の発現割合は、本剤投与時で45.8%(11/24例)及び4.2%(1/24例)、インスリン グラルギン100単位/mL投与時で8.3%(2/24例)及び0%(0/24例)であった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に临床上問題となるような変動は認められなかった。

②2型糖尿病患者における薬力学的作用(NN1436-4569試験)⁷

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



実線:被験者毎に予測したGIR推定値の平均値

網掛け部分:被験者毎にスムージングされたGIR推移の95%信頼区間

有害事象及び副作用の発現割合は、52.2%(24/46例)及び15.2%(7/46例)であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は3例(そう痒性皮疹、発疹、そう痒症/血管浮腫、各1例)に認められ、いずれも副作用と判断された。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に臨床問題となるような変動は認められなかった。

2)QT/QTc試験

該当資料なし

(3)用量反応探索試験

該当資料なし

(4)検証的試験

1)有効性検証試験

①国際共同第Ⅲ相試験(NN1436-4477試験)⁸

対 象	: インスリン治療歴のない2型糖尿病患者984例(本剤:492例(日本人:78例)、インスリン グラルギン100単位/mL:492例(日本人:86例))。
主 な 登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 成人の2型糖尿病患者 ・ スクリーニング時の90日以上前から安定した用量でインスリンを除く血糖降下薬の投与を受けている ・ スクリーニング時のHbA1cが7.0%以上11.0%以下 ・ BMIが40.0 kg/m²以下
主 な 除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ eGFRが30 mL/min/1.73 m²未満
試験方法	<p>本剤の有効性及び安全性を検討する、実薬対照、無作為割り付け、非盲検、並行群間、treat-to-target試験。</p> <p>本試験は、スクリーニング期間(2週間)、主要期間(52週間)、延長期間(26週間)及び後観察期間(5週間)から構成された。</p>
投与方法	<p>本剤又はインスリン グラルギン100単位/mLは、糖尿病治療薬(メトホルミン、DPP-4阻害薬、SGLT2阻害薬、チアゾリジン薬、α-グルコシダーゼ阻害薬、GLP-1受容体作動薬)併用下で投与した。本剤群の開始用量は70単位、インスリン グラルギン100単位/mL群の開始用量は10単位とし、試験実</p>

施中、本剤及びインスリン グラルギン100単位/mLの投与量は、平均朝食前血糖値(血糖自己測定)に基づいて継続的に調節した。

主 要 評価項目 : ベースライン0週から52週までのHbA1cの変化量

主 副 次的 評価項目 : 48週から52週までの血糖値の目標範囲内[3.9~10.0 mmol/L(70~180 mg/dL)]時間(time in range)
ベースライン0週から52週までの空腹時血糖値の変化量

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

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

a) 平均値±標準偏差(評価例数)

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

c) 多重補完法を用いて欠測値を補完後、共分散分析により推定

主な副次評価項目の結果を下表に示す。

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

a) 割合の推定値(評価例数):多重補完法を用いて欠測値を補完後、ロジスティック回帰モデルにより推定

b) 平均値±標準偏差(評価例数)

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

d) 中央値(最小値, 最大値)(評価例数)

いずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現割合を下表に示す。

事象名	本剤群 (492例)		インスリン グラルギン 100単位/mL群 (492例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	71.3 (351)	9.8 (48)	68.1 (335)	11.2 (55)
COVID-19	10.0 (49)	0 (0)	12.4 (61)	0 (0)
下痢	6.3 (31)	0.4 (2)	4.3 (21)	0.6 (3)
上咽頭炎	6.1 (30)	0 (0)	6.9 (34)	0 (0)
背部痛	5.5 (27)	0 (0)	4.9 (24)	0 (0)
上気道感染	4.7 (23)	0 (0)	2.6 (13)	0 (0)
関節痛	4.7 (23)	0 (0)	3.5 (17)	0 (0)
発熱	3.5 (17)	0 (0)	4.3 (21)	0 (0)
頭痛	3.3 (16)	0.2 (1)	3.5 (17)	0.2 (1)
四肢痛	3.0 (15)	0.2 (1)	2.2 (11)	0 (0)
悪心	3.0 (15)	0.8 (4)	1.0 (5)	0.2 (1)
尿路感染	1.4 (7)	0 (0)	3.3 (16)	0 (0)

発現割合%(発現例数)、MedDRA/J ver.24.1

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

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

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

②国際共同第Ⅲ相試験(NN1436-4478試験)⁹

対 象	Basalインスリンで治療中の2型糖尿病患者526例(本剤:263例(日本人:51例)、インスリン デグルデク:263例(日本人:49例))
主 な 登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 成人の2型糖尿病患者 スクリーニング時の90日以上前から安定した用量でBasalインスリン製剤の1日1回又は2回の投与を受けている インスリン以外の血糖降下薬を併用している場合はスクリーニング時の90日以上前から安定した用量で血糖降下薬の投与を受けている スクリーニング時のHbA1cが7.0%以上10.0%以下 BMIが40.0 kg/m²以下
主 な 除外基準	eGFRが30 mL/min/1.73 m ² 未満

試験方法：	本剤の有効性及び安全性を検討する、実薬対照、無作為割り付け、非盲検、並行群間、treat-to-target試験。 本試験は、スクリーニング期間(2週間)、治験薬投与期間(26週間)及び後観察期間(5週間)から構成された。	
投与方法：	本剤又はインスリン デグルデクは、糖尿病治療薬(メトホルミン、DPP-4阻害薬、SGLT2阻害薬、チアゾリジン薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、GLP-1受容体作動薬)併用下で投与した。本剤及びインスリン デグルデクの投与量は、平均朝食前血糖値(血糖自己測定)に基づいて継続的に調節したが、本剤群では、初回投与時には、割り付け前のBasalインスリン1日投与量の7倍量をさらに1.5倍に増量した用量を投与し、その後はBasalインスリン1日投与量の7倍量を投与し、以降は適宜用量調節することとした。	
主 要：	ベースライン0週から26週までのHbA1cの変化量	
評価項目		
主 な：	ベースライン0週から26週までの空腹時血糖値の変化量	
副 次 的	22週から26週までの血糖値の目標範囲内[3.9~10.0 mmol/L (70~180 mg/dL)]時間(time in range)	
評価項目		
結 果：	主要評価項目であるHbA1cのベースラインから投与後26週までの変化量は下表のとおりであり、本剤のインスリン デグルデクに対する非劣性が検証された(非劣性マージン:0.3%)。	
	本剤群 (263例)	インスリン デグルデク群 (263例)
HbA1c (%)		
ベースライン ^{a)}	8.17 \pm 0.77(263例)	8.10 \pm 0.77(263例)
投与26週時 ^{b)}	7.20 \pm 0.05(263例)	7.42 \pm 0.06(263例)
変化量 ^{b)}	-0.93 \pm 0.05(263例)	-0.71 \pm 0.06(263例)
インスリン デグルデクとの群間差 [95%信頼区間] ^{c)}	-0.22 [-0.37; -0.08]	
a) 平均値 \pm 標準偏差(評価例数)		
b) 最小二乗平均値 \pm 標準誤差(評価例数):多重補完法を用いて欠測値を補完後、共分散分析により推定		
c) 多重補完法を用いて欠測値を補完後、共分散分析により推定		
主な副次評価項目の結果を下表に示す。		
	本剤群 (263例)	インスリン デグルデク群 (263例)
HbA1c 7%未満の達成		
投与26週時の達成割合 (%) ^{a)}	40.32(263例)	26.49(263例)
レベル2又はレベル3の低血糖を発現せずにHbA1c 7%未満の達成		
投与26週時の達成割合 (%) ^{a)}	36.73(263例)	26.79(263例)
空腹時血糖値 (mg/dL)		
ベースライン ^{b)}	152.24 \pm 47.47(260例)	150.70 \pm 40.92(257例)
投与26週時 ^{c)}	123.01 \pm 2.08(260例)	122.30 \pm 2.10(257例)
変化量 ^{c)}	-28.47 \pm 2.08(260例)	-29.18 \pm 2.10(257例)
血糖値の目標範囲内(70-180 mg/dL)時間(time in range) (%)		
22週~26週 ^{b)}	63.13 \pm 17.40(238例)	59.50 \pm 18.92(239例)
1週間あたりのBasalインスリン投与量(単位)		
24週~26週 ^{d)}	280.0(10.0, 980.0) (249例)	253.97(49.0, 1364.0) (252例)
a) 割合の推定値(評価例数):多重補完法を用いて欠測値を補完後、ロジスティック回帰モデルにより推定		
b) 平均値 \pm 標準偏差(評価例数)		
c) 最小二乗平均値 \pm 標準誤差(評価例数):多重補完法を用いて欠測値を補完後、共分散分析により推定		
d) 中央値(最小値, 最大値)(評価例数)		

いずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現割合を下表に示す。

事象名	本剤群 (262例)		インスリン デグルデク群 (263例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	61.5(161)	9.2(24)	51.0(134)	4.6(12)
上咽頭炎	8.4(22)	0(0)	3.8(10)	0(0)
下痢	5.3(14)	1.1(3)	3.4(9)	0.4(1)
頭痛	5.3(14)	0.8(2)	3.4(9)	0.4(1)
糖尿病網膜症	3.8(10)	0.4(1)	6.1(16)	0.4(1)
COVID-19	3.4(9)	0(0)	2.7(7)	0(0)
筋痙縮	3.4(9)	0.4(1)	0.4(1)	0(0)
上気道感染	3.1(8)	0(0)	1.5(4)	0(0)
背部痛	2.7(7)	0(0)	4.2(11)	0(0)
関節痛	2.3(6)	0(0)	3.8(10)	0(0)
浮動性めまい	1.5(4)	0.4(1)	3.4(9)	0.8(2)

発現割合%(発現例数)、MedDRA/J ver.24.1

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

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

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

③国際共同第Ⅲ相試験(NN1436-4480試験)¹⁰

対 象	Basal-Bolus療法で治療中の2型糖尿病患者582例(本剤:291例(日本人:44例)、インスリン グラルギン100単位/mL:291例(日本人:41例))。
主 な 登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 成人の2型糖尿病患者 スクリーニング時の90日以上前から安定した用量でBasalインスリン製剤の1日1回投与及びBolusインスリン製剤の1日2~4回投与を受けている インスリン以外の血糖降下薬を併用している場合はスクリーニング時の90日以上前から安定した用量で血糖降下薬の投与を受けている スクリーニング時のHbA1cが7.0%以上10.0%以下 BMIが40.0 kg/m²以下
主 な 除外基準	eGFRが30 mL/min/1.73 m ² 未満
試験方法	本剤の有効性及び安全性を検討する、実薬対照、無作為割り付け、非盲検、並行群間、treat-to-target試験。 本試験は、スクリーニング期間(2週間)、治験薬投与期間(26週間)及び後観察期間(5週間)から構成された。
投与方法	本剤又はインスリン グラルギン100単位/mLは、糖尿病治療薬(メトホルミン、DPP-4阻害薬、SGLT2阻害薬、チアゾリジン薬、α-グルコシダーゼ阻害薬、GLP-1受容体作動薬)併用又は非併用下かつ

Bolusインスリンとしてインスリン アスパルト1日2～4回皮下投与の併用下で投与した。試験実施中、本剤及びインスリン グラルギン100単位/mLの投与量は、平均朝食前血糖値(血糖自己測定)に基づいて継続的に調節したが、本剤群では、初回投与時には、割り付け前のBasalインスリン1日投与量の7倍量をさらに1.5倍に増量した用量を投与し、その後はBasalインスリン1日投与量の7倍量を投与し、以降は適宜用量調節することとした。

主 要 : ベースライン0週から26週までのHbA1cの変化量
評価項目

主 な : ベースライン0週から26週までの空腹時血糖値の変化量
副 次 的 : 22週から26週までの血糖値の目標範囲内[3.9～10.0 mmol/L (70～180 mg/dL)]時間(time in range)
評価項目

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

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

a) 平均値±標準偏差(評価例数)

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

c) 多重補完法を用いて欠測値を補完後、共分散分析により推定

主な副次評価項目の結果を下表に示す。

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

a) 割合の推定値(評価例数):多重補完法を用いて欠測値を補完後、ロジスティック回帰モデルにより推定

b) 平均値±標準偏差(評価例数)

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

d) 中央値(最小値, 最大値)(評価例数)

いずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現割合を下表に示す。

事象名	本剤群 (291例)		インスリン グラルギン 100単位/mL群 (291例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	58.8 (171)	10.3 (30)	57.4 (167)	7.6 (22)
COVID-19	8.9 (26)	0 (0)	7.9 (23)	0 (0)
下痢	5.2 (15)	0.3 (1)	3.1 (9)	0.3 (1)
糖尿病網膜症	4.1 (12)	1.0 (3)	5.2 (15)	0 (0)
上咽頭炎	2.7 (8)	0 (0)	4.1 (12)	0 (0)
背部痛	2.7 (8)	0 (0)	3.8 (11)	0 (0)
頭痛	2.7 (8)	0 (0)	3.1 (9)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.24.1

