

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2008年に準拠して作成

## 糖尿病治療薬

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®

Levemir® FlexPen® Levemir® InnoLet® Levemir® Penfill®

剤形	注射剤	
製剤の規制区分	劇薬 処方せん医薬品 <sup>注)</sup> 注)注意-医師等の処方せんにより使用すること	
規格・含量	レベミル®注 フレックスペン® :1筒中300単位 (3mL) レベミル®注 イノレット® :1筒中300単位 (3mL) レベミル®注 ペンフィル® :1カートリッジ中300単位 (3mL)	
一般名	和名: インスリン デテミル (遺伝子組換え) 洋名: Insulin Detemir (Genetical Recombination)	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	レベミル®注 フレックスペン® レベミル®注 ペンフィル®	製造販売承認年月日: 2008年 9月25日 薬価基準収載年月日: 2008年12月19日 発売年月日: 2007年12月14日
	レベミル®注 イノレット®	製造販売承認年月日: 2009年 2月13日 薬価基準収載年月日: 2009年 9月18日 発売年月日: 2009年 9月24日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: ノボ ノルディスク ファーマ株式会社	
医薬情報担当者の 連絡先		
問い合わせ窓口	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室 Tel 0120-180363 (フリーダイヤル) 受付: 月曜日から金曜日まで (祝祭日・会社休日を除く) 午前9時~午後6時 医療関係者向けホームページ URL <a href="http://www.novonordisk.co.jp">http://www.novonordisk.co.jp</a>	

本IFは、2009年9月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

## 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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

### [IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物で提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

# 目 次

I. 概要に関する項目	2	2. 禁忌内容とその理由	19
1. 開発の経緯	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	19
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	19
II. 名称に関する項目	3	5. 慎重投与内容とその理由	19
1. 販売名	3	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	21
2. 一般名	3	7. 相互作用	23
3. 構造式又は示性式	3	8. 副作用	28
4. 分子式及び分子量	3	9. 高齢者への投与	31
5. 化学名(命名法)	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	31
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	3	11. 小児等への投与	32
7. CAS登録番号	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	32
III. 有効成分に関する項目	4	13. 過量投与	32
1. 物理化学的性質	4	14. 適用上の注意	32
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	15. その他の注意	33
3. 有効成分の確認試験法	4	16. その他	33
4. 有効成分の定量法	5	IX. 非臨床試験に関する項目	34
IV. 製剤に関する項目	6	1. 薬理試験	34
1. 剤形	6	2. 毒性試験	36
2. 製剤の組成	6	X. 管理的事項に関する項目	38
3. 注射剤の調製法	7	1. 規制区分	38
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	2. 有効期間又は使用期限	38
5. 製剤の各種条件下における安定性	7	3. 貯法・保存条件	38
6. 溶解後の安定性	7	4. 薬剤取扱い上の注意点	38
7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	7	5. 承認条件等	43
8. 生物学的試験法	7	6. 包装	43
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7	7. 容器の材質	43
10. 製剤中の有効成分の定量法	8	8. 同一成分・同効薬	43
11. 力 価	8	9. 国際誕生年月日	43
12. 混入する可能性のある夾雑物	8	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	43
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	8	11. 薬価基準収載年月日	44
14. その他	8	12. 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	44
V. 治療に関する項目	9	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	44
1. 効能又は効果	9	14. 再審査期間	44
2. 用法及び用量	9	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	44
3. 臨床成績	10	16. 各種コード	44
VI. 薬効薬理に関する項目	12	15. 保険給付上の注意	44
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	12	X I. 文 献	45
2. 薬理作用	12	1. 引用文献	45
VII. 薬物動態に関する項目	14	2. その他の参考文献	45
1. 血中濃度の推移・測定法	14	X II. 参考資料	46
2. 薬物速度論的パラメータ	16	1. 主な外国での発売状況	46
3. 吸 収	17	2. 海外における臨床支援情報	47
4. 分 布	17	X III. 備考	49
5. 代 謝	18	その他の関連資料	49
6. 排 泄	18		
7. 透析等による除去率	18		
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	19		
1. 警告内容とその理由	19		

# 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、ノボ ノルディスク ファーマ株式会社は、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持効型溶解インスリンアナログ製剤、インスリン デテムルの開発に着手した。

海外では1996年7月に臨床試験が開始され、2003年11月にスイスで最初の承認を取得した。国内では、1996年8月より臨床試験が開始され、2007年10月に承認となった。

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。同年9月承認となった。

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となった。また、2009年2月にはレベミル®注 イノレット®が承認となり、同年9月発売の運びとなった。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ・ ほぼ1日にわたり持続的な作用を示す。
- ・ 投与ごとの血糖降下作用のばらつきが少なく、安定した血糖コントロールを期待できる。
- ・ フレックスペン®、イノレット®とカートリッジ製剤がある。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

レベミル<sup>®</sup>注 フレックスペン<sup>®</sup>  
レベミル<sup>®</sup>注 イノレット<sup>®</sup>  
レベミル<sup>®</sup>注 ペンフィル<sup>®</sup>

#### (2) 洋名

Levemir<sup>®</sup> FlexPen<sup>®</sup>  
Levemir<sup>®</sup> InnoLet<sup>®</sup>  
Levemir<sup>®</sup> Penfill<sup>®</sup>

#### (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)

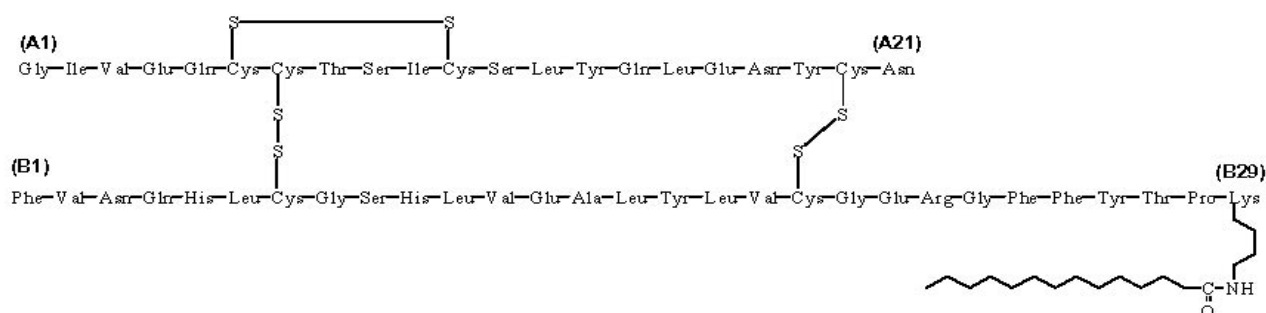
#### (2) 洋名(命名法)

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 :  $C_{267}H_{402}N_{64}O_{76}S_6$

分子量 : 5916.82

### 5. 化学名(命名法)

LysB29 (N<sup>ε</sup>-tetradecanoyl)des (B30) insulin human

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験成分記号 : NN304

### 7. 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3500 nmol/mL (25 mg/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カ月	高密度ポリエチレン容器 (気密)	変化なし
	-30±5℃、暗所	60カ月	高密度ポリエチレン容器 (気密)	変化なし
加速試験	25±2℃、暗所	4週間	高密度ポリエチレン容器 (気密)	関連不純物及び高分子たん白質がわずかに増加したが規格範囲内だった。
	5±3℃、暗所	12カ月	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範囲内だった。
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。

#### 3. 有効成分の確認試験法

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 μm)

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

#### 4. 有効成分の定量法

HPLC法

- 充填剤 : ジメチルブチルジメチルシリル化シリカゲル(5  $\mu$  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, 規格及び性状

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®
注射剤の区分	溶 液		
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
性 状	本剤は無色澄明の液である。		

#### (2) 溶液及び溶解時のpH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定なpH域等

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 <sup>注)</sup>	0.8~1.1		

注) 生理食塩液に対する比

#### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量

有効成分	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®
インスリン デテミル (遺伝子組換え)	3mL中 300単位 <sup>注)</sup> (100単位/mL)		

注) 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。

#### (2) 添加物

製 剤		レベミル®注 フレックスペン®	レベミル®注 ペンフィル®
		レベミル®注 イノレット®	
		1筒(3mL)中	1カートリッジ(3mL)中
安定剤	酢酸亜鉛 (μg)	19.8 <sup>注)</sup>	19.8 <sup>注)</sup>
安定剤	塩化ナトリウム (mg)	3.51	3.51
緩衝剤	リン酸水素二ナトリウム二水和物 (mg)	2.67	2.67
等張化剤	濃グリセリン (mg)	48.0	48.0
防腐剤	m-クレゾール (mg)	6.18	6.18
防腐剤	フェノール (mg)	5.40	5.40
pH調節剤	塩酸	適量	適量
pH調節剤	水酸化ナトリウム	適量	適量

注) 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 μgである。

#### (3) 電解質の濃度

該当資料なし

#### (4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

#### (5) その他

特になし

### 3. 注射剤の調製法

該当しない

### 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

### 5. 製剤の各種条件下における安定性

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 <sup>®</sup> 注 ペンフィル <sup>®</sup>	5±3℃ 遮光	30カ月	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 <sup>®</sup> 注 ペンフィル <sup>®</sup>	25±2℃ 遮光	12カ月	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カ月、B3脱アミド体は6カ月で規格外となった)。
苛酷試験	レベミル <sup>®</sup> 注 ペンフィル <sup>®</sup>	37±2℃ 遮光	3カ月	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カ月で規格外となった)。また、含量が減少し3カ月で1ロットが規格外となった。

