

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

Levemir® Injection Penfill®

本IFは、2021年11月改訂(第1版)の添付文書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。

IF 利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

(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に審査・検討している。

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

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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かにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインで

は、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。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	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6. RMPの概要	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名(命名法)又は本質	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力価	6
5. 混入する可能性のある夾雑物	6
6. 製剤の各種条件下における安定性	6
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	7
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	7
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	8
V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	9
4. 用法及び用量に関連する注意	10
5. 臨床成績	10
VI. 薬効薬理に関する項目	16
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	16
2. 薬理作用	16
VII. 薬物動態に関する項目	18
1. 血中濃度の推移	18
2. 薬物速度論的パラメータ	19
3. 母集団(ポピュレーション)解析	19
4. 吸収	19
5. 分布	20
6. 代謝	20
7. 排泄	20
8. トランスポーターに関する情報	21
9. 透析等による除去率	21
10. 特定の背景を有する患者	21
11. その他	21
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	22
1. 警告内容とその理由	22
2. 禁忌内容とその理由	22
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	22
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	22
5. 重要な基本的注意とその理由	22

6. 特定の背景を有する患者に関する注意	23
7. 相互作用	25
8. 副作用	31
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	34
10. 過量投与	34
11. 適用上の注意	34
12. その他の注意	35
IX. 非臨床試験に関する項目	37
1. 薬理試験	37
2. 毒性試験	38
X. 管理的事項に関する項目	40
1. 規制区分	40
2. 有効期間	40
3. 包装状態での貯法	40
4. 取扱い上の注意	40
5. 患者向け資材	40
6. 同一成分・同効薬	40
7. 国際誕生年月日	40
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	40
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	40
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	41
11. 再審査期間	41
12. 投薬期間制限に関する情報	41
13. 各種コード	41
14. 保険給付上の注意	41
X I. 文献	42
1. 引用文献	42
2. その他の参考文献	43
X II. 参考資料	44
1. 主な外国での発売状況	44
2. 海外における臨床支援情報	47
X III. 備考	52
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	52
2. その他の関連資料	52

略 語 表

略語	略語内容
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANOVA	Analysis of variance (分散分析)
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	アデノシン三リン酸
AUC	血中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index (体格指数)
B/T%	Bound/Total (%) (トレーサーに結合した抗体量を全トレーサーに対する割合で示した単位)
BUN	尿素窒素
CL/F	Apparent Clearance (見かけの総クリアランス)
C _{max}	最高血漿中濃度
CV	Coefficient of variance (変動係数)
CYP	Cytochrome P450 (チトクロムP450)
DPP-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
FAS	Full Analysis Set
FPG	Fasting plasma glucose (空腹時血糖)
GIR	Glucose infusion rate (グルコース注入率)
GLP-1	グルカゴン様ペプチド-1
γ-GTP	γ グルタミルトランスペプチダーゼ
HbA1c	Glycated haemoglobin A1c (ヘモグロビンA1c)
IGF-1	Insulin-like growth factor 1 (インスリン様成長因子-1)
JAN	日本医薬品一般の名称
旧改良製剤	現在市販されているレベミル®製剤の原薬とは、製法 (NN729-I)、回収工程及び精製工程が異なっている。初回承認製剤 (NN304) とは生産株 (発現プラスミド)、回収・精製工程が異なり、生物学的同等性試験 (EX1729-1784) 及び第III相臨床試験 (EX1729-1778) において、初回承認時製剤との生物学的同等性及び安全性/有効性の同質・同等性が示されている。
旧製法改良原薬	初回承認時製法 (MT748-II) の回収工程と精製工程を改良した製法 (MT748-III) で製造した原薬
LOCF	Last observation carried forward
MAO	モノアミン酸化酵素
NN304	2007年10月に承認されたMT748-II製法 (初回承認時製法) で製造された原薬を用いて製造されたインスリン デテムル製剤の治験成分記号。
NN729	2011年11月に承認されたNN729製法 (NN729-IV) で製造された原薬を用いて製造されたインスリン デテムル製剤の治験成分記号。NN304とは同じ宿主細胞に異なる発現プラスミドを導入した細胞を用いており、インスリン前駆体の構造が異なっている。また、回収・精製工程の一部を変更している。旧改良製剤とは品質特性における同質・同等性が示されている。
NPH	中間型インスリン
OGTT	経口ブドウ糖負荷試験
RMP	医薬品リスク管理計画
現行製剤	現在市販されているレベミル®製剤。原薬の製法において、発現プラスミド、回収工程及び精製工程が初回承認時製剤 (NN304) と異なっている。

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

糖尿病のインスリン補充療法において、BasalインスリンとしてはこれまでNPHヒトインスリン（中間型ヒトインスリン）が最も汎用されてきた。しかし、NPHヒトインスリンは懸濁製剤であり、注射前の攪拌・再懸濁が不十分であった場合、実際に投与されるインスリン量の変動する可能性があること、また、個体内および個体間における吸収の変動が大きいことが問題となっている。さらに、作用時間が比較的短く、投与後4～6時間に作用ピークを示すため、低血糖の発現を考慮すると、十分な血糖コントロールを得るために必要とされる量を投与するには1日あたりの投与回数を増やさなくてはならない場合があった。

従来のBasalインスリンのこれらの問題点から、再懸濁を必要とせず、安定した吸収が得られる溶解型のインスリン製剤で、さらに作用持続時間がNPHヒトインスリンよりも長いインスリン製剤の開発が望まれてきた。

そこで、デンマークのノボ ノルディスク社は、ヒトインスリンに脂肪酸鎖を付加し、血漿中のアルブミンとの結合を利用して作用の持続化を図ったインスリン デテミルを創薬し、持効型溶解インスリンアナログ製剤の開発に着手した。

海外では1996年7月に臨床試験が開始され、2003年11月にスイスで最初に製造販売が承認された。国内では、1996年8月より臨床試験を開始し、レベミル®注 フレックスペン®及びレベミル®注 ペンフィル®として2007年10月に承認され、同年12月に発売した。

2008年3月31日薬食審査発第0331001号・薬食安発第0331001号「インスリン製剤販売名命名の取扱いについて」に従い、販売名変更を申請し、同年9月承認された。

2009年2月、等張化剤として添加しているD-マンニトールを濃グリセリンに変更する一部変更が承認された。また、2009年2月にはレベミル®注 イノレット®が承認され、同年9月発売した。

その後、製造に用いるマスターセルバンク作成時のプラスミドの変更による原薬の物質生産性の向上及びマスターセルバンクを動物由来原料不含培地での製造によって安全性の向上を目的とした製造方法の変更を行った。当該原薬を用いて製造した製剤（NN729）と旧製法の製剤（NN304）の同等性/同質性が確認されたため、旧製法製剤の販売名を継承して製造販売承認申請し、2011年9月承認された。

2. 製品の治療学的特性

- ・1日1回投与により血糖降下作用がほぼ1日にわたり持続的な作用を示す。（「V. 5. (2) 3）1型糖尿病患者における作用持続時間」の項参照）

- ・投与ごとの血糖降下作用のばらつきが少なく、朝食前空腹時血糖値が安定する。（「V. 5. (2) 4）1型糖尿病患者における皮下注射後の血糖降下作用の個体内変動」の項参照）

- ・国内で実施した臨床試験（NN304-1476¹⁾、NN304-1477²⁾、NN304-1604³⁾）において、総症例498例中、本剤との関連性が疑われる副作用（臨床検査値異常を含む）が43例66件（発現症例率8.6%）認められた。このうち主なものは注射部位反応12例13件（発現症例率2.4%）、重篤な低血糖3例3件（発現症例率0.6%）であった（NN304承認時）。

なお、重大な副作用として低血糖、アナフィラキシーショックがあらわれることがある。

3. 製品の製剤学的特性

- ・インスリン注入器とのコンビネーション製品であるレベミル®注 フレックスペン®及びレベミル®注 イノレット®とカートリッジ製剤のレベミル®注 ペンフィル®がある。

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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当資料なし

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

レベミル[®]注 フレックスペン[®]

レベミル[®]注 イノレット[®]

レベミル[®]注 ペンフィル[®]

(2) 洋名

Levemir[®] Injection FlexPen[®]

Levemir[®] Injection InnoLet[®]

Levemir[®] Injection Penfill[®]

(3) 名称の由来

一定レベルに保つ“Level”と、ヒトインスリンB鎖29位のリジン残基にミリスチン酸(myristic (mir) acid)を結合したこととの合成語。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

インスリン デテミル (遺伝子組換え) (JAN)

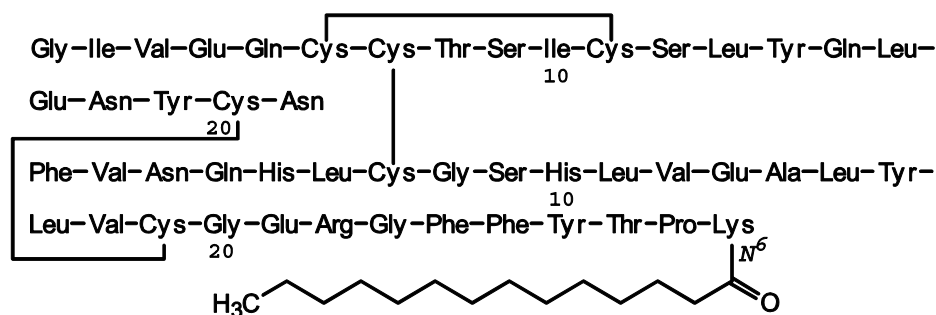
(2) 洋名(命名法)

Insulin Detemir (Genetical Recombination) (JAN)

(3) ステム

該当しない

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₂₆₇H₄₀₂N₆₄O₇₆S₆

分子量 : 5916.82

* 5. 化学名(命名法)又は本質

ヒトインスリン前駆体の化学合成遺伝子の発現によって組換え体中で産生されるヒトインスリン誘導体で、B鎖30位のトレオニン残基が欠損し、B鎖29位のリジン残基のεアミノ基をミリストイル化した50個のアミノ酸残基からなる修飾ポリペプチド

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号 : NN304、NN729

CAS登録番号 : 169148-63-4

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性粉末である。

(2) 溶解性

水 (pH 7.7) に対する溶解度は3500nmol/mL (25mg/mL相当) 以上である。

メタノールに溶けにくい。

エタノールにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

吸湿性が高い

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

等電点: 約5.1

* 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	-18±2℃、暗所	60ヵ月	高密度ポリエチレン容器 (気密)	規格の範囲内であった。
	-30±5℃、暗所	60ヵ月	高密度ポリエチレン容器 (気密)	規格の範囲内であった。
加速試験	25±2℃、暗所	12週間	高密度ポリエチレン容器 (気密)	高分子たん白質がわずかに増加したが規格の範囲内であった。
	5±3℃、暗所	12ヵ月	高密度ポリエチレン容器 (気密)	高分子たん白質がわずかに増加したが規格の範囲内であった。
苛酷試験	25℃、120万lx・hr	—	—	有効成分のピーク面積は、光によって82.3%に低下した。

試験項目: 性状、確認試験(ペプチドマッピング)、関連不純物、高分子たん白質、乾燥減量試験、比活性、含量及び生菌数

新製法及び旧改良製法原薬^(注)の安定性の比較

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	-18±2℃、暗所 (旧改良製法原薬)	60ヵ月	高密度ポリエチレン容器 (気密)	いずれも顕著な変化はなく規格の範囲内で、新旧製法の原薬は同等/同質であった。
	-20±5℃、暗所 (新製法原薬)	60ヵ月	高密度ポリエチレン容器 (気密)	
加速試験	25±2℃、暗所	12週間	高密度ポリエチレン容器 (気密)	高分子たん白質が経時的に増加したものの規格の範囲内で、新旧製法の原薬は同等/同質であった。

(注) 新製法 (NN729-IV) で製造された原薬: 現行レベミル®の原薬、旧改良製法原薬: MT748-IIIの製法で製造された原薬(略号表を参照のこと)

試験項目: 含量、関連不純物、高分子たん白質及び乾燥減量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

ペプチドマッピング法

＜HPLC条件＞

充填剤 : オクチルシリル化シリカゲル (5 μ m)

移動相 : 移動相A及びBを用いて、経時的に2つの移動相の混合比を変化させて濃度勾配溶出を行う。

移動相A : 水/硫酸アンモニウム緩衝液/アセトニトリル混液 (7:2:1)

移動相B : アセトニトリル/硫酸アンモニウム緩衝液/水混液 (3:1:1)

検 出 : 214nmの吸光度

定量法

HPLC法

充填剤 : ジメチルプチルジメチルシリル化シリカゲル (5 μ m)

移動相 : 移動相A及びBを用いて、経時的に2つの移動相の混合比を変化させて濃度勾配溶出を行う。

移動相A : pH2.5の硫酸アンモニウム緩衝液/アセトニトリル混液 (9:1)

移動相B : アセトニトリル/水混液 (3:2)

検 出 : 214nmの吸光度

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

レベミル®注 フレックスペン® レベミル®注 イノレット®	薬液をガラス製カートリッジに充填した注射剤で、複数回使用のペン型注入器とのコンビネーション製品(キット製品)である。
レベミル®注 ペンフィル®	溶液注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

製 剤	レベミル®注 フレックスペン®	レベミル®注 イノレット®	レベミル®注 ペンフィル®
規 格	1筒中 3mL(100単位/mL)300単位	1筒中 3mL(100単位/mL)300単位	1カートリッジ中 3mL(100単位/mL)300単位
外 観			
性 状	本剤は無色澄明の液体であり、濁りや微粒子を認めない。		
識 別	注入ボタン		カラー帯の色
	色:グリーン、刻み:なし 		グリーン

(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)

(4) 製剤の物性

製 剤	レベミル®注 フレックスペン®	レベミル®注 イノレット®	レベミル®注 ペンフィル®
pH	7.20～7.60		
浸透圧比 ^{注)}	0.8～1.1		

注) 生理食塩液に対する比

(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

		レベミル®注 フレックスペン® レベミル®注 イノレット®	レベミル®注 ペンフィル®
		1筒(3mL) 中	1カートリッジ(3mL) 中
有効成分	インスリン デテムル(遺伝子組換え)	300単位 ^{注1)}	300単位 ^{注1)}
添加剤	酢酸亜鉛	19.8 μ g ^{注2)}	19.8 μ g ^{注2)}
	フェノール	4.80mg ^{注3)}	4.80mg ^{注3)}
	濃グリセリン	48.0mg	48.0mg
	m-クレゾール	6.18mg	6.18mg
	リン酸水素二ナトリウム二水和物	2.67mg	2.67mg
	塩化ナトリウム	3.51mg	3.51mg
	塩酸	適量	適量
	水酸化ナトリウム	適量	適量

注1) 1単位は24nmolに相当。本剤の単位はインスリン デテムル単位であるが、インスリン デテムル1単位は、インスリン ヒト(遺伝子組換え)の1国際単位と同等である。

注2) 亜鉛含量として
原薬由来の亜鉛量と合わせた一製剤当たりの総亜鉛含量は、196.2 μ gである。

注3) 原薬由来のフェノール量と合わせた一製剤当たりの総フェノール含量は5.40mgである。

(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

本剤1mLあたりインスリン デテミル100単位を含有する。

1単位は24nmolに相当。本剤の単位はインスリン デテミル単位であるが、インスリン デテミル1単位は、ヒトインスリン(遺伝子組換え)の1国際単位と同等である。

5. 混入する可能性のある夾雑物

B3脱アミド体、高分子たん白質(二量体、多量体)など

※ 6. 製剤の各種条件下における安定性

初回承認時製法の原薬を用いて製造した製剤

試験	製剤	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	レベミル®注 ペンフィル®	5±3℃ 遮光	30ヵ月	密封容器	B3脱アミド体及び関連不純物にわずかな増加が認められたが規格内であった。
加速試験	レベミル®注 ペンフィル®	25±2℃ 遮光	12ヵ月	密封容器	高分子たん白質、B3脱アミド体及び関連不純物が増加した(高分子たん白質と関連不純物は12ヵ月、B3脱アミド体は6ヵ月で規格外となった)。
苛酷試験	レベミル®注 ペンフィル®	37±2℃ 遮光	3ヵ月	密封容器	高分子たん白質、B3脱アミド体及び関連不純物が増加した(高分子たん白質とB3脱アミド体、関連不純物は2ヵ月で規格外となった)。また、含量が減少し3ヵ月で1ロットが規格外となった。

試験項目: 性状、確認試験、含量、目的物質関連物質(B3脱アミド体等)、関連不純物、高分子たん白質(二量体、多量体)、pH、亜鉛、防腐剤の確認、フェノール、*m*-クレゾール、生物活性並びに長期保存試験では加えて凝固点降下、不溶性微粒子試験、無菌試験及びエンドトキシン試験

