

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2008年に準拠して作成

## 糖尿病治療薬

### ノボラピッド® 30ミックス注 フレックスペン®

### ノボラピッド® 30ミックス注 ペンフィル®

NovoRapid® 30 Mix FlexPen®

NovoRapid® 30 Mix Penfill®

剤形	注射剤			
製剤の記載区分	劇薬 処方せん医薬品 <sup>注)</sup> 注)注意-医師等の処方せんにより使用すること			
規格・含量	ノボラピッド®30ミックス注 フレックスペン® ノボラピッド®30ミックス注 ペンフィル®	1筒中300単位 (3mL) 1カートリッジ中300単位 (3mL)		
一般名	和名：インスリン アスパルト (遺伝子組換え) 洋名：insulin aspart (genetical recombination)			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	ノボラピッド®30ミックス注 フレックスペン®	2007年8月23日	2003年12月19日	2003年12月19日
	ノボラピッド®30ミックス注 ペンフィル®	2008年9月25日	2008年12月19日	2003年12月19日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：ノボ ノルディスク ファーマ株式会社			
医薬情報担当者の 連絡先				
問い合わせ窓口	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室 Tel 0120-180363(フリーダイヤル) 受付：月曜日から金曜日まで(祝祭日・会社休日を除く)午前9時～午後6時 医療関係者向けホームページ URL <a href="http://www.novonordisk.co.jp">http://www.novonordisk.co.jp</a>			

本IFは2009年9月作成の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

# IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

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

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

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

## 2. IFとは

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

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

### [IFの様式]

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

### [IFの作成]

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

### [IFの発行]

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

### 3. IFの利用にあたって

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

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

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

(2008年9月)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	19
1. 開発の経緯	1	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	19
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	19
II. 名称に関する項目	2	5. 慎重投与内容とその理由	19
1. 販売名	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	21
2. 一般名	2	7. 相互作用	23
3. 構造式又は示性式	2	8. 副作用	28
4. 分子式及び分子量	2	9. 高齢者への投与	31
5. 化学名(命名法)	2	10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	32
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	2	11. 小児等への投与	32
7. CAS登録番号	2	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	32
III. 有効成分に関する項目	3	13. 過量投与	32
1. 物理化学的性質	3	14. 適用上の注意	32
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	15. その他の注意	34
3. 有効成分の確認試験法	4	16. その他	34
4. 有効成分の定量法	4	IX. 非臨床試験に関する項目	35
IV. 製剤に関する項目	5	1. 薬理試験	35
1. 剤形	5	2. 毒性試験	36
2. 製剤の組成	5	X. 管理的事項に関する項目	38
3. 注射剤の調整法	6	1. 規制区分	38
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	2. 有効期間又は使用期限	38
5. 製剤の各種条件下における安定性	6	3. 貯法・保存条件	38
6. 溶解後の安定性	6	4. 薬剤取扱い上の注意点	38
7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	6	5. 承認条件等	43
8. 生物学的試験法	7	6. 包装	43
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7	7. 容器の材質	43
10. 製剤中の有効成分の定量法	7	8. 同一成分・同効薬	43
11. 力 価	7	9. 国際誕生年月日	43
12. 混入する可能性のある夾雑物	7	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	43
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	7	11. 薬価基準収載年月日	43
14. その他	7	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	44
V. 治療に関する項目	8	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	44
1. 効能又は効果	8	14. 再審査期間	44
2. 用法及び用量	8	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	44
3. 臨床成績	8	16. 各種コード	44
VI. 薬効薬理に関する項目	12	17. 保険給付上の注意	44
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	12	X I. 文 献	45
2. 薬理作用	12	1. 引用文献	45
VII. 薬物動態に関する項目	15	2. その他の参考文献	45
1. 血中濃度の推移・測定法	15	X II. 参考資料	46
2. 薬物速度論的パラメータ	16	1. 主な外国での発売状況	46
3. 吸 収	17	2. 海外における臨床支援情報	47
4. 分 布	17	X III. 備考	49
5. 代 謝	17	その他の関連資料	49
6. 排 泄	18		
7. 透析等による除去率	18		
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	19		
1. 警告内容とその理由	19		

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

糖尿病治療におけるインスリン製剤は、1921年にインスリンが発見された後、ブタやウシ等の動物インスリン製剤、半合成ヒトインスリン製剤を経て、遺伝子組換え技術の応用による生合成ヒトインスリン製剤が開発された。厳格な血糖コントロールのためにヒトインスリン製剤の混合注射療法(速効型インスリン製剤と中間型あるいは持続型インスリン製剤を混合した後、自己注射する方法)が行われるようになったことから、速効型と中間型をあらかじめ混合した製剤として、速効型インスリンとNPHインスリンの配合比率が1:9～5:5までの5種類の中間型混合製剤が開発された。

速効型あるいは混合製剤は、十分な食後血糖コントロールのためには食事30分前投与が必要であり、日常生活における患者の精神的負担や注射の不便さが問題となり、食事を予定どおり摂取できなかった場合等の低血糖発現の危険性を軽減することも重要となったことから、食直前投与が可能なインスリンアナログ製剤の開発が望まれ、1987年にヒトインスリンのB鎖28位のプロリン残基をアスパラギン酸に置換したインスリンアスパルトの合成に成功し、食直前投与が可能な超速効型インスリンアナログ製剤ノボラピッド®注を開発し、その後に二相性インスリンアナログ製剤の開発に至った。

ノボラピッド®30ミックスは、デンマークのノボ・ノルディスクA/S社が開発した、インスリン アスパルトを有効成分として、インスリン アスパルトにプロタミンを加えて一部分を結晶化させ、可溶性の超速効型画分(インスリン アスパルト画分)と中間型画分(プロタミン結晶性インスリン アスパルト画分)を3:7の割合で含有する食直前投与が可能な二相性インスリンアナログ製剤である。

国内では、1997年2月より臨床試験が開始され、2003年8月に承認された。その後、生産性向上のため、原薬であるインスリン アスパルトの製造方法を変更、製造方法の変更前後の製品について、品質及び臨床的な検討を行った。その結果、製法変更前後の製品は同質/同等と考えられたことから、新たに同一販売名で製造販売承認を申請、2007年8月に承認された。

2008年3月31日薬食審査発第0331001号・薬食安発第0331001号「インスリン製剤販売名命名の取扱いについて」に従い、カートリッジ製剤の販売名変更を申請。ノボラピッド®30ミックス注 ペンフィル®として、同年9月承認となった。

2009年2月、等張化剤として添加しているD-マンニトールを濃グリセリンに変更する一部変更が承認となった。同時に、塩化ナトリウム濃度をわずかに増加させる変更を行った。なお、処方変更前後の製品について、品質及び臨床的な検討を行った結果、本変更の前後の製品が同等/同質である事が確認されている。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 食直前投与による血糖コントロールが可能である。
- フレックスペン®とカートリッジ製剤(3mL)がある。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ノボラピッド®30ミックス注 フレックスペン®  
ノボラピッド®30ミックス注 ペンフィル®

#### (2) 洋名

NovoRapid® 30 Mix FlexPen®  
NovoRapid® 30 Mix Penfill®

#### (3) 名称の由来

NovoRapid® 30 Mix : NovoRapid® (溶解インスリン アスパルト)を30%含有する

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

インスリン アスパルト (遺伝子組換え) (JAN)

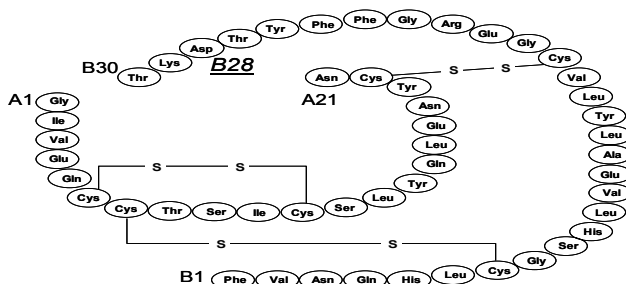
#### (2) 洋名(命名法)

insulin aspart (genetical recombination) (JAN)

#### (3) ステム

該当しない

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{256}H_{381}N_{65}O_{79}S_6$

分子量 : 5825.54

### 5. 化学名(命名法)

該当しない

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験成分記号 :

ノボラピッド®30ミックス注: NN-X14Mix30、NN2000-Mix30

### 7. CAS登録番号

116094-23-6

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

エタノールにほとんど溶けず、メタノールに極めて溶けにくい。

(3) 吸湿性

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

等電点: 約5.1

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	-18℃、遮光	60カ月	ポリエチレン容器(気密)	変化なし。
加速試験	5℃、遮光	12カ月	ポリエチレン容器(気密)	高分子たん白質がわずかに増加した。
苛酷試験	4℃、遮光	56日	ポリエチレン容器(気密)	高分子たん白質がわずかに増加した。
	25℃、遮光	56日	ポリエチレン容器(気密)	デスアミド体等の類縁物質及び高分子たん白質が増加した。
	25℃、遮光、60%RH	56日	ペトリ皿(開栓)	デスアミド体等の類縁物質及び高分子たん白質が増加した。
	25℃、2000Lux 15~40%RH	150万 Lux・hr	ペトリ皿(開栓)	デスアミド体等の類縁物質及び高分子たん白質が増加した。

### 3. 有効成分の確認試験法

ペプチドマッピング法: 日本薬局方 医薬品各条「ヒトインスリン(遺伝子組換え)」の確認試験を準用する。  
その概要は以下の通り。

〈HPLC条件〉

- 充填剤 : オクタデシルシリル化した3  $\mu$  m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/硫酸アンモニウム緩衝液/アセトニトリル(7:2:1)
- 移動相B : 水/アセトニトリル/硫酸アンモニウム緩衝液(2:2:1)
- 検出 : 214nmの吸光度

### 4. 有効成分の定量法

HPLC法

- 充填剤 : オクタデシルシリル化した5  $\mu$  m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 : pH3.6の緩衝液/アセトニトリル(9:1)
- 移動相B : 水/アセトニトリル(1:1)
- 検出 : 214nmの吸光度

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### \* (1) 剤形の区別, 規格及び性状

製 剤	ノボラピッド®30ミックス注 フレックスペン®	ノボラピッド®30ミックス注 ペンフィル®
注射剤の区分	水性懸濁注射剤	
規 格	1筒中 3mL(100単位/mL) 300単位	1カートリッジ中 3mL(100単位/mL) 300単位
性 状	本品は穏やかに振り混ぜるとき、白色の均一な懸濁液となり、凝集物や塊を認めない。放置するとき、綿状の浮遊物を認めることがある。 鏡検するとき、この懸濁物のほとんどは長方形の結晶で、その長さは1~20 µm、幅は3 µm 以下である。	

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

製 剤	ノボラピッド®30ミックス注 フレックスペン®	ノボラピッド®30ミックス注 ペンフィル®
pH	7.20~7.44	
浸透圧比 <sup>注)</sup>	0.8~1.1	

注) 生理食塩液に対する比

#### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量

有効成分	ノボラピッド®30ミックス注 フレックスペン®	ノボラピッド®30ミックス注 ペンフィル®
インスリン アスパルト (遺伝子組換え)	3mL中 300単位 <sup>注)</sup>	
	溶解インスリン アスパルト	30%
	プロタミン結晶性インスリン アスパルト	70%

注) 1単位は6nmolに相当。本剤の単位はインスリン アスパルト単位であるが、インスリン アスパルト1単位は、ヒトインスリン(遺伝子組換え)の1国際単位と同等である。

#### (2) 添加物

製 剤		ノボラピッド®30ミックス注 ペンフィル®	ノボラピッド®30ミックス注 フレックスペン®
		1カートリッジ中	1筒中
安定剤	酸化亜鉛 (µg)	58.8 <sup>注)</sup>	58.8 <sup>注)</sup>
防腐剤	フェノール (mg)	4.50	4.50
防腐剤	m-クレゾール (mg)	5.16	5.16
等張化剤	濃グリセリン (mg)	48.0	48.0
持続化剤	プロタミン硫酸塩 (mg)	1.0	1.0
緩衝剤	リン酸水素二ナトリウム二水和物 (mg)	3.75	3.75
安定剤	塩化ナトリウム (mg)	2.63	2.63
pH調節剤	塩酸	適量	適量
pH調節剤	水酸化ナトリウム	適量	適量

注) 亜鉛含量として

#### (3) 電解質の濃度

該当資料なし

#### (4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

- (5) その他  
特になし

3. 注射剤の調整法  
該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意  
→P32 P33参照

5. 製剤の各種条件下における安定性

試験	製剤	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	ノボラピッド®30ミックス注 ペンフィル®	5±3℃ 遮光	24カ月	密封容器	B28isoAsp IAsp <sup>(注)</sup> がわずかに増加し、デスアミド等の類縁物質及び高分子たん白質がごくわずかに増加傾向を示し、溶解インスリン アスパルト含量はわずかに減少したが、その変化はいずれも規格内であった。
加速試験	ノボラピッド®30ミックス注 ペンフィル®	25±2℃ 遮光	12カ月	密封容器	デスアミド等の類縁物質及び高分子たん白質が増加した(B28isoAsp IAsp <sup>(注)</sup> が3カ月、高分子たん白質及びIAsp関連不純物がそれぞれ12カ月、デスアミドは12カ月で2ロットが規格外となった)。含量、溶解インスリン アスパルト含量は減少したがいずれも規格内であった。
苛酷試験	ノボラピッド®30ミックス注 ペンフィル®	37±2℃ 遮光	3カ月	密封容器	デスアミド等の類縁物質及び高分子たん白質が増加した(B28isoAsp IAsp <sup>(注)</sup> が1カ月、IAsp関連不純物及び高分子たん白質が2カ月、デスアミドは2カ月で2ロット、3カ月では3ロットが規格外となった)。含量及び溶解インスリン アスパルト含量は減少したがいずれも規格内であった。