<参考>

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。試験結果を以下に示す。

製剤	保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
レベミル <sup>®</sup> 注 ペンフィル <sup>®</sup>	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

### 6. 溶解後の安定性

該当しない

### 7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

### 8. 生物学的試験法

該当しない

### 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

逆相HPLC法 試料溶液及び標準溶液のインスリン デテミルの保持時間は同一である。

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

HPLC法

充填剤 : ジメチルブチルジメチルシリル化シリカゲル (5  $\mu$  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 : アセトニトリル500mLにpH2.3硫酸アンモニウム緩衝液を加えて5Lとする。

移動相B : アセトニトリル/水混液(32:9)

検出 : 214nmの吸光度

## 11. カ 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。

## 12. 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

## 13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

「X. 管理的事項に関する項目」の「7. 容器の材質」参照

## 14. その他

特になし

## 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

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。

糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態(腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常等)があることに留意すること。

### 2. 用法及び用量

製 剤	用法・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®	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。
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。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 適用にあたっては本剤の作用時間、1mLあたりのインスリン含有単位と患者の病状に留意し、その製剤的特徴に適する場合に投与すること。
- (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。
- (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(【薬物動態】の項参照)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。
  - 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(【臨床成績】の項参照)。
  - 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。
  - 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。
  - 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ヶ月間必要になることがある。
- (4) 経口血糖降下剤から本剤に変更する場合及び経口血糖降下剤と併用する場合：
  - 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(【薬物動態】の項参照)を考慮の上慎重に行うこと。
  - 2) 経口血糖降下剤と併用する場合は、経口血糖降下剤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。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床効果

##### 1) Basal-Bolus療法(1型及び2型糖尿病患者)試験<sup>1)</sup>

Basal-Bolus療法を実施中の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HbA<sub>1c</sub>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、HbA<sub>1c</sub>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 <sup>注1)</sup>
	n	開始時	終了時	n	開始時	終了時	
HbA <sub>1c</sub> (%)	195	7.40	7.33	98	7.42	7.30	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。

\*\*: $p < 0.01$ , \*: $p < 0.05$

##### 2) 経口血糖降下剤にて治療中の2型糖尿病患者試験<sup>2)</sup>

経口血糖降下剤にて治療中の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HbA<sub>1c</sub>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、HbA<sub>1c</sub>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 <sup>注2)</sup>
	n	開始時	終了時	n	開始時	終了時	
HbA <sub>1c</sub> (%)	180	8.30	7.70	183	8.32	7.65	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。

\*: $p < 0.05$

3) 小児1型糖尿病患者(Basal-Bolus療法)試験

Basal-Bolus療法を実施中の小児(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)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HbA<sub>1c</sub>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。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 <sup>注3)</sup>
	n	開始時	終了時	n	開始時	終了時	
HbA <sub>1c</sub> (%)	55	7.21	7.54	27	7.54	7.67	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 <sup>2</sup> )	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。

(3) 臨床薬理試験: 忍容性試験

健康日本人男女20例を対象に、絶食下单回投与試験を実施した。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投与した結果、安全性について特記すべき所見は認められなかった<sup>3)</sup>。

(4) 探索的試験: 用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

「3.(2)臨床効果」参照

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

インスリン グラルギン(遺伝子組換え)  
インスリン アスパルト(遺伝子組換え)  
インスリン リスプロ(遺伝子組換え)  
ヒト及び動物(ブタ、ウシ等)のインスリン  
広義には経口血糖降下剤(スルホニルウレア系薬剤等)

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

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C<sub>14</sub>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<sup>4)</sup>ことと、皮下注射部位においてアルブミンと結合する<sup>5)</sup>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<sup>6)</sup>。

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<sup>7)</sup>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。

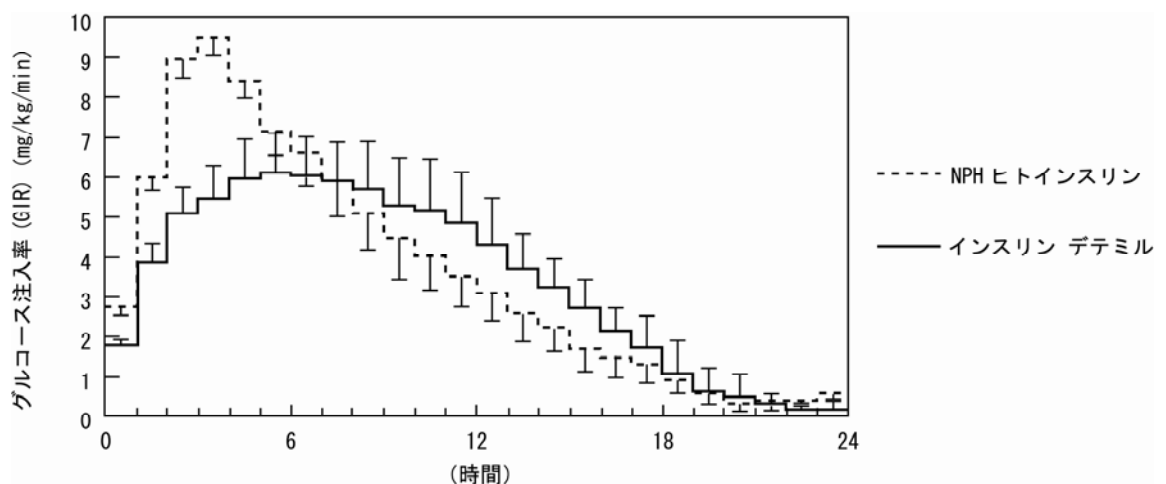
- (1) 筋肉・脂肪組織における糖の取込み促進
- (2) 肝臓における糖新生の抑制
- (3) 肝臓・筋肉におけるグリコーゲン合成の促進
- (4) 肝臓における解糖系の促進
- (5) 脂肪組織における脂肪合成促進

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 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時間のグルコース注入率(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。

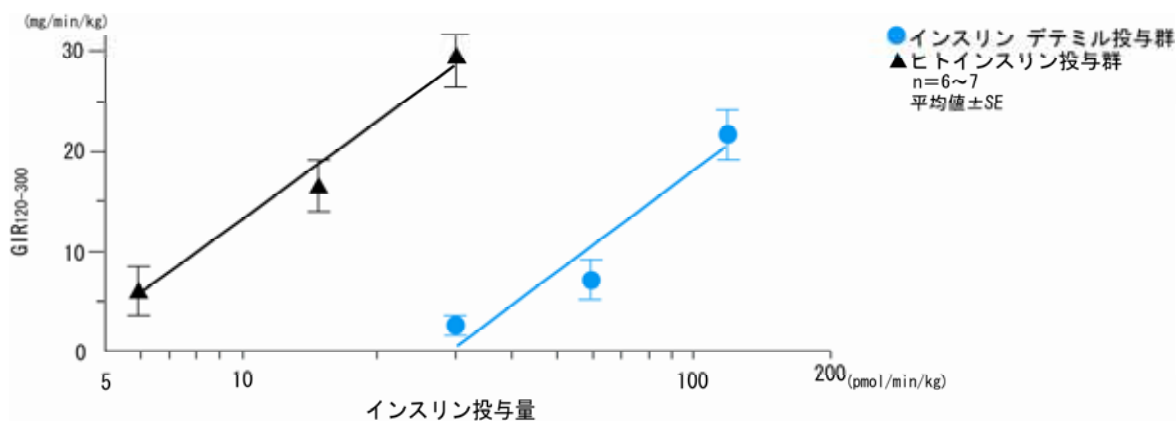


ブタクランプ試験における GIR

<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状態におけるグルコース注入率(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。



ラットクランプ試験における投与量とGIR<sub>120-300</sub>

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 (%) <sup>注)</sup>
Hep G2細胞	27
可溶化ヒトインスリン受容体	18 <sup>7)</sup>

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 (%) <sup>注)</sup>
Hep G2細胞	41
可溶化ヒトIGF-1受容体	16 <sup>7)</sup>

