

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2013年に準拠して作成(一部2018に準拠)

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®50ミックス注 フレックスペン®

ノボラピッド®70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® 50 Mix FlexPen®
NovoRapid® 70 Mix FlexPen®

NovoRapid® 30 Mix Penfill®

剤形	注射剤			
製剤の記載区分	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	ノボラピッド®30ミックス注 フレックスペン®	1筒中300単位 (3mL)		
	ノボラピッド®50ミックス注 フレックスペン®			
	ノボラピッド®70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) (JAN) 洋名：Insulin Aspart (Genetical Recombination) (JAN)			
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	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®50ミックス注 フレックスペン®	2009年9月18日	2010年 4月23日	2010年 4月26日
	ノボラピッド®70ミックス注 フレックスペン®	2009年8月20日	2010年 4月23日	2010年 4月26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) 医療関係者向けホームページ URL http://www.novonordisk.co.jp			

本IFは2020年5月改訂の添付文書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。

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、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IF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方法から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更に合わせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ

(<http://www.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

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2013」(以下、「IF記載要領2013」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2013」は、平成25年10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2013」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2013」においては、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ある。

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料であり、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。

(2013年4月)

目 次

I. 概要に関する項目	5	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	31
1. 開発の経緯	5	1. 警告内容とその理由	31
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	5	2. 禁忌内容とその理由	31
II. 名称に関する項目	6	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	31
1. 販売名	6	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	31
2. 一般名	6	5. 重要な基本的注意とその理由	31
3. 構造式又は示性式	6	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	33
4. 分子式及び分子量	6	7. 相互作用	35
5. 化学名(命名法)	6	8. 副作用	43
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	6	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	47
7. CAS登録番号	6	10. 過量投与	47
III. 有効成分に関する項目	7	11. 適用上の注意	47
1. 物理化学的性質	7	12. その他の注意	49
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	IX. 非臨床試験に関する項目	50
3. 有効成分の確認試験法	7	1. 薬理試験	50
4. 有効成分の定量法	7	2. 毒性試験	51
IV. 製剤に関する項目	8	X. 管理的事項に関する項目	53
1. 剤形	8	1. 規制区分	53
2. 製剤の組成	8	2. 有効期間又は使用期限	53
3. 注射剤の調整法	9	3. 貯法・保存条件	53
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	9	4. 薬剤取扱い上の注意点	53
5. 製剤の各種条件下における安定性	10	5. 承認条件等	54
6. 溶解後の安定性	11	6. 包装	54
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	11	7. 容器の材質	54
8. 生物学的試験法	11	8. 同一成分・同効薬	54
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	11	9. 国際誕生年月日	54
10. 製剤中の有効成分の定量法	11	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	54
11. 力 価	11	11. 薬価基準収載年月日	55
12. 混入する可能性のある夾雑物	12	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	55
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	12	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	55
14. その他	12	14. 再審査期間	55
V. 治療に関する項目	13	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	55
1. 効能又は効果	13	16. 各種コード	55
2. 用法及び用量	13	17. 保険給付上の注意	55
3. 臨床成績	13	XI. 文 献	56
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	23	1. 引用文献	56
2. 薬理作用	23	2. その他の参考文献	57
VII. 薬物動態に関する項目	26	XII. 参考資料	58
1. 血中濃度の推移・測定法	26	1. 主な外国での発売状況	58
2. 薬物速度論的パラメータ	29	2. 海外における臨床支援情報	61
3. 吸 収	29	XIII. 備考	64
4. 分 布	29	その他の関連資料	64
5. 代 謝	30		
6. 排 泄	30		
7. トランスポーターに関する情報	30		
8. 透析等による除去率	30		

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種類の間中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し、ノボラピッド®30ミックス注 ペンフィル®として、同年9月承認された。

2009年2月、塩化ナトリウム濃度の変更とともに、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された。

2009年8月にノボラピッド®70ミックス注が、2009年9月にノボラピッド®50ミックス注が承認され、2010年4月に発売された。

2017年12月、「インスリン アスパルト(遺伝子組換え)」原薬が第十七改正日本薬局方第一追補に記載された。

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。

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®50ミックス注 フレックスペン®
ノボラピッド®70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® 50 Mix FlexPen®
NovoRapid® 70 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
NovoRapid® 50 Mix : NovoRapid® (溶解インスリン アスパルト)を50%含有する
NovoRapid® 70 Mix : NovoRapid® (溶解インスリン アスパルト)を70%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)

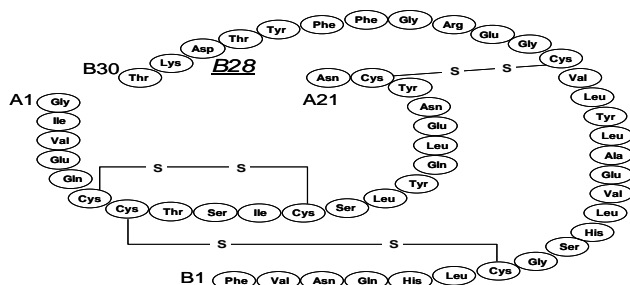
(2) 洋名(命名法)

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)

28^B-L-aspartic acid-insulin (human)

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

ノボラピッド®50ミックス注: NN-X14Mix50, NN2000-Mix50

ノボラピッド®70ミックス注: NN2000-Mix70

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

水又はエタノール(95)にほとんど溶けない。0.01mol/L塩酸試液に溶ける。

(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

日局「インスリン アスパルト(遺伝子組換え)」の確認試験法による。

4. 有効成分の定量法

日局「インスリン アスパルト(遺伝子組換え)」の確認試験法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

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 [®] 50ミックス注 フレックスペン [®] ノボラピッド [®] 70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	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。	

(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 ^{注)}	0.8～1.1	

注) 生理食塩液に対する比

製 剤	ノボラピッド [®] 50ミックス注 フレックスペン [®] ノボラピッド [®] 70ミックス注 フレックスペン [®]
pH	7.10～7.44
浸透圧比 ^{注)}	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: 日局インスリン アスパルト(遺伝子組換え)		3mL中 300単位 ^{注)}
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 [®]	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%
ノボラピッド [®] 50ミックス注 フレックスペン [®]	溶解インスリン アスパルト	50%
	プロタミン結晶性インスリン アスパルト	50%
ノボラピッド [®] 70ミックス注 フレックスペン [®]	溶解インスリン アスパルト	70%
	プロタミン結晶性インスリン アスパルト	30%

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、インスリン ヒト(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 フレックスペン® (1筒中)	ノボラピッド®50ミックス注 フレックスペン® (1筒中)	ノボラピッド®70ミックス注 フレックスペン® (1筒中)
		ノボラピッド®30ミックス注 ペンフィル® (1カートリッジ中)		
安定剤	酸化亜鉛	58.8 ^{注)} μg	58.8 ^{注)} μg	58.8 ^{注)} μg
防腐剤	フェノール	4.50mg	4.50mg	4.50mg
防腐剤	m-クレゾール	5.16mg	5.16mg	5.16mg
等張化剤	濃グリセリン	48.0mg	48mg	48mg
持続化剤	プロタミン硫酸塩	1.0mg	0.69mg	0.41mg
緩衝剤	リン酸水素二ナトリウム 二水和物	3.75mg	3.75mg	3.75mg
安定剤	塩化ナトリウム	2.63mg	3.51mg	3.5mg
pH調節剤	塩酸	適量	適量	適量
pH調節剤	水酸化ナトリウム	適量	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

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 5. 重要な基本的注意のその理由 14. 1. 1 投与時」の項参照

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ヵ月	密封容器	B28isoAsp IAsp ^{注1)} 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。
	ノボラピッド®50ミックス注 ペンフィル® 注2) ノボラピッド®70ミックス注 ペンフィル® 注3)	5±3℃ 遮光	24ヵ月	密封容器	B28isoAsp IAsp ^{注1)} 、デスアミド、IAsp関連不純物及び高分子たん白質でわずかに増加し、溶解インスリン アスパルト含量はわずかに減少したが、すべての項目で規格の範囲内であった。
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ヵ月	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 ^{注1)} が3ヵ月、高分子たん白質及びIAsp関連不純物がそれぞれ12ヵ月、デスアミドは12ヵ月で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。
	ノボラピッド®50ミックス注 ペンフィル® 注2)	25±2℃ 遮光	12ヵ月	密封容器	性状(外観)の試験で、再懸濁後に塊及び沈殿の生成が認められる場合があった。B28isoAsp IAsp ^{注1)} は増加し、3ヵ月で1ロット、6ヵ月で3ロットが規格外となった。高分子たん白質、デスアミド及びIAsp関連不純物は、それぞれ12ヵ月、12ヵ月、6ヵ月で規格外となった。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。
	ノボラピッド®70ミックス注 ペンフィル® 注3)	25±2℃ 遮光	12ヵ月	密封容器	性状(外観)の試験で、再懸濁後に塊及び沈殿の生成が認められる場合があった。B28isoAsp IAsp ^{注1)} は増加し、3ヵ月で規格外となった。高分子たん白質、デスアミド及びIAsp関連不純物は、それぞれ12ヵ月、12ヵ月、6ヵ月で規格外となった。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ヵ月	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 ^{注1)} が1ヵ月、IAsp関連不純物及び高分子たん白質が2ヵ月、デスアミドは2ヵ月で2ロット、3ヵ月では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。
	ノボラピッド®50ミックス注 ペンフィル® 注2)	37±2℃ 遮光	3ヵ月	密封容器	性状(外観)の試験で、再懸濁後に塊及び沈殿の生成が認められる場合があった。B28isoAsp IAsp ^{注1)} は増加し、1ヵ月で規格外となった。IAsp関連不純物は、1ヵ月で2ロット、2ヵ月で3ロット規格外となった。高分子たん白質は2ヵ月で、デスアミドは2ヵ月で規格外となった。含量は減少し、3ヵ月で1ロット規格外となった。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。

試験	製剤	保存条件	保存期間	保存形態	結果
苛酷試験 (続き)	ノボラピッド®70ミックス注 ペンフィル®注3)	37±2℃ 遮光	3ヵ月	密封容器	性状(外観)の試験で、再懸濁後に塊及び沈殿の生成が認められる場合があった。B28isoAsp IAsp ^{注1)} は増加し1ヵ月で規格外となった。IAsp関連不純物は1ヵ月で、高分子たん白質は2ヵ月で規格外となった。デスアミドも増加し、2ヵ月で1ロット、3ヵ月で3ロット規格外となった。 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。

注1) 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ノアスパラギン酸に変化したもの

注2) ノボラピッド®50ミックス注 フレックスペン®のカートリッジ製剤。日本国内では販売していない。

注3) ノボラピッド®70ミックス注 フレックスペン®のカートリッジ製剤。日本国内では販売していない。

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。

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® ノボラピッド®50ミックス注ペンフィル®注1) ノボラピッド®70ミックス注ペンフィル®注2)	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

注1) ノボラピッド®50ミックス注 フレックスペン®のカートリッジ製剤。日本国内では販売していない。

注2) ノボラピッド®70ミックス注 フレックスペン®のカートリッジ製剤。日本国内では販売していない。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

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。

高速液体クロマトグラフ法 試料溶液及び標準溶液のインスリン アスパルトの保持時間は同一である。

10. 製剤中の有効成分の定量法

高速液体クロマトグラフ法

充填剤 : オクタデシルシリル化シリカゲル(5 μ 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. 力価

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、インスリン ヒト(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

デスアミド体等の類縁物質、高分子たん白質(二量体、多量体)

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

「X.管理的事項に関する項目 7.容器の材質」の項参照

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>

2型糖尿病患者においては、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。

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® 50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5:5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® 70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7:3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2～20単位を1日3回毎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、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4～100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。

7. 用法・用量に関連する使用上の注意

- 7.1 本剤は、ヒト二相性インフェン 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。
- 7.2 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。
- 7.3 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。
- 7.4 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