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

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

④国際共同第Ⅲ相試験(NN1436-4625試験)¹¹

対 象	Basal-Bolus療法で治療中の1型糖尿病患者582例(本剤:290例(日本人:32例)、インスリン デグルデク:292例(日本人:48例))
主 な 登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 成人の1型糖尿病患者 スクリーニング時の1年以上前からBasalインスリン製剤及びBolusインスリン製剤を用いたインスリン頻回注射療法による治療を受けている スクリーニング時のHbA1cが10.0%未満
主 な 除外基準	eGFRが30 mL/min/1.73 m ² 未満
試験方法	<p>本剤の有効性及び安全性を検討する、実薬対照、無作為割り付け、非盲検、並行群間、treat-to-target試験。</p> <p>本試験は、スクリーニング期間(2週間)、主要期間(26週間)、延長期間(26週間)及び後観察期間(5週間)から構成された。</p>
投与方法	<p>本剤又はインスリン デグルデクは、Bolusインスリンとしてインスリン アスパルト1日2~4回皮下投与の併用下で投与した。試験実施中、本剤及びインスリン デグルデクの投与量は、平均朝食前血糖値(血糖自己測定)に基づいて継続的に調節したが、本剤群では、試験参加前のBasalインスリン製剤の種類及び投与方法ならびにスクリーニング時のHbA1c値に基づき、初回投与時には、割り付け前のBasalインスリン1日投与量の7倍量をさらに1.5倍又は2倍に増量した用量を投与し、その後はBasalインスリン1日投与量の7倍量を投与し、以降は適宜用量調節することとした。</p>
主 要 評価項目	ベースライン0週から26週までのHbA1cの変化量
主 な 副 次 的	<p>ベースライン0週から26週までの空腹時血糖値の変化量</p> <p>22週から26週までの血糖値の目標範囲内[3.9~10.0 mmol/L (70~180 mg/dL)]時間(time in range)</p>

評価項目

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

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

a) 平均値±標準偏差(評価例数)

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

c) 多重補完法を用いて欠測値を補完後、共分散分析により推定

主な副次評価項目の結果を下表に示す。

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

a) 割合の推定値(評価例数):多重補完法を用いて欠測値を補完後、ロジスティック回帰モデルにより推定

b) 平均値±標準偏差(評価例数)

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

d) 中央値(最小値, 最大値)(評価例数)

いずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現割合を下表に示す。

事象名	本剤群 (290例)		インスリン デグルデク群 (292例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	65.2(189)	12.8(37)	65.1(190)	7.2(21)
上咽頭炎	11.7(34)	0(0)	12.3(36)	0(0)
COVID-19	10.0(29)	0(0)	11.0(32)	0(0)
頭痛	4.5(13)	1.0(3)	3.4(10)	0(0)
糖尿病網膜症	4.1(12)	1.4(4)	4.8(14)	0.3(1)
発熱	3.1(9)	0(0)	2.1(6)	0(0)
関節痛	2.1(6)	0(0)	3.1(9)	0(0)
背部痛	1.0(3)	0(0)	3.8(11)	0(0)

発現割合%(発現例数)、MedDRA/J ver.24.1

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

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

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

2)安全性試験

「1)有効性検証試験」の項参照。

(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

一般使用成績調査(実施中)

目的	日常診療下で糖尿病患者における本剤投与の安全性及び有効性を評価する
調査方法	中央登録方式
対象患者	糖尿病患者
観察期間	52週
予定症例数	630例
主な調査項目	患者背景(既往歴、糖尿病の前治療等)、本剤の投与状況、併用薬の投与状況、有害事象(遷延する低血糖の発現状況を含む)、有効性(HbA1c、空腹時血糖等)、投与遵守状況等

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

該当資料なし

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、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

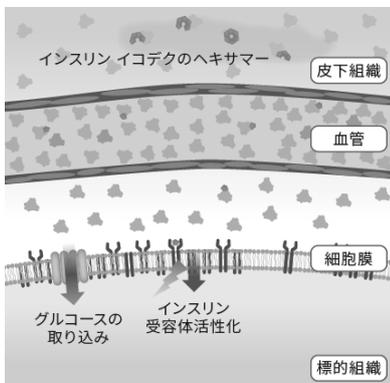
(1)作用部位・作用機序^{12,13}

インスリン イコデクの主な薬理作用は、グルコース代謝の調節である。インスリン イコデクは、他のインスリン製剤と同様にインスリンレセプターに結合し、骨格筋及び脂肪細胞における糖の取り込みを促進し、また肝臓におけるグルコース産生を阻害することによって血糖値を低下させる。さらに、脂肪細胞における脂肪分解及び蛋白質分解を阻害し、蛋白質合成を促進する。

インスリン イコデクの半減期延長作用は、主に本剤がアルブミンと可逆的に結合することによる。インスリン イコデクは投与後に血漿中に移行した後、血中のアルブミンに結合することで活性を示さない状態となり、その後、緩徐にアルブミンと解離し、インスリンレセプターと結合することで、血糖降下作用が持続する。

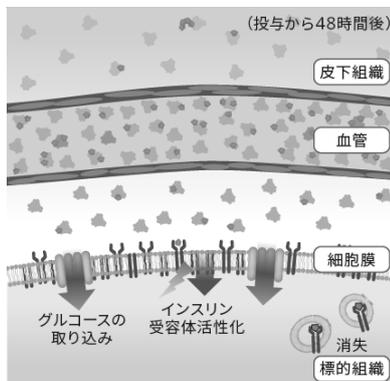
インスリン イコデクの作用機序(イメージ図)

初回投与



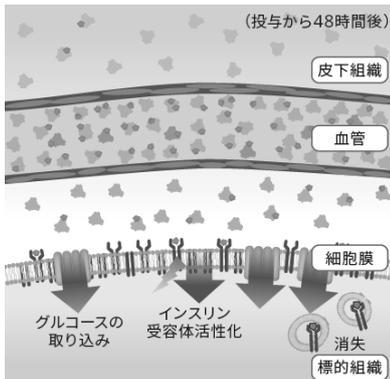
インスリン イコデクの濃度は700単位/mLであるため、1日1回投与のBasalインスリンと注射液量が同程度である。投与後、インスリン イコデクのヘキサマーは緩徐に単量体に解離し、アルブミンに結合する。1週間分のインスリン イコデクが1度に投与されることになるが、そのほとんどがアルブミンと結合し、時間と共に蓄積して循環血液中の不活性な貯蔵体(デポー)が形成される。インスリン イコデクは標的組織にゆっくりと、少量ずつ移行し、血糖降下を促す。

インスリン イコデクの蓄積(2~3回の投与)



2回目の投与により、不活性なインスリン イコデク-アルブミン結合体にインスリン イコデクがさらに追加される。インスリン受容体を介したインスリン イコデクの消失が遅いため、アルブミンと結合したインスリン イコデクの貯蔵体(デポー)がさらに蓄積される。時間と共にインスリン イコデクとインスリン受容体との相互作用が増加し、血糖降下作用は徐々に増加する。

定常状態



3~4回の投与で定常状態*に達し、インスリン イコデクの最大の効果が得られる。インスリン イコデク-アルブミン結合体が多いため、活性化したインスリン イコデクを緩徐かつ持続的に放出して、1週間を通して効果的な血糖降下を達成する。定常状態において、投与時間および投与量のばらつきによる血糖値の急激な低下は、インスリン イコデクの徐放性により抑えられる。

*投与された分子数=除去された分子数である場合。説明のため、アルブミンとインスリン イコデクの比率は誇張されており、実際には定常状態でアルブミン:インスリン イコデク=2000:1である。

●インスリン イコデク ●アルブミン ↓インスリン受容体 ■グルコース輸送体

(2)薬効を裏付ける試験成績¹⁴

1)インスリン受容体親和性

可溶性ヒトインスリン受容体、ラット、ブタ及びヒト由来インスリン受容体、ならびにラット、イヌ、ブタ及びヒトの肝臓の内因性インスリン受容体に対するインスリン イコデクの結合親和性をシンチレーション近接アッセイ (SPA) 法を用いた競合的結合アッセイで測定した。ヒトインスリンと比較したインスリン イコデクの相対的結合親和性を相対的IC₅₀で表したところ、下表のとおりであった。

可溶性ヒトインスリン受容体A及びBに対するインスリン イコデクの相対的結合親和性

アルブミン	ヒトインスリン受容体Aに対する相対的IC ₅₀ (%) 平均(95%信頼区間)	ヒトインスリン受容体Bに対する相対的IC ₅₀ (%) 平均(95%信頼区間)
無	0.50 (0.43 - 0.57)	0.78 (0.68 - 0.89)
ヒト血清アルブミン1.5%	0.03 (0.03 - 0.04)	0.03 (0.02 - 0.03)

ラット、ブタ及びヒト由来の膜画分内インスリン受容体A及びBに対するインスリン イコデクの相対的結合親和性

動物種	アルブミン	インスリン受容体Aに対する相対的IC ₅₀ (%) 平均(95%信頼区間)	インスリン受容体Bに対する相対的IC ₅₀ (%) 平均(95%信頼区間)
ラット	ヒト血清アル ブミン0.1%	0.05 (0.04 - 0.05)	0.06 (0.05 - 0.07)
ブタ		0.07 (0.06 - 0.08)	0.06 (0.04 - 0.08)
ヒト		0.05 (0.04 - 0.07)	0.06 (0.04 - 0.10)

ラット、イヌ、ブタ及びヒトの肝臓の内因性インスリン受容体に対するインスリン イコデクの相対的結合親和性

動物種	アルブミン	インスリン受容体に対する相対的IC ₅₀ (%) 平均(95%信頼区間)
ラット	ヒト血清アルブミン 0.1%	0.04 (0.02 - 0.05)
イヌ		0.05 (0.03 - 0.09)
ブタ		0.04 (0.03 - 0.05)
ヒト		0.06 ^{注)}

注)n=1であったため、95%信頼区間は計算していない。

2)ヒトIGF-I受容体親和性

可溶性ヒトIGF-I受容体に対するインスリン イコデクの結合親和性を、SPA法を用いた競合的結合アッセイで測定した。インスリン イコデクとヒトインスリン及びヒトIGF-Iと比較したところ、インスリン イコデクのヒトIGF-I受容体に対する結合親和性は非常に低く、ヒトインスリンと比較した相対的効力は算出できなかった。

3)ヒトインスリン受容体に対する結合動態

遺伝子組換えBHK細胞に発現させたヒトインスリン受容体Aに対するインスリン イコデクの結合動態の解析から、インスリン イコデクの解離はヒトインスリンの解離よりも速いことが示唆され、インスリン受容体との親和性が低下したことも一致した。

4)インスリン受容体シグナル伝達

インスリン イコデクによるインスリン受容体及びプロテインキナーゼBリン酸化の促進を、ヒトインスリン受容体を過剰発現させたチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO hIR細胞) で評価した。インスリン イコデクはヒトインスリンと同じ細胞内インスリン受容体シグナル伝達を促進するが、その効力は弱いことが示唆された。

5)代謝促進作用

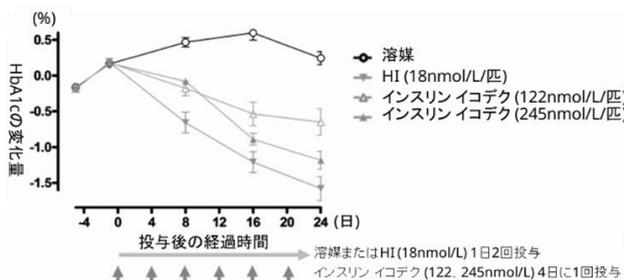
ラット脂肪細胞、ヒト脂肪細胞、ラット肝細胞、ラット骨格筋由来L6-hIR細胞及びヒトMCF-7細胞において、インスリン イコデクはヒトインスリンと同じ生物学的作用 (グルコース取り込み、グリコーゲン蓄積及びグリコーゲン合成促進能) を示した。すべての試験系で、インスリン イコデクの濃度-反応曲線はヒトインスリンと平行であり、最大反応もヒトインスリンと同程度であったことから、インスリン作用の主要な標的器官である脂肪組織、肝臓及び筋肉での代謝促進作用をヒトインスリンと比較したとき、インスリン イコデクは完全インスリン受容体アゴニストであることが示された。

6)細胞増殖促進作用

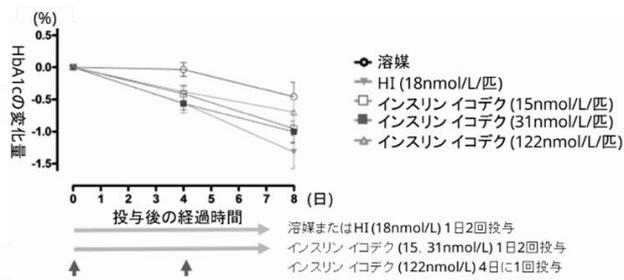
インスリン イコデクはHMEC、COLO-205細胞、MCF-7細胞及びL6-hIR細胞のDNA合成を促進し、その濃度-反応曲線はヒトインスリン、インスリンX10 (強力な細胞増殖促進活性を有するインスリンアナログ) 及びIGF-Iと平行であり、最大反応も同程度であったことから、インスリン イコデクの細胞増殖促進作用はヒトインスリンと同程度であることが示された。代謝促進作用の効力とほぼ類似していたことから、インスリン イコデクの代謝促進作用と細胞増殖促進作用の効力のバランスはヒトインスリンと同様に保持されていることが示された。

7) ラットを用いた血漿中HbA1cに対する作用

ZDF糖尿病ラットモデルにインスリン イコデク(122及び245 nmol/匹を4日に1回投与で24日間ならびに15及び31 nmol/匹を1日2回投与で8日間)を反復皮下投与したとき、血漿中HbA1c値が用量依存的に低下した。本モデルにおけるインスリンイコデクの *in vivo* 効力はヒトインスリンの約半分と考えられた。



Mean±SE
n=6/群 (インスリン イコデク122nmol/L/匹群のみn=7)