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

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

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

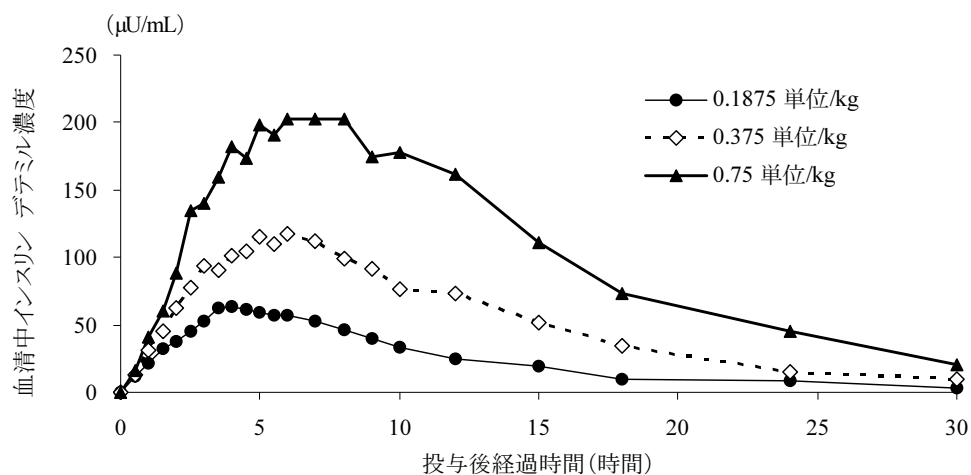
(2) 最高血中濃度到達時間

「(3)通常用量での血中濃度」参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

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<sup>3)</sup>

健康日本人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。

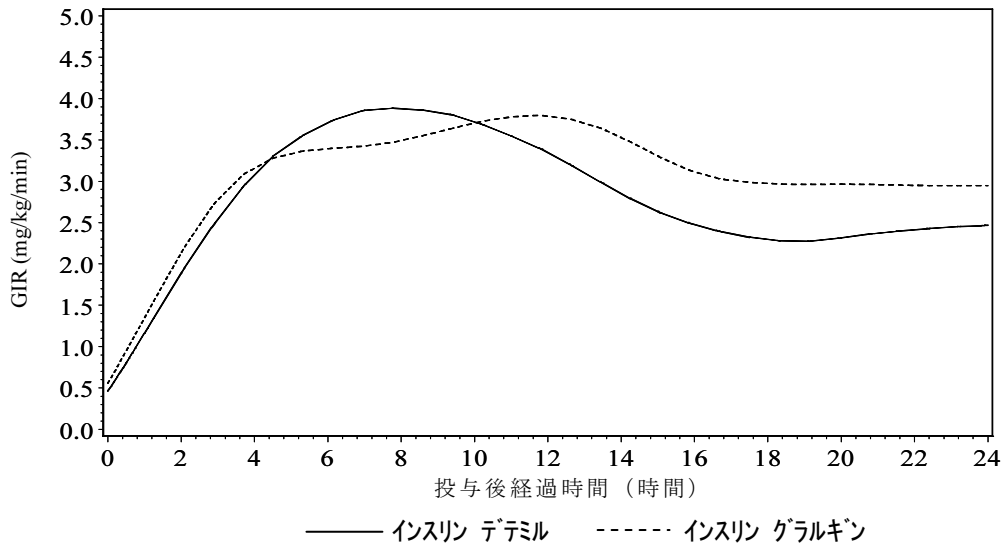


薬物動態パラメータ

投与量 (U/kg)	n	AUC <sub>0-inf</sub> (10 <sup>3</sup> ・min pmol /L) 平均値(SD)	Cmax (pmol/L) 平均値(SD)	Tmax (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)

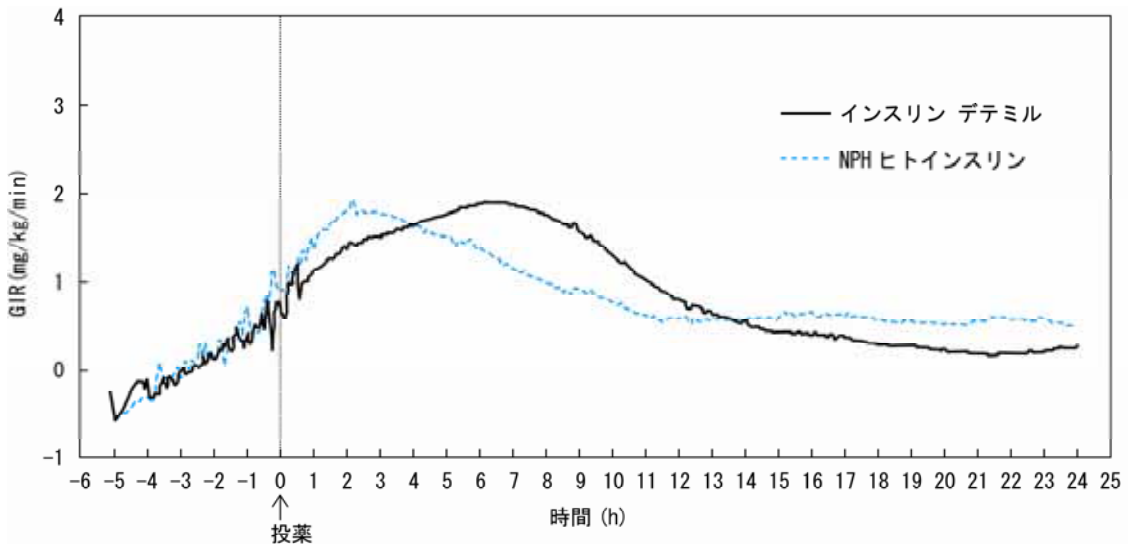
2) 健康日本人における皮下注射後のGIRプロファイル

健康日本人40例に本剤及びインスリン 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作用を検討したとき、本剤に対するグルコース注入率(GIR)は緩徐に増加し、24時間後においても持続していた。



3) 1型糖尿病患者における皮下注射後のGIRプロファイル

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を腹部に単回皮下投与したとき、投与後0-24時間のグルコース注入率(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<sup>8)</sup>。



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。

<参考:外国人データ>

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<sup>9)</sup>。

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 (参考:外国人データ)<sup>10)</sup>

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、グルコース注入率(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 <sub>GIR,0-12h</sub>	27	59*	46*
AUC <sub>GIR,0-24h</sub>	27	68*	48*
AUC <sub>GIR,2-24h</sub>	27	77*	66*
GIRmax	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

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目 7.相互作用」の項を参照のこと

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

<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 デテミル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結果、インスリン デテミル皮下投与後の生物学的利用率は大腿部投与より腹部投与及び三角筋投与で10%高かった。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遅かった。インスリン デテミルを大腿部に投与した際の生物学的利用率は59% (95%信頼区間[55-63%])であった。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

健康日本人20例を対象としてインスリン デテミル0.4単位/kgを大腿部へ投薬日ごとに計4回皮下投与した試験において、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。

(6) 分布容積

該当資料なし

### (7) 血漿蛋白結合率

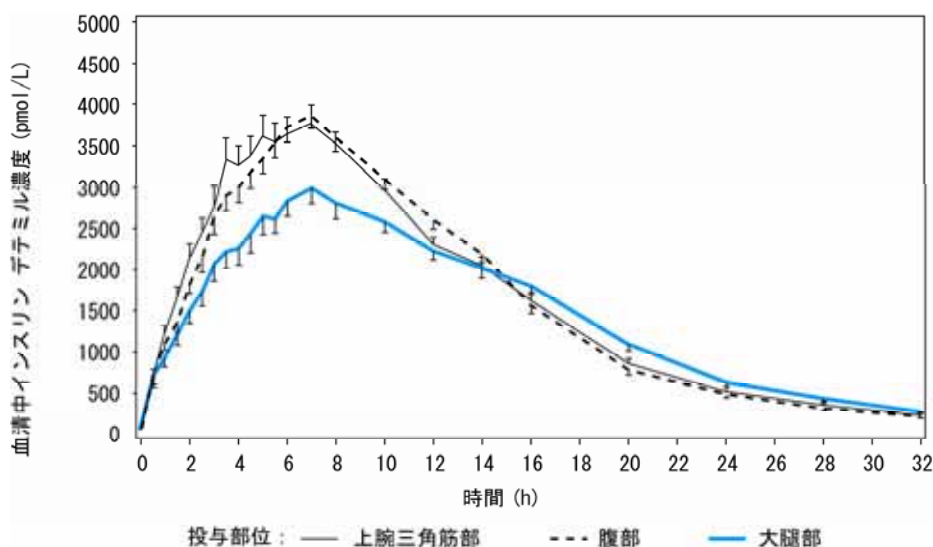
血漿中濃度 $6 \times 10^{-11}$  mol/Lから $6 \times 10^{-8}$  mol/Lにおいて、インスリン デテミルの平均たん白結合率は98.8%で性差はみられなかった。また、ヒトにおいてインスリン デテミルが結合している主要な血漿たん白はヒト血清アルブミンであり、その結合率は99.0%であった。

## 3. 吸収

皮下組織

<参考:外国人データ>

28例の健康成人を対象にインスリン デテミル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 デテミル吸収の相違を比較した結果、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 デテミ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)

## 4. 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

<参考>

$^{125}$ I-インスリン デテミル (6nmol/kg及び6,000nmol/kg) 又は $^{14}$ C-インスリン デテミル (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 デテミ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、 $^{14}$ C-インスリン デテミ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

<参考>

$^{125}$ I-インスリン デテミル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 デテミ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 デテミ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

<参考>

$^{125}\text{I}$ -インスリン デテミル6nmol/kg及び6,000nmol/kg又は $^{14}\text{C}$ -インスリン デテミル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、 $t_{\text{max}}$ はほとんどの臓器で2~4時間であった。

### 5. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路

<参考>

非臨床試験の結果からは、インスリン デテミ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 デテミ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 デテミ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 デテミ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 デテミ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(CYP450等)の分子種

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比率

該当資料なし

#### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

### 6. 排泄

#### (1) 排泄部位及び経路

<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

<参考>

$^{125}\text{I}$ -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

### 7. 透析等による除去率

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

1. 低血糖症状を呈している患者

(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、「副作用」の項を参照すること。

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使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」参照

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」参照

### 5. 慎重投与内容とその理由

(1) インスリン需要の変動が激しい患者

1) 手術、外傷、感染症等の患者

2) 妊婦(「妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照)

(解説)