注) インスリン アスパルトのB鎖28位のアスパラギン酸がイソアスパラギン酸に変化したもの

<参考>

使用時の安定性

使用時を想定し、製品に対して保存期間中、一定の時間毎に針刺しと手動操作を模倣した機器による上下振盪及び横回転を行ったもの(検体)、及びこれらの操作を行わなかったもの(対照試料)について、表に示す条件で保存し、化学分析(定量、類縁物質、保存剤含量等)及び米国及び日本薬局方の防腐剤の保存効力試験を行った。  
試験結果を以下に示す。

製剤	保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
ノボラピッド®30ミックス注 ペンフィル®	30±2℃、遮光	42日	密封容器	化学分析	検体は対照試料と同等であり安定であった。
				防腐剤の保存効力	適合

6. 溶解後の安定性  
該当しない

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)  
該当しない

## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

希塩酸を加えてpH約3.0に調整するとき、沈殿は溶け、液は無色澄明となる。

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

HPLC法

充填剤 : オクタデシルシリル化シリカゲル(5  $\mu$  m)

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

移動相A : アセトニトリル500mLにpH3.4緩衝液を加えて5Lとする。

移動相B : 水/アセトニトリル混液(1:1)

検出 : 214nmの吸光度

## 11. カ 価

本剤1mLあたりインスリン アスパルト100単位を含有する。

1単位は6nmolに相当。本剤の単位はインスリン アスパルト単位であるが、インスリン アスパルト1単位は、ヒトインスリン(遺伝子組換え)の1国際単位と同等である。

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

デアミド体等の類縁物質、高分子たん白質(二量体、多量体)

## 13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

「X. 管理的事項に関する項目」の「7. 容器の材質」参照

## 14. その他

特になし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

インスリン療法が適応となる糖尿病

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。

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

### 2. 用法及び用量

製 剤	用法・用量
ノボラピッド®30ミックス注 フレックスペン®	本剤は、超速効型インスリンアナログと中間型インスリンアナログを3:7の割合で含有する混合製剤である。 通常、成人では、初期は1回4~20単位を1日2回、朝食直前と夕食直前に皮下注射する。なお、1日1回投与のときは朝食直前に皮下注射する。 投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、維持量は通常1日4~80単位である。
ノボラピッド®30ミックス注 ペンフィル®	本剤は、超速効型インスリンアナログと中間型インスリンアナログを3:7の割合で含有する混合製剤である。 通常、成人では、初期は1回4~20単位を1日2回、朝食直前と夕食直前に専用のインスリン注入器を用いて皮下注射する。なお、1日1回投与のときは朝食直前に皮下注射する。 投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、維持量は通常1日4~80単位である。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤は、ヒト二相性インスリン水性懸濁注射液より作用発現が速いため、食直前に投与すること(【薬物動態】の項参照)。
- (2) 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 アスパルト含有単位と患者の病状に留意し、その製剤的特徴に適する場合に投与すること。
- (3) 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、速効型ヒトインスリン製剤を使用すること。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

- 1) ノボラピッド®30ミックス注  
該当しない

#### (2) 臨床効果

- 1) ノボラピッド®30ミックス注  
2型糖尿病患者を対象とし、ペンフィル®30R注(中間型混合ヒトインスリン(速効型:中間型=3:7))を対照薬として並行群間比較試験を行った。ノボラピッド®30ミックス注(321例)は1日2回朝食及び夕食直前投与、ペンフィル®30R注(107例)は1日2回朝食及び夕食30分前投与とした。  
プライマリーエンドポイントの投与後24週のHbA<sub>1c</sub>を両群で比較した結果、本剤のペンフィル®30R注に対する非劣性が示された。また、本剤投与群の朝食後90分血糖値は、投与後24週においてペンフィル®30R注投与群に比較し有意に低かった。投与後48週の投与量は本剤投与群が多かったが、低血糖症状の発現が増加することはなかった。HbA<sub>1c</sub>、朝食後90分血糖値及びインスリン投与量の推移を図1~3に示す。両群のインスリン アスパルト-ヒトインスリン交叉抗体価は投与後24週までやや上昇し(変化量は本剤投与群で4.3%、ペンフィル®30R注投与群で1.5%)、変化量は本剤投与群が多かった。投与後24週以降、抗体価は低下した。交叉抗体の変化量とインスリン投与量やHbA<sub>1c</sub>の変化量の間に関連は認められなかった<sup>1)</sup>。

HbA<sub>1c</sub>、朝食後90分血糖値及び投与量

		開始時	24週	48週
HbA <sub>1c</sub> (%)	ノボラピッド®30ミックス注	7.47±1.11 (n=317)	7.32±0.98 (n=289)	7.35±1.03 (n=275)
	ペンフィル®30R注	7.33±1.06 (n=106)	7.13±0.93 (n=101)	7.24±0.99 (n=92)
朝食後90分血糖値 (mg/dL)	ノボラピッド®30ミックス注	265.8±76.3 (n=316)	232.8±69.6 (n=293)	—
	ペンフィル®30R注	266.1±78.5 (n=105)	249.5±70.0 (n=99)	—
投与量(単位)	ノボラピッド®30ミックス注	24.5±12.3 (n=321)	27.6±14.3 (n=295)	29.2±15.7 (n=279)
	ペンフィル®30R注	23.2±10.7 (n=107)	24.8±11.7 (n=102)	26.2±13.3 (n=96)

(平均±SD)

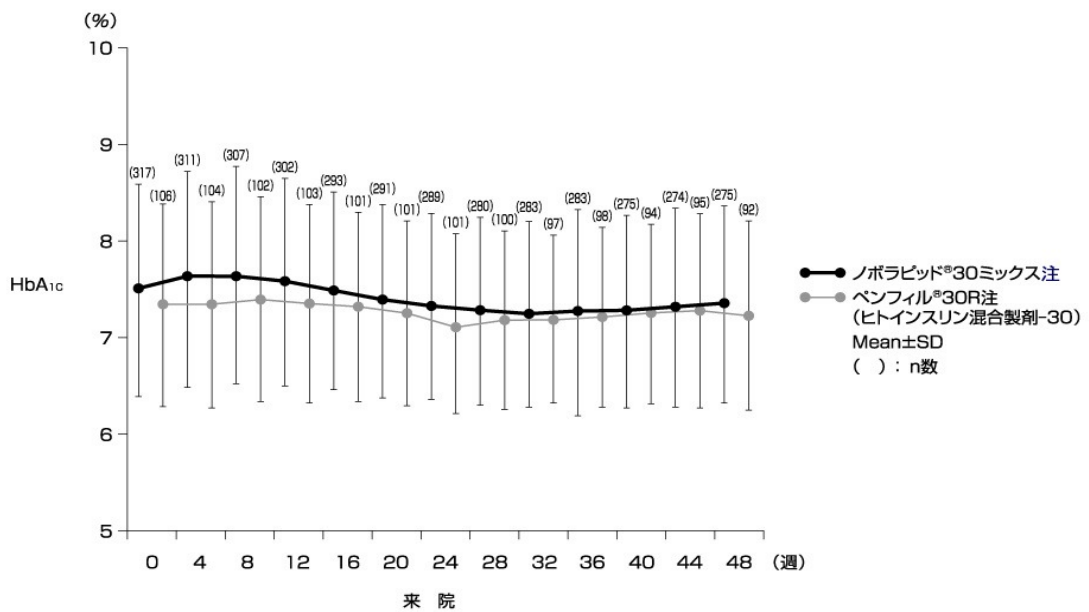


図1 HbA<sub>1c</sub>の推移

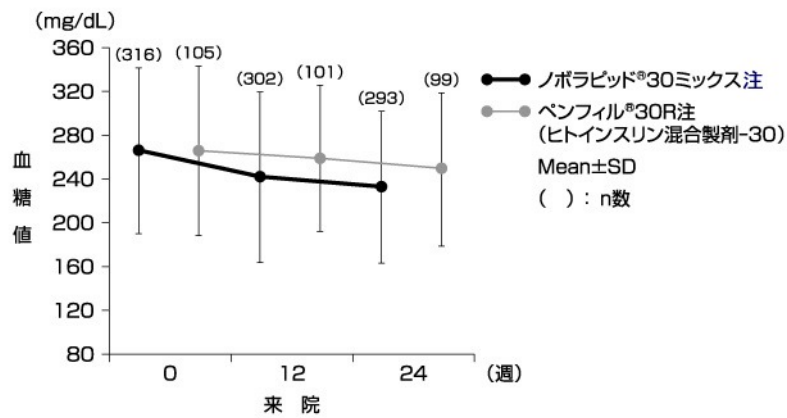


図2 朝食後90分血糖値の推移

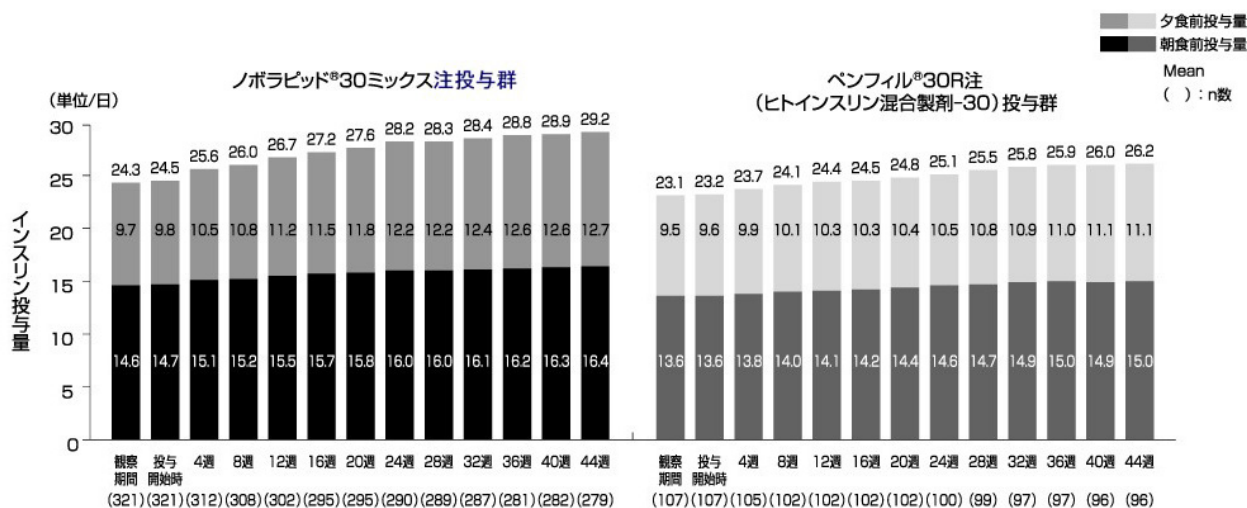


図3 インスリン投与量の推移

(3) 臨床薬理試験: 忍容性試験

1) ノボラピッド®30ミックス注

健康成人男子16例を対象に、絶食下单回投与試験を実施した。ノボラピッド®30ミックス注0.15単位/kg皮下投与した結果、安全性について特記すべき所見は認められなかった<sup>2)</sup>。

(4) 探索的試験: 用量反応探索試験

1) ノボラピッド®30ミックス注

中間型混合ヒトインスリン製剤(速効型: 中間型=3:7)の朝夕2回食前投与により治療中の2型糖尿病患者29例を対象に、前治療期の中間型混合ヒトインスリン製剤と同じ投与量でノボラピッド®30ミックス注の朝夕2回食直前投与に切り替えたときの血糖コントロールと安全性について検討した。血糖コントロールの指標として設定した早朝空腹時血糖値、食後2時間血糖値、フルクトサミン及びグリコアルブミンの推移を図4~7に示す。各項目についてノボラピッド®30ミックス注の投与開始時と投与終了時で統計的に有意な変動は認められなかった<sup>3)</sup>。

