

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

持効型溶解インスリンアナログ/ヒトGLP-1アナログ 配合注射液
インスリン デグルデク(遺伝子組換え)/リラグルチド(遺伝子組換え)

ゾルトファイ® 配合注 フレックスタッチ®

Xultophy® combination injection FlexTouch®

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品 ^{注)} 注)注意-医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1筒(3mL)中 インスリン デグルデク(遺伝子組換え):300単位(1800nmol) リラグルチド(遺伝子組換え):10.8mg
一般名	和名: インスリン デグルデク(遺伝子組換え)(JAN) : リラグルチド(遺伝子組換え)(JAN) 洋名: Insulin Degludec (Genetical Recombination)(JAN) : Liraglutide (Genetical Recombination)(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日 : 2019年6月18日 薬価基準収載年月日 : 2019年9月4日 販売開始年月日 : 2019年9月26日
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元 : ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室 Tel 0120-180363(フリーダイヤル) 医療関係者向けホームページ URL https://www.novonordisk.co.jp

本IFは2023年2月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「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	6	9. 透析等による除去率	31
1. 開発の経緯	6	10. 特定の背景を有する患者	31
2. 製品の治療学的特性	6	11. その他	33
3. 製品の製剤学的特性	6	VII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	34
4. 適正使用に関して周知すべき特性	6	1. 警告内容とその理由	34
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	7	2. 禁忌内容とその理由	34
6. RMPの概要	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	34
II. 名称に関する項目	8	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	34
1. 販売名	8	5. 重要な基本的注意とその理由	34
2. 一般名	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	36
3. 構造式又は示性式	8	7. 相互作用	38
4. 分子式及び分子量	9	8. 副作用	46
5. 化学名(命名法)又は本質	9	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	50
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	9	10. 過量投与	50
III. 有効成分に関する項目	10	11. 適用上の注意	50
1. 物理化学的性質	10	12. その他の注意	51
2. 有効成分の各種条件下における安定性	10	IX. 非臨床試験に関する項目	52
3. 有効成分の確認試験法、定量法	11	1. 薬理試験	52
IV. 製剤に関する項目	12	2. 毒性試験	53
1. 剤形	12	X. 管理的事項に関する項目	59
2. 製剤の組成	12	1. 規制区分	59
3. 添付溶解液の組成及び容量	12	2. 有効期間	59
4. 力価	13	3. 包装状態での貯法	59
5. 混入する可能性のある夾雑物	13	4. 取扱い上の注意点	59
6. 製剤の各種条件下における安定性	13	5. 患者向け資材	59
7. 調製法及び溶解後の安定性	13	6. 同一成分・同効薬	59
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	13	7. 国際誕生年月日	59
9. 溶出性	13	8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準記載年月日, 販売開始年月日	59
10. 容器・包装	14	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	59
11. 別途提供される資材類	14	10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	59
12. その他	14	11. 再審査期間	59
V. 治療に関する項目	15	12. 投薬期間制限に関する情報	59
1. 効能又は効果	15	13. 各種コード	60
2. 効能又は効果に関連する注意	15	14. 保険給付上の注意	60
3. 用法及び用量	15	XI. 文献	61
4. 用法及び用量に関連する注意	15	1. 引用文献	61
5. 臨床成績	18	2. その他の参考文献	62
VI. 薬効薬理に関する項目	23	XII. 参考資料	63
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	23	1. 主な外国での発売状況	63
2. 薬理作用	23	本邦における効能・効果、用法・用量	65
VII. 薬物動態に関する項目	27	2. 海外における臨床支援情報	65
1. 血中濃度の推移	27	XIII. 備考	68
2. 薬物速度論的パラメータ	28	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	68
3. 母集団(ポピュレーション)解析	29	2. その他の関連資料	68
4. 吸収	29		
5. 分布	30		
6. 代謝	31		
7. 排泄	31		
8. トランスポーターに関する情報	31		

略語表

略語	略語内容
ABS樹脂	アクリロニトリル、ブタジエン、スチレン共重合合成樹脂の総称
ACTH	副腎皮質刺激ホルモン
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
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
cAMP	環状アデノシン一リン酸
CCr	クレアチニンクリアランス
CDK-EPI	慢性腎臓病疫学
CCDS	企業中核データシート
CL	クリアランス
CL/F	見かけの全身クリアランス
C _{max}	最高血中濃度
CYP	シトクロムP450
DPP-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
eGFR	推算糸球体ろ過量
FPG	空腹時血糖値
GIR	グルコース注入速度
GLP-1	グルカゴン様ペプチド-1
HbA1c	ヘモグロビンA1c
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
IDeg	インスリン デグルデグ
IDegLira	インスリン デグルデグとリラグルチドの配合剤
IGF-1	インスリン様成長因子1
JAN	日本医薬品一般の名称
JIS	日本産業規格
Lira	リラグルチド
MAO	モノアミン酸化酵素
MedDRA	ICH国際医薬用語集
MRHD	最高推奨臨床用量
NOAEL	無毒性量
OGTT	経口ブドウ糖負荷試験
PT-INR	プロトロンビン時間－国際標準化比
SGLT	ナトリウム・グルコース共輸送担体
ST合剤	スルファメキサゾールとトリメプリムの配合剤
SU	スルホニルウレア剤
t _{1/2}	消失半減期

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

近年の生活習慣と社会環境の変化に伴い、日本では2型糖尿病の患者数が増加している。2型糖尿病は進行性の代謝疾患であり、ライフスタイルの改善と薬物療法の組み合わせによる段階的な治療アプローチが必要とされている。1種類の薬剤による治療から開始し、経口血糖降下薬の多剤併用療法、経口血糖降下薬とGLP-1受容体作動薬またはインスリンとの併用療法、あるいはインスリンとGLP-1受容体作動薬との併用療法の導入を検討することが推奨されている¹⁾。しかしながら、多くの2型糖尿病患者では依然として長期にわたり十分な血糖コントロールは達成されていない。インスリンによる治療を導入した後も、低血糖や体重増加などの問題が懸念される状況にある。

近年、Basalインスリン製剤とGLP-1受容体作動薬の併用療法は、日本糖尿病学会の最新ガイドラインや米国糖尿病学会・欧州糖尿病学会の2型糖尿病患者の高血糖の管理に関するposition statementに掲載されているとおり、世界的に2型糖尿病患者に対する標準的な治療の1つとなっている^{1), 2)}。

ゾルトファイ®配合注(以下、本剤)は、デンマークのノボ ノルディスク A/S社が開発・製造販売している持効型のBasalインスリンであるインスリン デグルデグとGLP-1受容体作動薬であるリラグルチドを有効成分とする配合剤で、それぞれの有効成分のベネフィットを1日1回の注射で提供可能な製剤として同社により開発された。複数の薬剤を各々投与する必要性を減らし、より効果的で、かつ専用のペン型注入器:フレックスタッチ®と組み合わせることにより簡便で、利便性の高い治療を現実化する製剤として、スイスで2014年9月に最初に承認され、2015年1月に発売された。その後、EU、米国を含む世界58カ国で承認され、2023年3月現在、米国、英国、フランス、カナダを含む世界40カ国で発売されている。

国内では、本剤について2つの国内第III相臨床試験を実施した。その結果、本剤がBasalインスリン製剤に比べて食後の血糖コントロールを改善することが示された。また、リラグルチド単剤での治療と比較して、空腹時の血糖を改善することが示された。さらにHbA1cの低下について、本剤の両剤に対する優越性が検証された^{3), 4)}。これらの国内臨床試験を含む国内外の臨床試験成績に基づき、日本では2018年8月に本剤の製造販売承認を申請し、2019年6月に承認された。

2. 製品の治療学的特性

- 固定比率で配合された2つの有効成分:インスリン デグルデグとリラグルチドを1日1回の皮下注射で投与することが可能である。
- Basalインスリン製剤と同様の用量調節法を用いて、個々の患者の状態に合わせた用量調節が可能である。(「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項参照)
- 経口血糖降下薬による治療で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者において、HbA1cの低下について、インスリン デグルデグ群に対する非劣性が検証され、さらにインスリン デグルデグ群及びリラグルチド1.8mg群に対する優越性が検証された。(「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4)検証的試験 1)有効性検証試験 ②」の項参照)
- 経口糖尿病薬とインスリン製剤による治療で十分な血糖コントロールが得られていない2型糖尿病患者において、HbA1cの低下について、インスリン デグルデグ群に対する優越性が検証された。(「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4)検証的試験 1)有効性検証試験 ①」の項参照)
- 本剤は、食事療法・運動療法に加え、糖尿病薬(経口血糖降下薬、インスリン製剤又はGLP-1受容体作動薬)による治療で効果不十分な2型糖尿病患者に主に投与される。GLP-1受容体作動薬及びGLP-1受容体作動薬とインスリン製剤を併用で治療を行っていた日本人患者における本剤への切替えは試験していないため、GLP-1受容体作動薬(インスリン製剤との併用を含む)からの切替え時の安全性については製販後において監視及び情報収集を行う。(「I. 概要に関する項目 6.RMPの概要」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

- 本剤は予め薬液が充てんされたカートリッジが専用のペン型注入器(フレックスタッチ®)に挿入されたコンビネーション製品である。(「IV. 製剤に関する項目 1. 剤形 (1) 剤形の区別」の項参照)
- フレックスタッチ®は、投与量設定時にダイヤルを回転させても注入ボタンの位置が変わらず、また、バネ機構を有するため小さな力での注入を可能とする注入器である

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	有	「I. 概要に関する項目 6. RMPの概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料 ・患者向け資料(具体的名称)	有	ゾルトファイ配合注をはじめとお使いになる患者さんへ(「6. RMPの概要」及び「XIII. 備考 2. その他の関連資料」の項参照)
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

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
低血糖	甲状腺髄様癌(甲状腺C細胞腫瘍)	GLP-1受容体作動薬(インスリン製剤との併用を含む)から本剤切替え時の安全性
免疫原性(アレルギー反応及び注射部位反応)	新生物	
胃腸障害	抗インスリン抗体産生の影響	
急性膵炎	投与過誤(新たな用量単位による用量設計間違い、注射用の糖尿病薬との取り違えを含む)	
腸閉塞		
急性胆道系疾患		
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
製造販売後データベース調査 [GLP-1受容体作動薬(インスリン製剤との併用を含む)から本剤切替え時の安全性]
有効性に関する調査・試験の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
患者向け資材の作成と提供(ゾルトファイ配合注をはじめてお使いになる患者さんへ)

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認すること。

4. 分子式及び分子量

インスリン デグルデク

分子式 : $C_{274}H_{411}N_{65}O_{81}S_6$

分子量 : 6,103.97

リラグルチド

分子式 : $C_{172}H_{265}N_{43}O_{51}$

分子量 : 3751.20

5. 化学名(命名法)又は本質

インスリン デグルデク

本質: インスリン デグルデクは、遺伝子組換えヒトインスリン類縁体であり、ヒトインスリンB鎖30番目のトレオニン残基が欠損し、グルタミン酸を介してB鎖29位のリジン残基の ϵ -アミノ基がヘキサデカン二酸でアシル化されている。インスリン デグルデクは、21個のアミノ酸残基からなるA鎖及び29個のアミノ酸残基からなるB鎖から構成される修飾ペプチドである。

リラグルチド

本質: 34番目のリジン残基をアルギニン残基に置換したヒトグルカゴン様ペプチド-1の7-37番目のアミノ酸残基をコードするDNAの発現により組換え体で産生される31個のアミノ酸残基からなるポリペプチドのリジン残基の ϵ -アミノ基にN-パルミトイルグルタミン酸が γ -位で結合した修飾ポリペプチド。

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験成分記号 : NN9068

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

インスリン デグルデク：白色の粉末である
 リラグルチド：白色の粉末である

(2) 溶解性

インスリン デグルデク：メタノールに溶けにくく、エタノールにほとんど溶けない
 リラグルチド：メタノールにやや溶けやすく、エタノールに溶けにくい

(3) 吸湿性

インスリン デグルデク：吸湿性である
 リラグルチド：吸湿性である

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

インスリン デグルデク：等電点 約4.5
 リラグルチド：等電点 約4.9

2. 有効成分の各種条件下における安定性

インスリン デグルデク

試験項目	保存状態	保存形態	保存期間	測定項目	結果
長期保存試験	(非公開) 遮光	プラスチック 製容器	(非公開)	外観、含量、不純物、 関連物質、高分子たん ぱく質、生物活性、 乾燥減量	いずれの試験項目も規格 の範囲内であった。
加速試験	(非公開)		(非公開)		いずれの試験項目も規格 の範囲内であった。

リラグルチド

試験項目	保存状態	保存形態	保存期間	測定項目	結果
長期保存試験	-18±2℃ 遮光	高密度ポリ エチレン容 器(気密)	36箇月	性状(外観)、確認試 験、含量、関連不純 物、高分子たん白 質、乾燥減量、比活 性、微生物限度	いずれの試験項目も規格 の範囲内であった。
加速試験	5±3℃ 遮光		12箇月		いずれの試験項目も規格 の範囲内であった。
苛酷試験	熱 50℃、 60℃、70℃ 遮光	ガラス製容 器	1週間	関連不純物、 高分子たん白質、 含量	温度依存的に関連不純物 の量が増加した。
	光 25℃、 120万lx・hr以上 (照射終了時)	ガラス製容 器	—		顕著な変化はなかった。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

インスリン デグルデク:

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
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/硫酸緩衝液/アセトニトリル混液
移動相B : アセトニトリル/硫酸緩衝液/水混液
検出 : 214nmの吸光度

定量法

HPLC法

充填剤 : オクチルシリル化シリカゲル
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 : 無水硫酸ナトリウム/リン酸/アセトニトリル/水混液
移動相B : アセトニトリル/水混液
検出 : 280nmの吸光度

リラグルチド:

確認試験法

ペプチドマッピング法

〈HPLC条件〉

充填剤 : オクタデシルシリル化シリカゲル
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 : トリフルオロ酢酸/水混液
移動相B : アセトニトリル/トリフルオロ酢酸/水混液
検出 : 214nmの吸光度

定量法

HPLC法

充填剤 : テトラシリル化シリカゲル
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 : リン酸二水素アンモニウム/アセトニトリル/水混液
移動相B : アセトニトリル/水混液
検出 : 215nmの吸光度

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

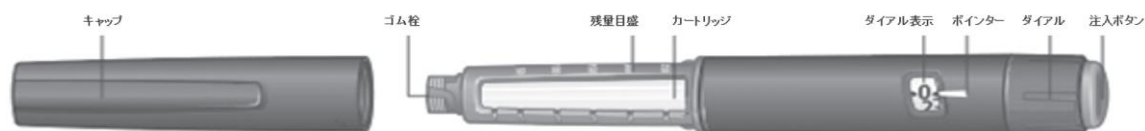
注射剤

本剤は、予め薬液を充てんしたカートリッジが専用のペン型注入器に装着されたコンビネーション製品である。

注射の区分: 溶液

(2) 製剤の外観及び性状

外観



性状

本剤は無色澄明の液である。

識別 (注入ボタンの色)

ルビーンピンク

(3) 識別コード

該当しない(「(2) 製剤の外観及び性状」の項の識別を参照)

(4) 製剤の物性

pH	7.90～8.40
浸透圧比 ^{注)}	約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

組成

1筒 (3mL)

有効成分	インスリン デグルデク (遺伝子組換え)	300単位 (1800 nmol)
	リラグルチド (遺伝子組換え)	10.8 mg
添加剤	フェノール	17.1 mg
	濃グリセリン	59.1 mg
	酢酸亜鉛 (亜鉛含量として)	165 μg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

インスリンデグルデク関連不純物、リラグルチド関連不純物など

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
長期保存試験	5±3℃ 遮光	24ヵ月	密封容器	性状 不純物 定量 等	いずれの試験項目も規格内であった。
加速試験	25±2℃ 遮光	6ヵ月	密封容器	性状 不純物 定量 等	いずれの試験項目も規格内であったが、関連物質及び不純物の増加等が認められた。
光安定性試験	光安定性試験ガイドラインに準じて実施 (総照度120万lx・hr以上、総近紫外放射エネルギー200W・hr/m ² で曝光)		密封容器	性状 不純物 定量 等	一次包装(カートリッジのみ)においては曝光に対して規格を逸脱していたが、二次包装中(キャップをしたゾルトファイ®配合注フレックスタッチ®)によって曝光に対する十分な保護が得られ、規格内であることを確認した。

使用時の安定性

使用時を想定し、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カートリッジの上下置換およびゴム栓の針刺しを行い、試験を実施した。

保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
30℃ 遮光	21日	密封容器	性状 不純物 定量 等	いずれの試験項目も規格内であった。
25℃ 遮光	28日	密封容器	性状 不純物 定量 等	いずれの試験項目も規格内であった。

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25±2℃(遮光)に置いた後、カートリッジの上下置換およびゴム栓の針刺しを行い、試験を実施した。

保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
5℃ 遮光	28日	密封容器	性状 不純物 定量 等	いずれの試験項目も規格内であった。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2)包装

1筒 3mL:2本

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

本体	カートリッジ	ガラス
	ゴム栓	ハロブチルゴム、ポリイソブレンゴム
	プランジャー(ゴムピストン)	ハロブチルゴム
	注入器部分	ポリプロピレン、ポリオキシメチレン、ポリカーボネート、ABS樹脂

11. 別途提供される資材類

なし

12. 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2型糖尿病

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

本剤は食事療法・運動療法に加え、糖尿病用薬による治療で効果不十分な場合に使用を検討すること。[17.1参照]

(解説)

本剤の国内第Ⅲ相臨床試験^{3), 4)}では、食事療法・運動療法に加え、他の糖尿病用薬による治療で十分な血糖コントロールが得られていない2型糖尿病患者を対象とした。

本項に関連する患者の選択基準

国内第Ⅲ相臨床試験 (NN9068-4183)³⁾

スクリーニング時までの60日以上前から経口血糖降下薬(α-グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン薬、スルホニルウレア薬、SGLT2阻害薬、メホルミン、グリニド)のうち、いずれか1剤を一定の用量で投与され、スクリーニング時のHbA1cが7.0%以上11.0%以下で、インスリン治療歴がない成人患者

国内第Ⅲ相臨床試験 (NN9068-4184)⁴⁾

スクリーニング時までの60日以上前から、メホルミン単剤又はメホルミンに加えて経口血糖降下薬(α-グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン薬、スルホニルウレア薬、SGLT2阻害薬、グリニド)のうち、いずれか1剤を一定の用量で投与され、スクリーニング時までの60日以上前から安定した投与量でのBasalインスリン又は混合型/配合溶解インスリンを1日1回又は2回の投与を受けており、スクリーニング時のHbA1cが7.5%以上11.0%以下である成人患者

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

通常、成人では、初期は1日1回10ドーズ(インスリン デグルデク/リラグルチドとして10単位/0.36 mg)を皮下注射する。投与量は患者の状態に応じて適宜増減するが、1日50ドーズ(インスリン デグルデク/リラグルチドとして50単位/1.8 mg)を超えないこと。注射時刻は原則として毎日一定とする。なお、本剤の用量単位である1ドーズには、インスリン デグルデク1単位及びリラグルチド0.036 mgが含まれる。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

日本人2型糖尿病患者を対象とした2つの国内第Ⅲ相臨床試験^{3), 4)}の結果を踏まえ、本剤の用法・用量を設定した。初期用量は、既承認用法・用量における開始用量(0.3mg)とほぼ同等のリラグルチドが含まれる「10ドーズ(インスリン デグルデク:10単位、リラグルチド:0.36mgに相当)」とした。これらの試験では、投与初期に血糖コントロールの改善がみられ、また、投与初期における低血糖及び胃腸障害の有害事象の発現状況に基づき、安全性に問題は認められなかった。経口糖尿病薬単剤による治療で十分な血糖コントロールが得られていない2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験において、一部の被験者が本剤の投与を低用量(10ドーズ未満)で開始していたが、10ドーズから投与開始した場合と同程度の良好な血糖コントロールが得られ、低用量で開始することに対する懸念は認められなかった。また、経口糖尿病薬とインスリン製剤(Basalインスリン又は混合型/配合溶解インスリン)のいずれか1剤を使用、1日投与量は20単位以上50単位以下)による治療で十分な血糖コントロールが得られていない2型糖尿病患者を対象としメホルミンの併用下にて実施した国内臨床試験において、開始用量を16ドーズまで選択可能としたが、10ドーズを超える用量で本剤の投与を開始しても、低血糖及び胃腸障害の有害事象の発現状況に基づく安全性に問題はなく、良好な血糖コントロールが得られた。これらの結果より、本剤は、Basalインスリン製剤と同様の用量調節法を用いて用量を調節する製剤であるため、その用量調節については「投与量は患者の状態に応じて適宜増減する」と設定した。本剤の最高用量は、既承認用法・用量における最高用量(1.8mg)とほぼ同等のリラグルチドが含まれる50ドーズ(インスリン デグルデク:50単位、リラグルチド:1.8mg)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 本剤はインスリン デグルデクとリラグルチドを配合した製剤であるため、投与量は慎重に決定すること。なお、本剤は1～50ドーズの投与量を1ドーズ刻みで調節可能である。

