



日本標準商品分類番号	872492	
承認番号	薬価収載	販売開始
22400AMX01499000	薬価標準未収載	

劇薬
処方箋医薬品^(注)

ライゾデグ®配合注ペンフィル® RYZODEG® Penfill®

インスリン デグルデク/インスリン アスパルト配合 溶解インスリンアナログ注射液

貯法：凍結を避け、2~8℃に遮光して保存する。
使用期限：外箱及びカートリッジに表示の使用期限内に使用すること
注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 低血糖症状を呈している患者
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1カートリッジ(3mL)中

インスリン デグルデク(遺伝子組換え)	210単位(1260nmol) ^(注)	
インスリン アスパルト(遺伝子組換え)	90単位(540nmol) ^(注)	
添加物	フェノール	4.50mg
	m-クレゾール	5.16mg
	濃グリセリン	57.0mg
	塩化ナトリウム	1.74mg
	酢酸亜鉛(亜鉛含量として)	82.2µg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
識別(カラー帯の色)	スカイブルー	
剤形・性状	注射剤 本剤は無色澄明の液である。	
pH	7.00~7.80	
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	0.8~1.2	

注)インスリン デグルデク及びインスリン アスパルトの1単位は6nmolに相当する。

【効能・効果】

インスリン療法が適応となる糖尿病

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。
糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)があることに留意すること。

【用法・用量】

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

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤は、作用発現が速いため、食事の直前に投与すること(【薬物動態】の項参照)。
- (2) 適用にあたっては、本剤の作用時間や患者の病状に留意すること。他のインスリン製剤と同様に、患者の病状が本剤の製剤の特徴に適する場合に投与すること。
- (3) 1日1回投与の場合には、朝食、昼食又は夕食のうち主たる食事の直前に投与する。いずれの食事の直前に投与するかは毎日一定とすること。
- (4) インスリン依存状態にある患者(1型糖尿病患者等)には、他のインスリン製剤と併用して本剤は1日1回投与とすること(【臨床成績】の項参照)。
- (5) 糖尿病性昏睡、急性感染症、手術等緊急の場合は、本剤のみで処置することは適当でなく、超速効型インスリン製剤を使用すること。

- (6) 1日1回又は1日2回投与の中間型又は持効型インスリン製剤あるいは混合製剤によるインスリン治療から本剤に変更する場合、患者の状態に応じて用量を決定するなど慎重に本剤の投与を開始すること。目安として1日投与量は前治療におけるインスリン製剤の1日投与量と同単位で投与を開始し、その後の患者の状態に応じて用量を増減するなど、本剤の作用特性を考慮の上行うこと(【薬物動態】及び【臨床成績】の項参照)。
- (7) インスリン以外の他の糖尿病用薬から本剤に切り替える場合又はインスリン以外の他の糖尿病用薬と併用する場合は、低用量から開始するなど、本剤の作用特性を考慮の上慎重に行うこと(【薬物動態】及び【臨床成績】の項参照)。
- (8) 本剤の投与開始時及びその後の数週間は血糖コントロールのモニタリングを十分に行うこと。
併用する他の糖尿病用薬の投与量や投与スケジュールの調整が必要となることがある。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) インスリン需要の変動が激しい患者
 - 1) 手術、外傷、感染症等の患者
 - 2) 妊婦(「6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照)
- (2) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態
 - 1) 重篤な肝又は腎機能障害
 - 2) 下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 3) 下痢、嘔吐等の胃腸障害
 - 4) 飢餓状態、不規則な食事摂取
 - 5) 激しい筋肉運動
 - 6) 過度のアルコール摂取者
 - 7) 高齢者(「5. 高齢者への投与」の項参照)
 - 8) 血糖降下作用を増強する薬剤との併用(「3. 相互作用」の項参照)
- (3) 低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者(高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等)

2. 重要な基本的注意

- (1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。本剤の皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。さらに、本剤の使用にあたっては、必ず専用のインスリンペン型注射器の使用説明書を読むよう指導すること。また、すべての器具の安全な廃棄方法についても十分指導すること。
- (2) 2型糖尿病においては、急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行っうえで適用を考慮すること。
- (3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態で続く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。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること(「4. 副作用」の項参照)。

