

貯法：凍結を避け、2～8°Cに保存

有効期間：18ヵ月

承認番号

30800AMX00072000

販売開始

-

週1回持続型溶解インスリンアナログ/持続性GLP-1アナログ 配合注射液
インスリン イコデク（遺伝子組換え）/セマグルチド（遺伝子組換え）劇薬
処方箋医薬品^注**キーンズ® 配合注フレックスタッチ®**

Kyinsu® combination injection FlexTouch®

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 低血糖症状を呈している患者 [11.1.1参照]
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.3 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、1型糖尿病患者 [インスリンのみを含有する製剤による速やかな治療が必須となるので、本剤を投与すべきでない]
- 2.4 重症感染症、手術等の緊急の場合 [インスリンのみを含有する製剤による血糖管理が望まれるので、本剤の投与は適さない]

3. 組成・性状**3.1 組成**

1筒（1mL）

有効成分	インスリン イコデク （遺伝子組換え）	700単位 ^注 （4200nmol）
	セマグルチド（遺伝子組換え）	2.0mg
添加剤	フェノール	5.65mg
	濃グリセリン	15mg
	酢酸亜鉛（亜鉛含量として）	101µg
	m-クレゾール	1.08mg
	塩化ナトリウム	1.17mg
	塩酸 水酸化ナトリウム	適量 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。

インスリン イコデク及びセマグルチドは出芽酵母を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

剤形・性状	注射剤 本剤は無色澄明の液である。
pH	7.10～7.70
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）	約1
識別（注入ボタンの色）	グレイッシュピンク

4. 効能又は効果

インスリン療法が適応となる2型糖尿病

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤は、食事療法、運動療法に加え、Basalインスリン製剤又はGLP-1受容体作動薬による治療で効果が不十分な場合に使用を検討すること。
- 5.2 Basalインスリン製剤による治療で効果が不十分な2型糖尿病患者を対象とした臨床試験において、Basalインスリン製剤から本剤へ切り替えた後、数週間にわたって血糖値の上昇が認められた。特に、本剤投与開始前に高用量のBasalインスリン製剤による治療を行っていた患者や、本剤投与開始前のHbA1cが高値であった患者では、血糖値の上昇の程度が大きかったことから、Basalインスリン製剤による治療から本剤に切り替える場合には、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤適用の可否を慎重に判断すること。 [17.1.1、17.1.3参照]

6. 用法及び用量

通常、成人には、40ドーズ（インスリン イコデク/セマグルチドとして40単位/0.114mg）を開始用量として週1回皮下注射する。その後は患者の状態に応じて適宜増減するが、週350ドーズ（インスリン イコデク/セマグルチドとして350

単位/1.0mg）を超えないこと。なお、本剤の用量単位である10ドーズには、インスリン イコデク10単位及びセマグルチド0.029mgが含まれる。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤はインスリン イコデクを配合した製剤であるため、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合する場合に投与すること。
- 7.2 本剤はインスリン イコデクとセマグルチドを配合した製剤であるため、投与量は慎重に決定すること。
- 7.3 通常、用量調節は週1回10ドーズ（インスリン イコデク/セマグルチドとして10単位/0.029mg）ごとに行うこと。
- 7.4 本剤の開始時は、以下の点に注意すること。
[9.8、17.1.1-17.1.3参照]
- 7.4.1 Basalインスリン製剤による治療で効果不十分な場合
本剤の投与にあたっては、前治療のBasalインスリン製剤の投与を中止すること。連日投与のBasalインスリン製剤による治療から本剤に切り替える場合は、前治療のBasalインスリン製剤の最終投与翌日から本剤の投与を開始すること。週1回投与のBasalインスリン製剤による治療から本剤に切り替える場合は、その作用持続性を考慮し、次回に予定していた投与タイミングにおける空腹時血糖値が、目標値を超えている場合はその時点から本剤の投与を開始することとし、目標値内である場合は次回に予定していた投与タイミングのさらに1週間後に本剤の投与を開始すること。
- 7.4.2 GLP-1受容体作動薬による治療で効果不十分な場合
本剤の投与にあたっては、前治療のGLP-1受容体作動薬の投与を中止すること。連日投与のGLP-1受容体作動薬による治療から本剤に切り替える場合は、前治療のGLP-1受容体作動薬の最終投与翌日から本剤の投与を開始すること。週1回投与などの持続性GLP-1受容体作動薬による治療から本剤に切り替える場合は、その作用持続性を考慮し、次回に予定していた投与タイミングから本剤の投与を開始すること。
- 7.5 本剤の週1回用量として350ドーズ（インスリン イコデク/セマグルチドとして350単位/1.0mg）を超える用量が必要な場合は、他の糖尿病用薬への切り替えを検討すること。
- 7.6 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。
- 7.7 投与を忘れた場合は、投与予定日から3日後までであれば、気づいた時点で直ちに投与し、その後は、あらかじめ定めた曜日に投与すること。投与予定日から4日後以降であれば投与せず、次のあらかじめ定めた曜日に投与すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 投与する場合には、血糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3～4ヵ月間投与して効果が不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。
- 8.2 本剤の投与開始時及びその後数週間は血糖モニタリングを十分に行うこと。特に、Basalインスリン製剤による治療