Mean±SE
n=5/群

8) イヌ及びブタを用いた血漿中グルコースに対する作用

ビーグル犬モデルへのインスリン イコデク(30 nmol/kg)の単回皮下投与は、血漿中グルコース濃度の低下をもたらし、最大の低下は投与の約24時間後に認められた。このインスリン イコデクの薬力学的作用プロファイルは薬物動態プロファイルと一致していた。

LYDブタに3種類のインスリン イコデク製剤処方(10 nmol/kg)の用量で単回皮下投与したとき、いずれの投与群においても血漿中グルコース濃度が低下し、薬力学的作用プロファイルは同様であった。これらの薬力学的作用プロファイルは各製剤処方の薬物動態プロファイルとも一致した。

9) イヌ及びブタを用いた高インスリン正常血糖クランプ試験

ビーグル犬及びLYDブタにおいて高インスリン正常血糖クランプ法によりインスリン イコデクの血糖降下作用を評価し、インスリン グラルギンと比較した。インスリン グラルギンに対するインスリン イコデクの *in vivo* 効力は下表のとおりであった。

インスリン グラルギンに対するインスリン イコデクの *in vivo* 効力

動物種	化合物	投与量	効力比(インスリン グラルギンに対する%) (95%信頼区間)
ビーグル犬	インスリン イコデク	2.1及び4.2 mmol/kg/日	190 (124 - 291)
	インスリン グラルギン	2.1及び4.2 mmol/kg/日	
LYDブタ	実験1	インスリン イコデク	191 (57 - 645) 225 ^{注)}
		インスリン グラルギン	
	実験2	インスリン イコデク	181 (113 - 291)
		インスリン グラルギン	

注)0.85(97/114及び128/150から算出)を乗じて補正した値

(3)作用発現時間・持続時間

1週間の投与間隔の最後の18時間又は24時間をカバーするグルコースクランプ期間における血中グルコース濃度プロファイルは目標値を維持できていたことから、臨床的に適切な用量を投与した場合の作用持続時間は1週間を超えることが示唆された。(「V. 5. (2)臨床薬理試験」参照)

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

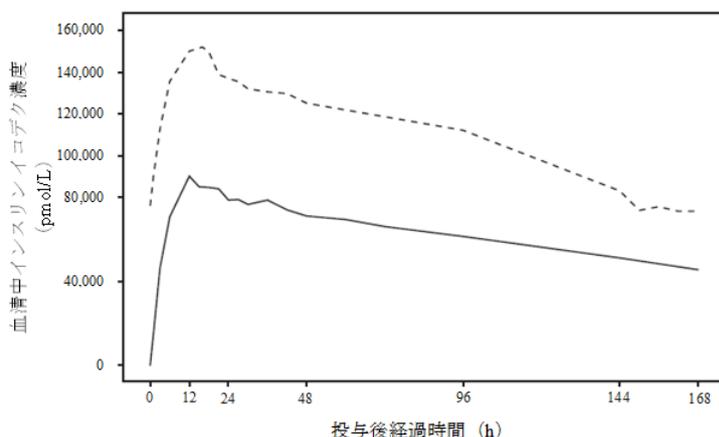
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 1型糖尿病患者における本剤反復皮下投与後の薬物動態(NN1436-4422試験)⁶

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

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

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



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

2) 2型糖尿病患者における本剤反復皮下投与後の薬物動態(NN1436-4569試験)⁷

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

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

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

a) 41例

(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

日本人1型糖尿病患者における反復皮下投与後の薬物動態パラメータについては、被験者ごとに事前に規定した投与量で、本剤を週1回8週間皮下投与した時の血中濃度測定データを収集し、ノンコンパートメント法を用いて解析した⁶。母集団薬物動態解析については、「3. 母集団(ポピュレーション)解析」の項参照のこと。

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)消失速度定数

消失速度定数を用いて、半減期は $\ln(2)/$ 消失速度定数として算出される。日本人1型糖尿病患者における反復皮下投与後の半減期は「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 1)1型糖尿病患者における本剤反復皮下投与後の薬物動態」に記載の薬物動態パラメータを参照のこと。

(4)クリアランス

本剤8週目投与後の見かけのクリアランスの幾何平均値は0.553 mL/h/kgであった。

(5)分布容積

本剤8週目投与後の見かけの分布容積の幾何平均値は137 mL/kgであった。

(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)解析方法¹⁵

一次吸収過程及び一次消失過程を伴う1-コンパートメントモデル

(2)パラメータ変動要因¹⁵

国内外の臨床試験5試験(海外第II相試験:NN1436-4383試験¹⁶、国際共同第III相試験:NN1436-4478試験⁹、NN1436-4480試験¹⁰、NN1436-4625試験¹¹、海外第III相試験:NN1436-4479試験¹⁷)により得られた1244例(性別:男性724例、女性520例、対象患者:2型糖尿病患者957例、1型糖尿病患者:287例、人種/民族:日本人:127例、外国人:1117例、抗インスリン イコデク抗体:陽性942例、陰性302例)から得られた6939点の血清中インスリン イコデク濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を実施した。

母集団薬物動態解析対象とされた被験者の各背景項目(平均値[範囲]、以下同様)は、年齢が56.1 [18, 86]歳、体重が84.1 [39.6, 160.3]kg、BMIが29.4 [16.6, 46.6]kg/m²であった。

共変量として、CL/Fに対して年齢(18~64歳、65~74歳、75歳以上)、体重、民族(非ヒスパニック、ヒスパニック)、人種(白人、黒人、中国人、日本人、その他のアジア人)、性別、抗体価、アルブミン、患者集団(2型糖尿病、1型糖尿病)が、V/Fに対して体重がフルモデル法により検討され、いずれの共変量も最終モデルに組み込まれた。体重がインスリン イコデクの薬物動態に影響を及ぼす主な変動要因であり、体重が83 kgの被験者に対し55.8 kg及び116.2 kgの被験者では、 C_{average} がそれぞれ1.34倍及び0.78倍となることが推定された。

4. 吸収

外国人2型糖尿病患者25例に本剤5.6単位/kgを大腿部、腹部、上腕部に単回皮下投与し、薬物動態特性及び投与後36~60時間のグルコースクランプ下における血糖降下作用を検討した¹⁸。大腿部への投与に対する腹部又は上腕部への投与での最高血中濃度(C_{max})及び総曝露量($AUC_{0-\text{inf,SD}}$)の幾何平均値の比とその95%信頼区間は、腹部投与時では1.17 [1.07, 1.29]及び1.02 [0.96, 1.09]、上腕部投与時では1.24 [1.14, 1.35]及び1.04 [0.98, 1.10]であった。また、本剤の血糖降下作用は、大腿部、腹部又は上腕部に投与した場合のいずれの場合でも同程度であった。

5. 分布

(1)血液-脳関門通過性¹⁹

該当資料なし

<参考>

雄性Sprague Dawley系ラットに³H-Eic-インスリン イコデク 75 nmol/kg (50 MBq/kg)を単回皮下投与時の組織分布を定量的全身オートラジオグラフィにより検討した。組織曝露量は歯髄、腎皮質、胆管及び血液で最も大きかった。中枢神経系の組織(脳及び脊髄)では曝露量が最も小さく、血液中曝露量の約1~2%であったことから、血液-脳関門を通過しないか、通過してもわずかであることが示唆された。

(2)血液－胎盤関門通過性¹⁹

該当資料なし

<参考>

インスリン イコデク(40、60、100 nmol/kg)を雌ラットに交配前2週間から妊娠19日まで1日1回皮下投与した。妊娠20日の最終投与後24時間には、個々の胎児と母動物の曝露量比は3～6%であった。胎児における絶対濃度は用量依存的に増加したが、胎児と母動物の曝露量比に用量依存性は認められなかった。

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

(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¹⁹

該当資料なし

<参考>

雄性Sprague Dawley系ラットに^[3H]-Eic-インスリン イコデク 75 nmol/kg (50 MBq/kg)を単回皮下投与時の組織分布を定量的全身オートラジオグラフィにより検討した。放射能は水晶体を除く検討した約50組織すべてに広く分布した。組織曝露量は歯髄、腎皮質、胆管及び血液で最も大きかった。放射能は投与後120時間まで大部分の組織に認められ、投与後168時間には検討した組織の約20%に定量可能な放射能が認められた。後期測定時点では血漿試料に揮発性の放射能(トリチウム水の可能性が高い)が認められ、投与後168時間には血漿中の放射能の約96%を占め、トリチウム標識脂肪酸側鎖の代謝分解により生成されたものと考えられた。

血漿中濃度が全血中濃度よりも高かったことから、インスリン イコデク及び代謝物と赤血球との関連性はほとんど又は全くないことが示唆された。これはイヌでも同じであり、赤血球へのインスリン イコデク関連放射能の取り込みは認められなかった。

(6)血漿蛋白結合率¹⁹

インスリン イコデクの血漿タンパク結合率はすべての動物種(マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト)で99%を超え、アルブミンが主要な結合タンパク質であった。インスリン イコデクとラット、イヌ、ブタ及びヒト血清アルブミンとの解離定数(Kd)は0.070～0.337 μmol/Lであった。

6. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路²⁰

インスリン イコデクの代謝はヒトインスリンと同様であり、認められたすべての代謝物は不活性であった。

(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)排泄部位及び排泄経路²¹

該当資料なし

<参考>

ラット及びイヌの排泄データからインスリン イコデク関連物質の排泄には概して尿及び胆汁／糞が関与していることが示された。

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)腎機能障害被験者における薬物動態(外国人での成績)²²

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

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

被験者数:正常12例、軽度12例、中等度12例、重度12例、末期10例

(2)肝機能障害被験者における薬物動態(外国人での成績)²³

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

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

被験者数:正常6例、軽度6例、中等度6例、重度6例

(3)高齢者における薬物動態

1型糖尿病患者¹¹及び2型糖尿病患者^{16, 9, 10, 17}1244例(日本人127例)を対象とした母集団薬物動態解析の結果、18歳以上65歳未満の被験者に対する65歳以上75歳未満及び75歳以上の被験者の、定常状態での本剤の投与量補正した平均血中濃度の比の推定値及びその90%信頼区間は、1.05 [1.02; 1.07]及び1.11 [1.07; 1.14]であった。

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

該当しない

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本剤を投与した場合、重篤な過敏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。なお、本剤の成分は、「Ⅳ. 製剤に関する項目」の項参照。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」の項参照

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

(解説)

本剤は注入器と一体化したキット製剤であり、本剤専用で 10 単位刻み(1 クリック(1 目盛り)=10 単位)で投与単位を設定できるように設計されている。他のインスリン製剤と濃度が異なることによる投与単位の再計算は不要である。

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

(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。

8.5 本剤の自己注射にあたっては以下の点に留意すること。

- ・投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
- ・全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
- ・添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

(解説)

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

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

(解説)

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

インスリン製剤投与時における患者指導事項として、本注意を設定した。

国内において、インスリン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、インスリン製剤の投与により皮膚アミロイドーシス及びリポジストロフィーを引き起こし、血糖コントロール不良や低血糖が続発する可能性があるかと判断された。

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

(解説)

上記 8.7 の解説を参照すること。

8.9 本剤は連日投与の Basal インスリン製剤と比較して半減期が長いこと、本剤から連日投与の Basal インスリン製剤へ切り替える際には、以下の点を考慮すること。[11.1.1、16.1.1、16.1.2、16.8.1、16.8.2 参照]

- ・本剤の最終投与後の朝食前自己血糖測定値等の血糖値を参照し、連日投与の Basal インスリン製剤の投与開始時期を検討すること。
- ・切り替え時の1日あたりの投与量は、本剤の週1回投与量の7分の1量を目安とすること。
- ・切り替え時及びその後一定期間は血糖モニタリングを慎重に行うこと。

(解説)

本剤は半減期が長いことから最終投与後も作用が持続することを考慮し、第3相試験での対応に基づき設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 手術、外傷、感染症等の患者

インスリン需要の変動が激しい。

(解説)

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

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

9.1.2 低血糖を起こすおそれがある以下の患者又は状態

- ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
- ・下痢、嘔吐等の胃腸障害

・飢餓状態、不規則な食事摂取
・激しい筋肉運動
・過度のアルコール摂取者
[8.1、11.1.1 参照]

(解説)

・ 脳下垂体前葉から分泌される副腎皮質刺激ホルモンや成長ホルモン、副腎皮質から分泌されるコルチゾールなどに血糖を上昇させる作用があるため、これらの分泌不全により低血糖が起こりやすくなる。
・ 下痢、嘔吐のような急性疾患の場合、食事摂取量の減少により低血糖が起こりやすくなる。
・ 食事摂取量の減少や食事時間の遅れは、相対的なインスリンの過剰をもたらす、低血糖を起こすおそれがある。
・ 筋肉での糖利用が肝臓からの糖放出を上回ると、低血糖を起こすおそれがある。
・ アルコールの過度の摂取は単独でも低血糖を引き起こし、また低血糖の回復を遅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 重度の腎機能障害のある患者

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 重度の肝機能障害のある患者

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遅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

該当しない

(5)妊婦

9.5 妊婦

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

(解説)

ウサギ及びラットを用いた生殖発生毒性試験では、胎児毒性及び催奇形性は認められていない。

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
本剤のヒト乳汁中への移行は不明である。

(解説)

本剤を授乳婦に投与した臨床試験成績は得られていない。

(7)小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等を対象とした臨床データは得られていない。

(8)高齢者

9.8 高齢者

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

(解説)