(4)インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。

高血糖が無処置の状態が続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渴、頻尿、脱水、食欲減退、呼吸のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるので、適切な処置を行うこと。

***(5)食物の吸収の遅延が予測される疾患のある患者や薬物療法中の患者への適用に際しては、本剤の作用発現が速いことを考慮すること。**

(6)他のインスリン製剤で肝機能障害があらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合はインスリン製剤を変更するなど適切な処置を行うこと。

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

(8)本剤は無色澄明な液剤であるため、本剤と異なる作用動態を持つ無色澄明なインスリン製剤と間違えないよう患者に十分な指導を行うこと。

3. 相互作用

[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 ビッグアニド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン 分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害薬 GLP-1受容体作動薬 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(「4. 副作用」の項参照)。	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩 等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド 水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明
クロラムフェニコール		機序不明
ベザフィブラート		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ヒルメノール塩酸塩水和物		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド シクロベンチアジド	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(「2. 重要な基本的注意」の項参照)。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾン トリアムシロン	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ACTH テトラコサクトド酢酸塩		副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシン ナトリウム水和物 乾燥甲状腺		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
成長ホルモン ソマトロピン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストロ ジオール 結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬		
ニコチン酸		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
イソニアジド		炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。
ダナゾール		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
蛋白同化ステロイド メスタノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状(「4. 副作用」の項参照)、又は減弱による高血糖症状(「2. 重要な基本的注意」の項参照)があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明
ソマトスタチンアナログ 製剤 オクトレオチド酢酸塩 ランレオチド酢酸塩		インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。

4. 副作用

日本人が参加した臨床試験において、安全性評価対象症例480例中45例(9.4%)に56件の副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。当該試験に参加した日本人症例319例においては、29例(9.1%)に37件の副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。全集団における主な副作用は、糖尿病網膜症7例(1.5%)、体重増加6例(1.3%)、注射部位反応3例(0.6%)及び頭痛3例(0.6%)であった(承認時)。

(1)重大な副作用

1) **低血糖**: 低血糖(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、知覚異常、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。

なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、β-遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合では、低血糖の初期の自覚症状(冷汗、振戦等)が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないまま、低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。

低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。

低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、経過観察を継続して行うことが必要である。本剤の作用は持続的であるため、他の基礎インスリンの補充に用いる製剤と同様に、低血糖症状の回復が遅延するおそれがある。

- 2) **アナフィラキシーショック**(頻度不明): アナフィラキシーショック(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)を起こすことがあるので、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し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	副作用発現頻度	
	頻度不明	0.5~5%未満
過敏症	アレルギー、蕁麻疹、そう痒感	
神経系		頭痛
眼		糖尿病網膜症の顕在化又は増悪
注射部位	リポディストロフィー(皮下脂肪の萎縮・肥厚等)	注射部位反応 ²⁾ (疼痛、そう痒、硬結等)

注)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。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、低血糖が起りやすいので、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるよう指導すること。

7. 小児等への投与

小児における有効性及び安全性は確立していない。

8. 過量投与

(1) 徴候・症状

低血糖が起こることがある(「2. 重要な基本的注意」の項(3)及び「4. 副作用」の項参照)。

(2) 処置

低血糖の起こる時間はインスリンの種類、量等により異なるため、低血糖が発現しやすい時間帯に特に経過を観察し、適切な処置を行うこと(「4. 副作用」の項参照)。

9. 適用上の注意

(1) 投与時

本剤は他の薬剤との混合により、成分が分解するおそれがあるため、本剤と他の薬剤を混合しないこと。

(2) 保存時

使用中は冷蔵庫に入れず、室温に保管し、4週間以内に使用すること。残った場合は廃棄すること。

(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。

(4) 投与部位

皮下注射は、腹部、上腕、大腿に行う。投与部位により吸収速度が異なるので部位を決め、その中で注射場所を毎回変えること。前回の注射場所より2~3cm離して注射すること。

(5) その他

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

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) 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) 注射後、注射針は廃棄すること。注射針は毎回新しいものを、必ず注射直前に取り付けること。
 5) 液に濁りが生じたり、変色している場合は、使用しないこと。
 6) 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。
 7) 1本のインスリンカートリッジを複数の患者に使用しないこと。

