

\*\* 2020年5月改訂(第10版)  
\* 2018年8月改訂

製剤	承認番号	薬価収載	販売開始
レベミル注 フレックスペン	22300AMX01190000	2008年12月	2007年12月
レベミル注 イノレット	22300AMX01189000	2009年9月	2009年9月

劇薬  
処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

# レベミル<sup>®</sup>注 フレックスペン<sup>®</sup> Levemir<sup>®</sup> FlexPen<sup>®</sup> レベミル<sup>®</sup>注 イノレット<sup>®</sup> Levemir<sup>®</sup> InnoLet<sup>®</sup>

持効型溶解インスリンアナログ注射液


貯 法：凍結を避け、2~8℃に遮光して保存する。  
使用期限：外箱及び本体に表示の使用期限内に使用すること  
注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

### 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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

### 【組成・性状】

1筒(3mL)中

インスリン デテミル(遺伝子組換え)	300単位 <sup>(注1)</sup>	
添加物	酢酸亜鉛	19.8μg <sup>(注2)</sup>
	フェノール	5.40mg
	濃グリセリン	48.0mg
	m-クレゾール	6.18mg
	リン酸水素二ナトリウム二水和物	2.67mg
	塩化ナトリウム	3.51mg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
識別 (注入ボタン)	色	グリーン
	刻み	なし 
剤形・性状	注射剤 本剤は無色澄明の液である。	
pH	7.20~7.60	
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	0.8~1.1	

注1)1単位は24nmolに相当。本剤の単位はインスリン デテミル単位であるが、インスリン デテミル1単位は、ヒトインスリン(遺伝子組換え)の1国際単位と同等である。  
注2)亜鉛含量として  
原薬由来の亜鉛量と合わせた一製剤当たりの総亜鉛含量は、196.2μgである。

### 【効能・効果】

インスリン療法が適応となる糖尿病

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

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

### 【用法・用量】

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

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 適用にあたっては本剤の作用時間、1mLあたりのインスリン含有単位と患者の病状に留意し、その製剤の特徴に適する場合に投与すること。
- (2) 糖尿病性昏睡、急性感染症、手術等緊急の場合は、本剤のみで処置することは適当でなく、速効型インスリン製剤を使用すること。
- (3) 中間型又は持効型インスリン製剤から本剤に変更する場合は、以下を参考に本剤の投与を開始し、その後の患者の状態に応じて用量を増減するなど、本剤の作用特性(【薬物動態】の項参照)を考慮の上慎重に行うこと。小児への投与にあたっては同様とすること。

- 1) 国内の臨床試験では、中間型インスリン製剤から本剤に変更する際、前治療の70%用量より開始したが、試験終了時の用量は前治療と同様であった(【臨床成績】の項参照)。
  - 2) 他の持効型インスリン製剤から本剤へ切り替えた国内での使用経験はない。
  - 3) 投与回数及び投与時期は、原則として前治療と同じ用法で切り替えること。
  - 4) 本剤への変更により本剤及び併用している速効型又は速効型インスリン製剤の用量の調整が必要になることがある。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヶ月間必要になることがある。
- (4) 経口血糖降下剤から本剤に変更する場合及び経口血糖降下剤と併用する場合：
- 1) 投与にあたっては低用量から開始するなど、本剤の作用特性(【薬物動態】の項参照)を考慮の上慎重に行うこと。
  - 2) 経口血糖降下剤と併用する場合は、経口血糖降下剤の投与量及び投与スケジュールの調整が必要となることがある。

### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

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

#### 2. 重要な基本的注意

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

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

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

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

\*\* (7) 本剤<sup>1)</sup>と他のインスリン製剤を取り違えないよう、毎回注射する前に本剤のラベル等を確認するよう患者に十分指導すること。

\*\* (8) 同一箇所への繰り返し投与により、注射箇所<sup>2)</sup>に皮膚アミロイドーシス又はリポジストロフィー<sup>3)</sup>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。(「9. 適用上の注意」の項(4)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。

\*\* (9) 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<sup>4)</sup>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<sup>5)</sup>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<sup>6)</sup>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。

### 3. 相互作用

[併用注意]併用に注意すること

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
** 糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害薬 GLP-1受容体作動薬 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 <sup>1)</sup> その他の患者の状態を十分観察しながら投与すること(「4. 副作用」の項参照)。	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩 等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ビンドロール		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明
クロラムフェニコール ベザフィブラート		機序不明
サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩水和物		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。