1) 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の不利が重なり、しかも全身的な血管性病変に基づく臓器障害も併存することがあるため、常にこれらの併存病変や合併症の存在を念頭におい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ースとなることがある。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。

(2) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態

- 1) 重篤な肝又は腎機能障害
- 2) 下垂体機能不全又は副腎機能不全
- 3) 下痢、嘔吐等の胃腸障害
- 4) 飢餓状態、不規則な食事摂取
- 5) 激しい筋肉運動
- 6) 過度のアルコール摂取者
- 7) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- 8) 「相互作用」の(1)、(3)に示す薬剤との併用

(解説)

- 1) 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。また、インスリン治療中の糖尿病患者では、腎機能障害が進行するとインスリンクリアランスの減少、インスリン半減期の延長により、投与したインスリンが過剰になりやすくなる。
- 2) 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。
- 3) 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。
- 4) 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。
- 5) 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。
- 6) 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。
- 7) 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く、医薬品の副作用が発現しやすくなる可能性がある。
- 8) 経口血糖降下剤や、本剤の血糖降下作用を増強又は減弱することが知られている薬剤との併用により、血糖コントロールの変動を起こすおそれがある。

(3) 低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者(高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等)

(解説)

低血糖を起こすと、脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害(意識混濁、昏睡)等の症状があらわれるため、高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者へは特に低血糖の予防や対処法についての指導を行うこと。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。

(解説)

下記のような場合に、インスリン療法の適応が考慮される。

### 1. 絶対的適応

- ・インスリン依存状態
- ・糖尿病昏睡(糖尿病ケトアシドーシス、高血糖高浸透圧昏睡、乳酸アシドーシス)
- ・重症の肝障害、腎障害を合併しているとき
- ・重症感染症、外傷、中等度以上の外科手術(全身麻酔施行例など)のとき
- ・糖尿病合併妊婦(妊娠糖尿病で食事療法だけで良好な血糖コントロールが得られない場合も含む)
- ・静脈栄養時の血糖コントロール

### 2. 相対的適応

- ・インスリン非依存状態の例でも、著明な高血糖(たとえば、空腹時血糖値250mg/dL以上、随時血糖値350mg/dL以上)を認める場合
- ・経口血糖降下薬療法では良好な血糖コントロールが得られない場合(SU薬の一次無効、二次無効など)
- ・やせ型で栄養状態が低下している場合
- ・ステロイド治療時に高血糖を認める場合
- ・ブドウ糖毒性を積極的に解除する場合

インスリン製剤の自己注射を行うにあたっては、患者自身が適切な注射方法を身につけていなければ十分な治療効果が得られず、また低血糖を起こした場合の対処法を理解していなければ重篤な転帰をとるおそれがあることから、これらについて十分に患者教育を行うこと。

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

(解説)

全ての糖尿病用薬共通の注意事項である。食事療法、運動療法は糖尿病治療の基本である。

(3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態で続く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。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること(「副作用」の項参照)。

(解説)

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分を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。

- (4) インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。  
高血糖が無処置の状態が続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渇、頻尿、脱水、食欲減退、呼気のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるので、適切な処置を行うこと。

(解説)

継続的に決められた時間にインスリンを注射しなかったり、インスリンの注射量が少ないと高血糖を起こすことがある。悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渇、頻尿、脱水、食欲減退、呼気のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等の症状が徐々にあらわれ、適切な対処を行わないと重篤な転帰をとることがある。なお、決められた量のインスリンを正しく注射するために、注射法についても必ず指導を行い、正しく理解させること。

- (5) 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)、 $\gamma$ -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。

- (6) 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)

網膜症の進行は通常緩やかで、数年又はそれ以上の経過で前増殖網膜症あるいは増殖網膜症に進展する例もある。しかしわずか数カ月で無網膜症が増殖網膜症に進展する例もある。網膜症の変動が比較的短期間に起こりやすい状態として、比較的急速に血糖、 $HbA_{1c}$ が改善した場合があり、例えば治療前 $HbA_{1c}$ が10数%、治療開始後2カ月で血糖が正常化し、 $HbA_{1c}$ が数%以上低下したような場合がある。特に前増殖網膜症、増殖網膜症のある患者では $HbA_{1c}$ 改善度からみて6カ月で3%(コントロール改善速度:平均血糖値10~15mg/dL/月、 $HbA_{1c}$ 0.4~0.5%/月)程度が血糖コントロール基準のひとつとして提唱されている。

血糖の変動が、房水中の糖濃度の変動を介して水晶体に影響したり、毛様体筋に何らかの影響を及ぼし視力の変動や調節力の低下を起こすといわれている。血糖変動が強いつきや糖尿病治療を開始した頃、日によって見え方が変化したり、一過性の屈折異常を起こすことがある。

長期間放置された糖尿病患者では、インスリン治療開始後、一過性にしびれ等の神経症状がみられることがある。高血糖状態(治療前  $HbA_{1c}=14\pm3\%$  平均)による体重減少や既に神経障害を有する患者では、入院により急激な血糖コントロールを行うと(インスリン治療例が多く、 $HbA_{1c}$ 低下率は月平均2.6%)、1~12週間(平均2カ月)後に、痛みやしびれが急性発症し、症状が遷延することがある。

- (7) 本剤は無色澄明な液剤であるため、速効型及び超速効型インスリン製剤と間違えないよう患者に十分な指導を行うこと。

(解説)

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) 本剤は、製造工程の極めて初期の段階(セルバンクの作製時)で、培地成分の一部としてカナダ産のウシ由来成分(胆汁)及び米国産のウシ由来成分(胆汁、せき柱骨を含む骨、結合組織、皮膚)を使用しているが、最終製品の成分としては含まれていない。本剤の投与により伝達性海綿状脳症(TSE)がヒトに伝播したとの報告はない。

TSEに関する理論的リスクは、一定の安全性を確保する目安に達しており、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低い(感染リスクは1/∞)が、本剤の投与に際しては、その旨の患者への説明を考慮すること。

(解説)

インスリン デテミルは、弊社のヒトインスリン製剤の前駆体を用いて製造している。このインスリン前駆体の製造工程の極めて初期の段階(セルバンクの作製時)で、培地成分の一部として、カナダ産及び米国産のウシ由来成分を使用している。これらの成分は、製造工程中で希釈、不活化又は除去され、TSEに関する理論的リスクは、一定の安全性を確保する目安に達しており、感染リスクは1/∞となる。なお、本剤の投与により伝達性海綿状脳症(TSE)がヒトに伝播したとの報告はない。また、弊社のヒトインスリン製剤は、世界125カ国で使用されており、同様にTSEが伝播したとの報告はない。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

### (2) 併用注意とその理由

(1) 血糖降下作用を増強する薬剤	
1) 臨床症状 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(「副作用」の項参照)。	
2) 措置方法 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(「副作用」の項参照)。	
3) 薬剤名等・機序	
薬剤名等	機序
ビグアナイド系薬剤 メホルミン塩酸塩 ブホルミン塩酸塩	糖新生抑制、腸管からの糖吸収抑制、末梢組織の糖利用の促進等による血糖降下作用を有する。
スルホニルウレア系薬剤 トルブタミド	インスリン分泌促進作用による血糖降下作用を有する。
スルホニルアミド系薬剤 グリブゾール	
速効型インスリン分泌促進剤 ナテグリニド等	
α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース等	腸管からの糖吸収を遅延させ、食後の血糖上昇を抑制する。
インスリン抵抗性改善剤 ピオグリタゾン	インスリン抵抗性を改善することにより、本剤の作用を増強する。

(解説)

本剤と経口血糖降下剤との併用により、本剤による直接インスリン作用に加え、それぞれの薬剤のインスリン分泌促進作用、インスリン抵抗性改善作用、糖質の消化・吸収遅延作用等が相加的に作用する。

薬剤名等	機序
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤	インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。

(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<sup>11)</sup>。

薬剤名等	機 序
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。

(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<sup>12)</sup>。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<sup>13)</sup>。

薬剤名等	機 序
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。

(解説)

大量のサリチル酸系製剤投与では、その血糖降下作用によりインスリンの作用が増強される可能性がある。一般的な鎮痛目的での少量のサリチル酸系製剤投与ではインスリン作用に与える影響は軽微だと考えられるが、経静脈的に多量に投与する場合は血糖値に対する注意が必要である<sup>14)</sup>。

薬剤名等	機 序
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。

(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<sup>15)</sup>。

薬剤名等	機 序
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール	アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。

(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<sub>1</sub>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<sub>1</sub>-選択性β-遮断剤より強いとされている<sup>14)</sup>。

薬剤名等	機 序
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	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<sup>16)</sup>。

薬剤名等	機 序
クロラムフェニコール	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	機 序
グアネチジン硫酸塩	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)

成人発症型糖尿病患者3名にグアネチジン50～90mg/日を5～14日間連続投与し、ブドウ糖負荷試験を行ったところ、全例で耐糖能に有意な改善がみられた<sup>17)</sup>、甲状腺中毒症患者9名にグアネチジンを6～13日間で漸増し、最大80～180mg/日投与しブドウ糖負荷試験を行ったところ全例に耐糖能の改善がみられた<sup>18)</sup>などの報告がある。

薬剤名等	機 序
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。

(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<sup>19)</sup>。

薬剤名等	機 序
サルファ剤	膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。

(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トプリムの配合剤)による低血糖の発現が報告されており<sup>20)</sup>、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<sup>20)</sup>、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	機 序
シベンズリンコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩水和物	インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。