新製法及び旧改良製法の原薬を用いて製造した製剤^{注)}の安定性の比較

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5±3℃、遮光	30ヵ月	密封容器	旧改良製法と新製法の原薬を用いて製造した製剤は同等であった。
加速試験	25±2℃、遮光	12ヵ月	密封容器	旧改良製法と新製法の原薬を用いて製造した製剤は同等であった。
苛酷試験	37±2℃、遮光	3ヵ月	密封容器	旧改良製法と新製法の原薬を用いて製造した製剤は同等であった。

注) 新製法(NN729-IV)で製造された原薬を用いた製剤: 現行レベミル®製剤、旧改良製法原薬を用いて製造した製剤: 旧改良製法(MT784-III)の原薬(略語表を参照のこと)を用いて製造した製剤

試験項目: 性状、含量、目的物質関連物質(脱アミド体)、関連不純物、高分子たん白質、pH、亜鉛、フェノール、*m*-クレゾール並びに長期保存試験では加えて凝固点降下、不溶性微粒子試験、無菌試験及びエンドトキシン試験

使用時の安定性

使用時を想定し、製品に対して保存期間中、一定の時間毎に針刺しと回転を行ったもの(検体)、及びこれらの操作を行わなかったもの(対照試料)について、表に示す条件で保存し、化学分析(定量、関連不純物、B3脱アミド体、高分子たん白質及び防腐剤の量等)及び防腐剤の保存効力試験を行った。

製 剤	保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結 果
レベミル®注 ペンフィル®	30±2℃、遮光	42日	密封容器	化学分析	検体は対照試料と同等であり安定であった。
				防腐剤の保存	効力適合

使用開始後の冷蔵庫保管を想定し、5±3℃で保存した製品について、以下の条件下で、一定時間毎に30±2℃(遮光)に置いた後、カートリッジの反転及びゴム栓の針刺しを行い、試験を実施した。また、米国薬局方及び欧州薬局方に従って、防腐剤の有効性試験を実施した。

製 剤	保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結 果
レベミル®注 フレックスペン®	5±3℃、遮光	42日	密封容器	性状 不純物 定量 等	全ての結果が使用時の安定性試験の評価基準に適合した。
				注入量精度	全ての結果が使用時の安定性試験の評価基準に適合した。
				防腐剤の有効性	適合

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

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

製 剤	包 装
レベミル®注 フレックスペン®	1筒 3mL : 2本
レベミル®注 イノレット®	1筒 3mL : 2本
レベミル®注 ペンフィル®	1カートリッジ 3mL : 2本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

〈レベミル®注 フレックスペン®〉

カートリッジ	シリンダ	ガラス
	ゴム栓	ブロモブチルゴム、ポリイソブレンゴム
	プランジャー(ゴムピストン)	ブロモブチルゴム
	キャップ	アルミニウム
注入器	本体	ポリプロピレン、ポリオキシメチレン
	キャップ	

〈レベミル®注 イノレット®〉

カートリッジ	シリンダ	ガラス
	ゴム栓	ブロモブチルゴム、ポリイソブレンゴム
	プランジャー（ゴムピストン）	ブロモブチルゴム
	キャップ	アルミニウム
注入器	本体	ポリプロピレン、ポリオキシメチレン
	キャップ	

〈レベミル®注 ペンフィル®〉

シリンダ	ガラス
ゴム栓	ブロモブチルゴム、ポリイソブレンゴム
プランジャー（ゴムピストン）	ブロモブチルゴム
キャップ	アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

インスリン療法が適応となる糖尿病

* 2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

2型糖尿病患者においては、急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行っただ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、運動療法が治療の基本であり、糖尿病用薬共通の注意事項として注意喚起している。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

製 剤	用法及び用量
レベミル [®] 注 フレックスペン [®]	通常、成人では、初期は1日1回4～20単位を皮下注射する。注射時刻は夕食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。他のインスリン製剤との併用において、投与回数を1日2回にする場合は朝食前及び夕食前、又は朝食前及び就寝前に投与する。投与量は患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減する。なお、他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常1日4～80単位である。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。
レベミル [®] 注 イノレット [®]	
レベミル [®] 注 ペンフィル [®]	通常、成人では、初期は1日1回4～20単位を専用のインスリン注入器を用いて皮下注射する。注射時刻は夕食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。他のインスリン製剤との併用において、投与回数を1日2回にする場合は朝食前及び夕食前、又は朝食前及び就寝前に投与する。投与量は患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減する。なお、他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常1日4～80単位である。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。

* (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤は主にBasal-Bolus療法におけるBasalインスリンとして用いられることから、初期用量及び維持量は、Basal-Bolus療法による治療を12週間以上受けている1型及び2型糖尿病患者を対象に実施されたNN304-1476試験¹⁾の対照としたNPHヒトインスリンの承認用量を参考に、当該試験で投与されたインスリン量をもとに設定した。

投与時期については、NN304-1476試験¹⁾では、1日1回投与の場合は就寝前、1日2回投与の場合は朝食前及び就寝前と設定された。承認されているNPHヒトインスリンは朝食前(ときに回数を増やすことも可能)投与であるが、Basal-Bolus療法では夕食前投与又は就寝前にされることが多い。したがって、本剤においてもNPHヒトインスリンと同様にBasal-Bolus療法において1日1回投与する際には、夕食前又は就寝前に投与することが適切であると考えた。夕食前投与については臨床試験において検討していないが、本剤の効果持続時間はNPHヒトインスリンより長いことから、夕食前投与においても本剤の特徴を損なうことなく、NPHヒトインスリンと同様に用いることが可能と推定された。また、海外臨床試験(NN304-1447)⁴⁾において、1型糖尿病患者に本剤の朝食前及び夕食前、又は朝食前及び就寝前、あるいはNPHヒトインスリンの朝食前及び就寝前の1日2回投与とインスリンアスパルトの毎食前投与による16週間のBasal-Bolus療法を行い、血糖コントロールと安全性を比較した。その結果、投与後16週間のHbA1c値、有害事象発現率、低血糖及び夜間低血糖発現率は3群間で同程度であった。

以上より、本剤を1日1回投与する際は夕食前又は就寝前投与、1日2回投与する場合は朝食前及び夕食前、又は朝食前及び就寝前と設定した。

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、本剤の作用持続時間、1mLあたりのインスリン含有単位と患者の病状に留意し、患者の病状が本剤の製剤的特徴に適する場合に投与すること。
- 7.2 糖尿病性昏睡、急性感染症、手術等緊急の場合は、本剤のみで処置することは適当でなく、速効型インスリン製剤を使用すること。
- 7.3 中間型又は持効型インスリン製剤から本剤に変更する場合は、以下を参考に本剤の投与を開始し、その後の患者の状態に応じて用量を増減するなど、本剤の作用特性を考慮の上慎重に行うこと。小児への投与にあたっても同様とすること。[16.1参照]
- 7.3.1 国内の臨床試験では、中間型インスリン製剤から本剤に変更する際、前治療の70%用量より開始したが、試験終了時の用量は前治療と同様であった。
- 7.3.2 他の持効型インスリン製剤から本剤へ切り替えた国内での使用経験はない。
- 7.3.3 投与回数及び投与時期は、原則として前治療と同じ用法で切り替えること。
- 7.3.4 本剤への変更により本剤及び併用している超速効型又は速効型インスリン製剤の用量の調整が必要になることがある。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヵ月間必要になることがある。
- 7.4 経口糖尿病薬から本剤に変更する場合及び経口糖尿病薬と併用する場合：
- 7.4.1 投与にあたっては低用量から開始するなど、本剤の作用特性を考慮の上慎重に行うこと。
- 7.4.2 経口糖尿病薬と併用する場合は、経口糖尿病薬の投与量及び投与スケジュールの調整が必要となることがある。

* (解説)

- 7.1 インスリン製剤には、濃度、効果発現時間や持続時間、剤形の異なるいろいろな種類のものがあり、製剤の変更により用量を調節する必要が生じることがある。製剤の切り替え当初は注意深く観察を行うこと。
- 7.3 「VII. 1. (2) 1) 健康人における皮下注射後の血中濃度プロファイル (NN304-1340)」の項を参照のこと。
- 7.3.1 前治療のBasalインスリンから本剤へ切り替える際の用量は、NN304-1476試験¹⁾では安全性への配慮から前治療Basalインスリン (NPHヒトインスリン) の70%とされた (「V. 5. (4) 1) ① Basal-Bolus療法 (1型及び2型糖尿病患者) 試験 (NN304-1476)」の項を参照)。患者の状態に応じて前治療インスリンの70%程度を目安に切り替えるよう注意喚起のために設定した。

5. 臨床成績

* (1) 臨床データパッケージ

1) 初回承認時 (2007年12月)

試験の種類	試験番号	対象	評価/参考資料	概要
第1相	NN304-1340	日本人健康成人男女 20例 外国人健康成人男女 16例	評価	本剤3用量の漸増単回投与薬物動態検討非盲検試験
第1相	NN304-1410	日本人健康成人男女 14例 外国人健康成人男女 14例	評価	グルコースクランプ施行下、本剤及びNPHヒトインスリン単回投与後の薬力学的作用及び薬物動態の検討のための無作為化非盲検2×2期交叉比較試験
第1相	NN304-1438	日本人健康成人男女 40例	評価	グルコースクランプ施行下、本剤及びインスリン グラルギン単回投与後の薬力学的作用及び薬物動態の被験者内変動及び被験者間変動の無作為化二重盲検並行群間比較試験
第1相	NN304-1475	日本人成人1型糖尿病患者 23例	評価	グルコースクランプ施行下、本剤及びNPHヒトインスリン単回投与後の薬力学的作用及び薬物動態の検討のための無作為化非盲検2×2期交叉比較試験
第1相	NN304/DCD/003/J	日本人健康成人男性 12例	評価	単回投与後の安全性、薬物動態及び薬理作用検討のための無作為化非盲検試験 (600nmol/mL製剤) ^{注)}
第1相	NN304/DCD/007/J	日本人健康成人男性 18例	評価	5日間反復投与後の安全性、薬物動態及び薬理作用検討のためのプラセボ対照単盲検試験 (600nmol/mL製剤) ^{注)}

試験の種類	試験番号	対象	評価/参考資料	概要
臨床薬理	NN304-1338	外国人1型糖尿病患者 12例	参考	グルコースクランプ施行下、本剤及びNPHヒトインスリン単回投与後の薬力学的作用及び薬物動態の検討のための交叉比較試験
臨床薬理	NN304-1450	外国人1型糖尿病患者 52例	参考	グルコースクランプ施行下、本剤、NPHヒトインスリン及びインスリン グラルギン単回投与後の薬力学的作用及び薬物動態の被験者内変動の無作為化二重盲検並行群間比較試験
臨床薬理	NN304-1451	外国人健康成人 28例	参考	本剤を腹部、大腿部又は上腕三角筋部に単回投与、及び本剤を単回静脈内投与し、注射部位の相違による皮下投与後の吸収の程度及びバイオアベイラビリティを交叉比較法で検討
第3相	NN304-1476	Basal-Bolus療法を行っている日本人1型糖尿病患者 294例及び2型糖尿病患者 102例	評価	本剤の有効性及び安全性を検討するためのNPHヒトインスリンを対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験
第3相	NN304-1477	経口血糖降下剤で効果不十分な日本人2型糖尿病患者 363例	評価	本剤の有効性及び安全性を検討するためのNPHヒトインスリンを対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験
第3相	NN304-1604	Basal-Bolus療法を行っている日本人小児1型糖尿病患者 83例	評価	本剤の安全性を検討するためのNPHヒトインスリンを対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験
第3相	NN304-1447	Basal-Bolus療法を行っている外国人1型糖尿病患者 400例	参考	本剤の朝食前及び夕食前、又は朝食前及び就寝前投与の有効性及び安全性をNPHヒトインスリンの朝食前及び就寝前投与を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験

注) 市販製剤は2400 nmol/mL

2) 現行製剤承認時(2011年9月)

試験の種類	試験番号	対象	評価/参考資料	概要
第1相	EX1729-1784	外国人健康成人男女 37例	評価	旧改良製剤 ^{注)} と初回承認製剤との生物学的同等性を検証するための無作為化二重盲検2剤2期クロスオーバー試験
第3相	EX1729-1778	Basal-Bolus療法で治療中の外国人1型糖尿病患者 330例	評価	旧改良製剤 ^{注)} と初回承認製剤の安全性及び有効性を比較検討のための無作為化二重盲検並行群間比較試験

注) 初回承認製剤(NN304)とは生産株(発現プラスミド)、回収・精製工程が異なっている。(略語表を参照のこと)

(2) 臨床薬理試験

1) 健康成人対象単回投与試験(NN304-1340)⁵⁾

日本人健康成人男女20例及び外国人健康成人男女16例を対象に、絶食下本剤3用量(0.1875, 0.375, 0.75単位/kg)の1用量ずつを単回皮下(大腿部)投与し、薬物動態と安全性を漸増法にて検討した。

日本人では12例に有害事象(臨床検査値異常変動を含む)が認められたが、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。因果関係を否定できない有害事象(副作用)は、2例(0.1875単位/kg群1例、0.75単位/kg群1例)であった。低血糖症状は、日本人7例20件(0.1875単位/kg群1例1件、0.375単位/kg群2例3件及び0.75単位/kg群6例16件)に認められ、用量増加に伴い発現頻度は増加した。その他、バイタルサイン、心電図及び臨床検査値については、臨床的に問題となる所見は認められなかった。薬物動態については、「Ⅶ. 1. (2) 1) 健康日本人における皮下注射後の血中濃度プロファイル(NN304-1340)」の項を参照のこと。

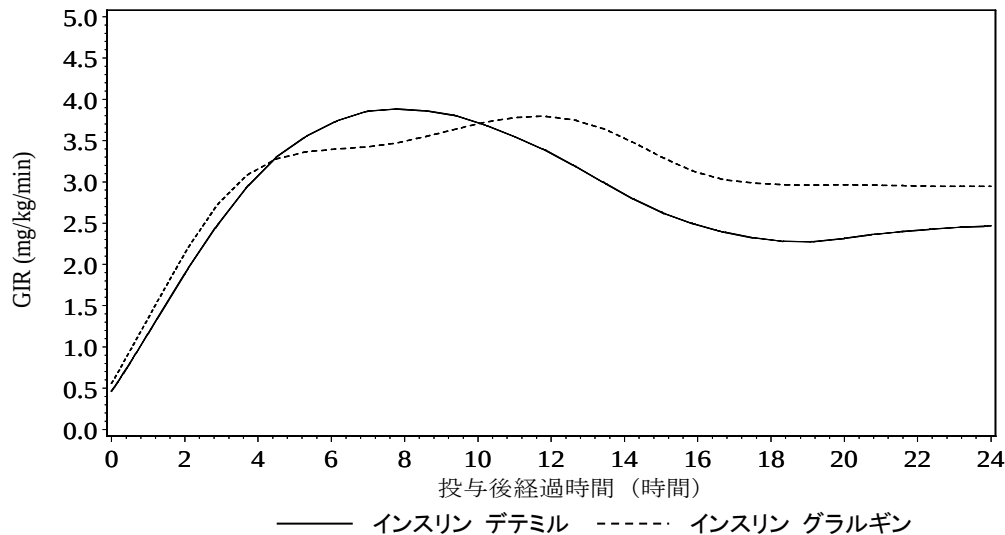
2) 皮下注射後のグルコース注入率(GIR)プロファイル

①健康成人対象試験 (NN304-1438)⁶⁾

日本人健康成人男女各20例に本剤又はインスリン グラルギン0.4単位/kgを大腿部に単回皮下投与し、24時間正常血糖クランプ法により本剤の薬力学的作用を検討した。

本剤群4例、インスリン グラルギン群1例に有害事象(臨床検査値異常変動を含む)が認められたが、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。副作用は、本剤群3例(紅斑/注射部位反応、頭痛/悪心、頭痛各1例)、インスリン グラルギン群1例(頭痛)が認められた。その他、バイタルサイン、心電図及び臨床検査値については、臨床的に問題となる所見は認められなかった。