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 トリクロロメチアジド	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(「2. 重要な基本的注意」の項参照)。併用する場合は血糖値 <sup>1)</sup> その他の患者の状態を十分観察しながら投与すること。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾン トリアムシノロン		糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
ACTH テトラコサクトド酢酸塩		副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
** 甲状腺ホルモン レボチロキシンナトリウム水和物		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
成長ホルモン ソマトロピン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬 ニコチン酸		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
イソニアジド		炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。
ダナゾール		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
** 蛋白同化ステロイド メテノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状(「4. 副作用」の項参照)、又は減弱による高血糖症状(「2. 重要な基本的注意」の項参照)があらわれることがある。併用する場合は血糖値 <sup>1)</sup> その他の患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明
ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩 ランレオチド酢酸塩		インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。

### 4. 副作用

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

#### (1) 重大な副作用

1) 低血糖(脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害(意識混濁、昏睡)等)があらわれることがある。

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

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

低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、経過観察を継続して行うことが必要である。また、本剤の作用は持続的であるため、経過観察を継続して行うことが必要である。

- 2) アナフィラキシーショック(0.2%)(呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹等)、**血管神経性浮腫**(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

**\*\* (2)その他の副作用**

	副作用発現頻度	
	頻度不明	0.1~5%未満
過敏症	アレルギー、蕁麻疹	発疹、そう痒感
肝臓		肝機能障害、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、γ-GTP上昇
神経系	治療後神経障害(主に有痛性)	
眼	屈折異常	糖尿病網膜症の顕在化又は増悪
注射部位	皮膚アミロイドーシス	リポジストロフィー(皮下脂肪の萎縮・肥厚等)、注射部位反応 <sup>(注)</sup> (疼痛、発赤、腫脹、硬結、発疹、そう痒感等)
その他		頭痛、浮腫、血中アミラーゼ上昇、BUN上昇

注注射部位反応はヒトインスリンより多くみられている。その症状の多くは軽度であり、治療の継続中に軽快又は消失している。

**5. 高齢者への投与**

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

**6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与**

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

**7. 小児等への投与**

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

**8. 過量投与**

- (1) 徴候・症状  
低血糖が起こることがある(「2. 重要な基本的注意」の項(3)及び「4. 副作用」の項参照)。
- (2) 処置  
低血糖の起こる時間はインスリンの種類、量等により異なるため、低血糖が発現しやすい時間帯に特に経過を観察し、適切な処置を行うこと(「4. 副作用」の項参照)。

**9. 適用上の注意**

- (1) 投与時  
本剤は他のインスリン製剤との混合により、本剤や混合するインスリン製剤の作用時間や効果が変化するので、本剤と他のインスリン製剤を混合しないこと。

**\*\* (2) 保存時**

〈レベミル注 フレックスペン〉  
使用中は室温にキャップ等により遮光して保管し、6週間以内に使用すること。冷蔵庫保管(2~8℃)も可能であるが、凍結を避けること。残った場合は廃棄すること。

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

- (3) 投与経路  
静脈内に投与しないこと。ただし、皮下注射したとき、まれに注射針が血管内に入り、注射後直ちに低血糖があらわれることがあるので注意すること。
- (4) 投与部位  
皮下注射は、上腕、大腿、腹部、臀部等を行う。投与部位により吸収速度が異なるので部位を決め、その中で注射箇所を毎回変えること。前回の注射箇所より2~3cm離して注射すること。
- (5) その他  
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) インスリンカートリッジにインスリン製剤を補充してはならない。
- 4) 注射後は必ず注射針を外すこと。注射針は毎回新しいものを、必ず注射直前に取り付けること。[針を付けたままにすると、液漏れや針詰まりにより正常に注射できないおそれがある。また、薬剤の濃度変化や感染症の原因となることがある。]
- 5) インスリンカートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられることがある。また、使用中に液が変色することがある。このような場合は使用しないこと。
- 6) インスリンカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。
- 7) 1本のフレックスペン及びイノレットを複数の患者に使用しないこと。

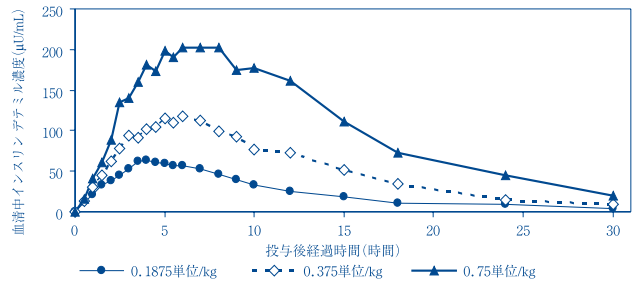
**10. その他の注意**

- (1) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある<sup>1)</sup>。
- (2) 本剤の作用機序(【薬効薬理】の項参照)より、血中アルブミン量が本剤の作用動態に影響を及ぼす可能性を完全に否定することはできないため、重篤な低アルブミン血症の患者へ投与する場合は注意すること。
- (3) ピオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。