	試験の目的	対象
国内第Ⅰ相 (ANA/DCD/049)	薬物動態及び薬力学的作用の検討	健康成人男子
国内第Ⅱ相 (ANA/DCD/057)	有効性及び安全性の検討	インスリン非依存性糖尿病患者
国内第Ⅲ相 (BIAsp-1353)	有効性及び安全性の検討	2型糖尿病患者
国内臨床薬理 (BIAsp-1356)	薬物動態及び薬力学的作用の検討	2型糖尿病患者

2) ノボラピッド®50ミックス注

	試験の目的	対象
海外第Ⅰ相 (BIAsp-1746)	薬物動態及び薬力学的作用の検討	1型糖尿病患者
国内第Ⅰ相 (BIAsp-1356)	薬物動態及び薬力学的作用の検討 臨床薬理試験	2型糖尿病患者
国内第Ⅲ相 (BIAsp-1864)	安全性及び有効性の検討	2型糖尿病患者

3) ノボラピッド®70ミックス注

	試験の目的	対象
海外第Ⅰ相 (BIAsp-1746)	薬物動態及び薬力学的作用の検討	1型糖尿病患者
国内第Ⅰ相 (BIAsp-1638)	薬物動態及び薬力学的作用の検討 臨床薬理試験	2型糖尿病患者 健康成人(対照)
国内第Ⅲ相 (BIAsp-1598)	有効性及び安全性の検討	2型糖尿病患者

(2) 臨床効果

1) ノボラピッド®30ミックス注 BIAsp-1353試験¹⁾

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HbA1c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で多かったが、低血糖症状の発現が増加することはなかった。HbA1c、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(増加量は本剤投与群で4.3%、ペンフィル®30R注投与群で1.5%)、増加量は本剤投与群で多かった。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HbA1cの変化量の間には明らかな関連は認められなかった。

HbA1c、朝食後90分血糖値及び投与量

		開始時	24週	48週
HbA1c § (%)	ノボラピッド®30ミックス注	7.87 ± 1.11 (n=317)	7.72 ± 0.98 (n=289)	7.75 ± 1.03 (n=275)
	ペンフィル®30R注	7.73 ± 1.06 (n=106)	7.53 ± 0.93 (n=101)	7.64 ± 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)

§ : 文献記載のJDS値からの換算値²⁾

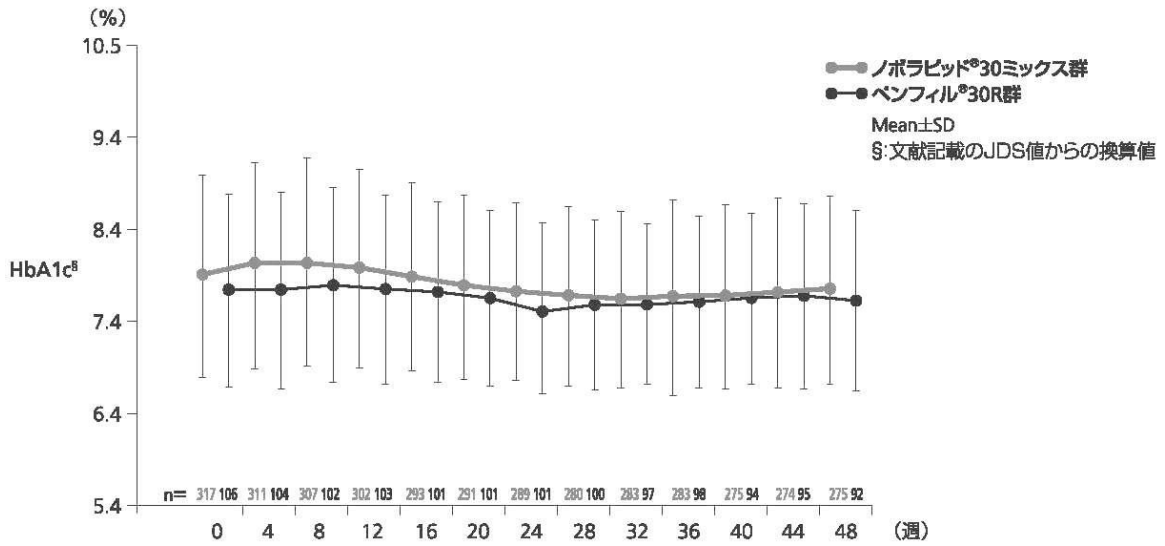


図1 HbA1cの推移

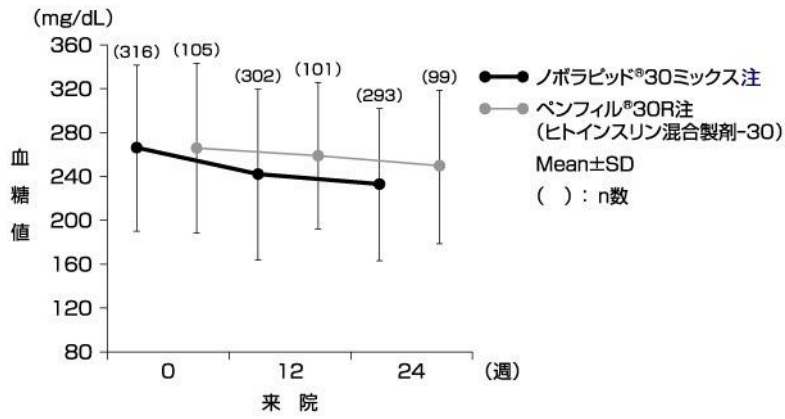


図2 朝食後90分血糖値の推移

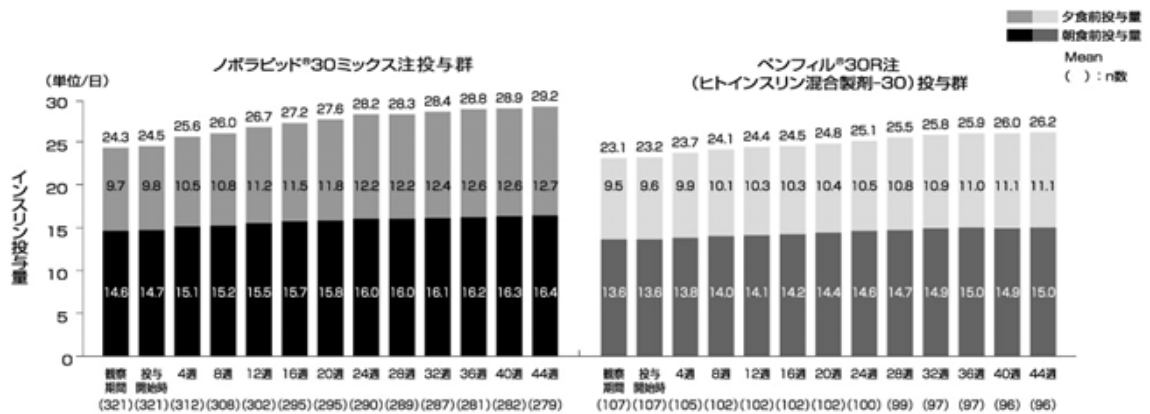


図3 インスリン投与量の推移

2) ノボラピット®50ミックス注 BIAsp-1864試験³⁾

対象: 中間型ヒトインスリン混合製剤(速効型: 中間型=3:7)または二相性/混合インスリンアナログ製剤の1日2回投与による治療を8週間以上行うも、HbA1cが11.5%未満の2型糖尿病患者81例(ノボラピット® 50ミックス注群54例、ノボリン®50R注フレックスペン®(以下ノボリン®50R注)群27例)

試験方法: 多施設共同、無作為割り付け(ノボラピット®50ミックス注群:ノボリン®50R注群=2:1)、非盲検、並行群間比較

投与方法:

<ノボラピット®50ミックス注>1日2回、朝・夕食直前に皮下投与した。

<ノボリン®50R注>1日2回、朝・夕食30分前に皮下投与した。

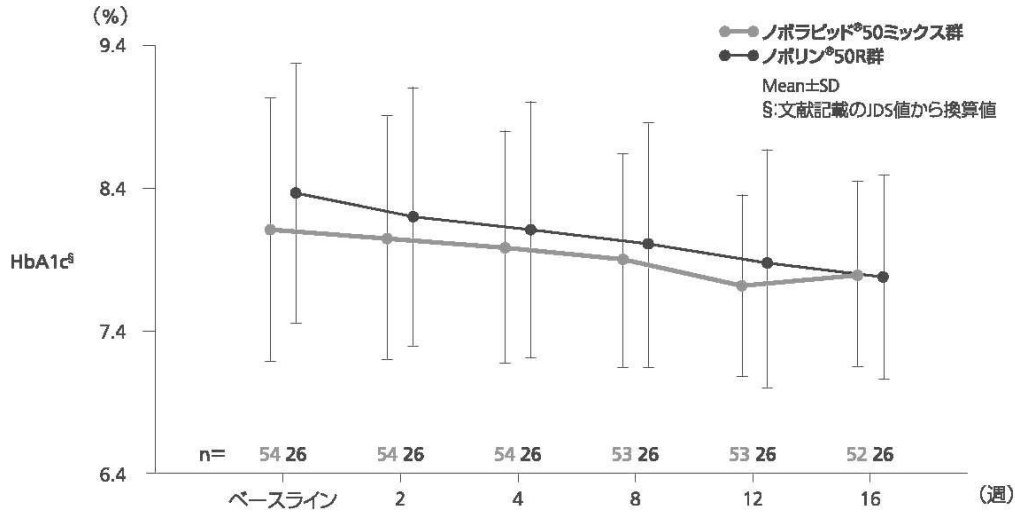
※両群とも、開始時のインスリン投与量は前治療の1日総インスリン投与量と同量とし、投与量の分割は試験医師の判断により決定することとした。

投与期間: 16週間

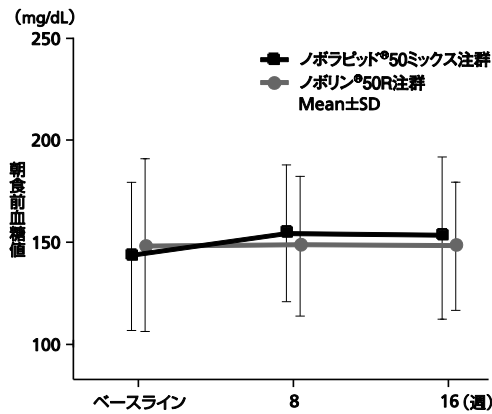
HbA1c及び血糖値に関する項目を指標として有効性を検討したところ、両群は同様の血糖コントロールが得られると考えられた。また、朝食後血糖増加量(朝食後90分血糖値-朝食前血糖値)はノボラピット®50ミックス注群で小さいと考えられた。

		開始時	16週(LOCF)
HbA1c § (%)	ノボラピット®50ミックス注	8.14±0.97 (N=54)	7.81±0.68 (N=54)
	ノボリン®50R注	8.39±0.96 (N=26)	7.81±0.76 (N=26)
朝食前血糖値 (mg/dL)	ノボラピット®50ミックス注	144.0±36.0 (N=53)	152.8±39.3 (N=53)
	ノボリン®50R注	149.0±41.8 (N=26)	149.1±31.1 (N=26)
朝食後90分血糖値 (mg/dL)	ノボラピット®50ミックス注	251.7±72.6 (N=53)	221.3±64.9 (N=53)
	ノボリン®50R注	247.8±71.1 (N=26)	227.5±61.5 (N=26)
朝食後血糖増加量 (mg/dL)	ノボラピット®50ミックス注	107.6±62.1 (N=53)	68.5±59.8 (N=53)
	ノボリン®50R注	98.8±73.1 (N=26)	78.4±75.4 (N=26)
投与量 (単位/日)	ノボラピット®50ミックス注	26.9±11.7 (N=54)	30.5±15.0 (N=54)
	ノボリン®50R注	25.5±11.8 (N=26)	27.6±13.5 (N=26)