10. その他の注意

- (1) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起りやすいとの報告がある¹⁾。
 (2) インスリンと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。

【薬物動態】

1. 薬物動態プロファイル

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

(1) 日本人1型糖尿病患者における本剤単回投与後のインスリンアスパルトのプロファイル²⁾

1型糖尿病患者21例に本剤0.5単位/kgを単回皮下投与し、インスリン アスパルト(本剤の超速効型画分)の薬物動態プロファイルを検討した。

インスリン アスパルトの速やかに血中に吸収される特性は本剤においても認められた。インスリン アスパルトは投与後10分に血中に認められ、投与後72分に最高血中濃度に達した。

(2) 日本人1型糖尿病患者におけるインスリン デグルデク反復投与後の定常状態でのインスリン デグルデクのプロファイル³⁾

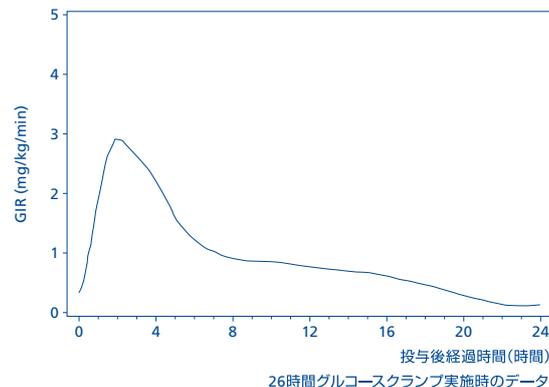
1型糖尿病患者22例にインスリン デグルデク0.4単位/kgを1日1回6日間皮下投与し、インスリン デグルデク(本剤の持効型画分)の薬物動態プロファイルを検討した。

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

2. 薬力学的プロファイル

(1) 日本人1型糖尿病患者における本剤単回投与後の薬力学的プロファイル²⁾

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



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

(2)日本人1型糖尿病患者におけるインスリン デグルデク反復投与後の定常状態でのインスリン デグルデクの薬力学的プロファイル³⁾

1型糖尿病患者22例にインスリン デグルデク0.4単位/kgを1日1回6日間皮下投与し、インスリン デグルデク(本剤の持効型画分)の薬力学的プロファイルを検討した。定常状態におけるインスリン デグルデクの24時間平均グルコース注入速度(グルコースクランプにおけるGIR)推移プロファイルから、インスリン デグルデクの血糖降下作用は一定であり、平坦で安定していることが示された。1回の投与と間隔(24時間)でのインスリン デグルデクの血糖降下作用は、投与開始後~12時間及び投与後12時間以降で同様であった。インスリン デグルデクの作用持続時間は長く、検討したすべての患者において26時間を超えていた。

3. 高齢者における薬物動態プロファイル(参考:海外臨床試験)

(1)本剤単回投与後のインスリン アスパルトの薬物動態プロファイル⁴⁾

若年(19~33歳:平均年齢25.4歳)及び高齢(65~79歳:平均年齢68.2歳)の1型糖尿病患者に本剤0.5単位/kgを単回投与し、本剤投与後の薬物動態を検討した。インスリン アスパルト(本剤の超速効型画分)の速やかに血中に吸収される特性は、高齢者においても認められ、若年者及び高齢者の薬物動態プロファイルに違いは認められなかった。

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

本剤0.5単位/kg: インスリン アスパルト0.15単位/kg及びインスリン デグルデク0.35単位/kgに相当
若年者n=13、高齢者n=14

(2)インスリン デグルデク反復投与後の定常状態でのインスリン デグルデクの薬物動態プロファイル⁵⁾

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

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

若年者n=13、高齢者n=13

4. 小児における本剤単回投与後のインスリン アスパルト及びインスリン デグルデクの薬物動態プロファイル(参考:海外臨床試験)⁶⁾

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

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

本剤0.5単位/kg: インスリン アスパルト0.15単位/kg及びインスリン デグルデク0.35単位/kgに相当
小児n=12、青年n=13、成人n=13

5. 腎機能障害患者におけるインスリン デグルデク単回投与後のインスリン デグルデクの薬物動態(参考:海外臨床試験)⁷⁾

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

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

注)末期腎疾患を有する患者については、投与後68時間までの測定に基づき算出したAUC_{0-∞,SD}
正常n=6、軽度n=6、中等度n=6、重度n=6、末期n=6