**【薬物動態】**

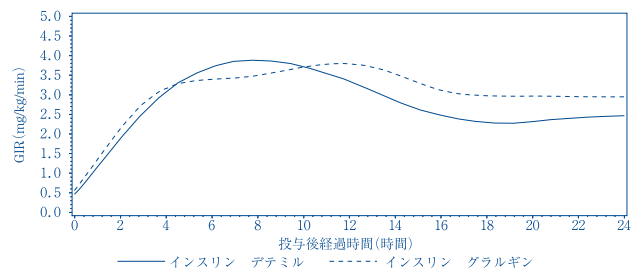
**1. 健康日本人における皮下注射後の血中濃度プロファイル<sup>2)</sup>**

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



**2. 健康日本人における皮下注射後のGIRプロファイル**

健康日本人40例に本剤及びインスリン グラルギン0.4単位/kgを大腿部に単回皮下投与し、24時間正常血糖クランプ法により本剤の作用を検討したとき、本剤に対するグルコース注入率(GIR)は緩徐に増加し、24時間後においても持続していた。



**3. 1型糖尿病患者における皮下注射後のGIRプロファイル**

日本人1型糖尿病患者23例に本剤及びNPHヒトインスリン0.3単位/kgを腹部に単回皮下投与したとき、投与後0-24時間のGIR曲線下面積及び最大GIRに両剤で有意差はなかったが、本剤投与後の最大GIR到達時間は中央値で約6.8時間とNPHヒトインスリン投与時(約2.9時間)に比して有意に遅く、より緩徐な血糖降下作用プロファイルが認められた<sup>3)</sup>。(参考:外国人データ)1型糖尿病患者12例を対象に本剤0.4単位/kgを大腿部に単回皮下投与したとき、本剤投与後の作用開始時間は平均約1.6時間、被験者ごとの作用消失時間は約14~24時間以上であり、5例(約42%)においては24時間目でも作用が持続していた<sup>4)</sup>。



#### 4. 1型糖尿病患者における皮下注射後の血糖降下作用の個体内変動(参考: 外国人データ)<sup>5)</sup>

1型糖尿病患者52例に本剤、NPHヒトインスリン及びインスリン グラルギンのいずれか0.4単位/kgを計4回の投薬日ごとに大腿部に単回皮下投与し、GIRを測定した。投与後0-12時間のGIR曲線下面積、投与後0-24時間のGIR曲線下面積、最大GIR、25%0-24時間GIR曲線下面積到達時間の各項目について個体内変動係数(CV%)を薬剤間で比較した。いずれの項目ともNPHヒトインスリン及びインスリン グラルギンに比べて本剤投与後のCV%は有意に小さく、本剤の投与ごとの血糖降下作用のばらつきが小さいことが示された。

#### 【臨床成績】

##### 1. Basal-Bolus療法(1型及び2型糖尿病患者)試験<sup>6)</sup>

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

1型糖尿病患者における結果

評価項目	本剤			NPHヒトインスリン			群差及び95%信頼区間 <sup>(E1)</sup>
	n	開始時	終了時	n	開始時	終了時	
HbA1c (%)	195	7.80	7.73	98	7.82	7.70	0.03 [-0.14;0.21]
FPG (mg/dL)	182	170.02	145.66	89	176.05	158.62	-10.53 [-19.81;-1.25] *
体重 (kg)	196	58.49	58.35	98	60.33	61.18	-0.92 [-1.51;-0.33] **

注1)分散分析による解析。\*:p<0.01, \*\*:p<0.05

##### 2. 経口血糖降下剤にて治療中の2型糖尿病患者試験<sup>7)</sup>

経口血糖降下剤にて治療中の2型糖尿病患者363例(本剤群180例、NPHヒトインスリン投与群183例)を対象とし、36週投与試験を行った。経口血糖降下剤との併用により、本剤及びNPHヒトインスリンを1日1回就寝前に投与した。本剤はHbA1cを指標とした血糖コントロールに関し、NPHヒトインスリンと非劣性であることが検証された。FPGは両投与群で約40mg/dL低下し、投与終了時のFPGは両群間で同程度であった。本剤投与群で特異抗体及び交叉抗体の上昇がみられたが、HbA1cの悪化を伴わなかった。24時間の低血糖及び夜間低血糖の極値リスクは本剤投与群で低い傾向がみられた。体重は両投与群でやや増加したが、本剤投与群で有意に低かった。有害事象及びその他の安全性プロファイルは両投与群で同様であった。

評価項目	本剤			NPHヒトインスリン			群差及び95%信頼区間 <sup>(E2)</sup>
	n	開始時	終了時	n	開始時	終了時	
HbA1c (%)	180	8.70	8.10	183	8.72	8.05	0.07 [-0.07;0.21]
FPG (mg/dL)	175	160.24	118.36	179	159.91	116.44	2.06 [-3.95;8.07]
体重 (kg)	180	61.19	61.97	183	59.95	61.13	-0.38 [-0.74;-0.02] *