- から本剤に切り替える場合は、高血糖に伴う急性代謝失調が生じる可能性があることから、以下の点に留意すること。
- 8.2.1 血糖モニタリングに加えて、血中又は尿中ケトン体の測定を含む検査を適切に実施する等、患者の状態を慎重に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。また、必要に応じて他の治療への切替えも検討すること。
- 8.2.2 患者に対して、糖尿病性ケトアシドーシス等の高血糖に伴う急性代謝失調の症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診するよう指導すること。
- 8.3 本剤は持続性製剤であり、本剤中止後も効果が持続する可能性があるため、血糖値の変動や副作用予防、副作用発現時の処置について十分留意すること。
[16.1.1、16.1.2 参照]
- 8.4 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。[9.1.3、11.1.1 参照]
- 8.5 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。[11.1.1 参照]
- 8.6 本剤は本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。
- 8.7 他の Basal インスリン製剤や GLP-1 受容体作動薬等から本剤に変更する場合において、本剤を連日投与する、又は指示されたドーズより多く設定して投与する等の投薬過誤が生じ、その結果、重大な低血糖を起こすおそれがある。本剤の投与方法に過誤が生じないよう、本剤が週1回投与する薬剤であること及び本剤の単位数の設定方法について、患者に十分指導すること。
[8.14、11.1.1、14.1.1 参照]
- 8.8 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。
- 8.9 下痢、嘔吐から脱水を続発し、急性腎障害に至るおそれがあるので、患者の状態に注意すること。
- 8.10 急性膵炎の初期症状（嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等）があらわれた場合は、使用を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること。[9.1.1、11.1.3 参照]
- 8.11 胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性を考慮し、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮する等、慎重に対応すること。[9.1.1、11.1.3 参照]
- 8.12 本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。[15.2 参照]
- 8.13 胆石症、胆嚢炎、胆管炎又は胆汁うっ滞性黄疸が発現するおそれがあるので、腹痛等の腹部症状がみられた場合には、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮するなど、適切に対応すること。[11.1.4 参照]
- 8.14 本剤の自己注射にあたっては以下の点に留意すること。
[8.7 参照]
- ・投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
 - ・全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
 - ・添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。
- 8.15 本剤はセマグルチド（遺伝子組換え）を含有しているため、オゼンピック等、他のセマグルチド（遺伝子組換え）含有製剤と併用しないこと。
- 8.16 本剤の有効成分の一つであるセマグルチドと DPP-4 阻害薬はいずれも GLP-1 受容体を介した血糖降下作用を有している。セマグルチドと DPP-4 阻害薬を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。
- 8.17 本剤と他の糖尿病用注射剤を取り違えないよう、毎回注射する前に本剤のラベル等を確認するよう患者に十分指導すること。
- 8.18 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。
- 8.19 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へ投与されたことにより、低血糖に至った例が報告されている。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意
- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 膵炎の既往歴のある患者
[8.10、8.11、11.1.3 参照]
- 9.1.2 重度胃不全麻痺等、重度の胃腸障害のある患者
十分な使用経験がなく胃腸障害の症状が悪化するおそれがある。
- 9.1.3 低血糖を起こすおそれがある以下の患者又は状態
- ・下痢、嘔吐等の胃腸障害
 - ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - ・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
 - ・激しい筋肉運動
 - ・過度のアルコール摂取者
- [8.4、11.1.1 参照]
- 9.1.4 腹部手術の既往又はイレウスの既往のある患者
腸閉塞を含むイレウスを起こすおそれがある。
[11.1.5 参照]
- 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]
- 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]
- 9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 5 週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。2 カ月以内に妊娠を予定する女性には本剤を投与せず、インスリン製剤を使用すること。
[9.5 参照]
- 9.5 妊婦
妊娠又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与せず、インスリン製剤を使用すること。
セマグルチドの動物試験において、オゼンピックの臨床用量に相当する又は下回る用量（最大臨床用量での AUC 比較においてラットで約 0.3 倍、ウサギで約 0.3 倍、サルで約 2.6~4.1 倍）で、胎児毒性（ラット：胚生存率の減少、胚発育の抑制、骨格及び血管異常の発生頻度増加¹⁾、ウサギ：早期妊娠損失、骨格異常及び内臓異常の発生頻度増加²⁾、サル：早期妊娠損失、外表異常及び骨格異常の発生頻度増加³⁾、⁴⁾）が認められている。これらの所見は母動物の体重減少を伴うものであった。[9.4 参照]
- 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。ラットでは乳汁中への移行がセマグルチドにて報告されている。
- 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。
- 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、胃腸障害及び低血糖が発現しやすい。[7.4、11.1.1、16.6.3 参照]

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド薬 スルホニルウレア薬 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害薬 チアゾリジン薬 DPP-4 阻害薬 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を他の患者の状態を十分観察しながら投与すること	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	[11.1.1 参照]。特に、スルホニルウレア薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、スルホニルウレア薬の減量又は投与中止を検討すること。	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 ビンドロール		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、低血糖を遅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、空腹状態の遅延、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 ジシピラミド ビルメノール塩酸塩水和物		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値を他の患者の状態を十分観察しながら投与すること。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾン トリアムシノロン		糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
ACTH テトラコサクチド酢酸塩		副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシナトリウム水和物		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
成長ホルモン ソマトロピン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬		
ニコチン酸		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
イソニアジド		炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ダナゾール		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
蛋白同化ステロイド メテノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状	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	[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を他の患者の状態を十分観察しながら投与すること。	インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖（頻度不明）

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

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

低血糖は臨床的に回復した場合にも、再発することがあるので継続的に観察すること。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、低血糖は各投与の2日目に最も多く認められている。

[2.1、8.4、8.5、8.7、9.1.3、9.2.1、9.3.1、9.8、10.2 参照]

11.1.2 アナフィラキシーショック（頻度不明）

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

11.1.3 急性膵炎（頻度不明）

嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること。また、急性膵炎と診断された場合は、本剤の投与を中止し、再投与は行わないこと。

[8.10、8.11、9.1.1 参照]

11.1.4 胆嚢炎、胆管炎、胆汁うっ滞性黄疸（いずれも頻度不明） [8.13 参照]

11.1.5 イレウス（頻度不明）

腸閉塞を含むイレウスを起こすおそれがある。高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の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。