本剤に対するGIRは緩徐に増加し、24時間後においても持続していた。

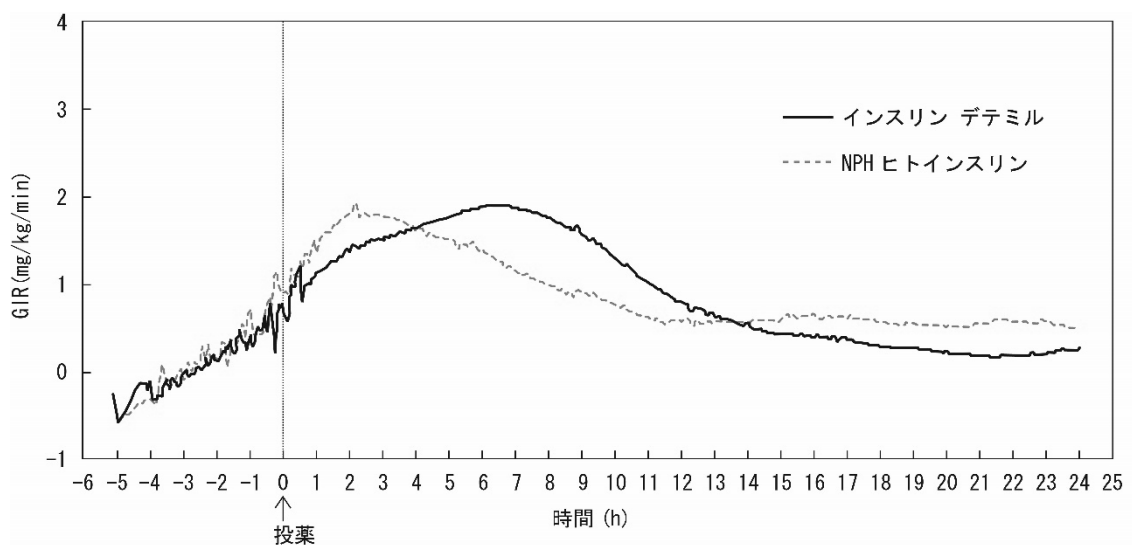


②1型糖尿病患者対象試験 (NN304-1475)⁷⁾

日本人1型糖尿病患者23例に本剤及びNPHヒトインスリン0.3単位/kgを4～28日間の休薬期間において、腹部に単回皮下投与した。

有害事象(臨床検査値異常変動を含む)は、本剤投与時に1例(鼻咽頭炎)認められたが、因果関係は否定された。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。その他、バイタルサイン、心電図及び臨床検査値については、問題となる所見は認められなかった。

投与後0-24時間のGIR曲線下面積及び最大GIRに両剤で有意差はなかったが、本剤投与後の最大GIR到達時間は中央値で約6.8時間とNPHヒトインスリン投与時(約2.9時間)に比して有意に遅く、より緩徐な血糖降下作用プロファイルが認められた。



インスリン デテミル及びNPH ヒトインスリン単回投与後の24時間平均GIRプロファイル(スムージング実施後)

上図において、投与後約14時間目以降の平均GIRは、インスリン デテミル投与後よりNPHヒトインスリン投与後の方が高値に推移している。しかしながら、症例ごとのGIR推移を見ると、GIRが一旦上昇、低下した後、クランプ後半で再び上

昇する事例が、特にNPHヒトインスリン投与後に集中して数例みられており、これが平均プロファイルに影響したものと思われる。

3) 1型糖尿病患者における作用持続時間 (NN304-1338)⁸⁾

外国人1型糖尿病患者12例を対象に本剤0.4単位/kgを大腿部に単回皮下投与したとき、本剤投与後の作用開始時間は平均約1.6時間、被験者ごとの作用消失時間は約14～24時間以上であり、5例(約42%)においては24時間目でも作用が持続していた。

4) 1型糖尿病患者における皮下注射後の血糖降下作用の個体内変動 (NN304-1450)⁹⁾

外国人1型糖尿病患者52例に本剤、NPHヒトインスリン及びインスリン グラルギンのいずれか0.4単位/kgを計4回の投薬日ごとに大腿部に単回皮下投与し、GIRを測定した。投与後0-12時間のGIR曲線下面積、投与後0-24時間のGIR曲線下面積、投与後2-24時間GIR曲線下面積、最大GIRの各項目について個体内変動係数(CV%)を薬剤間で比較した。いずれの項目ともNPHヒトインスリン及びインスリン グラルギンに比べて本剤投与後のCV%は有意に小さく、本剤の投与ごとの血糖降下作用のばらつきが小さいことが示された。

薬力学的パラメータの個体内変動

	変動係数(CV%)		
	インスリン デテミル投与群 (n=18)	NPHヒトインスリン投与群 (n=17)	インスリン グラルギン投与群 (n=16)
AUC _{GIR,0-12h}	27	59*	46*
AUC _{GIR,0-24h}	27	68*	48*
AUC _{GIR,2-24h}	27	77*	66*
GIR _{max}	23	46*	36*

*: p<0.001 vs インスリン デテミル投与群

分散分析モデル

(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 Basal-Bolus療法(1型及び2型糖尿病患者)試験 (NN304-1476)¹⁾

Basal-Bolus療法を実施中の日本人1型糖尿病患者294例(本剤群196例、NPHヒトインスリン投与群98例)及び2型糖尿病患者102例(本剤群67例、NPHヒトインスリン投与群35例)を対象とし、48週投与試験を行った。本剤及びNPHヒトインスリンの投与回数と投与時期は前治療期のBasalインスリンと同じ(1日1回就寝前又は1日2回朝食前及び就寝前に投与)とした。本剤の開始用量は前治療期のBasalインスリンの70%としたが、試験終了時の用量は前治療と同程度であった。1型糖尿病患者において、本剤はHbA1cを指標とした血糖コントロールに関し、NPHヒトインスリンと非劣性であることが検証された。また、投与終了時の空腹時血糖(FPG)は本剤投与群で有意に低かった。症例数が少なかったが、2型糖尿病患者においても、1型糖尿病患者と同様の結果が得られた。FPGの個体内変動(7日間自己測定による血糖値のSD)は、1型及び2型糖尿病患者いずれにおいても、本剤投与群でNPHヒトインスリン投与群に比べ有意に小さかった。本剤投与群で特異抗体上昇がみられたが、HbA1cの悪化を伴わなかった。夜間低血糖の相対リスクは本剤投与群で低い傾向がみられた。投与終了時の体重は本剤投与群で低く、1型糖尿病患者においては群間に統計学的な有意差が認められた。有害事象及びその他の安全性プロファイルは、1型及び2型糖尿病患者ともに、両投与群で同様であった。

1型糖尿病患者における結果

評価項目	本剤			NPHヒトインスリン			群差及び 95%信頼区間 ^{注1)}
	n	開始時	終了時	n	開始時	終了時	
HbA1c [§] (%)	195	7.80	7.73	98	7.82	7.70	0.03[-0.14;0.21]
FPG (mg/dL)	182	170.02	145.66	89	176.05	158.62	-10.53[-19.81;-1.25]*
体重 (kg)	196	58.49	58.35	98	60.33	61.18	-0.92[-1.51;-0.33]**

注1) 分散分析による解析

§: 文献記載のJDS値からの換算値⁵³⁾

** : p<0.01, * : p<0.05

② 経口血糖降下剤にて治療中の2型糖尿病患者試験 (NN304-1477)²⁾

経口血糖降下剤にて治療中の日本人2型糖尿病患者363例(本剤群180例、NPHヒトインスリン投与群183例)を対象とし、36週投与試験を行った。経口血糖降下剤との併用により、本剤及びNPHヒトインスリンを1日1回就寝前に投与した。本剤はHbA1cを指標とした血糖コントロールに関し、NPHヒトインスリンと非劣性であることが検証された。FPGは両投与

群で約40mg/dL低下し、投与終了時のFPGは両群間で同程度であった。本剤投与群で特異抗体及び交叉抗体の上昇がみられたが、HbA1cの悪化を伴わなかった。24時間の低血糖及び夜間低血糖の相対リスクは本剤投与群で低い傾向がみられた。体重は両投与群でやや増加したが、本剤投与群で有意に低かった。有害事象及びその他の安全性プロファイルは両投与群で同様であった。

評価項目	本剤			NPHヒトインスリン			群差及び 95%信頼区間 ^{注2)}
	n	開始時	終了時	n	開始時	終了時	
HbA1c [§] (%)	180	8.70	8.10	183	8.72	8.05	0.07[-0.07;0.21]
FPG (mg/dL)	175	160.24	118.36	179	159.91	116.44	2.06[-3.95;8.07]
体重 (kg)	180	61.19	61.97	183	59.95	61.13	-0.38[-0.74;-0.02]*

注2) 分散分析による解析 * : p < 0.05

§ : 文献記載のJDS値からの換算値⁵³⁾

2) 安全性試験

① 小児1型糖尿病患者 (Basal-Bolus療法) 試験 (NN304-1604)³⁾

Basal-Bolus療法を実施中の日本人小児 (7～17歳) 1型糖尿病患者83例 (本剤群56例、NPHヒトインスリン投与群27例、本剤群の1例はGCP不遵守で解析から除外) を対象とし、24週投与試験を行った。本剤及びNPHヒトインスリンの投与回数と投与時期は前治療期のBasalインスリンと同じ (1日1回就寝前又は1日2回朝食前及び就寝前に投与) とした。本剤の開始用量は前治療期のBasalインスリンの70%とした。

投与終了時のHbA1cは両投与群ともやや上昇した。投与終了時のFPGは統計学的な有意差はなかったが、本剤投与群で低かった。低血糖の相対リスクは24時間及び夜間とも、両投与群で同程度であった。投与終了時のBMIは統計学的な有意差はなかったが、本剤投与群で低かった。

評価項目	本剤			NPHヒトインスリン			群差及び 95%信頼区間 ^{注3)}
	n	開始時	終了時	n	開始時	終了時	
HbA1c [§] (%)	55	7.61	7.94	27	7.94	8.07	0.10[-0.24;0.45]
FPG (mg/dL)	50	171.20	144.16	25	165.47	162.98	-20.34[-46.31;5.64]
BMI (kg/m ²)	55	20.5	20.9	27	21.0	21.7	-0.32[-0.71;0.08]

注3) 分散分析による解析

§ : 文献記載のJDS値からの換算値⁵³⁾

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、本剤群83.6% (46/55例)、NPH群85.2% (23/27例) に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群3例 (低血糖症2例、糖尿病性ケトアシドーシス1例)、NPH群1例 (糖尿病性ケトアシドーシス) に認められ、本剤群で認められた低血糖症1例 (重度) 以外は全て因果関係が否定されている。副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は、本剤群9.1% (5/55例)、NPH群3.7% (1/27例) に認められた。低血糖及び夜間低血糖の投与開始初期 (0～6週) 及び維持期 (6～24週) の発現頻度は、いずれも両群で同様であった。

② 1型糖尿病患者 (Basal-Bolus療法) 試験 (EX1729-1778)¹⁰⁾

Basal-Bolus療法を実施中の外国人1型糖尿病患者330例 (旧改良製剤^{注)} 群166例、初回承認製剤群164例) を対象とし、52週投与の無作為化二重盲検並行群間比較試験を行った。旧改良製剤又は初回承認製剤の投与回数と投与時期は前治療期のBasalインスリンと同じ (1日1回の場合は変更せず1日1回、1日2回以上では1日2回投与) とした。

安全性について、主要評価項目としたベースラインから投与後52週までのインスリン デテミル-ヒトインスリン交叉抗体価 (以下、「交叉抗体価」) の変化量、副次評価項目とされたベースラインから投与後52週までのインスリン デテミル特異抗体価及び総インスリン抗体価 (インスリン デテミル特異抗体価及び交叉抗体価の和) の変化量は、下表のとおりであった。

注) 初回承認製剤 (NN304) とは生産株 (発現プラスミド)、回収・精製工程が異なっている。(略語表を参照のこと)

インスリン抗体価(B/T%)の変化量(FAS集団、LOCF)

	旧改良製剤群		初回承認製剤群		群間差 ^{b)} (旧改良製剤群 /初回承認製剤群)
	N ^{a)}		N ^{a)}		
交叉抗体価					
ベースラインの抗体価	153	18.1±17.82	158	16.2±17.36	—
ベースラインから 投与後52週までの変化量 ^{b)}	152	8.819[6.398, 11.241]	158	8.071[5.689, 10.452]	0.749[-2.542, 4.039]
インスリン デテミル特異抗体価					
ベースラインの抗体価	151	4.8±2.43	151	4.5±2.39	—
ベースラインから 投与後52週までの変化量 ^{b)}	150	0.477[0.000, 0.955]	150	0.927[0.450, 1.405]	-0.450[-1.103, 0.203]
総インスリン抗体価					
ベースラインの抗体価	148	22.9±18.79	151	20.1±17.74	—
ベースラインから 投与後52週までの変化量 ^{b)}	147	9.615[7.034, 12.196]	150	9.154[6.596, 11.711]	0.462[-3.057, 3.980]

平均値±標準偏差

a) ベースライン、投与後52週の有効なデータが得られなかった症例が解析から除外された。

b) 投与群、インスリン デテミルによる前治療の有無及び国を固定効果として、ベースライン値を共変量として含めたANOVAモデルにより算出した最小二乗平均値[95%信頼区間]%

有効性について、副次評価項目とされたFASにおけるベースライン(0週時)から投与後52週あるいは投与終了時までのHbA1c変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は、旧改良製剤群-0.11±0.07%及び初回承認製剤群-0.08±0.07%であり、群間差と95%信頼区間は-0.03%[-0.21, 0.15]であった。また、ベースラインから投与後52週あるいは投与終了時までの空腹時血糖の変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は、旧改良製剤群-0.36±5.4mg/dL及び初回承認製剤群1.26±5.4mg/dL、群間差と95%信頼区間は-1.80mg/dL[-16.02, 12.60]であった。

(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

特定使用成績調査

レベミル®注 ペンフィル®、同注 フレックスペン®、同注 イノレット®について、インスリン依存状態の1型糖尿病患者又は2型糖尿病患者を対象とし、日常診察でレベミル®注を使用したときの重篤な副作用の発現率を評価することを目的に、国内541施設から3498例の症例が収集された。

<安全性>

収集された3498例から、計101例(初診以降来院のない症例23例、本剤未使用8例、調査票記載不備70例)を除外した3397例が解析対象とされた。副作用発現症例率は14.4%(490/3397例)であった。発現した主な副作用は、低血糖399件、グリコヘモグロビン増加17件、コントロール不良の糖尿病10件、高血糖9件、血中ブドウ糖増加6件、低血糖昏睡2件、血中ブドウ糖変動2件であった。

<有効性>

安全性解析対象症例から計416例(評価不能例)を除いた2981例が解析対象とされた。

本調査の有効性の評価は、最終観察週において主治医が「期待通りの血糖値コントロールができた」、「期待通りの血糖コントロールができなかった」、「判定不能」の2段階3区分で評価され、「期待通りの血糖値コントロールができた」を有効例として、その症例比率が有効率とされた。

52週時において有効率は55.5%(1449/2609例)であった。病型別では1型糖尿病で58.4%(243/416例)、2型糖尿病で54.7%(1180/2158例)であった。また、「期待通りの血糖コントロールができなかった」と評価された症例の理由について、52週時において「コンプライアンス不良」は11.7%(162例)、「食事もしくは運動療法不十分」は61.9%(856例)、「Titration targetに達していない」は20.3%(281例)、「その他」は6.0%(83例)であった。

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は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹¹⁾

インスリン デテミルは、ヒトインスリンB鎖29位のリジンにC₁₄脂肪酸側鎖を結合させ、アルブミンと親和性を示すように設計されたインスリンアナログである。この脂肪酸側鎖が、インスリン デテミル六量体間の自己会合を促す¹²⁾ことと、皮下注射部位においてアルブミンと結合する¹³⁾ことから、投与部位からの吸収は緩徐となる。また、血中においては、インスリン デテミルの98%以上がアルブミンと結合し平衡状態となるため、組織への拡散及び毛細血管壁の透過が可能な非結合型インスリン デテミルの濃度は低く保たれ、インスリン デテミルの末梢の標的組織への分布は緩徐である。これらのメカニズムにより、インスリン デテミルはヒトにおいてNPHヒトインスリンと比較し緩徐な薬物動態及び代謝作用を示す¹⁴⁾。

インスリン デテミルは血中に移行後、インスリンレセプターに結合し¹⁵⁾インスリンで認められる次の作用により血糖降下作用を発現する。

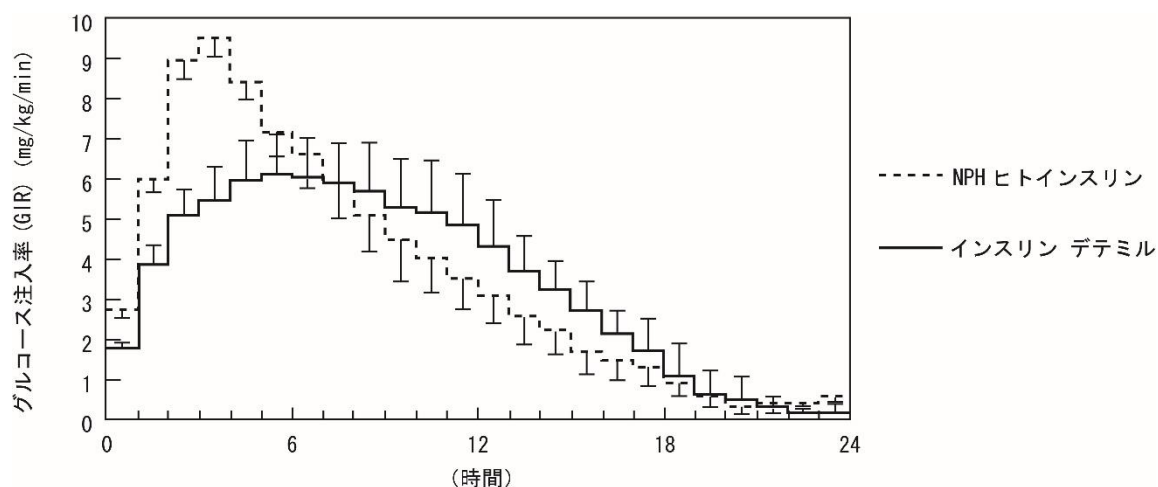
- (1) 筋肉・脂肪組織における糖の取込み促進
- (2) 肝臓における糖新生の抑制
- (3) 肝臓・筋肉におけるグリコーゲン合成の促進
- (4) 肝臓における解糖系の促進
- (5) 脂肪組織における脂肪合成促進