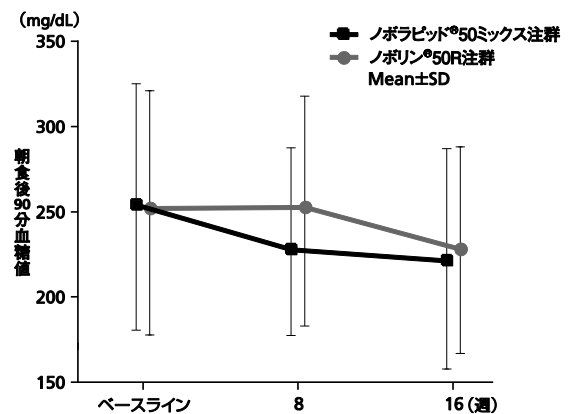
§ : 文献記載のJDS値からの換算値²⁾



HbA1cの推移



朝食前血糖値の推移



朝食後90分血糖値の推移

3) ノボラピッド®70ミックス注 BIAsp-1583試験⁴⁾

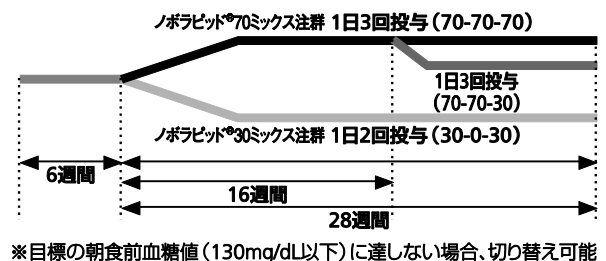
対象: 中間型ヒトインスリン製剤、持続型インスリン製剤(持効型インスリンアナログ製剤も含む)または 混合型ヒトインスリン製剤の1日1回または2回投与による治療を24週間以上行うも、HbA1cが7.9%以上かつ10.5%未満の2型糖尿病患者289例(ノボラピッド®70ミックス注群145例:ノボラピッド®30ミックス注群144例)

試験方法: 多施設共同、無作為割り付け、非盲検、並行群間比較試験

投与方法:

ノボラピッド®70ミックス注>1日3回、朝・昼・夕食直前に皮下投与した。

投与後16週において朝食前血糖値が目標に達しない場合(朝食前血糖値が130mg/dLを超過している 場合)、夕食前投与製剤をノボラピッド®70ミックス注からノボラピッド®30ミックス注に切り替え可能とした(70-70-30)。

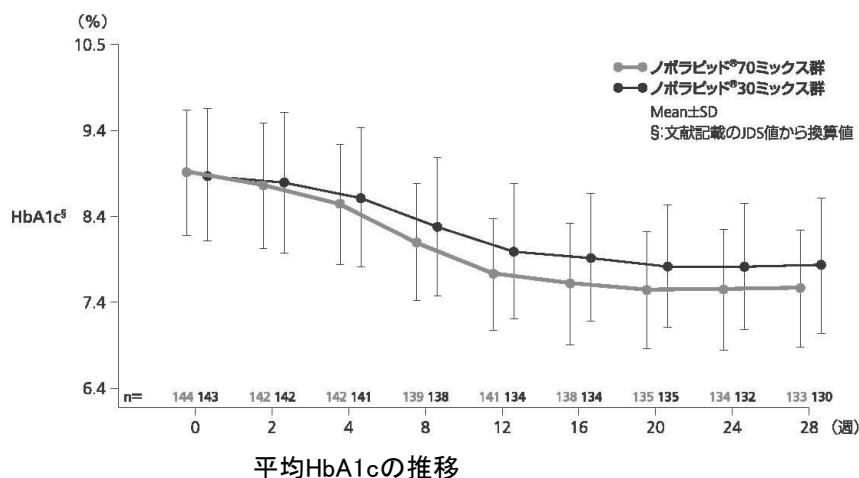


ノボラピッド®30ミックス注>1日2回、朝・夕食直前に皮下投与した。

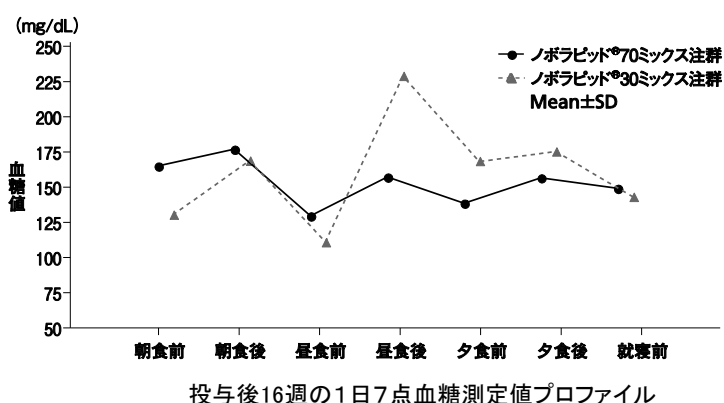
※両群とも、開始時のインスリン投与量は前治療の1日総投与量とし、ノボラピッド®70ミックス注群は3回に、ノボラピッド®30ミックス注投与群は2回に、均等に分割することとした。前治療が1日1回投与であった場合は、

初回投与量および投与量の分割は試験医師の判断により決定することとした。

投与期間:28週間



投与後16週のHbA1c(主要評価項目)を両群で比較した結果、本剤1日3回投与のノボラピッド®30ミックス注1日2回投与に対する非劣性が示された。



本剤の1日3回投与では食後の血糖上昇に対する抑制効果が高く、各食後の血糖値を良好に抑えることが示された。投与後16週の時点で朝食前血糖値を参考に、本剤群の夕食前投与製剤をノボラピッド®30ミックス注に変更可能とした。

(3) 臨床薬理試験

1) ノボラピッド®30ミックス注 ANA/DCD/049試験^{5, 6)}

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。

2) ノボラピッド®50ミックス注 BIAsp-1356⁷⁾

日本人2型糖尿病患者11例に、単回投与試験を実施した。ノボラピッド®30ミックス注及びノボラピッド®50ミックス注0.3単位/kg皮下投与した。超速効型画分の割合の違いを反映し、投与後初期のAUCはノボラピッド®50ミックス注で大きくなり、投与後2時間までのグルコース消費量(AUC_{GIR,0-120min})が多くなること示唆された。

3) ノボラピッド®70ミックス注 BIAsp-1638⁸⁾

日本人2型糖尿病患者(39例)を対象に、4週間投与後の24時間血中総インスリンプロファイルを検討した。

ノボラピッド®70ミックス注(20例)の1日3回投与後とノボラピッド®30ミックス注(19例)の1日2回投与後における血中インスリンプロファイルを健康成人と比較したところ、それぞれ投与後の血中インスリンプロファイルの2曲線間のズレの面積(プロファイル曲線間の領域の差)は、ノボラピッド®30ミックス注に比べノボラピッド®70ミックス注の方が有意に小さいことが示された。

(4) 探索的試験

1) ノボラピッド®30ミックス注 ANA/DCCD/057⁹⁾

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。

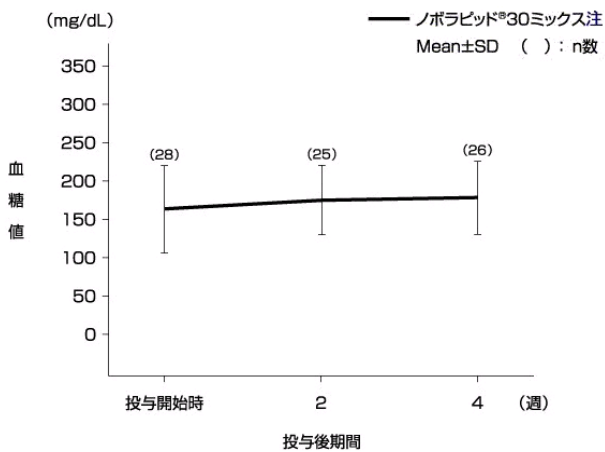


図4 早朝空腹時血糖値の推移

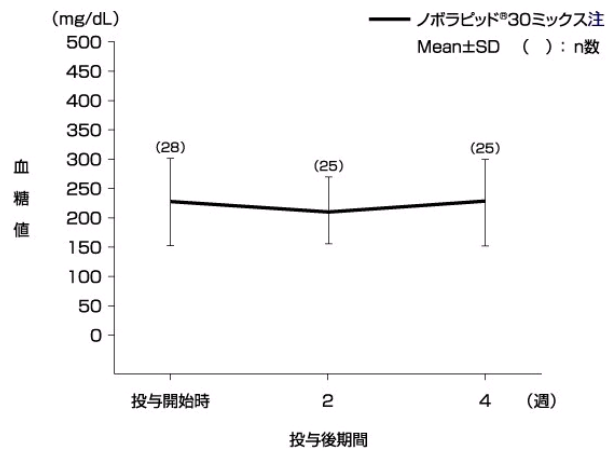


図5 食後2時間血糖値の推移

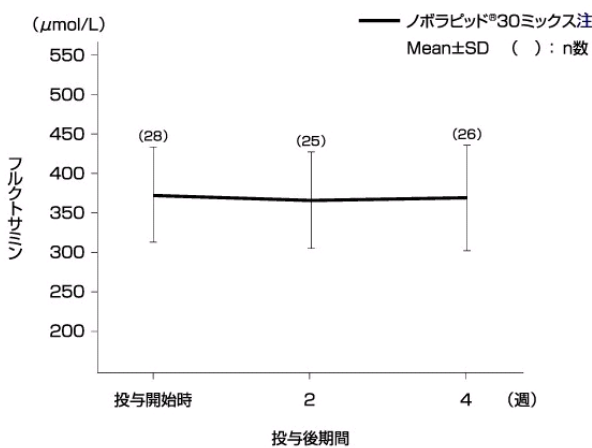


図6 フルクトサミンの推移

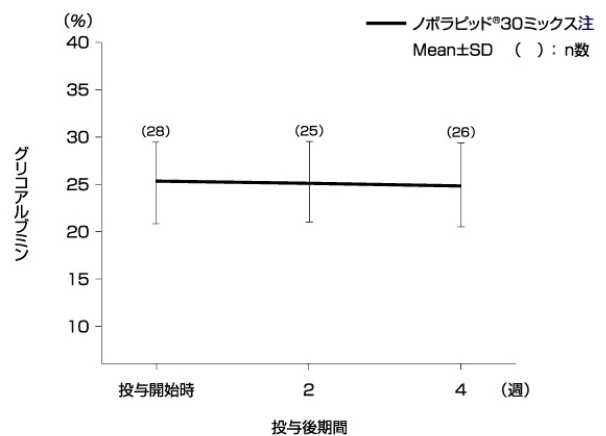


図7 グリコアルブミンの推移

(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.臨床成績 (2)臨床効果」の項参照

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)
ノボラピッド®30ミックス注で3件の特定使用成績調査が行われた。

特定使用成績調査1 (小児に対する調査)					
目的	日常診療下における小児使用例に関する安全性及び有効性を把握、確認した。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	2003年12月 ～2006年9月	観察期間	1年
対象	15歳未満のインスリン療法が適応となる糖尿病患者のうち、過去にノボラピッド®30ミックス注による使用経験のない患者				
調査予定症例数	50例	解析対象	安全性:71例		
回収	71例	症例数	有効性:38例		