6. 肝機能障害患者におけるインスリン デグルデク単回投与後のインスリン デグルデクの薬物動態(参考:海外臨床試験)⁸⁾

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

	AUC _{0-120h,SD} 比 [90%信頼区間]
軽度/正常	0.95 [0.77;1.16]
中等度/正常	1.00 [0.82;1.22]
重度/正常	0.92 [0.74;1.14]

正常n=6、軽度n=6、中等度n=6、重度n=6

【臨床成績】

1. インスリン治療歴のない日本人2型糖尿病患者における試験:本剤の1日1回投与⁹⁾

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

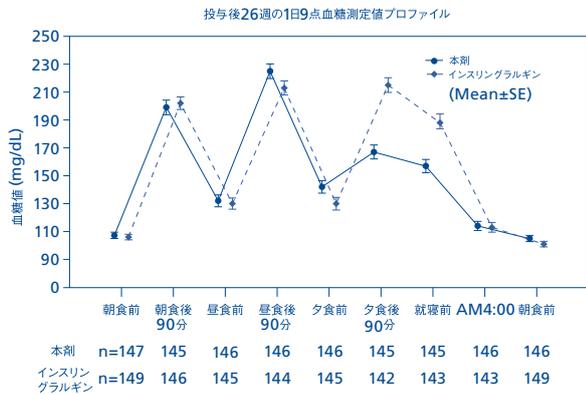
HbA1cを指標とした血糖コントロールについて、本剤のインスリン グラルギンに対する非劣性(非劣性マージン:0.4%)が検証された(群差(本剤-インスリン グラルギン)の推定値[95%信頼区間]:-0.28%[-0.46;-0.10])。空腹時血糖値(FPG)の低下量は両群で同様であった。

有害事象及びその他の安全性評価項目に群間で明らかな違いは認められなかった。

	本剤(n=147)		インスリン グラルギン(n=149)		差(本剤-インスリン グラルギン)推定値[95%信頼区間]
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
HbA1c (%)	8.31±0.8	6.96±0.8	8.51±0.8	7.29±0.9	-0.28 [-0.46;-0.10]
	-1.35±0.9		-1.22±1.0		
FPG (mg/dL)	161.41±29.0	102.90±38.0	163.67±33.6	100.25±33.6	2.77 [-5.24;10.77]
	-58.52±43.6		-63.43±42.5		
低血糖の患者あたりの年間発現件数(件/人・年)及び低血糖を発現した患者の割合(%)					比(本剤/インスリン グラルギン)推定値[95%信頼区間]
低血糖	1.91 (44.2%)		2.71 (44.3%)		0.73 [0.50;1.08]
夜間低血糖	0.39 (8.2%)		0.53 (16.1%)		0.75 [0.34;1.64]

HbA1c及びFPG: Mean±SD

低血糖:血糖値が56mg/dL未満であった低血糖及び第三者による処置が必要な低血糖
夜間低血糖:0:01から5:59に発現した低血糖



2. 2型糖尿病患者における試験:本剤の1日2回投与(アジア共同試験)¹⁰⁾

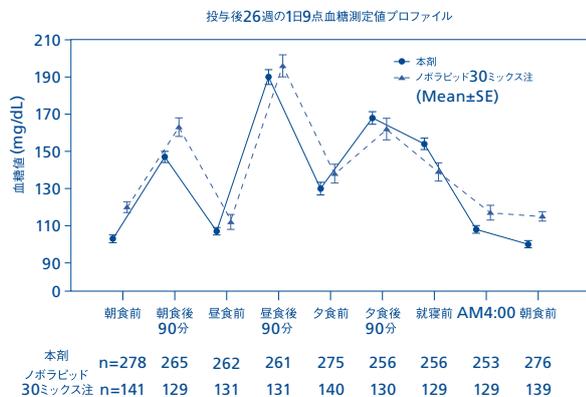
メトホルミン併用又は非併用下でのインスリン製剤の1日1回又は2回投与で十分な血糖コントロールが得られていない2型糖尿病患者424例[本剤群:282例(日本人118例)、ノボラピッド30ミックス注群:142例(日本人60例)]を対象とし、26週間投与試験を実施した。本剤は前治療の1日投与量と同量で切り替えた。本剤又はノボラピッド30ミックス注を1日2回、朝食直前及び夕食直前に投与した。試験実施中、本剤及びノボラピッド30ミックス注の投与量は、平均朝食前/夕食前血糖値(血糖自己測定)に基づいて継続的に調節した。

