

承認番号	21900AMX01196000
薬価収載	2003年12月
販売開始	2003年12月

**2009年9月改訂(第8版)
*2009年2月改訂

**劇薬

処方せん医薬品[※]

ノボラピッド® 30ミックス注 フレックスペン®

NovoRapid® 30 Mix FlexPen®

二相性プロタミン結晶性インスリンアナログ水性懸濁注射液

貯法：凍結を避け、2～8℃に遮光して保存する。

使用期限：製造後24ヶ月(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—医師等の処方せん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)

インスリン アスパルト (遺伝子組換え) (溶解インスリンアスパルト： プロタミン結晶性インスリンアスパルト)		300単位 ^{注1)} (3：7)
添加物	酸化亜鉛	58.8μg ^{注2)}
	フェノール	4.50mg
	m-クレゾール	5.16mg
	濃グリセリン	48.0mg
	プロタミン硫酸塩	1.0mg
	リン酸水素二ナトリウム二水和物	3.75mg
	塩化ナトリウム	2.63mg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
識別 (注入ボタン)	色	ロイヤルブルー
	刻み	
剤形・性状		水性懸濁注射剤 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1～20μm、幅は3μm以下である。
pH		7.20～7.44
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)		0.8～1.1

注1) 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。

注2) 亜鉛含量として

【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、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。

【用法・用量】

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。

〈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、その製剤の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。

【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、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(「5. 高齢者への投与」の項参照)
 - 8) 「3. 相互作用」の(1)、(3)に示す薬剤との併用
- (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)

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。
- (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だ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、口渴、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) 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。
- (6) 肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、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。
- (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。
- (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ヵ月間必要になることがある。

(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(「2. 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 シクロベンチアジド	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。
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。
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 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。
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。
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。
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。

(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(「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。
- 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(「4. 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
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。

3. 相互作用

[併用注意] 併用に注意すること

(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(「4. 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(「4. 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 メトホルミン塩酸塩 ブホルミン塩酸塩	糖新生抑制、腸管からの糖吸収抑制、末梢組織の糖利用の促進等による血糖降下作用を有する。
スルホニルウレア系薬剤 トルブタミド	インスリン分泌促進作用による血糖降下作用を有する。
スルホニルアミド系薬剤 グリブゾール	
速効型インスリン分泌促進剤 ナテグリニド等	
α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース等	腸管からの糖吸収を遅延させ、食後の血糖上昇を抑制する。
インスリン抵抗性改善剤 ピオグリタゾン	インスリン抵抗性を改善することにより、本剤の作用を増強する。
モノアミン酸化酵素素 (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 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。
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	機序不明
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。
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。
サルファ剤	脾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。

4. 副作用

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。

(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には、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、グルカゴン筋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）があらわれることがあるので、観察を十分にいき、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、痒痒感、血圧低下	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	痒痒感、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

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。

7. 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。成長及び活動性に依り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。

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。

- ・新しいフレックスペンを使用する場合は、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。

図1

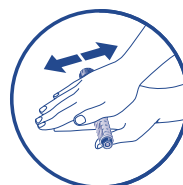
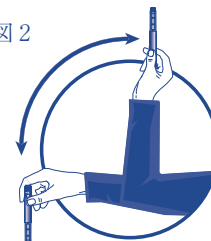


図2



(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。

(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。

10. 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、低血糖が起こりやすいとの報告がある¹⁾。

【薬物動態】

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²⁾

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。