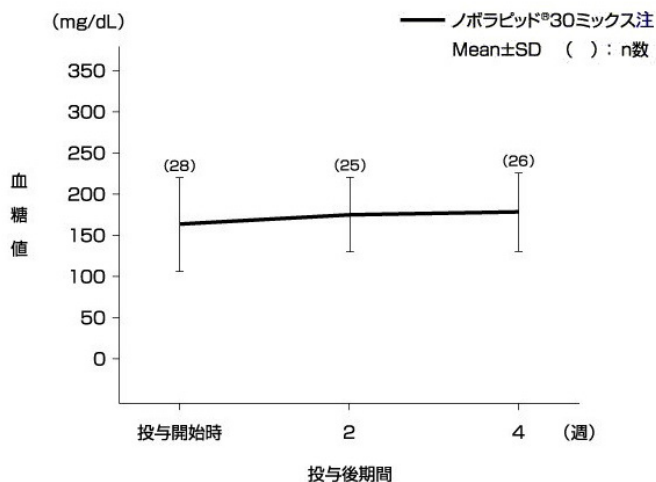


図4 早朝空腹時血糖値の推移

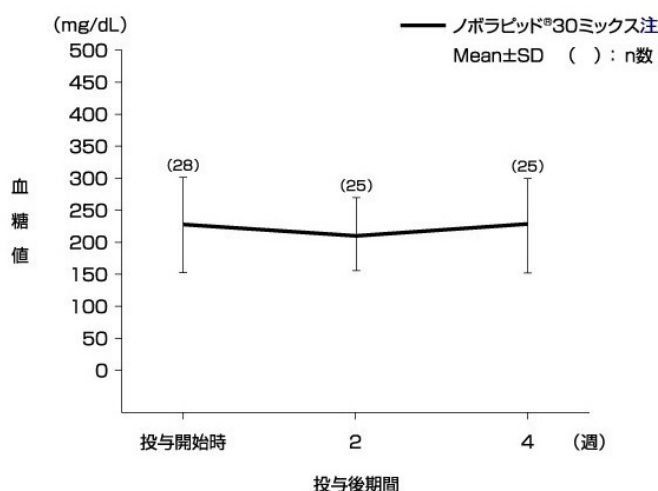


図5 食後2時間血糖値の推移

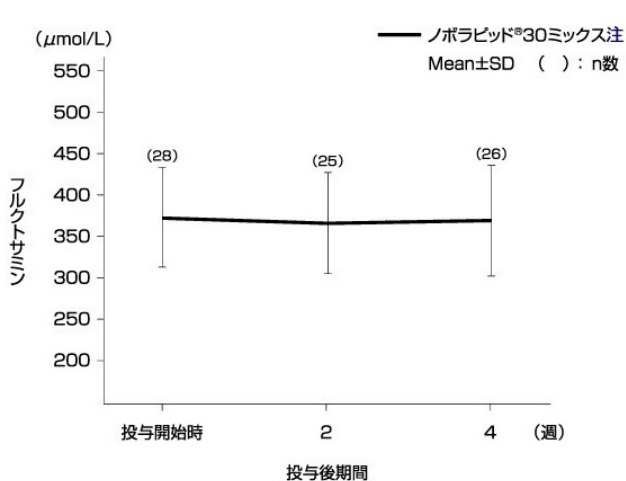


図6 フルクトサミンの推移

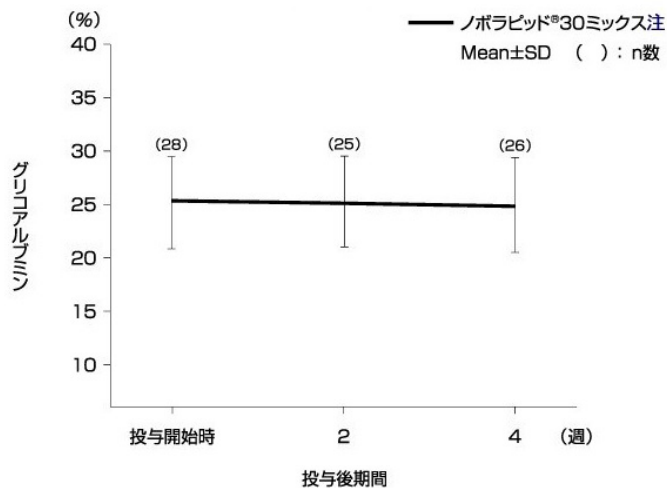


図7 グリコアルブミンの推移

#### (5) 検証的試験

- 1) 無作為化並行用量反応試験  
該当資料なし
- 2) 比較試験  
「3.(2)臨床効果」参照
- 3) 安全性試験  
該当資料なし
- 4) 患者・病態別試験  
該当資料なし

#### (6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)  
該当しない
- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要  
該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

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

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

有効成分であるインスリン アスパルトは、インスリンB鎖28位のプロリン残基をアスパラギン酸に置換したインスリンアナログであり、製剤中では亜鉛イオンあるいはフェノール等の作用により弱く結合した六量体を形成している。皮下注射後は体液で希釈されることにより、六量体から急速に二量体、単量体へと解離して速やかに血中に移行し、インスリンレセプターに結合し<sup>4)5)6)</sup>、インスリンで認められる次の作用により短時間で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り込み促進
- 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

また、プロタミンの添加により、皮下組織におけるインスリン アスパルトの解離が遅延し血中への移行が緩徐となり、血糖降下作用が持続する。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 血糖降下作用

正常ブタに2種のノボラピッド®30ミックス注(pH7.2及びpH7.4:pH規格値の上限及び下限)又はペンフィル®30R注0.15単位/kgを単回皮下投与した結果、ノボラピッド®30ミックス注の2製剤の血糖降下作用はペンフィル®30R注より速やかに発現し、それぞれ注射後20~105分、及び50~90分に有意に低い血漿中グルコース濃度を示した(図1)<sup>7)</sup>。

また、正常ブタにプロタミン結晶性インスリン アスパルト、ノボラピッド®注又は溶解インスリン アスパルト(速効型画分)の比率がそれぞれ30%(ノボラピッド®30ミックス注)、50%(BIAsp50)及び70%(BIAsp70)の製剤0.15単位/kgを単回皮下投与した結果、ノボラピッド®30ミックス注はノボラピッド®注と同様に速やかに血糖降下作用の発現が認められ、速効型画分の比率が高くなるほどより強い血糖降下作用を発現する傾向が認められた(図2)<sup>8)</sup>。

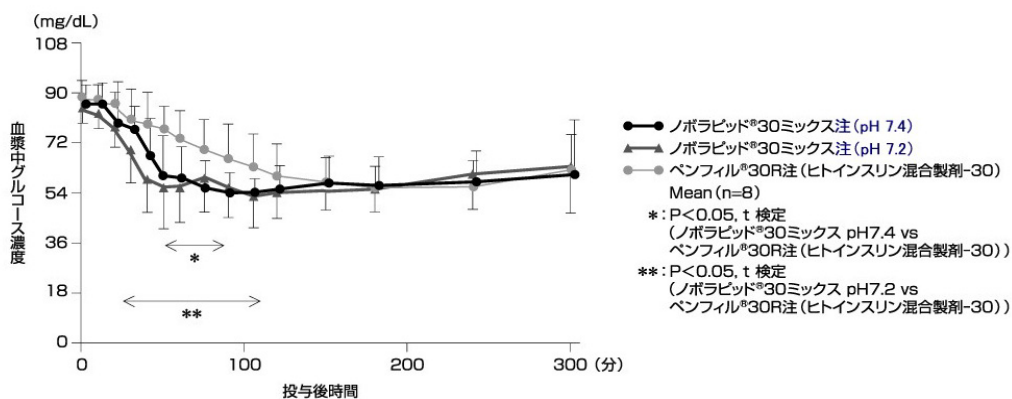


図1 正常ブタにおける血漿中グルコース濃度の推移

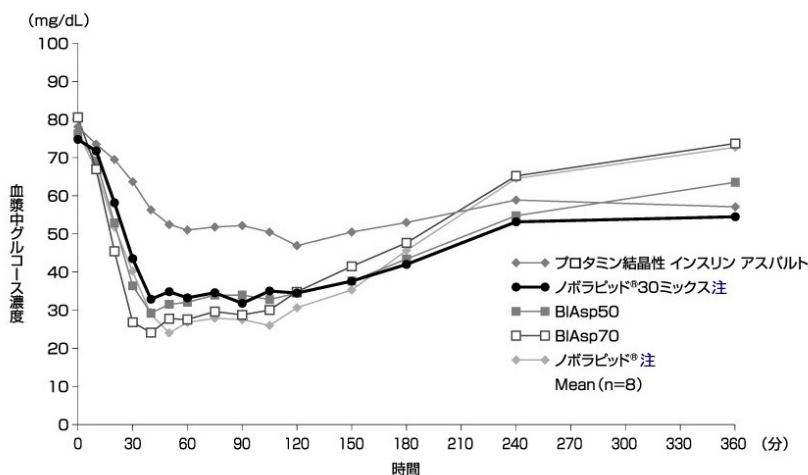


図2 正常ブタにおける血漿中グルコース濃度の推移

<参考>

2) 生物活性<sup>9)</sup>

マウス遊離脂肪細胞を用いてインスリン アスパルトによる<sup>3</sup>H標識D-グルコース取り込み量を測定した結果、ヒトインスリンと同程度のグルコース取り込み促進作用を示し、その相対活性はヒトインスリンに対し102.7%であった。

<参考>

3) インスリン受容体親和性<sup>10)</sup>

ヒト肝癌由来の培養細胞(Hep G2細胞)及び可溶性ヒトインスリン受容体(BHK細胞[仔チャイニーズハムスター腎]から調整)を用いて、インスリン アスパルトのインスリン受容体親和性を検討した結果、ヒトインスリンとはほぼ同程度であった。

細胞/受容体	相対インスリン受容体親和性(%) <sup>注)</sup>
Hep G2	92.2
可溶性ヒトインスリン受容体	92

注) ヒトインスリンを100%とした場合の親和性

<参考>

4) IGF-I受容体親和性<sup>11)</sup>

Hep G2細胞及び可溶性ヒトIGF-I受容体(ヒト受容体を発現させたBHK細胞から調整)を用いて、インスリン アスパルトのIGF-I受容体親和性を検討した結果、ヒトインスリンと同程度あるいはわずかに低い程度であった。

細胞/受容体	相対IGF-I受容体親和性(%)	
	インスリン アスパルト	ヒトインスリン
Hep G2	68.8 <sup>注1)</sup>	100
可溶性ヒトIGF-I受容体	0.05 <sup>注2)</sup>	0.03 <sup>注2)</sup>

注1) ヒトインスリンを100%とした場合の親和性

注2) IGF-Iを100%とした場合の親和性

<参考>

5) 細胞分裂誘発能<sup>12)</sup>

ヒト乳がん繊維芽細胞(MCF-7)を用いて、インスリン アスパルトの細胞分裂誘発能を検討した結果、ヒトインスリンと同程度の細胞分裂誘発能を示し、その相対活性はヒトインスリンに対し1.2であった。

(3) 作用発現時間・持続時間

血糖降下作用のおよその目安

製 剤	作用発現時間	最大作用発現時間	作用持続時間
ノボラピッド <sup>®</sup> 注	10 ～ 20分	1 ～ 3 時間	3 ～ 5 時間
ノボラピッド <sup>®</sup> 30ミックス注	10 ～ 20分	1 ～ 4 時間	約24時間

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

「1.血中濃度の推移・測定法 (3)臨床試験で確認された血中濃度」参照

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) ノボラピッド®30ミックス注<sup>13)</sup>

健康成人男子16例にノボラピッド®30ミックス注又はペンフィル®30R注(中間型混合ヒトインスリン(速効型:中間型=3:7))0.15単位/kgを皮下注射したときの外因性血中インスリン濃度(ΔIRI;ノボラピッド®30ミックス注投与時はインスリン アスパルト濃度に相当)の薬物動態パラメータ及びΔ血糖値(投与前値からの血糖降下量)の薬力学的パラメータを示す。

##### ① 皮下注射後の血中濃度

ノボラピッド®30ミックス注投与後のΔIRIのCmaxはペンフィル®30R注投与後に比較し有意に高く、Tmaxは有意に速かった(図1)。

外因性血中インスリン濃度の薬物動態パラメータ

製 剤	投与量 (単位/kg)	n	Cmax (μU/mL)	Tmax (min)	AUC <sub>0-600min</sub> (μU・min/mL)
ノボラピッド®30ミックス注	0.15	16	27.7±8.1	58.8±17.0	5660±750
ペンフィル®30R注	0.15	16	16.2±3.4	101.6±37.3	4935±749

(平均±SD)

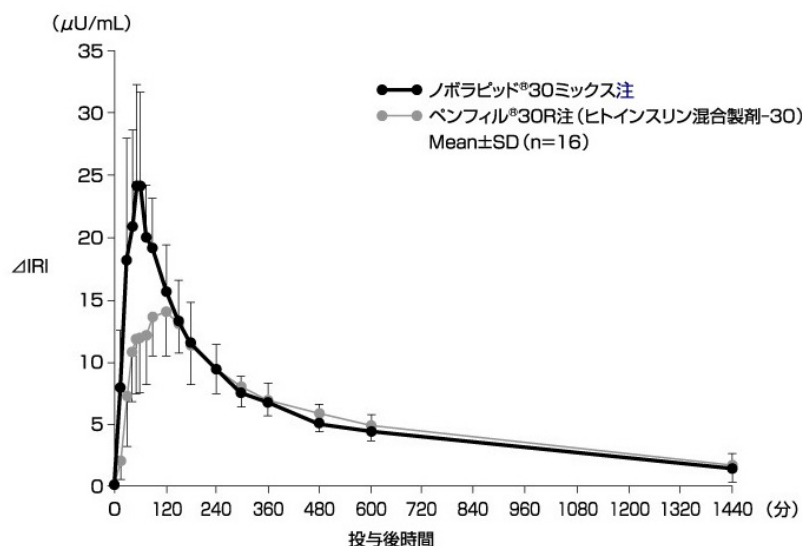


図1 血中濃度の推移

② 皮下注射後の血糖値

ノボラピッド®30ミックス注の投与により、速やかな血糖降下作用が認められ、最大血糖降下量(Δ血糖値のCmax)はペンフィル®30R注に比較して大きいことが示された(図2)。

Δ血糖値の薬力学的パラメータ

製剤	投与量 (単位/kg)	n	Cmax (mg/dL)	Tmax (min)	AUC <sub>0-360min</sub> (mg・min/dL)
ノボラピッド®30ミックス注	0.15	16	31.6±9.1	103.1±75.7	6844±2330
ペンフィル®30R注	0.15	16	26.6±6.9	196.9±86.8	6163±1732

(平均±SD)