(2) 薬効を裏付ける試験成績¹⁶⁾

1) 糖代謝作用

<ブタクランプ試験>

正常ブタにインスリン デテミル又はNPHヒトインスリンを216nmol皮下投与し、正常血糖を24時間維持できるようグルコースを静脈内へ持続注入し、グルコース注入量を測定した結果、インスリン デテミル投与後24時間のGIRはNPHヒトインスリンと同様であるが、最大GIRは低いことが示された。

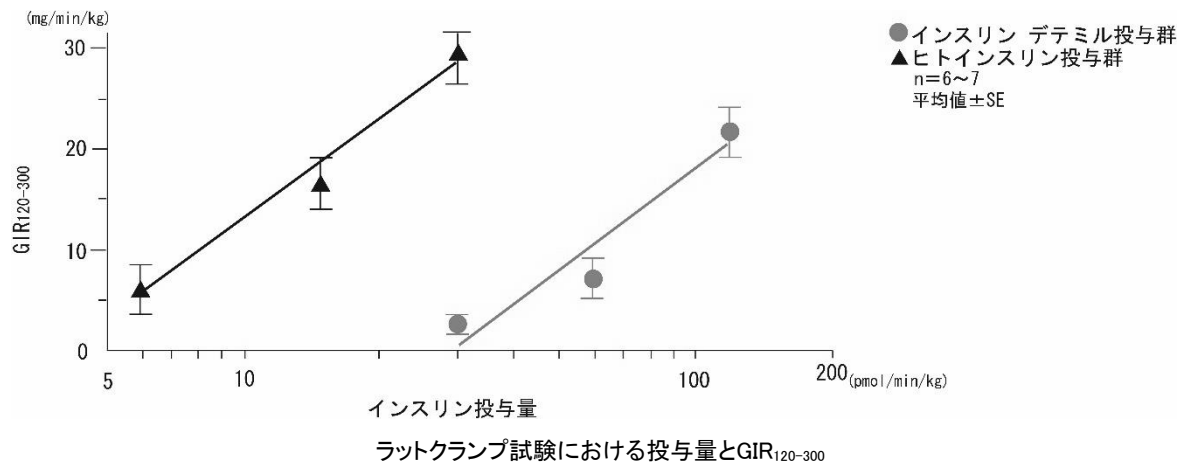


ブタクランプ試験における GIR

<ラットクランプ試験>

SD系雄性ラットにインスリン デテミル又はヒトインスリンを300分間一定の速度で静脈内へ持続注入する一方で、グルコースを静脈内へ持続注入し、正常血糖を維持するために必要なグルコース注入量を測定した結果、インスリン デテミル及びヒトインスリン注入中の血糖値は6mmol/Lで一定に維持され、インスリン デテミル投与群及びヒトインスリン投与群の定常状態におけるGIRは、いずれも用量依存的な増加を示した。

インスリン デテミルのモル濃度あたりの効力はヒトインスリンの約15%であることが示された。



2) インスリン受容体親和性

ヒト肝がん由来のHep G2細胞及び可溶化ヒトインスリン受容体を用いて、インスリン デテミルのインスリン受容体親和性を検討した結果、インスリン デテミルのヒトインスリン受容体親和性はヒトインスリンより低く、約27%及び約18%であった。

細胞／受容体	相対インスリン受容体親和性(%) ^{注)}
Hep G2細胞	27
可溶化ヒトインスリン受容体	18 ¹³⁾

注)ヒトインスリンを100%とした場合の親和性

3) IGF-1受容体親和性

ヒト肝がん由来のHep G2細胞及び可溶化ヒトIGF-1受容体を用いて、インスリン デテミルのヒトIGF-1受容体親和性を検討した結果、インスリン デテミルのヒトIGF-1受容体親和性はヒトインスリンより低く、約41%及び約16%であった。

細胞／受容体	相対IGF-1受容体親和性(%) ^{注)}
Hep G2細胞	41
可溶化ヒトIGF-1受容体	16 ¹³⁾

注)ヒトインスリンを100%とした場合の親和性

<参考>

4) 細胞増殖誘発能¹⁷⁾

ヒト骨肉腫由来細胞(Saos/B10細胞)とヒト乳がん繊維芽細胞(MCF-7細胞)を用いて、インスリン デテミルの細胞増殖誘発能を検討した結果、ヒトインスリンに対するインスリン デテミルの相対細胞増殖誘発能は、Saos/B10細胞で約11%、MCF-7細胞で約14.6%であった。

(3) 作用発現時間・持続時間

「V. 5. (2) 臨床薬理試験」の項を参照

血糖降下作用のおよその目安

製剤	作用発現時間	最大作用発現時間	作用持続時間
レベミル [®] 注 フレックスペン [®]	約1.0時間	3～14時間	約24時間
レベミル [®] 注 イノレット [®]			
レベミル [®] 注 ペンフィル [®]			

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

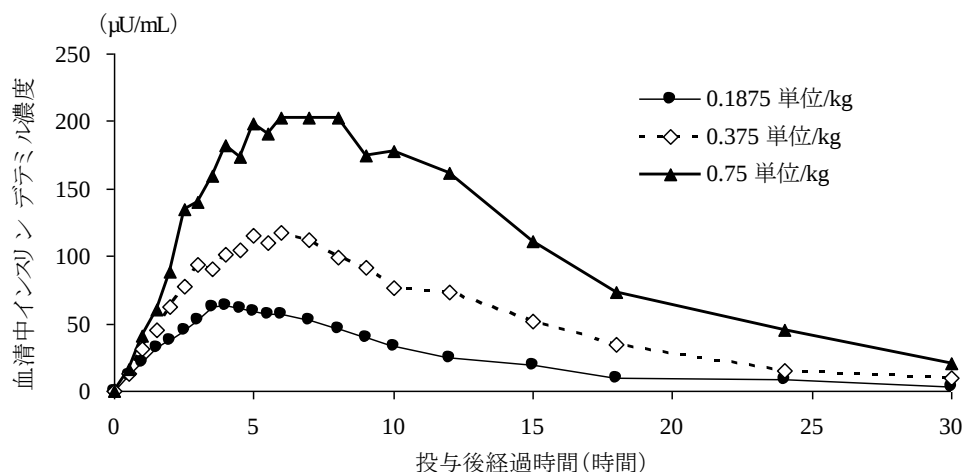
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康における皮下注射後の血中濃度プロファイル(NN304-1340)⁵⁾

日本人健康被験者19例に、本剤0.1875、0.375、0.75単位/kgを大腿部に単回皮下投与したとき、平均血清中薬物濃度推移は下図の通りであり、最高濃度到達時間は各投与量で投与後4、5.5、7時間(中央値)であった。



薬物動態パラメータ

投与量 (U/kg)	n	AUC _{0-∞} (10 ³ ・min pmol/L) 平均値(SD)	C _{max} (pmol/L) 平均値(SD)	T _{max} (min) 中央値 (最小;最大)
0.1875	19	1,124 (562)	1,876 (762)	240 (90;480)
0.375	17	2,346 (673)	3,381 (1288)	330 (180;720)
0.75	15	4,753 (1288)	6,218 (2496)	420 (240;720)

2) 旧改良製剤^(注)及び初回承認製剤の生物学的同等性試験(EX1729-1784)¹⁰⁾<外国人データ>

外国人健康成人男女37例に、旧改良製剤又は初回承認製剤0.375単位/kgを絶食時にグルコースクランプ施行下で単回皮下投与した。

薬物動態について、血清中インスリン デテミルのAUC_{0-36h}及びC_{max}の幾何平均比(旧改良製剤*/初回承認製剤**)とその90%信頼区間は0.96[0.918, 1.004]及び0.983[0.887, 1.089]であり、欧州医薬品委員会及び米国食品医薬品局のガイダンス^{18,19)}に基づき設定した生物学的同等性の基準(0.80~1.25)の範囲内であったことから、旧改良製剤は初回承認製剤と生物学的に同等であると判断された。

薬力学について、旧改良製剤***及び初回承認製剤****の投与後0~16時間のグルコース注入速度の推移曲線下面積(AUC_{GIR, 0-16h}、平均値±標準偏差、以下同様)は、1776.1±848.0及び1704.8±754.1mg/kg、最高グルコース注入速度は、3.12±2.08及び2.77±1.17mg/kg/min、最高グルコース注入速度到達時間(中央値)は560及び570minであった。

*: n=36(旧改良製剤投与6時間後に有害事象(静脈穿刺不良/カニューレ部位の疼痛)を発現し、治験を中止した1例を除外)

** : n=34(旧改良製剤投与来院後、初回承認製剤投与来院前に治験を中止した3例を除外)

*** : n=35(2例(旧改良製剤投与6時間後に有害事象(静脈穿刺不良/カニューレ部位の疼痛)を発現し、治験を中止した1例、グルコースクランプ中に経口グルコースによる処置が行われた1例)を除外)

**** : n=31(6例(旧改良製剤投与来院後、初回承認製剤投与来院前に治験を中止した3例、グルコースクランプ中に経口グルコースによる処置が行われた被験者2例、グルコースクランプの実施方法の不備1例)を除外)

注) 初回承認製剤(NN304)とは生産株(発現プラスミド)、回収・精製工程が異なっている。(略語表を参照のこと)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項を参照のこと

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

健康日本人40例を対象とした試験⁶⁾において、インスリン デテムル0.4単位/kgを大腿部へ投薬日ごとに計4回皮下投与した群の体重あたりCL/F(みかけのクリアランス)の平均値は0.0045L/min/kgであった。

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

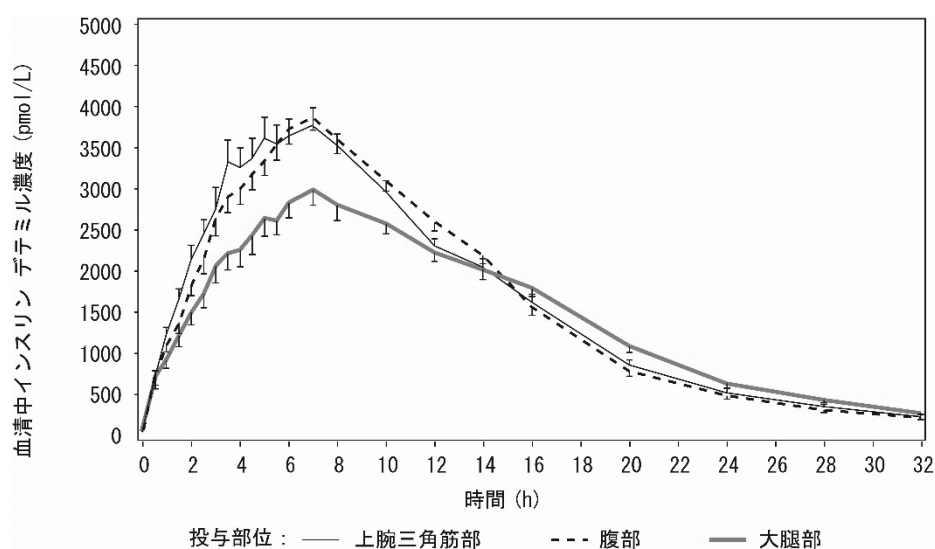
(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

(1) 投与部位別薬物動態(NN304-1451)²⁰⁾<外国人データ>

28例(男14、女14)の外国人健康成人を対象にインスリン デテムル0.5単位/kgを上腕三角筋部、腹部又は大腿部へ単回皮下投与し、投与部位によるインスリン デテムルの吸収を比較した結果、上腕三角筋部又は腹部への投与後に比べ、大腿部投与後の吸収は遅く、0～32時間での曝露量は低かった。



健康成人へのインスリン デテムル単回皮下投与後の血清中濃度推移、投与部位別(上腕三角筋部、腹部及び大腿部)(平均値)

(2) バイオアベイラビリティ(NN304-1451)²⁰⁾＜参考：外国人データ＞

28例(男14、女14)の健康成人を対象に計4回の投薬日ごとにインスリン デテムル0.5単位/kgを腹部、大腿部又は三角筋部に皮下投与、0.025単位/kgを静脈内投与し、生物学的利用率を検討した。

インスリン デテムル皮下投与後の生物学的利用率は大腿部投与、腹部投与及び三角筋投与でそれぞれ59%、64%及び65%であった。

皮下投与後の吸収は、腹部及び三角筋部に比べて大腿部で有意に低かった。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性²¹⁾

＜参考＞

¹²⁵I-インスリン デテムル(6nmol/kg及び6,000nmol/kg)又は¹⁴C-インスリン デテムル(6,000nmol/kg)を妊娠ラットに単回皮下投与したところ、両放射能標識インスリン デテムルとも放射能の分布パターンは非妊娠ラットの場合と類似しており、羊水及び胎児中の放射能は低く、¹⁴C-インスリン デテムル投与時では羊水中放射能は検出限界以下であった。

(3) 乳汁への移行性²¹⁾

＜参考＞

¹²⁵I-インスリン デテムル6nmol/kg及び6,000nmol/kgを授乳期ラットに単回皮下投与したところ、ともに乳汁中に高濃度の放射能が検出された。

HPLC分析の結果、投与後8時間に得られたラット乳汁中放射能には、未変化体であるインスリン デテムルと同位置に溶出する放射能成分が試料全体の5～8%認められ、乳汁中に未変化体であるインスリン デテムルが存在することが示唆された。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性²¹⁾

＜参考＞

¹²⁵I-インスリン デテムル6nmol/kg及び6,000nmol/kg又は¹⁴C-インスリン デテムル6,000nmol/kgをラットに単回皮下投与したところ、放射能は広範かつ速やかに分布し、 t_{max} はほとんどの臓器で2～4時間であった。

(6) 血漿蛋白結合率²¹⁾

血漿中濃度 6×10^{-11} mol/Lから 6×10^{-8} mol/Lにおいて、インスリン デテムルの平均たん白結合率は98.8%で性差はみられなかった。また、ヒトにおいてインスリン デテムルが結合している主要な血漿たん白はヒト血清アルブミンであり、その結合率は99.0%であった(*in vitro*試験)。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路²¹⁾

＜参考＞

非臨床試験の結果からは、インスリン デテムルとヒトインスリンの代謝経路は同じであることが示唆された。生体に投与されたインスリン デテムルの大部分はヒトインスリンと同じく、肝臓を含めた内臓血管床より除去され、全投与量のうち内臓血管床におけるインスリン デテムルの総除去率はヒトインスリンと同様であった。インスリン デテムル及びヒトインスリンとも、全投与量のうち脂肪組織により除去される割合は10%未満であった。インスリン デテムルは循環血中ではアルブミンと高率で結合するため、内臓血管床又は脂肪組織での1回通過あたり除去率はヒトインスリンよりも低かった。

(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) 排泄部位及び経路²¹⁾

＜参考＞

主排泄経路は、ラット、イヌでは尿中であった。

(2) 排泄率²¹⁾

＜参考＞

¹²⁵I-インスリン デテミルをラット及びイヌに単回皮下投与したとき、尿中排泄率はラットでは74～81%、イヌでは74～84%であった。糞中排泄率はラットでは4～5%、イヌでは9～10%であった。

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 低血糖症状を呈している患者[11.1.1参照]

(解説)

本剤は血糖降下作用を有する持効型溶解インスリンアナログ製剤である。低血糖症状を呈している患者へは絶対に投与しないこと。低血糖の症状等については、「8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項を参照すること。

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

このような患者では重篤な過敏症状が発現する可能性が考えられるため、本剤の成分に対して過敏症があらわれた場合は本剤の投与を中止し、他剤への変更を検討すること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること

※ 5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 低血糖に関する注意について、その対処法も含め患者及びその家族に十分徹底させること。[9.1.2、11.1.1参照]

(解説)

本剤の投与により低血糖を起こすことがある。低血糖は、食事が決められた量より少ない場合や運動量が多い場合に起こりやすくなる。低血糖の症状は急にあらわれるのが特徴で、冷汗、振戦等初期の自覚症状があらわれた段階で糖분을摂取することにより治療可能である。低血糖を初期の段階で対処しないまま放置し、処置が遅れると、意識障害(意識混濁、昏睡)等、重篤な症状に陥ることがある。このような場合はブドウ糖又はグルカゴンの投与が必要となり、直ちに救急車を呼ぶなど、周囲の人々の協力が必要となる。低血糖の対処法については、患者だけでなくその家族へも徹底をさせること。

8.2 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。[11.1.1参照]