HbA1cを指標とした血糖コントロールについて、本剤のノボラピッド30ミックス注に対する非劣性(非劣性マージン:0.4%)が検証された(群差(本剤-ノボラピッド30ミックス注)の推定値[95%信頼区間]:0.05% [-0.10;0.20])。FPGの低下量は、ノボラピッド30ミックス注と比較して本剤群で大きかった。有害事象及びその他の安全性評価項目に群間で明らかな違いは認められなかった。

	本剤(n=280)		ノボラピッド30ミックス注(n=142)		差(本剤-ノボラピッド30ミックス注) 推定値[95%信頼区間]
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
HbA1c (%)	8.45±0.8	7.07±0.8	8.44±0.9	7.02±0.8	0.05 [-0.10;0.20]
	-1.38±0.9		-1.42±1.0		
FPG (mg/dL)	143.08±45.0	97.19±32.7	142.79±45.6	116.30±35.0	-19.15 [-25.69;-12.62]
	-45.89±46.5		-26.56±47.6		
低血糖の患者あたりの年間発現件数(件/人・年)及び低血糖を発現した患者の割合(%)					比(本剤/ノボラピッド30ミックス注) 推定値[95%信頼区間]
低血糖	9.56 (73.5%)		9.52 (75.9%)		1.00 [0.76;1.32]
夜間低血糖	1.11 (25.1%)		1.55 (31.2%)		0.67 [0.43;1.06]

HbA1c及びFPG: Mean±SD

低血糖:血糖値が56mg/dL未満であった低血糖及び第三者による処置が必要な低血糖
夜間低血糖:0:01から5:59に発現した低血糖



3. 1型糖尿病患者における試験(参考:海外臨床試験)¹¹⁾¹²⁾

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

HbA1cを指標とした長期血糖コントロールの改善は、投与後26週及び52週のいずれにおいても両群で同様であり、投与後26週において本剤のインスリン デテムルに対する非劣性(非劣性マージン:0.4%)が検証された(群差(本剤-インスリン デテムル)の推定値[95%信頼区間]:-0.05% [-0.18;0.08])。FPGの低下量は両群で同様であった。有害事象及びその他の安全性評価項目に群間で明らかな違いは認められなかった。

	本剤(n=366)		インスリン デテムル(n=182)		差(本剤-インスリン デテムル) 推定値[95%信頼区間]
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
HbA1c (%)	8.30±0.8	7.65±0.9	8.28±0.7	7.72±0.9	-0.10 [-0.24;0.03]
	-0.65±0.8		-0.56±0.8		
FPG (mg/dL)	185.62±85.2	152.66±72.9	198.15±86.4	154.91±73.5	-1.19 [-14.25;11.86]
	-32.96±102.5		-43.23±105.6		
低血糖の患者あたりの年間発現件数(件/人・年)及び低血糖を発現した患者の割合(%)					比(本剤/インスリン デテムル) 推定値[95%信頼区間]
低血糖	31.83 (95.0%)		36.73 (93.9%)		0.95 [0.79;1.14]
夜間低血糖	3.09 (61.0%)		5.41 (75.0%)		0.62 [0.48;0.79]