[9.1.4 参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.5～5%未満	頻度不明
感染症			胃腸炎
免疫系障害			過敏症(発疹、じん麻疹、口唇腫脹、顔面腫脹等)
代謝および栄養障害	食欲減退	高血糖	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		頭痛、浮動性めまい	味覚異常、振戦
眼障害		糖尿病網膜症	黄斑浮腫、非増殖性網膜症、糖尿病性網膜浮腫、網膜出血、網膜静脈閉塞、硝子体出血、視力障害、網膜血管瘤、網膜症、網膜上膜
心臓障害			頻脈、洞性頻脈
胃腸障害	悪心(18.9%)、下痢(10.6%)、嘔吐	消化不良、便秘、上腹部痛、腹痛、胃食道逆流性疾患、腹部膨満、腹部不快感、鼓腸、おくび、胃炎	胃排出遅延
肝胆道系障害			胆石症
皮膚および皮下組織障害		多汗症	血管性浮腫、冷汗
筋骨格系および結合組織障害		筋痙攣	
全身障害および投与部位の状態		疲労、無力症	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)、空腹、リポジストロフィー(皮下脂肪の萎縮・肥厚等)、浮腫、倦怠感、異常感
臨床検査		体重減少	リパーゼ増加、アミラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、体重増加、心拍数増加 ^{注1)}

注1) 心拍数の増加が持続的にみられた場合には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 投与時

- 本剤は JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて使用すること。本剤は A 型専用注射針との適合性の確認をペンニードルプラスで行っている。
- 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。
- 1 本の本剤を複数の患者に使用しないこと。
- 本剤のダイアルの 1 クリック (1 目盛り) は 10 ドーズに相当し、本剤の投与量は 10 ドーズ刻みで設定可能である。 [8.7 参照]

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。 [8.18 参照]

14.1.3 投与経路

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

14.1.4 その他

- 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。
- 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。
- カートリッジに薬液を補充してはならない。
- 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。
- 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。
- 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。

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⁵⁾。

15.1.2 本剤とピオグリタゾンを用いる場合には、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。ピオグリタゾンをインスリンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

セマグルチドのラット⁶⁾及びマウス⁷⁾における 2 年間の原形性試験において、オゼンピックの臨床用量に相当する又は下回る用量 (最大臨床用量での AUC 比較においてラットでは定量下限未満のため算出できず、マウスで約 1.3 倍) で、甲状腺 C 細胞腫瘍の発生頻度の増加が認められたとの報告がある。

甲状腺腫瘍の既往のある患者及び甲状腺腫瘍又は多発性内分泌腫瘍症 2 型の家族歴のある患者に対する、本剤の安全性は確立していない。 [8.12 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 2 型糖尿病患者における単回投与後の薬物動態

2 型糖尿病患者 31 例 (無作為割り付け例数) を対象に、本剤 175 ドーズ (インスリン イコデク/セマグルチドとして 175 単位/0.5mg)、インスリン イコデク製剤 175 単位又はセマグルチド製剤 0.5mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであり、セマグルチド製剤を単独で皮下投与したときと比較して、配合剤 (本剤) を皮下投与したときに、セマグルチドの最高血中濃度は高く、最高血中濃度到達時間は短かった⁸⁾ (外国入データ)。 [8.3 参照]

単回投与後のインスリン イコデクの薬物動態パラメータ

	例数	AUC _{0-tz} (nmol・h/L)	C _{max} (nmol/L)	t _{max} (h)
本剤	30	21525 (13.5)	106 (25.2)	23.8
インスリン イコデク	28	20578 (12.6)	96 (21.8)	23.8

幾何平均 (変動係数%)、t_{max} は中央値
0-tz: 単回投与後 0 時間から定量可能な最終時点まで

単回投与後のセマグルチドの薬物動態パラメータ

	例数	AUC _{0-tz} (nmol・h/L)	C _{max} (nmol/L)	t _{max} (h)
本剤	30	2673 (16.7)	15 (24.3)	12.0
セマグルチド [†]	28	2438 (11.0)	8 (17.2)	84.0

幾何平均 (変動係数%)、t_{max} は中央値
0-tz: 単回投与後 0 時間から定量可能な最終時点まで

16.1.2 母集団薬物動態解析

2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相臨床試験 (日本人を含む) 及び海外第 I 相臨床試験から得られた血中濃度データ (インスリン イコデク: 1669 例、セマグルチド: 1367 例) を用いて構築した母集団薬物動態モデルに基づく解析の結果、本剤を週 1 回反復皮下投与したときの薬物動態パラメータの推定値は以下のとおりであった⁹⁾。 [8.3 参照]

測定対象	例数	投与量 ^{a)}	C _{coverage} (nmol/L)	C _{max} (nmol/L)
インスリン イコデク	978	160 [10, 360]	136 (59.7)	180 (59.8)
セマグルチド [†]	978	0.46 [0.03, 1.03]	15 (61.9)	21 (61.7)

幾何平均値 (変動係数%)、投与量は中央値 [範囲]

第 III 相臨床試験 (17.1.1 及び 17.1.2 参照) の事後解析による曝露量

a) 投与量の単位は、インスリン イコデクは単位、セマグルチドは mg で示す。

16.2 吸収

2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相臨床試験 (日本人を含む) 及び海外第 I 相臨床試験から得られた血中濃度データ (インスリン イコデク: 1669 例、セマグルチド: 1367 例) を用いて構築した母集団薬物動態モデルに基づく解析の結果、本剤を異なる投与部位 (腹部、大腿部、上腕部) に投与したとき、大腿部への投与に対する腹部及び上腕部への投

与での定常状態のインスリン イコデク及びセマグルチドの平均血中濃度の比の推定値及び 90%信頼区間は、インスリン イコデクでそれぞれ 0.95 [0.92; 0.99] 及び 0.96 [0.92; 1.02]、セマグルチドでそれぞれ 1.00 [0.96; 1.03] 及び 1.01 [0.96; 1.06] であった⁹⁾。