(解説)

低血糖を起こすと、集中力低下、精神障害、意識障害、痙攣、昏睡等の症状があらわれることがある。高所作業、自動車の運転等の作業中に低血糖が発生した場合、事故につながるおそれがあるので注意すること。

8.3 肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合はインスリン製剤を変更するなど適切な処置を行うこと。

(解説)

国内で実施した臨床試験(総症例498例)において、本剤との関連性を否定できない非重篤な肝機能異常1件(1例1件)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加2件(2例2件)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加1件(1例1件)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加1件(1例1件)が報告されたが、いずれの症例も投与継続中に軽快又は回復した。インスリン治療中の糖尿病患者における肝障害の原因として、インスリンアレルギーや肝へのグリコーゲンの蓄積、脂肪肝の発生等が考えられる。観察を十分に行い、倦怠感等の肝障害を示唆する症状が認められた場合には肝機能検査を行うこと。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の処置を行うこと。

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

(解説)

血糖コントロールの長期不良例では、急激な血糖降下により、網膜症、眼の屈折異常や神経障害が悪化する可能性がある。

なお、これは平成13年8月21日付のインスリン製剤に対する厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡により指示された注意である。

8.5 本剤の自己注射にあたっては以下の点に留意すること。

- ・ 投与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。
- ・ **《レベミル®注 フレックスペン®、レベミル®注 イノレット®》**
- ・ 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。
- ・ **《レベミル®注 ペンフィル®》**
- ・ 専用のインスリンペン型注入器の取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

(解説)

自己注射を行う場合は、患者さんのお住まいの地域における廃棄ルールに従って適切に器具を廃棄するよう、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。本剤は、速効型インスリン製剤及び超速効型インスリンアナログ製剤と同様に無色澄明である。これらの製剤を誤って投与した場合、急激に血糖値が下がり、低血糖を起こす可能性があるため、間違えることのないよう患者に十分な指導を行うことが必要である。

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

- ・ 本剤の注射箇所は、少なくとも前回の注射箇所から2～3cm離すこと。[14.1.2参照]
- ・ 注射箇所の腫瘍や硬結が認められた場合には、当該箇所への投与を避けること。

(解説)

令和2年5月19日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知により指示された注意である。国内において、インスリン含有製剤との関連性が否定できない皮膚アミロイドーシス又はリポジストロフィーが報告されている。これらの報告において、皮膚アミロイドーシス及びリポジストロフィーに続発して血糖コントロール不良に至った症例や、血糖コントロール不良の結果増量されたインスリン製剤が正常な箇所に投与されたことにより低血糖に至った症例も確認された。また、皮膚アミロイドーシス及びリポジストロフィーの血糖コントロールへの影響に関しては、国内外での公表文献でも同様の報告が確認されている。これらの副作用報告及び公表文献から、インスリン含有製剤の投与により皮膚アミロイドーシス及びリポジストロフィーを引き起こし、血糖コントロール不良や低血糖が続発する可能性があることと判断された。上記を踏まえ、インスリン含有製剤投与時における患者指導事項として、本注意が設定された。

8.8 皮膚アミロイドーシス又はリポジストロフィーがあらわれた箇所に本剤を投与した場合、本剤の吸収が妨げられ十分な血糖コントロールが得られなくなることがある。血糖コントロールの不良が認められた場合には、注射箇所の腫瘍や硬結の有無を確認し、注射箇所の変更とともに投与量の調整を行うなどの適切な処置を行うこと。血糖コントロールの不良に伴い、過度に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)

令和2年5月19日付の厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知により指示されたもので、皮膚アミロイドーシス及びリポジストロフィーが発現した際の措置に関する周知を行うための注意である。上記8.7の解説を参照すること。

*** 6. 特定の背景を有する患者に関する注意**

(1) 合併症・既往歴のある患者

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いた管理が必要となる。術前、術中、術後にわたりインスリンを用いた適切な血糖管理を行いつつ、高カロリー輸液等により手術侵襲と全身状態の回復・維持に必要なエネルギー投与を行うことが重要である。特に術前インスリン治療例では、術後は外科的侵襲のた

め同じブドウ糖投与量であってもインスリン必要量が増加するといわれている。なお、糖尿病患者においては、手術侵襲、肺炎や腹腔内膿瘍等の感染、高カロリー輸液等を契機として糖尿病性昏睡等の術後合併症を発生しやすいので的確な血糖管理が必要である。

また外傷等のストレスによりストレスホルモン(コルチゾール、グルカゴン等)が分泌され、血糖を上昇させることが知られている。感染症で食事が摂れない場合でもストレスホルモンの上昇により糖新生が促進され、また発熱によりインスリン抵抗性が増すために高血糖傾向となる。さらに、脂肪分解も促進されケトosisとなることがある。従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)

- ・下垂体機能が低下している患者では、空腹時の糖産生率が低下することにより空腹時低血糖を起こしやすくなる。身長に対する体容積が低いほど、年齢が若いほど低血糖の危険が高いことから、これらの患者ではエネルギーや糖新生のための基質が不足していることが低血糖発症に関与していると考えられている。
副腎皮質から分泌されるコルチゾールは、糖新生を促進し、グルカゴン分泌を刺激し、インスリン抵抗性を引き起こすことによって空腹時正常血糖レベルを維持させる。さらにコルチゾールはグルカゴンやアドレナリンのグリコーゲン分解作用を促進する。また、コルチゾールは外因性のインスリン投与により遷延性に発症した低血糖の拮抗調節に必要なホルモンであることから、副腎機能不全によりコルチゾールが欠乏すると低血糖が起こりやすく、遷延しやすいといわれている。
- ・一般的に下痢、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が、ストレスホルモン(コルチゾール、グルカゴン等)の上昇により糖新生が促進され、高血糖傾向となることがある。
- ・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。特に飢餓状態では肝臓のグリコーゲン貯蔵量が減少し、低血糖が起こりやすくなる。また、いったん低血糖が起こると遷延する傾向がある。
- ・筋肉運動の際に筋肉での糖利用が肝臓からの糖放出を上回ると血糖値が低下し、低血糖を起こすおそれがある。運動により末梢のインスリン感受性の増加がみられるため、運動後数時間経過した後、中等度あるいは重症の低血糖を起こす例が報告されている。運動前の炭水化物の摂取量増加あるいはインスリンの減量の必要性等、遅発性低血糖に関する患者教育を十分に行う必要がある。
- ・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、また低血糖の回復が遷延する。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。さらにアルコール常用者では食事摂取量の減少があり、肝グリコーゲン貯蔵量が減少しており、低血糖を起こしやすく、さらにいったん低血糖を起こすと遷延する傾向がある。またアルコールは脳、末梢神経に直接的に作用するため、患者は低血糖状態にあることの自覚が乏しい場合が多く、過度のアルコール摂取は特に危険である。このような患者が重篤な低血糖を起こした場合は、肝グリコーゲンが枯渇していることからグルカゴン投与は無効であるため、ブドウ糖の静脈注射による治療が必要である。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者

低血糖を起こすおそれがある。[11.1.1参照]

(解説)

重度の腎機能障害患者では一般的に、インスリンクリアランスの減少、半減期の延長などにより、インスリン製剤の血糖降下作用が増強され、低血糖を起こしやすい状況になる。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者

低血糖を起こすおそれがある。[11.1.1参照]

(解説)

肝臓は糖代謝に重要な役割を果たしており、肝機能障害の進行に伴いインスリン抵抗性が亢進するため、インスリン使用量が増加する傾向にある。一方で、肝障害が進行するとインスリンの分解能が低下し、作用が遷延しやすくなる。また、糖産生能が低下することから低血糖が起こりやすく、さらにいったん低血糖が起こると遷延する傾向がある。

- (4) 生殖能を有する者
設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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

(解説)

母体の血糖コントロール不良が胎児・新生児合併症の主な原因であるといわれており、先天奇形や母体の糖尿病性細小血管合併症(主として増殖網膜症)の悪化防止のためにも厳格な血糖コントロールを行った上での計画妊娠が大切である。妊娠を希望する場合、あるいは妊娠が判明した場合は主治医に知らせ、厳格に血糖コントロールすることが望まれる。また、妊娠中、周産期、授乳期それぞれにおいて、母体のインスリン必要量も変化するため、患者個々の状態にあわせた用量の調節が望まれる。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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

(解説)

母体のインスリン必要量が増加しやすいため、患者個々の状態にあわせた用量の調節が望まれる。

(7) 小児等

9.7 小児等

定期的に検査を行い投与量を調整すること。成長、思春期及び活動性によりインスリンの需要量が増加する。
[17.1.3参照]

(解説)

小児のインスリン必要量は年齢、体重、思春期の状態、糖尿病の罹病期間及び段階、注射部位の状態、栄養摂取量及びその組成、運動のパターン、毎日の行動、血糖モニタリングの結果及び糖化ヘモグロビン、併発疾患などの多数の因子に影響される²²⁾ことから、個々の患者の状態に応じて投与量の調節を行うこと。思春期は性ホルモン、成長ホルモン等のインスリン拮抗ホルモンの急激な増加が認められる時期であり、生理的にインスリン必要性が高まる状態にある。また成長発育につれて摂取カロリーも増加することから、思春期の進行につれてインスリン必要性が高まる。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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

(解説)

一般に高齢者では肝機能及び腎機能等の生理機能が低下していることが多いことから医薬品の副作用が発現しやすい。また神経障害等の合併症により低血糖症状の発見が遅れる危険性が高いことから、注意深い経過の観察と問診、家族への説明及び協力要請が望まれる。また糖尿病以外の高血圧等の合併症治療薬剤があわせて処方されている場合があり、薬剤相互作用にも留意が必要である。

7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由
設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10. 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²³⁾。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩 等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。 [11.1.1参照]	機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。

- (解説)
ノルトリプチリンとクロルプロパミドとの併用及びドキセピンとトラザミドとの併用による低血糖の発現が報告されている²⁴⁾。
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²⁵⁾。

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対する注意が必要である²⁶⁾。

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²⁷⁾。

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 ピンドロール	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。 [11.1.1参照]	アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。

(解説)

低血糖では頻脈、動悸、発汗、不安、低体温、飢餓感、振戦、収縮期血圧上昇、拡張期血圧低下等の症状が出現するが、 β -遮断剤はこれらの随伴症状を隠蔽することがある。例えばプロプラノロールはこのうち頻脈、動悸の発現を抑制する。 β_1 選択性、非選択性に関わらず β -遮断剤は発汗をむしろ増強するとの報告もある一方、振戦、飢餓感、不安等の症状には影響しないといわれている。 β -遮断剤により血糖の回復が遅れ、低血糖が遷延したとの報告が多くみられる。また低血糖で出現する反応性高血圧の程度も β -遮断剤服用患者では増強され、この作用は非選択性 β -遮断剤の方が β_1 -選択性 β -遮断剤より強いとされている²⁶⁾。

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²⁸⁾。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クロラムフェニコール	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。 [11.1.1参照]	機序不明

(解説)

クロラムフェニコールの肝代謝酵素阻害作用により、経口血糖降下剤や血糖降下作用を有するサルファ剤、サリチル酸誘導体等の半減期が延長するため、血糖降下作用も延長されると考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ベザフィブラート	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²⁹⁾。

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³⁰⁾、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³⁰⁾、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³¹⁾。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^{32), 33)}。

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³⁴⁾。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で、原因不明の血糖コントロール不良になった場合は特に低カリウム血症の有無を評価し、カリウムの補充又はカリウム保持作用のあるアルドステロン拮抗薬の併用等を考慮すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ステロイド プレドニゾン トリアムシロロン	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³⁵⁾。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
グルカゴン	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。

(解説)

血糖ホメオスタシスに関わるインスリン拮抗ホルモンのひとつである。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
甲状腺ホルモン レボチロキシンナトリウム水和物	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。

(解説)

血糖ホメオスタシスに関わるインスリン拮抗ホルモンのひとつである。甲状腺機能亢進症患者では、比較的高率に耐糖能異常が認められる。また健康な人への甲状腺ホルモン投与は肝での糖新生を増加させ³⁶⁾、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³⁷⁾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³⁸⁾。

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³⁹⁾。

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⁴⁰⁾。

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ヵ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⁴¹⁾、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⁴²⁾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^{43), 44)}。 *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⁴⁵⁾。

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³⁵⁾。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³⁵⁾。フェニルプロピオン酸ナンドロロン25mg/週を筋注されている20名とデカン酸ナンドロロン50mgを週3回筋注されている34名の糖尿病患者ではインスリン投与量を平均36% (平均11.7単位、4～56単位) 減量しなければならなかったとの報告がある⁴⁶⁾。

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、インスリンレベルは低くなったとの報告がある⁴⁷⁾。

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖 (頻度不明)

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

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

症状が認められた場合には糖質を含む食品を摂取する等、適切な処置を行うこと。 α -グルコシダーゼ阻害薬との併用時にはブドウ糖を投与すること。経口摂取が不可能な場合は、ブドウ糖の静脈内投与やグルカゴンの筋肉内投与等、適切な処置を行うこと。

本剤の作用は持続的であるため、回復が遅延するおそれがある。低血糖は臨床的に回復した場合にも、再発することがあるので継続的に観察すること。[2.1、8.1、8.2、9.1.2、9.2.1、9.3.1、9.8、10.2参照]

※

(解説)

国内で実施された第3相臨床試験 (NN304-1476¹⁾、NN304-1477²⁾、NN304-1604³⁾) において、総症例498例中、低血糖症は3例3件 (発現症例率0.6%) であった (承認時)。

製造販売後調査においては、総症例3,397例中、低血糖は399件発現し、全副作用の78.4% (399/509件) であった (再審査終了時)。

11.1.2 アナフィラキシーショック (0.2%)

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には投与を中止すること。

※

(解説)

他のインスリン製剤と同様にタンパク質製剤であるため、免疫原性に関連する副作用 (アレルギー反応) の潜在的リスクがある。アレルギー反応は、局所性反応及び全身性反応が考えられ、アナフィラキシー反応を含む過敏症反応は、死に至ることもあるため設定した。

国内で実施された第3相臨床試験 (NN304-1476¹⁾、NN304-1477²⁾、NN304-1604³⁾) において、アナフィラキシーショックの報告はなかったが、アナフィラキシー反応の報告は1例1件報告されている²⁾。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
過 敏 症	発疹、そう痒感	アレルギー、じん麻疹
肝 臓	肝機能障害、ALT上昇、AST上昇、 γ -GTP上昇	
神 経 系		治療後神経障害 (主に有痛性)
眼	糖尿病網膜症の顕在化又は増悪	屈折異常
注 射 部 位	リポジストロフィー (皮下脂肪の萎縮・肥厚等)、注射部位反応 ^{注)} (疼痛、発赤、腫脹、硬結、発疹、そう痒感等)	皮膚アミロイドーシス
そ の 他	頭痛、浮腫、血中アミラーゼ上昇、BUN上昇	

注) 注射部位反応はヒトインスリンより多くみられている。そ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)

注射部位反応:

国内で実施された第3相臨床試験 (NN304-1476¹⁾、NN304-1477²⁾、NN304-1604³⁾) において、本剤との因果関係を否定できない注射部位反応が13件 (総症例498例中12例13件) 報告された。報告された事象はいずれも非重篤であった。

12例中8例 (9件) が投与継続中 (減量を含む) に軽快又は回復し、そのうち2例は治療のために薬剤を併用していた。2例は本剤の投与を中止し、投与中止2～3週間後に回復した。そのうち1例は治療のために薬剤を使用していた。2例は未回復であったが、治験終了時まで本剤は投与継続されていた。

令和2年5月19日付のインスリン製剤に対する厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知により、重要な基本的注意の8.7及び8.8で注意喚起を行った皮膚アミロイドーシスは、重篤な転帰に至る可能性や人体へ悪影響を及ぼす可能性は低いと考えられることから、注射部位の頻度不明に分類した。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

レベミル®注の国内臨床試験結果(承認時)

調査症例数	498例
副作用発現症例数	43例
副作用発現症例率(%)	8.6%
副作用発現件数	66件

副作用の種類		例数(%)	件数
免疫系障害	アナフィラキシー反応	1 (0.2)	1
内分泌障害	甲状腺機能低下症	1 (0.2)	1
代謝および栄養障害	脱水	1 (0.2)	1
	高脂血症	1 (0.2)	1
	低血糖症	3 (0.6)	3
精神障害	うつ病	1 (0.2)	1
	不眠症	1 (0.2)	1
神経系障害	健忘	1 (0.2)	1
	頭痛	2 (0.4)	4
眼障害	眼精疲労	1 (0.2)	1
	白内障	1 (0.2)	1
	糖尿病性網膜症	3 (0.6)	3
	網膜出血	1 (0.2)	1
心臓障害	期外収縮	1 (0.2)	1
	動悸	1 (0.2)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咽頭不快感	1 (0.2)	1
	鼻漏	1 (0.2)	1
胃腸障害	腹部不快感	1 (0.2)	1
	腹部膨満	1 (0.2)	1
	口内炎	1 (0.2)	2
肝胆道系障害	肝機能異常	1 (0.2)	1
皮膚および皮下組織障害	湿疹	1 (0.2)	1
	そう痒症	1 (0.2)	1
筋骨格系および結合組織障害	筋痙縮	1 (0.2)	1
	腱鞘炎	1 (0.2)	1
全身障害および投与局所様態	注射部位紅斑	3 (0.6)	3
	注射部位肥厚	1 (0.2)	1
	注射部位硬結	2 (0.4)	2
	注射部位炎症	1 (0.2)	1
	注射部位腫瘍	1 (0.2)	1
	注射部位疼痛	1 (0.2)	1
	注射部位そう痒感	1 (0.2)	1
	注射部位発疹	2 (0.4)	2
	注射部位熱感	1 (0.2)	1
	浮腫	1 (0.2)	1
	末梢性浮腫	1 (0.2)	1