(解説)

本剤の用量単位である1ドーズには、インスリン デグルデク1単位及びリラグルチド0.036mgが含まれている。用法及び用量に従い、慎重に設定すること。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.2 本剤の開始時は、以下の点に注意すること[17.1参照]

(1) インスリン製剤(Basalインスリン又は混合型/配合溶解インスリン)以外の糖尿病用薬による治療で効果不十分な場合

・血糖コントロールの状況、年齢、腎機能障害の有無等を含め、患者の状態に応じて、低用量(10ドーズ未満)からの投与も考慮するなど、慎重に投与を開始すること。[9.1.4、9.2、9.3、9.8参照]

・GLP-1受容体作動薬による治療で効果不十分な場合に本剤を投与するにあたっては、前治療のGLP-1受容体作動薬の投与を中止し、本剤と併用しないこと。週1回投与などの持続性GLP-1受容体作動薬による治療から本剤に切り替える場合は、その作用持続性を考慮し、次回に予定していた投与タイミングから本剤の投与を開始すること。

(解説)

国内³⁾及び海外第III相臨床試験⁵⁾の結果に基づき、インスリン未治療で、糖尿病用薬(経口糖尿病薬、GLP-1受容体作動薬)で効果不十分な2型糖尿病患者における注意を設定した。

なお、国内第III相臨床試験³⁾において、本剤を投与された275例の内、低用量(10ドーズ未満)で開始した症例の主な患者背景は以下のとおりであった。

10ドーズ未満で開始した症例の内訳(年齢別)

本剤の開始用量 (ドーズ)	65歳未満 (N=197)	65歳以上 (N=78)
3	2 (1.0%)	0 (0%)
4	2 (1.0%)	1 (1.3%)
5	1 (0.5%)	1 (1.3%)
6	18 (9.1%)	13 (16.7%)
7	1 (0.5%)	0 (0%)
8	9 (4.6%)	1 (1.3%)
9	0 (0%)	0 (0%)
10	162 (82.2)	60 (76.9)
10超	2 (1.0)	2 (2.6)

10ドーズ未満で開始した症例の内訳(腎機能別)

本剤の開始用量 (ドーズ)	腎機能正常 (N=24)	軽度腎機能障害 (N=251)
3	0 (0%)	2 (0.8%)
4	1 (4.2%)	2 (0.8%)
5	0 (0%)	2 (0.8%)
6	3 (12.5%)	28 (11.2%)
7	1 (4.2%)	0 (0%)
8	0 (0%)	10 (4.0%)
9	0 (0%)	0 (0%)
10	19 (79.2)	203 (80.9%)
10超	0 (0.0%)	4 (1.6%)

腎機能正常:CKD-EPI 式によるベースライン時の eGFR が 90 ml/min/1.73m² 以上

軽度腎機能障害:CKD-EPI 式によるベースライン時の eGFR が 60ml/min/1.73m² 以上 90ml/min/1.73m² 未満

10ドーズ未満で開始した症例の内訳(肝機能別)

本剤の開始用量 (ドーズ)	肝機能正常 (N=226)	肝機能障害 (N=49)
3	1 (0.4%)	1 (2.0%)
4	3 (1.3%)	0 (0%)
5	2 (0.9%)	0 (0%)
6	26 (11.5%)	5 (10.2%)
7	1 (0.4%)	0 (0%)
8	7 (3.1%)	3 (6.1%)
9	0 (0%)	0 (0%)
10	183 (81.0%)	39 (79.6%)
10超	3 (1.3%)	1 (2.0%)

肝機能正常:ベースライン時の ALT 及び AST とも基準範囲上限以下

肝機能障害:ベースライン時のALT又はASTが基準範囲上限超2.5倍未満

7. 用法及び用量に関連する注意

7.2 本剤の開始時は、以下の点に注意すること[17.1参照]

(2) インスリン製剤(Basalインスリン又は混合型/配合溶解インスリン)による治療で効果不十分な場合

- ・開始用量は、通常1日1回10ドーズであるが、前治療のインスリン投与量や患者の状態に応じて、1日1回16ドーズ(インスリンデグルデク/リラグルチドとして16単位/0.58mg)までの範囲で増減できる。
- ・本剤の投与にあたっては、前治療のインスリン製剤(Basalインスリン又は混合型/配合溶解インスリン)の投与を中止し、本剤と併用しないこと。

(解説)

国内第Ⅲ相臨床試験³⁾の成績に基づき、インスリン治療中の2型糖尿病患者における用法及び用量に関連する注意を設定した。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.3 本剤の1日用量として50ドーズを超える用量が必要な場合は、他の糖尿病用薬への切り替えを検討すること。

(解説)

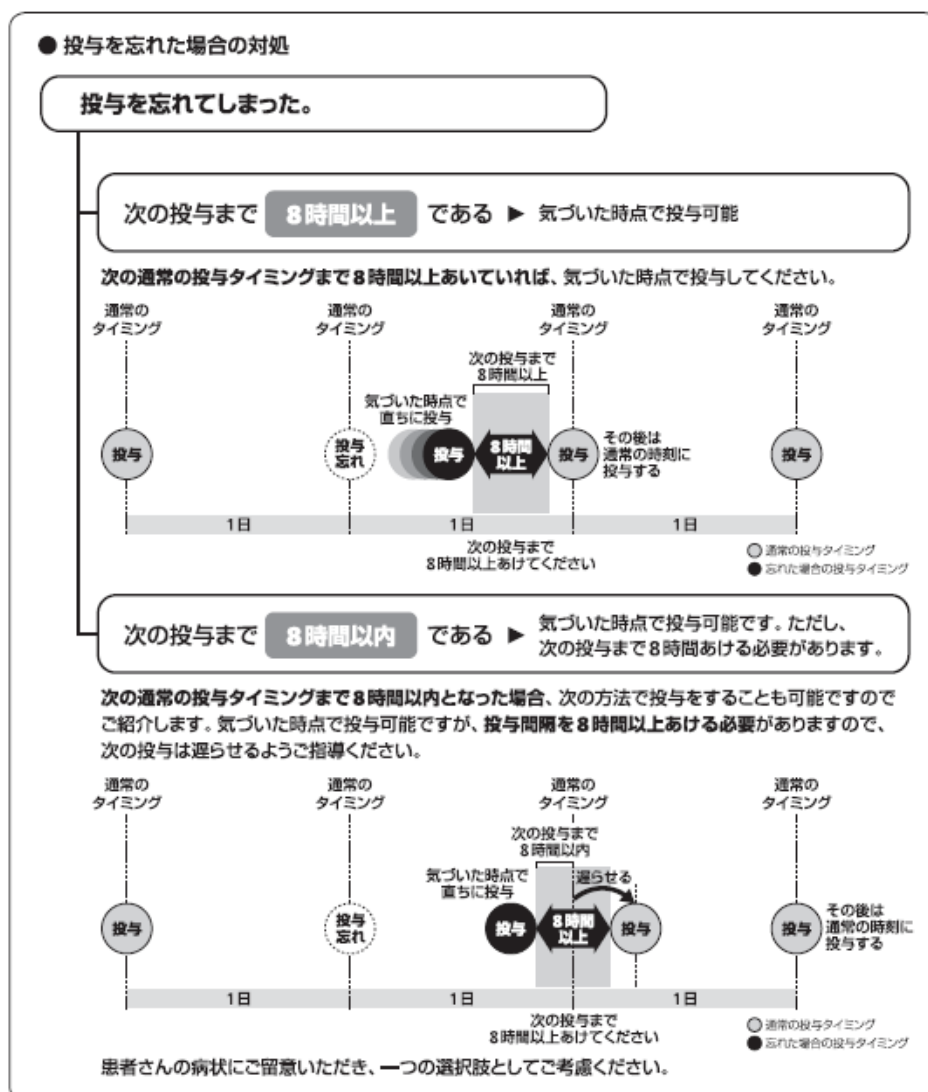
本剤50ドーズはリラグルチドの最大推奨臨床用量である1.8mgに相当する。50ドーズを投与しても効果不十分な場合は、他の糖尿病用薬への切り替えを検討すること。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.4 投与を忘れた場合には、本剤の作用持続時間等の特徴から気づいた時点で直ちに投与できるが、その次の投与は8時間以上あけてから行い、その後は通常の注射時刻に投与するよう指導すること。

(解説)

本剤の投与を忘れた場合の対処法は以下のとおり。



5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

臨床試験の種類	試験番号	対象・症例数	評価/ 参考	試験目的・デザイン
国内第III相試験	NN9068-4183	日本人2型糖尿病患者・ 819例 本剤群 275例 IDeg群 271例 Lira群 273例	◎	経口血糖降下薬単剤併用下でのインスリン デグルデク及びリラグルチドを対照とした本剤 の有効性及び安全性の比較検討 52週間、無作為化、非盲検、並行群間試験
国内第III相試験	NN9068-4184	日本人2型糖尿病患者・ 210例 本剤群 105例 IDeg群 105例	◎	メトホルミン併用下でのインスリン デグルデク を対照とした本剤の有効性及び安全性の比較 検討 26週間、無作為化、二重盲検、並行群間 treat-to-target試験
海外臨床薬理試験	NN9068-3632	外国人健康成人男性被 験者・24例	○	本剤の薬物動態、薬力学的作用及び安全性 をインスリン デグルデク、リラグルチド及びイン スリン デグルデクとリラグルチドの併用投与時 と比較検討 単回投与、無作為化、二重盲検、4期クロス オーバー試験
海外臨床薬理試験	NN9068-4026	外国人健康被験者・ 50例	○	市販予定と海外の一部第III相試験で用いた 本剤の生物学的同等性 単回投与、無作為化、二重盲検、2期クロス オーバー試験
海外臨床薬理試験	NN9068-3871	外国人健康被験者・ 24例	○	リラグルチドを対照とした異なる比率の IDegLira製剤の薬物動態、安全性及び忍容性 の比較検討 単回投与、無作為化、二重盲検、3期クロス オーバー試験
海外第III相試験 国際共同	NN9068-3697	外国人2型糖尿病患者・ 1660例 本剤群:833例 IDeg:413例 Lira:414例	○	メトホルミン±ピオグリタゾンの併用下でのリラ グルチド及びインスリン デグルデクを対照とし た本剤の有効性及び安全性の検討 26週間(+26週間の延長期間)、無作為化、非 盲検、並行群間、treat-to-target試験
海外第III相試験 国際共同	NN9068-3912	外国人2型糖尿病患者・ 398例 本剤群:199例 IDeg群:199例	○	メトホルミン併用下でのインスリン デグルデク を対照とした本剤の有効性及び安全性の検討 26週間、無作為化、二重盲検、並行群間、 treat-to-target試験
海外第III相試験 国際共同	NN9068-3851	外国人2型糖尿病患者・ 438例 本剤群:292例 GLP-1群:146例	○	GLP-1受容体作動薬からの切り替え:メトホル ミン±ピオグリタゾン±SU併用下でのGLP-1受 容体作動薬を対照とした本剤の有効性及び安 全性の検討 26週間、無作為化、非盲検、並行群間 treat-to-target試験
海外第III相試験 国際共同	NN9068-3951	外国人2型糖尿病患者・ 435例 本剤群:289例 プラセボ群:146例	○	スルホニルウレア薬(SU)単独療法又はSUとメ トホルミンの併用下でのプラセボを対照とした 本剤の有効性及び安全性の比較検討 26週間、無作為化、二重盲検、並行群間、 treat-to-target試験
海外第III相試験 国際共同	NN9068-3952	外国人2型糖尿病患者・ 557例 本剤群:278例 IGlar群:279例	○	Basalインスリンからの切り替え:メトホルミン併 用下でのインスリン グラルギンを対照とした本 剤の有効性及び安全性の比較検討 26週間、無作為化、非盲検、並行群間、 treat-to-target試験

海外第III相試験 国際共同	NN9068-4119	外国人2型糖尿病患者・ 31例 本剤群:16例 本剤+IAsp群:15例	○	本剤及びメトホルミンによる治療後にさらなる治療の強化が必要な2型糖尿病患者を対象とし、本剤(最高用量50用量ステップ+インスリン アスパルトを対照とした本剤の増量時(最高用量80用量ステップ)の有効性及び安全性の探索的検討 26週間、無作為化、非盲検、並行群間、 treat-to-target試験
海外第III相試験 国際共同	NN9068-4056	外国人2型糖尿病患者・ 420例 本剤1週間1回投与群: 210例 本剤1週間2回投与群: 210例	○	メトホルミン単剤又はメトホルミン+ピオグリタゾン併用下で本剤を1週間に1回又は2回投与量の調節を実施(2種類の用量調節アルゴリズム)したときの本剤の有効性及び安全性の比較検討 32週間、無作為化、非盲検、並行群間、 treat-to-target試験
海外第III相試験 国際共同	NN9068-4185	外国人2型糖尿病患者・ 506例 本剤群:252例 IGar+IAsp群:254例	○	メトホルミン併用下でのインスリン グラルギンとインスリン アスパルトのBasal-Bolus療法を対照とした本剤の有効性及び安全性の比較検討 26週間、無作為化、非盲検、並行群間、 treat-to-target試験
海外第III相試験 国際共同	NN9068-4229	外国人2型糖尿病患者・ 420例 本剤群:210例 IGar群:210例	○	SGLT-2阻害薬±経口血糖降下薬の併用下でのインスリン グラルギンを対照とした本剤の有効性及び安全性の比較検討 26週間、無作為化、非盲検、並行群間、 treat-to-target試験
国内第III相試験	NN2211-3925	日本人2型糖尿病患者・ 357例 本剤群:127例 プラセボ群:130例	○	インスリン単独療法を対照としたリラグルチドとインスリンの併用療法の有効性及び安全性の比較検討 36週間、無作為化、二重盲検、前治療のインスリン療法の種類による層別割り付け、並行群間比較試験

IDegLira:インスリン デグルデグとリラグルチドの配合剤、IDeg:インスリン デグルデグ、Lira:リラグルチド、
IGlar:インスリン グラルギン、GLP-1:GLP-1受容体作動薬、IAsp:インスリン アスパルト、◎:評価資料、○:参考資料

(2)臨床薬理試験

1)単回投与試験(NN9068-3632試験)⁶⁾

外国人健康成人男性24例を対象に、本剤投与時の薬物動態、薬力学的作用及び安全性をインスリン デグルデグ単独投与時、リラグルチド単独投与時及びインスリン デグルデグとリラグルチド併用投与時と比較検討するため、グルコースクランプ施行下で、インスリン デグルデグを17単位、リラグルチドを0.6mg、本剤をインスリン デグルデグ/リラグルチドとして17単位/0.61mg及びインスリン デグルデグ17単位とリラグルチド0.6mgの併用(インスリン デグルデグ+リラグルチド)をそれぞれ単回皮下投与した。

薬力学的作用について、インスリン デグルデグ、リラグルチド、インスリン デグルデグ+リラグルチド(併用投与時)及び本剤をそれぞれ単回皮下投与したときの薬力学的作用に関するパラメータは、下表のとおりであった。

投与製剤	GIR _{max,SD} (mg/kg/min)	AUC _{GIR,0-24 h,SD} (mg/kg)	tGIR _{max,SD} (h)	幾何平均値の比[95%信頼区間]	
				GIR _{max,SD}	AUC _{GIR,0-24 h,SD}
インスリン デグルデグ	5.2(40.7)	5990(35.4)	20.5(0.4-24.0)	1.34[1.18, 1.51] ^{a)}	1.19[1.08, 1.31] ^{a)}
リラグルチド	7.0(33.7)	7508(36.1)	20.5(4.8-24.0)	0.99[0.88, 1.12] ^{b)}	0.95[0.87, 1.04] ^{b)}
インスリン デグルデグ+ リラグルチド(併用投与時)	7.6(38.8)	8080(31.2)	23.6(3.0-24.0)	0.92[0.81, 1.03] ^{c)}	0.88[0.80, 0.97] ^{c)}
本剤	6.9(32.8)	7134(30.5)	21.4(3.0-24.0)	—	—

幾何平均値(変動係数%)、tGIR_{max,SD}は中央値(範囲)、—:該当せず

GIR_{max,SD}:最大GIR、AUC_{GIR,0-24 h,SD}:投与後0~24時間のGIR推移曲線下面積、tGIR_{max,SD}:GIR_{max,SD}到達時間

a) インスリン デグルデグ投与時に対する本剤投与時のGIR_{max,SD}及びAUC_{GIR,0-24 h,SD}の幾何平均値の比(本剤/インスリン デグルデグ)[95%信頼区間]

b) リラグルチド投与時に対する本剤投与時のGIR_{max,SD}及びAUC_{GIR,0-24 h,SD}の幾何平均値の比(本剤/リラグルチド)[95%信頼区間]

c) インスリン デグルデグ+リラグルチド投与時に対する本剤投与時のGIR_{max,SD}及びAUC_{GIR,0-24 h,SD}の幾何平均値の比(本剤/インスリン デグルデグ+リラグルチド)^{*)}[95%信頼区間]

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、インスリン デグルデク投与時で25.0%(6/24例)及び12.5%(3/24例)、リラグルチド投与時で25.0%(6/24例)及び16.7%(4/24例)、インスリン デグルデク+リラグルチド(併用投与時)で45.8%(11/24例)及び25.0%(6/24例)、本剤投与時で25.0%(6/24例)及び20.8%(5/24例)であった
試験期間中、本剤の安全性又は忍容性上の懸念は認められなかった。有害事象の大部分は軽度であり、重篤な有害事象又は中止に至った有害事象は報告されなかった。

(3)用量反応探索試験

該当なし

(4)検証的試験

1)有効性検証試験

①インスリンによる治療を実施中の2型糖尿病患者におけるインスリン デグルデクとの比較試験(NN9068-4184試験)⁴⁾

目的: 主要目的:日本人2型糖尿病患者を対象として、投与後26週における血糖コントロールについて、本剤のインスリン デグルデクに対する優越性を検証する。
副次的目的:日本人2型糖尿病患者を対象として、投与後26週における本剤及びインスリン デグルデクの全般的な有効性及び安全性を比較検討する。

対象: 経口糖尿病薬とインスリン製剤(Basalインスリン又は混合型/配合溶解インスリンのいずれか1剤を使用、1日投与量は20単位以上50単位以下)による治療で十分な血糖コントロールが得られていない2型糖尿病患者210例(本剤群:105例、インスリン デグルデク群:105例)。
なお、肝機能障害(アラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが基準範囲上限の2.5倍以上)を有する被験者、腎機能障害(CKD-EPI式によるeGFRが60 ml/min/1.73m²未満)を有する被験者を除外した。

試験方法: 26週間、多施設、無作為割り付け、2群並行、二重盲検、treat-to-target試験
投与方法: 本剤群及びインスリン デグルデク群は、メトホルミンの併用下で1日1回投与した。推奨開始用量は本剤群及びインスリン デグルデク群でそれぞれ10ドーズ及び10単位とし、低血糖又は高血糖の発現リスクを含めた各被験者の安全性を考慮し、それぞれ16ドーズ及び16単位まで選択可能とした。投与期間中、本剤群及びインスリン デグルデク群の投与量は平均朝食前血糖値(血糖自己測定)に基づき、1週間に2回の頻度(1回の増減幅は+2から-2ドーズ及び+2から-2単位)で継続的に調節した。本剤群及びインスリン デグルデク群の最高用量は50ドーズ及び50単位とした。