16.3 分布

(1) インスリン イコデク

インスリン イコデクのヒト血漿タンパク及びヒト血清アルブミンに対する *in vitro*での結合率は、いずれも 99%超であった¹⁰⁾。*in vitro*でのタンパク結合試験から、本剤と脂肪酸又はその他のタンパク結合型薬物と臨床上問題となる相互作用は認められなかった¹¹⁾。

(2) セマグルチド

セマグルチドの血漿中のアルブミンに対する *in vitro* 結合率は 99%超であった^{12), 13)}。

16.4 代謝

(1) インスリン イコデク

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¹⁴⁾。

(2) セマグルチド

³H でラベル化したセマグルチド 0.5 mg を外国人健康男性 7 例に単回皮下投与した結果、セマグルチドはペプチド骨格のタンパク質分解及び脂肪酸側鎖のβ酸化により代謝されると推定された¹⁵⁾。

16.5 排泄

³H でラベル化したセマグルチド 0.5 mg を外国人健康男性 7 例に単回皮下投与した結果、最大 56 日までの総投与放射能に対する尿中及び糞中の放射能排泄率は 53.0%及び 18.6%であった。総投与放射能のうち、セマグルチド未変化体の尿中放射能排泄率は 3.12%であった¹⁵⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者における薬物動態

(1) インスリン イコデク

腎機能障害の程度の異なる試験参加者(実測糸球体濾過量: mGFR (mL/min) による分類)にインスリン イコデク 1.5 単位/kg を単回皮下投与し、腎機能が正常な試験参加者(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¹⁶⁾(外国人データ)。

腎機能	AUC _{0-∞} , 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試験参加者)	1.13 [0.95; 1.33]	1.02 [0.81; 1.29]

試験参加者数: 正常 12 例、軽度 12 例、中等度 12 例、重度 12 例、末期 10 例
比の推定値及び 95%信頼区間は、年齢、性別及び体重で調整した。

(2) セマグルチド

腎機能障害の程度の異なる試験参加者(クレアチニンクリアランス (Cr) による分類)におけるセマグルチド 0.5mg 単回皮下投与後の薬物動態を、腎機能が正常な試験参加者(Cr 80mL/min 超)と比較検討した結果を以下に示す¹²⁾(外国人データ)。

腎機能	AUC _{0-∞} ^{a)} 比の推定値 [95%信頼区間]	C _{max} ^{b)} 比の推定値 [90%信頼区間]
軽度/正常 (軽度: Cr 50 超~80mL/min)	0.99 [0.85; 1.16]	0.90 [0.73; 1.11]
中等度/正常 (中等度: Cr 30 超~50mL/min)	1.07 [0.91; 1.27]	0.79 [0.64; 0.99]
重度/正常 (重度: Cr 30mL/min 以下)	1.13 [0.97; 1.32]	0.86 [0.70; 1.06]
末期/正常 (末期: 血液透析を必要とする試験参加者)	1.10 [0.94; 1.28]	0.82 [0.66; 1.01]

試験参加者数: 正常 14 例、軽度 10 例、中等度 11 例、重度 10 例、末期 9 例
比の推定値及び 95%信頼区間又は 90%信頼区間は、年齢、性別及び体重で調整した事後解析に基づく。

16.6.2 肝機能障害患者における薬物動態

(1) インスリン イコデク

肝機能障害の程度の異なる試験参加者(Child-Pugh scores に基づく分類)にインスリン イコデク 1.5 単位/kg を単回皮下投与し、肝機能が正常な試験参加者と薬物動態特性を

比較検討した結果を以下に示す¹⁷⁾(外国人データ)。

肝機能	AUC _{0-∞} , 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]

試験参加者数: 正常 6 例、軽度 6 例、中等度 6 例、重度 6 例
比の推定値及び 95%信頼区間は、年齢、性別及び体重で調整した。

(2) セマグルチド

肝機能障害の程度の異なる試験参加者(Child-Pugh scores に基づく分類)におけるセマグルチド 0.5mg 単回皮下投与後の薬物動態を、肝機能が正常な試験参加者と比較検討した結果を以下に示す¹⁸⁾(外国人データ)。

肝機能	AUC _{0-∞} ^{a)} 比の推定値 [90%信頼区間]	C _{max} ^{b)} 比の推定値 [90%信頼区間]
軽度/正常 (軽度: Child-Pugh 分類 A)	0.95 [0.77; 1.16]	0.99 [0.80; 1.23]
中等度/正常 (中等度: Child-Pugh 分類 B)	1.02 [0.93; 1.12]	1.02 [0.88; 1.18]
重度/正常 (重度: Child-Pugh 分類 C)	0.97 [0.84; 1.12]	1.15 [0.89; 1.48]

試験参加者数: 正常 18 例、軽度 8 例、中等度 10 例、重度 7 例
比の推定値及び 90%信頼区間は、年齢、性別及び体重で調整した。

16.6.3 高齢者における薬物動態

(1) インスリン イコデク

1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者 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、65 歳未満の試験参加者に対する 65 歳以上 75 歳未満及び 75 歳以上の試験参加者の、定常状態でのインスリン イコデクの投与量で補正した平均血中濃度の比の推定値及び 90%信頼区間は、1.05 [1.02; 1.07] 及び 1.11 [1.07; 1.14] であった¹⁹⁾。

(2) セマグルチド

2 型糖尿病患者 1612 例(日本人 555 例)を対象とした母集団薬物動態解析の結果、65 歳未満の試験参加者に対する 65 歳以上 75 歳未満及び 75 歳以上の試験参加者の、定常状態での平均血漿中濃度の比の推定値及び 90%信頼区間は、1.01 [0.99; 1.03] 及び 1.04 [1.00; 1.09] であった²⁰⁾。[9.8 参照]