(解説)

シベンズ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<sup>+</sup>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<sup>21)</sup>。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<sup>22)23)</sup>。

(2) 血糖降下作用を減弱する薬剤

1) 臨床症状

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(「重要な基本的注意」の項参照)。

2) 措置方法

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。

3) 薬剤名等・機序

薬剤名等	機 序
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド シクロペンチアジド	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<sup>24)</sup>。これらチアジド系利尿剤の影響は軽症からインスリン治療患者までみられることから、チアジド系利尿剤の使用時、原因不明の血糖コントロール不良になった場合は特に低カリウム血症の有無を評価し、カリウムの補充又はカリウム保持作用のあるアルドステロン拮抗薬の併用等を考慮すること。

薬剤名等	機 序
副腎皮質ステロイド プレドニゾロン 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。

(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	機 序
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。

(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<sup>25)</sup>。

薬剤名等	機 序
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。

(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	機 序
甲状腺ホルモン レボチロキシンナトリウム水和物 乾燥甲状腺	糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。

(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<sup>26)</sup>、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<sup>27)</sup>などの報告がある。

薬剤名等	機 序
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。

(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	機 序
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	

(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	機 序
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。

(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、 $\beta$ 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<sup>28)</sup>。

薬剤名等	機 序
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。

(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<sup>29)</sup>。

薬剤名等	機 序
フェニルプロパノールアミン	交感神経を刺激し、糖新生促進、糖利用抑制、インスリン分泌抑制等による血糖上昇作用を有する。

(解説)

フェニルプロパノールアミンは直接型交感神経興奮剤で、局所血管収縮作用( $\alpha_1$ 作用)を有し、鼻充血、結膜充血の除去に用いられる。フェニルプロパノールアミン系薬剤のひとつであるアドレナリンは糖新生の促進、糖利用の抑制、 $\alpha$ -アドレナリン系を介してのインスリン分泌抑制によると思われる血糖上昇作用を有する<sup>25)</sup>。

薬剤名等	機 序
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。

(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<sup>30)</sup>。

薬剤名等	機 序
ダナゾール	インスリン抵抗性を増強するおそれがある。

(解説)

患者6名にダナゾールを3カ月間投与したところ、慢性のグルカゴン過剰状態となり、末梢及び肝でのインスリン作用が減弱し、インスリン分泌が増加した<sup>31)</sup>、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<sup>32)</sup>などの報告がある。

薬剤名等	機 序
フェニトイン	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<sup>33)34)</sup>。in vivoの実験結果から膵 $\beta$ 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<sup>35)</sup>。

(3) 血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤	
1) 臨床症状 血糖降下作用の増強による低血糖症状(「副作用」の項参照)、又は減弱による高血糖症状(「重要な基本的注意」の項参照)があらわれることがある。	
2) 措置方法 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(「副作用」の項参照)。	
3) 薬剤名等・機序	
薬剤名等	機序
蛋白同化ステロイド メスタノロン	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<sup>25)</sup>。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<sup>25)</sup>。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<sup>36)</sup>。

薬剤名等	機序
オクトレオチド	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<sup>37)</sup>。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

国内で実施した臨床試験において、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。

### (2) 重大な副作用と初期症状

- 1) **低血糖**(脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害(意識混濁、昏睡)等)があらわれることがある。  
なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、 $\beta$ -遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合では、低血糖の初期の自覚症状(冷汗、振戦等)が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないまま、低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。  
低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。  
経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。  
低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、経過観察を継続して行うことが必要である。また、本剤の作用は持続的であるため、経過観察を継続して行うことが必要である。
- 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、全身の発疹等)、**血管神経性浮腫**(頻度不明)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し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

	副作用発現頻度	
	頻度不明	0.1～5%未満
過 敏 症	アレルギー、蕁麻疹	発疹、そう痒感
肝 臓		肝機能障害、ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇
神 経 系	治療後神経障害(主に有痛性)	
眼	屈折異常	糖尿病網膜症の顕在化又は増悪
注 射 部 位		リポディストロフィー(皮下脂肪の萎縮・肥厚等)、注射部位反応 <sup>注)</sup> (疼痛、発赤、腫脹、硬結、発疹、そう痒感等)
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。

なお、対照薬であるNPHヒトインスリン製剤の注射部位反応報告数は5件(総症例343例中5例5件)であり、いずれも投与継続中に軽快又は回復した。

(4) 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<sup>®</sup>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
	注射部位腫瘤	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

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

インスリン製剤によってアレルギーが起こった場合の処置として、一般に下記の方法がとられている。

- 1) 抗ヒスタミン剤、副腎皮質ステロイドの投与  
(ただし、副腎皮質ステロイドは糖尿病を増悪させることがある。)
- 2) 処方の変更インスリン製剤への切り替え
- 3) 脱感作療法

## 9. 高齢者への投与

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

(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くなる。また神経障害等の合併症により低血糖症状の発見が遅れる危険性が高いことから、注意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。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。  
妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるよう指導すること。妊娠中、周産期、授乳期等にはインスリンの需要量に変化しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。

(解説)

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。

## 11. 小児等への投与

成長及び活動性に応じてインスリンの需要量が変化するので、定期的に検査を行うなどして投与すること  
〔臨床成績〕の項参照。

(解説)

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。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

特になし

## 13. 過量投与

(1) 徴候・症状

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

(2) 処置

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

## 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®

(1) 投与时

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わるので、本剤と他のインスリン製剤を混合しないこと。

(2) 保存時

使用中は冷蔵庫に入れず、室温に保管し、6週間以内に使用すること。

→7ページ 参照

(3) 投与経路

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

(4) 投与部位

皮下注射は、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、その中で注射場所を毎回変えること。前回の注射場所より2~3cm 離して注射すること。

(5) その他

1) 本剤の使用にあたっては、必ず添付の使用説明書を読むこと。

2) 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。]

3) 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。

4) 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。

5) 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。]

6) 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。

7) 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。

8) 1本のフレックスペン及びイノレットを複数の患者に使用しないこと。

## レベミル<sup>®</sup>注 ペンフィル<sup>®</sup>

### (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) 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ので、本剤と他のインスリン製剤を混合しないこと。

### (2) 保存時

使用中は冷蔵庫に入れず、室温に保管し、6週間以内に使用すること。

→7ページ 参照

### (3) 投与経路

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

### (4) 投与部位

皮下注射は、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、その中で注射場所を毎回変えること。前回の注射場所より2～3cm 離して注射すること。

### (5) その他

- 1) 本剤の使用にあたっては、必ず専用のインスリンペン型注入器の使用説明書を読むこと。
- 2) 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。
- 3) 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。]
- 4) 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。
- 5) 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。
- 6) 1本のインスリンカートリッジを複数の患者に使用しないこと。

## 15. その他の注意

- (1) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起りやすいとの報告がある<sup>38)</sup>。

### (解説)

アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤にはインスリン抵抗性改善作用があることが示唆されている。ACE阻害剤とインスリン製剤又は経口血糖降下剤を併用した場合に、ACE阻害剤のインスリン抵抗性改善作用とインスリン又は経口血糖降下剤の血糖降下作用が相加的に作用し、低血糖を起こした例が報告されている。

- (2) 本剤の作用機序(【薬効薬理】の項参照)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ため、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。

### (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。

## 16. その他

該当しない

## Ⅷ. 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」参照)

#### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3) 安全性薬理試験

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	ヘキソバルビタール誘発睡眠	マウス (♂6/群)	皮下	1.8 18 180	ヘキソ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

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。
	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はみられた。動脈血のpO <sub>2</sub> 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チャンネルを発現させた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。

(4) 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

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) <sup>注)</sup>	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

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週間休業)	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
イヌ(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 間休業)	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) 生殖発生毒性試験

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

### (4) その他の特殊毒性

#### 遺伝毒性試験

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。

#### がん原性試験

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 デテミ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 デテミ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 デテミ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。

#### 免疫原性試験

ウサギを用いてインスリン デテミ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 デテミル投与動物における抗体反応は非常に低く、10匹中2匹で軽度な反応が認められたのみであった。また、インスリン デテミ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。

#### 局所刺激性試験

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 デテミル投与部位に軽度な炎症がみられたが、0.9%NaCl及びNPHヒトインスリン投与群と同程度であった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤 : 劇薬

処方せん医薬品 : 注意一医師等の処方せんにより使用すること

有効成分: 劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

製 剤	使用期限
レベミル <sup>®</sup> 注 フレックスペン <sup>®</sup>	製造後30カ月(外箱及び本体に表示の使用期限内に使用すること)
レベミル <sup>®</sup> 注 イノレット <sup>®</sup>	
レベミル <sup>®</sup> 注 ペンフィル <sup>®</sup>	製造後30カ月(外箱及びカートリッジに表示の使用期限内に使用すること)

### 3. 貯法・保存条件

凍結を避け、2～8℃に遮光して保存する。

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

- (1) 薬局での取り扱いについて
- (2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

次ページに「患者用注意文書」を示す。

(以下にレベミル<sup>®</sup>注 フレックスペン<sup>®</sup>、レベミル<sup>®</sup>注 イノレット<sup>®</sup>の「患者用注意文書」を示す。)