結果: 投与後26週の平均投与量は、本剤群で37.6ドーズ(用量範囲:10~50ドーズ)、インスリン デグルデク群で41.2単位(用量範囲:10~50単位)であった。HbA1cを指標とした血糖コントロールについて、本剤のインスリン デグルデクに対する優越性が検証された(p<0.0001)。空腹時血糖値(FPG)の低下量は両群で同程度であった。26週間の低血糖(血糖値が56mg/dL未満であった低血糖及び第三者による処置が必要な低血糖)及び夜間低血糖(低血糖のうち00:01から05:59に発現したもの)の患者あたりの年間発現件数は、両群で同程度であった。

	本剤群 (N=105)		インスリン デグルデク群 (N=105)		差(本剤-インスリン デグルデク)の推定値 [95%信頼区間]
	ベースライン	投与終了時	ベースライン	投与終了時	
	変化量		変化量		
HbA1c(%)	8.61±0.88	6.66±0.80	8.56±0.80	7.91±1.05	-1.28[-1.50;-1.06]
	-1.95±1.01		-0.65±0.98		
FPG(mg/dL)	161.31±46.95	110.71±41.09	155.62±45.37	114.36±33.69	-4.59[-14.62;5.44]
	-50.60±57.16		-41.26±48.29		
低血糖の患者あたりの年間発現件数(件/人・年)及び低血糖を発現した患者の割合(%)					
低血糖 ^{注1)}	2.28(28.6%)		2.09(30.5%)		-
夜間低血糖 ^{注2)}	0.48(7.6%)		0.36(9.5%)		-

HbA1c及びFPG: Mean±SD

注1) 低血糖:血糖値(血漿)が56 mg/dL未満であった低血糖及び第三者による処置が必要な低血糖。

注2) 夜間低血糖:注1)で定義した低血糖のうち00:01から05:59に発現したもの。

②経口糖尿病薬単剤で治療中の2型糖尿病患者におけるインスリン デグルデク及びリラグルチドとの比較試験

(NN9068-4183試験)³⁾

目的: 主要目的:日本人2型糖尿病患者を対象として、経口糖尿病薬単剤の併用下での本剤の血糖コントロールにおける有効性を検証する。これは、投与後52週における血糖コントロールについて、本剤のリラグルチドに対する優越性及びインスリン デグルデクに対する非劣性を示すことで行う。
副次的目的:ベースラインから投与後52週までの体重の変化量、低血糖の発現件数及び血糖コントロールについて、本剤のインスリン デグルデクに対する優越性を検証する。投与後52週における本剤、インスリン

- デグルデク及びリラグルチドの全般的な有効性及び安全性を比較検討する。
- 対 象： 経口糖尿病薬単剤による治療で十分な血糖コントロールが得られていない2型糖尿病患者819例(本剤群：275例、インスリン デグルデク群：271例、リラグルチド群：273例)
 なお、肝機能障害(アラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが基準範囲上限の2.5倍以上)を有する被験者、腎機能障害(CKD-EPI式によるeGFRが60 mL/min/1.73 m²未満)を有する被験者は除外された。
- 試験方法： 52週間、多施設、無作為割り付け、3群並行、非盲検、treat-to-target試験
- 投与方法： 本剤群、インスリン デグルデク群及びリラグルチドは、経口糖尿病薬(メトホルミン、 α -グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン薬、スルホニルウレア薬、SGLT2阻害薬又は速効型インスリン分泌促進薬)の併用下で1日1回投与した。本剤群及びインスリン デグルデク群の推奨開始用量は10ドーズ及び10単位とした。投与期間中、本剤群及びインスリン デグルデク群の投与量は平均朝食前血糖値(血糖自己測定)に基づき、1週間に2回の頻度(1回の増減幅は+2から-2ドーズ及び2から-2単位)で継続的に調節した。本剤群の最高用量は50ドーズとし、インスリン デグルデク群は最高用量を設定しなかった。リラグルチド群は0.3mgから開始し、1週間に0.3mgずつ漸増し、1.8mgを維持することとされ、大腿部、上腕部又は腹部のいずれかに1日1回52週間皮下投与とされた。併用する経口血糖降下薬の用法・用量は、前治療時から変更しないこととされた。
- 結 果： 投与後52週の平均投与量は、本剤群で27.7ドーズ(用量範囲：3.7~50.0ドーズ)、インスリン デグルデク群で34.8単位(用量範囲：0~186.0単位)であった。HbA1cを指標とした血糖コントロールについて、本剤のリラグルチドに対する優越性(p<0.0001)及びインスリン デグルデクに対する非劣性(非劣性マージン：0.3%)が検証された。本剤群の空腹時血糖値(FPG)の低下量は、インスリン デグルデク群と同程度であり、リラグルチド群と比較して大きかった。本剤群における52週間の低血糖(血糖値が56mg/dL未満であった低血糖及び第三者による処置が必要な低血糖)及び夜間低血糖(低血糖のうち00:01から05:59に発現したもの)の患者あたりの年間発現件数は、インスリン デグルデク群と比較して少なく、リラグルチド群と比較して多かった。

	本剤 (N=275)		インスリン デグルデク (N=271)		リラグルチド(N=273)		差の推定値 [95%信頼区間]	
	ベースライン	投与終了時	ベースライン	投与終了時	ベースライン	投与終了時	本剤- インスリン デグルデク	本剤-リラグルチド
	変化量		変化量		変化量			
HbA1c(%)	8.52±1.12	6.10±0.72	8.53±1.05	6.73±0.79	8.32±0.99	6.52±0.86	-0.63 [-0.75;-0.52]	-0.48 [-0.60;-0.37]
	-2.42±1.04		-1.80±1.02		-1.80±0.92			
FPG(mg/dL)	178.68±42.99	105.08±26.76	179.94±42.25	108.39±30.00	175.40±39.79	128.36±28.71	-3.04 [-7.55;1.46]	-23.90 [-28.40;-19.39]
	-73.60±44.58		-71.55±46.05		-47.14±35.12			
低血糖の患者あたりの年間発現件数(件/人・年)及び低血糖を発現した患者の割合(%)								
低血糖 ^[注1]	1.74(38.5%)		3.32(54.6%)		0.05(2.2%)		-	-
夜間低血糖 ^[注2]	0.25(9.8%)		0.50(16.6%)		0(0%)		-	-

HbA1c及びFPG: Mean±SD

注1) 低血糖: 血糖値(血漿)が56 mg/dL未満であった低血糖及び第三者による処置が必要な低血糖

注2) 夜間低血糖: 注1)で定義した低血糖のうち00:01から05:59に発現したもの。

③GLP-1受容体作動薬及び経口糖尿病薬で治療中の2型糖尿病患者におけるGLP-1受容体作動薬(継続投与)との比較試験(NN9068-3851試験)⁵⁾

- 目 的： 主要目的: インスリン治療歴がなく、メトホルミン±ピオグリタゾン±スルホニルウレア薬(SU)の併用下でのグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)受容体作動薬による治療で十分な血糖コントロールが得られていない2型糖尿病患者を対象として、血糖コントロールについて、インスリン デグルデク/リラグルチド(IDegLira)のGLP-1受容体作動薬(継続投与)に対する優越性を検証する。
 副次的目的: 投与後26週におけるIDegLira及びGLP-1受容体作動薬(継続投与)の全般的な有効性及び安全性を比較検討する。
- 対 象： インスリン治療歴がなく、メトホルミン±ピオグリタゾン±SUの併用下でのGLP-1受容体作動薬による治療で十分な血糖コントロールが得られていない2型糖尿病患者438例(本剤群:292例、GLP-1群:146例)を対象とし26週間投与試験を実施した。
 なお、肝機能障害(アラニンアミノトランスフェラーゼが基準範囲上限の2.5倍以上)を有する被験者、腎機能障害[血清クレアチニン 1.5(男性), 1.4(女性)mg/dL以上]を有する被験者は除外された。
- 試験方法： 26週間、多施設、国際共同、非盲検、2群並行、無作為割り付け、treat-to-target試験
- 投与方法： 本剤及びGLP-1受容体作動薬は、メトホルミン±ピオグリタゾン±SUの併用下で1日1回投与した。本剤は16ドーズ(IDeg:16単位、リラグルチド:0.6 mg)で投与を開始した。投与期間中、本剤の投与量は平均朝食前血糖値(血糖自己測定)に基づき、1週間に2回の頻度(1回の増減幅は+2から-2用量ステップ/単位)で継続的に調節した。
- 結 果： 本剤の最高用量は50用量ステップ/単位とした。本剤の用量は投与開始後に増量され、投与10~12週以降は安定的に推移し、投与終了時における平均投与量は43ドーズであった。HbA1cを指標とした血糖コントロールについて、本剤のGLP-1受容体作動薬に対する優越性が検証された(p<0.001)。空腹時血糖値の低下量はGLP-1群と比較して本剤群で統計的に有意に大きかった(p<0.001)。低血糖の発現割合及び

単位時間あたりの発現件数はGLP-1継続群と比較して本剤群で高かった。重大な低血糖は本剤群の1例のみで報告され、投与25～26週に発現した事象であった。

	本剤 (N=291)		GLP-1 (N=145)		差の推定値[95%信頼区間] 本剤－GLP-1
	ベースライン	投与終了時	ベースライン	投与終了時	
	変化量		変化量		
HbA1c(%)	7.8±0.6	6.4±0.8	7.7±0.6	7.4±1.0	-0.94[-1.11;-0.78]
	-1.3±0.8		-0.3±0.9		
FPG(mg/dL)	161.7±38.2	108.5±29.3	169.1±41.7	158.4±48.7	-47.56[-54.61;-40.51]
	-53.6±41.1		-10.7±49.3		
低血糖 ^{注1)}	2.82(32.0%)		0.12(2.8%)		-
夜間低血糖 ^{注2)}	0.45(11.0%)		0.02(0.7%)		-

HbA1c及びFPG: Mean±SD

注1) 低血糖: 血糖値(血漿)が56 mg/dL未満であった低血糖及び第三者による処置が必要な低血糖

注2) 夜間低血糖: 注1)で定義した低血糖のうち00:01から05:59に発現したもの。

2)安全性試験

「1)有効性検証試験」参照

(5)患者・病態別試験

該当なし

(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

IDegLiraの使用実態下において、GLP-1受容体作動薬(インスリン製剤との併用を含む)で治療中の2型糖尿病患者がIDegLiraへ切り替えたときの安全性に係る情報を収集することを目的とした製造販売後データベース調査を実施する予定である。

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

該当なし

(7)その他

該当なし

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

インスリン製剤及びGLP-1受容体作動薬、広義にはその他の糖尿病用薬(ビッグuanid系薬剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤、チアゾリジン系薬剤、DPP-4阻害薬、SGLT2阻害薬)

注意: 関連のある化合物の効能又は効果等は、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

本剤は、血糖コントロールを改善する作用機序を有するインスリン デグルデク及びリラグルチドの配合剤である。

1)インスリン デグルデク

インスリン デグルデクは、製剤中では可溶性のダイヘキサマーとして存在するが、投与後、皮下組織において会合して、可溶性で安定なマルチヘキサマーを形成し、一時的に注射部皮下組織にとどまる。インスリン デグルデクモノマーはマルチヘキサマーから徐々に解離するため、投与部位から緩徐にかつ持続的に血中に吸収され、長い作用持続時間をもたらす。さらに、皮下注射部位及び血中で脂肪酸側鎖を介してアルブミンと結合し、作用の持続化に寄与する⁷⁾。

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



Step 1

インスリン デグルデクは、製剤中で2つのヘキサマーから成る安定した可溶性ダイヘキサマーとして存在している。皮下投与後、可溶性の長く安定したマルチヘキサマーを形成し、一時的に注射部の皮下組織にとどまる。



Step 2

マルチヘキサマーからモノマーが徐々に解離するため、ゆっくりかつ持続的に循環血中に移行する。このメカニズムによりインスリン デグルデクは長い作用の持続化を実現する。

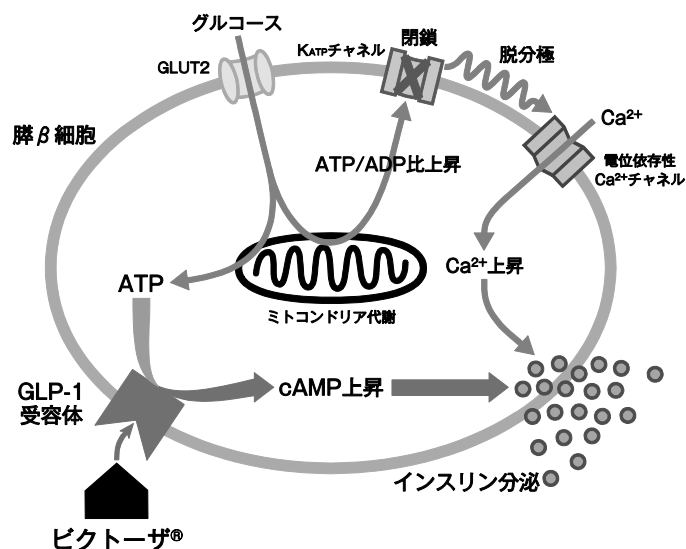


Step 3

循環血中では、アルブミンと結合し、標的組織へと移行する。このアルブミンとの結合もまた程度としてはやや小さいものの、作用の持続に寄与している。標的組織では、モノマーはアルブミンから解離し、インスリン受容体と結合する。これにより、グルコースの取り込みと利用を促進する効果をもたらす。

2)リラグルチド

生体で分泌されるインクレチンホルモンであるGLP-1は、グルコース濃度依存的に膵β細胞からインスリンを分泌させる^{8), 9)}。リラグルチドはヒトGLP-1アナログで、GLP-1受容体を介して作用することにより、cAMPを増加させ、グルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進させる。さらにグルコース濃度依存的にグルカゴン分泌を抑制する¹⁰⁾。リラグルチドは自己会合により緩徐に吸収されること、アルブミンと結合して代謝酵素(DPP-4及び中性エンドペプチダーゼ)に対する安定性を示すことで、作用が持続する。



(2)薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

<参考>

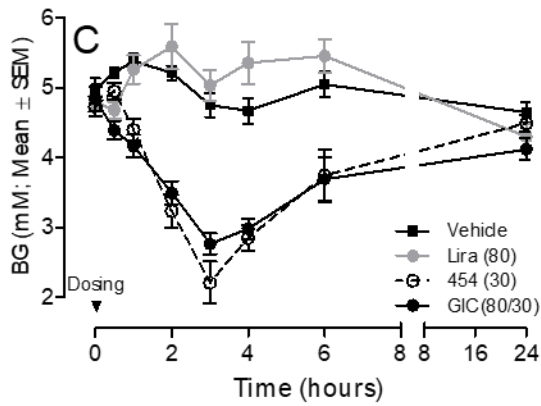
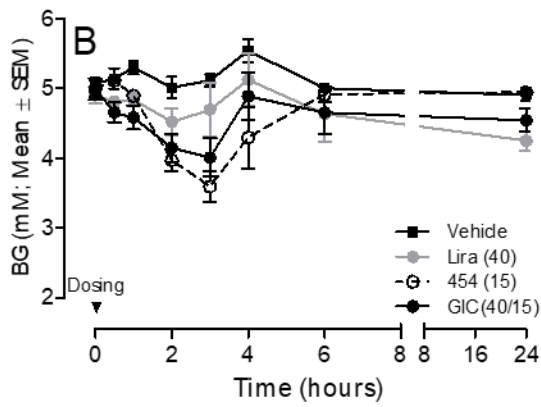
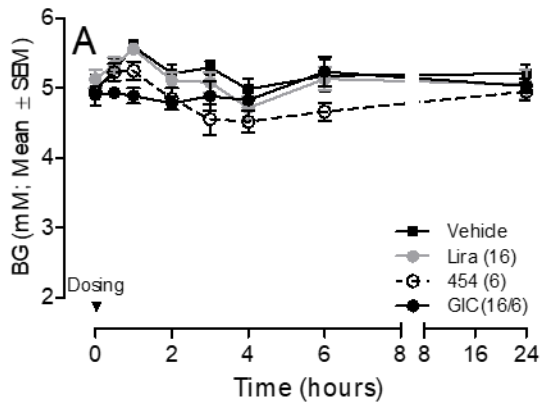
正常ラットにおける血糖値、摂餌量、摂水量及び体重に対する作用¹¹⁾

雄性ラット(6例/群)に、IDegLira (IDeg/Liraとして6/16、15/40及び30/80nmol/kg^{*})、IDeg(6、15及び30nmol/kg)、Lira(16、40及び80nmol/kg)又は溶媒^{**}が単回皮下投与された。その結果、IDegLira群では、いずれの用量でも血糖値の減少が認められ、投与24時間後にその効果は消失した。また、投与24時間後の摂餌量、摂水量及び体重はいずれの用量でも減少が認められた。一方、IDeg群では用量依存的な血糖値の減少が認められたが、投与24時間後の摂餌量、摂水量及び体重の減少は認められず、Lira群ではいずれの用量でも血糖値の減少が認められなかったが、投与24時間後の摂餌量、摂水量及び体重は減少が認められた。

本試験は創薬段階の試験であり、市販製剤(1mL中IDeg 600nmol及びLira 960nmolを含有)と配合比が異なる製剤(1mL中IDeg 600nmol及びLira 1600nmolを含有)を用いたが、IDegとLiraの配合剤が各単剤の既知の薬理作用、すなわちIDegによる用量依存的な血糖降下作用、ならびに、Liraによる摂餌量、摂水量及び体重の用量依存的な減少を示すことが確認された。

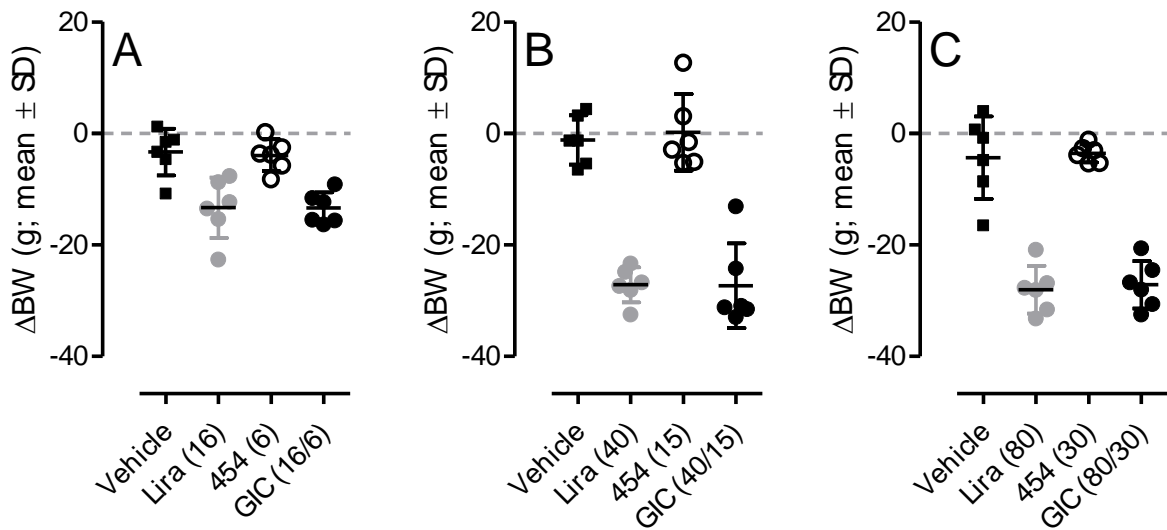
*市販製剤: 60/96 nmol/mL

**19.6 μg/mL亜鉛、1.50 mg/mLフェノール、1.72mg/mL m-クレゾール、3.3mg/mLグリセロール、0.53mg/mLリン酸水素二ナトリウム二水和物(pH 7.1)



群平均±SEM、()内の数値は投与量(nmol/kg)
 Lira:リラグルチド、454:インスリン デグルデク、GIC:IDegLira
 A:試験1(低用量)、B:試験2(中間用量)、C:試験3(高用量)