16.7 薬物相互作用

本剤及びインスリン イコデクの薬物相互作用の検討は実施していない。

セマグルチドと経口薬との薬物動態学的薬物相互作用は、セマグルチド 1.0mg の定常状態において、メトホルミン、ワルファリン、ジゴキシン、アトルバスタチン、経口避妊薬及びアセトアミノフェンを併用投与したときの薬物動態の結果を以下に示す^{21)~23)}(外国人データ)。

経口薬	用量 ^{a)} mg	対象	N	AUC ^{b)} 比 ^{c)} [90%信頼区間] ^{d)}	C _{max} 比 ^{e)} [90%信頼区間] ^{d)}	t _{max} 差 ^{f)} [90%信頼区間]
メトホルミン	500	健康試験参加者	22	1.03 [0.96; 1.11]	0.90 [0.83; 0.98]	0.50 [-0.38; 1.25]
S-ワルファリン	25	健康試験参加者	22	1.05 [0.99; 1.11]	0.91 [0.85; 0.98]	2.00 [1.25; 2.75]
R-ワルファリン	25	健康試験参加者	22	1.04 [0.98; 1.10]	0.93 [0.87; 1.00]	1.75 [0.88; 2.50]
ジゴキシン	0.5	健康試験参加者	26	1.02 [0.97; 1.08]	0.93 [0.84; 1.03]	0.25 [0.00; 0.25]
アトルバスタチン	40	健康試験参加者	26	1.02 [0.93; 1.12]	0.62 [0.47; 0.82]	1.75 [1.00; 2.50]
エチルエストラジオール	0.03	2 型糖尿病	37	1.11 [1.06; 1.15]	1.04 [0.98; 1.10]	0.50 [0.00; 0.50]
レボ/ルベグステロール	0.15	2 型糖尿病	40	1.20 [1.15; 1.26]	1.05 [0.99; 1.12]	0.50 [0.25; 0.75]
パテシモール (アセトアミノフェン)	1500	肥満試験参加者	28	0.94 [0.88; 1.01]	0.77 [0.67; 0.88]	0.25 [0.13; 0.25]

- a) セマグルチド: 開始用量は 0.25mg、1.0mg の維持用量へは、0.25mg を 4 回、0.5mg を 4 回投与した後に増量した。薬物相互作用はセマグルチド 1.0mg を 4 回投与した後に評価した。併用薬: ワルファリン、ジゴキシン、アトルバスタチン及びパテシモールは単回投与、メトホルミン(1 日 2 回、3.5 日)、エチルエストラジオール及びレボ/ルベグステロール(いずれも 1 日 1 回、8 日)は反復投与。
- b) AUC_{0-12h}: メトホルミン、AUC_{0-168h}: S-及び R-ワルファリン、AUC_{0-120h}: ジゴキシン、AUC_{0-24h}: アトルバスタチン、AUC_{0-5h}: パテシモール
- c) 併用薬の血中濃度に基づく薬物動態パラメータのセマグルチド非併用時に対するセマグルチド併用時の比
- d) 中央値の差 (h) (セマグルチド併用時-セマグルチド非併用時)
- e) パテシモールについては 95%信頼区間

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 Basal インスリンによる治療を実施中の2型糖尿病患者を対象とした週1回投与のBasal インスリン（インスリン イコデク）との比較試験（第III相国際共同試験）

Basal インスリン製剤による治療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1291例を対象に無作為割り付けを行い、非盲検下で本剤又はインスリン イコデクを52週間皮下投与した（本剤：644例（日本人：63例）、インスリン イコデク：644例（日本人：61例））。本剤又はインスリン イコデクは経口糖尿病薬（メトホルミン、SGLT2 阻害薬、α-グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン薬及びこれらの薬剤のみを含有する市販の経口配合剤）の併用/非併用下で週1回皮下投与した。

本剤の開始用量は40ドーズとした。投与期間中、本剤の投与量は朝食前血糖自己測定値に基づき、1週間に1回の頻度（1回の増減幅は+10又は-10ドーズ）で継続的に調節した。本剤の最高用量は350ドーズとした。インスリン イコデクは、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、以降は朝食前血糖自己測定値に基づき、1週間に1回の頻度（1回の増減幅は+20又は-20単位）で継続的に調節した。インスリン イコデクの最高用量は設定しなかった。

52週時の平均投与量（投与期間の最後の2週間における1週間あたりの平均投与量）は、本剤は170.6ドーズ（用量範囲：20～360ドーズ）、インスリン イコデクは366.5単位（用量範囲：20～1550単位）であった。

主要評価項目であるHbA1cのベースラインから52週までの変化量について、本剤のインスリン イコデクに対する優越性が検証された（ $p < 0.0001$ 、下表）。

	本剤群 (646例)	インスリン イコデク群 (645例)
HbA1c (%)		
ベースライン ^{a)}	8.22±0.83(646例)	8.22±0.84(645例)
52週時 ^{b)}	6.67±0.03(646例)	7.33±0.03(645例)
変化量 ^{b)}	-1.55±0.03(646例)	-0.89±0.03(645例)
インスリン イコデクとの群間差 [95%信頼区間] ^{c)}		-0.66 [-0.76; -0.57]

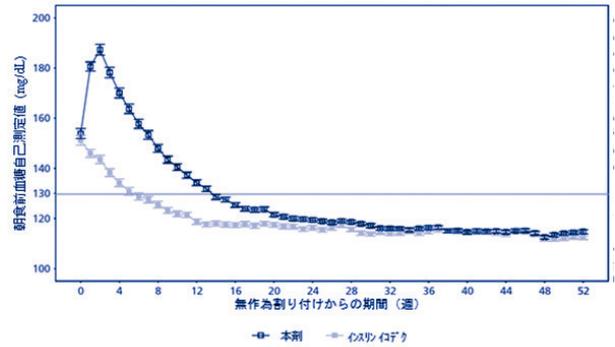
- a) 平均±標準偏差（評価例数）
 b) 最小二乗平均±標準偏差（評価例数）：多重補正法を用いて欠測値を補完後、共分散分析により推定
 c) 多重補正法を用いて欠測値を補完後、共分散分析により推定