注2)分散分析による解析。\*:p<0.05

##### 3. 小児1型糖尿病患者(Basal-Bolus療法)試験

Basal-Bolus療法を実施中の小児(7~17歳)1型糖尿病患者83例(本剤群56例、NPHヒトインスリン投与群27例)を対象とし、24週投与試験を行った。本剤及びNPHヒトインスリンの投与回数と投与時期は前治療期のBasalインスリンと同じ(1日1回就寝前又は1日2回朝食前及び就寝前に投与)とした。本剤の開始用量は前治療期のBasalインスリンの70%とした。投与終了時のHbA1cは両投与群ともやや上昇した。投与終了時のFPGは統計学的な有意差はなかったが、本剤投与群で低かった。低血糖の相対リスクは24時間及び夜間とも、両投与群で同程度であった。投与終了時のBMIは統計学的な有意差はなかったが、本剤投与群で低かった。有害事象及びその他の安全性プロファイルは両投与群で同様であった。

評価項目	本剤			NPHヒトインスリン			群差及び95%信頼区間 <sup>(E3)</sup>
	n	開始時	終了時	n	開始時	終了時	
HbA1c (%)	55	7.61	7.94	27	7.94	8.07	0.10 [-0.24;0.45]
FPG (mg/dL)	50	171.20	144.16	25	165.47	162.98	-20.34 [-46.31;5.64]
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	55	20.5	20.9	27	21.0	21.7	-0.32 [-0.71;0.08]

注3)分散分析による解析。

#### 【薬効薬理】

##### 作用機序

インスリン デテミルは、ヒトインスリンB鎖29位のリジンにC<sub>14</sub>脂肪酸側鎖を結合させ、アルブミンと親和性を示すように設計されたインスリンアナログである。この脂肪酸側鎖が、インスリン デテミル六量体間の自己会合を促す<sup>8)</sup>ことと、皮下注射部位においてアルブミンと結合する<sup>9)</sup>ことから、投与部位からの吸収は緩徐となる。また、血中においては、インスリン デテミルの98%以上がアルブミンと結合し平衡状態となるため、組織への拡散及び毛細血管壁の透過が可能な非結合型インスリン デテミルの濃度は低く保たれ、インスリン デテミルの末梢の標的組織への分布は緩徐である。これらのメカニズムにより、インスリン デテミルはヒトにおいてNPHヒトインスリンと比較し緩徐な薬物動態及び代謝作用を示す<sup>10)</sup>。インスリン デテミルは血中に移行後、インスリンレセプターに結合し<sup>11)</sup>インスリンで認められる次の作用により血糖降下作用を発現する。

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

#### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: インスリン デテミル(遺伝子組換え)

Insulin Detemir (Genetical Recombination)

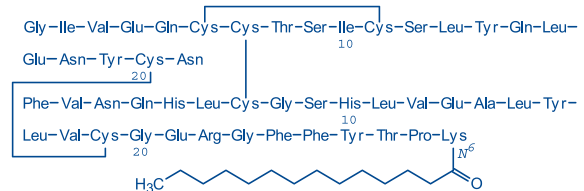
[命名法: JAN]

[命名法: JAN]

分子式: C<sub>267</sub>H<sub>402</sub>N<sub>64</sub>O<sub>76</sub>S<sub>6</sub>

分子量: 5916.82

構造式:



性状: 白色の結晶性粉末である。

#### 【包装】

1筒 3mL(100単位/mL)

\*レベミル注 フレックスペン: 2本

レベミル注 イノレット: 2本

#### 【主要文献】

- 1) Herings, R.M.C. et al.: Lancet, **345**, 1195 (1995)
- 2) Jhee, S.S. et al.: J Clin Pharmacol, **44**, 258 (2004)
- 3) 入江 伸ほか: 臨床医薬, **23**, 349 (2007)
- 4) Plank, J. et al.: Diabetes Care, **28**, 1107 (2005)
- 5) Heise, T. et al.: Diabetes, **53**, 1614 (2004)
- 6) 小林 正ほか: 糖尿病, **50**, 649 (2007)
- 7) 小林 正ほか: 糖尿病, **50**, 665 (2007)
- 8) Kurtzhals, P. et al.: Biochem. J., **312**, 725 (1995)
- 9) Whittingham, J.L. et al.: Biochemistry, **36**, 2826 (1997)
- 10) Heinemann, L. et al.: Diabet Med, **16**, 332 (1999)
- 11) Kurtzhals, P. et al.: Diabetes, **49**, 999 (2000)

#### 【文献請求先及び問い合わせ先】

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室

〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1

Tel 0120-180363(フリーダイヤル)

レベミル®, Levemir®, フレックスペン®, FlexPen®, イノレット®, InnoLet®及びペンニードル®はNovo Nordisk ASの登録商標です。

製造販売元

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