## 大切な注意です 使用説明書も併せて必ずお読みください

### レベミル<sup>®</sup>注 フレックスペン<sup>®</sup>を注射される方へ レベミル<sup>®</sup>注 イノレット<sup>®</sup>を注射される方へ

◎危険な低血糖を起こすことがあります。

予防と処置法に十分注意してください。この注意は必ず家族やまわりの方にも知らせておいてください。

◎あなたの主治医は、どの種類のインスリンを、どれだけの量、いつ注射するか指示します。これはあなたの症状に合わせて決められたものです。あなたの糖尿病を正しくコントロールするために、主治医の指示を正しく守り、定期的に診察を受けてください。

◎何か体の調子がいつもと違うことに気がいたら、すぐに主治医に相談してください。

◎本剤以外のインスリンを併用される方は、そのインスリンに添付されている注意文書を必ずお読みください。

#### 1. 指定されたインスリン製剤をご使用ください。

インスリン製剤には効果のあらわれる速さや持続時間の違ったいろいろな種類のものがあります。あなたの症状に応じて最も適した製剤が処方されています。自分の使っている製剤の名前と自分に必要な量は何単位とはっきり覚えておいてください。主治医の指示なしに他の種類の製剤を使用してはいけません。注射前に、必ずインスリンの種類を確認してください。

#### 2. 保存方法

(1) 未使用の本剤は、冷蔵庫内に、食物等とは区別して清潔に保存してください。しかし凍らせてはいけません(フリーザーの中や冷蔵庫内の冷風が直接あたるような場所には置かないでください)。凍らせた場合は使用しないでください。なお、旅行等の際に短期間ならば室温に置いておいてもさしつかえありません。使用中の本剤は冷蔵庫に入れないで、室温で保管し、6週間以内に使用してください。

(2) 本剤は遮光して保存してください。直射日光のあたるところ、自動車内等の高温になるおそれのあるところには置かないようにしてください。

(3) 外箱及び本体に表示してある使用期限を過ぎたものは使用しないでください。

#### 3. 正しい注射方法

(1) 注射時刻、注射手技等の方法については、主治医の指導をよく受け、正しく注射してください。

(2) 必ず使用説明書をよくお読みください。

(3) 注射針は必ず毎回新しいものに替えてください。

(4) 注射する前には手指を石けんでよく洗ってください。

(5) 注射針を取りつける前には、本剤のゴム栓を消毒用アルコール綿でいねいに拭いてください。

(6) 静脈内に投与しないでください。なお、針が血管内に入ったかどうかを確認することはできませんので、4.(3)に示す点を十分に守ってください。

#### 4. 低血糖症について

インスリンの注射量が多すぎたり、医師によって指示された時間に食事をとらなかったり、いつもより激しく運動したりすると低血糖症が起こることがあります。

##### (1) 低血糖症とは

血液中の糖分が少なくなりすぎた状態で、急に強い異常な空腹感、力のぬけた感じ、発汗、手足のふるえ、眼のちらつき等が起こったり、また頭が痛かったり、ぼんやりしたり、ふらついたり、いつもと人柄の違ったような異常な行動をとることもあります。空腹時に起こり、食物を食べると急に

良くなるのが特徴です。はなはだしい場合にはけいれんを起こしたり意識を失うこともあります。低血糖症は危険な状態ですから、起こらないように注意し、もし起こったら、軽いうちに治してしまわなければなりません。なお、低血糖症が起こっていることを本人が気づかなかったり、わからなかったりすることがありますので家族やまわりの方もいっしょに注意してください。

##### (2) 低血糖症の予防には

1) インスリン製剤の種類、量、注射の時刻についての主治医の指導を正しく守ってください。勝手に種類、量、注射の時刻を変えるような自己流のやり方は危険です。

2) 食事をみだりに減らしたり、抜いたりしないよう食事療法はきちんと守ることが大切です。酒の飲みすぎ、激しい運動、下痢等は、低血糖症を起こしやすいので注意してください。食事がとれないときは主治医に連絡してその指示を受けてください。

3) 薬の中には、いっしょに使うと低血糖症を起こすものがあります。何か別の薬を使うときには主治医に相談してください。他の医師に何か薬を処方してもらうときには既にインスリンを使用していることを申し出てください。

##### (3) 低血糖症が起こったら

1) 低血糖症になっても軽いうちは糖分を食べると治ります。いつも3~4個の袋入砂糖を携帯し、すぐその場でとることが必要です。がまんしてはいけません。

ただし、アカルボース(商品名:グルコバイ)、ボグリボース(商品名:ベイスン)、ミグリトール(商品名:セイブル)を併用している場合には砂糖は不適切です。これらの薬剤は砂糖の消化や吸収を遅らせますので、必ずブドウ糖をとってください。

2) 十分注意していても、ときには意識を失うような強い低血糖症が起こることがあります。いつ、どこで起こるかわかりませんから、糖尿病であることを示す患者カードを身につけておく必要があります。

3) 低血糖症を起こした場合は、必ず主治医に報告してください。

4) まれに血管内に針が入ることがありますが、実際に静脈内に注射されるのはごくまれです。血管内に注射すると吸収が速くなり、低血糖症が早い時期に起こることがありますのでいつも十分に注意してください。

(4) 高所作業や自動車の運転等危険を伴う作業に従事しているときに低血糖症を起こすと事故につながります。特に注意してください。

## 5. その他の注意事項

### (1) アレルギー症状

インスリン注射をした部分に発疹、はれ、かゆみがあらわれることがあります。そのときは主治医に連絡してください。

### (2) 感染症

不潔な注射により、注射部位に感染症を起こし、痛みと熱が出る場合があります。そのときはすぐ主治医に連絡してください。

### (3) 皮下脂肪の変化

インスリンをいつも同じ部位に注射すると、皮膚がへこんだり逆にふくれたりすることがあります。主治医の指示通り注射部位を変えてください。

### (4) インスリンカートリッジの内壁に付着物が見られたり、液中に塊や薄片が見られる場合は使用しないでください。

### (5) 使用中に液が変色した場合は使用しないでください。

### (6) インスリンカートリッジにひびが入っている場合は使用しないでください。

### (7) 1本のフレックスペン®及びイノレット®を他の人と共用しないでください。

(以下にレベミル®注 ペンフィル®の「患者用注意文書」を示す。)

## 大切な注意です

ご使用になるインスリンペン型注入器の使用説明書も併せて必ずお読みください

### レベミル®注 ペンフィル®製剤を注射される方へ

◎危険な低血糖を起こすことがあります。

予防と処置法に十分注意してください。この注意は必ず家族やまわりの方にも知らせておいてください。

◎あなたの主治医は、どの種類のインスリンを、どれだけの量、いつ注射するか指示します。

これはあなたの症状に合わせて決められたものです。あなたの糖尿病を正しくコントロールするために、主治医の指示を正しく守り、定期的に診察を受けてください。

◎何か体の調子がいつもと違うことに気がいたら、すぐに主治医に相談してください。

◎本剤以外のインスリンを併用される方は、そのインスリンに添付されている注意文書を必ずお読みください。

#### 1. 専用のインスリンペン型注入器及び注射針を用いて注射してください。

弊社のインスリンカートリッジには、専用のインスリンペン型注入器(ノボペン300、ノボペン300デミ)をご使用ください。またJIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いてご使用ください。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医療従事者の指導に従い、新しい注射針に取り替える等の処置を行ってください。

[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ます。]

#### 2. 指定されたインスリン製剤をご使用ください。

インスリン製剤には効果のあらわれる速さや持続時間の違ったいろいろな種類のものがあります。あなたの症状に応じて最も適した製剤が処方されています。自分の使っている製剤の名前と自分に必要な量は何単位とはっきり覚えておいてください。主治医の指示なしに他の種類の製剤を使用してはいけません。注射前に、必ずインスリンカートリッジの種類を確認してください。

#### 3. 保存方法

(1) 未使用の場合は、冷蔵庫内に、食物等とは区別して外箱等に入れたまま、清潔に保存してください。しかし凍らせてはいけません(フリーザーの中、冷蔵庫内の冷風が直接あたるような場所には置かないでください)。凍らせた場合は使用しないでください。なお、旅行等に際して短期間ならば室温に置いておいてもさしつかえありません。使用中の本剤は冷蔵庫に入れず、室温で保管し、6週間以内に使用してください。

(2) 本品は遮光して保存してください。直射日光のあたるところ、自動車内等の高温になるおそれのあるところには置かないでください。

(3) 外箱及びインスリンカートリッジに表示してある使用期限を過ぎたものは使用しないでください。

#### 4. 正しい注射方法

(1) 注射時刻、注射手技等の方法については、主治医の指導をよく受け、正しく注射してください。

(2) ご使用になるインスリンペン型注入器の使用説明書をよくお読みください。

(3) 注射後は必ず注射針をはずしてください。注射針は毎回新しいものを、必ず注射直前に取り付けてください。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ります。