溶媒、リラグルチド、IDeg及びIDegLira投与後の血糖値プロファイル



()内の数値は投与量(nmol/kg)

Lira:リラグルチド、454:インスリン デグルデク、GIC:IDegLira

A:試験1(低用量)、B:試験2(中間用量)、C:試験3(高用量)

溶媒、リラグルチド、IDeg及びIDegLira投与後の体重変化

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

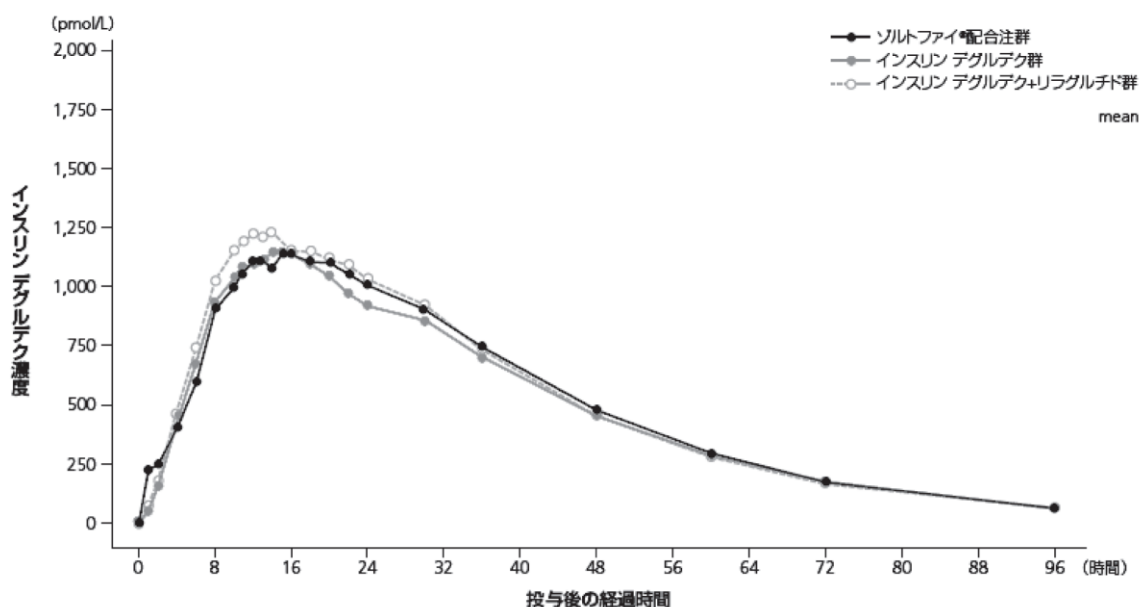
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人における単回皮下投与後の薬物動態(参考資料: 外国人データ) (3632試験)^{12), 13)}

外国人健康成人男性(24例)を対象に、本剤を17ドーズの大腿部への単回皮下投与後の薬物動態を、インスリン デグルデク単剤(17単位)、リラグルチド単剤(0.6mg)、インスリン デグルデク(17単位)+リラグルチド(0.6mg)同時投与と比較した結果、本剤単回投与後のインスリン デグルデクの薬物動態のプロファイルは、インスリン デグルデク単剤投与、インスリン デグルデク+リラグルチド同時投与のいずれとも同様であった。また、本剤単回投与後のリラグルチドの薬物動態プロファイルは、デグルデク+リラグルチド同時投与とリラグルチド単剤投与後はおおむね同様であったが、リラグルチドの $AUC_{0-\infty, Lira, SD}$ および $C_{max, Lira, SD}$ は、リラグルチド単剤投与後およびインスリン デグルデクとリラグルチド同時投与後と比較して、本剤投与後で低かった。 C_{max} 及び AUC_{inf} (幾何平均)は、インスリン デグルデクで1.339nmol/L及び50.231nmol・h/L、リラグルチドで3.943nmol/L及び136.859nmol・h/Lであった。

インスリン デグルデク



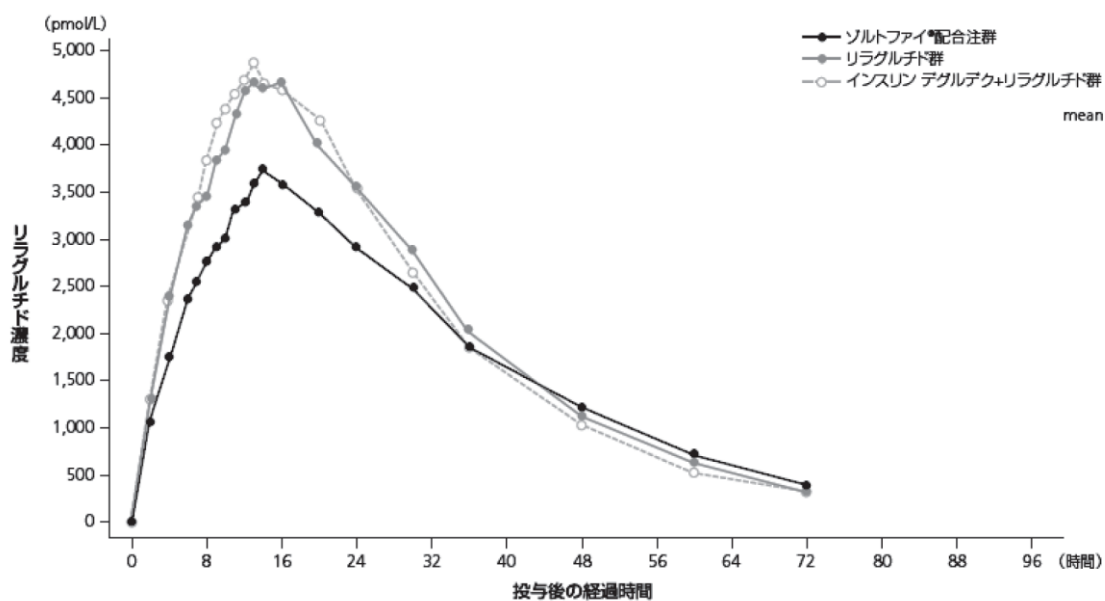
単回投与後(17単位)の平均インスリン デグルデク濃度

単回投与後(17単位)のインスリン デグルデクの薬物動態エンドポイント

投与群	n	$AUC_{0-\infty, IDeg, SD}$ (pmol・h/L) 幾何平均値(CV%)	$C_{max, IDeg, SD}$ (pmol/L) 幾何平均値(CV%)	$t_{max, IDeg, SD}$ (h) 中央値(CV%)
本剤群	24	50,231 (15.1)	1,339 (43.3)	15.5 (37.78)
インスリン デグルデク群	24 ^{a)}	48,837 (12.4)	1,195 (22.0)	13.5 (26.19)
インスリン デグルデク +リラグルチド群	24	51,177 (13.6)	1,285 (31.4)	14.0 (28.38)

a) AUCは23例

リラグルチド



単回投与後(0.6mg)の平均リラグルチド濃度

単回投与後(0.6mg)のリラグルチドの薬物動態エンドポイント

投与群	n	AUC _{0-∞,Lira,SD} (pmol·h/L) 幾何平均値(CV%)	C _{max,Lira,SD} (pmol/L) 幾何平均値(CV%)	t _{max,Lira,SD} (h) 中央値(CV%)
本剤群	24	136,859 (30.0)	3,943 (46.4)	14.0 (24.55)
リラグルチド群	24	154,472 (29.0)	5,133 (38.4)	13.0 (22.70)
インスリン デグルデク +リラグルチド群	24	152,922 (26.1)	5,296 (35.1)	13.0 (20.49)

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

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

「1.(2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

(4)クリアランス

該当資料なし

(5)分布容積

該当資料なし

(6)その他

該当なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

日本人2型糖尿病被験者における母集団薬物動態解析

(1)解析方法

一次吸収及び一次消失過程を伴う1-コンパートメントモデル

(2)パラメータ変動要因

2型糖尿病患者を対象とした国内第III相試験(4183試験)³⁾から得られた血中濃度データ(IDeg:546例(男性389例、女性157例)の3098点の血清中インスリン デグルデク濃度データ、リラグルチド:547例(男性385例、女性162例)から得られた3140点の血漿中リラグルチド濃度データ)を用いて、事前に規定した共変量に関し、CL/F(すなわちAUC)に対する影響を、IDegLira若しくはリラグルチド投与時のデータを用いて評価した。事前に規定した共変量は、治療(IDegLira群又はリラグルチド群)、年齢グループ(65歳未満、65歳以上)、性別(男性、女性)及び体重(中央値、5、95パーセンタイル)であった。解析対象とされた被験者の各背景項目(平均値[範囲]、以下同様)について、インスリン デグルデクを測定対象とされた被験者では年齢が57.3[22, 81]歳、体重が71.6[44.1, 161.8]kg、BMIが26.3[19.6, 56]kg/m²、ベースラインのHbA1cが8.5[6.8, 11.4]%,リラグルチドを測定対象とされた被験者では年齢が56.8[25, 81]歳、体重が71.5[42.3, 142.4]kg、BMIが26.3[19.8, 45.5]kg/m²、ベースラインのHbA1cが8.4[6.7, 11.4]%であった。

共変量の検討の結果、インスリン デグルデクの用量で補正した曝露量(AUC_{0-24 h,ss})の幾何平均値の比(性:男性/女性、年齢:65歳以上/65歳未満、体重:52.7/69.8kg及び95.9/69.8kg、投与薬剤:IDegLira/インスリン デグルデク)とその90%信頼区間は、それぞれ性0.93[0.88, 0.97]、年齢1.09[1.04, 1.14]、体重1.09[1.05, 1.13]及び0.91[0.87, 0.95]、投与薬剤1.02[0.98, 1.06]と推定され、リラグルチドの用量で補正した曝露量(AUC_{0-24 h,ss})の幾何平均値の比(性:男性/女性、年齢:65歳以上/65歳未満、体重:51.8/69.4 kg及び97.2/69.4kg、投与薬剤:IDegLira/リラグルチド)とその90%信頼区間は、それぞれ性0.83[0.78, 0.87]、年齢1.00[0.95, 1.06]、体重1.28[1.21, 1.34]及び0.76[0.71, 0.80]、投与薬剤1.06[1.02, 1.11]と推定された。

また、パラメータ推定値についてフルモデル法を用いて検討した結果、インスリン デグルデク又はリラグルチドのC_{max}、C_{ave}及びAUC_{0-24 h,ss}(幾何平均値(変動係数%)、以下同様)は、IDegLiraをインスリン デグルデクとして最大用量の50単位を投与したとき、6.76nmol/L(20.3%)、5.91nmol/L(22.6%)及び142nmol・h/L(22.6%)、IDegLiraをインスリン デグルデクとして平均用量であった28.1単位を投与したとき、3.67nmol/L(71.3%)、3.14nmol/L(74.3%)及び75nmol・h/L(74.3%)と推定され、IDegLiraをリラグルチドとして最大用量の1.8 mgを投与したとき、21.95nmol/L(23.4%)、19.49nmol/L(25.7%)及び468nmol・h/L(25.7%)、IDegLiraをリラグルチドとして平均用量であった1.0mgを投与したとき、12.01nmol/L(62.9%)、10.74nmol/L(63.5%)及び258nmol・h/L(63.5%)と推定された。

4. 吸収

該当資料なし

<参考>

- **インスリン デグルデク反復投与(ラット、イヌ、ブタ)¹⁴⁾**

インスリン デグルデクの皮下注射部位からの吸収は良好で、ラット、イヌおよびブタでの生物学的利用率は60%を超えた。

インスリン デグルデクの薬物動態は用量比例的であり、経時的な変化および性差は認められなかった。循環血中への累積は低く、1日1回の投与レジメンおよび各動物種でみられた終末相t_{1/2}からの予想と同程度であった。ラットを用いた試験ならびに他の動物種での試験では、概して累積は認められなかった。なお、ヒトの累積率は約2倍と算出されており、ヒトでみられる比較的長い半減期(25時間)と投与間隔(24時間)と一致するものであった。

全動物種を通じて用量に対するAUCおよびC_{max}は用量比例的に増大し、体重に対するCL/fに概して良好な相関が認められた。用量補正した曝露がウサギでは高かったが、インスリン デグルデクの血漿蛋白質(アルブミン)結合率がこの動物種では高いことによるものと考えられる。みかけの分布容積は比較的小さく、インスリン デグルデクが高率で血中を循環していることが示唆された。全身クリアランスは低くラット、イヌ、ブタおよびヒトで同程度であった。このことは、インスリン デグルデクの血漿蛋白質結合率が高いことと一致する。

- **リラグルチド単回投与(外国人データ)¹⁵⁾**

リラグルチド5 μg/kg皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティは、55±37%であった(n=6)。

- **リラグルチド単回投与(マウス、ラット、ウサギ、サル、ブタ)¹⁶⁾**

リラグルチドを皮下投与した場合の投与部位からの吸収は良好であった。

皮下投与後のバイオアベイラビリティの平均は、サルで53%、ブタで76%であった。

t_{max}は、約6~8時間であった。

5. 分布

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

- **インスリン デグルデク(ラット)¹⁷⁾**

[³H]-インスリン デグルデク25nmol/kgをラットに単回皮下投与したところ、各組織中の放射能の最高値は投与後2～5時間後に得られた。腎および肝(組織/血漿比:>1)、次いで血漿、歯髄および肺に最も高い放射能が検出された。他の組織の大部分では組織/血漿中濃度比は<0.2と低かった。

- **リラグルチド(ラット)¹⁸⁾**

ラットにおける放射能の組織分布を、各種の放射能標識したリラグルチド分子を用いて検討した。放射能が極めて低い組織・器官は、脳、筋肉、胸腺、眼及び前立腺であった。脳は血流量が多い器官であるため、脳において放射能量が低値であるということは、リラグルチドの血液－脳関門の通過は少ないと結論できると考えられる。

(2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

- **インスリン デグルデク(ラット)¹⁷⁾**

インスリン デグルデク(125nmol/kg/日)を、妊娠雌ラットに交配後6日目から20日目まで投与し、最終投与後3および9時間目に妊娠雌および胎児から血液を採取した。胎児の血清中曝露量は妊娠雌の血清中曝露量の247分の1(投与後3時間目)および124分の1(9時間目)であり、インスリン デグルデクの胎盤通過の程度は極めて低いことが示された(<1%)。

- **リラグルチド(ラット)¹⁸⁾**

ラットにおいて血漿、羊水、胎児、乳腺及び胎盤におけるたん白質関連放射能をトリクロ酢酸沈殿法により検討したところ、血漿及び乳腺では、たん白質関連物質が多い(血漿:59～82%、乳腺:63～84%)のに対し胎児(35～46%)及び胎盤(49～55%)では低く、たん白質関連放射能の比率は35～84%の範囲となった。羊水中においてたん白質関連放射能は認められなかった。以上の結果から検出された放射能の一部のみがたん白質に関連するものであり、胎児へのリラグルチド又は関連物質の取り込みは低いことが示唆された。

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

- **インスリン デグルデク(ラット)¹⁹⁾**

[³H]-インスリン デグルデク25nmol/kgを授乳期ラットに単回皮下投与したところ、乳汁中に放射能が検出されたが、乳汁中放射能濃度は血漿中より低く、乳汁/血漿濃度比は0.07(投与後1時間目)から0.67(投与後8時間目)の範囲であった。インスリン デグルデクの血漿中曝露量(AUC_{0-8h})は乳汁中曝露量の約3倍高かった。HPLC分析の結果、投与後1～8時間までの乳汁中に、インスリン デグルデク未変化体、2種の代謝物、およびトリチウム水(³H₂O) から成る4種の放射能成分が検出された。曝露量換算(AUC_{0-8h})では、トリチウム水が乳汁中主要な成分(46%)であり、次いでインスリン デグルデク未変化体(26%)と2種の代謝物(それぞれ26%および2%)の順であった。

- **リラグルチド(ラット)²⁰⁾**

授乳期ラットにおける¹²⁵I標識リラグルチド、¹⁴C標識リラグルチド又は³H標識リラグルチドの皮下投与時の乳汁中排泄を検討した。乳汁/血漿比は標識放射能ごとに異なるが、すべての標識体で経時的に増加しており、リラグルチド及び構造類似の代謝物の乳汁中への排泄が示唆された。乳汁を介した児動物のリラグルチドの1日あたりの最大曝露量は母動物への投与量の約0.3%であると結論された。

(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

該当資料なし

(6)血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考>

- **インスリン デグルデク(*in vitro*)¹⁷⁾**

インスリン デグルデクは血漿タンパク結合率が99%以上と高く、アルブミンが主たる結合タンパク質であった。インスリン デグルデクのヒト血清アルブミンとの解離定数(Kd)は、0.46～0.56であった。

- **リラグルチド(*in vitro*)¹⁸⁾**

リラグルチドのヒト血漿に対する*in vitro*タンパク結合率は、0.1～1000nmol/L(10⁻⁶～10⁻¹⁰mol/L)の濃度範囲にお

いて、98.7～99.2%であった。また、ヒト血清アルブミンおよび α -酸性糖タンパクに対するin vitro結合率は、それぞれ99.4%および99.3%であった。

6. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

- **インスリン デグルデク²¹⁾**

非臨床試験の結果からは、インスリン デグルデクとヒトインスリンの代謝経路は同じであると考えられた。インスリン デグルデクはヒトインスリンと同様に主として受容体を介した細胞内取り込み後に細胞内で分解されることが示唆された。

- **リラグルチド²²⁾**

リラグルチドは、GLP-1に比べて緩やかにジペプチジルペプチターゼ-4及び中性エンドペプチダーゼにより代謝されることがin vitro試験において示されている。

³Hでラベル化した本剤を健康成人に単回投与後、血漿中に検出されたのは主に未変化体であった。その他に2つの代謝物が検出され、全放射能の9%以下及び5%以下に相当した。

(2)代謝に関与する酵素(CPY等)の分子種、寄与率

該当資料なし

<参考>

- **リラグルチド²²⁾**

ヒト肝ミクロゾームにおいて、CYP分子種の薬物代謝酵素活性の本剤による阻害作用を検討した結果、最高100 μ mol/Lの濃度まで、CYP分子種(CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4)に対する本剤の阻害作用は認められないか、非常に弱いものであった〔50%阻害濃度(IC₅₀) >100 μ mol/L〕。

(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

該当資料なし

<参考>

- **インスリン デグルデク¹⁹⁾**

[³H]-インスリン デグルデクをラットに単回皮下投与したとき、尿中排泄率は37.4%、糞中排泄率は22.3%であった。

- **リラグルチド²⁰⁾**

主排泄経路は、ラットでは尿中であった。

[³H]-リラグルチドを健康成人に単回皮下投与後、尿及び糞中に未変化体は検出されなかった。本剤の関連代謝物として排泄された放射能の排泄率は、総放射能に対して尿中で6%、糞中で5%であった。これらは3種類の代謝物であり、投与後6～8日までに尿又は糞中に排泄された。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1)腎機能障害被験者における薬物動態

該当資料なし

<参考>

1) インスリン デグルデク

腎機能障害の程度の異なる被験者〔クレアチニンクリアランス(CCr)に基づく分類〕にインスリン デグルデク 0.4 単位/kgを単回投与したときの薬物動態の比較結果は、以下のとおりであった²³⁾(外国人データ)。

腎機能	AUC _{0-120h} 比 [90%信頼区間]	C _{max} 比 [90%信頼区間]
軽度/正常 (軽度:CCr 50 以上~80 mL/min 以下)	1.12 [0.77;1.63]	1.14 [0.81; 1.61]
中等度/正常 (中等度:CCr 30 以上~50 mL/min 未満)	1.12 [0.78;1.60]	1.06 [0.76; 1.49]
重度/正常 (重度:CCr 30 mL/min 未満)	1.20 [0.83;1.74]	1.23 [0.87; 1.73]
末期注)/正常 (末期:血液透析を必要とする患者)	1.02 [0.74;1.40]	1.05 [0.75; 1.46]

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

正常:N=6、軽度:N=6、中等度:N=6、重度:N=6、末期:N=6

2) リラグルチド

腎機能障害の程度の異なる被験者〔クレアチニンクリアランス(CCr)に基づく分類〕にリラグルチド 0.75mg を単回投与したときの薬物動態の比較検討結果は、以下のとおりであった²⁴⁾(外国人データ)。