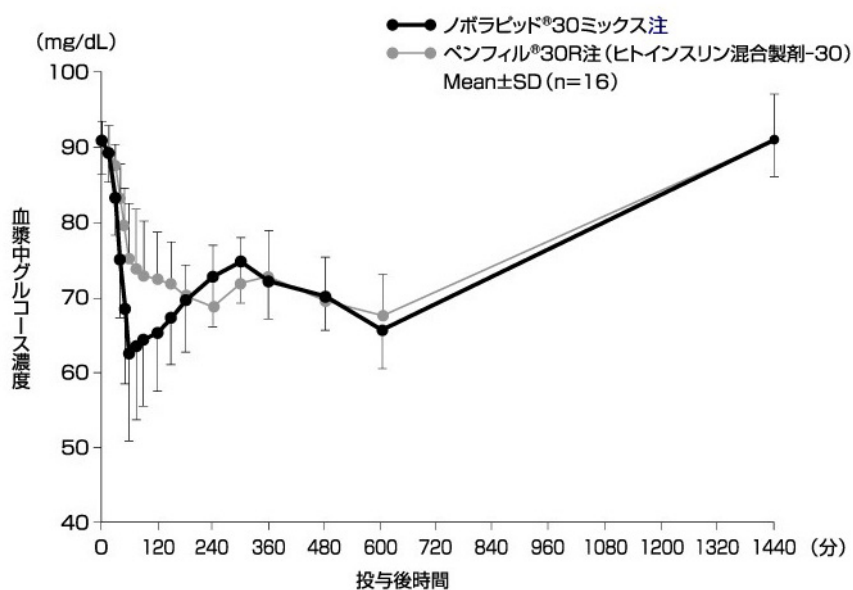


図2 血糖値の推移

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目 7.相互作用」の項を参照のこと

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

#### (4) 消失速度定数

<参考>

雌性ブタに2種のノボラピッド®30ミックス注(pH7.2及びpH7.4:pH規格値の上限及び下限)0.15単位/kgを単回皮下投与し、投与後24時間までの血漿中濃度推移から薬物動態パラメータを算出した<sup>14)</sup>。

	n	Cmax (pmol/L)	Tmax (min)	AUC (pmol・min /L)	消失速度定数 (min <sup>-1</sup> )
ノボラピッド®30ミックス注 (pH7.2)	8	349±328	52±33	71518±35224	0.0075±0.0033
ノボラピッド®30ミックス注 (pH7.4)	8	400±252	66±76	59509±25280	0.0085±0.0055

#### (5) クリアランス

該当資料なし

#### (6) 分布容積

該当資料なし

#### (7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

### 3. 吸収

皮下組織

### 4. 分布

#### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

#### (2) 血液－胎盤関門通過性

<参考>

<sup>125</sup>I標識インスリン アスパルト1.0単位/kgを妊娠15日目の雌性ラットに単回皮下投与したとき、投与後0.5時間の母動物の腎臓を除き、胎児、母動物の臓器及び組織内放射能濃度は母動物の血漿中濃度より低く、母動物の脳、羊水及び胎児では著しく低い値を示した<sup>15)</sup>。

#### (3) 乳汁への移行性

<参考>

<sup>125</sup>I標識インスリン アスパルト1.0単位/kgを分娩後7日以内の雌性ラットに単回皮下投与したとき、投与後0.5時間では乳汁中濃度は血漿中濃度より低く、投与後4時間で最高となり、血漿中濃度の約50倍の値を示した。AUC<sub>0-24h</sub>の乳汁／血漿比は約30であった<sup>16)</sup>。

#### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

#### (5) その他の組織への移行性

<参考>

<sup>125</sup>I標識インスリン アスパルト1.0単位/kgをイヌ及びラットに単回皮下投与したとき、多くの組織で投与後0.5時間又は2時間で最高濃度に達し、投与後イヌでは72時間、ラットでは168時間までに大きく減衰した。血漿よりも高い放射能を示した臓器及び組織は、甲状腺、投与部位、消化管壁(特に胃)及び内容物、大動脈(ラット)、大静脈(ラット)であった<sup>17)</sup>。

### 5. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

- (2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種  
該当資料なし
- (3) 初回通過効果の有無及びその割合  
該当資料なし
- (4) 代謝物の活性の有無及び比率  
該当資料なし
- (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ  
該当資料なし

## 6. 排泄

- (1) 排泄部位及び経路  
〈参考〉  
主排泄経路は、ラット、イヌでは尿中であった<sup>18)</sup>。
- (2) 排泄率  
〈参考〉  
<sup>125</sup>I標識インスリン アスパルト1.0単位/kgをラット及びイヌに単回皮下投与したとき、尿中排泄率はラットでは77～88%、イヌでは76～77%であった。糞中排泄率はラットでは9～10%、イヌでは11～12%であった<sup>18)</sup>。
- (3) 排泄速度  
〈参考〉  
「6.(2)排泄率」参照

## 7. 透析等による除去率

- (1) 腹膜透析  
該当資料なし
- (2) 血液透析  
該当資料なし
- (3) 直接血液灌流  
該当資料なし

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

#### 1. 低血糖症状を呈している患者

(解説)

本剤は血糖降下作用を有する二相性インスリンアナログ製剤である。低血糖症状を呈している患者へは絶対に投与しないこと。低血糖の症状等については、「副作用」の項を参照すること。

#### 2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

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

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」参照

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」参照

### 5. 慎重投与内容とその理由

#### (1) インスリン需要の変動が激しい患者

- 1) 手術、外傷、感染症等の患者
- 2) 妊婦(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

(解説)

1) 外科手術に際し、糖尿病患者では糖、蛋白、脂質代謝異常とともに侵襲に対する生体反応の不利が重なり、しかも全身的な血管性病変に基づく臓器障害も併存することがあるため、常にこれらの併存病変や合併症の存在を念頭においた管理が必要となる。術前、術中、術後にわたりインスリンを用いた適切な血糖管理を行いつつ、高カロリー輸液等により手術侵襲と全身状態の回復・維持に必要なエネルギー投与を行うことが重要である。特に術前インスリン治療例では、術後は外科的侵襲のため同じブドウ糖投与量であってもインスリン必要量が増加するといわれている。なお、糖尿病患者においては、手術侵襲、肺炎や腹腔内膿瘍等の感染、高カロリー輸液等を契機として糖尿病性昏睡等の術後合併症を発生しやすいので的確な血糖管理が必要である。

また外傷等のストレスによりストレスホルモン(コルチゾール、グルカゴン等)が分泌され、血糖を上昇させることが知られている。感染症で食事が摂れない場合でもストレスホルモンの上昇により糖新生が促進され、また発熱によりインスリン抵抗性が増すために高血糖傾向となる。さらに、脂肪分解も促進されケトosisとなることがある。従ってインスリンを中断してはならず、水分を十分に補給しながら的確な血糖管理が必要である。

(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、軽症胃アトニー等の胃腸障害
- 4) 飢餓状態、不規則な食事摂取
- 5) 激しい筋肉運動
- 6) 過度のアルコール摂取者
- 7) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- 8) 「相互作用」の(1)、(3)に示す薬剤との併用

(解説)

- 1) 肝臓は糖代謝に重要な役割を果たしており、肝機能障害の進行に伴いインスリン抵抗性が亢進するため、インスリン使用量が増加する傾向にある。一方で、肝障害が進行するとインスリンの分解能が低下し、作用が遷延しやすくなる。また、糖産生能が低下することから低血糖が起こりやすく、さらにいったん低血糖が起こると遷延する傾向がある。また、インスリン治療中の糖尿病患者では、腎機能障害が進行するとインスリンクリアランスの減少、インスリン半減期の延長により、投与したインスリンが過剰になりやすくなる。
- 2) 下垂体機能が低下している患者では、空腹時の糖産生率が低下することにより空腹時低血糖を起こしやすくなる。身長に対する体積が低いほど、年齢が若いほど低血糖の危険が高いことから、これらの患者ではエネルギーや糖新生のための基質が不足していることが低血糖発症に関与していると考えられている。副腎皮質から分泌されるコルチゾールは、糖新生を促進し、グルカゴン分泌を刺激し、インスリン抵抗性を引き起こすことによって空腹時正常血糖レベルを維持させる。さらにコルチゾールはグルカゴンやアドレナリンのグリコーゲン分解作用を促進する。また、コルチゾールは外因性のインスリン投与により遷延性に発症した低血糖の拮抗調節に必要なホルモンであることから、副腎機能不全によりコルチゾールが欠乏すると低血糖が起こりやすく、遷延しやすいといわれている。
- 3) 一般的に下痢、嘔吐のような急性疾患の場合、食事摂取量の減少により低血糖が起こりやすくなるが、ストレスホルモン(コルチゾール、グルカゴン等)の上昇により糖新生が促進され、高血糖傾向となることがある。胃の緊張状態の低下したいわゆる胃アトニーの状態では、12時間以上の絶食の後でも食物残渣を認めたり、食後2時間以上経っても胃から排出が起こらないこともあり、食前に投与したインスリンが相対的に過剰となる場合がある。
- 4) 食事摂取量の減少や食事時間の遅れは相対的なインスリンの過剰をもたらす、低血糖を起こすおそれがある。特に飢餓状態では肝臓のグリコーゲン貯蔵量が減少し、低血糖が起こりやすくなる。また、いったん低血糖が起こると遷延する傾向がある。
- 5) 筋肉運動の際に筋肉での糖利用が肝臓からの糖放出を上回ると血糖値が低下し、低血糖を起こすおそれがある。運動により末梢のインスリン感受性の増加がみられるため、運動後数時間経過した後、中等度あるいは重症の低血糖を起こす例が報告されている。運動前の炭水化物の摂取量増加あるいはインスリンの減量の必要性等、遅発性低血糖に関する患者教育を十分に行う必要がある。
- 6) アルコールの過度の摂取は単独でも低血糖を引き起こし、また低血糖の回復が遷延する。アルコールは肝臓におけるグリコーゲン生成及び糖新生を抑制する作用がある。一方、アルコールはカテコールアミンの血中濃度を上昇させ、肝臓のグリコーゲン分解を促進する。さらにアルコール常用者では食事摂取量の減少があり、肝グリコーゲン貯蔵量が減少しており、低血糖を起こしやすく、さらにいったん低血糖を起こすと遷延する傾向がある。またアルコールは脳、末梢神経に直接的に作用するため、患者は低血糖状態にあることの自覚が乏しい場合が多く、過度のアルコール摂取は特に危険である。このような患者が重篤な低血糖を起こした場合は、肝グリコーゲンが枯渇していることからグルカゴン投与は無効であるため、ブドウ糖の静脈注射による治療が必要である。
- 7) 一般に高齢者では肝機能及び腎機能等の生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすくなる可能性がある。
- 8) 経口血糖降下剤や、本剤の血糖降下作用を増強又は減弱することが知られている薬剤との併用により、血

糖コントロールの変動を起こすおそれがある。

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

(解説)

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

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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

(解説)

下記のような場合に、インスリン療法の適応が考慮される。

### 1. 絶対的適応

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

### 2. 相対的適応

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

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

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

(解説)

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

(3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態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(「副作用」の項参照)。

(解説)

低血糖は、食事が決められた量より少ない場合や運動量が多い場合に起こりやすくなる。低血糖の症状は急にあらわれるのが特徴で、冷汗、振戦等初期の自覚症状があらわれた段階で糖분을摂取することにより治療可能である。低血糖を初期の段階で対処しないまま放置し、処置が遅れると、意識障害(意識混濁、昏

睡)等、重篤な症状に陥ることがある。このような場合はブドウ糖又はグルカゴンの投与が必要となり、直ちに救急車を呼ぶなど、周囲の人々の協力が必要となる。低血糖の対処法については、患者だけでなくその家族へも徹底をさせること。

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

(解説)

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

- (5) 食物の吸収の遅延が予測される疾患のある患者や薬物療法中の患者への適用に際しては、本剤の作用発現が速いことを考慮すること。

(解説)

胃アトニー等により胃運動機能が低下していると、胃から栄養吸収の主な場である小腸への栄養物の流入低下が起こる。従って、胃排出遅延のある患者では食後の血糖上昇の割合が少なく、胃から少量ずつの排出が続くことになる。胃排出遅延の極端な患者では、食後2時間以上経っても胃から排出が起こらないこともあり、食前に投与したインスリンが相対的に過剰となって食後であっても血糖が低下することがある。

$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤は、十二指腸や小腸粘膜上に局在する $\alpha$ -グルコシダーゼの活性を阻害することにより、糖質の吸収を遅らせ、食後の血糖上昇を抑制する。

本剤の作用発現時間は約10～20分と速いため、胃排出遅延を有する患者や $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤等を投与中の患者への適用にあたっては、十分注意すること。

なお、ノボラピッド®注の国内前期第Ⅱ相臨床試験において、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤を併用していたインスリン依存型糖尿病患者6例中1例で軽度の低血糖が2件報告されているが、いずれも無処置にて回復している。

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

(解説)

インスリン治療中の糖尿病患者における肝障害の原因として、インスリンアレルギーや肝へのグリコーゲンの蓄積、脂肪肝の発生等が考えられる。

観察を十分に行い、倦怠感等の肝障害を示唆する症状が認められた場合には肝機能検査を行うこと。異常が認められた場合はインスリン製剤を変更するなどの処置を行うこと。

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

(解説)

網膜症の進行は通常緩やかで、数年又はそれ以上の経過で前増殖網膜症あるいは増殖網膜症に進展する例もある。しかしわずか数カ月で無網膜症が増殖網膜症に進展する例もある。網膜症の変動が比較的短期間に起こりやすい状態として、比較的急速に血糖、 $HbA_{1c}$ が改善した場合があり、例えば治療前 $HbA_{1c}$ が十数%、治療開始後2カ月で血糖が正常化し、 $HbA_{1c}$ が数%以上低下したような場合がある。特に前増殖網膜症、増殖網膜症のある患者では $HbA_{1c}$ 改善度からみて6カ月で3%(コントロール改善速度:平均血糖値10～15mg/dL/月、 $HbA_{1c}$ 0.4～0.5%/月)程度が血糖コントロール基準のひとつとして提唱されている。

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

長期間放置された糖尿病患者では、インスリン治療開始後、一過性にしびれ等の神経症状がみられることがある。高血糖状態(治療前  $HbA_{1c}=14\pm 3\%$  平均)による体重減少や既に神経障害を有する患者では、入院により急激な血糖コントロールを行うと(インスリン治療例が多く、 $HbA_{1c}$ 低下率は月平均2.6%)、1～12週間(平均2カ月)後に、痛みやしびれが急性発症し、症状が遷延することがある。

(8) 他のインスリン製剤から本剤への変更により、インスリン用量の変更が必要になる可能性がある。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数カ月間必要になることがある。

(解説)

インスリン製剤には、濃度、効果発現時間や持続時間、剤形の異なるいろいろな種類のものがあり、製剤の変更により用量を調節する必要が生じることがある。製剤の切り替え当初は注意深く観察を行うこと。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