HbA1c及びFPG: Mean±SD、52週投与後の結果

低血糖:血糖値が56mg/dL未満であった低血糖及び第三者による処置が必要な低血糖
夜間低血糖:0:01から5:59に発現した低血糖

【薬効薬理】

作用機序

本剤は特効型のインスリン デグルデクと超速効型のインスリン アスパルトを含有するインスリン製剤である。本剤は、製剤中でインスリン デグルデクが可溶性で安定なジヘキサマー、インスリン アスパルトが可溶性で安定なヘキサマーとして存在するよう最適化されている。インスリン アスパルトヘキサマーは、投与後ただちに皮下組織においてモノマーに解離し、速やかに毛細血管に吸収される。インスリン デグルデクジヘキサマーは、投与後毛細血管に吸収されない分子サイズの可溶性マルチヘキサマーを皮下で形成する。マルチヘキサマーは一時的に皮下組織にとどまり、そこからインスリン デグルデクモノマーが解離し、緩徐にかつ持続的に皮下組織から循環血中へ移行する。さらに、持続化への寄与の程度は小さいが、脂肪酸の一部を介してアルブミンと結合する¹³⁾。これにより、本剤のBolus画分(インスリン アスパルト)とBasal画分(インスリン デグルデク)の作用が明らかに区別される。

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

【有効成分に関する理化学的知見】

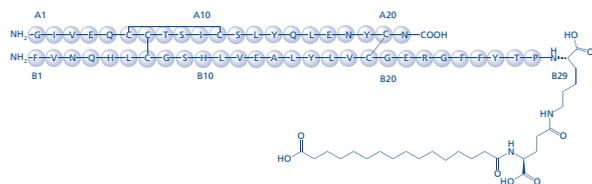
一般名: インスリン デグルデク (遺伝子組換え) [命名法: JAN]

Insulin Degludec (Genetical Recombination) [命名法: JAN]

分子式: $C_{274}H_{411}N_{65}O_{81}S_6$

分子量: 6,103.97

構造式:



性状: 白色又はほぼ白色の粉末である。

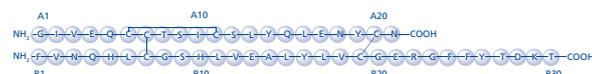
一般名: インスリン アスパルト (遺伝子組換え) [命名法: JAN]

Insulin Aspart (Genetical Recombination) [命名法: JAN]

分子式: $C_{256}H_{381}N_{65}O_{79}S_6$

分子量: 5,825.54

構造式:



性状: 白色の粉末である。

【包装】

1カートリッジ 3mL(100単位/mL)

ライゾデグ配合注 ペンフィル: 2本

【主要文献】

- 1) Herings, R.M.C. et al.: Lancet, **345**, 1195 (1995)
- 2) ライゾデグ配合注 第1相試験 (NN5401-1983) (社内資料)
- 3) トレシーバ注 第1相試験 (NN1250-1996) (社内資料)
- 4) ライゾデグ配合注 第1相試験 (NN5401-1981) (社内資料)
- * * 5) Korsatko S. et al.: Drugs Aging, **31**, 47 (2014)
トレシーバ注 第1相試験 (NN1250-1994) (社内資料)
- 6) ライゾデグ配合注 第1相試験 (NN5401-1982) (社内資料)
- * * 7) Kiss I. et al.: Clin Pharmacokinet, **53**, 175 (2014)
トレシーバ注 第1相試験 (NN1250-1990) (社内資料)
- * * 8) Kupcová V. et al.: Clin Drug Investig, **34**, 127 (2014)
トレシーバ注 第1相試験 (NN1250-1989) (社内資料)
- * 9) Onishi Y. et al.: Diabetes Obes Metab, **15**, 826 (2013)
ライゾデグ配合注 第3相試験 (NN5401-3896) (社内資料)
- 10) ライゾデグ配合注 第3相試験 (NN5401-3597) (社内資料)
- * 11) Hirsch I. et al.: Diabetes Care, **35**, 2174 (2012)
- 12) ライゾデグ配合注 第3相試験 (NN5401-3645) (社内資料)
- 13) Jonassen I. et al.: Pharm Res, **29**, 2104 (2012)
- 14) Rhodes C.J. et al.: Eur J Clin Invest, **32**, suppl. 3 (2002)

【文献請求先及び問い合わせ先】

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室

〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1

Tel 0120-180363(フリーダイヤル)

受付: 月曜日から金曜日まで(祝日・会社休日を除く)

午前9時~午後6時

ライゾデグ®, RYZODEG®, ペンフィル®, Penfill®, トレシーバ®, ノボラピッド®及びベンニードル®はNovo Nordisk A/Sの登録商標です。

長期投与に関する注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)に基づき、薬価基準への収載の日の属する月の翌月の初日から起算して1年を経過するまで1回14日分を限度として投薬すること。

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