一般に高齢者は生理機能が低下しており、実際に一部の試験では65歳以上の高齢者では胃腸障害等の有害事象の発現

割合が65歳未満の患者よりも高い傾向が認められている。また、75歳以上の患者に対する本剤の投与経験が限られていることも鑑み、高齢者に関する注意を類薬と同様に設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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

(解説)

糖尿病用薬との併用により、本剤による血糖降下作用に加え、それぞれの薬剤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²⁴。

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シセピンとトラザミドとの併用による低血糖の発現が報告されている²⁵。またイミプラミン単独での低血糖の発現も報告されている²⁶。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値 その他患者の状態を十分観察しながら投与 すること[11.1.1 参照]。	糖に対するβ細胞の感受性の 亢進やインスリン利用率の増加等 による血糖降下作用を有する。ま た、末梢で弱いインスリン様作 用を有する。

(解説)

大量のサリチル酸系薬剤投与では、その血糖降下作用によりインスリンの作用が増強される可能性がある。一般的な鎮痛目的での少量のサリチル酸系薬剤投与ではインスリン作用に与える影響は軽微だと考えられるが、経静脈的に多量に投与する場合は血糖値に注意が必要である²⁷。

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²⁸。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ビンドロール	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値 その他患者の状態を十分観察しながら投与 すること[11.1.1 参照]。	アドレナリンによる低血糖からの 回復反応を抑制する。また、低血 糖に対する交感神経系の症状 (振戦、動悸等)をマスクし、低血 糖を遷延させる可能性がある。

(解説)

低血糖では頻脈、動悸、発汗、不安、低体温、飢餓感、振戦、収縮期血圧上昇、拡張期血圧低下等の症状が出現するが、β-遮断剤はこれらの随伴症状を隠蔽することがある。例えばプロプラノロールはこのうち頻脈、動悸の発現を抑制する。β₁選択性、非選択性に関わらずβ-遮断剤は発汗をむしろ増強するとの報告もある一方、振戦、飢餓感、不安等の症状には影響しないといわれている。

β-遮断剤により血糖の回復が遅れ、低血糖が遷延したとの報告が多くみられる。また低血糖で出現する反応性高血圧の程度もβ-遮断剤服用患者では増強され、この作用は非選択性β-遮断剤のほうがβ₁選択性β-遮断剤より強いとされている²⁷。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値 その他患者の状態を十分観察しながら投与 すること[11.1.1 参照]。	機序不明

(解説)

動物実験(ラット)において、高用量のワルファリンは血漿グルコース及びインスリン濃度をわずかに上昇させたが、膵β細胞からのインスリン分泌に対する直接作用ははっきりと認められなかったとの報告がある²⁹。

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されるため、血糖降下作用も延長されると考えられる。

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

(解説)

ベザフィブラートとインスリンの併用により、低血糖症状が発現する可能性がある³⁰。

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

(解説)

SU 剤はサルファ剤が血糖値を下げることから誘導された薬剤である。ST 合剤(スルファメトキサゾールとトリメプリムの配合剤)による低血糖の発現が報告されており³¹、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³²。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^{33,34}。

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。これらチアジド系利尿剤の影響は軽症からインスリン治療患者までみられることから、チアジド系利尿剤の使用時、原因不明の血糖コントロール不良になった場合は特に低カリウム血症の有無を評価し、カリウムの補充又はカリウム保持作用のあるアルドステロン拮抗薬の併用等を考慮すること³⁵。

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

(解説)

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

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

(解説)

アドレナリンは末梢でのグルコースの取り込み抑制、肝での糖新生を促進し、血糖値を上昇させると考えられている。また、インスリン分泌抑制作用も考えられる³⁶。

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³⁷、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³⁸などの報告がある。

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

(解説)

血糖ホメオスタシスに関わるインスリン拮抗ホルモンのひとつである。

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

(解説)

卵胞ホルモンは耐糖能を低下させるといわれている。

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

(解説)

ニコチン酸は末梢インスリン感受性を低下させるため、耐糖能障害を起こすといわれている。

健康な人ではインスリン分泌が増加するため耐糖能障害にまでは至らないが、 β 細胞の予備能が低下している患者や既に糖尿病である患者では、著明な高血糖と耐糖能の悪化を起こすといわれている³⁹。

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⁴⁰。

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⁴¹。

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 ヶ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⁴²、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⁴³などの報告がある。

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

(解説)

フェニトインの使用により高血糖や糖尿病性ケトアシドーシスを起こした症例が報告されている^{44, 45}。
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⁴⁶。

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³⁶。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³⁶。フェニプロピオン酸ナンドロロン 25mg/週を筋注されている 20 名とデカン酸ナンドロロン 50mg を週 3 回筋注されている 34 名の糖尿病患者ではインスリン投与量を平均 36% (平均 11.7 単位、4～56 単位) 減量しなければならなかったとの報告がある⁴⁷。

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

(解説)

グリベンクラミドでコントロールされている糖尿病患者において、オクトレオチド投与前後で 75gOGTT を施行したところ、オクトレオチド投与時には血糖値が高くなり、インスリンレベルは低くなったとの報告がある⁴⁸。

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には、低血糖の初期の自覚症状(冷汗、振戦等)が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないまま、低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。症状が認められた場合には糖質を含む食品を摂取する等、適切な処置を行うこと。α-グルコシダーゼ阻害薬との併用時にはブドウ糖を投与すること。経口摂取が不可能な場合は、ブドウ糖の静脈内投与やグルカゴンの筋肉内投与等、適切な処置を行うこと。

低血糖は臨時的に回復した場合にも、再発することがあるので継続的に観察すること。本剤は週1回投与する薬剤であり、その作用は持続的であるため、回復が遅延するおそれがある。

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

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

(解説)

インスリンの血糖降下作用から、低血糖のリスクはインスリン製剤の共通のリスクである。低血糖は軽度から生命を脅かす重度のものまであり、糖尿病治療を行っている患者において、注意が必要であることから設定した。

日本人患者を含む第3相臨床試験では、1型糖尿病患者を対象とした臨床試験において、本剤群で低血糖の発現が多く報告されている。

2型糖尿病患者を対象とした第3相臨床試験においては、1型糖尿病患者と比較すると低血糖が発現した患者の割合は低かった。4477試験、4478試験では対照群との比較において、患者あたりの年間発現件数が本剤群で多い傾向が認められた。

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

主要期間

	4625 試験 (Basal-Bolus 療法で治療中の 1 型糖尿病患者) 投与 26 週間		4477 試験 (インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者) 投与 52 週間		4478 試験 (Basal インスリンにより治療中の 2 型糖尿病患者) 投与 26 週間		4480 試験 (Basal-Bolus 療法を実施中の 2 型糖尿病患者) 投与 26 週間	
	本剤群 (290 例)	インスリン デグルデク群 (292 例)	本剤群 (492 例)	インスリン グラルギン 100 単位/mL 群 (492 例)	本剤群 (263 例)	インスリン デグルデク群 (263 例)	本剤群 (291 例)	インスリン グラルギン 100 単位/mL 群 (291 例)
患者あたりの年間発現件数(発現件数/人・年) (発現割合(%))								
レベル3の 低血糖	0.33 (3.1)	0.12 (3.1)	<0.01 (0.2)	<0.01 (0.6)	0 (0)	<0.01 (0.4)	0.04 (1.4)	0.02 (0.7)
レベル3又は レベル2の 低血糖	19.93 (85.2)	10.37 (76.4)	0.30 (9.8)	0.16 (10.6)	0.73 (14.1)	0.27 (7.2)	5.64 (51.5)	5.62 (55.7)
レベル3又は レベル2の 夜間低血糖	3.38 (46.6)	1.58 (33.6)	0.04 (1.8)	0.03 (2.2)	0.21 (6.1)	0.09 (3.4)	0.78 (18.6)	1.04 (24.7)

主要期間+延長期間

	4625 試験 (Basal-Bolus 療法で治療中の 1 型糖尿病患者) 投与 52 週間		4477 試験 (インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者) 投与 78 週間	
	本剤群 (290 例)	インスリン デグルデク群 (292 例)	本剤群 (492 例)	インスリン グラルギン 100 単位/mL 群 (492 例)
患者あたりの年間発現件数(発現件数/人・年) (発現割合(%))				
レベル 3 の 低血糖	0.19 (4.5)	0.08 (4.1)	<0.01 (0.2)	<0.01 (1.2)
レベル 3 又は レベル 2 の 低血糖	17.00 (90.7)	9.16 (85.6)	0.30 (12.4)	0.16 (14.2)
レベル 3 又は レベル 2 の 夜間低血糖	2.90 (59.0)	1.49 (47.9)	0.03 (1.8)	0.03 (3.3)

発現割合(%) (発現例数)

レベル 1 の低血糖: 血糖値が 54mg/dL 以上 70mg/dL 未満

レベル 2 の低血糖: 血糖値が 54mg/dL 未満

レベル 3 の低血糖(重大な低血糖): 第三者による処置(糖質の摂取、グルカゴンの投与又はその他の処置)が必要な低血糖

夜間低血糖: 午前 0 時 1 分から午前 5 時 59 分までに発現した低血糖

上述を考慮した上で、本剤の適用の可否を判断すること。

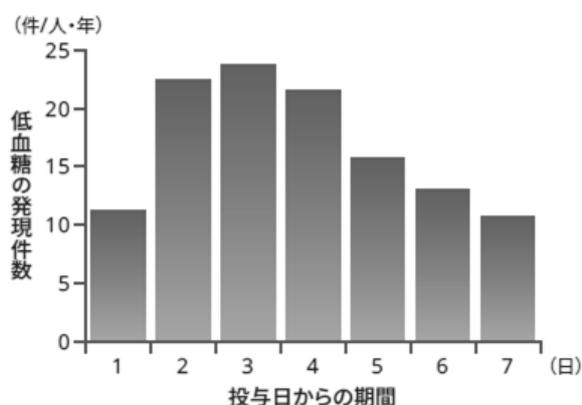
1 型糖尿病患者に本剤を投与する場合は、低血糖の発現が多かった臨床試験成績を踏まえ、CGM 等を用いて十分に血糖の推移をモニタリングしながら患者の状態を注意深く観察する必要がある。

4625 試験において、重大な低血糖(レベル 3)の単位時間あたりの発現件数はインスリン デグルデク群と比較して本剤群でやや多かった。これは主要期間の本剤群で認められた重大な低血糖(レベル 3)47 件のうち 33 件が 1 例の被験者からの報告であったことが要因と考えられた。少数の被験者が多数の低血糖を発現することは、1 型糖尿病患者を対象とした既承認のインスリン製剤の臨床試験でも報告されている⁴⁹。レベル 3 の低血糖を 33 件発現した被験者は、試験期間中に生活様式の変化があり、体重も減少し、33 件中 32 件は投与開始後 12 週以内に発現したが、いずれの低血糖も非重篤とされ、入院や本剤の投与中止には至らなかった。特に 1 型糖尿病患者においては、生活様式の変化により血糖値が変動しやすいことから、慎重な血糖モニタリングを行いながら患者の状態を注意深く観察し、投与量を調整する必要がある。低血糖を繰り返し発現する場合も含め、適切な血糖コントロールが得られない場合は、速やかに他の連日投与の Basal インスリン製剤等に変更する必要がある。

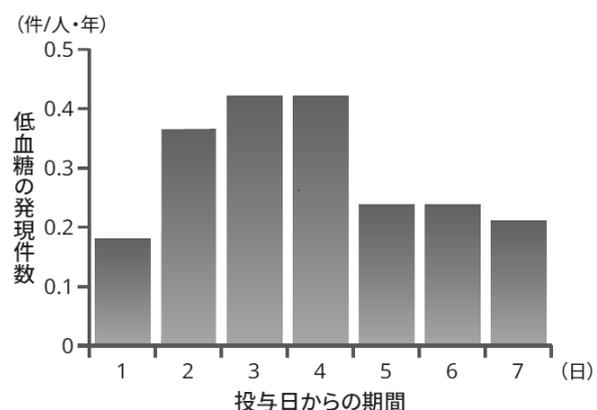
本剤の投与 2~4 日後に低血糖の発現が最も多い傾向であることが、2 型糖尿病患者又は 1 型糖尿病患者を対象としたいずれの試験においても認められている。この本剤群での低血糖の発現時期の傾向は、本剤の薬力学プロファイルと同様であった。本剤の投与後の 2~4 日は特に注意が必要である。

1 週間における重大な低血糖(レベル 3)又は臨床的に問題となる低血糖(レベル 2)の発現件数を以下に示す。

4625試験 (Basal-Bolus療法で治療中の1型糖尿病患者) (57週まで)



4477試験 (インスリン治療歴のない2型糖尿病患者) (83週まで)



低血糖は臨床的に回復した場合にも、再発することがあるので継続的な観察が必要である。第3相臨床試験(4478 試験及び 4625 試験)での CGM に基づく評価において、本剤投与群と対照群(インスリン デグルデク群)との間で低血糖の持続に差異は認められなかった。しかしながら、本剤は週 1 回投与の薬剤であり、半減期が長いことから、低血糖の回復が遅延す

る可能性があり、注意が必要である。

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)

連日投与の Basal インスリン製剤と同様にアナフィラキシーショックを記載した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

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

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)

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(「項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照)、CCDS 及び他のインスリン製剤の電子添文を参考にインスリン製剤の一般的な副作用を記載した。

◆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

日本人被験者を含む 4 つの国際共同第 3 相臨床試験(4477 試験、4478 試験、4480 試験及び 4625 試験)における安全性評価対象 1335 例の副作用発現状況は以下のとおりであった。