### (2) 併用注意とその理由

(1) 血糖降下作用を増強する薬剤	
1) 臨床症状 血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある(「副作用」の項参照)。	
2) 措置方法 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること(「副作用」の項参照)。	
3) 薬剤名等・機序	
薬剤名等	機 序
ビグアナイド系薬剤 メホルミン塩酸塩 ブホルミン塩酸塩	糖新生抑制、腸管からの糖吸収抑制、末梢組織の糖利用の促進等による血糖降下作用を有する。
スルホニルウレア系薬剤 トルブタミド	インスリン分泌促進作用による血糖降下作用を有する。
スルホニルアミド系薬剤 グリブゾール	
速効型インスリン分泌促進剤 ナテグリニド等	
$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース等	腸管からの糖吸収を遅延させ、食後の血糖上昇を抑制する。
インスリン抵抗性改善剤 ピオグリタゾン	インスリン抵抗性を改善することにより、本剤の作用を増強する。

(解説)

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

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

(解説)

うつ病患者6名、スルホニルウレア系薬剤(SU剤)で治療中の糖尿病患者5名にMAO阻害剤を投与したところ、インスリン感受性を亢進させたとの報告がある<sup>19)</sup>。

薬剤名等	機 序
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩等	機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。

(解説)

ノルトリプチリンとクロルプロパミドとの併用及びドキセピンとトラザミドの併用による低血糖の発現が報告されている<sup>20)</sup>。またイミプラミン単独での低血糖の発現も報告されている<sup>21)</sup>。

薬剤名等	機 序
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド	糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。

(解説)

大量のサリチル酸系製剤投与では、その血糖降下作用によりインスリンの作用が増強される可能性がある。一般的な鎮痛目的での少量のサリチル酸系製剤投与ではインスリン作用に与える影響は軽微だと考えられるが、経静脈的に多量に投与する場合は血糖値に対する注意が必要である<sup>22)</sup>。

薬剤名等	機 序
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物	インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。

(解説)

インスリン及びカルブタミド投与中の糖尿病患者にシクロホスファミドを投与したところ急激な低血糖がみられたとの報告がある<sup>23)</sup>。

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

(解説)

低血糖では頻脈、動悸、発汗、不安、低体温、飢餓感、振戦、収縮期血圧上昇、拡張期血圧低下等の症状が出現するが、β-遮断剤はこれらの随伴症状を隠蔽することがある。例えばプロプラノロールはこのうち頻脈、動悸の発現を抑制する。β<sub>1</sub>選択性、非選択性に関わらずβ-遮断剤は発汗をむしろ増強するとの報告もある一方、振戦、飢餓感、不安等の症状には影響しないといわれている。β-遮断剤により血糖の回復が遅れ、低血糖が遷延したとの報告が多くみられる。また低血糖で出現する反応性高血圧の程度もβ-遮断剤服用患者では増強され、この作用は非選択性β-遮断剤の方がβ<sub>1</sub>-選択性β-遮断剤より強いとされている<sup>22)</sup>。

薬剤名等	機 序
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	機序不明

(解説)

動物実験(ラット)において、高用量のワルファリンは血漿グルコース及びインスリン濃度をわずかに上昇させたが、膵β細胞からのインスリン分泌に対する直接作用ははっきりと認められなかったとの報告がある<sup>24)</sup>。

薬剤名等	機 序
クロラムフェニコール	機序不明

(解説)

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

薬剤名等	機 序
グアネチジン硫酸塩	インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。

(解説)

成人発症型糖尿病患者3名にグアネチジン50～90mg/日を5～14日間連続投与し、ブドウ糖負荷試験を行ったところ、全例で耐糖能に有意な改善がみられた<sup>25)</sup>、甲状腺中毒症患者9名にグアネチジンを6～13日間で漸増し、最大80～180mg/日投与しブドウ糖負荷試験を行ったところ全例に耐糖能の改善がみられた<sup>26)</sup>などの報告がある。

薬剤名等	機 序
ベザフィブラート	インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。

(解説)

ベザフィブラートとインスリンの併用により、低血糖症状が発現する可能性がある<sup>27)</sup>。

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

(解説)

SU剤はサルファ剤が血糖値を下げることから誘導された薬剤である。ST合剤(スルファメトキサゾールとトリメトプリムの配合剤)による低血糖の発現が報告されており<sup>28)</sup>、サルファ剤が低血糖を起こす機序はSU剤と同様に膵インスリン分泌を増加するためと考えられている。低血糖を起こすリスクとして、腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が挙げられるとの報告があり<sup>28)</sup>、サルファ剤の使用上の注意にも化学構造の類似しているSU剤との併用によりこれらの血糖降下作用を増強する旨の記載がある。

薬剤名等	機 序
シベンゾリンコハク酸塩 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。

(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<sup>+</sup>チャンネルをブロックし、インスリン分泌を促進することが認められている<sup>29)</sup>。特に高齢者や腎機能の低下した患者では、これらの抗不整脈薬が体内に蓄積し、低血糖を助長するとの報告がある<sup>30)31)</sup>。

(2) 血糖降下作用を減弱する薬剤

1) 臨床症状

血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある(「重要な基本的注意」の項参照)。

2) 措置方法

併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。

3) 薬剤名等・機序

薬剤名等	機 序
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド シクロペンチアジド	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。

(解説)

高血圧を合併している糖尿病患者にチアジド系利尿剤を投与すると低カリウム血症を起こし、インスリン分泌が低下することが報告されている<sup>32)</sup>。これらチアジド系利尿剤の影響は軽症からインスリン治療患者までみられることから、チアジド系利尿剤の使用時、原因不明の血糖コントロール不良になった場合は特に低カリウム血症の有無を評価し、カリウムの補充又はカリウム保持作用のあるアルドステロン拮抗薬の併用等を考慮すること。

薬剤名等	機 序
副腎皮質ステロイド プレドニゾロン トリアムシノロン	糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
ACTH テトラコサクチド酢酸塩	副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。

(解説)

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

薬剤名等	機 序
アドレナリン	糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。

(解説)

アドレナリンは末梢でのグルコースの取り込み抑制、肝での糖新生を促進し、血糖値を上昇させると考えられている。また、インスリン分泌抑制作用も考えられる<sup>33)</sup>。

薬剤名等	機 序
グルカゴン	糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。

(解説)

血糖ホメオスタシスに関わるインスリン拮抗ホルモンのひとつである。

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

(解説)

血糖ホメオスタシスに関わるインスリン拮抗ホルモンのひとつである。甲状腺機能亢進症患者では、比較的高率に耐糖能異常が認められる。また健康な人への甲状腺ホルモン投与は肝での糖新生を増加させ<sup>34)</sup>、インスリン非依存型糖尿病患者における肝の糖新生も甲状腺ホルモン投与によって増加し、インスリンによる糖新生抑制作用は減弱する<sup>35)</sup>などの報告がある。

薬剤名等	機 序
成長ホルモン ソマトロピン	抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。

(解説)

血糖ホメオスタシスに関わるインスリン拮抗ホルモンのひとつである。

薬剤名等	機 序
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン	末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬	

(解説)

卵胞ホルモンは耐糖能を低下させるといわれている。

薬剤名等	機 序
ニコチン酸	末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。

(解説)

ニコチン酸は末梢インスリン感受性を低下させるため、耐糖能障害を起こすといわれている。健康な人ではインスリン分泌が増加するため耐糖能障害にまでは至らないが、 $\beta$ 細胞の予備能が低下している患者や既に糖尿病である患者では、著明な高血糖と耐糖能の悪化を起こすといわれている<sup>36)</sup>。

薬剤名等	機 序
濃グリセリン	代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。

(解説)

糖尿病患者にグリセロールを投与したところ、高血糖を発現したとの報告がある<sup>37)</sup>。

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

(解説)

フェニルプロパノールアミンは直接型交感神経興奮剤で、局所血管収縮作用( $\alpha_1$ 作用)を有し、鼻充血、結膜充血の除去に用いられる。フェニルプロパノールアミン系薬剤のひとつであるアドレナリンは糖新生の促進、糖利用の抑制、 $\alpha$ -アドレナリン系を介してのインスリン分泌抑制によると思われる血糖上昇作用を有する<sup>33)</sup>。

薬剤名等	機 序
イソニアジド	炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。

(解説)

糖尿病を合併する結核患者にイソニアジド5mg/kgを投与したところ、インスリン投与量が増加し、イソニアジド投与前、併用3日、6日後の空腹時血糖値の平均はそれぞれ255mg/dL、357mg/dL、307mg/dLと上昇していたとの報告がある<sup>38)</sup>。

薬剤名等	機 序
ダナゾール	インスリン抵抗性を増強するおそれがある。

(解説)

患者6名にダナゾールを3カ月間投与したところ、慢性のグルカゴン過剰状態となり、末梢及び肝でのインスリン作用が減弱し、インスリン分泌が増加した<sup>39)</sup>、ダナゾールはグルコースに対する膵臓からのインスリンやグルカゴン分泌の感受性を増大させることから、インスリンやグルカゴンの過剰分泌を起こし、受容体のダウンレギュレーションによりダナゾール誘発性インスリン/グルカゴン抵抗性が起こる<sup>40)</sup>などの報告がある。

薬剤名等	機 序
フェニトイン	インスリン分泌抑制作用を有する。

(解説)

フェニトインの使用により高血糖や糖尿病性ケトアシドーシスを起こした症例が報告されている<sup>41)42)</sup>。*in vivo*の実験結果から膵 $\beta$ 細胞におけるカルシウムの透過性を低下させ、これがインスリン分泌の低下を起こすものと考えられている<sup>43)</sup>。

(3) 血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤	
1) 臨床症状 血糖降下作用の増強による低血糖症状(「副作用」の項参照)、又は減弱による高血糖症状(「重要な基本的注意」の項参照)があらわれることがある。	
2) 措置方法 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること(「副作用」の項参照)。	
3) 薬剤名等・機序	
薬剤名等	機序
蛋白同化ステロイド メスタノロン	機序不明

(解説)

一部の糖尿病患者は蛋白同化ステロイド剤のみで血糖降下を起こすことがある<sup>33)</sup>。また蛋白同化ステロイド剤は経口血糖降下剤の代謝を抑制する可能性があるといわれている<sup>33)</sup>。フェニルプロピオン酸ナンドロロン25mg/週を筋注されている20名とデカン酸ナンドロロン50mgを週3回筋注されている34名の糖尿病患者ではインスリン投与量を平均36%(平均11.7単位、4~56単位)減量しなければならなかったとの報告がある<sup>44)</sup>。

薬剤名等	機序
オクトレオチド	インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。

(解説)

グリベンクラミドでコントロールされている糖尿病患者において、オクトレオチド投与前後で75gOGTTを施行したところ、オクトレオチド投与時には血糖値が高く、インスリンレベルは低くなったとの報告がある<sup>45)</sup>。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

国内で実施した臨床試験において、総症例360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200例1520件(発現症例率55.6%)認められた。このうち主なものは低血糖で、189例1461件(発現症例率52.5%)であった。

### (2) 重大な副作用と初期症状

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

なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、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うまま、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。

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、全身の発疹等)、**血管神経性浮腫**(頻度不明)があらわれることあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

	副作用発現頻度	
	頻度不明	0.1～5%未満
過 敏 症	アレルギー、蕁麻疹、そう痒感、血圧降下	発疹
肝 臓		肝機能障害
消 化 器	食欲不振、嘔吐	嘔気、腹痛
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	疼痛、発赤、腫脹、硬結、発疹	そう痒感、リポディストロフィー(皮下脂肪の萎縮・肥厚等)
呼 吸 器 系		呼吸困難
血 液		血小板減少
そ の 他	発熱、浮腫	倦怠感、めまい、空腹感、多汗、振戦、頭痛

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

ノボラピッド®30ミックス注の国内臨床試験結果(承認時)

調査症例数		360	
副作用発現症例数		200	
副作用発現症例率(%)		55.6	
副作用発現件数		1520	
副作用の種類		例数(%)	件数
皮膚・皮膚付属器障害	発疹	1(0.3)	1
	角質増殖(症) (過角化)	1(0.3)	1
筋・骨格系障害	関節痛	1(0.3)	1
中枢・末梢神経障害	振戦	2(0.6)	5
	めまい	3(0.8)	3
	腓腸筋痙直	1(0.3)	1
自律神経系障害	食欲亢進	2(0.6)	6
	動悸	1(0.3)	1
	発汗	1(0.3)	1
視覚障害	黄斑部異常	1(0.3)	1
消化管障害	嘔気	2(0.6)	2
	歯肉出血	1(0.3)	1
肝臓・胆管系障害	肝機能異常	1(0.3)	1
代謝・栄養障害	血清コレステロール上昇	1(0.3)	1
	脂肪ジストロフィー	1(0.3)	1
	低血糖 <sup>注)</sup>	12(3.3)	16
	尿糖陽性	1(0.3)	1
	血清遊離脂肪酸上昇	1(0.3)	1
白血球・網内系障害	好酸球増多(症)	1(0.3)	1
血小板・出血凝血障害	血小板減少(症)	2(0.6)	2
一般的全身障害	頭痛	5(1.4)	20
	多汗	1(0.3)	1
	倦怠(感)	1(0.3)	3
	下肢痛	1(0.3)	2
二次用語	転倒	1(0.3)	1
低血糖症状	低血糖 <sup>注)</sup>	180(50.0)	1445

注)低血糖:症例数は合計189例である(代謝・栄養障害の低血糖12例と低血糖症状の低血糖180例の合計。そのうち3例が重複している)。件数は合計1461件である(代謝・栄養障害の低血糖16件と低血糖症状の低血糖1445件の合計)。

< 参考 >

ノボラピッド<sup>®</sup>注の国内臨床試験結果(承認時)