腎機能	AUC _{0-inf} 比 [90%信頼区間]	C _{max} 比 [90%信頼区間]
軽度/正常 (軽度:CCr 50 超~80 mL/min 以下)	0.67 [0.54; 0.85]	0.75 [0.57; 0.98]
中等度/正常 (中等度:CCr 30 超~50 mL/min 以下)	0.86 [0.70; 1.07]	0.96 [0.74; 1.23]
重度/正常 (重度:CCr 30 mL/min 以下)	0.73 [0.57; 0.94]	0.77 [0.57; 1.03]
末期/正常 (末期:血液透析を必要とする患者)	0.74 [0.56; 0.97]	0.92 [0.67; 1.27]

正常:N=6、軽度:N=6、中等度:N=7、重度:N=5、末期:N=6

比の推定値及び 90%信頼区間は、年齢及び体重で調整した。

(2)肝機能障害被験者における薬物動態

該当資料なし

<参考>

1) インスリン デグルデク

肝機能障害の程度の異なる被験者 (Child-Pugh scores に基づく分類) にインスリン デグルデク 0.4 単位/kg を単回投与したときの薬物動態の比較結果は、以下のとおりであった²⁵⁾(外国人データ)。

肝機能	AUC _{0-120h} 比 [90%信頼区間]	C _{max} 比 [90%信頼区間]
軽度/正常 〔軽度:Child-Pugh Grade A (5~6 ポイント)〕	0.95 [0.77;1.16]	0.90 [0.67; 1.20]
中等度/正常 〔中等度:Child-Pugh Grade B (7~9 ポイント)〕	1.00 [0.82;1.22]	0.77 [0.58; 1.03]
重度/正常 〔重度:Child-Pugh Grade C (10~15 ポイント)〕	0.92 [0.74;1.14]	0.75 [0.55; 1.02]

正常:N=6、軽度:N=6、中等度:N=6、重度:N=6

2) リラグルチド

肝機能障害の程度の異なる被験者 (Child-Pugh scores に基づく分類) にリラグルチド 0.75mg を単回投与したときの薬物動態の比較結果は、以下のとおりであった²⁶⁾(外国人データ)。

肝機能	AUC _{0-inf} 比 [90%信頼区間]	C _{max} 比 [90%信頼区間]
軽度/正常 [軽度:Child-Pugh Grade A (5~6 ポイント)]	0.77 [0.53; 1.11]	0.89 [0.65; 1.21]
中等度/正常 [中等度:Child-Pugh Grade B (7~9 ポイント)]	0.87 [0.60; 1.25]	0.80 [0.59; 1.09]
重度/正常 [重度:Child-Pugh Grade C (10~15 ポイント)]	0.56 [0.39; 0.81]	0.71 [0.52; 0.97]

正常:N=6、軽度:N=6、中等度:N=6、重度:N=6

比の推定値及び90%信頼区間は、年齢、性及び体重で調整した。

(3)高齢者における薬物動態³⁾

日本人2型糖尿病患者を対象とした母集団薬物動態解析 (VII. 薬物動態に関する項目 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析の項参照) の結果、65歳未満に対する65歳以上の定常状態の平均血漿中濃度の比 [90%CI] はインスリン デグルデク で1.09 [1.04; 1.14] (546例) およびリラグルチドで1.00 [0.95; 1.06] (547例) と推定された。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

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 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

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。

2.2 低血糖症状を呈している患者[11.1.1参照]

(解説)

本剤はインスリン デグルデク(遺伝子組換え)を含む製剤です。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、「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用 (1)重大な副作用と初期症状」を参考のこと。

2.3 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、1型糖尿病患者[インスリンのみを含有する製剤による速やかな治療が必須となるので、本剤を投与すべきでない。]

2.4 重症感染症、手術等の緊急の場合[インスリンのみを含有する製剤による血糖管理が望まれるので、本剤の投与は適さない]

(解説)

このような場合は本剤ではなく、インスリン製剤を使用すること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 投与する場合には、血糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3～4か月間投与して効果が不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。

(解説)

経口糖尿病用薬と共通の注意事項である。リラグルチドの第Ⅲ相臨床試験においてHbA1c値は、投与開始後12～16週まで低下し、その後はほぼ一定であった。3～4か月間、本剤を投与しても効果不十分な症例においては、他の治療薬への切り替えを検討すること。

8.2 本剤の投与開始時及びその後数週間は血糖コントロールのモニタリングを十分に行うこと。特に、高用量のインスリン製剤(Basalインスリン又は混合型/配合溶解インスリン)を投与している患者が本剤に切り替える場合は、血糖コントロールが一時的に悪化する可能性があることから、注意すること。

(解説)

インスリン製剤による治療で効果不十分な場合の開始用量は、患者の状態に応じ1日1回10ドーズから16ドーズまでの範囲で増減できるが、国内臨床試験(NN9068-4184)にて、前治療の1日総インスリン投与量が30ドーズ以上の被験者が当該開始用量の範囲で本剤に切り替えたときに、切替え初期の血糖コントロールが悪化する傾向が認められた。前治療の1日総インスリン投与量がより高い被験者ではその傾向は顕著であった。

8.3 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。[9.1.4、11.1.1参照]

(解説)

本剤の投与により低血糖を起こすことがある。低血糖に関する注意及びその対処法について、患者及びその家族に十分指導すること。

8.4 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)

低血糖症状があらわれることがあるので、高所作業、自動車運転等に従事している患者へ投与する場合は注意すること。

8.5 急性膵炎の初期症状(嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等)があらわれた場合は、使用を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること。[9.1.2、11.1.3参照]

(解説)

急性膵炎の初期症状(嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等)があらわれた場合には、使用を中止し、医師の診断を受けるよう、指導すること。

また、急性膵炎が発現した場合は、投与を中止し、再投与しないこと。

膵炎については「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用 (1)重大な副作用と初期症状」の項を参照。

8.6 胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性を考慮し、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮する等、慎重に対応すること。[9.1.2、11.1.3参照]

(解説)

国内外の臨床試験にて胃腸障害が報告されている。これは、GLP-1の消化管における分泌及び運動の抑制作用²⁷⁾に起因すると推定されている。急性膵炎の初期症状である、嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等と誤認しないよう注意すること。

膵炎については「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用 (1)重大な副作用と初期症状」の項を参照のこと。

8.7 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適切な処置を行うこと。

(解説)

インスリン治療中の糖尿病患者において、インスリンアレルギー、肝へのグリコーゲンの蓄積等による、肝機能異常があらわれることがある²⁸⁾。

観察を十分に行い、異常が認められた場合は他の糖尿病用薬へ変更するなどの処置を行うこと。

8.8 本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。[15.2.1参照]

(解説)

甲状腺に関連する症状があらわれた場合には、専門医を受診するよう、患者に指導すること。

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 12. その他の注意」の項を参照。

8.9 胆石症、胆嚢炎、胆管炎又は胆汁うっ滞性黄疸が発現するおそれがあるので、腹痛等の腹部症状がみられた場合には、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮するなど、適切に対応すること。[11.1.5参照]

(解説)

GLP-1受容体作動薬において、胆嚢収縮抑制作用等の薬理機序^{29) ,30)} から、胆石発生が促され、胆嚢炎等が引き起こされる可能性があること、因果関係が否定できない急性胆道系疾患(胆嚢炎、胆管炎、胆汁うっ滞性黄疸)が報告されていること、GLP-1受容体作動薬の使用により急性胆道系疾患のリスク上昇を示唆する公表文献が複数報告されていること^{31) ,32)} から、GLP-1受容体作動薬共通の注意として、令和5年2月14日に厚生労働省医薬・生活衛生局 医薬安全対策課長通知(薬生安発0214第2号)に基づき記載した。

腹痛等の腹部症状がみられた場合には、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮するなど、適切に対応すること。

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

(解説)

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

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

(解説)

自己注射に関する患者への指導事項。廃棄方法についても留意すること。

8.12 本剤の有効成分の一つであるリラグルチドとDPP-4阻害薬はいずれもGLP-1受容体を介した血糖降下作用を有している。リラグルチドとDPP-4阻害薬を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

(解説)

本剤の有効成分の一つであるリラグルチドとDPP-4阻害薬はいずれもGLP-1受容体を介した血糖降下作用を有しており、併用した際の有効性、安全性は確認されていない。留意すること。

8.13 本剤と他の糖尿病用注射剤を取り違えないよう、毎回注射する前に本剤のラベル等を確認するよう患者に十分指導すること。

(解説)

糖尿病用注射剤の注意。毎回注射する前に本剤のラベルを確認するよう、指導すること。

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

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

(解説)

令和2年5月19日付厚生労働省医薬・生活衛生局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かと判断された。

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。

8.15 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日付厚生労働省医薬・生活衛生局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8.13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・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者

腸閉塞を起こすおそれがある。[11.1.4参照]

(解説)

腹部手術、又は腸閉塞の既往のある患者に本剤を投与する場合は、腸閉塞を来す可能性があるため、慎重に投与すること。

9.1.2 膵炎の既往歴のある患者

[8.5、8.6、11.1.3参照]

(解説)

本剤の有効成分の一つであるリラグルチドと、因果関係が否定されなかった膵炎の報告がある。

膵炎の既往のある患者には、慎重に投与すること。

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用 (1)重大な副作用と初期症状」を参照すること。

9.1.3 糖尿病胃不全麻痺、炎症性腸疾患等の胃腸障害のある患者

十分な使用経験がなく胃腸障害の症状が悪化するおそれがある。

(解説)

重度の胃腸障害を併発している患者への本剤の投与経験は少なく、安全性は確立していない。これらの患者に投与する場合は、慎重に投与すること。

9.1.4 低血糖を起こすおそれがある以下の患者又は状態

- ・下痢、嘔吐等の胃腸障害
 - ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - ・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
 - ・激しい筋肉運動
 - ・過度のアルコール摂取者
- [7.2、8.3、11.1.1参照]

(解説)

- ・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。
- ・脳下垂体前葉から分泌される副腎皮質刺激ホルモンや成長ホルモン、副腎皮質から分泌されるコルチゾールなどに血糖を上昇させる作用があるため、これらの分泌不全により低血糖が起こりやすくなる。
- ・食事摂取量の減少や食事時間の遅れは、相対的なインスリンの過剰をもたらす、低血糖を起こすおそれがある。
- ・筋肉での糖利用が肝臓からの糖放出を上回ると、低血糖を起こすおそれがある。
- ・アルコールの過度の摂取は単独でも低血糖を引き起こし、また低血糖の回復を遷延させることもある。アルコールは肝臓におけるグリコーゲン生成及び糖新生を抑制する作用がある。一方、アルコールはカテコールアミンの血中濃度を上昇させ、肝臓のグリコーゲン分解を促進する。

(2)腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者

低血糖を起こすおそれがある。[7.2、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。

国内で実施された2つの第Ⅲ相臨床試験では腎機能障害(CKD-EPI式によるeGFRが60mL/min/1.73m²未満)を有する被験者は除外されている。

(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。[7.2、11.1.1参照]

(解説)

肝臓は糖代謝に重要な役割を果たしている。重篤な肝機能障害の患者では一般的に、インスリンの分解能が低下し、インスリンの作用が遷延しやすくなるなど、インスリン製剤の血糖降下作用が増強され、低血糖を起こしやすい状況になる。

国内で実施された2つの第Ⅲ相臨床試験では肝機能障害(アラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが基準範囲上限の2.5倍以上)を有する被験者は除外されている。

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

9.5 妊婦

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与せず、インスリン製剤を使用すること。
リラグルチドの生殖発生毒性試験で、ラットにおいてリラグルチドの最大推奨臨床用量である1.8mgの約18.3倍の曝露量に相当する1.0mg/kg/日で早期胚死亡の増加、ウサギにおいてリラグルチドの最大推奨臨床用量である1.8mgの約0.76倍の曝露量に相当する0.05mg/kg/日で母動物の摂餌量減少に起因するものと推測される胎児の軽度の骨格異常が認められている。

(解説)

ラットにリラグルチド0(対照)、0.1、0.25及び1.0mg/kg/日を交配前2週から妊娠17日まで反復皮下投与したところ、最大投与量群(1.0mg/kg/日、 AUC_{0-24h} :9211nmol・h/L(推定値))において早期胚死亡の増加が認められた。また、妊娠ウサギにリラグルチド0(対照)、0.01、0.025及び0.05mg/kg/日を妊娠6日から18日まで反復皮下投与したところ、最大投与量群(0.05mg/kg/日、 AUC_{0-24h} :383nmol・h/L(推定値))にて、摂餌量減少に起因するものと推測される胎児の軽度の骨格異常が認められた。

日本人にリラグルチド1.8mg/日を投与した場合の平均曝露量(AUC_{0-24h})は、定常状態において502nmol・h/Lだった³⁾。

妊婦または妊娠している婦人に本剤を使用した経験はなく、安全性は確立されていない。

妊婦または妊娠している可能性のある婦人には本剤ではなく、インスリン製剤を使用すること。

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
ラットでは乳汁中への移行がインスリン デグルデク及びリラグルチドにて報告されている。ヒトでの乳汁移行に関するデータ及びヒトの哺乳中の児への影響に関するデータはない。

(解説)

インスリン デグルデク及びリラグルチドにて、ラットの乳汁中への移行が報告されているが、ヒトでの乳汁移行に関するデータ及びヒトの哺乳中の児への影響に関するデータはない。

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7)小児等

9.7 小児等

18歳未満の患者を対象とした臨床試験は本剤では実施していない。

(解説)

小児等(18歳未満)での安全性の検討は行っていない。

(8)高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。生理機能が低下していることが多く、胃腸障害及び低血糖が発現しやすい。[7.2、11.1.1参照]

(解説)

2つの国内第III相臨床試験のいずれにおいても、75歳以上の患者は非常に限られているため、75歳以上を含めた年齢別(65歳未満、65歳以上、75歳以上)における厳密な低血糖の発現状況の比較は困難であった。しかしながらいずれの試験においても、本剤群における低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、65歳未満と比較して65歳以上で高い傾向が認められた。

65歳以上の患者では、低血糖に関して適切な注意喚起を行う必要がある。

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 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]。特に、スルホニルウレア薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、スルホニルウレア薬の減量を検討すること。	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]。特に、スルホニルウレア薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、スルホニルウレア薬の減量を検討すること。	インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。

(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³³⁾。

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]。特に、スルホニルウレア薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、スルホニルウレア薬の減量を検討すること。	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³⁴⁾。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³⁵⁾。

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]。特に、スルホニルウレア薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、スルホニルウレア薬の減量を検討すること。	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注意が必要である³⁶⁾。

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]。特に、スルホニルウレア薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、スルホニルウレア薬の減量を検討すること。	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³⁷⁾。

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]。特に、スルホニルウレア薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、スルホニルウレア薬の減量を検討すること。	アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。

(解説)

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

β-遮断剤により血糖の回復が遅れ、低血糖が遷延したとの報告が多くみられる。また低血糖で出現する反応性高血圧の程度もβ-遮断剤服用患者では増強され、この作用は非選択性β-遮断剤のほうがβ₁選択性β-遮断剤より強いとされている³⁶⁾。

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]。特に、スルホニルウレア薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、スルホニルウレア薬の減量を検討すること。	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³⁸⁾。

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]。特に、スルホニルウレア薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、スルホニルウレア薬の減量を検討すること。	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]。特に、スルホニルウレア薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、スルホニルウレア薬の減量を検討すること。	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³⁹⁾。

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]。特に、スルホニルウレア薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、スルホニルウレア薬の減量を検討すること。	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(スルファメキサゾールとトリメプリの配合剤)による低血糖の発現が報告されており³⁶⁾、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⁴⁰⁾、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]。特に、スルホニルウレア薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、スルホニルウレア薬の減量を検討すること。	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⁴¹⁾。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^{42), 43)}。

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⁴⁴⁾。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	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ステロイド プレドニゾン トリアムシロン	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
ACTH テトラコサクチド酢酸塩		副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。

(解説)

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

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

(解説)

アドレナリンは末梢でのグルコースの取り込み抑制、肝での糖新生を促進し、血糖値を上昇させると考えられている。また、インスリン分泌抑制作用も考えられる⁴⁵⁾。

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⁴⁶⁾、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⁴⁷⁾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	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。
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	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⁴⁸⁾。

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⁴⁹⁾。

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⁵⁰⁾。

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⁵¹⁾、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⁵²⁾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^{53), 54)}。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⁵⁵⁾。

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⁴⁵⁾。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⁴⁵⁾。フェニプロピオン酸ナンドロロン25mg/週を筋注されている20名とデカン酸ナンドロロン50mgを週3回筋注されている34名の糖尿病患者ではインスリン投与量を平均36% (平均11.7単位、4～56単位) 減量しなければならなかったとの報告がある⁵⁶⁾。

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⁵⁷⁾。

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

<p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 低血糖(頻度不明)</p> <p>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。</p> <p>また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、β-遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合は、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。</p> <p>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を静脈内に、グルカゴンを筋肉内に投与する等適切な処置を行うこと。</p> <p>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。[2.2、8.3、8.4、9.1.4、9.2.1、9.3.1、9.8、10.2、17.1参照]</p>
--

(解説)

国内で実施された2つの第III相臨床試験^{3), 4)}における、低血糖の発現状況を以下に示す。

低血糖の発現状況(安全性解析対象集団)

	第III相臨床試験 (NN9068-4183) (投与52週)			第III相臨床試験 (NN9068-4184) (投与26週)	
	本剤群 (275例)	インスリン デグルデク群 (271例)	リラグルチド群 (273例)	本剤群 (105例)	インスリン デグルデク群 (105例)
低血糖 ^{a)}	38.5 (106)	54.6 (148)	2.2 (6)	28.6 (30)	30.5 (32)
	174.3[467]	331.9[869]	4.8[13]	228.5[124]	208.6[109]

上段:発現割合%(発現例数)、下段:100人・年あたりの発現件数[発現件数]

a):血糖値(血漿)が56mg/dL未満であった低血糖及び第三者による処置が必要な低血糖。

NN9068-4183試験において、本剤群の最大用量は50単位と設定されたが、インスリン デグルデク群での最大用量は設定されなかった。NN9068-4184試験では、本剤群及びインスリン デグルデク群ともに最大用量は50単位とされた。

NN9068-4183試験において、低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、本剤群ではインスリン デグルデク群と比較して低く、リラグルチド群と比較して高い傾向が認められ、全投与期間における本剤群のインスリン デグルデク群及びリラグルチド群に対する低血糖の単位時間あたりの発現件数の比の推定値とその95%信頼区間は、0.48[0.35, 0.68]及び37.58[19.80, 71.31]であった。

NN9068-4184試験における低血糖の発現件数は、いずれの投与群でも試験期間を通して概ね一定に推移し、全投与期間における本剤群のインスリン デグルデク群に対する低血糖の単位時間あたりの発現件数の比の推定値とその95%信頼区間は、1.16[0.57, 2.34]であり、インスリン デグルデク群の最大用量を50単位までとした本試験において、本剤群とインスリン デグルデク群で単位時間あたりの発現件数に大きな違いは認められなかった。

NN9068-4183試験における併用療法別の低血糖の発現状況から、他の経口血糖降下薬と比較してスルホニルウレア薬との併用で低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数が高い傾向が認められた。スルホニルウレア薬と本剤を併用する場合には注意すること。

11.1.2 アナフィラキシーショック(頻度不明)

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

(解説)

国内で実施された2つの第III相臨床試験^{3), 4)}において、アナフィラキシーショックの報告はない。

インスリン デグルデクでは海外臨床試験にてアナフィラキシー反応の報告がある。本剤の投与時にも注意が必要である。

なお、リラグルチドでは国内での販売開始から再審査終了時(2018年1月19日)までに、重篤な副作用として「アナフィラキシーショック」が2件報告されている。インスリン デグルデクでは、「アナフィラキシーショック」、「アナフィラキシー反応」の報告はない(2020年5月31日現在)。

11.1.3 膵炎(頻度不明)

嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること。また、急性膵炎と診断された場合は、本剤の投与を中止し、再投与は行わないこと。なおリラグルチドでは、海外にて、非常にまれであるが壊死性膵炎の報告がある。