調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率(%)	副作用の発現件数
1335 例	168 例	12.6%	253 件

MedDRA/J (Ver.24.1)

器官別大分類	基本語	例数	発現症例率	件数
一般・全身障害および投与部位の状態	空腹	7	0.5%	8
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応	5	0.4%	5
一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	4	0.3%	4
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	3	0.2%	3
一般・全身障害および投与部位の状態	異常感	3	0.2%	8
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	2	0.1%	2
一般・全身障害および投与部位の状態	医療機器使用部位血腫	1	0.1%	1
一般・全身障害および投与部位の状態	口渴	1	0.1%	1
一般・全身障害および投与部位の状態	悪寒	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	1	0.1%	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	0.1%	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	注射部位腫脹	1	0.1%	1
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位蕁麻疹	1	0.1%	1
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位過敏反応	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

器官別大分類	基本語	例数	発現症例率	件数
一般・全身障害および投与部位の状態	胸部不快感	1	0.1%	1
一般・全身障害および投与部位の状態	顔面腫脹	1	0.1%	1
神経系障害	浮動性めまい	10	0.7%	14
神経系障害	頭痛	6	0.4%	6
神経系障害	振戦	5	0.4%	6
神経系障害	味覚不全	2	0.1%	2
神経系障害	神経低糖症	2	0.1%	4
神経系障害	低血糖性痙攣	1	0.1%	1
神経系障害	傾眠	1	0.1%	1
神経系障害	平衡障害	1	0.1%	1
神経系障害	意識消失	1	0.1%	1
神経系障害	感覚鈍麻	1	0.1%	1
神経系障害	末梢性ニューロパチー	1	0.1%	1
神経系障害	注意力障害	1	0.1%	3
神経系障害	片頭痛	1	0.1%	1
眼障害	糖尿病網膜症	19	1.4%	22
眼障害	黄斑浮腫	3	0.2%	3
眼障害	白内障	2	0.1%	2
眼障害	硝子体出血	1	0.1%	1
眼障害	糖尿病性網膜浮腫	1	0.1%	1
眼障害	網膜沈着物	1	0.1%	1
眼障害	複視	1	0.1%	1
眼障害	霧視	1	0.1%	1
胃腸障害	下痢	6	0.4%	8
胃腸障害	悪心	6	0.4%	6
胃腸障害	嘔吐	3	0.2%	3
胃腸障害	消化不良	3	0.2%	3
胃腸障害	便秘	2	0.1%	2
胃腸障害	口の感覚鈍麻	2	0.1%	4
胃腸障害	胃食道逆流性疾患	2	0.1%	2
胃腸障害	口内乾燥	1	0.1%	1
胃腸障害	腹痛	1	0.1%	1
胃腸障害	腹部不快感	1	0.1%	1
胃腸障害	腹部膨満	1	0.1%	1
胃腸障害	過敏性腸症候群	1	0.1%	1
代謝および栄養障害	低血糖	15	1.1%	21
代謝および栄養障害	食欲亢進	2	0.1%	2
代謝および栄養障害	異常体重増加	1	0.1%	1
代謝および栄養障害	肥満	1	0.1%	1
代謝および栄養障害	食欲減退	1	0.1%	1
代謝および栄養障害	高脂血症	1	0.1%	1
傷害、中毒および処置合併症	偶発的過量投与	7	0.5%	8
傷害、中毒および処置合併症	誤用量投与	4	0.3%	4
傷害、中毒および処置合併症	処方に基づく過量投与	3	0.2%	3
傷害、中毒および処置合併症	過量投与	3	0.2%	3
傷害、中毒および処置合併症	偶発的過少量投与	1	0.1%	1
傷害、中毒および処置合併症	製品適用過誤	1	0.1%	1
傷害、中毒および処置合併症	規定量以上の投与	1	0.1%	1
臨床検査	体重増加	16	1.2%	16
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	0.1%	1
臨床検査	白血球数減少	1	0.1%	1
皮膚および皮下組織障害	多汗症	4	0.3%	4
皮膚および皮下組織障害	冷汗	3	0.2%	3
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	2	0.1%	2
皮膚および皮下組織障害	発疹	2	0.1%	2
皮膚および皮下組織障害	蕁麻疹	2	0.1%	2
皮膚および皮下組織障害	後天性リポジトロフィー	1	0.1%	1
皮膚および皮下組織障害	紅斑性皮疹	1	0.1%	1
筋骨格系および結合組織障害	筋痙攣	3	0.2%	3
筋骨格系および結合組織障害	四肢痛	1	0.1%	1
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	1	0.1%	1
筋骨格系および結合組織障害	脊柱管狭窄症	1	0.1%	1
筋骨格系および結合組織障害	軟部組織腫脹	1	0.1%	3

器官別大分類	基本語	例数	発現症例率	件数
感染症および寄生虫症	ウイルス性胃腸炎	1	0.1%	1
感染症および寄生虫症	中耳炎	1	0.1%	1
感染症および寄生虫症	鼻炎	1	0.1%	1
心臓障害	上室性期外収縮	1	0.1%	1
心臓障害	動悸	1	0.1%	1
血管障害	末梢冷感	1	0.1%	1
血管障害	高血圧	1	0.1%	1
先天性、家族性および遺伝性障害	色覚異常	1	0.1%	1
妊娠、産褥および周産期の状態	自然流産	1	0.1%	1
生殖系および乳房障害	前立腺腫大	1	0.1%	1
精神障害	抑うつ気分	1	0.1%	1
耳および迷路障害	耳垢栓塞	1	0.1%	1
肝胆道系障害	高トランスアミナーゼ血症	1	0.1%	1
腎および尿路障害	尿臭異常	1	0.1%	1

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

特になし

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

- (1) 本剤は JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて使用すること。本剤は A 型専用注射針との適合性の確認をペンニーードルプラスで行っている。
- (2) 本剤と A 型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。
- (3) 1 本の本剤を複数の患者に使用しないこと。
- (4) 本剤の単位合わせダイヤルの 1 クリック(1 目盛り)は 10 単位に相当し、本剤の投与単位数は 10 単位刻みで設定可能である。

(解説)

(3) 注射時にカートリッジ内へ血液などが逆流することがある。感染のリスクがあるので、1 本の本剤を複数の患者で共用しないこと。

(4) 本剤と一体化しているペン型注入器は、本剤専用「1 クリック(1 目盛り) = 10 単位」である。既存の多くのインスリン製剤は「1 クリック(1 目盛り) = 1 単位」であるため、注意が必要である。

14.1.2 投与部位

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

[8.7 参照]

(解説)

インスリン製剤において同じ箇所を繰り返し注射すると、注射箇所に皮膚アミロドーシス又はリポジストロフィーが起こるとの報告がある(「VIII. 安全性(適用上の注意等)」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)

本剤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) 注射後は必ず注射針を外すこと。注射針は毎回新しいものを、必ず注射直前に取り付けること。針を付けたままにすると、液漏れや針詰まりにより正常に注射できないおそれがある。また、薬剤の濃度変化や感染症の原因となることがある。
- (3) インスリンカートリッジにインスリン製剤を補充してはならない。
- (4) インスリンカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。
- (5) 液に濁りが生じていたり、変色している場合は、使用しないこと。

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

(解説)

(1) 他の薬剤との混合により、本剤の特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) 注射後、注射針を外さず、本剤に装着したままの状態での携帯もしくは保管した場合、1つの注射針を複数回使用した場合、以下の事象が発生する可能性がある。

● 針先から液が漏れる可能性がある。

- 液漏れにより、針の中に残存した注射液の溶媒(水)が蒸発、インスリンが析出し針詰まりとなる。

針詰まりのリスクは「1)溶媒の量」「2)溶媒の蒸発速度と時間」が関連している。特に蒸発する溶媒の量はインスリンの濃度と相関する。インスリン濃度が高いと比較的少量の蒸発で針詰まりが起こるため、針詰まりのリスクが増加する。

本剤は700単位/mLとインスリン濃度が高く、また週1回投与の製剤であるため、投与間隔は他のインスリン製剤よりも長い。針内部での溶媒蒸発により、針詰まりが発生する可能性が高いと考えられ、より注意が必要である。

針が詰まると設定量の薬液が出ないため、正しいインスリン用量が投与されず、高血糖や低血糖が発現する可能性がある。

- 液漏れや溶媒の蒸発により、薬剤の濃度変化が起こるおそれがある。濃度の高い製品の使用は、低血糖発現につながる可能性がある。

● 針の強度低下による破損及び針先の変形により、注射部位の痛みを引き起こすことがある。

● 感染の原因となる。

(3) 本剤に薬液を補充したり、他の目的で使用しないこと。

(4) カートリッジにひびが入ると、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無いことを確認すること。特に落下等でカートリッジに衝撃を与えた場合には、必ず確認すること。

(5) 本剤は無色澄明で濁りのない製剤であるが、高温にさらす又は凍結させる等適切に保管されなかった場合に、液中に固まりが生じることや、液が変色することがある。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。これら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。

(6) インスリンバイアル用のシリンジは通常100単位/mL用に設計されているため、700単位/mLの本剤に用いた場合、正しいインスリン用量が投与されず、高血糖や低血糖が発現するリスクがある。

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¹⁾。

(解説)

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⁵⁰⁾がある。

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

(解説)

海外で実施された Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events Study においては、インスリン単独群 [18.2% (163/896 例)] に比べてインスリンとピオグリタゾンの併用群 [30.8% (266/864 例)] において「浮腫」の有害事象発現率が高いことが報告されている⁵¹⁾。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⁵²

試験項目	動物種/系統 等	例数/群	投与期間 投与経路	投与量 投与方法	試験成績
心血管機能 (<i>in vitro</i>)	hERG cDNAにより安定的にトランスフェクトされたHEK293細胞	4	灌流液中に適用	適用濃度: 10 μmol/L	hERGテール電流振幅を軽度であるが統計学的に有意に7%(溶媒による補正值)減少させた。
心血管機能 (<i>in vitro</i>)	ウサギ摘出ブルキンエ線維	6	灌流液中に適用	適用濃度: 1、3、10 μmol/L	静止電位、活動電位持続時間、活動電位振幅及び最大脱分極速度に及ぼす影響は認められず、自発的なautomatism(反射運動)ならびに早期及び遅延後脱分極も認められなかった。
心血管系	ビーグル犬	雄6	単回皮下	7、14及び 21 nmol/kg	いずれの用量においても、投与による生死、一般状態、体重増加量、心拍数、QTcを含むECGパラメータ、血圧及び体温に及ぼす影響は認められなかった。
心血管系	ビーグル犬	雌雄各3	皮下8週間	7、14及び 18 nmol/kg	ECGパラメータに及ぼす影響は認められなかった。
心血管系	ビーグル犬	雌雄各3	皮下26週間	6、9及び 12 nmol/kg	ECGパラメータに及ぼす影響は認められなかった。
中枢神経系	ラット	雄6	単回皮下	25、75、150 nmol/kg	生死、一般状態、体重、直腸温及び神経行動パラメータに及ぼす影響は認められなかった。
呼吸器系	ラット	雄8	単回皮下	25、75、150 nmol/kg	呼吸数、吸気時間、呼気時間及び緩和時間、一回換気量及び毎分呼吸量、ピーク吸気及び呼気フロー、ならびにenhanced pause (Penh、気流制限を表す)に影響は認められなかった。

(3) その他の薬理試験⁵³

<参考>

広範囲の受容体、イオンチャネル及びトランスポーターを含む67種類の標的に対するインスリン イコデクスの潜在的オフターゲット結合を、*in vitro*での放射性リガンド結合の置換により検討した。インスリン イコデクスは10 μmol/Lの濃度で、2種類の標的分子 [γ-アミノ酪酸 (GABA)_A受容体 (ムシモール結合部位) 及び甲状腺ホルモン受容体] に対して、対照の放射性リガンド結合を有意に (50%以上) 阻害した。しかし、機能試験によるフォローアップでGABA_A受容体に関する作用は認められず、*in vivo*安全性薬理試験又は毒性試験でもGABA作動性又は甲状腺ホルモン関連の作用のエビデンスはなく、上記の2種類の標的分子で観察された*in vitro*阻害作用に機能的な影響はなく、臨床的意義はないと考えられる。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当なし