調査症例数		178	
副作用発現症例数		78	
副作用発現症例率(%)		43.8	
副作用発現件数		573	
副作用の種類		例数(%)	件数
中枢・末梢神経障害	めまい	2(1.1)	2
視覚障害	網膜障害	1(0.6)	1
消化管障害	嘔気	1(0.6)	1
	腹痛	2(1.1)	2
	胸やけ	1(0.6)	1
代謝・栄養障害	口渇	1(0.6)	1
	ケトーシス	1(0.6)	1
	尿糖	1(0.6)	1
	血清コレステロール上昇	1(0.6)	1
呼吸器系障害	呼吸困難	1(0.6)	1
一般的全身障害	倦怠(感)	1(0.6)	1
適用部位障害	注射部反応	1(0.6)	1
低血糖症状	低血糖	61(34.3)	417
	昏迷	1(0.6)	2
	視野欠損	1(0.6)	2
	食欲亢進	2(1.1)	40
	心悸亢進	1(0.6)	7
	振戦	4(2.2)	17
	舌麻痺	1(0.6)	3
	多汗	7(3.9)	27
	倦怠(感)	6(3.4)	38
	めまい	1(0.6)	5
	低血糖性昏睡	1(0.6)	1

(5) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

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

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

9. 高齢者への投与

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

(解説)

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

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

本剤の妊婦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。

(解説)

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

## 11. 小児等への投与

本剤の小児に対する安全性は確立していない。  
成長及び活動性に応じてインスリンの必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。

(解説)

思春期は性ホルモン、成長ホルモン等のインスリン拮抗ホルモンの急激な増加が認められる時期であり、生理的にインスリン必要性が高まる状態にある。また成長発育につれて摂取カロリーも増加することから、思春期の進行につれてインスリン必要性が高まる。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

特になし

## 13. 過量投与

(1) 徴候・症状

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

(2) 処置

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

## 14. 適用上の注意

ノボラピッド®30ミックス注 ペンフィル®

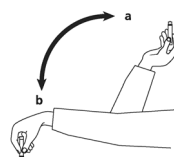
\* (1) 投与时

1) 本剤は懸濁製剤であるので、次の手順で十分に混和し均一にした後、使用すること。

図1



図2



・新しいインスリンカートリッジを使用する場合は、専用のインスリンペン型注入器に取り付ける前に、カートリッジを室温に戻し、図1のようにカートリッジを手のひらにはさんで往復10回以上水平に転がす。次に図2のようにカートリッジ内のガラス球が両端まで上下するように、往復10回以上振ること。液が均一に白く濁るまで、上記の懸濁操作を繰り返し行うこと。

・2回目以降は、カートリッジを取り付けた専用のインスリンペン型注入器を、投与前ごとに図2のように、カートリッジ内のガラス球が両端まで上下するように、往復10回以上液が均一に白く濁るまで振ること。上記操作で不十分な場合は、図1と図2の懸濁操作を繰り返し行うこと。

2) 本剤は専用のインスリンペン型注入器、また、JIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いて使用すること。

[本剤はA型専用注射針との適合性の確認をペンニードルで行っている。]

3) 本剤とA型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。

(2) 保存時

使用中は冷蔵庫に入れず、室温に保管し、4週間以内に使用すること。

→6ページ 参照

使用開始後の使用期間は、ノボラピッド®注 ペンフィル®の使用時安定性試験結果も考慮し設定した。

<参考>ノボラピッド®注 ペンフィル®の使用時安定性試験

使用時を想定し、製品に対して保存期間中、一定の時間毎に針刺しと手動による上下振盪を行ったもの(検体)、及びこれらの操作を行わなかったもの(対照試料)について、表に示す条件で保存し、化学分析(定量、類縁物質、保存剤含量等)及び米国及び欧州薬局方の防腐剤の保存効力試験を行った。試験結果を以下に示す。

製 剤	保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結 果
ノボラピッド®注 ペンフィル®	30±2℃、遮光	28日	密封容器	化学分析	検体は対照試料と同等であり安定であった。
				防腐剤の 保存効力	適合

(3) 投与経路

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

(4) 投与部位

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

(5) その他

- 1) 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。
- 2) 本剤の使用にあたっては、必ず専用のインスリンペン型注入器の使用説明書を読むこと。
- 3) 十分混和しても、インスリンカートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられることがある。また、使用中に液が変色することがある。これらのような場合は使用しないこと。
- 4) インスリンカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。
- 5) 1本のインスリンカートリッジを複数の患者に使用しないこと。

ノボラピッド®30ミックス注 フレックスペン®

\* (1) 投与時

- 1) 本剤は懸濁製剤であるので、次の手順で十分に混和し均一にした後、使用すること。

図1

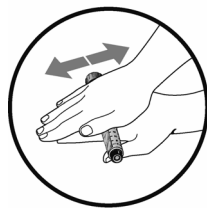
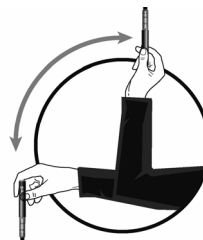


図2



- ・新しいフレックスペンをを使用する場合は、フレックスペンを室温に戻し、図1のようにフレックスペンを手のひらにはさんで往復10回以上水平に転がす。次に図2のようにインスリンカートリッジ内のガラス球が両端まで上下するように、往復10回以上振ること。液が均一に白く濁るまで、上記の懸濁操作を繰り返し行うこと。
- ・2回目以降は、投与前ごとに図2のように、インスリンカートリッジ内のガラス球が両端まで上下するように、往復10回以上液が均一に白く濁るまで振ること。上記操作で不十分な場合は、図1と図2の懸濁操作を繰り返し行うこと。

(2) 保存時

使用中は冷蔵庫に入れず、室温に保管し、4週間以内に使用すること。

→6ページ 参照

使用開始後の使用期間は、ノボラピッド®注 ペンフィル®の使用時安定性試験結果も考慮し設定した。

(参考) ノボラピッド®注 ペンフィル®の使用時安定性試験

→33ページ 参照

(3) 投与経路

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

(4) 投与部位

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

(5) その他

- 1) 本剤の使用にあたっては、必ず添付の使用説明書を読むこと。
- 2) 本剤はJIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いて使用すること。  
[本剤はA型専用注射針との適合性の確認をペンニードルで行っている。]
- 3) 本剤とA型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。
- 4) インスリンカートリッジにインスリン製剤を補充してはならない。
- 5) 十分混和しても、インスリンカートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられることがある。また、使用中に液が変色することがある。これらのような場合は使用しないこと。
- 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を複数の患者に使用しないこと。

## 15. その他の注意

インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起りやすいとの報告がある<sup>46)</sup>。

(解説)

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

## 16. その他

該当しない

## 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」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

<参考>

インスリン アスパルトの一般薬理試験結果

試験項目	試験方法又は測定項目	動物種	適用経路	投与量又は処理濃度	結果	
一般症状および行動	Irwin test	マウス	静脈内	1, 10, 100 (U/kg)	100U/kg群で自発運動量の軽度低下が認められた。	
中枢神経系	自発運動量	運動量測定器	ラット	静脈内	1, 10, 100 (U/kg)	影響なし
	協調運動	回転棒法	マウス	静脈内	1, 10, 100 (U/kg)	影響なし
	麻酔作用	ヘキソバルビタール誘発睡眠	マウス	静脈内	1, 10, 100 (U/kg)	10及び100U/kg群で睡眠時間の延長が認められた。
		エタノール誘発睡眠	マウス	静脈内	1, 10, 100 (U/kg)	全群において睡眠時間の延長傾向及び死亡率の上昇が認められた。
	抗痙攣作用	ペンチレンテトラゾール誘発痙攣	マウス	静脈内	1, 10, 100 (U/kg)	影響なし
	痙攣協力作用	ペンチレンテトラゾール誘発痙攣	マウス	静脈内	1, 10, 100 (U/kg)	影響なし
	鎮痛作用	酢酸Writhing法	マウス	静脈内	1, 10, 100 (U/kg)	影響なし
	体温	直腸温	マウス	静脈内	1, 10, 100 (U/kg)	影響なし
自律神経系	摘出回腸	インスリン アスパルト単独	モルモット	in vitro	3.6, 36, 360 (mU/mL)	影響なし
		アセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン、塩化バリウムによる収縮			影響なし	
呼吸・循環器系	血圧、心拍数、心電図、呼吸深度、呼吸数(麻酔下)	ラット	静脈内	1, 10, 100 (U/kg)	影響なし	
	血圧、心拍数、心電図、呼吸量、呼吸数、血液ガス、両側総頸動脈閉塞及びノルアドレナリン投与に対する応答(麻酔下)	ネコ	静脈内	0.4, 1.0, 4.0 (U/kg)	影響なし	
	血圧、肺動脈圧、肺動脈抵抗、中心静脈圧、心拍数、心拍出量、心電図、頸動脈血流量、頸動脈抵抗、血液ガス(麻酔下)	ブタ	静脈内	0.4, 1.0, 4.0 (U/kg)	1.0U/kg群で心拍数の軽度減少、4.0U/kg群で、血圧の軽度低下が認められた。	

消化器系	腸管内輸送能	炭末輸送	マウス	静脈内	1, 10, 100 (U/kg)	影響なし
水及び電解質代謝		尿量、尿中Na <sup>+</sup> 、K <sup>+</sup> 、Cl <sup>-</sup> 、総たん白量、クレアチニン、pH、尿比重、潜血	ラット	静脈内	1, 10, 100 (U/kg)	10及び100U/kg群で、総たん白及びクレアチニン排泄量増加、100U/kg群でNa <sup>+</sup> 、Cl <sup>-</sup> 排泄量増加及び投与後4、5、及び24時間に尿量の増加が認められた。

#### (4) その他の薬理試験

「(3) 安全性薬理試験」参照

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

動物種	薬剤	投与経路	概略の致死量(単位/kg)
ラット(SD系)	ノボラピッド®30ミックス注	皮下	>2000
	ノボラピッド®30ミックス注 強制劣化品	皮下	>2000

### (2) 反復投与毒性試験

<参考>

インスリン アスパルトの試験結果

動物種	投与期間	投与経路	投与量(単位/kg/日)	無毒性量(単位/kg/日)	
				雄	雌
ラット(SD系)	4週間	皮下	10,50,200	50	200
イヌ(ビーグル)	4週間	皮下	0.5,1.0,2.0	2.0	2.0
ラット(Wister系)	3ヵ月間	皮下	12.5,50,200	<12.5	12.5
イヌ(ビーグル)	3ヵ月間	皮下	1.0,4.0	4.0	1.0
ラット(SD系)	52週間	皮下	10,50,200	<10	<10
イヌ(ビーグル)	52週間	皮下	0.5,1.0,2.0	1.0	2.0

ラット52週間反復投与毒性試験では、全ての投与群でインスリン アスパルトの薬理作用による低血糖が原因の死亡例が認められた。その他に体重増加量、摂餌量、飲水量の増加、カウンターレギュレーションによる血中グルコースの上昇、尿量の増加、精細管の変化が観察されたが、いずれも対照群(ヒトインスリン)でも認められた変化であり、薬理作用である低血糖に起因するものと考えられた。また、高用量の雌に乳腺腫瘍発生率のわずかな増加が認められたが、対照群(ヒトインスリン)と比較して統計学的に有意な差は認められなかった。乳腺腫瘍については試験動物であるSD系ラットにおいて自然発生することが知られており、インスリン アスパルト投与に起因する特異的な腫瘍の発生は認められなかった。

イヌ52週間反復投与毒性試験では、インスリン アスパルトの薬理作用に起因する低血糖症状以外に特記すべき毒性所見は認められなかった。

### (3) 生殖発生毒性試験

<参考>

インスリン アスパルトの試験結果

試験項目	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (単位/kg/日)	無毒性量(単位/kg/日)	
					親動物	胎児
受胎能及び胚・胎児発生	ラット (SD系)	雄: 交配前4週間、 交配期間中、 雌動物屠殺終了まで 雌: 交配前2週間 ～妊娠15日	皮下	10,50,200	一般毒性 雄、雌: 50 生殖能 雄、雌: 200	<10
胚・胎児発生	ウサギ (New Zealand White)	妊娠6～18日	皮下	1,3,10	一般毒性: 3 生殖能: 3	10
出生前及び出生後の発生ならびに母動物の機能	ラット (SD系)	妊娠6～分娩後21日	皮下	10,50,200	一般毒性: 10 生殖能: 200	200

### (4) その他の特殊毒性

局所刺激性試験

ブタ背部にノボラピッド®30ミックス注、中間型混合ヒトインスリン製剤(速効型: 中間型=3.7)及びNPHヒトインスリン製剤を20単位/200 µL/siteの用量で単回皮下投与し、投与2日後、5日後及び21日後に投与部位を採取し、組織学的検査を行った。その結果、投与部位に細胞浸潤などの組織反応がみられたが、比較検討したヒトインスリンと同等であった。

抗原性試験

ウサギにノボラピッド®30ミックス注、ノボラピッド®30ミックス注強制劣化品、ブタインスリン製剤又はウシインスリン製剤とフロイント不完全アジュバントとの混合物20単位/mLを1mLの投与量で週2回、14週間、計28回投与し、投与前並びに投与開始15日後及びそれ以降14日後に採血し、放射性ヨードで標識したインスリン アスパルトをトレーサーとし得られた血清中の抗体との結合率をRIA法で測定した。その結果、ノボラピッド®30ミックス注の抗原性は、ウシインスリン製剤より低く、ブタインスリン製剤より高い傾向が認められたが統計学的に有意な差は認められず、インスリン アスパルトのアミノ酸配列がウサギインスリンよりヒトインスリンとの相同性が高いことを考慮すると、ノボラピッド®30ミックス注のヒトにおける抗原性はウシインスリン製剤及びブタインスリン製剤を超える可能性は低いと推察された。

遺伝毒性試験

<参考>

インスリン アスパルトの試験結果

細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞(L5178Y)を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験及び不定期DNA合成試験結果は陰性であった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤 : 劇薬、処方せん医薬品 : 注意－医師等の処方せんにより使用すること  
有効成分: 劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