(解説)

国内で実施された2つの第III相臨床試験^{3), 4)}において、本剤での膵炎の副作用の報告はないがリラグルチドでは0.9mg群で重篤な「急性膵炎」が1件報告された⁴⁾。リラグルチドでは国内での販売開始から再審査終了時(2018年1月19日)までに、重篤な「急性膵炎」の副作用は20例報告されている。本剤の投与時にも注意が必要である。なお、インスリン デグルデクでは報告はない(2020年5月31日現在)。

11.1.4 腸閉塞(頻度不明)

高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止すること。[9.1.1参照]

(解説)

国内で実施された2つの第III相臨床試験^{3), 4)}において、腸閉塞の副作用の報告はない。

リラグルチドでは国内において、販売開始から再審査終了時(2018年1月19日)までに重篤な腸閉塞関連の副作用として、麻痺性イレウス7件、腸閉塞4件、機械的イレウス2件、亜イレウス1件が報告されている。高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、インスリン デグルデクでは報告はない(2020年5月31日現在)。

11.1.5 胆嚢炎、胆管炎、胆汁うっ滞性黄疸(いずれも頻度不明)
[8.9参照]

(解説)

8.9の項を参照のこと。

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	0.8~5%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害			貧血
免疫系障害			過敏症
内分泌障害			甲状腺腫瘍
代謝及び栄養障害		食欲減退	脱水、高脂血症
神経系障害			頭痛、浮動性めまい、感覚鈍麻、味覚異常
眼障害		糖尿病性網膜症	
心臓障害			心拍数増加 ^{注)} 、心室性期外収縮
血管障害			高血圧
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			咳嗽
胃腸障害	便秘	悪心、下痢、腹部不快感、嘔吐、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、胃炎、消化不良	腹痛、鼓腸、おくび
肝胆道系障害			肝機能異常(AST、ALTの上昇等)、胆石症
皮膚及び皮下組織障害			じん麻疹、そう痒症、発疹、リポジストロフィー(皮下脂肪の萎縮・肥厚等)、皮膚アミロイドーシス
全身障害及び投与部位の状態		注射部位反応	倦怠感、胸痛、浮腫、疲労
臨床検査		体重増加、膵酵素(リパーゼ、アミラーゼ)増加、遊離脂肪酸減少、血中プロインスリン減少、インスリンCペプチド減少	体重減少、血中ケトン体増加

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

(解説)

国内で実施された臨床試験^{3), 4)}において、安全性評価対象症例380例中126例(33.2%)に224件の副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、便秘28例(7.4%)、下痢18例(4.7%)、悪心16例(4.2%)、糖尿病網膜症11例(2.9%)、および腹部不快感9例(2.4%)であった(承認時)。インスリン デグルデク、リラグルチドの添付文書「その他の副作用」欄に記載されている副作用で、本剤の国内臨床試験では報告のなかった副作用、また、本剤のCCDS*に記載されている副作用で、国内臨床試験で報告のなかった副作用は「頻度不明」欄に記載している。

* CCDS(Company Core Data Sheet:企業中核データシート):各国の添付文書を作成する際に基準としている製品情報文書である。世界中の安全性情報を集積、評価し、最新の情報が反映されるように逐次改訂されている。

本剤の国内臨床試験^{3), 4)}にて報告された副作用一覧

調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率(%)	副作用の発現件数
380 例	126 例	33.2%	224 件

器官別大分類	例数(%)	件数
基本語		
胃腸障害	72(18.9)	118
便秘	28(7.4)	29
悪心	16(4.2)	20
下痢	18(4.7)	19
腹部不快感	9(2.4)	9
消化不良	3(0.8)	4
嘔吐	7(1.8)	10
腹部膨満	5(1.3)	5
軟便	2(0.5)	2
胃食道逆流性疾患	4(1.1)	4
胃炎	3(0.8)	3
上腹部痛	1(0.3)	1
慢性胃炎	3(0.8)	3
おくび	1(0.3)	1
胃酸過多	2(0.5)	2
バレット食道	1(0.3)	1
胃潰瘍	1(0.3)	1
十二指腸炎	1(0.3)	1
小腸炎	1(0.3)	2
裂孔ヘルニア	1(0.3)	1
臨床検査	22(5.8)	33
体重増加	4(1.1)	4
リパーゼ増加	8(2.1)	10
遊離脂肪酸減少	4(1.1)	5
血中プロインスリン減少	5(1.3)	5
インスリン C ペプチド減少	3(0.8)	3
アマラーゼ増加	2(0.5)	2
血中カルシウム増加	1(0.3)	1
体重減少	1(0.3)	1
心電図 QT 延長	1(0.3)	1
心電図 ST-T 部分下降	1(0.3)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	13(3.4)	14
倦怠感	2(0.5)	2
注射部位硬結	1(0.3)	1
末梢性浮腫	1(0.3)	1
注射部位そう痒感	2(0.5)	2
注射部位反応	2(0.5)	2
注射部位紅斑	1(0.3)	1
脂肪組織増加	1(0.3)	1
注射部位腫脹	1(0.3)	1
注射部位変色	1(0.3)	1
注射部位仏痛	1(0.3)	1
投与部位腫瘍	1(0.3)	1
眼障害	16(4.2)	16
糖尿病網膜症	11(2.9)	11

器官別大分類	例数(%)	件数
基本語		
網膜出血	1(0.3)	1
網膜症	1(0.3)	1
硝子体浮遊物	1(0.3)	1
糖尿病性網膜浮腫	1(0.3)	1
霧視	1(0.3)	1
代謝および栄養障害	14(3.7)	14
食欲減退	8(2.1)	8
過体重	2(0.5)	2
高リパーゼ血症	1(0.3)	1
高尿酸血症	1(0.3)	1
低カリウム血症	1(0.3)	1
低血糖	1(0.3)	1
神経系障害	4(1.1)	7
浮動性めまい	1(0.3)	4
頭痛	1(0.3)	1
感覚鈍麻	1(0.3)	1
糖尿病性ニューロパチー	1(0.3)	1
皮膚および皮下組織障害	5(1.3)	5
そう痒症	2(0.5)	2
湿疹	1(0.3)	1
アトピー性皮膚炎	1(0.3)	1
蕁麻疹	1(0.3)	1
感染症および寄生虫症	5(1.3)	5
胃腸炎	2(0.5)	2
歯髄炎	1(0.3)	1
副鼻腔炎	1(0.3)	1
膀胱炎	1(0.3)	1
肝胆道系障害	1(0.3)	2
胆石症	1(0.3)	1
胆嚢炎	1(0.3)	1
耳および迷路障害	2(0.5)	2
回転性めまい	2(0.5)	2
筋骨格系および結合組織障害	1(0.3)	1
腱鞘炎	1(0.3)	1
傷害、中毒および処置合併症	2(0.5)	2
皮下血腫	1(0.3)	1
裂傷	1(0.3)	1
心臓障害	1(0.3)	1
頻脈	1(0.3)	1
血管障害	1(0.3)	1
内出血	1(0.3)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(0.3)	3
咳嗽	1(0.3)	1
湿性咳嗽	1(0.3)	1
鼻漏	1(0.3)	1

MedDRA: Version20.0

注) 承認時までの国内臨床試験(試験番号 NN9068-4183、NN9068-4184 を併合)

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

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。

(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。
- ・本剤と注射針の装着時に、万一、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指導すること。
- ・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。

14.1.2 投与部位

皮下注射は、腹部、大腿、上腕に行う。同じ部位に注射を行う場合は、その中で注射箇所を毎回変えること。前回の注射箇所より2～3cm離して注射すること。[8.14参照]

(解説)

インスリン デグルデク及びビラグルチドでの試験結果を基に設定した。
インスリン製剤において同じ場所に繰り返し注射すると、皮膚アミロイ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。注射箇所を毎回2～3cmずつ移動させることにより予防することができる。

14.1.3 投与経路

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

(解説)

本剤は皮下注射専用である。静脈内に投与すると血糖降下作用が直ちにあらわれ低血糖を起こすおそれがある。

14.1.4 その他

- (1) 本剤と他の薬剤を混合しないこと。本剤は他の薬剤との混合により、成分が分解するおそれがある。
- (2) 注射後注射針を廃棄すること。注射針は毎回新しいものを、必ず注射直前に取り付けること。
- (3) カートリッジに薬液を補充してはならない。
- (4) カートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。
- (5) 液に濁りが生じたり、変色している場合は、使用しないこと。

(解説)

- ・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。
- ・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もある。
- ・本剤に薬液を補充したり、他の目的で使用しないこと。
- ・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。

・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 インスリン製剤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⁵⁸⁾。

(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。

15.1.2 本剤とピオグリタゾンとを併用する場合には、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。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。

(解説)

ピオグリタゾンと本剤を併用する場合には、心不全、体重増加、浮腫の徴候・症状がないか十分観察を行うこと。症状が現れた場合には、ピオグリタゾンの投与を中止すること。

15.1.3 本剤とワルファリンとを併用する場合には、PT-INR等のモニタリングの実施等を考慮すること。

GLP-1受容体作動薬とワルファリンとの併用時にPT-INR増加の報告がある。

(解説)

本剤及びリラグルチドとワルファリンとの薬物相互作用は検討されていないが、リラグルチドの類薬においてワルファリンとの併用時にPT-INR増加の報告がある。併用する際にはモニタリングを行う等、十分注意すること。

(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

15.2.1 リラグルチドのラット及びマウスにおける2年間がん原性試験において、非致死性の甲状腺C細胞腫瘍が認められた。甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症2型の家族歴のある患者に対する、リラグルチドの安全性は確立していない。[8.8参照]

(解説)

リラグルチドのラット及びマウスにおける2年間がん原性試験において、非致死性の甲状腺C細胞腫瘍が認められている。ラットにおいては無毒性量(NOEL)は設定できなかった。サルに本剤を20ヵ月間投与した試験では、腫瘍は認められていない。

リラグルチドはGLP-1受容体を介し、カルシトニンの分泌を促進する。げっ歯類におけるこれらの所見は、カルシトニンの感受性がヒトより高いためと考えられる。

甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症2型の家族歴のある患者に対する、リラグルチドの安全性は確立していない。本剤を投与する際にも、十分注意すること。

本剤においては、国内で実施された2つの第III相臨床試験では、甲状腺に関連する事象の発現件数は少なく、本剤群と対照群(インスリン デグルデク群又はリラグルチド群)で大きな違いは認められなかった。

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

ゾルトファイ®配合注

本剤は既承認の単剤の組み合わせであり、各薬剤での評価が行われているため、本剤の安全性薬理試験は実施していない。

<参考>

インスリン デグルデク⁵⁹⁾

インスリン デグルデクの安全性薬理試験は、生命維持に重要な器官系(中枢神経系、心血管系、呼吸器系)に及ぼす影響について評価した。

試験項目	試験方法または測定項目	動物種	投与経路	投与量(nmol/kg)	結果
中枢神経系	Irwin 試験	ラット	皮下	0(容媒)、3、30、300	影響なし
心血管系	摘出心プルキンエ線維	ウサギ	<i>in vitro</i>	0(容媒)、10、100、1,000 (nmol/L)	影響なし
	覚醒イヌの心血管機能	イヌ	皮下	0(容媒)、24	影響なし
	麻酔イヌの心血管機能	イヌ	静脈内	0(容媒)、60分間隔(3回投与)、4/8/12(60分間隔で漸増投与)	影響なし
呼吸器系	プレチスモグラフィ-チャンパーに収容(無給餌):呼吸数、一回換気量、毎分換気量	ラット	皮下	0(容媒)、30、300	3、30nmol/kg: 影響なし 300nmol/kg: 重度の低血糖との関連が考えられる呼吸数および毎分換気量の減少ならびに一回換気量の増加

リラグルチド⁶⁰⁾

試験項目	動物種/系統/動物数	投与経路	投与量※(mg/kg)	試験結果
中枢神経系 (Irwin改良法)	マウス/NMRI系 (雄6/群)	皮下	0.02、0.2、2.0	リラグルチドは一般行動パラメータに影響を及ぼさなかった。
中枢神経系 (アルコール誘発睡眠)	マウス/NMRI系 (雄6/群)	皮下	0.02、0.2、2.0	2.0mg/kgまでの投与量でリラグルチドは、アルコールと相互作用を示さなかった。
中枢神経系 (ヘキソバルビタール誘発睡眠)	マウス/NMRI系 (雄6/群)	皮下	0.02、0.2、2.0	2.0mg/kgまでの投与量でリラグルチドは、ヘキソバルビタールと相互作用を示さなかった。
呼吸器系	ラット /Sprague-Dawley系(雄10/群)	皮下	0.02、0.2、2.0	リラグルチドはいずれの投与量においても、非拘束覚醒ラットの呼吸器系パラメータに影響を及ぼさなかった。

心血管系	hERG cDNAを安定的に形質転換させたHEK293細胞(4細胞/濃度)	<i>in vitro</i> 試験	0.14、0.29、1.43 μ mol/L	0.14、0.29及び1.43 μ mol/Lの濃度でリラゲルチドはhERG cDNAを安定的に形質転換させたHEK293細胞におけるhERGテール電流の抑制を引き起こさなかった。
心血管系	摘出ウサギ心臓/ Danish Landrace (♀4心臓/群)	<i>in vitro</i> 試験	0.14、0.29、1.43 μ mol/L	リラゲルチドは、試験したいずれの濃度でも溶媒投与群と比較して、ECG、单相活動電位、MAP波形、心拍数補正QT間隔の延長に対して影響を及ぼさなかった。
心血管系	ラット /Sprague-Dawley系 (テレメリー法) (雄4/各ラットはすべての投与量を投与した)	皮下	0.02、0.2、2.0	0.02mg/kg:最大血圧、最小血圧、平均血圧、心拍数、体温、自発運動量に対して24時間までの間影響は認められなかった。 0.2及び2mg/kg:血圧及び心拍数の上昇がみられ、24時間まで持続した。0.2mg/kgでわずかではあるが有意な体温の低下が投与5～12時間で認められた。2mg/kgでは明らかな体温の低下がみられ、投与3～7時間で最も顕著となった。自発運動量に対しては薬剤に関連した影響は認められなかった。
心血管系 および 中枢神経系	カニクイザル (テレメリー法) (雄6/群)	皮下	0.02、0.2、2.0	すべての投与量でリラゲルチドは血圧、ECG、体温及び自発運動量を含む心血管系パラメータに対して影響を及ぼさなかった。
腎機能	ラット /Sprague-Dawley系 (雄6/群)	皮下	0.02、0.2、2.0	0.02mg/kg:投与2～6時間後にかけて、尿比重及び重量モル浸透圧濃度の低下がみられた。 0.2及び2.0mg/kg:投与2時間後にアセタゾラミドでみられたと同じような投与量依存的な利尿作用が認められた。 0.2mg/kg投与では、投与24時間後までその効果が持続したが、2.0mg/kg投与では、明らかな利尿作用が投与6～24時間の間引き起こされた。
消化器官系- 自律神経	モルモット摘出回腸 (2匹の雄から4回腸標本を作製)	<i>in vitro</i> 試験	0.14、0.29、1.43 μ mol/L	0.14、0.29及び1.43 μ mol/L:Baselineの基礎張力、ヒスタミン又は塩化バリウム誘発収縮への影響なし。 0.14及び0.29 μ mol/L:アセチルコリン誘発収縮への影響なし。 1.43 μ mol/L:アセチルコリン誘発収縮に対して、わずかで可逆的な減少がみられたが、この作用は、生物学的に重要ではないと考えられる。

※特記した場合を除き、単回投与

(3)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

ゾルトファイ®配合注

本剤は既承認の単剤の組み合わせであり、各薬剤での評価が行われているため、本剤の単回投与毒性試験は実施していない。

<参考>

インスリン デグルデク⁶¹⁾

動物種	投与経路	投与量 (nmol/kg)	概略の致死量 (nmol/kg)
ラット (Wistar系)	皮下	3,000、9,000、18,000、24,000	雄、雌: >24,000
イヌ(ビーグル) ^{注)}	皮下	1.5、3.6、12、30	雄、雌: >30

注) 最大耐量設定試験の初回投与後データから評価

リラグルチド⁶²⁾

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	最大非致死量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
マウス(雄、雌各5/群)	皮下	0、10	10	>10mg/kg(雄、雌)
マウス(雄、雌各5/群)	静脈内	0、10	10	>10mg/kg(雄、雌)
ラット(雄、雌各5/群)	皮下	0、10	10	>10mg/kg(雄、雌)
ラット(雄、雌各5/群)	静脈内	0、10	10	>10mg/kg(雄、雌)
サル(雄、雌各2/群)	皮下、静脈内(クロスオーバー法)	5.0	5.0	>5.0mg/kg(雄、雌)

(2) 反復投与毒性試験

ゾルトファイ®配合注⁶³⁾

動物種	投与期間	投与経路	投与量 インスリン デグルデク/リラグルチド (nmol/kg/日)	無毒性量 (nmol/kg/日)
ラット (Wistar系)	4週間	皮下	0/0、10/27、30/80 ^{注1)} 、60/160 ^{注2)}	20/54
	13週間 (4週間回復)	皮下	0/0、2/3.2、7/11.2、20/32	20/32

注1) 低血糖および低血糖症状のため投与12日に20/54に減量

注2) 低血糖に関連した死亡および低血糖症状がみられたため投与9日に45/120に減量、11日に投与を中止

<参考>

インスリン デグルデク⁶⁴⁾

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 (Wistar系)	4週間	皮下	0 (溶媒)、25、150、250	雄、雌: 250
	26週間 (4週間回復)	皮下	0 (溶媒)、20、50、125	雄、雌: 125
ラット (SD系)	52週間	皮下	0 (溶媒)、20、65/50/40 ^{注)} 、100/80/60 ^{注)}	雄、雌: 60
イヌ (ビーグル)	4週間	皮下	0 (溶媒)、4、8、12	雄、雌: 12
	26週間 (4週間回復)	皮下	0 (溶媒)、4、8、12/10/8 ^{注)}	雄、雌: 8

注) 低血糖症状および低血糖に関連する死亡が認められたことから用量の減量を行った。

リラグルチド⁶⁵⁾

動物種	投与経路	一群の動物数(雄/雌)	投与量 (mg/kg/日)	投与期間	無影響量:NOEL (mg/kg/日)	無毒性量:NOAEL (mg/kg/日)
マウス	皮下	主試験群:10/10 サテライト群:16/16	0、0.1、0.5、 1.0、5.0	4週間	<0.1	5.0
マウス	皮下	主試験群:10/10 サテライト群:28/28 抗体測定群:各5~15	0、0.2、1.0、5.0	13週間	<0.2	<0.2
ラット	皮下	主試験群:10/10 サテライト群:10/10	0、0.1、0.25、1.0	4週間	<0.1	1.0
ラット	皮下	主試験群:10/10 サテライト群:10/10 回復試験群:5/5	0、0.1、0.25、1.0	13週間 (回復4週間)	<0.1	1.0
ラット	皮下	15/15	0、0.1、0.25、1.0	26週間	<0.1	1.0
サル	皮下	3/3	0、0.05、0.5、5.0	4週間	<0.05	5.0
サル	皮下	主試験群:4/4 回復試験群:2/2	0、0.05、0.5、5.0	13週間 (回復2週間)	<0.05	5.0
サル	皮下	主試験群:4/4 回復試験群:2/2	0、0.05、0.5、5.0	52週間 (回復4週間)	<0.05	5.0

サテライト群:トキシコキネティクス評価及びリラグルチド抗体測定に用いた。

(3)遺伝毒性試験

ゾルトファイ®配合注

本剤は既承認の単剤の組み合わせであり、各薬剤での評価が行われているため、本剤の遺伝毒性試験は実施していない。

<参考>

インスリン デグルデク⁶⁶⁾

インスリン デグルデクの各構成要素 (desB30ヒトインスリン、グルタミン酸、1,16-ヘキサデカン二酸)はDNAや他の染色体成分に直接作用するとは考えにくいことから遺伝毒性試験は実施しなかった。なお、グルタミン酸は食品添加物に広く使用されており、変異原性は評価済みでAmes試験、*in vitro*染色体異常試験の結果は陰性である。