特定使用成績調査2 (重症低血糖の発現等に関する調査)					
目的	<ul style="list-style-type: none"> ● 本剤による日常診療における安全性及び有効性に関する情報を評価し適正使用情報の把握 ● 重症低血糖の発現状況、成人1型糖尿病患者、本剤の1日1回投与患者における有効性・安全性及びインスリン抗体価の検討 				
調査方式	中央登録方式	調査期間	2003年12月 ～2006年9月	観察期間	1年、但し抗体価を測定した症例は2年
対象	インスリン療法が適応となる糖尿病患者でノボラピッド®30ミックス注の使用経験がない患者				
調査予定症例数	1,000例	解析対象	安全性:1,568例		
回収	1,582例	症例数	有効性:1,071例		

特定使用成績調査3 (IMPROVE Study)					
目的	インスリン療法の経験がない2型糖尿病患者に対し、従来の治療法からノボラピッド®30ミックス注を用いた治療方法に切替えた場合の安全性、特に重症低血糖を含む重篤な副作用の発現率を評価した。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	2006年9月 ～2007年9月	観察期間	26週
対象	インスリン療法が適応となる糖尿病患者で以下を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> ● インスリン治療経験のない患者 ● 過去3ヵ月以上の治療経験がある患者 				
調査予定症例数	2,000例	解析対象	安全性:2,099例		
回収	2,125例	症例数	有効性:1,679例		

調査結果の概要

① 副作用発現状況

調査の種類	安全性解析対象症例数	副作用の発現症例数	副作用の発現件数	副作用の発現症例率
特定使用成績調査1	71	29	93	40.9 %
特定使用成績調査2	1,568	282	820	18.0 %
特定使用成績調査3	2,099	210	428	10.0 %

② 重症低血糖を含む重篤な副作用の発現状況

特定使用成績調査1

安全性解析対象症例の性別は男児52.1% (37/71例)、女児47.9% (34/71例)とほぼ同数であった。平均年齢は8.2歳で、年齢分布は5歳未満13例、5歳以上10歳未満35例、10歳以上15歳未満23例であった。BMIの平均値±標準偏差は18.1±4.2 kg/m²であった。病型は、1型63例、2型7例であった。糖尿病罹病期間は平均2.5年で、前治療としてインスリン製剤を使用していた症例は90.1% (64/71例)であった。なお、本調査において報告された重篤な副作用は「低血糖症」1件であり、転帰は軽快であった。

特定使用成績調査2

安全性解析対象症例の性別は男性56.3% (883/1,568例)、女性43.6% (684/1,568例)とほぼ同数であった。平均年齢±標準偏差は60.0±12.5歳であった。BMIの平均値±標準偏差は23.7±3.7 kg/m²であった。病型は、1型121例、2型1,427例、その他19例、不明・未記載1例であった。糖尿病罹病期間は平均12.3年で、前治療としてインスリン製剤を使用していた症例は85.5% (1,289/1,508例)であり、インスリン治療歴は平均5.2年であった。

本調査において報告された重篤な副作用は24例30件であり、重篤な低血糖が16例21件(転帰:すべて回復又は軽快)、「脳梗塞」(転帰:後遺症)、「前立腺癌」(転帰:死亡)、「急性心不全・心室細動」(転帰:死亡)、「過換気症候群」(転帰:回復)、「急性胆嚢炎」(転帰:軽快)、「壊疽」(転帰:不明)、「再発急性リンパ性白血病」(転帰:不明)、「卵巣新生物」(転帰:回復)が各1例ずつであった。

特定使用成績調査3¹⁰⁾

本調査は日本の他に中国、インド、イタリア、フランス、ポーランド等11カ国で実施されたグローバル試験であり、2型糖尿病患者対象の非無作為化非介入安全性観察研究である¹¹⁾。

国内の安全性解析対象症例の性別は男性59.7% (1,253/2,099例)、女性40.3% (846/2,099例)とやや男性が多かった。平均年齢±標準偏差は61.2±12.3歳であった。BMIの平均値±標準偏差は24.0±4.1 kg/m²であった。糖尿病罹病期間は平均10.2年であり、第0週(ベースライン)での2型糖尿病に対する治療の内訳は、治療なしが17.5% (367/2,099例)、経口糖尿病薬(以下、「OAD」という。)のみが81.2% (1,705/2,099例)、インスリンとOADの併用症例は1.3% (27/2,099例)であった。また、開始時における本剤の投与回数は、1日1回が34.8% (730/2,099例)、1日2回が61.7% (1,296/2,099例)、1日3回が3.5% (73/2,099例)であった。

来院前13週間における「重大な低血糖」^{注)}の発現症例率は、第0週で0.2% (4/2,099例)、第13週で0.3% (7/2,099例)、第26週では0.0%であった。いずれの低血糖も日中の発現であった。重大な低血糖の発現件数は第0週で0.007件/患者年及び第13週で0.006件/患者年であった。重大な低血糖発現患者の前治療別内訳は、第0週ではOAD投与症例が2例、前治療なし及びインスリンとOADの併用症例が各1例であり、第13週では7例全てがOAD投与症例であった。食事をしなかったことにより重大な低血糖を発現した症例は、第0週及び第13週で各2例であった。運動により重大な低血糖を発現した症例は、第0週及び第13週で各1例であった。第0週以降に発現した重篤な副作用の発現症例率は0.4% (9/2,099例)であった。このうち重大な低血糖以外の重篤な副作用の内訳は、「血小板減少症」(転帰:未回復)、「尺骨骨折」(転帰:回復)、「抗インスリン抗体陽性」(転帰:未回復)が各1件であった。

注) 重大な低血糖:患者自身では治療できない、低血糖に一致した重度の中樞神経系症状を伴い、以下のいずれかの特徴が認められた事象と定義した。

i) 血糖値が 56 mg/dL 未満、ii) 糖質摂取、グルカゴン投与又はグルコースの静脈内投与で症状が回復する。

③ 抗体発現状況

特定使用成績調査2

安全性解析対象症例中、投与後いずれかのタイミングで抗体価を測定した症例は96例であった。このうち、開始時と比較し15%以上のIAsp-HIの増加が認められた症例は5例であった。血糖コントロール状況は

れの症例においても調査終了時では開始時と同様もしくは低下しており、また、インスリン投与量も開始時と比較し、特異的な変動は認められなかった。これら5例に有害事象は認められなかった。

④ 有効性

		特定使用成績調査1	特定使用成績調査2	特定使用成績調査3
症例数		38例	1,071例	1,679例
病型(1型/2型)		主に1型	主に2型	2型
観察期間		1年	1年	6カ月
有効率*		76.3 %	69.7 %	-
HbA1C	開始時	8.6 %	8.4 %	9.5 %
	終了時	8.0 %	7.6 %	7.6 %

*: 有効性の評価は、「期待通りの血糖コントロールができた、期待通りの血糖コントロールができなかった、判定不能」の2段階3区分にて担当医師が行い、「期待通りの血糖コントロールができた」症例を有効症例として有効率を算出した。

- 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

インスリン製剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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^{12,13,14}、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

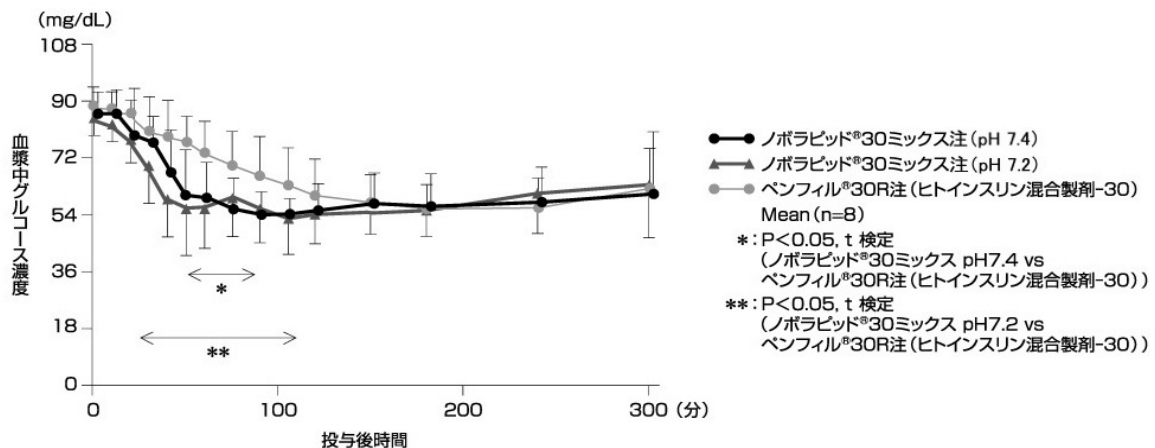
また、プロタミンの添加により、皮下組織におけるインスリン アスパルトの解離が遅延し血中への移行が緩徐となり、血糖降下作用が持続する。

(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)¹⁵。

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%(ノボラピッド[®]50ミックス注)及び70%(ノボラピッド[®]70ミックス注)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)¹⁶。



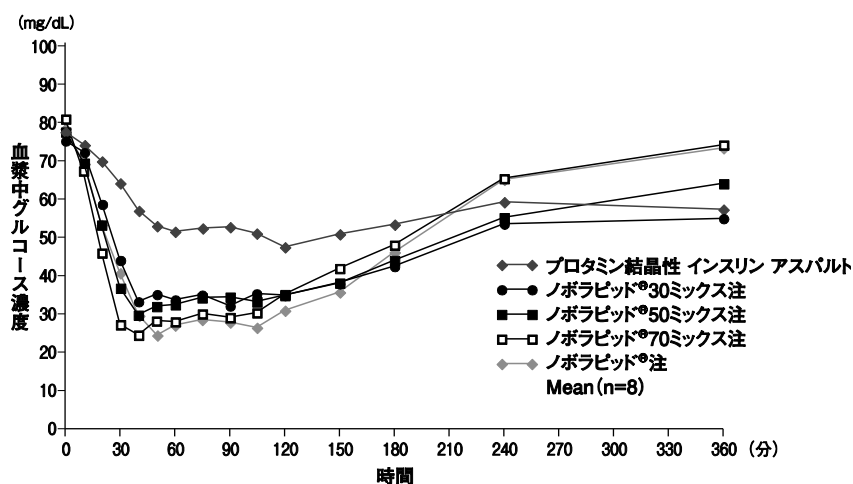


図2 正常ブタにおける血漿中グルコース濃度の推移

<参考>

2) 生物活性¹⁷⁾

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³H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¹⁸⁾

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(%) ^{注)}
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¹⁹⁾

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 ^{注1)}	100
可溶性ヒトIGF-I受容体	0.05 ^{注2)}	0.03 ^{注2)}

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²⁰⁾

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(「VII.薬物動態に関する項目 1.血中濃度の推移・測定法」の項参照)

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®注	10 ～ 20分	1 ～ 3 時間	3 ～ 5 時間
ノボラピッド®30ミックス注	10 ～ 20分	1 ～ 4 時間	約24時間
ノボラピッド®50ミックス注	10 ～ 20分	1 ～ 4 時間	約24時間
ノボラピッド®70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」の項参照

(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^{5,6)}

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 C_{max} はペンフィル®30R注投与後に比較し有意に高く、 T_{max} 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	C_{max} (μ U/mL)	T_{max} (min)	$AUC_{0-600min}$ (μ U·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)