他の主な副次評価項目等の結果を下表に示す。

	本剤群 (646例)	インスリン イコデク群 (645例)
HbA1c 7%未満の達成		
52週時の達成割合(%) ^{a)}	71.7(646例)	35.5(645例)
空腹時血糖値(mg/dL)		
ベースライン ^{b)}	156±51.0(616例)	154±53.1(625例)
52週時 ^{c)}	125±1.58(616例)	127±1.55(625例)
変化量 ^{c)}	-30.2±1.58(616例)	-27.8±1.55(625例)
血糖値の目標範囲内(70-180 mg/dL)時間(time in range) (%) ^{d)}		
48週～52週 ^{e)}	73.3±0.79(595例)	61.8±0.78(596例)
体重(kg)		
ベースライン ^{b)}	83.7±16.5(646例)	85.3±17.6(645例)
52週時 ^{c)}	80.8±0.20(646例)	86.4±0.20(645例)
変化量 ^{c)}	-3.7±0.20(646例)	1.89±0.20(645例)

- a) 割合の推定値（評価例数）：多重補正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±標準偏差（評価例数）
 c) 最小二乗平均±標準偏差（評価例数）：多重補正法を用いて欠測値を補完後、共分散分析により推定
 d) 持続血糖測定器を使用していない中国人試験参加者は評価例数に含まれない。

投与開始0～52週までの朝食前血糖自己測定値の推移（平均±標準偏差）



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²⁴⁾。[5.2、7.4参照]

	本剤群 (644例)	インスリン イコデク群 (644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	0.14(7.1)	0.63(20.8)
レベル3又はレベル2の夜間低血糖	0.02(1.4)	0.11(5.9)

17.1.2 GLP-1 受容体作動薬による治療を実施中の2型糖尿病患者を対象とした週1回皮下投与のセマグルチドとの比較試験（第III相国際共同試験）

GLP-1 受容体作動薬による治療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683例を対象に無作為割り付けを行い、非盲検下で本剤又はセマグルチドを52週間投与した（本剤：341例（日本人：47例）、セマグルチド：340例（日本人：53例））。本剤又はセマグルチドは経口糖尿病薬（メトホルミン、SGLT2 阻害薬、α-グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン薬及びこれらの薬剤のみを含有する市販の経口配合剤）の併用/非併用下で週1回皮下投与した。

本剤の開始用量は40ドーズとした。投与期間中、本剤の投与量は朝食前血糖自己測定値に基づき、1週間に1回の頻度（1回の増減幅は+10又は-10ドーズ）で継続的に調節した。本剤の最高用量は350ドーズとした。セマグルチドは週1回0.25mgから開始し、4週間ごとに、週1回0.5mg及び1.0mgに増量した。

52週時の本剤の平均投与量（投与期間の最後の2週間における1週間あたりの平均投与量）は195.7ドーズ（用量範囲：10～350ドーズ）であった。

主要評価項目であるHbA1cのベースラインから52週までの変化量について、本剤のセマグルチドに対する優越性が検証された（ $p < 0.0001$ 、下表）。

	本剤群 (342例)	セマグルチド群 (341例)
HbA1c (%)		
ベースライン ^{a)}	8.07±0.76(342例)	7.93±0.73(341例)
52週時 ^{b)}	6.65±0.04(342例)	7.10±0.04(341例)
変化量 ^{b)}	-1.35±0.04(342例)	-0.90±0.04(341例)
セマグルチドとの群間差 [95%信頼区間] ^{c)}		-0.44 [-0.56; -0.33]

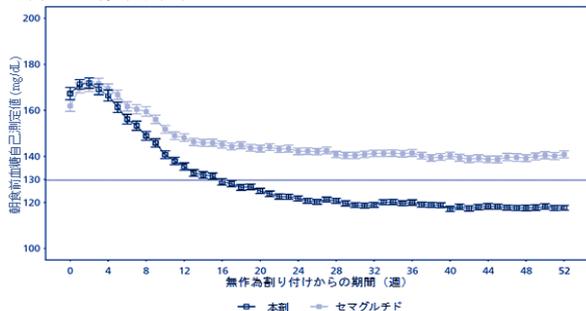
- a) 平均±標準偏差（評価例数）
 b) 最小二乗平均±標準偏差（評価例数）：多重補正法を用いて欠測値を補完後、共分散分析により推定
 c) 多重補正法を用いて欠測値を補完後、共分散分析により推定

他の主な副次評価項目等の結果を下表に示す。

	本剤群 (342 例)	セマグルチド群 (341 例)
HbA1c 7%未満の達成		
52 週時の達成割合 (%) ^{a)}	73.5(342例)	48.0(341例)
空腹時血糖値 (mg/dL)		
ベースライン ^{b)}	172.3±48.9(334例)	168.4±48.0(335例)
52 週時 ^{c)}	126±2.00(334例)	145±1.98(335例)
変化量 ^{c)}	-44.6±2.00(334例)	-25.4±1.98(335例)
体重 (kg)		
ベースライン ^{b)}	87.58±18.20(342例)	90.82±17.74(341例)
52 週時 ^{c)}	90.0±0.25(342例)	85.5±0.25(341例)
変化量 ^{c)}	0.84±0.25(342例)	-3.70±0.25(341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±標準偏差 (評価例数)
 c) 最小二乗平均±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

投与開始 0~52 週までの朝食前血糖自己測定値の推移 (平均±標準誤差)



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²⁵⁾。 [7.4 参照]

	本剤群 (341 例)	セマグルチド群 (340 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(0)	0(0)
レベル3又はレベル2の低血糖	0.04(3.5)	0.04(3.8)
レベル3又はレベル2の夜間低血糖	0.01(0.6)	0.01(0.6)