ヘキサデカン二酸は長鎖ジカルボン酸(脂肪酸)であり、一般的に脂肪酸は変異原性を有しないと考えられている。

リラグルチド⁶⁷⁾

試験の種類	結果
細菌における復帰突然変異試験 (<i>S. typhimurium</i> 及び <i>E. coli</i>)	S-9存在下で3750 µg/mLまでの濃度、S-9非存在下で5000 µg/mLまでの濃度で、リラグルチドは突然変異を誘発しなかった。
<i>in vitro</i> 細胞遺伝学的評価:ヒト末梢リンパ球を用いた染色体異常試験	S-9存在下及び非存在下、5000 µg/mLまでの濃度で、リラグルチドは培養ヒト末梢リンパ球の染色体異常を誘発しなかった。
<i>in vivo</i> 染色体障害性評価:ラットへの4日間反復皮下投与による骨髄における小核誘発性試験	骨髄毒性が認められた30mg/kgまでの投与量を4日間反復皮下投与したが、リラグルチドはラット骨髄における多染性赤血球の小核を誘発しなかった。
<i>in vivo</i> 染色体障害性評価:ラットへの28日間反復皮下投与による血液及び骨髄における小核誘発性試験	末梢血中の小核を有する網赤血球及び骨髄における小核を有する多染性赤血球の発現頻度に対し、リラグルチド皮下投与による影響は認められなかった。

(4)がん原性試験

ゾルトファイ®配合注

本剤は既承認の単剤の組み合わせであり、各薬剤での評価が行われているため、本剤のがん原性試験は実施していない。

<参考>

インスリン デグルデク⁶⁸⁾

インスリン受容体およびIGF-1受容体に対する特性解析、受容体下流のシグナル伝達、主要な標的組織における代謝への影響ならびに腫瘍細胞および非腫瘍細胞における細胞増殖誘発能といった*in vitro*特性解析に基づくと、インスリン デグルデクの分子薬理学的特性に安全性上の懸念は認められなかった。インスリン デグルデクの細胞増殖誘発能/代謝能比はヒトインスリンと同様であり、これら2つの主要な生物活性のバランスはインスリン デグルデクとヒトインスリンで類似していることが示された。

SD系ラットを用いた52週間反復投与毒性試験では全動物の病理組織学的検査を実施したが、インスリン デグルデクのがん原性を示唆する所見は認められなかった。BrdUの細胞内取り込みを指標としたときに雌動物で投与に関連した乳腺細胞増殖は認められなかった。インスリン デグルデクをイスおよびラットでそれぞれ26および52週間までの期間投与したが、過形成病変および腫瘍性病変の発現頻度に投与による影響は認められなかった。これらの*in vitro*および*in vivo*非臨床評価の結果は、インスリン デグルデクのがん原性リスクがヒトインスリンと同程度であることを示唆するものであった。

リラグルチド⁶⁹⁾

動物種・系統	投与経路	動物数/群	投与量 (mg/kg/日)	投与期間	結果・結論
マウス	皮下	主試験群: 雄雌各50 サテライト試験群: 雄雌各17又は29	0、0.03、 0.2、1.0、 3.0	104週間	投与に関連した甲状腺C-細胞腺腫が1.0及び3.0mg/kg/日投与群の雌雄において認められた。C-細胞癌は3.0mg/kg/日投与群の雌でのみ認められた。これらの腫瘍発現のメカニズムが明らかとなっており、ヒトとの関連性はないものと考えられた。その他に投与に関連した腫瘍は観察されなかった。C-細胞腺腫に関するNOAELは0.2mg/kg/日、C-細胞癌に関するNOAELは1.0 mg/kg/日で、日本人MRHDとの曝露量比でそれぞれ約3及び18倍に相当する。
ラット	皮下	雄雌各50	0、0.075、 0.25、0.75	104週間	投与に関連した甲状腺C-細胞腺腫が0.25及び0.75mg/kg/日投与群の雄ならびにリラグルチド投与全群の雌において認められた。また、甲状腺C-細胞癌の増加がリラグルチド投与全群の雄ならびに0.25及び0.75mg/kg/日投与群の雌において認められた。これらの腫瘍を誘発するメカニズムが明らかとなっており、ヒトとの関連性はないものと考えられた。その他に投与に関連した腫瘍は観察されなかった。C-細胞腫瘍に関するNOAELは算出できなかった。

サテライト群:トキシコキネティクス評価、リラグルチド抗体測定及びカルシウム分析に用いた。

(5)生殖発生毒性試験

ゾルトファイ®配合注

本剤は既承認の単剤の組み合わせであり、各薬剤での評価が行われているため、本剤の生殖発生毒性試験は実施していない。

<参考>

インスリン デグルデク⁷⁰⁾

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	(胚)胎児
受胎能および 胚・胎児発生	ラット (Wistar系)	雄:交配4週間前～雌剖検 雌:交配2週間前～妊娠17日	皮下	0(溶媒)、 20、80、125	一般毒性:125 生殖能:125	125
胚・胎児発生	ウサギ (NZW系)	妊娠6～19日	皮下	0(溶媒)、 5、10、20	一般毒性:20 生殖能:20	20
出生前および 出生後の発生	ラット (Wistar系)	妊娠6日～哺育20日 (妊娠21日～哺育2日は休業)	皮下	0(溶媒)、 20、80、125	一般毒性:125 生殖能:125	125

リラグルチド⁷¹⁾

動物種・系統	投与経路	動物数/群	投与量 (mg/kg/日)	投与期間	結果
ラット	皮下	雄雌各24	0、0.1、 0.25、1.0	雄: 交配前4週～ 雌性動物剖検時 雌: 交配前2週～ 妊娠17日	雄性動物では、交配成績及び生殖能に対する影響は認められなかったことから、生殖能に関するNOAELは1.0mg/kg/日であると推察された。 雌性動物では、早期胚死亡数のわずかな高値が1.0mg/kg/日投与群で認められたことから、生殖能に関するNOAELは0.25mg/kg/日であると推察された。 胎児では、1.0mg/kg/日投与群で肋骨の軽微な弯曲が認められたことから、NOAELは0.25mg/kg/日であると推察された。
ウサギ	皮下	雌20	0、0.01、 0.025、0.05	妊娠6～18日	母動物の生殖能に対する影響は認められず、生殖能に関するNOAELは0.05mg/kg/日であると推察された。 胎児では、母動物の摂餌量減少に起因すると考えられる軽度の骨格の変化が認められたことから、NOAELは0.01mg/kg/日であると推察された。
ラット	皮下	雄雌各24	0、0.1、 0.25、1.0	妊娠6～24日	出生児では、体重に対する影響がリラグルチド投与全群で離乳時までみられ、1.0mg/kg/日投与群の雄では離乳後においても認められたことから、NOAELは0.1mg/kg/日未満であると推察された。

(6)局所刺激性試験

ゾルトファイ®配合注⁷²⁾

局所刺激性はウサギおよびブタで検討した。本剤の局所での組織反応は軽度又は溶媒と同程度であった。

(7)その他の特殊毒性

1)免疫原性試験

ゾルトファイ®配合注⁷³⁾

インスリン デグルデクおよびリラグルチドに対する抗体を2種のラットにおける反復投与毒性試験で測定したところ、認められた抗体産生について、各成分の検討時の結果と差異は認められなかった。

<参考>

インスリン デグルデク⁷⁴⁾

インスリン デグルデク抗体は、反復投与毒性試験において少数のラットで散発的に認められたが、イヌでは検出されなかった。ラットではインスリン デグルデクへの曝露が明らかであり、血糖降下作用に対する影響が認められなかったこと

から、ラットにおける抗体産生は中和作用を有しないものと考えられた。

リラグルチド⁷⁵⁾

マウスおよびラットを2年間曝露してもリラグルチド抗体は産生されなかった。サルでは、3ヵ月を超える投与時に数例でリラグルチド抗体が検出されたが、リラグルチドの薬理作用の減弱は認められなかった。

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

24ヵ月

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃に保存

4. 取扱い上の注意点

20. 取扱い上の注意

使用中は室温(30℃以下)にキャップ等により遮光して保管し、3週間以内に使用すること。ただし、25℃以下の保管であれば、4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、4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)

「IV.製剤に関する項目 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

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

「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」の項参照

その他の患者向け資料

- ズルトファイ配合注をはじめお使いになる患者さんへ- (RMPのリスク最小化活動のために作成された資料)
「I. 概要」「XIII. 備考 2. その他の関連資料」の項参照
- 患者用注意文書
「XIII. 備考 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

配合剤の単剤製品名:

インスリンデグルデグ : トレシーバ®注 フレックスタッチ®、トレシーバ®注 ペンフィル®

リラグルチド : ビクトーザ®皮下注 18mg

7. 国際誕生日

2014年9月12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
2019年6月18日	30100AMX00020000	2019年9月4日	2019年9月26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

再審査期間中である。

11. 再審査期間

4年(2019年6月18日から2023年6月17日まで)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

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
3969500G1029	3969500G1029	199007201	629900701

14. 保険給付上の注意

令和元年9月3日付保医発0903第1号厚生労働省保険局医療課長通知に以下の留意事項が示されている。

2. 療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等(平成18年厚生労働省告示第107号。以下「揭示事項等告示」という。)の一部改正について

インスリン・グルカゴン様ペプチド-1受容体アゴニスト配合剤について、揭示事項等告示第10第1号の「療担規則第20条第2号ト及び療担基準第20条第3号トの厚生労働大臣が定める保険医が投与することができる注射薬」として定めたものであること。

3. 特掲診療料の施設基準等(平成20年厚生労働省告示第63号)の一部改正について

インスリン・グルカゴン様ペプチド-1受容体アゴニスト配合剤について、特掲診療料の施設基準等別表第9「在宅自己注射指導管理料、注入器加算、間歇注入シリンジポンプ加算、持続血糖測定器加算及び注入器用注射針加算に規定する注射薬」として定めたものであること。

4. 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について

(5)ゾルトファイ配合注フレックスタッチ

- ① 本製剤はインスリン及びグルカゴン様ペプチド-1受容体アゴニストの配合製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、「診療報酬の算定方法」(平成20年厚生労働省告示第59号)別表第一医科診療報酬点数表(以下「医科点数表」という。)区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。
- ② 本製剤は注入器一体型のキットであるため、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する患者に対して処方した場合には、医科点数表区分番号「C151」注入器加算は算定できないものであること。
- ③ 本製剤の自己注射を行っている者に対して、血糖自己測定値に基づく指導を行うために血糖自己測定器を使用した場合には、インスリン製剤の自己注射を行っている者に準じて、医科点数表区分番号「C150」血糖自己測定器加算を算定すること。

X I . 文献

1. 引用文献

1	日本糖尿病学会 編・著:糖尿病治療ガイド 2018-2019 文光堂:2018
2	Davies M J, et al.:Diabetes Care. 2018; 41 (12) :2669-2701 (PMID:30291106)
3	社内資料:第 III 相臨床試験(NN9068-4183) (2019 年 6 月 18 日承認、CTD 2.7.2.3 及び 2.7.6.4)
4	社内資料:第 III 相臨床試験(NN9068-4184) (2019 年 6 月 18 日承認、CTD 2.7.6.5)
5	社内資料:第 III 相臨床試験(NN9068-3851) (2019 年 6 月 18 日承認、CTD 2.7.6.9)
6	社内資料:第 I 相臨床試験(NN9068-3632) (2019 年 6 月 18 日承認、CTD 2.7.6.1)
7	Jonassen I, et al.:Pharm Res. 2012;29(8):2104-14 (PMID:22485010)
8	Holst J J:Annu Rev Physiol. 1997;59:257-71 (PMID:9074764)
9	Knudsen LB, et al.:J Med Chem. 2004;47(17):4128-34 (PMID:15293981)
10	Degn K B, et al.:Diabetes. 2004;53(5):1187-94 (PMID:15111485)
11	社内資料:薬効薬理試験 (2019 年 6 月 18 日承認、CTD 2.6.2.2)
12	社内資料:第 I 相臨床試験(NN9068-3632) (2019 年 6 月 18 日承認、CTD 2.7.2.3)
13	Kapitza C, et al.: J Clin Pharmacol. 2015; 55 (12) :1369-1377 (PMID:25998481)
14	社内資料:インスリン デグルデク薬物動態試験(非臨床試験) (2012 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.4.3)
15	Agersø H, Vicini P:Eur J Pharm Sci. 2003;19 (2-3) :141-150 (PMID:12791417)
16	社内資料:リラグルチド薬物動態(吸収) (2010 年 1 月 20 日承認、CTD 2.6.4.3)
17	社内資料:インスリン デグルデク薬物動態試験(非臨床試験) (2012 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.4.4)
18	社内資料:リラグルチド薬物動態(分布) (2010 年 1 月 20 日承認、CTD 2.6.4.4)
19	社内資料:インスリン デグルデク薬物動態試験(非臨床試験) (2012 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.4.6)
20	社内資料:リラグルチド薬物動態(排泄) (2010 年 1 月 20 日承認、CTD 2.6.4.6)
21	社内資料:インスリン デグルデク薬物動態試験(非臨床試験) (2012 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.4.5)
22	社内資料:リラグルチド薬物動態(代謝) (2010 年 1 月 20 日承認、CTD 2.6.4.5)
23	Kiss I, et al.:Clin Pharmacokinet. 2014;53(2):175-83 (PMID:24163264)
24	社内資料、ビクトーザ皮下注 18mg 第 I 相臨床試験(NN2211-1329) (2010 年 1 月 20 日承認、CTD 2.7.6.14)
25	Kupcová V, et al.:Clin Drug Investig. 2014;34(2):127-33 (PMID:24277680)
26	Flint A:Br J Clin Pharmacol. 2010 Dec;70 (6) :807-14 (PMID:21175436)
27	Aaboe K, et al.:Diabetes Obes Metab. 2008 Nov;10(11) :994-1003 (PMID:18435775)
28	Van den Brand M. et al.:Neth J Med.2009;67(11):394-6 (PMID:20009116)
29	Keller J, et al. : Regul Pept. 2012;179(1-3):77-83 (PMID: 22960288)
30	Shaddinger BC, et al. : J Clin Pharmacol. 2017;57(10):1322-9 (PMID :28543352)
31	He L, et al. : JAMA Intern Med. 2022;182(5):513-9 (PMID :35344001)
32	Faillie, J L, et al. : JAMA Intern Med. 2016;176(10):1474-81 (PMID: 27478902)
33	Adnitt, P I:Diabetes. 1968;17 (10) :628-33 (PMID:5681080)
34	True, B L, et al.:Am J Psychiatry. 1987;144(9):1220-1 (PMID:3631324)
35	Shrivastava, R K, et al.:Biol Psychiatry. 1983;18(12):1509-10 (PMID:6661479)
36	この薬の多剤併用副作用:医歯薬出版:第 1 版:6-11
37	Stockley, I H:Drug Interactions, Blackwell Scientific Publications
38	Bailey, C J, et al.:Gen Pharmacol. 1976;7(1): 63-5 (PMID:971800)
39	Zambrana, J L, et al.:Am J Cardiol. 1997;80(7): 836-40 (PMID:9381994)
40	Lee, A J, Madix D S:Ann Pharmacother. 1997;31(6): 727-32 (PMID:9184713)
41	Bertrand, G, et al.:Eur J Pharmacol. 1992;214(2-3):159-63 (PMID:1516637)
42	Gachot, B A, et al.:Lancet. 1988;2(8605):280 (PMID:2899265)
43	Croxson, M S, et al.:N Z Medical J.1987;100(827):407-8 (PMID:3330586)
44	Conn, J W:N Engl J Med. 1965;273(21): 1135-43 (PMID:5841677)
45	医薬品相互作用:医薬ジャーナル社:第 2 版:632-7
46	Karlander, S G, et al.:J Clin Endocrinol Metab. 1989;68(4):780-6 (PMID:2537842)
47	Bratusch-Marrain, P R, et al.:J Clin Endocrinol Metab. 1985; 60(6): 1063-8 (PMID:3889028)
48	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
49	Hurwitz, B J, Rottenberg, D A,:Lancet. 1975;2(7930):369 (PMID:51177)
50	Luntz, G R, Smith S G:Br Med J. 1953;1(4805):296-9 (PMID:13009181)

51	Kotzmann, H, et al.:Eur J Clin Invest. 1995;25(12):942-7 (PMID:8719935)
52	Bruce, R, et al.:Clin Scie. 1992;82(2): 211-7 (PMID:1311660)
53	Britton, H L, et al.:Drug Intell Clin Pharm.1980;14:544-7
54	Carter, B L, et al.:Am J Hosp Pharm. 1981;38(10):1508-12 (PMID:7294047)
55	Pace, C S, Livingston, E:Diabetes. 1979;28(12):1077-82 (PMID:389714)
56	Houtsmuller, A J:Acta Endocrinol.Suppl(Copenh). 1961;(Suppl 63) :154-74 (PMID:14449334)
57	Lee, P E, Meneilly G S:Diabetes Metab.1999;25(4): 347-9 (PMID:10566126)
58	Herings, R M, et al.:Lancet. 1995;345(8959):1195-8 (PMID:7739305)
59	社内資料:インスリン デグルデク一般薬理試験(非臨床試験)(2012年9月28日承認、CTD 2.6.2.4)
60	社内資料:リラグルチド安全性薬理試験(非臨床試験)(2010年1月20日承認、CTD 2.6.2.4)
61	社内資料:インスリン デグルデク毒性試験(非臨床試験)(2012年9月28日承認、CTD 2.6.6.2)
62	社内資料:リラグルチド毒性試験(非臨床試験)(2010年1月20日承認、CTD 2.6.6.2)
63	社内資料:毒性試験(非臨床試験)(2019年6月18日承認、CTD 2.6.6.3)
64	社内資料:インスリン デグルデク毒性試験(非臨床試験)(2012年9月28日承認、CTD 2.6.6.3)
65	社内資料:リラグルチド毒性試験(非臨床試験)(2010年1月20日承認、CTD 2.6.6.3)
66	社内資料:インスリン デグルデク毒性試験(非臨床試験)(2012年9月28日承認、CTD 2.6.6.4)
67	社内資料:リラグルチド毒性試験(非臨床試験)(2010年1月20日承認、CTD 2.6.6.4)
68	社内資料:インスリン デグルデク毒性試験(非臨床試験)(2012年9月28日承認、CTD 2.6.6.5)
69	社内資料:リラグルチド毒性試験(非臨床試験)(2010年1月20日承認、CTD 2.6.6.5)
70	社内資料:インスリン デグルデク毒性試験(非臨床試験)(2012年9月28日承認、CTD 2.6.6.6)
71	社内資料:リラグルチド毒性試験(非臨床試験)(2010年1月20日承認、CTD 2.6.6.6)
72	社内資料:毒性試験(非臨床試験)(2019年6月18日承認、CTD 2.6.6.8)
73	社内資料:毒性試験(非臨床試験)(2019年6月18日承認、CTD 2.6.6.10)
74	社内資料:インスリン デグルデク毒性試験(非臨床試験)(2012年9月28日承認、CTD 2.6.6.9)
75	社内資料:リラグルチド毒性試験(非臨床試験)(2010年1月20日承認、CTD 2.6.6.9)

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

2023年3月現在、米国、英国、フランス、カナダを含む世界40カ国で発売されている。

(1)米国の添付文書(2022年6月)