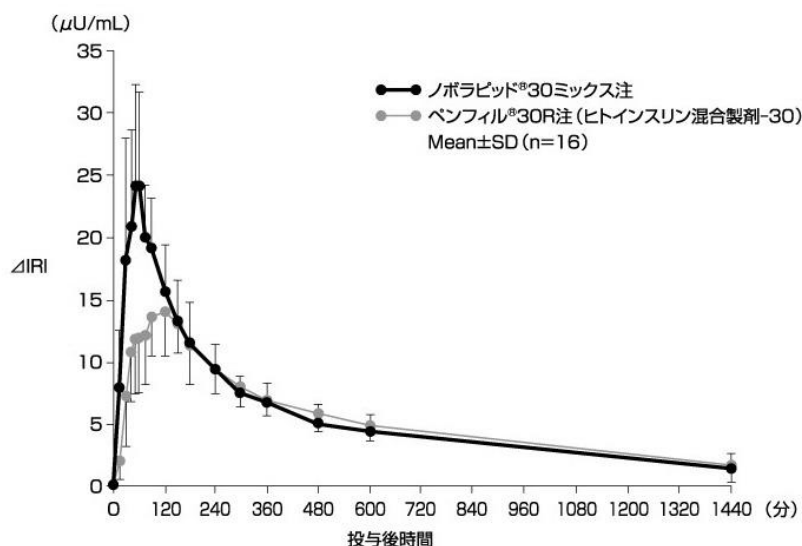


図1 血中濃度の推移

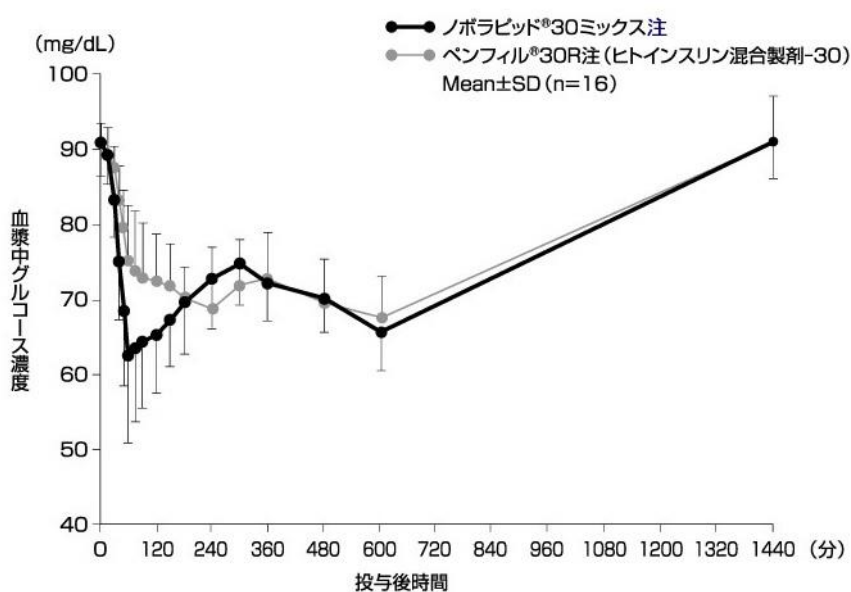
② 皮下注射後の血糖値

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C_{max})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	C _{max} (mg/dL)	T _{max} (min)	AUC _{0-360min} (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

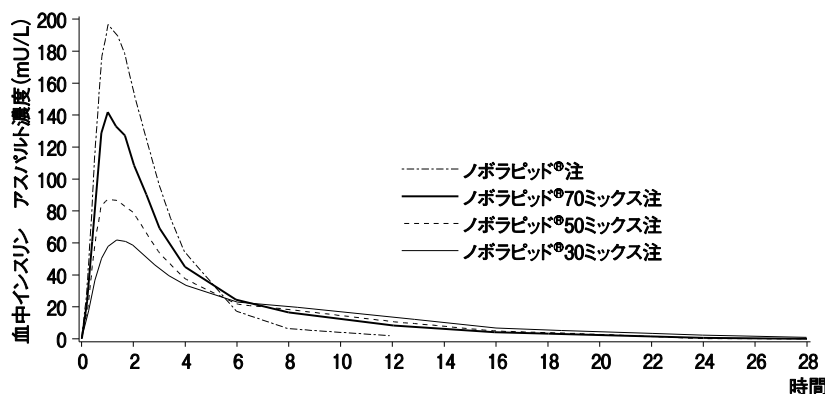
(平均±SD)



2) ノボラピッド®30ミックス注、ノボラピッド®50ミックス注、ノボラピッド®70ミックス注²¹⁾

外国人1型糖尿病患者32例を対象に、ノボラピッド®70ミックス注、ノボラピッド®50ミックス注、ノボラピッド®30ミックス注及びノボラピッド®注をグルコースクランプ施行下(血糖値を90mg/dLに維持)にてそれぞれ単回皮下投与後の薬物動態及び薬力学的作用を検討した(投与量:各0.4単位/kg)。

試験方法:無作為割り付け、二重盲検(ノボラピッド®は非盲検)、4期クロスオーバー



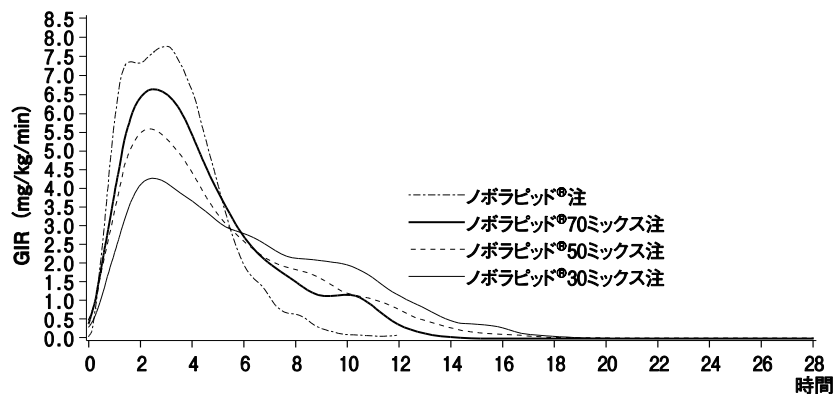
C_{max}及びAUC_{0-2h}は速効型画分の割合の増加に伴い高値を示した。いずれの製剤でもT_{max}の中央値は80分であり、速効型画分の割合に関わらず同様であった。

薬物動態パラメータ

製 剤	ノボラピッド® 30ミックス注	ノボラピッド® 50ミックス注	ノボラピッド® 70ミックス注	ノボラピッド®注
症例数	31	31	31	31
C_{max} (mU/L)	67±30	98±29	152±71	212±107
T_{max} (min)	80 (45-210) [†]	80 (15-180) [†]	80 (45-120) [†]	80 (30-150) [†]
AUC_{0-2h} (mU·h/L)	94±38	135±34	206±90	289±139
AUC_{0-6h} (mU·h/L)	240±125	307±106	424±145	560±198
AUC_{6-12h} (mU·h/L)	112±65	99±73	92±62	44±45
AUC_{12-28h} (mU·h/L)	88±73	62±56	54±56	-

平均±標準偏差 †中央値(最小値-最大値)

本試験における薬力学的作用の結果は、薬物動態の結果を反映したものであった。主要評価項目である $AUC_{GIR,0-2h}$ は、速効型画分の割合の増加に伴い高値を示した。また、 $T_{max,GIR}$ の中央値は149～164分であり、速効型画分の割合に関わらず同様であった。



薬力学的パラメータ

製 剤	ノボラピッド® 30 ミックス注	ノボラピッド® 50 ミックス注	ノボラピッド® 70 ミックス注	ノボラピッド®注
症例数	31	31	31	31
$AUC_{GIR,0-2h}$ (mg/kg)	281±132	410±179	476±178	578±195
$T_{max,GIR}$ (min)	157 (105-311) [†]	149 (83-250) [†]	164 (105-357) [†]	159 (58-252) [†]
$AUC_{GIR,0-28h}$ (mg/kg)	2046±778	2090±762	2218±481	2152±583

平均±標準偏差 †中央値(最小値-最大値)

(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」の項参照

(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) 解析方法

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²²⁾。

	n	C _{max} (pmol/L)	T _{max} (min)	AUC (pmol・min/L)	消失速度定数 (min ⁻¹)
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>

¹²⁵I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²³⁾。

(3) 乳汁への移行性

<参考>

¹²⁵I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_{0-24h}の乳汁/血漿比は約30であった²⁴⁾。

(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〉

¹²⁵I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²⁵⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

〈参考〉

ラット及びイヌに¹²⁵I標識インスリン アスパルト1.0単位/kgを単回皮下投与したときの血漿、尿、糞(イヌのみ)、臓器及び組織中の代謝物をラジオクロマトグラフィーにて検討した結果、主要な放射能ピークは、遊離¹²⁵I又は¹²⁵I標識インスリン アスパルト、さらに遊離¹²⁵Iを取り込んだ内因性たん白が異化されたペプチド又はアミノ酸と考えられ、ラット及びイヌにおいてはインスリン アスパルトが速やかに代謝されることが示された。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

〈参考〉

主排泄経路は、ラット、イヌでは尿中であつた²⁶⁾。

(2) 排泄率

〈参考〉

¹²⁵I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、投与後168時間までの尿中排泄率はラットでは77～88%、イヌでは76～77%であつた。糞中排泄率はラットでは9～10%、イヌでは11～12%であつた²⁶⁾。

(3) 排泄速度

〈参考〉

「6.排泄 (2)排泄率」の項参照

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

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 低血糖症状を呈している患者[11.1.1参照]

(解説)

低血糖症状を呈している患者に本剤を投与した場合、低血糖の重症化または遷延が起きるおそれがあるので、低血糖症状を呈している患者に対しては投与を避ける必要がある。

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者に対しては重篤な過敏症症状が発現する可能性が考えられるため、投与を避ける必要がある。本剤を含むインスリン アスパルト製剤ではアナフィラキシーショックの報告がある(11.1.2の解説参照)。

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」の項参照

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」の項参照

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 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。[9.1.2、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。

8.2 低血糖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)

低血糖を起こすと、集中力低下、精神障害、意識障害、痙攣、昏睡等の症状があらわれることがある。高所作業、自動車の運転等の作業中に低血糖が発生した場合、事故につながるおそれがあるので注意すること。

8.3 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²⁷⁾。

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。

8.4 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。なお、これは平成13年8月21日付のインスリン製剤に対する厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡により指示された注意である。

8.5 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。

《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®50ミックス注 フレックスペン®及びノボラピッド®70ミックス注 フレックスペン®》

- ・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。

《ノボラピッド®30ミックス注 ペンフィル®》

- ・専用のインスリンペン型注入器の取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

（解説）

自己注射を行う場合は、患者さんのお住まいの地域における廃棄ルールに従って適切に器具を廃棄されるよう、指導すること。

* **8.6 本剤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。**

（解説）

インスリン製剤間の取り違い防止のための注意である。毎回注射する前に本剤のラベル等を確認するよう、指導すること。（「X. 管理的事項に関する項目 4. 薬剤取扱い上の注意点」の項参照）

* **8.7 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日付の厚生労働省医薬・生活衛生局医薬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へ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。

* **8.8 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日付の厚生労働省医薬・生活衛生局医薬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8.7の解説を参照のこと。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(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 手術、外傷、感染症等の患者

インスリン需要の変動が激しい。

(解説)

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ための確かな血糖管理が必要である。また外傷等のストレスによりストレスホルモン(コルチゾール、グルカゴン等)が分泌され、血糖を上昇させることが知られている。感染症で食事が摂れない場合でもストレスホルモンの上昇により糖新生が促進され、また発熱によりインスリン抵抗性が増すために高血糖傾向となる。さらに、脂肪分解も促進されケトーシスとなることがある。したが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。

9.1.2 低血糖を起こすおそれがある以下の患者又は状態

- ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
- ・下痢、嘔吐、軽症胃アトニー等の胃腸障害
- ・飢餓状態、不規則な食事摂取
- ・激しい筋肉運動
- ・過度のアルコール摂取者

[8.1、11.1.1参照]

(解説)

- ・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。
- ・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。
- ・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。

9.1.3 食物の吸収遅延が予測される疾患を有する患者又は食物の吸収を遅延させる薬剤を服用中の患者
本剤は作用発現が速いことから、低血糖を起こすおそれがある。[11.1.1参照]

(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。したがって、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、食事開始時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。

α -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 α -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速いため、胃排出遅延を有する患者や α -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。

(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。[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。

(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。[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。重度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。

(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)