17.1.3 Basal インスリンによる治療を実施中の 2 型糖尿病患者を対象とした Basal-Bolus 療法との比較試験 (第 III 相国際共同試験)

Basal インスリン製剤による治療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 679 例を対象に無作為割り付けを行い、非盲検下で本剤の投与又は Basal-Bolus 療法を 52 週間実施した (本剤 : 340 例 (日本人 : 38 例)、Basal-Bolus 療法 : 328 例 (日本人 : 45 例))。本剤の週 1 回皮下投与又は Basal-Bolus 療法は経口糖尿病薬 (メトホルミン、SGLT2 阻害薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン薬及びこれらの薬剤のみを含有する市販の経口配合剤) の併用/非併用下で行った。Basal-Bolus 療法は、Basal インスリン (インスリン グラルギン 100 単位/mL) を 1 日 1 回及び Bolus インスリン (インスリン アスパルト) を 1 日 2~4 回、それぞれ皮下投与した。

本剤の開始用量は 40 ドーズとした。投与期間中、本剤の投与量は朝食前血糖自己測定値に基づき、1 週間に 1 回の頻度 (1 回の増減幅は+10 又は-10 ドーズ) で継続的に調節した。本剤の最高用量は 350 ドーズとした。インスリン グラルギン 100 単位/mL は、初回投与時には、割り付け前の Basal インスリン 1 日投与量に基づき、各国の添付文書に従った切替え用量とされ、以降は朝食前血糖自己測定値に基づき 1 週間に 1 回の頻度 (1 回の増減幅は+3 又は-3 単位) で継続的に調節した。インスリン アスパルトは、開始用量は食事毎に 4 単位とし、無作為割り付け後の 8 週間は安全性の理由により必要とされる場合を除いて投与量の調節は実施せず、以降は食前又は就寝前血糖自己測定値に基づき 3~4 日に 1 回の頻度 (1 回

の増減幅は+1 又は-1 単位) で継続的に調節した。Basal-Bolus 療法ではインスリン製剤の最高用量は設定しなかった。52 週時の平均投与量 (投与期間の最後の 2 週間における 1 週間あたりの平均投与量) は、本剤は 190.5 ドーズ (用量範囲 : 35~350 ドーズ)、Basal-Bolus 療法のインスリン グラルギン 100 単位/mL は 291.6 単位 (用量範囲 : 8~1240 単位) 及び Bolus インスリンも含めた総インスリン用量では 507.4 (用量範囲 : 48~2247 単位) であった。主要評価項目である HbA1c のベースラインから 52 週までの変化量について、本剤の Basal-Bolus 療法に対する非劣性が検証された (非劣性マージン : 0.3%、下表)。

	本剤群 (340 例)	Basal-Bolus 療法群 (339 例)
HbA1c (%)		
ベースライン ^{a)}	8.30±0.81(340例)	8.29±0.83(339例)
52 週時 ^{b)}	6.83±0.05(340例)	6.89±0.06(339例)
変化量 ^{c)}	-1.47±0.05(340例)	-1.40±0.06(339例)
Basal-Bolus 療法との群間差 [95%信頼区間] ^{c)}		-0.06 [-0.22; 0.09]

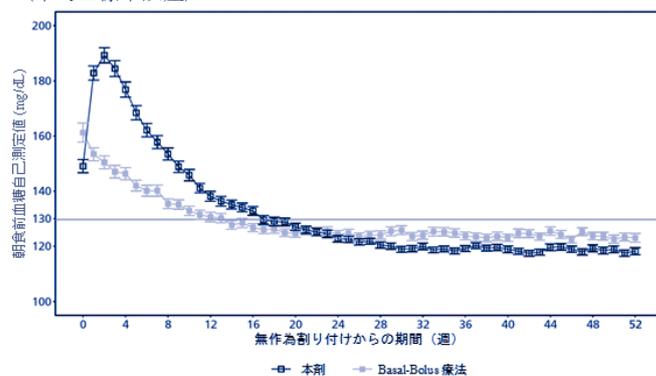
- a) 平均±標準偏差 (評価例数)
 b) 最小二乗平均±標準誤差 (評価例数) : 多重補完法を用いて欠測値を補完後、共分散分析により推定
 c) 多重補完法を用いて欠測値を補完後、共分散分析により推定

他の主な副次評価項目等の結果を下表に示す。

	本剤群 (340 例)	Basal-Bolus 療法群 (339 例)
HbA1c 7%未満の達成		
52 週時の達成割合 (%) ^{a)}	66.9(340例)	56.0(339例)
空腹時血糖値 (mg/dL)		
ベースライン ^{b)}	151.8±45.7(334例)	161.1±55.4(326例)
52 週時 ^{c)}	128±2.30(334例)	128±2.39(326例)
変化量 ^{c)}	-28.1±2.30(334例)	-28.4±2.39(326例)
血糖値の目標範囲内 (70-180 mg/dL) 時間 (time in range) (%)		
48 週~52 週 ^{c)}	68.6±1.09(340例)	66.4±1.11(339例)
体重 (kg)		
ベースライン ^{b)}	85.32±18.35(340例)	86.22±17.22(339例)
52 週時 ^{c)}	82.2±0.29(340例)	88.9±0.32(339例)
変化量 ^{c)}	-3.56±0.29(340例)	3.16±0.32(339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±標準偏差 (評価例数)
 c) 最小二乗平均±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

投与開始 0~52 週までの朝食前血糖自己測定値の推移 (平均±標準誤差)



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²⁶⁾。 [5.2、7.4 参照]

	本剤群 (340 例)	Basal-Bolus 療法群 (328 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(1.2)	0.01(1.2)
レベル3又はレベル2の低血糖	0.21(10.0)	2.23(58.5)
レベル3又はレベル2の夜間低血糖	0.05(3.5)	0.41(18.6)