製 剤	使用期限
ノボラピッド®30ミックス注 フレックスペン®	製造後24カ月(外箱及び本体に表示の使用期限内に使用すること)
ノボラピッド®30ミックス注 ペンフィル®	製造後24カ月(外箱及びカートリッジに表示の使用期限内に使用すること)

### 3. 貯法・保存条件

凍結を避け、2～8℃に遮光して保存する。

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

- (1) 薬局での取り扱いについて
- (2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)  
次ページに「患者用注意文書」を示す。

(以下にノボラピッド®30ミックス注 フレックスペン®の「患者用注意文書」を示す。)

## 大切な注意です 使用説明書も併せて必ずお読みください

### ノボラピッド®30ミックス注 フレックスペン®を注射される方へ

◎危険な低血糖を起こすことがあります。

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

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

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

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

#### 1. 指定されたインスリン製剤をご使用ください

インスリン製剤には効果のあらわれる速さや持続時間の違ったいろいろの種類があります。あなたの症状に応じて最も適した製剤が処方されています。

自分の使っている製剤の名前と自分に必要な量は何単位とはっきり覚えておいてください。主治医の指示なしに他の種類の製剤を使用してはいけません。

注射前に、必ずインスリンの種類を確認してください。

#### 2. 保存方法

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

使用中の本剤は冷蔵庫に入れないで、室温で保管し、4週間以内に使用してください。

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

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

#### 3. 正しい注射方法

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

(2) 必ず使用説明書をよくお読みください。

(3) 注射針は必ず毎回新しいものに替えてください。

(4) 注射する前には手指を石けんでよく洗ってください。

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

(6) 注射するときにはあらかじめ、中身を均一に白く濁るまで懸濁してからご使用ください。

(使用説明書「①インスリン製剤の確認と懸濁」をご参照ください。)

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

#### 4. 低血糖症について

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

##### (1) 低血糖症とは

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

##### (2) 低血糖症の予防には

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

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

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

##### (3) 低血糖症が起こったら

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

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

2) 十分注意していても、ときには意識を失うような強い低血糖症が起こることがあります。いつ、どこで

起こるかわかりませんから、糖尿病であることを示す患者カードを身につけておく必要があります。

- 3) 低血糖症を起こした場合は、必ず主治医に報告してください。
  - 4) まれに血管内に針が入ることがありますが、実際に静脈内に注射されるのはごくまれです。血管内に注射すると吸収が速くなり、低血糖症が早い時期に起こることがありますのでいつも十分に注意してください。
- (4) 高所作業や自動車の運転等危険を伴う作業に従事しているときに低血糖症を起こすと事故につながります。特に注意してください。

## 5. その他の注意事項

### (1) アレルギー症状

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

### (2) 感染症

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

### (3) 皮下脂肪の変化

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

(4) 本剤を十分に混ぜた後、インスリンカートリッジの内壁に付着物が見られたり、液中に塊や薄片が見られる場合は使用しないでください。

(5) 使用中に液が変色した場合は使用しないでください。

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

(7) 1本のフレックスペンを他の人と共用しないでください。

\* (以下にノボラピッド®30ミックス注 ペンフィル®の「患者用注意文書」を示す。)

## 大切な注意です

ご使用になるインスリンペン型注入器の使用説明書も併せて必ずお読みください

### ノボラピッド®30ミックス注 カートリッジを注射される方へ

◎危険な低血糖を起こすことがあります。

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

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

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

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

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

弊社のインスリンカートリッジには、専用のインスリンペン型注入器(ノボペン4、ノボペン300、ノボペン300デミ)をご使用ください。またJIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いてご使用ください。本剤とA型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、医療従事者の指導に従い、新しい注射針に取り替える等の処置を行ってください。[本剤はA型専用注射針との適合性の確認をペンニードルで行っています。]

#### 2. 指定されたインスリン製剤をご使用ください。

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

#### 3. 保存方法

- (1) 未使用の本剤は、冷蔵庫内に食物等とは区別して外箱等に入れたまま、清潔に保存してください。しかし凍らせてはいけません(フリーザーの中、冷蔵庫内の冷風が直接あたるような場所には置かないでください)。凍らせた場合は使用しないでください。なお、旅行等に際して短期間ならば室温に置いておいてもさつかえありません。使用中の本剤は冷蔵庫に入れず、室温で保管し、4週間以内に使用してください。
- (2) 本剤は遮光して保存してください。直射日光のあたるところ、自動車内等の高温になるおそれのあるところには置かないでください。
- (3) 外箱及びインスリンカートリッジに表示してある使用期限を過ぎたものは使用しないでください。

#### 4. 正しい注射方法

- (1) 注射時刻、注射手技等の方法については、主治医の指導をよく受け、正しく注射してください。
- (2) ご使用になるインスリンペン型注入器の使用説明書をよくお読みください。

(3) 注射後は必ず注射針をはずしてください。

注射針は毎回新しいものを、必ず注射直前に取り付けてください。針を付けたままにすると、液漏れや針詰まりにより正常に注射できないおそれがあります。また、薬剤の濃度変化や感染症の原因となることもあります。

(4) 注射する前には手指を石けんでよく洗ってください。

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

(6) 注射するときにはあらかじめ、中身を均一に白く濁るまで懸濁してからご使用ください。(7.懸濁方法をご参照ください。)

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

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

#### 5. 低血糖症について

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

##### (1) 低血糖症とは

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

## (2) 低血糖症の予防には

- 1) インスリン製剤の種類、量、注射の時刻についての主治医の指導を正しく守ってください。勝手に種類、量、注射の時刻を変えるような自己流のやり方は危険です。
  - 2) 食事をみだりに減らしたり、抜いたりしないよう食事療法はきちんと守ることが大切です。酒の飲みすぎ、激しい運動、下痢等は、低血糖症を起しやすいため注意してください。食事がとれないときは主治医に連絡してその指示を受けてください。
  - 3) 薬の中には、いっしょに使うと低血糖症を起こすものがあります。何か別の薬を使うときには主治医に相談してください。他の医師に何か薬を処方してもらうときには既にインスリンを使用していることを申し出てください。
- ### (3) 低血糖症が起こったら
- 1) 低血糖症になっても軽い場合は糖분을食べると治ります。いつも3～4個の袋入砂糖を携帯し、すぐその場でとることが必要です。がまんしてはいけません。ただし、アカルボース(商品名:グルコバイ)、ボグリボース(商品名:ベイスン)、ミグリトール(商品名:セイブル)を併用している場合には砂糖は不適切です。これらの薬剤は砂糖の消化や吸収を遅らせますので、必ずブドウ糖をとってください。
  - 2) 十分注意していても、ときには意識を失うような強い低血糖症が起こることがあります。いつ、どこで起こるかわかりませんから、糖尿病であることを示す患者カードを身につけておく必要があります。
  - 3) 低血糖症を起こした場合は、必ず主治医に報告してください。
  - 4) まれに血管内に針が入ることがありますが、実際に静脈内に注射されるのはごくまれです。血管内に注射すると吸収が速くなり、低血糖症が早い時期に起こることがありますのでいつも十分に注意してください。
- ### (4) 高所作業や自動車の運転等危険を伴う作業に従事しているときに低血糖症を起こすと事故につながります。特に注意してください。

## 6. その他の注意事項

### (1) アレルギー症状

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

### (2) 感染症

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

### (3) 皮下脂肪の変化

インスリンをいつも同じ部位に注射すると、皮膚がへこんだり逆にふくれたりすることがあります。主治医

の指示通り注射部位をかえてください。

- (4) 本剤を十分に混ぜた後、インスリンカートリッジの内壁に付着物が見られたり、液中に塊や薄片が見られる場合は使用しないでください。
- (5) 使用中に液が変色した場合は使用しないでください。
- (6) インスリンカートリッジにひびが入っている場合は使用しないでください。
- (7) 1本のインスリンカートリッジを他の人と共用しないでください。

## 7. 懸濁方法

**新しい本剤を使用する場合:**インスリンカートリッジを室温に戻し、手のひらにはさんで、往復10回以上水平に転がしてください。(図1)

次に、インスリンカートリッジ内のガラス球が両端まで上下するように、往復10回以上振ってください。(図2)

液が均一に白く濁るまで、上記懸濁操作を繰り返してください。

**2回目以降の注射の場合:**注入器にインスリンカートリッジを装着したまま、インスリンカートリッジ内のガラス球が両端まで上下するように、往復10回以上振ってください。(図2と同様に)

上記操作で不十分な場合は、図1と図2の懸濁操作を繰り返し行ってください。液が均一に白く濁るまで、この懸濁操作を繰り返してください。

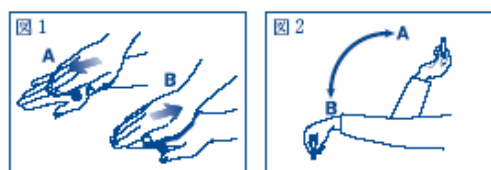


図1、2のA-B間を1往復して1回と数えてください。

## 5. 承認条件等

該当しない

## 6. 包装

製 剤	包 装
ノボラピッド®30ミックス注 フレックスペン®	1筒 3mL(100単位/mL) : 2本、5本
ノボラピッド®30ミックス注 ペンフィル®	1カートリッジ 3mL(100単位/mL) : 2本、5本

## 7. 容器の材質

〈ノボラピッド®30ミックス注 フレックスペン®〉

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

〈ノボラピッド®30ミックス注 ペンフィル®〉

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

## 8. 同一成分・同効薬

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

## 9. 国際誕生年月日

2000年8月1日

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製 剤	製造販売承認年月日	承認番号
ノボラピッド®30ミックス注 フレックスペン®	2007年8月23日 <sup>注)</sup>	21900AMX01196000
ノボラピッド®30ミックス注 ペンフィル®	2008年9月25日 <sup>注)</sup>	22000AMX02126000

旧販売名での製造・輸入承認年月日及び承認番号

製 剤	製造販売承認年月日	承認番号
ノボラピッド®30ミックス注	2007年8月23日	21900AMX01195000

注) 旧製法品の製造販売承認年月日: 2003年8月28日

## 11. 薬価基準収載年月日

製 剤	薬価基準収載年月日
ノボラピッド®30ミックス注 フレックスペン®	2003年 12月 19日
ノボラピッド®30ミックス注 ペンフィル®	2008年 12月 19日

旧販売名での薬価基準収載年月日

製 剤	薬価基準収載年月日
ノボラピッド®30ミックス注	2003年 12月 19日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容  
該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容  
再審査期間中である。

14. 再審査期間  
期間(2009年10月1日まで)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報  
制限はない

16. 各種コード

製 剤	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード	HOT(9桁)番号
ノボラピッド®30ミックス注 フレックスペン®	2492415G2020	620000448	115719201
ノボラピッド®30ミックス注 ペンフィル®	2492415A4038	620008896	115718501

旧販売名での厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

製 剤	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード
ノボラピッド®30ミックス注	2492415A4020

17. 保険給付上の注意  
該当しない

## X I . 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 岩本安彦 ほか : 臨床医薬, 19, 891, 2003
- 2) 第I相臨床試験(健常成人男子における単回投与試験)(社内資料)
- 3) 七里元亮 ほか : 臨床医薬, 19, 881, 2003
- 4) Drejer, K. et al. : Diabetes, 40, 1488, 1991
- 5) Drejer, K. : Diabetes Metab Res Rev, 8, 259, 1992
- 6) Hansen, B.F. et al. : Biochem J, 315, 271, 1996
- 7) 正常ブタにおける血糖降下作用(ヒトインスリン製剤との比較)(社内資料)
- 8) 正常ブタにおける血糖降下作用(速効型画分の比率との関係)(社内資料)
- 9) 生物活性(遊離脂肪細胞アッセイ)(社内資料)
- 10) IR親和性(社内資料)
- 11) IGF-1R親和性(社内資料)
- 12) 細胞分裂誘発能試験(社内資料)
- 13) 浦江明憲 ほか : 臨床医薬, 19, 733, 2003
- 14) 吸収 ブタにおける単回皮下投与(ヒトインスリン製剤との比較)(社内資料)
- 15) 分布 胎盤・胎児移行性(社内資料)
- 16) 排泄 乳汁中移行(社内資料)
- 17) 単回投与組織分布(社内資料)
- 18) 尿及び糞中排泄(社内資料)
- 19) Adnitt, P.I. : Diabetes, 17, 628, 1968
- 20) True, B.L. et al. : Am J Psychiatry, 144, 1220, 1987
- 21) Shrivastava, R.K. et al. : Biol Psychiatry, 18, 1509, 1983
- 22) この薬の多剤併用副作用 : 医歯薬出版
- 23) Stockley, I.H. : Drug Interactions, Blackwell Scientific Publications
- 24) Bailey, C.J. et al. : Gen Pharmacol, 7, 63, 1976
- 25) Gupta, K.K. : BMJ, 3, 679, 1968
- 26) Woeber, K.A. et al. : Lancet, I, 895, 1966
- 27) Zambrana, J.L. et al.: Am J Cardiol, 80, 836, 1997
- 28) Lee, A.J. et al. : Ann Pharmacother, 31, 727, 1997
- 29) Bertrand, G. et al. : Eur J Pharmacol, 214, 159, 1992
- 30) Gachot, B.A. et al. : Lancet, July30, 280, 1988
- 31) Croxson, M.S. et al. : N Z Medical J, 100, 407, 1987
- 32) Conn, J.W. : N Engl J Med, 273, 1135, 1965
- 33) 医薬品相互作用:医薬ジャーナル社
- 34) Karlander, S.G. et al. : J Clin Endocrinol Metab, 68, 780, 1989
- 35) Bratusch-Marrain, P.R. et al. : J Clin Endocrinol Metab, 60, 1063, 1985
- 36) ジョスリン糖尿病学 : 医学書院
- 37) Hurwitz, B.J. et al : Lancet, August 23, 369, 1975
- 38) Luntz, G.R.W.N. et al. : BMJ, February 7, 296, 1953
- 39) Kotzmann, H. et al. : Eur J Clin Invest, 25, 942, 1995
- 40) Bruce, R. et al. : Clinical Science, 82, 211, 1992
- 41) Britton, H.L. et al. : Drug Intell Clin Pharm, 14, 544, 1980
- 42) Carter, B.L. et al. : Am J Hosp Pharm, 38, 1508, 1981
- 43) Pace, C.S. et al. : Diabetes, 28, 1077, 1979
- 44) Houtsmuller, A.J. : Acta Endocrinol, 39 (suppl 63), 154, 1961
- 45) Lee, P.E. et al. : Diabetes Metabolism (Paris), 25, 347, 1999
- 46) Herings, R.M.C. et al. : Lancet, 345, 1195, 1995