会社名	Novo Nordisk Inc	発売年	2017
販売名	XULTOPHY® 100/3.6	剤形規格	Injection 100 units of insulin degludec per mL and 3.6 mg of liraglutide per mL in a 3 mL single-patient-use pen
効能又は効果	<p>1 INDICATIONS AND USAGE XULTOPHY® 100/3.6 is a combination of insulin degludec and liraglutide and is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus.</p> <p><u>Limitations of Use:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · XULTOPHY® 100/3.6 is not recommended as first-line therapy for patients who have inadequate glycemic control on diet and exercise because of the uncertain relevance of the rodent C-cell tumor findings to humans [<i>see Warnings and Precautions (5.1)</i>]. · XULTOPHY® 100/3.6 is not recommended for use in combination with any other product containing liraglutide or another GLP-1 receptor agonist [<i>see Warnings and Precautions (5.5)</i>]. · XULTOPHY® 100/3.6 is not indicated for use in patients with type 1 diabetes mellitus or for the treatment of diabetic ketoacidosis. · XULTOPHY® 100/3.6 has not been studied in combination with prandial insulin. 		
用法及び用量	<p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>2.1 Important Dosage Information</p> <ul style="list-style-type: none"> · XULTOPHY® 100/3.6 is a combination of insulin degludec and liraglutide. · Administer XULTOPHY® 100/3.6 by subcutaneous injection once-daily at the same time each day with or without food. · The XULTOPHY® 100/3.6 pen delivers doses from 10 to 50 units with each injection. Table 1 presents the units of insulin degludec and the milligrams of liraglutide in each dosage of XULTOPHY® 100/3.6 [<i>see Dosage and Administration (2.2)</i>]. · The maximum dose of XULTOPHY® 100/3.6 is 50 units daily (50 units of insulin degludec and 1.8 mg of liraglutide) [<i>see Warnings and Precautions (5.5)</i>]. <p>2.2 Recommended Starting Dose</p> <p><u>In patients naïve to basal insulin or a GLP-1 receptor agonist</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · The recommended starting dose of XULTOPHY® 100/3.6 is 10 units (10 units of insulin degludec and 0.36 mg of liraglutide) given subcutaneously once-daily (see Table 1). <p><u>In patients currently on basal insulin or a GLP-1 receptor agonist</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · Discontinue therapy with basal insulin or GLP-1 receptor agonist prior to initiation of XULTOPHY® 100/3.6. · The recommended starting dose of XULTOPHY® 100/3.6 is 16 units (16 units of insulin degludec and 0.58 mg of liraglutide) given subcutaneously once-daily (see Table 1). <p>Table 1: Units of Insulin Degludec and Milligrams of Liraglutide in Each Dosage of XULTOPHY® 100/3.6: omission</p> <p>2.3 Titration of XULTOPHY® 100/3.6</p> <ul style="list-style-type: none"> · After starting the recommended starting dose of XULTOPHY® 100/3.6 [<i>see Dosage and Administration (2.2)</i>], titrate the dosage upwards or downwards by two units (see Table 2) once weekly or twice weekly (every three to four days), based on the patient's metabolic needs, blood glucose monitoring results, and glycemic control goal until the desired fasting plasma glucose is achieved. · To minimize the risk of hypoglycemia or hyperglycemia, additional titration may be needed with changes in physical activity, meal patterns (i.e., macronutrient content or timing of food intake), or renal or hepatic function; during acute illness; or when used with other medications [<i>see Warnings and Precautions (5.4) and Drug Interactions (7)</i>]. <p>Table 2: Recommended Titration of XULTOPHY® 100/3.6 (Once or Twice Weekly): omission</p> <p>2.4 Missed Doses</p> <ul style="list-style-type: none"> · Instruct patients who miss a dose of XULTOPHY® 100/3.6 to resume the once-daily regimen as prescribed with the next scheduled dose. Do not administer an extra dose or increase the dose to make up for the missed dose. · If more than three days have elapsed since the last XULTOPHY® 100/3.6 dose, reinitiate XULTOPHY® 100/3.6 at the recommended starting dose to mitigate any gastrointestinal symptoms associated with reinitiation of treatment [<i>see Dosage and Administration (2.1, 2.2, 2.3)</i>]. <p>2.5 Important Administration Instructions</p>		

	<ul style="list-style-type: none"> • The XULTOPHY® 100/3.6 pen is for single-patient-use only [see Warnings and Precautions (5.3)]. • Train patients on proper use and injection technique before initiating XULTOPHY® 100/3.6. • Always check the label on the XULTOPHY® 100/3.6 pen before administration [see Warnings and Precautions (5.5)]. • Inspect visually for particulate matter and discoloration prior to administration. Only use XULTOPHY® 100/3.6 if the solution appears clear and colorless. • Inject XULTOPHY® 100/3.6 subcutaneously into the thigh, upper arm, or abdomen. • Rotate injection sites within the same region from one injection to the next to reduce the risk of lipodystrophy and localized cutaneous amyloidosis. Do not inject into areas of lipodystrophy or localized cutaneous amyloidosis [see Warnings and Precautions (5.4), Adverse Reactions (6.1, 6.3)]. • During changes to a patient's insulin regimen, increase the frequency of blood glucose monitoring [see Warnings and Precautions (5.4)]. • Use XULTOPHY® 100/3.6 with caution in patients with visual impairment who may rely on audible clicks to dial their dose. • The XULTOPHY® 100/3.6 pen dials in one-unit increments. • Do not administer XULTOPHY® 100/3.6 intravenously or in an insulin infusion pump. • Do not dilute or mix XULTOPHY® 100/3.6 with any other insulin products or solutions. • Do not split the dose of XULTOPHY® 100/3.6.
--	--

(2)欧州の添付文書(SPC)(2020年10月)

会社名	Novo Nordisk A/S	発売年	2015
販売名	Xultophy 100 units/mL + 3.6 mg/mL solution for injection	剤形規格	<p>Solution for injection</p> <p>1 mL solution contains 100 units insulin degludec and 3.6 mg liraglutide.</p> <p>One pre-filled pen contains 3 mL equivalent to 300 units insulin degludec and 10.8 mg liraglutide.</p> <p>One dose step contains 1 unit of insulin degludec and 0.036 mg of liraglutide.</p>
効能又は効果	<p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>Xultophy is indicated for the treatment of adults with insufficiently controlled type 2 diabetes mellitus to improve glycaemic control as an adjunct to diet and exercise in addition to other oral medicinal products for the treatment of diabetes. For study results with respect to combinations, effects on glycaemic control, and the populations studied, see sections 4.4, 4.5 and 5.1.</p>		
用法及び用量	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Posology</u></p> <p>Xultophy is given once daily by subcutaneous administration. Xultophy can be administered at any time of the day, preferably at the same time of the day.</p> <p>Xultophy is to be dosed in accordance with the individual patient's needs. It is recommended to optimise glycaemic control via dose adjustment based on fasting plasma glucose.</p> <p>Adjustment of dose may be necessary if patients undertake increased physical activity, change their usual diet or during concomitant illness.</p> <p>Patients who forget a dose are advised to take it upon discovery and then resume their usual once-daily dosing schedule. A minimum of 8 hours between injections should always be ensured. This also applies when administration at the same time of the day is not possible.</p> <p>Xultophy is administered as dose steps. One dose step contains 1 unit of insulin degludec and 0.036 mg of liraglutide. The pre-filled pen can provide from 1 up to 50 dose steps in one injection in increments of one dose step. The maximum daily dose of Xultophy is 50 dose steps (50 units insulin degludec and 1.8 mg liraglutide). The dose counter on the pen shows the number of dose steps.</p> <p><u>Add-on to oral glucose-lowering medicinal products</u></p> <p>The recommended starting dose of Xultophy is 10 dose steps (10 units insulin degludec and 0.36 mg liraglutide). Xultophy can be added to existing oral antidiabetic treatment. When Xultophy is added to sulfonylurea therapy, a reduction in the dose of sulfonylurea should be considered (see section 4.4).</p> <p><u>Transfer from GLP-1 receptor agonist</u></p> <p>Therapy with GLP-1 receptor agonists should be discontinued prior to initiation of Xultophy. When transferring from a GLP-1 receptor agonist, the recommended starting dose of Xultophy is 16 dose steps (16 units insulin degludec and 0.6 mg liraglutide) (see section 5.1). The recommended starting dose should not be exceeded. If transferring from a long-acting GLP-1 receptor agonist (e.g. once-weekly dosing), the prolonged action should be considered. Treatment with Xultophy should be initiated at the moment the next dose of the long-acting GLP-1 receptor agonist would have been taken. Close glucose monitoring is recommended during the transfer and in the following weeks.</p> <p><u>Transfer from any insulin regimen that includes a basal insulin component</u></p>		

	<p>Therapy with other insulin regimens should be discontinued prior to initiation of Xultophy. When transferring from any other insulin therapy that includes a basal insulin component, the recommended starting dose of Xultophy is 16 dose steps (16 units insulin degludec and 0.6 mg liraglutide) (see section 4.4 and 5.1). The recommended starting dose should not be exceeded, but may be reduced to avoid hypoglycaemia in selected cases. Close glucose monitoring is recommended during the transfer and in the following weeks.</p> <p><u>Special populations</u></p> <p><i>Elderly patients (≥65 years old)</i></p> <p>Xultophy can be used in elderly patients. Glucose monitoring is to be intensified and the dose adjusted on an individual basis.</p> <p><i>Renal impairment</i></p> <p>When Xultophy is used in patients with mild, moderate or severe renal impairment, glucose monitoring is to be intensified and the dose adjusted on an individual basis. Xultophy cannot be recommended for use in patients with end-stage renal disease (see sections 5.1 and 5.2).</p> <p><i>Hepatic impairment</i></p> <p>Xultophy can be used in patients with mild or moderate hepatic impairment. Glucose monitoring is to be intensified and the dose adjusted on an individual basis.</p> <p>Due to the liraglutide component, Xultophy is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment (see section 5.2).</p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>There is no relevant use of Xultophy in the paediatric population.</p> <p><u>Method of administration</u></p> <p>Xultophy is for subcutaneous use only. Xultophy must not be administered intravenously or intramuscularly. Xultophy is administered subcutaneously by injection in the thigh, the upper arm or the abdomen. Injection sites should always be rotated within the same region in order to reduce the risk of lipodystrophy and cutaneous amyloidosis (see sections 4.4 and 4.8). For further instructions on administration, see section 6.6.</p> <p>Xultophy must not be drawn from the cartridge of the pre-filled pen into a syringe (see section 4.4). Patients should be instructed to always use a new needle. The re-use of insulin pen needles increases the risk of blocked needles, which may cause under- or overdosing. In the event of blocked needles, patients must follow the instructions described in the instructions for use accompanying the package leaflet (see section 6.6).</p>
--	---

本邦における効能・効果、用法・用量

	<p>効能・効果:インスリン療法が適応となる2型糖尿病</p> <p>用法・用量:通常、成人では、初期は1日1回10ドーズ(インスリン デグルデク/リラグルチドとして10単位/0.36mg)を皮下注射する。投与量は患者の状態に応じて適宜増減するが、1日50ドーズ(インスリン デグルデク/リラグルチドとして50単位/1.8mg)を超えないこと。注射時刻は原則として毎日一定とする。なお、本剤の用量単位である1ドーズには、インスリン デグルデク1単位及びリラグルチド0.036mgが含まれる。</p>
--	---

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

<p>米国の 添付文書 (2022年6月)</p>	<p>8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Based on animal reproduction studies, there may be risks to the fetus from exposure to liraglutide during pregnancy. XULTOPHY® 100/3.6 should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.</p> <p>There are no available data with XULTOPHY® 100/3.6, insulin degludec or liraglutide in pregnant women to inform a drug associated risk for major birth defects and miscarriage. There are clinical considerations regarding the risks of poorly controlled diabetes in pregnancy [see <i>Clinical Considerations</i>].</p> <p>For insulin degludec, rats and rabbits were exposed in animal reproduction studies at 5 times (rat) and 10 times (rabbit) the human exposure at a dose of 0.75 U/kg/day. No adverse outcomes were observed for pregnant animals and offspring [see <i>Data</i>].</p> <p>For liraglutide, animal reproduction studies identified increased adverse developmental outcomes from exposure during pregnancy. Liraglutide exposure was associated with early embryonic deaths and an imbalance in some fetal abnormalities in pregnant rats administered liraglutide during organogenesis at doses that approximate clinical exposures at the maximum recommended human dose (MRHD) of 1.8 mg/day. In pregnant rabbits administered liraglutide during organogenesis, decreased fetal weight and an increased incidence of major fetal abnormalities were seen at exposures below the human exposures at the MRHD [see <i>Data</i>].</p> <p>In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively. The estimated background risk of major birth defects is 6 to 10% in women with pre-gestational diabetes with</p>
-----------------------------------	---

a peri-conceptional HbA_{1c} >7 and has been reported to be as high as 20 to 25% in women with a HbA_{1c} >10. The estimated background risk of miscarriage for the indicated population is unknown.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and/or Embryo/fetal Risk

Hypoglycemia and hyperglycemia occur more frequently during pregnancy in patients with pre-gestational diabetes. Poorly controlled diabetes in pregnancy increases the maternal risk for diabetic ketoacidosis, pre-eclampsia, spontaneous abortions, preterm delivery, and delivery complications. Poorly controlled diabetes mellitus increases the fetal risk for major birth defects, stillbirth, macrosomia related morbidity.

Data

Animal Data

Insulin degludec

Insulin degludec was investigated in studies covering fertility, embryo-fetal development and pre- and post-natal development in rats and during the period of embryofetal development in rabbits. Human insulin (NPH insulin) was included as comparator. In these studies insulin degludec was given subcutaneously at up to 21 U/kg/day in rats and 3.3 U/kg/day in rabbits, resulting in 5 times (rat) and 10 times (rabbit) the human exposure (AUC) at a human subcutaneous dose of 0.75 U/kg/day. Overall the effects of insulin degludec were similar to those observed with human insulin.

Liraglutide

Female rats given subcutaneous doses of 0.1, 0.25 and 1.0 mg/kg/day liraglutide beginning 2 weeks before mating through gestation day 17 had estimated systemic exposures 0.8-, 3-, and 11-times the human exposure at the MRHD based on plasma AUC comparison. The number of early embryonic deaths in the 1 mg/kg/day group increased slightly. Fetal abnormalities and variations in kidneys and blood vessels, irregular ossification of the skull, and a more complete state of ossification occurred at all doses. Mottled liver and minimally kinked ribs occurred at the highest dose. The incidence of fetal malformations in liraglutide-treated groups exceeding concurrent and historical controls were misshapen oropharynx and/or narrowed opening into larynx at 0.1 mg/kg/day and umbilical hernia at 0.1 and 0.25 mg/kg/day.

Pregnant rabbits given subcutaneous doses of 0.01, 0.025 and 0.05 mg/kg/day liraglutide from gestation day 6 through day 18 inclusive, had estimated systemic exposures less than the human exposure at the MRHD of 1.8 mg/day at all doses, based on plasma AUC. Liraglutide decreased fetal weight and dose dependently increased the incidence of total major fetal abnormalities at all doses. The incidence of malformations exceeded concurrent and historical controls at 0.01 mg/kg/day (kidneys, scapula), ≥ 0.01 mg/kg/day (eyes, forelimb), 0.025 mg/kg/day (brain, tail and sacral vertebrae, major blood vessels and heart, umbilicus), ≥ 0.025 mg/kg/day (sternum) and at 0.05 mg/kg/day (parietal bones, major blood vessels). Irregular ossification and/or skeletal abnormalities occurred in the skull and jaw, vertebrae and ribs, sternum, pelvis, tail, and scapula; and dose-dependent minor skeletal variations were observed. Visceral abnormalities occurred in blood vessels, lung, liver, and esophagus. Bilobed or bifurcated gallbladder was seen in all treatment groups, but not in the control group.

In pregnant female rats given subcutaneous doses of 0.1, 0.25 and 1.0 mg/kg/day liraglutide from gestation day 6 through weaning or termination of nursing on lactation day 24, estimated systemic exposures were 0.8-, 3-, and 11-times human exposure at the MRHD of 1.8 mg/day, based on plasma AUC. A slight delay in parturition was observed in the majority of treated rats. Group mean body weight of neonatal rats from liraglutide-treated dams was lower than neonatal rats from control group dams. Bloody scabs and agitated behavior occurred in male rats descended from dams treated with 1 mg/kg/day liraglutide. Group mean body weight from birth to postpartum day 14 trended lower in F2 generation rats descended from liraglutidetreated rats compared to F2 generation rats descended from controls, but differences did not reach statistical significance for any group.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of liraglutide or insulin degludec in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. In lactating rats, insulin degludec and liraglutide, the two components of XULTOPHY® 100/3.6, were present in milk.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for XULTOPHY® 100/3.6 and any potential adverse effects on the breastfed infant from XULTOPHY® 100/3.6 or from the underlying maternal condition.

Data

Insulin degludec

In lactating rats, insulin degludec was present in milk at a concentration lower than that in plasma.

Liraglutide

In lactating rats, liraglutide was present unchanged in milk at concentrations approximately 50% of maternal plasma concentrations.

<p>欧州の添付文書(SPC) (2020年10月)</p>	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Pregnancy</u> There is no clinical experience with the use of Xultophy, insulin degludec or liraglutide in pregnant women. If a patient wishes to become pregnant, or pregnancy occurs, treatment with Xultophy should be discontinued. Animal reproduction studies with insulin degludec have not revealed any differences between insulin degludec and human insulin regarding embryotoxicity and teratogenicity. Animal studies with liraglutide have shown reproductive toxicity, see section 5.3. The potential risk for humans is unknown.</p> <p><u>Breast-feeding</u> There is no clinical experience with the use of Xultophy during breast-feeding. It is not known whether insulin degludec or liraglutide is excreted in human milk. Because of lack of experience, Xultophy should not be used during breast-feeding. In rats, insulin degludec was secreted in milk; the concentration in milk was lower than in plasma. Animal studies have shown that the transfer of liraglutide and metabolites of close structural relationship into milk was low. Non-clinical studies with liraglutide have shown a treatment-related reduction of neonatal growth in suckling rat pups (see section 5.3).</p> <p><u>Fertility</u> There is no clinical experience with Xultophy in relation to fertility. Animal reproduction studies with insulin degludec have not revealed any adverse effects on fertility. Apart from a slight decrease in the number of live implants, animal studies with liraglutide did not indicate harmful effects with respect to fertility.</p>
<p>オーストラリアの添付文書</p>	<p>オーストラリアでは販売していないため、妊婦への投与に関する情報なし。</p>

本邦における妊婦等への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.5 妊婦 妊娠又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。 リラグルチドの生殖発生毒性試験で、ラットにおいてリラグルチドの最大推奨臨床用量である1.8mgの約18.3倍の曝露量に相当する1.0mg/kg/日で早期胚死亡の増加、ウサギにおいてリラグルチドの最大推奨臨床用量である1.8mgの約0.76倍の曝露量に相当する0.05mg/kg/日で母動物の摂餌量減少に起因するものと推測される胎児の軽度の骨格異常が認められている。</p> <p>9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。 ラットでは乳汁中への移行がインスリン デグルデク及びリラグルチドにて報告されている。ヒトでの乳汁移行に関するデータ及びヒトの哺乳中の児への影響に関するデータはない。</p>
--

(2)小児等への投与に関する情報

<p>米国の添付文書 (2022年6月)</p>	<p>8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness of XULTOPHY® 100/3.6 have not been established in pediatric patients.</p>
<p>欧州の添付文書 (SPC) (2020年10月)</p>	<p>4.2 Posology and method of administration <i>Paediatric population</i> There is no relevant use of Xultophy in the paediatric population.</p> <p>5.1 Pharmacodynamic properties <i>Paediatric population</i> The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Xultophy in all subsets of the paediatric population for treatment of type 2 diabetes mellitus (see section 4.2 for information on paediatric use).</p> <p>5.2 Pharmacokinetic properties <i>Paediatric population</i> No studies have been performed with Xultophy in children and adolescents below 18 years of age.</p>

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>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.7 小児等 18歳未満の患者を対象とした臨床試験は本剤では実施していない。</p>
--

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

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性

該当しない

2. その他の関連資料

- ゾルトファイ配合注をはじめてお使いになる患者さんへー（RMPのリスク最小化活動のために作成された資材）
- <https://pro.novonordisk.co.jp/content/dam/hcpexperience/jp/ja/documents/patient-materials/xultophy-patient-02.pdf.coredownload.inline.pdf>
[患者指導用資材]→[製品:ゾルトファイ®配合注]→[資材:ゾルトファイ配合注をはじめてお使いになる患者さんへ]
- 患者用注意文書
https://pro.novonordisk.co.jp/content/dam/hcpexperience/jp/ja/documents/products/xultophy/Xultophy_UM1.pdf
(取扱説明書を含む)
[製品情報]→[ゾルトファイ®配合注: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]

MOS000120

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



ゾルトファイ®、Xultophy®、フレックスタッチ®、FlexTouch®及びペンニードル®はNovo Nordisk A/Sの登録商標です。