妊娠中の糖尿病患者では、インスリン需要量が増加しやすいため、注意することが必要である。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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。インスリンの需要量が増加しやすいため。

(解説)

母体のインスリン必要量が増加しやすいため、患者個々の状態にあわせた用量の調節が望まれる。

(7) 小児等

9.7 小児等

定期的に検査を行い投与量を調整すること。成長、思春期及び活動性によりインスリンの需要量が変化する。

(解説)

小児のインスリン必要量は年齢、体重、思春期の状態、糖尿病の罹病期間及び段階、注射部位の状態、栄養摂取量及びその組成、運動のパターン、毎日の行動、血糖モニタリングの結果及び糖化ヘモグロビン、併発疾患などの多数の因子に影響される²⁸⁾ことから、個々の患者の状態に応じて投与量の調節を行うこと。

思春期にある患者では、生理的なインスリン抵抗性の増大により、インスリン必要量が増加することが知られている。

(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、低血糖が発現しやすい。

[11.1.1参照]

(解説)

一般的に高齢者では肝機能、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、注意喚起が必要なため設定した。

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

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 GLP-1受容体作動薬 SGLT2阻害薬	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]。	血糖降下作用が増強される。

*

(解説)

本剤と他の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、それぞれの薬剤の血糖降下作用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]。	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²⁹⁾。

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]。	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³⁰⁾。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³¹⁾。

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]。	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³²⁾。

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]。	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³³⁾。

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 ビンドロール	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]。	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-遮断剤の方がβ₁-選択性β-遮断剤より強いとされている³²⁾。

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]。	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³⁴⁾。

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]。	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	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]。	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³⁵⁾。

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]。	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ーの配合剤)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³⁵⁾、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]。	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³⁷⁾。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^{38,39)}。

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⁴⁰⁾。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 プレドニゾロン トリアムシノロン	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⁴¹⁾。

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⁴²⁾、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⁴³⁾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 経口避妊薬	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。

(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⁴⁴⁾。

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⁴⁵⁾。

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⁴⁶⁾。

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⁴⁷⁾、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⁴⁸⁾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^{49,50)}。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⁵¹⁾。

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 <u>メテノロン</u>	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⁴¹⁾。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⁴¹⁾。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⁵²⁾。

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⁵³⁾。

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖(頻度不明)

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。

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まま、低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。

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、ブドウ糖の静脈内投与やグルカゴンの筋肉内投与等、適切な処置を行うこと。

低血糖は臨時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。[2.1、8.1、8.2、9.1.2、9.1.3、9.2.1、9.3.1、9.8、10.2参照]

(解説)

《ノボラピッド[®]30ミックス注 フレックスペン[®]及びノボラピッド[®]30ミックス注 ペンフィル[®]》

国内で実施された臨床試験^{1,9)}及び製販後調査における主な副作用は低血糖で、それぞれ総症例360例中、189例1461件(発現症例率52.5%)、総症例3738例中、低血糖症は491例(13.1%)に認められた。

《ノボラピッド[®]50ミックス注 フレックスペン[®]》

国内で実施した臨床試験²⁾において、総症例54例中、低血糖は41例280件(発現症例率75.9%)に認められたが、重大な低血糖(第三者による処置又はグルカゴン投与あるいはグルコースの静脈内投与のいずれかを要する意識低下を伴う低血糖症状)又は重篤な副作用として報告された低血糖は認められなかった。

《ノボラピッド[®]70ミックス注 フレックスペン[®]》

国内で実施した臨床試験³⁾において、総症例164例中、低血糖は141例1448例(発現症例率86.0%)に認められ、そのうち1例1件(0.6%)の低血糖が重篤な副作用として報告された。

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、血管神経性浮腫等の症状が認められた場合は投与を中止すること。

(解説)

インスリン製剤は、タンパク質製剤であるため、免疫原性に関連する副作用(アレルギー反応)の潜在的リスクがある。アレルギー反応は、局所性反応及び全身性反応が考えられ、アナフィラキシー反応を含む過敏症反応は、死に至ることもある。本剤を含むインスリン アスパルト製剤で、アナフィラキシーショック又はアナフィラキシー関連事象を示した症例が報告されている。

(2) その他の副作用

*

11.2 その他の副作用			
《ノボラピッド®30ミックス注 フレックスペン®及びノボラピッド®30ミックス注 ペンフィル®》			
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	アレルギー	発疹、じん麻疹	血圧降下、そう痒感
肝臓		肝機能障害	
消化器		食欲不振、嘔気	嘔吐、腹痛
神経系			治療後神経障害(主に有痛性)
眼			糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、屈折異常、白内障
注射部位		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(疼痛、発赤、腫脹、硬結、発疹、そう痒感等)、 <u>皮膚アミロイドーシス</u>
呼吸器系			呼吸困難
血液		血小板減少	
その他	頭痛、体重増加	倦怠感、多汗、めまい、振戦、空腹感、浮腫	発熱

《ノボラピッド®50ミックス注 フレックスペン®及びノボラピッド®70ミックス注 フレックスペン®》			
	0.1～5%未満	頻度不明	
過敏症	発疹	アレルギー、じん麻疹、そう痒感、血圧降下	
肝臓	肝機能障害		
消化器	嘔気、腹痛	食欲不振、嘔吐	
神経系		治療後神経障害(主に有痛性)	
眼	糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、白内障	屈折異常	
注射部位	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(疼痛、発赤、腫脹、硬結、発疹、そう痒感等)、 <u>皮膚アミロイドーシス</u>	
呼吸器系	呼吸困難		
血液	血小板減少		
その他	体重増加、倦怠感、めまい、空腹感、多汗、振戦、頭痛	発熱、浮腫	

(解説)

国内で実施したノボラピッド®30ミックス注の臨床試験^{1,9)}及び製造販売後調査、ノボラピッド®50ミックス注の臨床試験³⁾並びにノボラピッド®70ミックス注の臨床試験^{4,8)}において認められた臨床検査値異常を含む副作用発現頻度(「(3)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照)及び各国の添付文書を作成する際に基準としているCCDS(Company Core Data Sheet:企業中核データシート)をもとに設定した。CCDSに記載されている副作用で国内の臨床試験では報告のなかった副作用は「頻度不明」に記載している。令和2年5月19日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知により皮膚アミロイドーシスを追記した。

(3) 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		ノボラピッド®50ミックス	ノボラピッド®70ミックス
	承認時までの累計	製造後販売調査累計	承認時までの累計	承認時までの累計
調査症例数(例)	360	3738	54	164
副作用発現症例数(例)	200	521	7	24
副作用発現症例率(%)	55.6	13.9	13.0	14.6
副作用発現件数(件)	1520	1341	9	27

副作用 MedDRA/J(Ver.13.1)		承認時までの累計		製造後販売調査累計		承認時までの累計		承認時までの累計	
SOC	PT	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数
感染症および寄生虫症	壊疽			1(0.03)	1				
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	再発急性リンパ性白血病			1(0.03)	1				
	乳腺腺腫					1(1.9)	1		
	胃癌							1(0.6)	1
	卵巣新生物			1(0.03)	1				
血液およびリンパ系障害	前立腺癌			1(0.03)	1				
	好酸球増加症	1(0.3)	1						
免疫系障害	血小板減少症	2(0.6)	2	1(0.03)	1				
	薬物過敏症			1(0.03)	1				
代謝および栄養障害	過敏症			2(0.05)	2				
	食欲減退			1(0.03)	1				
	高血糖			5(0.13)	5				
	低血糖症	189(52.5)	1461	491(13.1)	1291			1(0.6)	1
神経系障害	食欲亢進	2(0.6)	6						
	脳梗塞			1(0.03)	1				
	浮動性めまい	3(0.8)	3						
	頭痛	5(1.4)	20						
	低血糖昏睡			2(0.05)	2				
	筋痙直	1(0.3)	1						
	末梢性ニューロパチー			1(0.03)	1				
眼障害	振戦	2(0.6)	5						
	白内障							2(1.2)	2
	糖尿病性網膜症					1(1.9)	1	10(6.1)	10
	眼の障害			1(0.03)	1				
	黄斑症	1(0.3)	1						
耳および迷路障害	網膜出血			1(0.03)	1				
	回転性めまい							1(0.6)	1
心臓障害	急性心不全			1(0.03)	1				
	動悸	1(0.3)	1						
	心室性期外収縮					1(1.9)	1		
	心室細動			1(0.03)	1				
血管障害	高血圧							1(0.6)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	過換気			1(0.03)	1				

副作用 MedDRA/J(Ver.13.1)		ノボラピッド®30ミックス				ノボラピッド®50ミックス		ノボラピッド®70ミックス	
		承認時までの累計		製造後販売調査累計		承認時までの累計		承認時までの累計	
SOC	PT	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数
胃腸障害	歯肉出血	1(0.3)	1						
	悪心	2(0.6)	2						
肝胆道系障害	急性胆嚢炎			1(0.03)	1				
	肝機能異常	1(0.3)	1	2(0.05)	2				
皮膚および皮下組織障害	アレルギー性皮膚炎			1(0.03)	1				
	接触性皮膚炎					1(1.9)	1		
	湿疹			1(0.03)	1				
	紅斑			1(0.03)	1				
	多汗症	2(0.6)	2						
	過角化	1(0.3)	1						
	脂肪組織萎縮症	1(0.3)	1						
	発疹	1(0.3)	1						
	皮膚異常臭			1(0.03)	1				
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	1(0.3)	1						
	四肢痛	1(0.3)	2						
一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位過敏反応			1(0.03)	1				
	石灰沈着症					1(1.9)	1		
	薬効低下			1(0.03)	1				
	薬効欠如			2(0.05)	2				
	全身健康状態低下			1(0.03)	1				
	注射部位そう痒感			1(0.03)	1				
	注射部位発疹			1(0.03)	1				
	注射部位蕁麻疹							1(0.6)	1
	倦怠感	1(0.3)	3	1(0.03)	1				
	浮腫			1(0.03)	1				
	末梢性浮腫							1(0.6)	1
臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加			2(0.05)	2	1(1.9)	1		
	抗インスリン抗体陽性			1(0.03)	1				
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			1(0.03)	1	1(1.9)	1		
	血中アミラーゼ増加							1(0.6)	1
	血中コレステロール増加	1(0.3)	1					1(0.6)	1
	血中カリウム増加							1(0.6)	1
	心電図ST-T部分異常							1(0.6)	1
	心電図T波逆転					1(1.9)	1	1(0.6)	1
	遊離脂肪酸増加	1(0.3)	1						
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加					1(1.9)	1	1(0.6)	1
	尿中ブドウ糖陽性	1(0.3)	1						
	体重増加			4(0.11)	4			3(1.8)	3
傷害、中毒および処置合併症	転倒	1(0.3)	1						
	尺骨骨折			1(0.03)	1				

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

《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®50ミックス注 フレックスペン®及びノボラピッド®70ミックス注 フレックスペン®》

(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。

- ・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

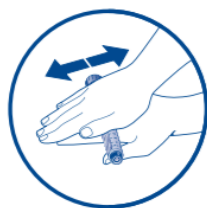
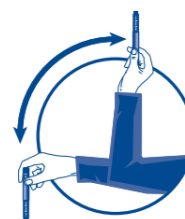


図2



(2) 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) 1本の本剤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 ペンフィル®》

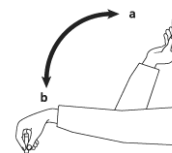
(1) 本剤は懸濁製剤であるので、次の手順で十分に混和し均一にした後、使用すること。

- ・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。

図1



図2



(2) 本剤は専用のインスリンペン型注入器、また、JIS T3226-2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) 1本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

(解説)

(4) 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ため、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、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。[8.7参照]

* (解説)