(2)反復投与毒性試験⁵⁴

動物種/系統 例数/群	投与方法 投与期間	投与量 (nmol/kg/日)	無毒性量(nmol/kg/日) [臨床曝露量比]	試験成績
ラット/SD系 雌雄各10	皮下 8週間 1日1回 +休薬6週	0、25、75、 150/100 ^{注)}	100 nmol/kg/日	目的とする薬理作用である血糖降下作用又はその二次的な影響、あるいは雌ラットにおける低血糖様の一般状態変化及び低血糖に起因する死亡につながった過剰な薬理作用と一致する変化が認められた。観察された変化は、血糖値及びC-ペプチドの低下、体重及び摂餌量の増加、肝臓重量の減少、膵臓、肝臓、坐骨神経、骨格筋、褐色脂肪、副腎及び骨髄の病理組織学的変化であった。
ラット/SD系 雌雄各20	皮下 26週間 1日1回 +休薬12週	雄:0、20、40、60、 80 雌:0、20、40、60	雄:80 nmol/kg/日 [4.9] 雌:60 nmol/kg/日 [3.3]	高用量群の雌2匹では目的とする薬理作用である血糖降下作用又はその二次的な影響、試験終了前に安楽死させた1匹では過剰な薬理作用と一致する変化が認められた。観察された変化は、血糖値低下、体重増加、摂餌量増加、臨床病理学的検査値の変化、膵島、褐色脂肪、肝臓、坐骨/脛骨神経及び骨格筋の病理組織学的変化であった。12週間の回復試験終了時には、褐色脂肪の軽微な変化以外はすべて消失した。いずれの影響も目的とする薬理作用又はその二次的な影響に関連するものと考えられた。
ラット/SD系 雌雄各40又は 48	皮下 52週間 1日1回	雄:0、20、40、60 雌:0、20、30、40	雄:60 nmol/kg/日 [4.8] 雌:40 nmol/kg/日 [2.6]	高用量群の雄4匹では目的とする薬理作用である血糖降下作用又はその二次的な影響、試験終了前に安楽死させた雌1匹では過剰な薬理作用と一致する変化が認められた。観察された変化は、血糖値低下、体重増加(雌)、臨床病理学的検査値の変化、膵島、坐骨神経、骨格筋、心筋、褐色脂肪及び精巣の病理組織学的変化であった。インスリン イコデクの投与は腫瘍の発生と関連しなかった。特に、雌における乳腺腫瘍の発生率は対照群及びNPHインスリン投与群を含むすべての群で同様であった。低血糖に起因する死亡を含むすべての影響が過剰な薬理作用、目的とする薬理作用又はその二次的な影響に関連するものと考えられた。
イヌ/ビーグル 雌雄各3	皮下 8週間 週2回 +休薬6週	0、7、14、21/18 ^{注)}	18 nmol/kg/週2回	インスリンの目的とする薬理作用又は過剰な薬理作用(血糖降下作用)と一致する変化が認められた。これらの所見は、体重増加、残餌量減少、低血糖様の一般状態変化、血液生化学的検査値の変化、血糖値低下、内因性インスリン濃度低下であった。

動物種/系統 例数/群	投与方法 投与期間	投与量 (nmol/kg/日)	無毒性量(nmol/kg/日) [臨床曝露量比]	試験成績
イヌ/ビーグル 雌雄各4	皮下 26週間 週2回 +休薬12週	0、6、12/9 ^{注2)} 、 18/12 ^{注2)}	12 nmol/kg/週2回 [0.7]	インスリンの目的とする薬理作用又は過剰な薬理作用(血糖降下作用)と一致する変化が認められた。これらの所見は、低血糖様の一般状態変化、体重増加量の軽微な促進、血糖値低下、肝臓重量減少であった。

注) 重度の低血糖様の一般状態変化及び低血糖に起因する死亡が認められたことから、用量の減量を行った。

注2) 高用量群において低血糖値及び確定低血糖が認められたため、減量した。異なる用量を設けるため、中用量を減量した。

[]内: 日本人患者における平均臨床用量である150単位/週でのヒトにおける曝露量に対する比

(3) 遺伝毒性試験⁵⁵⁾

試験項目	動物種/系統	投与(処置)経路 投与方法	投与量 処置濃度	試験成績
細菌を用いる復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	5種のヒスチジン要求性 菌株(<i>Salmonella typhimurium</i>)	プレート法 代謝活性化系(S-9) 有・無	最高処置濃度: 5,000 µg/plate	陰性

(4) がん原性試験⁵⁶⁾

インスリン及びIGF-1受容体との結合、主要なインスリン標的組織における下流でのシグナル伝達及び代謝効果、腫瘍性細胞及び非腫瘍性細胞における細胞分裂促進作用など、インスリン イコデクの*in vitro*における総合的な特性解析により、インスリン イコデクの分子薬理学的プロファイルはヒトインスリンと同様であり、懸念はないと結論することができる。インスリン イコデクの細胞増殖能/代謝能の効力比はヒトインスリンと同様であり、インスリン イコデクによる細胞増殖のリスクは高くない、インスリン イコデクの主な生物学的作用のバランスはヒトインスリンと変わらないことが示唆された。

(5) 生殖発生毒性試験⁵⁷⁾

試験項目	動物種/ 系統 例数/群	投与方法 投与期間	投与量 (nmol/kg/日)	無毒性量 (nmol/kg/日) [臨床曝露量比]	試験成績
受胎能及び 胚・胎児発生	ラット/ SD系 雌雄各 22	皮下 雄: 交配前4週 ~雌剖検 雌: 交配2週間 前~妊娠17日	雄: 0、40、60、 100 雌: 0、10、30、 60	F0雄: 100 nmol/kg/日 [5.6] F0雌: 60 nmol/kg/日 F1胎児: 60 nmol/kg/日 [1.9]	母体毒性の徴候は認められず、受胎能及び胚・胎児の生存への影響あるいは重大及び軽微な胎児の異常は認められなかった。
胚・胎児発生	ウサギ/ NZW系 雌22	皮下 妊娠2~19日	0、6、12、18	F0雌: 18 nmol/kg/日 F1胎児(発生): 18 nmol/kg/日 [2.2]	母体毒性はないと判断される。18 nmol/kg/日投与群の雌2匹で流産の徴候が認められ、さらに動物福祉の観点から、低血糖様の一般状態変化が認められた同投与群の雌1匹を安楽死させた。しかしながら、いずれの所見もインスリンの薬理作用に関連するものと考えられる。胎児の内臓又は骨格の重大な異常及び軽微な異常の発生率に投与との関連性は認められなかった。

試験項目	動物種/ 系統 例数/群	投与方法 投与期間	投与量 (nmol/kg/日)	無毒性量 (nmol/kg/日) [臨床曝露量比]	試験成績
出生前及び 出生後の発 生	ラット/ SD系 雌各22	皮下 妊娠6日～ 授乳20日	0、20、35、50	F0雌:35 nmol/kg/日 F1雄:35 nmol/kg/日 F1雌:35 nmol/kg/日 [1.2]	インスリン イコデク50 nmol/kg/日 投与群では哺育中のF0雌で平均 体重増加量及び摂餌量が低く、安 楽死させたF0雌では高かった。50 nmol/kg/日投与群のF0雌6匹で は、これらの影響がより顕著であ り、投与の影響と考えられた。 F1動物の離乳前に50 nmol/kg/日 を母動物に投与した場合には、雌 雄いずれにおいても低血糖様の一 般状態変化を認め、生後21日より 前に死亡又は安楽死させた児が 多く、児の体重増加量が抑制され た。これらの影響は、上記の出生 児の栄養不良につながったF0雌6 匹の体重減少量に関連するものと 考えられ、投与の影響と考えられ た。

F0:親世代、F1:第1世代

[]内:日本人患者における平均臨床用量である150単位/週でのヒトにおける曝露量に対する比

(6)局所刺激性試験⁵⁸

動物種/系統 例数/群	投与方法 投与期間	投与量	試験成績
ウサギ/NZW系 雌5	静脈内 単回	600 nmol/mL、 100 µL/注射	インスリン イコデクの単回静脈内注射により、注射後2及び5日に軽度の炎症反応が認められた。注射後2日にはインスリン イコデクによる反応は溶媒よりもやや顕著であったが、注射後5日には同程度であった。
ブタ/LYD 雌4	皮下 単回	4200 nmol/mL、 100 µL/注射	インスリン イコデク注射後の組織反応は軽度の炎症性変化であり、溶媒の注射後に認められたものと同程度であった。
ミニブタ/ゲッチン ゲン 雌10	皮下 13週間後単回	4200 nmol/mL、30 µL/注射	インスリン イコデクの注射部位に軽度の腫脹が認められた。インスリン イコデク単回注射後の顕微鏡的な組織反応は軽度の炎症性変化であり、インスリン イコデクの溶媒及び滅菌等張食塩液の注射後に認められたものと同程度であった。

(7)その他の特殊毒性

該当なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

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

2. 有効期間

有効期間 アウイクリ®注 フレックスタッチ® 総量300単位 : 36ヵ月
アウイクリ®注 フレックスタッチ® 総量700単位 : 36ヵ月

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃に保存

4. 取扱い上の注意点

20. 取扱い上の注意

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

この注意の製剤の使用中の期間の安定性を支持する成績は「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性 使用時の安定性」の項参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド : あり

くすりのしおり : あり

その他の患者向け資材

- アウイクリ®注をお使いになる方へ(RMPのリスク最小化活動のために作成された資材)
「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照
- 患者用注意文書(取扱説明書を含む)
「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2024年3月7日(スイス)

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

	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
アウイクリ®注 フレックスタッチ® 総量300単位	2024年6月24日	30600AMX00149000	2024年11月20日	2025年1月30日
アウイクリ®注 フレックスタッチ® 総量700単位		30600AMX00150000	-	-

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

該当しない

10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年(2024年6月24日から2032年6月23日)

12. 投薬期間制限に関する情報

<総量300単位>

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日付)に基づき2025年11月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている。

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
アウイクリ®注 フレックスタッチ® 総量300単位	2492424G1022	2492424G1022	199320201	629932001
アウイクリ®注 フレックスタッチ® 総量700単位	-	-	-	-

14. 保険給付上の注意

令和6年11月19日付け保医発1119第11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。

4 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について

(10)アウイクリ注 フレックスタッチ 総量300単位

- ① 本製剤の効能又は効果に関連する注意に、「1型糖尿病患者においては、本剤の有効性及び安全性を十分に理解し、連日投与のBasalインスリン等を用いたインスリン治療を選択することも検討したうえで、本剤の適用を慎重に考慮すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。
- ② 本製剤は、インスリン製剤であり、本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。
- ③ 本製剤は、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. 引用文献一覧

1	Peyrot,M. et al.:Diabet Med.2012;29(5):682-9 (PMID:22313123)
2	Khunti,K. et al.:Prim Care Diabetes.2017;11:3-12 (PMID:27727005)
3	Okemah,J. et al.:Adv Ther.2018;35:1735-45 (PMID:30374807)
4	Jain,A.B. et al.:Int J Clin Pract.2021;75(2):e13731 (PMID:32975890)
5	Polonsky,W.H. et al.:Diabetes Obes Metab.2011;13(2):144-9 (PMID:21199266)
6	社内資料:第1相臨床試験(NN1436-4422) (2024年6月24日承認, アウイクリ®注 フレックスタッチ®, CTD2.7.2.3)
7	Pieber TR, et al.:Diabetes Obes Metab. 2023;25(12):3716-3723 (PMID: 37694740) 社内資料:第1相臨床試験(NN1436-4569) (2024年6月24日承認, アウイクリ®注 フレックスタッチ®, CTD2.7.2.3)
8	Rosenstock J, et al.: N Engl J Med. 2023;389(4):297-308 (PMID: 37356066) 社内資料:第3相臨床試験(NN1436-4477/ONWARDS 1 主要パート) (2024年6月24日承認, アウイクリ®注 フレックスタッチ®, CTD2.7.3 及び CTD2.7.4) 社内資料:第3相臨床試験(NN1436-4477/ONWARDS 1) (2024年6月24日承認, アウイクリ®注 フレックスタッチ®, CTD2.7.3 及び CTD2.7.4)
9	Philis-Tsimikas A, et al.: Lancet Diabetes Endocrinol. 2023;11(6):414-425 (PMID: 37148899) 社内資料:第3相臨床試験(NN1436-4478/ONWARDS 2) (2024年6月24日承認, アウイクリ®注 フレックスタッチ®, CTD2.7.3 及び CTD2.7.4)
10	Mathieu C, et al.: Lancet. 2023;401(10392):1929-1940. (PMID: 37156252) 社内資料:第3相臨床試験(NN1436-4480/ONWARDS 4) (2024年6月24日承認, アウイクリ®注 フレックスタッチ®, CTD2.7.3 及び CTD2.7.4)
11	Russell-Jones D, et al.: Lancet. 2023;402(10413):1636-1647 (PMID: 37863084) 社内資料:第3相臨床試験(NN1436-4625/ONWARDS 6 主要パート) (2024年6月24日承認, アウイクリ®注 フレックスタッチ®, CTD2.7.3 及び CTD2.7.4) 社内資料:第3相臨床試験(NN1436-4625/ONWARDS 6) (2024年6月24日承認, アウイクリ®注 フレックスタッチ®, CTD2.7.3 及び CTD2.7.4)
12	Nishimura E, et al.: BMJ Open Diabetes Res Care. 2021;9:e002301(PMID : 34413118)
13	社内資料:作用機序(2024年6月24日承認, アウイクリ®注 フレックスタッチ®, CTD 2.4.2.1)
14	社内資料:効力を裏付ける試験(2024年6月24日承認, アウイクリ®注 フレックスタッチ®, CTD 2.4.2.2 及び 2.6.2.2)
15	社内資料:母集団薬物動態解析(2024年6月24日承認, アウイクリ®注 フレックスタッチ®, CTD2.7.2.1 及び CTD2.7.2.3)
16	Rosenstock J, et al.:N Engl J Med. 2020;383(22):2107-2116 (PMID: 32960514) 社内資料:第2相臨床試験(NN1436-4383) (2024年6月24日承認, アウイクリ®注 フレックスタッチ®, CTD2.7.6.13)
17	Lingvay I, et al.: JAMA. 2023;330(3):228-237 (PMID: 37354562) 社内資料:第3相臨床試験(NN1436-4479/ONWARDS 3) (2024年6月24日承認, アウイクリ®注 フレックスタッチ®, CTD2.7.6.20)
18	Plum-Mörschel L, et al.: Clin Drug Investig. 2023;43(2):119-127 (PMID: 36631720) 社内資料:第1相臨床試験(NN1436-4572) (2024年6月24日承認, アウイクリ®注 フレックスタッチ®, CTD2.7.2.3)
19	社内資料:分布(2024年6月24日承認, アウイクリ®注 フレックスタッチ®, CTD 2.4.3.3 及び 2.6.4.4)
20	社内資料:代謝(2024年6月24日承認, アウイクリ®注 フレックスタッチ®, CTD 2.4.3.4 及び 2.6.4.5)
21	社内資料:排泄(2024年6月24日承認, アウイクリ®注 フレックスタッチ®, CTD 2.4.3.5 及び 2.6.4.6)
22	Haahr H, et al.: Clin Pharmacokinet. 2024 May 9. doi: 10.1007/s40262-024-01375-2. Epub ahead of print. (PMID: 38722461) 社内資料:第1相臨床試験(NN1436-4226) (2024年6月24日承認, アウイクリ®注 フレックスタッチ®, CTD2.7.2.3)
23	Haahr H, et al.: Clin Pharmacokinet. 2024 May 9. doi: 10.1007/s40262-024-01375-2. Epub ahead of print. (PMID: 38722461) 社内資料:第1相臨床試験(NN1436-4570) (2024年6月24日承認, アウイクリ®注 フレックスタッチ®, CTD2.7.2.3)
24	Adnitt, P.I.:Diabetes.1968; 17(10):628-33 (PMID:5681080)
25	True, B.L. et al. :Am J Psychiatry. 1987; 144 (9):1220-1 (PMID:3631324)