また、薬剤の濃度変化や感染症の原因となることもあります。

(4) 注射する前には手指を石けんでよく洗ってください。

(5) 注射針を取りつける前には、インスリンカートリッジのゴム栓を消毒用アルコール綿でていねいに拭いてください。

(6) 一度インスリンペン型注入器に取りつけたインスリンカートリッジは、はずさずにそのまま使用してください。

(7) 静脈内に投与しないでください。なお、針が血管内に入ったかどうかを確認することはできませんので、5.(3)に示す点を十分に守ってください。

#### 5. 低血糖症について

インスリンの注射量が多すぎたり、医師によって指示された時間に食事をとらなかつたり、いつもより激しく運動したりすると低血糖症が起こることがあります。

##### (1) 低血糖症とは

血液中の糖分が少なくなりすぎた状態で、急に強い異常な空腹感、力のぬけた感じ、発汗、手足のふるえ、眼のちらつき等が起こったり、また頭が痛かったり、ぼんやりしたり、ふらついたり、いつもと人柄の違ったような異常な行動をとることもあります。空腹時に起こり、食物を食べると急に良くなるのが特徴です。はなはだしい場合には、けいれんを起こしたり意識を失うこともあります。低血糖症は危険な状態ですから、起こらないように注意し、もし起こったら、軽いうちに治してしまわなければなりません。なお、低血糖症が起こっていることを本人が気づかなかつたり、わからなかつたりすることがありますので家族やまわりの方もいっしょに注意してください。

##### (2) 低血糖症の予防には

1) インスリン製剤の種類、量、注射の時刻についての主治医の指導を正しく守ってください。勝手に種類、量、注射の時刻を変えるような自己流のやり方は危険です。

2) 食事をみだりに減らしたり、抜いたりしないよう食事療法はきちんと守ることが大切です。酒の飲みすぎ、激しい運動、下痢等は、低血糖症を起こしやすいので注意してください。食事がとれないときは主治医に連絡してその指示を受けてください。

3) 薬の中には、いっしょに使うと低血糖症を起こすものがあります。何か別の薬を使うときには主治医に相談してください。他の医師に何か薬を処方

してもらうときには既にインスリンを使用していることを申し出てください。

- (3) **低血糖症が起こったら**
- 1) 低血糖症になっても軽いうちは糖分を食べると治ります。いつも3～4個の袋入砂糖を携帯し、すぐその場でとることが必要です。がまんしてはいけません。  
ただし、アカルボース(商品名:グルコバイ)、ボグリボース(商品名:ベイスン)、ミグリトール(商品名:セイブル)を併用している場合には砂糖は不適切です。これらの薬剤は砂糖の消化や吸収を遅らせますので、必ずブドウ糖をとってください。
  - 2) 十分注意していても、ときには意識を失うような強い低血糖症が起こることがあります。いつ、どこで起こるかわかりませんから、糖尿病であることを示す患者カードを身につけておく必要があります。
  - 3) 低血糖症を起こした場合は、必ず主治医に報告してください。
  - 4) まれに血管内に針が入ることがありますが、実際に静脈内に注射されるのはごくまれです。血管内に注射すると吸収が速くなり、低血糖症が早い時期に起こることがありますのでいつも十分に注意してください。
- (4) **高所作業や自動車の運転等危険を伴う作業に**

従事しているときに低血糖症を起こすと事故につながります。特に注意してください。

## 6. その他の注意事項

- (1) **アレルギー症状**  
インスリン注射をした部分に発疹、はれ、かゆみが見られることがあります。そのときは主治医に連絡してください。
- (2) **感染症**  
不潔な注射により、注射部位に感染症を起こし、痛みと熱が出る場合があります。そのときはすぐ主治医に連絡してください。
- (3) **皮下脂肪の変化**  
インスリンをいつも同じ部位に注射すると、皮膚がへこんだり逆にふくれたりすることがあります。主治医の指示通り注射部位を変えてください。
- (4) インスリンカートリッジの内壁に付着物が見られたり、液中に塊や薄片が見られる場合は使用しないでください。
- (5) 使用中に液が変色した場合は使用しないでください。
- (6) インスリンカートリッジにひびが入っている場合は使用しないでください。
- (7) 1本のインスリンカートリッジを他の人と共用しないでください。

## 5. 承認条件等

該当しない

## 6. 包装

製 剤	包 装
レベミル <sup>®</sup> 注 フレックスペン <sup>®</sup>	1筒 3mL(100単位/mL) : 2本、5本
レベミル <sup>®</sup> 注 イノレット <sup>®</sup>	1筒 3mL(100単位/mL) : 2本
レベミル <sup>®</sup> 注 ペンフィル <sup>®</sup>	1カートリッジ 3mL(100単位/mL) : 2本、5本

## 7. 容器の材質

〈レベミル<sup>®</sup>注 フレックスペン<sup>®</sup>〉

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<sup>®</sup>注 イノレット<sup>®</sup>〉

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<sup>®</sup>注 ペンフィル<sup>®</sup>〉

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

## 8. 同一成分・同効薬

同効薬: インスリン グラルギン(遺伝子組換え)製剤、インスリン リスプロ(遺伝子組換え)製剤、  
インスリン アスパルト(遺伝子組換え)製剤、ヒトインスリン(遺伝子組換え)製剤

## 9. 国際誕生年月日

2003年11月10日

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製 剤	製造販売承認年月日	承認番号
レベミル <sup>®</sup> 注 フレックスペン <sup>®</sup>	2008年9月25日	22000AMX02128000
レベミル <sup>®</sup> 注 イノレット <sup>®</sup>	2009年2月13日	22100AMX00430000
レベミル <sup>®</sup> 注 ペンフィル <sup>®</sup>	2008年9月25日	22000AMX02127000

旧販売名での製造・輸入承認年月日及び承認番号

製 剤	製造販売承認年月日	承認番号
レベミル <sup>®</sup> 注 300フレックスペン <sup>®</sup>	2007年10月19日	21900AMX01762000
レベミル <sup>®</sup> 注 300	2007年10月19日	21900AMX01761000

**11. 薬価基準収載年月日**

製 剤	薬価基準収載年月日
レベミル <sup>®</sup> 注 フレックスペン <sup>®</sup>	2008年12月19日
レベミル <sup>®</sup> 注 イノレット <sup>®</sup>	2009年 9月18日
レベミル <sup>®</sup> 注 ペンフィル <sup>®</sup>	2008年12月19日

旧販売名での薬価基準収載年月日

製 剤	薬価基準収載年月日
レベミル <sup>®</sup> 注 300フレックスペン <sup>®</sup>	2007年12月14日
レベミル <sup>®</sup> 注 300	2007年12月14日

**12. 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

**13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

再審査期間中である。

**14. 再審査期間**

8年

**15. 投薬期間制限医薬品に関する情報**

制限はない

**16. 各種コード**

製 剤	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード	HOT（9桁）番号
レベミル <sup>®</sup> 注 フレックスペン <sup>®</sup>	2492417G1030	620008952	118205701
レベミル <sup>®</sup> 注 イノレット <sup>®</sup>	2492417G2029	621927001	119270401
レベミル <sup>®</sup> 注 ペンフィル <sup>®</sup>	2492417A1038	620008953	118204001

旧販売名での厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

製 剤	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード
レベミル <sup>®</sup> 注 300フレックスペン <sup>®</sup>	2492417G1022
レベミル <sup>®</sup> 注 300	2492417A1020

**17. 保険給付上の注意**

該当しない

# X I . 文 献

## 1. 引用文献

- 1) 小林 正ほか : 糖尿病 50, 649, 2007
- 2) 小林 正ほか : 糖尿病 50, 665, 2007
- 3) Jhee, S.S. et al. : J Clin Pharmacol, 44, 258, 2004
- 4) Kurtzhals, P. et al. : Biochem. J., 312, 725, 1995
- 5) Whittingham, J.L. et al. : Biochemistry, 36, 2826, 1997
- 6) Heinemann, L. et al. : Diabet Med, 16, 332, 1999
- 7) Kurtzhals, P. et al. : Diabetes, 49, 999, 2000
- 8) 入江 伸ほか : 臨床医薬 23, 349, 2007
- 9) Plank, J. et al. : Diabetes Care, 28, 1107, 2005
- 10) Heise, T. et al. : Diabetes, 53, 1614, 2004
- 11) Adnitt, P.I. : Diabetes, 17, 628, 1968
- 12) True, B.L. et al. : Am J Psychiatry, 144, 1220, 1987
- 13) Shrivastava, R.K. et al. : Biol Psychiatry, 18, 1509, 1983
- 14) この薬の多剤併用副作用 : 医歯薬出版
- 15) Stockley, I.H. : Drug Interactions, Blackwell Scientific Publications
- 16) Bailey, C.J. et al. : Gen Pharmacol, 7, 63, 1976
- 17) Gupta, K.K. : BMJ, 3, 679, 1968
- 18) Woeber, K.A. et al. : Lancet, April 23, 895, 1966
- 19) Zambrana, J.L. et al. : Am J Cardiol, 80, 836, 1997
- 20) Lee, A.J. et al. : Ann Pharmacother, 31, 727, 1997
- 21) Bertrand, G. et al. : Eur J Pharmacol, 214, 159, 1992
- 22) Gachot, B.A. et al. : Lancet, July 30, 280, 1988
- 23) Croxson, M.S. et al. : N Z Medical J, 100, 407, 1987
- 24) Conn, J.W. : N Engl J Med, 273, 1135, 1965
- 25) 医薬品相互作用 : 医薬ジャーナル社
- 26) Karlander, S.G. et al. : J Clin Endocrinol Metab, 68, 780, 1989
- 27) Bratusch-Marrain, P.R. et al. : J Clin Endocrinol Metab, 60, 1063, 1985
- 28) ジョスリン糖尿病学 : 医学書院
- 29) Hurwitz, B.J. et al. : Lancet, August 23, 369, 1975
- 30) Luntz, G.R.W.N. et al. : BMJ, February 7, 296, 1953
- 31) Kotzmann, H. et al. : Eur J Clin Invest, 25, 942, 1995
- 32) Bruce, R. et al. : Clinical Science, 82, 211, 1992
- 33) Britton, H.L. et al. : Drug Intell Clin Pharm, 14, 544, 1980
- 34) Carter, B.L. et al. : Am J Hosp Pharm, 38, 1508, 1981
- 35) Pace, C.S. et al. : Diabetes, 28, 1077, 1979
- 36) Houtsmuller, A.J. : Acta Endocrinol, 39 (suppl 63), 154, 1961
- 37) Lee, P.E. et al. : Diabetes Metabolism (Paris), 25, 347, 1999
- 38) Herings, R.M.C. et al. : Lancet, 345, 1195, 1995