インスリン製剤において同じ箇所を繰り返し注射すると、注射箇所の皮下脂肪の萎縮(リポアトロフィー)もしくは肥厚(リポハイパートロフィー)を症状とするリポジストロフィー又は皮膚アミロイドーシスが起これるとの報告がある(「重要な基本的注意 8.7」の項参照)。

14.1.3 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。

(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) 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) 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。

(3) 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。

(解説)

(1) 本剤に薬液を補充したり、他の目的で使用しないこと。

(3) 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。

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、低血糖が起りやすいとの報告がある⁵⁴⁾。

(解説)

平成8年2月21日付の厚生省薬務局安全課事務連絡に基づき設定した。

インスリンあるいは経口血糖降下剤で治療中の糖尿病患者でアンジオテンシン変換酵素阻害剤を服用している症例では低血糖で入院する率が高かったとの報告⁵⁵⁾がある。

15.1.2 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。

(解説)

海外で実施されたProspective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events Studyにおいては、インスリン単独群[18.2% (163/896例)]に比べてインスリンとピオグリタゾンの併用群[30.8% (266/864例)]において「浮腫」の有害事象発現率が高いことが報告されている⁵⁶⁾。ピオグリタゾンの日本の添付文書でも、インスリン製剤とピオグリタゾンを併用した場合に浮腫の発現が多いと報告されている。インスリン製剤共通の注意喚起として設定した。

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) 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
一般症状及び行動		Irwin試験	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	ヘキシ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	<i>in vitro</i>	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 ⁺ 、K ⁺ 、Cl ⁻ 、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 ⁺ 、Cl ⁻ 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

該当資料なし

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

†37℃、3ヶ月保存

(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)	13週間	皮下	12.5, 50, 200	<12.5	12.5
イヌ(ビーグル)	13週間	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 μ L/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. 有効期間又は使用期限

製 剤	有効期間(使用期限)
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®50ミックス注 フレックスペン® ノボラピッド®70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)
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)

3. 貯法・保存条件

凍結を避け、2～8℃に保存する。

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

同型の注入器を採用したインスリン製剤が複数あるが、効果発現・持続時間などの作用動態が異なるため、取り違えることのないよう、十分注意すること。

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®50ミックス注 フレックスペン®	ノボラピッド®70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®
識別	注入ボタンの色 ロイヤルブルー	注入ボタンの色 ピンク	注入ボタンの色 ベージュ	カラー帯の色 ロイヤルブルー

(2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

* 20. 取扱い上の注意
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、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)

使用開始後の安定性については、「IV.製剤に関する項目 5. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照のこと。

患者向資材として以下のものを用意している。

- 患者向医薬品ガイド
- くすりのしおり
- 患者用注意文書:「XIII. 備考 その他の関連資料」の項参照。

(3) 調剤時の留意点について

該当なし

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
ノボラピッド®50ミックス注 フレックスペン®	1筒 3mL(100単位/mL) : 2本
ノボラピッド®70ミックス注 フレックスペン®	1筒 3mL(100単位/mL) : 2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

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®、ノボラピッド®50ミックス注 フレックスペン®及びノボラピッド®70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	ブロモブチルゴム、ポリイソブレンゴム
	プランジャー(ゴムピストン)	ブロモブチルゴム
	キャップ	アルミニウム
注入器部分	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	ブロモブチルゴム、ポリイソブレンゴム
プランジャー(ゴムピストン)	ブロモブチルゴム
キャップ	アルミニウム

8. 同一成分・同効薬

ノボラピッド®注、フィアスプ®注

(両製剤は超速効型インスリンであり、ノボラピッド®30/50/70ミックス注は有効成分の一部にプロタミンを加えて結晶化させた二相性製剤である。)

9. 国際誕生年月日

1999年9月7日

(インスリン アスパルトとして)

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	21900AMX01196000
ノボラピッド®50ミックス注 フレックスペン®	2009年9月18日	22100AMX02243000
ノボラピッド®70ミックス注 フレックスペン®	2009年8月20日	22100AMX02232000
ノボラピッド®30ミックス注 ペンフィル®	2008年9月25日	22000AMX02126000

11. 薬価基準収載年月日

製 剤	薬価基準収載年月日 ^{注)}
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 [®] 50ミックス注 フレックスペン [®]	2010年 4月23日
ノボラピッド [®] 70ミックス注 フレックスペン [®]	2010年 4月23日
ノボラピッド [®] 30ミックス注 ペンフィル [®]	2003年12月19日

注)製造承認年月日が薬価収載年月日より遅い理由は「I. 概要に関する項目 開発の経緯」の項参照

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

再審査結果通知日：2010年12月24日

再審査結果：薬事法第14条第2項(承認拒否事由)第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

2009年10月1日まで：終了

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	HOT(9桁)番号	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
ノボラピッド [®] 30ミックス注 フレックスペン [®]	115719201	2492415G2020	620000448
ノボラピッド [®] 50ミックス注 フレックスペン [®]	119732701	2492415G4022	621973201
ノボラピッド [®] 70ミックス注 フレックスペン [®]	119733401	2492415G5029	621973301
ノボラピッド [®] 30ミックス注 ペンフィル [®]	115718501	2492415A4038	620008896

17. 保険給付上の注意

《ノボラピッド[®]30ミックス注 フレックスペン[®]及びノボラピッド[®]30ミックス注 ペンフィル[®]》

平成15年12月19日付保医発第1219001号厚生労働省保険局医療課長通知：

- ① 本製剤は、インスリン製剤であり、本製剤を投与した場合は「健康保険法の規定による療養に要する費用の額の算定方法」(平成6年3月厚生省告示第54号) 別表第一第二章第2部第2節区分「C101」の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 ノボラピッド30ミックス注フレックスペンについては注入器一体型のキットであるので、在宅自己注射指導管理料を算定する場合、注入器加算は算定できないものであること。

《ノボラピッド[®]50ミックス注 フレックスペン[®]及びノボラピッド[®]70ミックス注 フレックスペン[®]》

平成22年4月23日付保医発0423第1号厚生労働省保険局医療課長通知：

- ① 本製剤は、インスリン製剤であり、本製剤を投与した場合は「診療報酬の算定方法(平成20年厚生労働省告示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 の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ので、在宅自己注射指導管理料を算定する場合には、医科点数表区分番号C1515注入器加算は算定できないものであること。
また、本製剤は、「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掲示事項等」(平成18年厚生労働省告示第107号)第十の一の「インスリン製剤」に該当するものであること。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 岩本安彦 ほか : 臨床医薬, 2003; 19: 891-904
- 2) 日本糖尿病学会糖尿病診断基準に関する調査検討委員会:糖尿病, 2012; 55: 485
- 3) 岩本安彦 ほか : 診断と治療, 2010; 98: 521-30
- 4) Kadowaki, T. et al.: J Diabetes Invest, 2010; 1: 103-110 (PMID: 24843416)
- 5) 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)
- 6) 浦江明憲 ほか : 臨床医薬, 2003; 19: 733-42
- 7) ノボラビッド50ミックス注の第I相臨床試験(BIAsp-1356)(社内資料)
- 8) 佃克則 ほか : 糖尿病, 2010; 53: 237-46
- 9) 七里元亮 ほか : 臨床医薬, 2003; 19: 881-90
- 10) 河盛隆造 ほか : 薬理と治療, 2009 ; 37 : 233-41
- 11) Valensi P. et al.: Int J Clin Pract, 2009; 63: 522-31 (PMID: 19187170)
- 12) Drejer K. et al.:Diabetes, 1991; 40: 1488-95 (PMID:1657669)
- 13) Drejer K.:Diabetes Metab Rev, 1992; 8: 259-85 (PMID:1338040)
- 14) Hansen B. F. et al.:Biochem J, 1996; 315: 271-9 (PMID:8670118)
- 15) 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)
- 16) 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)
- 17) 生物活性(遊離脂肪細胞アッセイ)(社内資料)
- 18) IR親和性(社内資料)
- 19) IGF-1R親和性(社内資料)
- 20) 細胞分裂誘発能試験(社内資料)
- 21) Heise, T. et al.:Diabetes Technol Ther, 2008 ; 10 : 479-85
- 22) 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)
- 23) 分布 胎盤・胎児移行性(社内資料)
- 24) 排泄 乳汁中移行(社内資料)
- 25) 単回投与組織分布(社内資料)
- 26) 尿及び糞中排泄(社内資料)
- 27) Van den Brand M. et al.:Neth J Med, 2009; 67: 394-6 (PMID:20009116)
- 28) ISPAD:Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: 127
- 29) Adnitt P. I.:Diabetes, 1968; 17: 628-33 (PMID:5681080)
- 30) True B. L. et al.:Am J Psychiatry, 1987 ; 144 : 1220-1 (PMID:3631324)
- 31) Shrivastava R. K. et al.:Biol Psychiatry, 1983 ; 18 : 1509-10 (PMID:6661479)
- 32) この薬の多剤併用副作用 : 医歯薬出版:第1版: 6-11
- 33) Stockley I. H.:Drug Interactions, Blackwell Scientific Publications: 557
- 34) Bailey C. J. et al.:Gen Pharmacol, 1976 ; 7 : 63-5 (PMID:971800)
- 35) Zambrana J. L. et al.:Am J Cardiol, 1997; 80: 836-40 (PMID:9381994)
- 36) Lee A. J. et al.:Ann Pharmacother, 1997; 31: 727-32 (PMID:9184713)
- 37) Bertrand G. et al.:Eur J Pharmacol, 1992 ; 214 : 159-63 (PMID:1516637)
- 38) Gachot B. A. et al.:Lancet, 1988, 2 : 280 (PMID:2899265)
- 39) Crosson M.S. et al.:N Z Medical J, 1987 ; 100 : 407-8 (PMID:2899265)
- 40) Conn J. W.:N Engl J Med, 1965; 273: 1135-43 (PMID:5841677) (PMID:2537842)
- 41) 医薬品相互作用:医薬ジャーナル社:第2版: 632-7
- 42) Karlander S. G. et al.:J Clin Endocrinol Metab, 1989; 68: 780-6 (PMID:2537842)
- 43) Bratusch-Marrain P.R. et al.:J Clin Endocrinol Metab, 1985; 60: 1063-8 (PMID:3889028)
- 44) 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
- 45) Hurwitz B. J. et al:Lancet, 1975; 2: 369 (PMID:51177)
- 46) Luntz G. R. W. N. et al.:BMJ, 1953; 1: 296-9 (PMID:13009181)
- 47) Kotzmann H. et al. : Eur J Clin Invest, 1995 ; 25 : 942-7 (PMID:8719935)
- 48) Bruce R. et al.:Clinical Science, 1992 ; 82 : 211-7 (PMID:1311660)
- 49) Britton H. L. et al.:Drug Intell Clin Pharm, 1980; 14: 544-7
- 50) Carter B. L. et al.:Am J Hosp Pharm, 1981; 38: 1508-12 (PMID:7294047)
- 51) Pace C. S. et al.:Diabetes, 1979; 28: 1077-82 (PMID:389714)
- 52) Houtsmuller A. J.:Acta Endocrinol, 1961; 39: 154-74 (PMID:14449334)
- 53) Lee P.E. et al.:Diabetes Metabolism (Paris), 1999; 25: 347-9 (PMID:10566126)
- 54) Herings R. M. C. et al.:Lancet, 1995; 345: 1195-8 (PMID:7739305)
- 55) Heise T., et al.:Diabetes Obes Metab, 2007; 9:746-53 (PMID:17593235)
- 56) Bernard Charbonnel et al.:J Clin Endocrinol Metab, 2010; 95:2163-71 (PMID:20237169)

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

2020年5月現在、ノボラピッド®30ミックス注は米国、英国、ドイツ、フランス、カナダ、オーストラリアを含め50カ国以上、ノボラピッド®50ミックス注は日本、フランスを含め18カ国、ノボラピッド®70ミックス注は日本、フランスを含め9カ国で販売されている。