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## ⅩⅡ. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

米国の添付文書(2007年7月改訂)

会社名	Novo Nordisk Inc.		発売年	2001年																																			
販売名	NOVOLOG MIX 70/30		剤形規格	Vial, FlexPen																																			
効能・効果	本剤は、糖尿病患者の高血糖のコントロールに適用される。																																						
用法・用量	<p>インスリン混合製剤は、一般に1日2回、朝食前と夕食前に投与し、それぞれの投与で朝食と昼食及び夕食と夜食に必要なインスリンを補う。本剤は、皮下(腹部、大腿あるいは上腕)に投与し、静脈内に投与してはならない。本剤は皮下組織からの吸収が速やかであるため、食事開始後15分以内の投与が可能である。</p> <p>本剤の用法・用量は、患者ごとに異なるため、各患者の糖代謝上の必要性、食事習慣及びその他のライフスタイルの違いを熟知した医療従事者によって決定されなければならない。他のインスリン製剤と同様に、作用持続時間は用量、注射部位、血流、体温及び身体活動量や状態によって変化することがある。</p> <p>表 インスリン製剤の薬力学特性(蓄積した試験成績からの比較)及び推奨される投与時間</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>製剤</th> <th>試験に用いた用量(U/kg)</th> <th>推奨される投与時間(食事までの時間)(分)*</th> <th>最大作用発現時間(投与後の時間)(時間:Mean±SD)</th> <th>投与後4時間までに発現する活性の総活性に対する割合(%:Mean, range)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NovoLog<sup>®</sup></td> <td>0.3</td> <td>10-20</td> <td>2.2 ± 0.98</td> <td>65 ± 11</td> </tr> <tr> <td>Novolin<sup>®</sup> R</td> <td>0.2</td> <td>30</td> <td>3.3</td> <td>60 ± 16</td> </tr> <tr> <td>Novolin<sup>®</sup> 50/50</td> <td>0.5</td> <td>30</td> <td>4.0 ± 0.6</td> <td>54 ± 12</td> </tr> <tr> <td>NovoLog<sup>®</sup> Mix 70/30</td> <td>0.3</td> <td>10-20</td> <td>2.4 ± 0.80</td> <td>45 ± 22</td> </tr> <tr> <td>Novolin<sup>®</sup> 70/30</td> <td>0.3</td> <td>30</td> <td>4.2 ± 0.39</td> <td>25 ± 5</td> </tr> <tr> <td>Novolin<sup>®</sup> N</td> <td>0.3</td> <td>n/a</td> <td>8.0 ± 5.3</td> <td>21 ± 11</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Novolin<sup>®</sup> R及びNovoLog<sup>®</sup>単独あるいは、混合インスリン製剤に適用</p>				製剤	試験に用いた用量(U/kg)	推奨される投与時間(食事までの時間)(分)*	最大作用発現時間(投与後の時間)(時間:Mean±SD)	投与後4時間までに発現する活性の総活性に対する割合(%:Mean, range)	NovoLog <sup>®</sup>	0.3	10-20	2.2 ± 0.98	65 ± 11	Novolin <sup>®</sup> R	0.2	30	3.3	60 ± 16	Novolin <sup>®</sup> 50/50	0.5	30	4.0 ± 0.6	54 ± 12	NovoLog <sup>®</sup> Mix 70/30	0.3	10-20	2.4 ± 0.80	45 ± 22	Novolin <sup>®</sup> 70/30	0.3	30	4.2 ± 0.39	25 ± 5	Novolin <sup>®</sup> N	0.3	n/a	8.0 ± 5.3	21 ± 11
	製剤	試験に用いた用量(U/kg)	推奨される投与時間(食事までの時間)(分)*	最大作用発現時間(投与後の時間)(時間:Mean±SD)	投与後4時間までに発現する活性の総活性に対する割合(%:Mean, range)																																		
	NovoLog <sup>®</sup>	0.3	10-20	2.2 ± 0.98	65 ± 11																																		
	Novolin <sup>®</sup> R	0.2	30	3.3	60 ± 16																																		
	Novolin <sup>®</sup> 50/50	0.5	30	4.0 ± 0.6	54 ± 12																																		
	NovoLog <sup>®</sup> Mix 70/30	0.3	10-20	2.4 ± 0.80	45 ± 22																																		
	Novolin <sup>®</sup> 70/30	0.3	30	4.2 ± 0.39	25 ± 5																																		
Novolin <sup>®</sup> N	0.3	n/a	8.0 ± 5.3	21 ± 11																																			

欧州の添付文書(SPC)(2005年8月改訂)

会社名	Novo Nordisk A/S		発売年	2000年																		
販売名	NovoMix 30		剤形規格	Penfill, FlexPen																		
効能・効果	糖尿病患者の治療																					
用法・用量	<p>本剤は二相性ヒトインスリン製剤よりも作用の発現が速いため、通常は食直前に投与する。また、本剤は必要に応じて食直後に投与することもできる。</p> <p>本剤は大腿部、腹部に皮下注射する。あるいは、臀部又は上腕部(三角筋)に投与してもよい。注射部位は同じ部位の中でローテーションさせること。他のインスリン製剤と同様に、作用時間は用量、注射部位、血流、体温、身体活動の程度によって変化する。本剤において投与部位を変えたときの吸収の影響は検討していない。本剤を静脈内投与してはならない。</p> <p>腎機能障害あるいは肝機能障害によって、インスリン需要量は減少することがある。</p> <p>小児及び18歳未満の青年を対象とした臨床試験は実施されていない。</p> <p>推奨される投与量</p> <p>本剤の投与量は患者ごとに異なり、患者の必要に応じて個々に決定される。</p> <p>2型糖尿病患者では、本剤の単剤療法、あるいはメトホルミンの単独療法で血糖値が適切にコントロールされない場合には、本剤とメトホルミンの併用が可能である。2型糖尿病患者の本剤の推奨開始用量は、朝食時6U、夕食時6Uであるが、夕食時12Uの1日1回投与も可能である。1日1回投与の場合、投与量が30単位に達した時に、投与を2回に分け、投与量の漸増を続けることが通常推奨される。</p> <p>肥満などによりインスリン抵抗性を有する患者では1日の需要量は多く、内因性インスリンの分泌が保持されている患者では需要量が少ないかもしれない。</p> <p>試験結果より、投与量の調節には以下のガイドラインが推奨される。1日2回投与の場合、夕食時投与量の妥当性評価には朝食前血糖値が使用され、朝食時投与量の妥当性評価には夕食前血糖値が使用される。</p> <p>以下に推奨する投与量変更を示す。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">食前血糖値</th> <th>本剤投与調節量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt;4.4 mmol/l</td> <td>&lt;80 mg/dL</td> <td>-2U</td> </tr> <tr> <td>4.4-6.1 mmol/l</td> <td>80-110 mg/dL</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>6.2-7.8 mmol/l</td> <td>111-140 mg/dL</td> <td>+2U</td> </tr> <tr> <td>7.9-10 mmol/l</td> <td>141-180 mg/dL</td> <td>+4U</td> </tr> <tr> <td>&gt; 10 mmol/l</td> <td>&gt;180 mg/dL</td> <td>+6U</td> </tr> </tbody> </table> <p>過去3日間の食前血糖値の最も低い値が使用される。この間に低血糖が生じた場合は投与量を増加しないこと。目標とするHbA1cに達するまで投与量の調節は週に1回実施してよい。</p> <p>1型糖尿病患者では、各患者のインスリン需要量は、通常、0.5~1.0U/kg/日であり、本剤により1日の需要量のすべてあるいは一部分を補うことができる。</p>				食前血糖値		本剤投与調節量	<4.4 mmol/l	<80 mg/dL	-2U	4.4-6.1 mmol/l	80-110 mg/dL	0	6.2-7.8 mmol/l	111-140 mg/dL	+2U	7.9-10 mmol/l	141-180 mg/dL	+4U	> 10 mmol/l	>180 mg/dL	+6U
	食前血糖値		本剤投与調節量																			
	<4.4 mmol/l	<80 mg/dL	-2U																			
	4.4-6.1 mmol/l	80-110 mg/dL	0																			
	6.2-7.8 mmol/l	111-140 mg/dL	+2U																			
	7.9-10 mmol/l	141-180 mg/dL	+4U																			
	> 10 mmol/l	>180 mg/dL	+6U																			

上記を含み、2008年9月現在、世界約75カ国で承認されている。

本邦における効能・効果、用法・用量

効能・効果：インスリン療法が適応となる糖尿病

用法・用量：

製 剤	用法・用量
ノボラピッド® 30ミックス注 フレックスペン®	本剤は、超速効型インスリンアナログと中間型インスリンアナログを3:7の割合で含有する混合製剤である。通常、成人では、初期は1回4～20単位を1日2回、朝食直前と夕食直前に皮下注射する。なお、1日1回投与のときは朝食直前に皮下注射する。 投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、維持量は通常1日4～80単位である。
ノボラピッド® 30ミックス注 ペンフィル®	本剤は、超速効型インスリンアナログと中間型インスリンアナログを3:7の割合で含有する混合製剤である。通常、成人では、初期は1回4～20単位を1日2回、朝食直前と夕食直前に専用のインスリン注入器を用いて皮下注射する。なお、1日1回投与のときは朝食直前に皮下注射する。 投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、維持量は通常1日4～80単位である。

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦への投与に関する情報

#### 妊婦に関する海外情報

米国の添付文書 (2007年7月)	<p>Pregnancy – Teratogenic Effects – Pregnancy Category C</p> <p>Animal reproduction studies have not been conducted with NovoLog Mix 70/30. However, reproductive toxicology and teratology studies have been performed with NovoLog (the rapidacting component of NovoLog Mix 70/30) and regular human insulin in rats and rabbits. In these studies, NovoLog was given to female rats before mating, during mating, and throughout pregnancy, and to rabbits during organogenesis. The effects of NovoLog did not differ from those observed with subcutaneous regular human insulin. NovoLog, like human insulin, caused pre- and post-implantation losses and visceral/skeletal abnormalities in rats at a dose of 200 U/kg/day (approximately 32-times the human subcutaneous dose of 1.0 U/kg/day, based on U/body surface area), and in rabbits at a dose of 10 U/kg/day (approximately three times the human subcutaneous dose of 1.0 U/kg/day, based on U/body surface area). The effects are probably secondary to maternal hypoglycemia at high doses. No significant effects were observed in rats at a dose of 50 U/kg/day and rabbits at a dose of 3 U/kg/day. These doses are approximately 8 times the human subcutaneous dose of 1.0 U/kg/day for rats and equal to the human subcutaneous dose of 1.0 U/kg/day for rabbits based on U/body surface area.</p> <p>It is not known whether NovoLog Mix 70/30 can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproductive capacity. There are no adequate and well-controlled studies of the use of NovoLog Mix 70/30 in pregnant women. NovoLog Mix 70/30 should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.</p>
欧州の添付文書 (SPC) (2005年8月)	<p>4.6 Pregnancy and lactation</p> <p>There is limited clinical experience with NovoMix 30 in pregnancy.</p> <p>Animal reproduction studies have not revealed any differences between insulin aspart and human insulin regarding embryotoxicity or teratogenicity.</p> <p>In general, intensified blood glucose control and monitoring of pregnant women with diabetes are recommended throughout pregnancy and when contemplating pregnancy. Insulin requirements usually fall in the first trimester and increase subsequently during the second and third trimesters. After delivery, insulin requirements return rapidly to pre-pregnancy levels.</p> <p>There are no restrictions on treatment with NovoMix 30 during lactation. Insulin treatment of the breast-feeding mother presents no risk to the baby. However, the NovoMix 30 dosage may need to be adjusted.</p>
オーストラリアの 分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	<p><b>Category B3:</b></p> <p>Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.</p> <p>Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.</p>

本邦における妊婦への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】抜粋 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 本剤の妊婦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。
--

## (2) 小児等への投与に関する情報

### 小児に関する海外情報

米国の添付文書 (2007年7月)	Special populations <i>Children and adolescents</i> —The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of NovoLog Mix 70/30 have not been assessed in children and adolescents less than 18 years of age.
欧州の添付文書(SPC) (2005年8月)	なし

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。

【使用上の注意】抜粋 小児等への投与 本剤の小児に対する安全性は確立していない。 成長及び活動性に応じてインスリンの需要量に変化するので、定期的に検査を行うなどして投与すること。
--

## XIII. 備考

### その他の関連資料

ノボラピッド<sup>®</sup>、NovoRapid<sup>®</sup>、フレックスペン<sup>®</sup>、FlexPen<sup>®</sup>、NovoMix<sup>®</sup>、NovoLog<sup>®</sup>、ノボペン<sup>®</sup>、ペンフィル<sup>®</sup>、Penfill<sup>®</sup>及びペンニードル<sup>®</sup>はNovo Nordisk A/Sの登録商標です。

製造販売元  
ノボ ルティスク ファーマ株式会社  
東京都千代田区丸の内2-1-1  
[www.novonordisk.co.jp](http://www.novonordisk.co.jp)