## 2. その他の参考文献

該当なし

## ⅩⅡ. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

米国の添付文書（2005年10月）

会社名	Novo Nordisk Inc.	発売年	2005年
販売名	Levemir	剤形規格	Vial (10mL, 100U), PenFill cartridge (3mL, 100U), FlexPen (3mL, 100U), InnoLet (3mL, 100U)
効能・効果	本剤は高血糖のコントロールのためBasalインスリンが必要な成人及び小児の1型糖尿病患者及び成人2型糖尿病患者に1日1回又は2回皮下投与する。		
用法・用量	<p>本剤は、1日1回又は1日2回の投与ができる。本剤の投与量は血糖値に基づき調整すること。本剤の用量は、医師の指導と患者の必要に応じて、患者ごとに決めること。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤を1日1回投与する患者では、夕食時又は就寝時に投与すること。</li> <li>・血糖値を効果的にコントロールするのに1日2回の投与が必要な患者では、夜の投与は夕食時か就寝時又は朝の投与後12時間後に行う。</li> </ul> <p>本剤は大腿、腹壁又は上腕へ皮下注射すること。同じ場所にて注射部位を変えて投与すること。他のインスリン製剤と同様、作用の持続時間は投与量、注射部位、血流量、体温、運動量等で異なる。</p> <p>本剤の投与量の決定</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・Basal-Bolus療法を行っている1型糖尿病患者又は2型糖尿病患者でBasalインスリンを本剤へ切り替える場合、同単位にて切り替えることができる。その後、本剤の用量はコントロールの目標に到達するよう調整すること。2型糖尿病患者の一部では、本剤の必要量がNPHインスリンより多いこともある。臨床の1試験においては、治験終了時の平均投与量は、本剤が0.77単位/kg、NPHヒトインスリンが0.52 国際単位/kgであった。</li> <li>・現在Basalインスリンのみを投与している患者でBasalインスリンを本剤へ切り替える場合は、同単位にて切り替えることができる。</li> <li>・2型糖尿病患者で、経口糖尿病薬によるコントロールが不良で、インスリン未使用の患者では、1日1回夜に0.1から0.2単位/kgの用量で開始するか、10単位を1日1回又は2回投与することから開始し、投与量をコントロールの目標に到達するよう調整すること。</li> <li>・他のインスリン製剤と同様、切り替え時とその後の数週間は注意深く血糖値を観察することが望ましい。併用している速効型インスリン又は他の糖尿病治療薬の用量と投与タイミングの調整が必要となる場合がある。</li> </ul>		

欧州の添付文書（2009年6月）

会社名	Novo Nordisk A/S	発売年	2004年																		
販売名	Levemir	剤形規格	Penfill, FlexPen, InnoLet																		
効能・効果	糖尿病の治療																				
用法・用量	<p>本剤は Basal インスリンとして使用する持続型インスリンアナログ製剤である。</p> <p>用量：経口糖尿病薬と併用する場合、本剤の使用は1日1回、10単位もしくは0.1～0.2単位/kgの用量から開始することが望ましい。本剤の用量は患者個々に調整すること。</p> <p>臨床試験の結果から、以下のような基準に従って用量調整することが望ましい。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>平均朝食前 SMPG</th> <th>調整量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&gt;10.0mmol/L(180mg/dL)</td> <td>+8</td> </tr> <tr> <td>9.1-10.0mmol/L (163-180mg/dL)</td> <td>+6</td> </tr> <tr> <td>8.1-9.0mmol/L (145-162mg/dL)</td> <td>+4</td> </tr> <tr> <td>7.1-8.0mmol/L (127-144mg/dL)</td> <td>+2</td> </tr> <tr> <td>6.1-7.0mmol/L (109-126mg/dL)</td> <td>+2</td> </tr> <tr> <td colspan="2">SMPGが以下の値を示した場合</td> </tr> <tr> <td>3.1-4.0mmol/L(56-72mg/dL)</td> <td>-2</td> </tr> <tr> <td>&lt; 3.1mmol/L(&lt; 56mg/dL)</td> <td>-4</td> </tr> </tbody> </table> <p>Basal-Bolus療法に用いる場合は、本剤を1日1回又は2回、必要に応じて投与すること。 投与量は個々に調整すること。 血糖コントロールを適切に行うため1日2回の投与が必要な患者については、夜の投与は夕食時か就寝時に行う。</p> <p>他のインスリン製剤からの切り替え： 中間型又は持続型インスリン製剤から本剤への切り替えにおいては、投与量及び投与タイミングの調整を必要とする場合がある。 他のインスリン製剤と同様、切り替え時及びそれに続く初めの数週は注意深く血糖値の観察を行うことが望まし</p>			平均朝食前 SMPG	調整量	>10.0mmol/L(180mg/dL)	+8	9.1-10.0mmol/L (163-180mg/dL)	+6	8.1-9.0mmol/L (145-162mg/dL)	+4	7.1-8.0mmol/L (127-144mg/dL)	+2	6.1-7.0mmol/L (109-126mg/dL)	+2	SMPGが以下の値を示した場合		3.1-4.0mmol/L(56-72mg/dL)	-2	< 3.1mmol/L(< 56mg/dL)	-4
平均朝食前 SMPG	調整量																				
>10.0mmol/L(180mg/dL)	+8																				
9.1-10.0mmol/L (163-180mg/dL)	+6																				
8.1-9.0mmol/L (145-162mg/dL)	+4																				
7.1-8.0mmol/L (127-144mg/dL)	+2																				
6.1-7.0mmol/L (109-126mg/dL)	+2																				
SMPGが以下の値を示した場合																					
3.1-4.0mmol/L(56-72mg/dL)	-2																				
< 3.1mmol/L(< 56mg/dL)	-4																				

	<p>い。</p> <p>糖尿病用薬を併用する場合には、治療の調整(併用する経口糖尿病用薬や他のインスリン製剤の投与量や投与タイミングの調整)が必要となる場合がある。</p> <p>他のインスリン製剤と同様に、高齢患者及び腎又は肝機能障害患者においては血糖値の観察を強化し、個々の症状に応じてインスリン デテムルの用量を調整すること。</p> <p>患者の身体的活動が増加した場合、患者が日常の食事を変えた場合、又は随伴疾患のある期間中においても用量調整が必要となる場合がある。</p> <p>投与経路: 皮下投与 本剤は大腿、腹壁、又は上腕への皮下注射により投与する。ヒトインスリンと同様に、インスリン デテムルの吸収の程度は大腿よりも腹部又は三角筋へ皮下注射した場合に高くなる場合がある。したがって、同じ部分の中で注射部位を変える必要がある。</p>
--	---

上記を含み、2009年5月現在、世界約70カ国で承認されている。

本邦における効能・効果、用法・用量

効能・効果：インスリン療法が適応となる糖尿病

用法・用量：

製 剤	用法・用量
レベミル <sup>®</sup> 注 フレックスペン <sup>®</sup>	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 <sup>®</sup> 注 イノレット <sup>®</sup>	
レベミル <sup>®</sup> 注 ペンフィル <sup>®</sup>	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) 妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報 (FDA, オーストラリア分類)

米国の添付文書 (2008年11月) FDA: Pregnancy Category	Pregnancy: Teratogenic Effects: Pregnancy Category C 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 the recommended human dose, 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 the recommended human dose based on AUC ratio) were given to rabbits during organogenesis. Drug-dose related increases in the incidence of fetuses with gall bladder abnormalities such as small, bilobed, bifurcated and missing gall bladders 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.
---	---

オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	Category B3: Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.
---	---

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。

<p>【使用上の注意】抜粋 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。 妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるよう指導すること。妊娠中、周産期、授乳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。</p>
---

## (2) 小児等への投与に関する情報

米国の添付文書 (2008年11月)	Pediatric use In a controlled clinical study, HbA <sub>1c</sub> concentrations and rates of hypoglycemia were similar among patients treated with LEVEMIR and patients treated with NPH human insulin.
SPC (2009年6月)	4.2 Posology and method of administration Paediatric use The efficacy and safety of Levemir were demonstrated in children and adolescents aged 6 to 17 years in studies up to 6 months (see section 5.1). The efficacy and safety of Levemir have not been studied in children below the age of 6 years. Levemir should only be used in this age group under careful medical supervision.

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。

<p>【使用上の注意】抜粋 成長及び活動性に応じてインスリンの需要量が増加するので、定期的に検査を行うなどして投与すること (【臨床成績】の項参照)。</p>
---

## **XIII. 備考**

### **その他の関連資料**

該当資料なし

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

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](http://www.novonordisk.co.jp)