副作用の種類		例数(%)	件数
臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.4)	2
	尿中アルブミン陽性	1 (0.2)	1
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	1
	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.2)	1
	血中アミラーゼ増加	3 (0.6)	3
	血中クレアチニン増加	1 (0.2)	1
	血中尿素増加	2 (0.4)	2
	心電図PR短縮	1 (0.2)	1
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	1
	グリコヘモグロビン増加	1 (0.2)	1
	臨床検査異常	1 (0.2)	1
	体重増加	1 (0.2)	1
	白血球数減少	1 (0.2)	1
	白血球数増加	1 (0.2)	1

9. 臨床検査結果に及ぼす影響
設定されていない

10. 過量投与
設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

《レベミル®注 フレックスペン®、レベミル®注 イノレット®》

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 投与時

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

《レベミル®注 ペンフィル®》

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 投与時

- (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) 1本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

* (解説)

- ・本剤は、JIS A型専用注射針との組み合わせで使用すること。
- ・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本の製剤を複数の患者で共用しないこと。(平成20年10月3日付医政総発第1003001号、薬食安発第1003001号「ペン型インスリン注入器の取扱いについて(医療機関への注意喚起及び周知徹底依頼)」)

14.1.2 投与部位

皮下注射は、上腕、大腿、腹部、臀部等に行う。投与部位により吸収速度が異なるので部位を決め、その中で注射箇所を毎回変えること。前回の注射箇所より2～3cm離して注射すること。[8.7参照]

* (解説)

インスリン デテムルの大腿部投与後の吸収は、上腕三角筋部又は腹部への投与後に比べ遅く、0～32時間での曝露量は低かった(「VII. 4. (1) 投与部位別薬物動態」の項参照)。
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(「重要な基本的注意 8.7」の項参照)。

14.1.3 投与経路

静脈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) 本剤と他のインスリン製剤を混合しないこと。本剤は他のインスリン製剤との混合により、本剤や混合するインスリン製剤の作用時間や効果が変化するおそれがある。
- (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) インスリンカートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられることがある。また、使用中に液が変色することがある。これらのような場合は使用しないこと。

＊ (解説)

- (1) 本剤と他の製剤を混合すると、成分が分解するおそれがあるため、他の製剤と混合しないこと。
- (2) 注射針を本剤に装着したままの状態、携帯もしくは保管した場合や、注射針を複数回使用した場合、以下のような事象がおこる可能性がある。
 - ◆ 薬液が針先から漏れる。そのために、
 - ・“ゴムピストン”と“ピストン棒”の間に隙間が生じる。
 - ・“ワッシャー(円盤)”が外れる。
 - ・カートリッジ内に気泡ができる。この結果、設定単位量の薬液が出ないことがある。また、薬液が漏れることにより、薬液濃度が変化する場合がある。
 - ◆ 注射針の中で薬液が固まり、針詰まりをおこすことがある。
 - ◆ 感染の原因となることがある。
 - ◆ 注射針の複数回使用により針の強度が低下し、破損のおそれがある。また針先が変形し、痛みの原因となることがある。
- (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っていると、注射操作の際に薬液が漏れる可能性がある。使用前に必ずカートリッジにひびが入っていないことを確認すること。特に、落としたり衝撃を与えてしまった場合には、必ず確認すること。
- (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、凍結させるなど適切に保管されなかった場合に、液中に固まりが生じたり、変色したりすることがある。また、インスリンカートリッジ内に血液が逆流し、変色する場合もある。液に濁りが生じる、変色しているなどの事象が認められた場合は、使用せず、新しい製品に交換すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 インスリン又は経口糖尿病薬の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある⁴⁸⁾。

＊ (解説)

平成8年2月21日付の厚生省薬務局安全課事務連絡に基づき設定した。

インスリンあるいは経口血糖降下剤で治療中の糖尿病患者でアンジオテンシン変換酵素阻害剤を服用している症例では低血糖で入院する率が高かったとの報告⁴⁹⁾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⁵⁰⁾。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

15.2 非臨床試験に基づく情報

重篤な低アルブミン血症の患者へ投与する場合は注意すること。本剤の作用機序より、血中アルブミン量が本剤の作用動態に影響を及ぼす可能性を完全に否定することはできない。[18.1参照]

(解説)

本剤を重篤な低アルブミン血症の患者へ投与した経験はなく、作用動態が変化したとの報告はない。

しかしながら、本剤はアルブミンと親和性を示すことで緩徐な吸収性を示す薬剤であり、この作用機序から、血中アルブミン量の低い患者へ投与した場合に、健康な人とは違う薬物動態を示す可能性を完全に否定はできない。重篤な低アルブミン血症の患者へ投与する場合は、注意すること。

「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」を参照のこと。

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⁵¹⁾

試験項目		試験方法又は測定項目	動物種	適用経路	投与量 (nmol/kg) 又は濃度 (nmol/L)	結果
一般症状及び行動		Irwin試験 (改良法)	マウス (♂6/群)	皮下	1.8 18 180	18及び180nmol/kg: 反応性、自発運動及び探索行動の減少及び視覚による位置認識行動の低下が、軽度かつ短時間みられた。
中枢神経系	自発運動量	自発運動量	マウス (♂6/群)	皮下	1.8 18 180	18及び180nmol/kg: 静的運動及び活動時間が用量依存的に抑制された。また、後肢での立ち上がり動作が顕著に減少した。
	麻酔作用	ヘキシバルビタール誘発睡眠	マウス (♂6/群)	皮下	1.8 18 180	ヘキシバルビタール誘発睡眠の開始時間及び睡眠時間に影響なし
		エタノール誘発睡眠	マウス (♂6/群)	皮下	1.8 18 180	エタノール誘発睡眠発現までの時間、睡眠時間への影響なし 180nmol/kg: 陽性対照群と同様の死亡率が認められた。
	抗痙攣作用	ペンチレンテトラゾール誘発痙攣	マウス (♂12/群)	皮下	1.8 18 180	影響なし
	痙攣促進作用	ペンチレンテトラゾール誘発痙攣	マウス (♂12/群)	皮下	1.8 18 180	影響なし
	鎮痛作用	酢酸誘発発痛試験(Writhing法)	マウス (♂8/群)	皮下	1.8 18 180	影響なし
	体温	直腸温	ラット (♂6/群)	皮下	1.8 18 180	影響なし
自律神経系	摘出回腸	平常の基礎張力、ヒスタミン又はアセチルコリン誘発収縮への影響	モルモット回腸	<i>In vitro</i> 試験	0.1 1 10 100 (nmol/L)	影響なし
呼吸・循環器系		血圧、心拍数、ECG、血液ガス、呼吸数、一回換気量、分時換気量(麻酔下)	ラット (♂4/群)	皮下	1.8 18 180	1.8及び18nmol/kg: 影響なし 180nmol/kg: 投与約45分後及び150分後に平均血圧及び拡張期血圧のわずかな増加はあるが有意な増加がみられた。心電図に異常はみられなかった。呼吸器系への影響なし。

試験項目	試験方法又は測定項目		動物種	適用経路	投与量 (nmol/kg) 又は濃度 (nmol/L)	結果
呼吸・循環器系	血圧、心拍数、ECG、血流量、血液ガス、呼吸数、一回換気量、分時換気量(麻酔下)		イヌ (♂2/群、 ♀2/群)	皮下	0.18 1.8 18	0.18及び1.8nmol/kg: 影響なし。 18nmol/kg: 投与後3～4時間に拡張期血圧のわずかな減少ではあるが有意な減少がみられた。動脈血のpO ₂ が投与後2時間に有意に増加した。 呼吸器系への影響なし。
	hERGテール電流		hERGチャネルを発現させたHEK293細胞	In vitro試験	1 μmol/L	hERGテール電流を抑制させなかった。
消化器系	腸管内輸送能	炭末輸送胃刺激	マウス (♂6/群)	皮下	1.8 18 180	影響なし
腎機能	尿検査: 尿量、比重、浸透圧、電解質(Na、Cl、K)、Ca、P、総蛋白、クレアチニン		ラット (♂6/群)	皮下	1.8 18 180	用量依存的な軽度の利尿作用が投与4時間までみられた(18及び180nmol/kg)。 18nmol/kg: 尿比重のわずかな低下がみられた。 180nmol/kg: 尿量及び電解質排泄量の増加ならびに尿比重及び浸透圧の低下を誘発した。 この作用は投与後4時間までの間みられたが、24時間後までに消失した。

(3) その他の薬理試験

該当なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁵²⁾

動物種	投与経路	投与量(nmol/kg)	概略の致死量(nmol/kg)
マウス(NMRI系)	皮下	0(溶媒)、375、1500、6000、24000	雄、雌: 6,000
	静脈内	0(溶媒)、375、750、1500、3000、6000、12000	雄、雌: 3,000
ラット(SD系)	皮下	0(溶媒)、375、1500、6000、24000	雄、雌: >24,000
	静脈内	0(溶媒)、375、1500、6000、12000、24000	雄、雌: 12,000
イヌ(ビーグル) 注)	皮下	3、6、12、15、24	雄、雌: >24

注) 最大耐量設定試験の初回投与後データから評価

(2) 反復投与毒性試験⁵²⁾

動物種	投与期間	投与経路	投与量(nmol/kg/日)	無毒性量(nmol/kg/日)
ラット(SD系)	4週間	皮下	0(溶媒)、30、96、300	雄、雌: 300
	13週間	皮下	0(溶媒)、30、96、300 NPHヒトインスリン: 144→72	雄、雌: 300
	13週間 (4週間休薬)	皮下	0(溶媒)、96、300	
	26週間	皮下	0(溶媒)、30、96、300 NPHヒトインスリン: 72	雄、雌: 300

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (nmol/kg/日)	無毒性量 (nmol/kg/日)
イス(ビーグル)	4週間	皮下	0(溶媒)、3、6、9	雄、雌:9
	13週目	皮下	0(溶媒)、1.8、3.6、7.2 NPHヒトインスリン:7.2	雄、雌:7.2
	13週間 (4週間休薬)	皮下	0(溶媒)、3.6、7.2	雄、雌:7.2
	26週間	皮下	0(溶媒)、1.8、3.6、7.2 NPHヒトインスリン:7.2	雄、雌:1.8
	52週間	皮下	0(溶媒)、1.8、3.6、7.2 NPHヒトインスリン:7.2	雄、雌:7.2

(3) 遺伝毒性試験⁵²⁾

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、培養ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、マウス骨髄細胞を用いた小核試験の結果はすべて陰性であった。

(4) がん原性試験⁵²⁾

ICH S6ガイドラインにおいて、標準的ながん原性試験はバイオ医薬品には一般的に適していないとされており、インスリン デテムルのがん原性試験は実施していないが、インスリン及びインスリンアナログは成長因子であり細胞誘発能を有する可能性がある。そこでインスリン受容体及びIGF-1受容体結合特性に関する試験、*in vitro*細胞増殖誘発能試験、反復皮下投与毒性試験ならびに*in vivo*細胞増殖活性検討試験の結果を基に、がん原性評価を行った。その結果、インスリン デテムルのがん原性リスクがヒトインスリンを超える可能性は低いと推定された。また、インスリン デテムルは標準的な組み合わせの遺伝毒性試験において、陰性であった。

(5) 生殖発生毒性試験⁵²⁾

試験項目	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (nmol/kg/日)	無毒性量 (nmol/kg/日)	
					親動物	胎児
受胎能及び 胚・胎児発生	ラット (SD系)	雄:交配4週間前～雌屠殺 雌:交配2週間前～妊娠17日	皮下	0(溶媒)、30、150、300 NPHヒトインスリン:75	一般毒性:300 生殖能:300	30
胚・胎児発生	ウサギ (NZ W系)	妊娠6～18日	皮下	0(溶媒)、225、450、900 NPHヒトインスリン:30	一般毒性:450 生殖能:<225	<225
周産期 及び授乳期	ラット (SD系)	妊娠6～哺育20日	皮下	0(溶媒)、30、150、300 NPHヒトインスリン:75	一般毒性:30 生殖能:300	300

(6) 局所刺激性試験⁵²⁾

ブタにおける皮下投与後の局所刺激性を検討したところ、インスリン デテムル投与部位に軽度の炎症がみられたが、0.9%NaCl及びNPHヒトインスリン投与群と同程度であった。

(7) その他の特殊毒性

免疫原性試験⁵²⁾

ウサギを用いてインスリン デテムルの抗体産生反応をブタインスリン及びウシインスリンと比較したところ、インスリン デテムル投与動物における抗体反応は非常に低く、10匹中2匹で軽度の反応が認められたのみであった。また、インスリン デテムルの免疫原性はウシインスリン及びブタインスリンを超えるものではないと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤 : 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

製造後30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

20. 取扱い上の注意

＜レベミル注 フレックスペン＞

使用中は室温にキャップ等により遮光して保管し、6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。

＜レベミル注 イノレット＞

使用中は冷蔵庫に入れず、キャップ等により遮光して室温に保管し、6週間以内に使用すること。残った場合は廃棄すること。

＜レベミル注 ペンフィル＞

使用中は冷蔵庫に入れず、キャップ等により遮光して室温に保管し、6週間以内に使用すること。残った場合は廃棄すること。

(解説)

使用開始後の保管に関しては、最初に開発されたカートリッジ交換型のペンデバイス(ノボペン[®]4等)には多数の金属部品や電池が含まれ、冷蔵庫の出し入れによる結露などが、故障の原因となる可能性があるため、冷蔵保管を不可とした。その後、大半がプラスチック部品で構成されるフレックスペン[®]やイノレット[®]等のプレフィルドデバイスが開発されたが、臨床現場での混乱を避けるため、すべての製剤で同一の保管方法を推奨している。しかしながら、安定性データより使用開始後の冷蔵庫保管に問題ないことが確認されたレベミル[®]注 フレックスペン[®]等の製品(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)については、冷蔵庫保管を可とした。

レベミル[®]注 ペンフィル[®]は、専用のインスリンペン型注入器が冷蔵保管不可のため、使用開始後は室温保管のみになっている。レベミル[®]注 イノレット[®]については、冷蔵庫保管を想定した試験を実施していない。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド : 有り

くすりのしおり : 有り

「患者用注意文書」については「X III. 2. その他の関連資料」の項参照。

* 6. 同一成分・同効薬

該当なし

7. 国際誕生年月日

2003年11月10日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製 剤	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
レベミル [®] 注 フレックスペン [®]	2011年9月16日	22300AMX01190000	2008年12月19日	2007年12月14日
レベミル [®] 注 イノレット [®]	2011年9月16日	22300AMX01189000	2009年 9月18日	2009年 9月24日
レベミル [®] 注 ペンフィル [®]	2011年9月16日	22300AMX01188000	2008年12月19日	2007年12月14日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

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

再審査結果通知日：2017年12月21日

再審査結果：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(昭和35年法律第145号)第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

* 11. 再審査期間

2007年10月19日*～2015年10月18日(8年)

*:レベミル®注 300及び同注 300 フレックスペン®は、2007年10月19日に製造販売が承認された(再審査期間8年)。2008年9月25日に販売名称変更のためレベミル®注ペンフィル®及び同注フレックスペン®として製造販売が承認され、レベミル®注 300 及び同注 300 フレックスペン®は、2009年10月30日に承認整理された。レベミル®注イノレット®は2009年2月13日に承認された。原薬製造方法変更に伴いレベミル®注ペンフィル®、同注フレックスペン®及び同注イノレット®は2011年9月16日に新規製造販売承認された(「I. 1. 開発の経緯」参照)。

12. 投薬期間制限に関する情報

制限はない

13. 各種コード

製 剤	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
レベミル®注 フレックスペン®	2492417G1030	2492417G1030	118205701	620008952
レベミル®注 イノレット®	2492417G2029	2492417G2029	119270401	621927001
レベミル®注 ペンフィル®	2492417A1038	2492417A1038	118204001	620008953

14. 保険給付上の注意

平成19年12月14日付保医発1214001号厚生労働省保険局医療課長通知の留意事項:

レベミル注300、レベミル注300フレックスペン^{注)}(成分名:インスリン デテミル(遺伝子組換え))