18. 薬効薬理 18.1 作用機序

本剤は、血糖コントロールを改善する作用機序を有するイ

ンスリン イコデク及びセマグルチドの配合剤である。

(1) インスリン イコデク

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²⁷⁾。

(2) セマグルチド

セマグルチドはヒト GLP-1 アナログであり、内因性 GLP-1 が標的とする GLP-1 受容体と選択的に結合し、cAMP 放出量を増加させる GLP-1 受容体作動薬として作用する。セマグルチドはアルブミンと結合して代謝による分解の遅延及び腎クリアランスの低下を示すと考えられており、またアミノ酸置換により DPP-4 による分解に対して抵抗性を示すことにより、作用が持続する。

19. 有効成分に関する理化学的知見

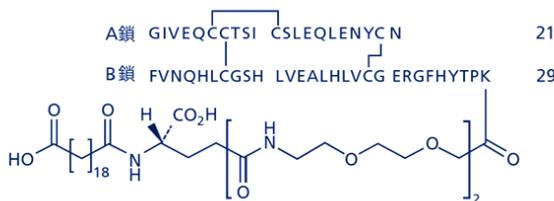
一般名：インスリン イコデク (遺伝子組換え) (JAN)

Insulin Icodec (Genetical Recombination) (JAN)

分子式：C₂₈₀H₄₃₅N₇₁O₈₇S₆

分子量：6,380.26

構造式：



性状：白色～ほぼ白色の粉末

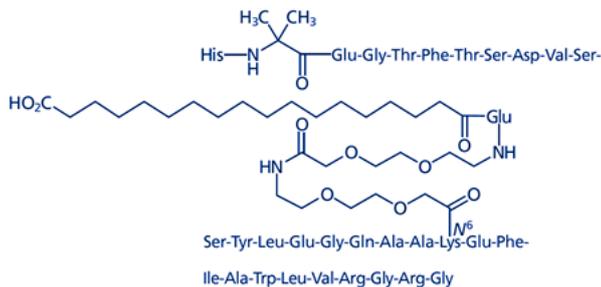
一般名：セマグルチド (遺伝子組換え) (JAN)

Semaglutide (Genetical Recombination) (JAN)

分子式：C₁₈₇H₂₉₁N₄₅O₃₉

分子量：4,113.58

構造式：



性状：白色～ほぼ白色の粉末

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

21. 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。

22. 包装

1mL×2本

23. 主要文献

- 社内資料：ラットを用いた受胎能及びEFD試験(2018年3月23日承認, オゼンピック皮下注2mg CTD2.6.6.6.1)
- 社内資料：ウサギを用いたEFD試験(2018年3月23日承認, オゼンピック皮下注2mg CTD2.6.6.6.2)
- 社内資料：カンクイザルを用いたEFD試験(2018年3月23日承認, オゼンピック皮下注2mg CTD2.6.6.6.3)
- 社内資料：カンクイザルを用いたEFD及びPPND試験(2018年3月23日承認, オゼンピック皮下注2mg CTD2.6.6.6.3)
- Herings RMC, et al.: Lancet. 1995; 345: 1195-8
- 社内資料：ラットを用いた104週間反復皮下投与がん原性試験(2018年3月23日承認, オゼンピック皮下注2mg CTD2.6.6.5)
- 社内資料：マウスを用いた104週間反復皮下投与がん原性試験(2018年3月23日承認, オゼンピック皮下注2mg CTD2.6.6.5)
- 社内資料：第1相臨床試験(NN1535-4359)(2026年2月19日承認, キーンズ配合注CTD2.7.2.3.2.1.1.1)
- 社内資料：薬物動態の特性(2026年2月19日承認, キーンズ配合注CTD2.7.2.3.2.6)
- 社内資料：マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト血漿を用いた *in vitro* タンパク質結合(2024年6月24日承認, アウイクリ注CTD2.6.4.4)
- 社内資料：血清アルブミン結合の置換(2024年6月24日承認, アウイクリ注CTD2.6.4.7)
- Marbury T.C., et al.: Clin Pharmacokinet. 2017; 56(11): 1381-90
- Jensen L., et al.: Diabetes Obes Metab. 2018; 20(4): 998-1005
- 社内資料：*In vitro* 代謝(2024年6月24日承認, アウイクリ注CTD2.6.4.5)
- Jensen L., et al.: Eur J Pharm Sci. 2017; 104: 31-41
- 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CTD2.7.2.3)
- 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CTD2.7.2.3)
- Jensen L., et al.: Diabetes Obes Metab. 2018; 20(4): 998-1005
- 社内資料：薬物動態の特性(2024年6月24日承認, アウイクリ注CTD2.7.2.3.2)
- 社内資料：薬物動態(2018年3月23日承認, オゼンピック皮下注2mg CTD2.7.2.3.1)
- Kapitza C., et al.: J Clin Pharmacol. 2015; 55(5): 497-504
- Hausner H., et al.: Clin Pharmacokinet. 2017; 56(11): 1391-401
- Blundell J., et al.: Diabetes Obes Metab. 2017; 19(9): 1242-51
- 社内資料：第3相臨床試験(NN1535-4591)(2026年2月19日承認, キーンズ配合注CTD2.7.3及びCTD2.7.4)
- 社内資料：第3相臨床試験(NN1535-4592)(2026年2月19日承認, キーンズ配合注CTD2.7.3及びCTD2.7.4)
- 社内資料：第3相臨床試験(NN1535-4593)(2026年2月19日承認, キーンズ配合注CTD2.7.3及びCTD2.7.4)
- Nishimura E, et al.: BMJ Open Diabetes Res Care. 2021; 9: e002301

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 カスタマーセンター
〒100-0005 東京都千代田区丸の内 2-1-1
Tel 0120-180363 (フリーダイヤル)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

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

キーンズ®、Kyrinsu®、フレックススタッツ®, FlexTouch®及びペンノードル®はNovo Nordisk A/Sの登録商標です。