26	Shrivastava, R.K. et al.: Biol Psychiatry. 1983(12); 18: 1509-10 (PMID:6661479)
27	この薬の多剤併用副作用: 医歯薬出版: 第1版: 6-11
28	Stockley, I.H.: Drug Interactions. Blackwell Scientific Publications: 557
29	Bailey, C.J. et al.: Gen Pharmacol. 1976; 7(1): 63-5 (PMID:971800)
30	Zambrana, J.L. et al.: Am J Cardiol. 1997; 80(7): 836-40 (PMID:9381994)
31	Lee, A.J. et al.: Ann Pharmacother. 1997; 31(6): 727-32 (PMID:9184713)
32	Bertrand, G. et al.: Eur J Pharmacol. 1992; 214(2-3): 159-63 (PMID:1516637)
33	Gachot, B.A. et al.: Lancet. 1988 July 30; 2(8605): 280 (PMID:2899265)
34	Croxson, M.S. et al.: N Z Medical J. 1987; 100(827): 407-8 (PMID:3330586)
35	Conn, J.W.: N Engl J Med. 1965; 273(21): 1135-43 (PMID:5841677)
36	医薬品相互作用: 医薬ジャーナル社: 第2版: 632-637
37	Karlander, S.G. et al.: J Clin Endocrinol Metab. 1989; 68(4): 780-6 (PMID:2537842)
38	Bratusch-Marrain, P.R. et al.: J Clin Endocrinol Metab. 1985; 60(6): 1063-8 (PMID:3889028)
39	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
40	Hurwitz, B.J. et al.: Lancet. 1975 August 23, 2(7930), 369 (PMID:51177)
41	Luntz, G.R.W.N. et al.: BMJ. 1953 February 7; 1(4805): 296-9 (PMID:13009181)
42	Kotzmann, H. et al.: Eur J Clin Invest. 1995; 25:(12): 942-7 (PMID:8719935)
43	Bruce, R. et al.: Clinical Science. 1992; 82(2): 211-7 (PMID:1311660)
44	Britton, H.L. et al.: Drug Intell Clin Pharm. 1980; 14: 544-547
45	Carter, B.L. et al.: Am J Hosp Pharm. 1981; 38(10): 1508-12 (PMID:7294047)
46	Pace, C.S. et al.: Diabetes. 1979; 28(12): 1077-82 (PMID:389714)
47	Houtsmuller, A.J.: Acta Endocrinol. 1961; 39(suppl 63): 154-74 (PMID:14449334)
48	Lee P.E. et al.: Diabetes Metabolism (Paris). 1999; 25(4): 347-9 (PMID:10566126)
49	Giorda C B, et al.: Acta Diabetol. 2015; 52(5): 845-53 (PMID: 25670242)
50	Heise, T. et al.: Diabetes Obes. Metab, 2007 ; 9(5) : 746-53 (PMID:17593235)
51	Bernard C. et al.: The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2010; 95(5): 2163-71 (PMID: 20237169)
52	社内資料: 安全性薬理試験 (2024年6月24日承認, アウイクリ®注 フレックスタッチ®, CTD 2.4.2.4 及び 2.6.2.4)
53	社内資料: 副次的薬理試験 (2024年6月24日承認, アウイクリ®注 フレックスタッチ®, CTD 2.4.2.3 及び 2.6.2.3)
54	社内資料: 反復投与毒性試験 (2024年6月24日承認, アウイクリ®注 フレックスタッチ®, CTD 2.4.4.1 及び 2.6.6.3)
55	社内資料: 遺伝毒性試験 (2024年6月24日承認, アウイクリ®注 フレックスタッチ®, CTD 2.4.4.2 及び 2.6.6.4)
56	社内資料: がん原性試験 (2024年6月24日承認, アウイクリ®注 フレックスタッチ®, CTD 2.4.4.3 及び 2.6.6.5)
57	社内資料: 生殖発生毒性試験 (2024年6月24日承認, アウイクリ®注 フレックスタッチ®, CTD 2.4.4.4 及び 2.6.6.6)
58	社内資料: 局所刺激性試験 (2024年6月24日承認, アウイクリ®注 フレックスタッチ®, CTD 2.4.4.5 及び 2.6.6.7)

2. その他の参考文献

該当しない

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2025年6月時点において、世界41ヵ国(スイス、カナダ、オーストラリア、欧州連合(EU)及び中国等)にて承認され、カナダ、中国、ドイツ及びイタリアにて発売されている。なお、アウィクリ®注 フレックスタッチ® 総量300単位は、本邦でのみ発売されている。

(1)カナダの添付文書(2024年3月)

会社名	Novo Nordisk Canada Inc.	発売年	2024年
販売名	Awiqli®	剤形規格	Solution for Injection in the FlexTouch® pre-filled pen, 700 units/mL
効能又は効果	<p>1 INDICATIONS</p> <p>Awiqli® (insulin icodec injection) is indicated for: the once-weekly treatment of adults with diabetes mellitus to improve glycemic control.</p> <p>1.1 Pediatrics (<18 years of age)</p> <p>No data are available to Health Canada; therefore, Health Canada has not authorized an indication for pediatric use.</p> <p>1.2 Geriatrics ≥65 years of age)</p> <p>No overall clinical differences in safety or effectiveness have been observed between elderly and adult patients. Therapeutic experience in patients ≥75 years of age is limited.</p>		
用法及び用量	<p>4 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>4.1 Dosing Considerations</p> <ul style="list-style-type: none"> •Awiqli® is available, as a single-patient use FlexTouch® pen. The pre-filled FlexTouch® pen delivers doses in 10 units increments and can deliver up to 700 units in a single injection. •Inject Awiqli® subcutaneously once-weekly on any day of the week but preferably the same day each week. It may be administered at any time during the day. •The effect of Awiqli® is highest at Days 2-4 of the weekly dosing cycle, increasing the risk of hypoglycemia on these days (see 8.2 Clinical Trial Adverse Reactions). Patients should pay special attention to blood glucose and symptoms of hypoglycemia in this period when starting Awiqli®. Awiqli® should not be used in patients with a history of hypoglycemia unawareness. •To avoid medication errors between Awiqli® and daily basal insulins or short-acting insulins, patients should be instructed to always check the insulin label before each injection. •Individualize and titrate the dose of Awiqli® based on the patient's metabolic needs, blood glucose monitoring results, and glycemic control goal. •The potency of insulin analogues, including insulin icodec is expressed in units (U). One (1) unit (U) of insulin icodec corresponds to 1 international unit (IU) of human insulin. •Dose adjustments may be needed with changes in renal or hepatic function or during illness to minimize the risk of hypoglycemia or hyperglycemia [see 7 WARNINGS AND PRECAUTIONS]. Due to the long half-life of insulin icodec, adjustment of dose is not advised during acute illness nor if patients make short-term changes in their physical activity level or usual diet. In these situations, other applicable adjustments, e.g. glucose intake or changes to other (concomitant) glucose lowering medication, may be considered [see 7 WARNINGS AND PRECAUTIONS]. •In patients with type 2 diabetes mellitus, Awiqli® can be used in combination with oral antidiabetic agents (OADs), when treatment with OADs does not achieve adequate glycemic control. Awiqli® has not been studied in type 2 diabetes with all combinations of oral anti-diabetic (OAD) agents (see 14 CLINICAL TRIALS). Patients taking concomitant OADs should consult the respective PMs for those products. When starting therapy with this medicinal product, it is recommended to reassess the need for or the dosing of glucose-lowering agents such as sulfonylureas and glinides. (see 9.4 Drug-Drug Interactions) •In patients with type 1 diabetes, Awiqli® must be used in regimens containing rapid-acting or short-acting 		

insulin to cover mealtime insulin requirements.

- Blood glucose monitoring is recommended for all patients with diabetes.
- Awikli® must not be used for the treatment of diabetic ketoacidosis.
- Awikli® must not be administered via intravenous infusion or intramuscular injection.

4.2 Recommended Dose and Dosage Adjustment

Initiation of Awikli® in basal insulin-naïve patients

Type 1 Diabetes Mellitus:

There is no clinical trial experience with Awikli® in patients with type 1 diabetes not previously on a basal-bolus insulin regimen. Awikli® must be used as part of a basal-bolus insulin regimen in patients with type 1 diabetes.

Type 2 Diabetes Mellitus:

The recommended starting dose of Awikli® in insulin naïve patients with type 2 diabetes mellitus is 70 units administered once weekly.

Starting Dose in Patients Switching from another Basal Insulin Therapy

When switching from previous daily basal insulin to once weekly Awikli®, close glucose monitoring is recommended. Doses and timing of concurrent rapid-acting or short-acting insulin products or other concomitant antidiabetic treatment may need to be adjusted.

The first weekly dose of Awikli® should be taken on the day following the last dose of once- or twice-daily basal insulin.

When switching patients from once- or twice-daily basal insulin, the corresponding weekly Awikli® dose is the previous daily basal insulin dose multiplied by 7, rounded to the nearest 10 units. Subsequent doses of Awikli® can be titrated based on the patient's metabolic needs, blood glucose monitoring results, and glycemic control goal.

For patients requiring a one-time additional dose:

Depending on the patient's glycemic control and hypoglycemia history, for the first dose only (week 1 dose), a one-time additional dose of 50% of Awikli® may be administered. In these cases, the week 1 dose should be 1.5 x (previous daily basal insulin dose x 7), rounded to the nearest 10 units (see table 1). When assessing the need for a one-time additional dose, the risks of hypoglycemic events (due to potential medication errors) should be weighed against temporary worsening of glycemic control (hyperglycemia) (see 7 WARNINGS AND PRECAUTIONS).

The one-time additional dose must not be added for the second injection onwards. The second once-weekly dose of Awikli® is the total daily basal dose multiplied by 7, rounded to the nearest 10 units. The third and subsequent doses of Awikli® can be titrated based on the patient's metabolic needs, blood glucose monitoring results, and glycemic control goal.

Patients receiving the one-time additional dose may forget to remove the one-time additional dose after the first injection. Therefore, patients receiving the one-time additional dose must be instructed to check that they inject the correct dose, especially for the first and second injections.

Table 1: Awikli® weekly dosing examples in patients already on insulin therapy for application of the optional one-time additional dose

Previous total daily dose of once- or twice-daily basal insulin (units)	Week 1 with one-time additional dose (units) rounded to the nearest 10 units ^a	Week 2 (units) rounded to the nearest 10 units ^b
10	110	70
11	120	80
12	130	80
13	140	90
14	150	100

15	160	110
16	170	110
17	180	120
18	190	130
19	200	130
20	210	140
21	220	150
22	230	150
23	240	160
24	250	170
25	260	180
26	270	180
27	280	190
28	290	200
29	300	200
30	320	210
31	330	220
32	340	220
33	350	230
34	360	240
35	370	250
36	380	250
37	390	260
38	400	270
39	410	270
40	420	280
41	430	290
42	440	290
43	450	300
44	460	310
45	470	320
46	480	320
47	490	330
48	500	340
49	510	340
50	530	350
100	1050 ^c	700

all doses are rounded to the nearest 10 units

a 1.5 x Previous total daily basal insulin requirement multiplied by 7.

b Previous total daily basal insulin requirement multiplied by 7

c When the required dose is larger than the maximum dose of FlexTouch® pen, the dose may need to be split into two injections

Pediatrics (<18 years of age):

Health Canada has not authorized an indication for pediatric use.

Geriatrics ≥65 years of age)

No overall clinical differences in safety or effectiveness have been observed between elderly and adult patients. Therapeutic experience in patients ≥ 75 years of age is limited.

Greater caution should be exercised when Awikli® is administered to geriatric patients since greater sensitivity of some older individuals to the effects of Awikli® cannot be ruled out. The initial dosing, dose increments, and maintenance dosage should be conservative to avoid hypoglycemia. Hypoglycemia may be more difficult to recognize in the elderly. More frequent glucose monitoring is recommended and the insulin dose is to be adjusted on an individual basis.