- ① 本製剤はインスリン製剤であり、本製剤を投与した場合は、「診療報酬の算定方法」(平成18年厚生労働省告示第92号)別表第一第二章第2部第2節区分「C101」の在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。
- ② レベミル注300フレックスペンについては注入器一体型のキットであるので、在宅自己注射指導管理料を算定する場合、注入器加算は算定できないものであること。

平成21年9月18日付保医発0918第5号厚生労働省保険局医療課長通知の留意事項:

レベミル注イノレット

- ① 本製剤はインスリン製剤であり、本製剤を投与した場合は、「診療報酬の算定方法」(平成20年厚生労働省告示第59号)別表第一第二章第2部第2節第1款区分「C101」の在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。
- ② 本製剤は注入器一体型のキットであるので、在宅自己注射指導管理料を算定する場合、注入器加算は算定できないものであること。

注:レベミル注300及びレベミル注300フレックスペンは、平成20年9月25日に販売名称を変更し、それぞれレベミル®注 ペンフィル®及びレベミル®注 フレックスペン®となった。

X I . 文 献

* 1. 引用文献

- 1) 小林 正ほか:糖尿病. 2007; 50: 649-63
- 2) 小林 正ほか:糖尿病. 2007; 50: 665-77
- 3) 社内資料 :第III相臨床試験 (NN304-1604) (2007年10月19日承認、CTD 2.7.6.31)
- 4) 社内資料 :第III相臨床試験 (NN304-1447) (2007年10月19日承認、CTD 2.7.6.35)
- 5) Jhee SS, et al.:J Clin Pharmacol. 2004; 44: 258-64
- 6) 社内資料 :第III相臨床試験 (NN304-1438) (2007年10月19日承認、CTD 2.7.6.21)
- 7) 入江 伸ほか : 臨床医薬. 2007; 23: 349
- 8) Plank J, et al. : Diabetes Care. 2005 ; 28 : 1107-12 (PMID:15855574)
- 9) Heise T, et al. : Diabetes. 2004; 53: 1614-20 (PMID:15161770)
- 10) インスリン デテムル 審査報告書 (2011年09月16日承認時)
- 11) Kurtzhals P : Int J Obes. 2004; 28 (Suppl 2) : S23-8 (PMID:15306834)
- 12) Kurtzhals P., et al. : Biochem. J., 1995; 312: 725-31 (PMID:8554512)
- 13) Whittingham J.L., et al. : Biochemistry. 1997; 36: 2826-31 (PMID:9062110)
- 14) Heinemann L., et al. : Diabet Med. 1999; 16: 332-8 (PMID:10220208)
- 15) Kurtzhals P., et al. : Diabetes. 2000; 49: 999-1005 (PMID:10866053)
- 16) 社内資料 :インスリン デテムル 効力を裏付ける試験 (2007年10月19日承認、CTD 2.6.2.2)
- 17) 社内資料 :インスリン デテムル 細胞増殖誘発能 (2007年10月19日承認、CTD 2.6.6.5.2)
- 18) Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98, 26 July 2001
- 19) Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence. Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). January 2001
- 20) 社内資料 :薬物動態試験 (NN304-1451) (2007年10月19日承認、CTD 2.7.6.2)
- 21) 社内資料 :インスリン デテムル 非臨床薬物動態試験 (2007年10月19日承認、CTD 2.6.4)
- 22) ISPAD: Clinical Practice Consensus Guidelines 2018:127
- 23) Adnitt P.I.:Diabetes.1968; 17(10):628-33 (PMID:5681080)
- 24) True B.L., et al.:Am J Psychiatry. 1987; 144(9):1220-1 (PMID:3631324)
- 25) Shrivastava R.K., et al.:Biol Psychiatry. 1983(12); 18:1509-10 (PMID:6661479)
- 26) この薬の多剤併用副作用:医歯薬出版:第 1 版:6-11
- 27) Stockley I.H.:Drug Interactions. Blackwell Scientific Publications:557
- 28) Bailey C.J., et al.:Gen Pharmacol. 1976; 7(1): 63-5 (PMID:971800)
- 29) Zambrana J.L., et al.:Am J Cardiol. 1997; 80(7):836-40 (PMID:9381994)
- 30) Lee A.J., et al.:Ann Pharmacother. 1997; 31(6):727-32 (PMID:9184713)
- 31) Bertrand G., et al.:Eur J Pharmacol. 1992; 214(2-3):159-63 (PMID:1516637)
- 32) Gachot B.A., et al.:Lancet. 1988 July 30; 2(8605):280 (PMID:2899265)
- 33) Croxson M.S., et al.:N Z Medical J. 1987; 100(827):407-8 (PMID:3330586)
- 34) Conn J.W.:N Engl J Med. 1965; 273(21):1135-43 (PMID:5841677)
- 35) 医薬品相互作用:医薬ジャーナル社:第 2 版:632-637
- 36) Karlander S.G., et al.:J Clin Endocrinol Metab.1989; 68(4):780-6 (PMID:2537842)
- 37) Bratusch-Marrain P.R., et al.:J Clin Endocrinol Metab. 1985; 60(6):1063-8 (PMID:3889028)
- 38) 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
- 39) Hurwitz B.J., et al.:Lancet. 1975 August 23, 2(7930), 369 (PMID:51177)
- 40) Luntz G.R.W.N., et al.:BMJ. 1953 February 7; 1(4805):296-9 (PMID:13009181)
- 41) Kotzmann H., et al.:Eur J Clin Invest.1995; 25:(12):942-7 (PMID:8719935)
- 42) Bruce R., et al.: Clinical Science. 1992; 82(2):211-7 (PMID:1311660)
- 43) Britton H.L., et al.:Drug Intell Clin Pharm. 1980; 14:544-547
- 44) Carter B.L., et al.:Am J Hosp Pharm. 1981; 38(10):1508-12 (PMID:7294047)
- 45) Pace C.S., et al.:Diabetes. 1979; 28(12):1077-82 (PMID:389714)
- 46) Houtsmuller A.J.:Acta Endocrinol. 1961; 39 (suppl 63) :154-74 (PMID:14449334)
- 47) Lee P.E., et al.:Diabetes Metabolism (Paris).1999; 25(4):347-9 (PMID:10566126)
- 48) Herings RMC, et al.: Lancet, 1995; 345(8959): 1195-8 (PMID:7739305)
- 49) Heise T., et al.:Diabetes Obes.Metab. 2007; 9(5) :746-753 (PMID:17593235)
- 50) Bernard Charbonnel, et al.:The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2010; 95(5):2163-71 (PMID:20237169)
- 51) 社内資料 :インスリン デテムル 安全性薬理試験 (2007年10月19日承認、CTD 2.6.2.4)
- 52) 社内資料 :インスリン デテムル 毒性試験の概要文 (2007年10月19日承認、CTD 2.6.6)
- 53) 日本糖尿病学会糖尿病診断基準に関する調査検討委員会:糖尿病 5(7), 485, 2012

2. その他の参考文献

該当なし

X II. 参考資料

* 1. 主な外国での発売状況

2021年10月現在、米国、英国、ドイツ、フランス、カナダ、オーストラリアを含む世界100ヵ国以上で販売されている。

(1) 米国の添付文書(2020年3月)

会社名	Novo Nordisk Inc.	発売年	2005年
販売名	LEVEMIR®	剤形規格	Injection 100 units/mL (U-100) available as: • 3 mL single-patient-use LEVEMIR® FlexTouch® prefilled pen • 10 mL multiple-dose vial
効能・効果	1 INDICATIONS AND USAGE LEVEMIR® is indicated to improve glycemic control in adult and pediatric patients with diabetes mellitus. <u>Limitations of Use</u> LEVEMIR® is not recommended for the treatment of diabetic ketoacidosis.		
用法・用量	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Important Administration Instructions • Always check insulin labels before administration [<i>see Warnings and Precautions (5.4)</i>]. • Visually inspect for particulate matter and discoloration. Only use LEVEMIR® if the solution appears clear and colorless. • Inject LEVEMIR® 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 [<i>see Warnings and Precautions (5.2), Adverse Reactions (6)</i>]. • During changes to a patient's insulin regimen, increase the frequency of blood glucose monitoring [<i>see Warnings and Precautions (5.2)</i>]. • Use LEVEMIR® FlexTouch® with caution in patients with visual impairment who may rely on audible clicks to dial their dose. • Do not dilute or mix LEVEMIR® with any other insulin or solution. • Do not administer LEVEMIR® intravenously or in an insulin infusion pump. 2.2 General Dosing Instructions • LEVEMIR® can be administered by subcutaneous injection once or twice daily. Administer once daily doses with the evening meal or at bedtime. For twice daily dosing, administer the evening dose with the evening meal, at bedtime, or 12 hours after the morning dose. • LEVEMIR® FlexTouch® dials in 1-unit increments. • Individualize and titrate the dose of LEVEMIR® based on the patient's metabolic needs, blood glucose monitoring results, and glycemic control goal. • Dose adjustments may be needed with changes in physical activity, changes in meal patterns (i.e., macronutrient content or timing of food intake), changes in renal or hepatic function or during acute illness to minimize the risk of hypoglycemia or hyperglycemia [<i>see Warnings and Precautions (5.3)</i>]. • In patients with type 1 diabetes, LEVEMIR® must be used in a regimen with rapid-acting or short-acting insulin. 2.3 Starting Dose in Insulin Naïve Patients • The recommended starting dose of LEVEMIR® in patients with type 1 diabetes mellitus is approximately one-third to one-half of the total daily insulin dose. The remainder of the total daily insulin dose should be administered as short-acting pre-meal insulin. As a general rule, 0.2 to 0.4 units of insulin per kilogram of body weight can be used to calculate the initial total daily insulin dose in insulin naïve patients with type 1 diabetes. • The recommended starting dose of LEVEMIR® in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on oral antidiabetic medications or a GLP-1 receptor agonist is 10 units (or 0.1 units/kg to 0.2 units/kg) given once daily in the evening or divided into a twice daily regimen. 2.4 Starting Dose in Patients Already on Insulin Therapy • If converting from insulin glargine to LEVEMIR®, the change can be done on a unit-to-unit basis. • If converting from NPH insulin, the change can be done on a unit-to-unit basis. However, some patients with type 2 diabetes mellitus may require more LEVEMIR® than NPH insulin, as observed in one trial [<i>see Clinical Studies (14)</i>].		

(2) 欧州の添付文書 (SPC) (2021年7月)

会社名	Novo Nordisk A/S	発売年	2004年																												
販売名	Levemir	剤形規格	Penfill 100 units/ml solution for injection in cartridge. FlexPen 100 units/ml solution for injection in pre-filled pen. InnoLet 100 units/ml solution for injection in pre-filled pen. FlexTouch 100 units/ml solution for injection in pre-filled pen. 1 ml of the solution contains 100 units insulin detemir (equivalent to 14.2 mg). 1 cartridge or pre-filled pen contains 3 ml equivalent to 300 units.																												
効能・効果	Levemir is indicated for treatment of diabetes mellitus in adults, adolescents and children aged 1 year and above.																														
用法・用量	4.2 Posology and method of administration Posology The potency of insulin analogues, including insulin detemir, is expressed in units, whereas the potency of human insulin is expressed in international units. 1 unit insulin detemir corresponds to 1 international unit of human insulin. Levemir can be used alone as the basal insulin or in combination with bolus insulin. It can also be used in combination with oral antidiabetic medicinal products and/or GLP-1 receptor agonists. When Levemir is used in combination with oral antidiabetic medicinal products or when added to GLP-1 receptor agonists it is recommended to use Levemir once daily, initially at a dose of 0.1–0.2 units/kg or of 10 units in adult patients . The dose of Levemir should be titrated based on the individual patient’s needs. When a GLP-1 receptor agonist is added to Levemir, it is recommended to reduce the dose of Levemir by 20% to minimise the risk of hypoglycaemia. Subsequently, dosage should be adjusted individually. For individual dose adjustments, the following two titration guidelines are recommended for adults : Adult type 2 diabetes titration guideline: <table><tr><td>Average pre-breakfast SMPG*</td><td>Levemir dose adjustment</td></tr><tr><td>>10.0mmol/L (180mg/dL)</td><td>+8 units</td></tr><tr><td>9.1–10.0mmol/L (163–180mg/dL)</td><td>+6 units</td></tr><tr><td>8.1–9.0mmol/L (145–162mg/dL)</td><td>+4 units</td></tr><tr><td>7.1–8.0mmol/L (127–144mg/dL)</td><td>+2 units</td></tr><tr><td>6.1–7.0mmol/L (109–126mg/dL)</td><td>+2 units</td></tr><tr><td>4.1–6.0 mmol/l (73–108 mg/dl)</td><td>No change in dose (target)</td></tr><tr><td>If one SMPG measurement</td><td></td></tr><tr><td>3.1–4.0mmol/L (56–72mg/dL)</td><td>–2 units</td></tr><tr><td><3.1mmol/L (< 56mg/dL)</td><td>–4 units</td></tr></table> * Self-Monitored Plasma Glucose Adult type 2 diabetes simple self-titration guideline: <table><tr><td>Average pre-breakfast SMPG*</td><td>Levemir dose adjustment</td></tr><tr><td>>6.1 mmol/l (>110 mg/dl)</td><td>+3 units</td></tr><tr><td>4.4–6.1 mmol/l (80–110 mg/dl)</td><td>No change in dose (target)</td></tr><tr><td><4.4mmol/L (< 80mg/dL)</td><td>–3 units</td></tr></table> * Self-Monitored Plasma Glucose When Levemir is used as part of a basal-bolus insulin regimen, Levemir should be administered once or twice daily depending on patients’ needs. The dose of Levemir should be adjusted individually. Adjustment of dose may be necessary if patients undertake increased physical activity, change their usual diet or during concomitant illness. When adjusting dose in order to improve glucose control, patients should be advised to be aware of signs of hypoglycaemia. Special populations <i>Elderly (≥ 65 years old)</i> Levemir can be used in elderly patients. In elderly patients, glucose monitoring should be intensified and the Levemir dose adjusted on an individual basis. <i>Renal and hepatic impairment</i> Renal or hepatic impairment may reduce the patient’s insulin requirements.			Average pre-breakfast SMPG*	Levemir dose adjustment	>10.0mmol/L (180mg/dL)	+8 units	9.1–10.0mmol/L (163–180mg/dL)	+6 units	8.1–9.0mmol/L (145–162mg/dL)	+4 units	7.1–8.0mmol/L (127–144mg/dL)	+2 units	6.1–7.0mmol/L (109–126mg/dL)	+2 units	4.1–6.0 mmol/l (73–108 mg/dl)	No change in dose (target)	If one SMPG measurement		3.1–4.0mmol/L (56–72mg/dL)	–2 units	<3.1mmol/L (< 56mg/dL)	–4 units	Average pre-breakfast SMPG*	Levemir dose adjustment	>6.1 mmol/l (>110 mg/dl)	+3 units	4.4–6.1 mmol/l (80–110 mg/dl)	No change in dose (target)	<4.4mmol/L (< 80mg/dL)	–3 units
Average pre-breakfast SMPG*	Levemir dose adjustment																														
>10.0mmol/L (180mg/dL)	+8 units																														
9.1–10.0mmol/L (163–180mg/dL)	+6 units																														
8.1–9.0mmol/L (145–162mg/dL)	+4 units																														
7.1–8.0mmol/L (127–144mg/dL)	+2 units																														
6.1–7.0mmol/L (109–126mg/dL)	+2 units																														
4.1–6.0 mmol/l (73–108 mg/dl)	No change in dose (target)																														
If one SMPG measurement																															
3.1–4.0mmol/L (56–72mg/dL)	–2 units																														
<3.1mmol/L (< 56mg/dL)	–4 units																														
Average pre-breakfast SMPG*	Levemir dose adjustment																														
>6.1 mmol/l (>110 mg/dl)	+3 units																														
4.4–6.1 mmol/l (80–110 mg/dl)	No change in dose (target)																														
<4.4mmol/L (< 80mg/dL)	–3 units																														

	In patients with renal or hepatic impairment, glucose monitoring should be intensified and the Levemir dose adjusted on an individual basis. <i>Paediatric population</i> Levemir can be used in adolescents and children from the age of 1 year (see section 5.1). When changing basal insulin to Levemir, dose reduction of basal and bolus insulin needs to be considered on an individual basis, in order to minimise the risk of hypoglycaemia (see section 4.4). In children and adolescents, glucose monitoring should be intensified and the Levemir dose adjusted on an individual basis. The safety and efficacy of Levemir in children below the age of 1 year have not been established. No data are available. Transfer from other insulin medicinal products When transferring from other intermediate or long-acting insulin medicinal products, adjustment of the dose and timing of administration may be necessary (see section 4.4). Close glucose monitoring is recommended during the transfer and in the initial weeks thereafter (see section 4.4). Concomitant antidiabetic treatment may need to be adjusted (dose and/or timing of oral antidiabetic medicinal products or concurrent short/rapid-acting insulin medicinal products). Method of administration Levemir is a long-acting insulin analogue used as a basal insulin. Levemir is for subcutaneous administration only. Levemir must not be administered intravenously, as it may result in severe hypoglycaemia. Intramuscular administration should also be avoided. Levemir is not to be used in insulin infusion pumps. Levemir is administered subcutaneously by injection in the abdominal wall, the thigh, the upper arm, the deltoid region or the gluteal region. Injection sites should always be rotated within the same region in order to reduce the risk of lipodystrophy. The duration of action will vary according to the dose, injection site, blood flow, temperature and level of physical activity. The injection can be given at any time during the day, but at the same time each day. For patients who require twice daily dosing to optimise blood glucose control, the evening dose can be administered in the evening or at bedtime. For detailed user instructions, please refer to the package leaflet. <u>Levemir Penfill</u> <i>Administration with an insulin delivery system</i> Levemir Penfill is designed to be used with Novo Nordisk insulin delivery systems and NovoFine or NovoTwist needles. Levemir Penfill is only suitable for subcutaneous injections from a reusable pen. If administration by syringe is necessary, a vial should be used. <u>Levemir FlexPen</u> <i>Administration with FlexPen</i> Levemir FlexPen is a pre-filled pen (colour-coded) designed to be used with NovoFine or NovoTwist disposable needles up to a length of 8 mm. FlexPen delivers 1-60 units in increments of 1 unit. Levemir FlexPen is only suitable for subcutaneous injections. If administration by syringe is necessary, a vial should be used. <u>Levemir InnoLet</u> <i>Administration with InnoLet</i> Levemir InnoLet is a pre-filled pen designed to be used with NovoFine or NovoTwist disposable needles up to a length of 8 mm. InnoLet delivers 1-50 units in increments of 1 unit. Levemir InnoLet is only suitable for subcutaneous injections. If administration by syringe is necessary, a vial should be used. <u>Levemir FlexTouch</u> <i>Administration with FlexTouch</i> Levemir FlexTouch is a pre-filled pen (colour-coded) designed to be used with NovoFine or NovoTwist disposable needles up to a length of 8 mm. FlexTouch delivers 1-80 units in increments of 1 unit. Levemir FlexTouch is only suitable for subcutaneous injections. If administration by syringe is necessary, a vial should be used.
--	---

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：

製 剤	用法及び用量
レベミル®注 フレックスペン®	通常、成人では、初期は1日1回4～20単位を皮下注射する。注射時刻は夕食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。他のインスリン製剤との併用において、投与回数を1日2回にする場合は朝食前及び夕食前、又は朝食前及び就寝前に投与する。投与量は患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減する。なお、他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常1日4～80単位である。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。
レベミル®注 イノレット®	
レベミル®注 ペンフィル®	通常、成人では、初期は1日1回4～20単位を専用のインスリン注入器を用いて皮下注射する。注射時刻は夕食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。他のインスリン製剤との併用において、投与回数を1日2回にする場合は朝食前及び夕食前、又は朝食前及び就寝前に投与する。投与量は患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減する。なお、他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常1日4～80単位である。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。

＊ 2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する情報

妊婦等に関する海外情報

米国の添付文書 (2020年3月)	8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Available data from published studies and postmarketing case reports with LEVEMIR® use in pregnant women have not identified a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. In a randomized, parallel-group, open-label clinical trial that included 152 pregnant women with type 1 diabetes who were administered LEVEMIR® once or twice daily, beginning in gestational weeks 8 to 12 or prior to conception, no clear evidence of maternal or fetal risk attributed to LEVEMIR® were observed [see <i>Adverse Reactions (6.1) and Clinical Studies (14)</i>]. There are risks to the mother and fetus associated with poorly controlled diabetes in pregnancy (see <i>Clinical Considerations</i>). Animal reproduction studies were conducted in non-diabetic pregnant rats and rabbits with insulin detemir administration at 3 and 135 times the human dose of 0.5 units/kg/day, respectively, throughout pregnancy. Overall, the effects of insulin detemir did not generally differ from those observed with regular human insulin (see <i>Data</i>). The estimated background risk of major birth defects is 6–10% in women with pre-gestational diabetes with an HbA1c >7 and has been reported to be as high as 20–25% in women with an HbA1c >10. The estimated background risk of miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2–4% and 15–20%, respectively. <u>Clinical Considerations</u> <i>Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk</i> Poorly controlled diabetes in pregnancy increases the maternal risk for diabetic ketoacidosis, preeclampsia, spontaneous abortions, preterm delivery, and delivery complications. Poorly controlled diabetes increases the fetal risk for major birth defects, stillbirth, and macrosomia-related morbidity. <u>Data</u> <i>Animal Data</i> In a fertility and embryonic development study, insulin detemir was administered to female rats before mating, during mating, and throughout pregnancy at doses up to 300 nmol/kg/day (3 times a human dose of 0.5 units/kg/day, based on plasma area under the curve (AUC) ratio). Doses of 150 and 300 nmol/kg/day produced numbers of litters with visceral anomalies. Doses up to 900 nmol/kg/day (approximately 135 times a human dose of 0.5 units/kg/day based on AUC ratio) were given to rabbits during organogenesis. Drug and dose related increases in the incidence of fetuses with gallbladder abnormalities such as small, bilobed, bifurcated, and missing gallbladders were observed at a dose of 900 nmol/kg/day. The rat and rabbit embryofetal development studies that included concurrent human insulin control groups indicated that insulin detemir and human insulin had similar effects regarding embryotoxicity and teratogenicity suggesting that the effects seen were the result of hypoglycemia resulting from insulin exposure in normal animals. 8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> Available data from published literature demonstrate that exogenous human insulin products, including
----------------------	---

	biosynthetic insulins such as insulin detemir, are transferred into human milk. There are no published reports of adverse reactions, including hypoglycemia, in breastfed infants exposed to exogenous human insulin products, including insulin detemir, in breastmilk. There are no data on the effects of exogenous human insulin products, including insulin detemir, on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for LEVEMIR® and any potential adverse effects on the breastfed infant from LEVEMIR® or from the underlying maternal condition.
欧州の添付文書 (SPC) (2021年7月)	4.6 Fertility, pregnancy and lactation Pregnancy The use of Levemir in pregnant women with diabetes has been investigated in a clinical trial and in a prospective non-interventional post-authorisation safety study (see section 5.1). Post-marketing data in pregnant women using Levemir, with more than 4,500 pregnancy outcomes do not indicate any increased risk of malformative or feto/neonatal toxicity. Treatment with Levemir can be considered during pregnancy, if clinically needed. In general, intensified blood glucose control and monitoring of pregnant women with diabetes are recommended throughout pregnancy and when contemplating pregnancy. Insulin requirements usually fall in the first trimester and increase subsequently during the second and third trimester. After delivery, insulin requirements normally return rapidly to pre-pregnancy values. Breast-feeding It is unknown whether insulin detemir is excreted in human milk. No metabolic effects of ingested insulin detemir on the breast-fed newborn/infant are anticipated since insulin detemir, as a peptide, is digested into amino acids in the human gastrointestinal tract. Breast-feeding women may require adjustments in insulin dose and diet. Fertility Animal studies do not indicate harmful effects with respect to fertility. 5.1 Pharmacodynamic properties Pregnancy In a prospective non-interventional post-authorisation safety study, pregnant women with type 1 or type 2 diabetes exposed to Levemir (n=727, 680 liveborn infants) or other basal insulins (n=730, 668 liveborn infants) were monitored for pregnancy outcomes. No statistically significant difference was observed between Levemir and other basal insulins for the components of the malformation endpoint (induced abortion due to major congenital malformations, major congenital malformations or minor congenital malformations). The results from the study indicated that Levemir is not associated with an excess risk of adverse pregnancy outcomes, when compared to other basal insulins, in women with pre-existing diabetes. Levemir has been studied in an open-label randomised controlled clinical trial, in which pregnant women with type 1 diabetes (n=310) were treated with a basal-bolus treatment regimen with Levemir (n=152) or NPH insulin (n=158) as basal insulin, both in combination with NovoRapid. Levemir was non-inferior to NPH insulin as measured by HbA1c at gestational week (GW) 36, and the reduction in mean HbA1c through pregnancy was similar.

オーストラリアの 添付文書 (2021年3月)	4.6 Fertility, Pregnancy and Lactation Effects on fertility No adverse effects on male or female fertility were apparent in a study in rats dosed at levels up to 50 U/kg/day s.c. Use in pregnancy Pregnancy Category: A Treatment with Levemir can be considered during pregnancy, if the benefit justifies possible risks. In a randomised controlled clinical trial (study 1687), pregnant women with type 1 diabetes were treated in a basal-bolus regimen where Levemir (N = 152) was compared to NPH insulin (N = 158), with insulin aspart as meal time insulin. A total of 470 women were randomised to two parallel treatment groups (233 and 237 subjects in Levemir and NPH groups, respectively). The Full Analysis Set consisted of 152 women in the Levemir group (79 pregnant (gestational age 8–12 weeks) at randomisation; 73 became pregnant post randomisation) and 158 women in the NPH group (83 pregnant (gestational age 8–12 weeks) at randomisation; 75 became pregnant post randomisation). Levemir was shown to be noninferior to NPH insulin measured by HbA_{1c} at gestational week 36. There was no statistically significant difference between Levemir and NPH insulin treatment groups in the rate of hypoglycaemic episodes during pregnancy. The overall frequencies of maternal adverse events during pregnancy were similar for Levemir and NPH insulin treatment groups; however, a numerically higher frequency of serious adverse events during pregnancy in the mothers (61 (40%) vs. 49 (31%)) and in the offspring during pregnancy and after birth (36 (24%) vs. 32 (20%)) was seen for Levemir compared to NPH insulin. The number of live born children of women becoming pregnant after randomisation were 50 (83%) for Levemir and 55 (89%) for NPH insulin. The frequency of children with congenital malformations was 4 (5%) in the Levemir group and 11 (7%) in the NPH insulin group. Thereof, 3 (4%) children in the Levemir group and 3 (2%) children in the NPH insulin group had major malformations. Pre-eclampsia is a syndrome defined by symptoms of hypertension and proteinuria. Pre-eclampsia was reported at an incidence of 10.5% with Levemir compared to 7% in NPH group. The clinical trial results showed similar efficacy of Levemir and NPH insulin (see section 5.1 – Pharmacodynamic Properties, Clinical trials - ‘Clinical studies in pregnancy’). Post-marketing data (approximately 300 outcomes from pregnant women exposed to Levemir) indicate no adverse effect of Levemir on pregnancy and no malformative or feto/neonatal toxicity of insulin detemir. Animal reproduction studies showed increases in post-implantation loss and fetal anomalies in rats following treatment with insulin detemir at doses of 25–50 U/kg/day s.c. A teratology study in rabbits revealed increased in utero deaths and post-implantation losses following dosing with 37.5 U/kg/day s.c. Lower doses were not tested. Similar effects have also been reported for human insulin and other human insulin analogues. These effects are probably secondary to maternal hypoglycaemia. In general, intensified blood glucose control and monitoring of pregnant women with diabetes are recommended throughout pregnancy and when contemplating pregnancy. Insulin requirements usually fall in the first trimester and increase subsequently during the second and third trimester. After delivery, insulin requirements normally return rapidly to pre-pregnancy values. Use in lactation There is currently no clinical experience with insulin detemir during lactation. Lactating women may require adjustments in insulin dose and diet.
--	---

本邦における妊婦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。

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

(2) 小児等への投与に関する情報

米国の添付文書 (2020年3月)	8.4 Pediatric use The safety and effectiveness of LEVEMIR® to improve glycemic control in type 1 and type 2 diabetes mellitus have been established in pediatric patients. The use of LEVEMIR® for this indication is supported by evidence from an adequate and well-controlled study in 694 pediatric patients aged 2 to 17 years with type 1 diabetes mellitus [<i>see Clinical Studies (14.2)</i>] and from other studies in pediatric patients and adults with diabetes mellitus [<i>see Clinical Pharmacology (12.3), Clinical Studies (14.4)</i>]. 12.3 Pharmacokinetics <u>Specific Populations</u> <i>Pediatric Patients</i> The pharmacokinetic properties of LEVEMIR® were studied in pediatric patients 6–12 years, 13–17 years, and adults with type 1 diabetes. In pediatric patients 6–12 years, the insulin detemir plasma area under the curve (AUC) and C_{max} were increased by 10% and 24%, respectively, as compared to adults. There was no difference in pharmacokinetics between pediatric patients 13–17 years and adults 14.2 Type 1 Diabetes - Pediatric Two open-label, randomized, controlled clinical studies have been conducted in pediatric patients with type 1 diabetes. One study was 26 weeks in duration and enrolled patients 6 to 17 years of age. The other study was 52 weeks in duration and enrolled patients 2 to 16 years of age. In both studies, LEVEMIR® and NPH insulin were administered once- or twice-daily. Bolus insulin aspart was administered before each meal. In the 26-week study, LEVEMIR®-treated patients had a mean decrease in HbA1c similar to that of NPH insulin (Table 9). In the 52-week study, the randomization was stratified by age (2–5 years, n=82, and 6–16 years, n=265) and the mean HbA1c increased in both treatment arms, with similar findings in the 2–5 year-old age group (n=80) and the 6–16 year-old age group (n=258) (Table 9 –Omitted).
欧州の添付文書 (SPC) (2021年7月)	4.2 Posology and method of administration Special populations <i>Paediatric population</i> Levemir can be used in adolescents and children from the age of 1 year (see section 5.1). When changing basal insulin to Levemir, dose reduction of basal and bolus insulin needs to be considered on an individual basis, in order to minimise the risk of hypoglycaemia (see section 4.4). In children and adolescents, glucose monitoring should be intensified and the Levemir dose adjusted on an individual basis. The safety and efficacy of Levemir in children below the age of 1 year have not been established. No data are available. 4.8 Undesirable effects Paediatric population Based on post-marketing sources and clinical trials, the frequency, type and severity of adverse reactions observed in the paediatric population do not indicate any differences to the broader experience in the general diabetes population. 5.1 Pharmacodynamic properties Paediatric population The efficacy and safety of Levemir has been studied for up to 12 months, in three randomised controlled clinical trials in adolescents and children (n=1045 in total); the trials included in total 167 children aged 1–5 years. The trials demonstrated that glycaemic control (HbA1c) with Levemir is comparable to NPH insulin and insulin degludec when given as basal-bolus therapy, using a non-inferiority margin of 0.4%. In the trial comparing Levemir vs. insulin degludec, the rate of hyperglycaemic episodes with ketosis was significantly higher for Levemir, 1.09 and 0.68 episodes per patient-year of exposure, respectively. Less weight gain (SD score, weight corrected for gender and age) was observed with Levemir than with NPH insulin. The trial including children above 2 years was extended for an additional 12 months (total of 24 months treatment data) to assess antibody formation after long-term treatment with Levemir. After an increase in insulin antibodies during the first year, the insulin antibodies decreased during the second year to a level slightly higher than pre-trial level. Results indicate that antibody development had no negative effect on glycaemic control and Levemir dose. Efficacy and safety data for adolescent patients with type 2 diabetes mellitus have been extrapolated from data for children, adolescent and adult patients with type 1 diabetes mellitus and adult patients

	with type 2 diabetes mellitus. Results support the use of Levemir in adolescent patients with type 2 diabetes mellitus. 5.2 Pharmacokinetic properties Special populations <i>Paediatric population</i> The pharmacokinetic properties of Levemir were investigated in young children (1-5 years), children (6-12 years) and adolescents (13-17 years) and compared to adults with type 1 diabetes. There were no clinically relevant differences in pharmacokinetic properties between young children, children, adolescents and adults.
--	--

本邦における小児への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

9.7 小児等 定期的に検査を行い投与量を調整すること。成長、思春期及び活動性によりインスリンの需要量に変化する。[17.1.3参照]
--

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) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

患者用注意文書

- レベミル®注 フレックスペン®

https://pro.novonordisk.co.jp/content/dam/hcpexperience/jp/ja/documents/products/levemir/LevemirFlexPen_UM4.pdf

(取扱説明書を含む)

- レベミル®注 イノレット®

https://pro.novonordisk.co.jp/content/dam/hcpexperience/jp/ja/documents/products/levemir/LevemirInnoLet_UM3.pdf

(取扱説明書を含む)

- レベミル®注 ペンフィル®

https://pro.novonordisk.co.jp/content/dam/hcpexperience/jp/ja/documents/products/levemir/LevemirPenfill_UM2.pdf

[製品情報]→[レベミル®注:添付文書等の製品基本情報はこちら]→[取扱説明書/患者用注意文書]

HbA1cの表記について

本資材は原則としてNGSP値を使用(NGSP値へ換算可能なJDS値は、換算して表記)⁵³⁾。

SAS-0921-0019

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



レベミル®、Levemir®、フレックスペン®、FlexPen®、イノレット®、InnoLet®、ペンフィル®、Penfill®、ノボペン®及びペンニードル®はNovo Nordisk A/Sの登録商標です。