Patients with Renal impairment:

No clinically relevant difference in the pharmacokinetics of Awikli® was identified in a study comparing healthy subjects and subjects with renal impairment including subjects with end stage renal disease. [see 10.3 Pharmacokinetics]. Additional dose adjustment should not be necessary for patients with renal impairment. However, as with all insulin products, glucose monitoring should be intensified and the Awikli® dosage

	<p>adjusted on an individual basis in patients with renal impairment.</p> <p><u><i>Patients with Hepatic impairment:</i></u></p> <p>No clinically relevant difference in the pharmacokinetics of Awikli® was identified in a study comparing healthy subjects and subjects with hepatic impairment (mild, moderate, and severe hepatic impairment) [see 10.3 Pharmacokinetics]. Additional dose adjustment should not be necessary for patients with hepatic impairment. However, as with all insulin products, glucose monitoring should be intensified and the Awikli® dosage adjusted on an individual basis in patients with hepatic impairment.</p> <p>4.4 Administration</p> <ul style="list-style-type: none"> ·Ensure that the Instructions for Use included within the Patient Medication Information, has been read and understood before administration. ·Always check insulin labels before administration [see 7 WARNINGS AND PRECAUTIONS]. ·Inspect visually for particulate matter and discoloration. Only use Awikli® if the solution appears clear and colourless. ·Inject Awikli® subcutaneously into the thigh, upper arm, or abdomen. ·Rotate injection sites within the same region from one injection to the next to reduce the risk of lipodystrophy and localized cutaneous amyloidosis. Do not inject into areas of lipodystrophy or localized cutaneous amyloidosis [see 7 WARNINGS AND PRECAUTIONS and 8 ADVERSE REACTIONS]. ·During changes to a patient’s insulin regimen, increase the frequency of blood glucose monitoring [see 7 WARNINGS AND PRECAUTIONS]. ·Use Awikli® pen with caution in patients with visual impairment that may rely on audible clicks to dial their dose. ·DO NOT administer Awikli® intramuscularly, intravenously or in an insulin infusion pump. ·DO NOT dilute or mix Awikli® with any other insulin or solution. ·DO NOT transfer Awikli® from the Awikli® pen into a syringe for administration [see 7 WARNINGS AND PRECAUTIONS]. <p>4.5 Missed Dose</p> <p>If a dose is missed, it is recommended that it is administered as soon as possible. Patients can resume dosing on their regular dosing day as long as there are minimum 4 days between two consecutive doses, otherwise patients must be instructed to continue their dosing once weekly on the new day. Monitoring of fasting blood glucose is recommended.</p>
--	--

(2)欧州連合の添付文書(SPC)(2025年3月)

会社名	Novo Nordisk A/S	発売年	2024年
販売名	Awikli 700 units/mL solution for injection in pre-filled pen	剤形規格	1mL solution contains 700units of insulin icodec (equivalent to 26.8mg insulin icodec). Each pre-filled pen contains 700units of insulin icodec in 1mL solution. Each pre-filled pen contains 1050units of insulin icodec in 1.5mL solution. Each pre-filled pen contains 2100units of insulin icodec in 3mL solution.
効能又は効果	4.1 Therapeutic indications Treatment of diabetes mellitus in adults.		

<p>用法及 び用量</p>	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Posology</u></p> <p>This medicinal product is a basal insulin for once-weekly subcutaneous administration. It is intended to be administered on the same day of the week.</p> <p>The potency of insulin analogues, including insulin icodec, is expressed in units. One (1) unit of insulin icodec corresponds to 1 unit of insulin glargine (100 units/mL), 1 unit of insulin detemir, 1 unit of insulin degludec, or 1 international unit of human insulin.</p> <p>Awiqli is available in one strength, 700 units/mL. The needed dose is dialled in units. A dose of 10–700 units per injection, in steps of 10 units, can be administered.</p> <p>In patients with type 1 diabetes mellitus, this medicinal product must be combined with bolus insulin to cover mealtime insulin requirements.</p> <p>In patients with type 2 diabetes mellitus, this medicinal product can be administered alone or in any combination with oral antidiabetic medicinal products, GLP-1 receptor agonists and bolus insulin. When insulin icodec is added to sulfonylurea therapy, discontinuation or a reduction in the dose of sulfonylurea should be considered. See sections 4.5 and 5.1.</p> <p>Awiqli is to be dosed in accordance with the individual patient’s needs. It is recommended to optimise glycaemic control via dose adjustment based on fasting plasma glucose.</p> <p>Due to the long half-life of insulin icodec, adjustment of dose is not advised during acute illness nor if patients make short-term changes in their physical activity level or usual diet. In these situations, patients should be instructed to consult their healthcare professional for further guidance on other applicable adjustments, e.g., glucose intake or changes to other glucose lowering medication.</p> <p><i>Initiation of Awiqli</i></p> <p><u><i>Patients with type 2 diabetes mellitus (insulin-naïve)</i></u></p> <p>The recommended weekly starting dose is 70 units and followed by individual once-weekly dose adjustments.</p> <p><u><i>Patients newly diagnosed with type 1 diabetes mellitus</i></u></p> <p>The safety and efficacy of Awiqli in newly diagnosed insulin-naïve type 1 diabetes patients have not been established. No data are available. See section 4.4.</p> <p><i>Switch from once- or twice-daily basal insulin medicinal products to Awiqli in type 2 and type 1 diabetes</i></p> <p>The first once-weekly dose of Awiqli should be administered on the day following the last dose of once- or twice-daily basal insulin.</p> <p>When switching patients from once- or twice-daily basal insulin, the recommended once-weekly Awiqli dose is the total daily basal dose multiplied by 7. For the first injection only (week 1 dose), a one-time additional 50% Awiqli dose is recommended if seeking faster achievement of glycaemic control in patients with type 2 diabetes. For type 1 diabetes patients, this dose is always recommended (for the first injection only). If the one-time additional 50% Awiqli dose is administered, the week 1 dose should be the total daily basal insulin dose multiplied by 7 and then multiplied by 1.5, rounded to the nearest 10 units (see Table 1). The one-time additional dose must not be added for the second injection onwards (see section 4.4). The second once-weekly dose of Awiqli is the total daily basal dose multiplied by 7.</p> <p>The third and subsequent once-weekly doses should be based on the patient’s metabolic needs, blood glucose monitoring results, and glycaemic control goal until the desired fasting plasma glucose is achieved. Adjustment of the dose should be made based on the self-monitored fasting glucose values on the day of titration and the two prior days.</p> <p>Close glucose monitoring is recommended during the switch and in the following weeks. Doses and timing of concurrent bolus insulin products or other concomitant antidiabetic treatment may need to be adjusted.</p>
--------------------	--

Table 1 Awiqli dose when switching from once- or twice-daily basal insulin for type 2 diabetes and type 1 diabetes patients, in case initially (week 1) a one-time additional dose is administered

Previous total daily dose of once- or twice-daily basal insulin (units)	Recommended Awiqli once-weekly dose (units) ^a	
	Week 1 ^b	Week 2 ^c
10	110	70
11	120	80
12	130	80
13	140	90
14	150	100
15	160	110
16	170	110
17	180	120
18	190	130
19	200	130
20	210	140
21	220	150
22	230	150
23	240	160
24	250	170
25	260	180
26	270	180
27	280	190
28	290	200
29	300	200
30	320	210
40	420	280
50	530	350
100	1050 ^d	700

^a all doses are rounded to the nearest 10 units

^b 1.5 x previous total daily basal insulin dose multiplied by 7. One-time additional dose given in week 1 is recommended if seeking faster achievement of glycaemic control in type 2 diabetes patients. For type 1 diabetes patients, this dose is always recommended

^c previous total daily basal insulin dose multiplied by 7

^d when the required dose is larger than the maximum dose stop of the pre-filled pen (700 units), split dose with two injections may be needed.

Missed dose

If a dose is missed, it is recommended that it is administered as soon as possible.

Type 1 diabetes patients

Type 1 diabetes patients must be instructed to continue their dosing once weekly. The once weekly dosing schedule will then be changed to the day of the week where the missed dose was administered.

Monitoring of fasting plasma glucose should be performed.

If the original day of once-weekly administration is to be maintained, the time between subsequent doses can be successively extended to finally obtain the same administration day.

Type 2 diabetes patients

If it is still within 3 days of the missed dose, the type 2 diabetes patient can then resume their original once weekly dosing schedule. Monitoring of fasting blood glucose should be performed.

If more than 3 days have passed, the missed dose should still be administered as soon as possible. The once weekly dosing schedule will then be changed to the day of the week where the missed dose was administered. If the original day of once-weekly administration is to be maintained, the time between subsequent doses can be successively extended to finally obtain the same administration day.

Special populations

Elderly

No dose adjustment is required for elderly patients (see section 4.8).

Renal impairment

	<p>No dose adjustment is required for patients with renal impairment. In patients with renal impairment, more frequent glucose monitoring is recommended (see section 5.2).</p> <p><i>Hepatic impairment</i></p> <p>No dose adjustment is required for patients with hepatic impairments. In patients with hepatic impairment, more frequent glucose monitoring is recommended (see section 5.2).</p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>The safety and efficacy of Awiqli in children and adolescents below 18 years have not yet been established. No data are available.</p> <p><u>Method of administration</u></p> <p>Subcutaneous use only.</p> <p>Awiqli must not be administered intravenously as it may result in severe hypoglycaemia.</p> <p>This medicinal product must not be administered intramuscularly as it may change the absorption.</p> <p>This medicinal product must not be used in insulin infusion pumps.</p> <p>Awiqli 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 section 4.4).</p> <p>Patients should be instructed to always use a new needle. The reuse of pre-filled 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.</p> <p>Awiqli is available in a pre-filled pen. The dose window shows the number of units of insulin icodec to be injected. No dose recalculation is required. The pre-filled pen delivers 10-700 units in steps of 10 units.</p> <p>Awiqli must not be drawn from the cartridge of the pre-filled pen into a syringe (see section 4.4).</p> <p>For further information before administration see section 6.6.</p>
--	--

本邦における効能又は効果、用法及び用量

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	通常、成人では、1週間に1回皮下注射する。初期は通常1回30～140単位とし、患者の状態に応じて適宜増減する。他のインスリン製剤を併用することがあるが、他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常1週間あたり30～560単位である。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

カナダの添付文書 (2024年3月)	<p>7 WARNINGS AND PRECAUTIONS</p> <p>7.1 Special Populations</p> <p>7.1.1 Pregnant Women</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no available data with Awiqli® in pregnant women. The use of Awiqli® during pregnancy is not recommended.</p> <p>In an embryo-fetal development study, pregnant rabbits administered insulin icodec experienced abortion, secondary to maternal hypoglycemia. In the pre- and postnatal development study conducted with pregnant rats, pre-weaned pups developed clinical signs of hypoglycemia and showed an increased rate of mortality compared to controls. [see 16 NON-CLINICAL TOXICOLOGY].</p> <p>7.1.2 Breast-feeding</p> <p>It is unknown whether insulin icodec is excreted in significant amounts in human milk. Insulin</p>
-----------------------	---

	icodec was detected in the plasma of rat pups on lactation day 11, possibly due to insulin icodec exposure from maternal milk [see 16 NON-CLINICAL TOXICOLOGY]. Many drugs, including human insulin, are excreted in human milk. There are no adequate and well controlled studies in nursing women. For this reason, Awiqli® should not be used while breast-feeding.
欧州連合の添付文書(SPC) (2025年3月)	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>There is no clinical experience with use of insulin icodec in pregnant women. Animal reproduction studies with insulin icodec have not revealed any effects regarding embryotoxicity and teratogenicity. Because of lack of experience during pregnancy, women of childbearing potential should be advised to discontinue Awiqli, if they become pregnant or wish to become pregnant.</p> <p><u>Breast-feeding</u></p> <p>It is unknown whether insulin icodec is excreted in human milk. Available pharmacodynamic/toxicological data in rats have shown excretion of insulin icodec in milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from insulin icodec therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.</p> <p><u>Fertility</u></p> <p>Animal reproduction studies with insulin icodec have not revealed any adverse reactions on fertility.</p>

本邦における使用上の注意「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.4 生殖能を有する者 該当しない</p> <p>9.5 妊婦 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を妊婦に投与した臨床試験成績は得られていない。</p> <p>9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は不明である。</p>
--

(2)小児等への投与に関する情報

カナダの添付文書 (2024年3月)	<p>7 WARNINGS AND PRECAUTIONS</p> <p>7.1 Special Populations</p> <p>7.1.3 Pediatrics</p> <p>Pediatrics (<18): The safety and effectiveness of Awiqli® have not been established in pediatric patients.</p>
欧州連合の添付文書(SPC) (2025年3月)	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>The safety and efficacy of Awiqli in children and adolescents below 18 years have not yet been established. No data are available.</p> <p>5.1 Pharmacodynamic properties</p> <p>The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of trials with Awiqli in all subsets of the paediatric population (0 to 18 years) for both type 1 and type 2 diabetes mellitus (see section 4.2 for information on paediatric use).</p>

本邦における小児等への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

XⅢ. 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)粉砕

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

掲載場所: ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 医療従事者向け情報サイト(NNPRO) 「製品情報」サイト[アウイクリ®注]

<https://pro.novonordisk.co.jp>

- 患者用注意文書(取扱説明書を含む)
- 追加のリスク最小化活動として作成されている資料
 - アウイクリ®注投与ガイド
 - アウイクリ®注をお使いになる方へ

VV-REG-633841_2508_3

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



アウイクリ®、Awiqli®、フレックスタッチ®、FlexTouch®及びペンニードル®はNovo Nordisk A/Sの登録商標です。