(1) ノボラピッド®30ミックス注

1) 米国の添付文書（2019年11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	10 mL multiple-dose vial (100 Units/mL) 3 mL single patient-use NOVOLOG® MIX 70/30 FlexPen® (100 Units/mL)
効能・効果	<p>1 INDICATIONS AND USAGE NOVOLOG® MIX 70/30 is a mixture of insulin aspart protamine and insulin aspart indicated to improve glycemic control in patients with diabetes mellitus.</p> <p>Limitations of Use: ·NOVOLOG® MIX 70/30 is not recommended for the treatment of diabetic ketoacidosis. ·The proportions of rapid-acting and long-acting insulins in NOVOLOG® MIX 70/30 are fixed and do not allow for basal versus prandial dose adjustments</p>		
用法・用量	<p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Important Administration Information ·Always check insulin labels before administration [<i>see Warnings and Precautions (5.4)</i>]. ·Inject NOVOLOG® MIX 70/30 subcutaneously in the abdominal region, buttocks, thigh, or upper arm. ·Administer the dose within 15 minutes before meal initiation. For patients with type 2 diabetes, the dose may also be given after meal initiation. ·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 [<i>see Warnings and Precautions (5.2) and Adverse Reactions (6.1, 6.3)</i>]. ·During changes to a patient's insulin regimen, increase the frequency of blood glucose monitoring [<i>see Warnings and Precautions (5.2)</i>]. ·Inspect NOVOLOG® MIX 70/30 visually before use. It should appear uniformly white and cloudy. Do not use it if it looks clear or if it contains solid particles. ·NOVOLOG® MIX 70/30 must be resuspended immediately before use. Resuspension is easier when the insulin has reached room temperature. ·When using the vial, roll the vial gently in hands in a horizontal position 10 times until the suspension appears uniformly white and cloudy. Inject immediately. ·When using NOVOLOG® MIX 70/30 FlexPen®, roll NOVOLOG® MIX 70/30 FlexPen® gently between hands in a horizontal position 10 times. Then, turn NOVOLOG® MIX 70/30 FlexPen® upside down so that the glass ball moves from one end of the reservoir to the other 10 times until the suspension appears uniformly white and cloudy. Inject immediately. ·The NOVOLOG® MIX 70/30 FlexPen® dials in 1-unit increments. ·Use NOVOLOG® MIX 70/30 FlexPen® with caution in patients with visual impairment who may rely on audible clicks to dial their dose. ·Do not administer NOVOLOG® MIX 70/30 intravenously or use in insulin infusion pumps. ·Do not mix NOVOLOG® MIX 70/30 with any other insulins</p> <p>2.2 Dosage Information ·NOVOLOG® MIX 70/30 is typically dosed twice-daily (with each dose intended to cover 2 meals or a meal and a snack). ·Individualize and adjust the dosage of NOVOLOG® MIX 70/30 based on the individual's metabolic needs, blood glucose monitoring results and glycemic control goal. ·Dosage adjustments may be needed with changes in physical activity, changes in meal patterns (i.e., macronutrient content or timing of food intake), changes in renal or hepatic function or during acute illness [<i>see Warnings and Precautions (5.3) and Use in Specific Populations (8.6, 8.7)</i>]. ·Dosage adjustment may be needed when switching from another insulin to NOVOLOG® MIX 70/30 [<i>see Warnings and Precautions (5.2)</i>].</p> <p>2.3 Dosage Adjustment Due to Drug Interactions ·Dosage adjustment may be needed when NOVOLOG® MIX 70/30 is co-administered with certain drugs [<i>see Drug Interactions (7)</i>].</p>		

2) 欧州の添付文書(SPC) (2019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 100 units/ml suspension for injection in cartridge FlexPen 100 units/ml suspension for injection in pre-filled pen																		
効能・効果	<p>4.1 Therapeutic indications NovoMix 30 is indicated for treatment of diabetes mellitus in adults, adolescents and children aged 10 years and above.</p>																				
用法・用量	<p>4.2 Posology and method of administration Posology The potency of insulin analogues, including insulin aspart, is expressed in units, whereas the potency of human insulin is expressed in international units. NovoMix 30 dosing is individual and determined in accordance with the needs of the patient. Blood glucose monitoring and insulin dose adjustments are recommended to achieve optimal glycaemic control. In patients with type 2 diabetes, NovoMix 30 can be given as monotherapy. NovoMix 30 can also be given in combination with oral antidiabetic medicinal products and/or GLP-1 receptor agonists. For patients with type 2 diabetes, the recommended starting dose of NovoMix 30 is 6 units at breakfast and 6 units at dinner (evening meal). NovoMix 30 can also be initiated once daily with 12 units at dinner (evening meal). When using NovoMix 30 once daily, it is generally recommended to move to twice daily when reaching 30 units by splitting the dose into equal breakfast and dinner doses. If twice daily dosing with NovoMix 30 results in recurrent daytime hypoglycaemic episodes, the morning dose can be split into morning and lunchtime doses (thrice daily dosing). The following titration guideline is recommended for dose adjustments:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Pre-meal blood glucose level</th> <th>NovoMix 30 dose adjustment</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><4.4 mmol/l</td> <td><80 mg/dL</td> <td>-2 units</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>+2 units</td> </tr> <tr> <td>7.9-10 mmol/l</td> <td>141-180 mg/dL</td> <td>+4 units</td> </tr> <tr> <td>> 10 mmol/l</td> <td>>180 mg/dL</td> <td>+6 units</td> </tr> </tbody> </table> <p>The lowest of the three previous days' pre-meal blood glucose levels should be used. The dose should not be increased if hypoglycaemia occurred within these days. Dose adjustments can be made once a week until target HbA_{1c} is reached. Pre-meal blood glucose levels should be used to evaluate the adequacy of the preceding dose. In patients with type 2 diabetes, a dose reduction of 20% is recommended for patients with an HbA_{1c} less than 8% when a GLP-1 receptor agonist is added to NovoMix 30, to minimise the risk of hypoglycaemia. For patients with an HbA_{1c} higher than 8% a dose reduction should be considered. Subsequently, dosage should be adjusted individually. In patients with type 1 diabetes, the individual insulin requirement is usually between 0.5 and 1.0 unit/kg/day. NovoMix 30 may fully or partially meet this requirement. Adjustment of dose may be necessary if patients undertake increased physical activity, change their usual diet or during concomitant illness.</p> <p>Special populations <i>Elderly (≥65 years old)</i> NovoMix 30 can be used in elderly patients; however there is limited experience with the use of NovoMix 30 in combination with oral antidiabetic medicinal products in patients older than 75 years. In elderly patients, glucose monitoring should be intensified and the insulin aspart dose adjusted on an individual basis. <i>Renal and hepatic impairment</i> Renal or hepatic impairment may reduce the patient's insulin requirements. In patients with renal or hepatic impairment, glucose monitoring should be intensified and the insulin aspart dose adjusted on an individual basis. <i>Paediatric population</i> NovoMix 30 can be used in adolescents and children aged 10 years and above when premixed insulin is preferred. There is limited clinical experience with NovoMix 30 in children aged 6-9 years (see section 5.1). No data are available for NovoMix 30 in children below 6 years of age.</p> <p>Transfer from other insulin medicinal products When transferring a patient from biphasic human insulin to NovoMix 30, start with the same dose and regimen. Then titrate according to individual needs (see the titration guideline in the table above). Close glucose monitoring is recommended during the transfer and in the initial weeks thereafter (see section 4.4).</p> <p>Method of administration</p>			Pre-meal blood glucose level		NovoMix 30 dose adjustment	<4.4 mmol/l	<80 mg/dL	-2 units	4.4-6.1 mmol/l	80-110 mg/dL	0	6.2-7.8 mmol/l	111-140 mg/dL	+2 units	7.9-10 mmol/l	141-180 mg/dL	+4 units	> 10 mmol/l	>180 mg/dL	+6 units
Pre-meal blood glucose level		NovoMix 30 dose adjustment																			
<4.4 mmol/l	<80 mg/dL	-2 units																			
4.4-6.1 mmol/l	80-110 mg/dL	0																			
6.2-7.8 mmol/l	111-140 mg/dL	+2 units																			
7.9-10 mmol/l	141-180 mg/dL	+4 units																			
> 10 mmol/l	>180 mg/dL	+6 units																			

	<p>NovoMix 30 is a biphasic suspension of the insulin analogue, insulin aspart. The suspension contains rapid-acting and intermediate-acting insulin aspart in the ratio 30/70.</p> <p>NovoMix 30 is for subcutaneous administration only.</p> <p>NovoMix 30 is administered subcutaneously by injection in the thigh or in the abdominal wall. If convenient, the gluteal or deltoid region may be used. Injection sites should always be rotated within the same region in order to reduce the risk of lipodystrophy. The influence of different injection sites on the absorption of NovoMix 30 has not been investigated. The duration of action will vary according to the dose, injection site, blood flow, temperature and level of physical activity.</p> <p>NovoMix 30 has a faster onset of action than biphasic human insulin and should generally be given immediately before a meal. When necessary, NovoMix 30 can be given soon after a meal.</p> <p>For detailed user instructions, please refer to the package leaflet.</p> <p><u>NovoMix 30 Penfill</u></p> <p><i>Administration with an insulin delivery system</i></p> <p>NovoMix 30 Penfill is designed to be used with Novo Nordisk insulin delivery systems and NovoFine or NovoTwist needles. NovoMix 30 Penfill is only suitable for subcutaneous injections from a reusable pen. If administration by syringe is necessary, a vial should be used.</p> <p><u>NovoMix 30 FlexPen</u></p> <p><i>Administration with FlexPen</i></p> <p>NovoMix 30 FlexPen is a pre-filled pen (colour-coded) designed to be used with NovoFine or NovoTwist needles. FlexPen delivers 1-60 units in increments of 1 unit. NovoMix 30 FlexPen is only suitable for subcutaneous injections. If administration by syringe is necessary, a vial should be used.</p>
--	---

(2) ノボラピッド®50ミックス注、ノボラピッド®70ミックス注

1) 欧州の添付文書(SPC) (2019年8月改訂)

会社名	Novo Nordisk A/S	発売年	2007年
販売名	NovoMix 50, NovoMix 70	剤形規格	Penfill 100 units/ml suspension for injection in cartridge FlexPen 100 units/ml suspension for injection in pre-filled pen
効能・効果	<p>4.1 Therapeutic indications NovoMix 50/NovoMix 70 is indicated for treatment of diabetes mellitus in adults.</p>		
用法・用量	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>Posology The potency of insulin analogues, including insulin aspart, is expressed in units, whereas the potency of human insulin is expressed in international units. NovoMix 50/NovoMix 70 dosing is individual and determined in accordance with the needs of the patient. Blood glucose monitoring and insulin dose adjustments are recommended to archive optimal glycaemic control. The individual insulin requirement is usually between 0.5 and 1.0 U/kg/day. NovoMix 50/NovoMix 70 may be fully or partially meet this requirement. In patients with type 2 diabetes, NovoMix 50/NovoMix 70 can be given as monotherapy or in combination with metformin, when the blood glucose is inadequately controlled with metformin alone. Adjustment of dose may be necessary if patients undertake increased physical activity, change their usual diet or during concomitant illness.</p> <p>Special populations In elderly patients (≥65 years old) and in patients with hepatic or renal impairment, glucose monitoring should be intensified and the insulin aspart dose adjusted on an individual basis.</p> <p>Renal or hepatic impairment may reduce the patient's insulin requirements.</p> <p><i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of NovoMix 50/NovoMix 70 in children below 18 years of age have not been established. No data are available.</p> <p>Transfer from other insulin medicinal products Transfer to NovoMix 50/NovoMix 70 from other insulin preparations may require adjustment of dose and timing of administration. Close glucose monitoring is recommended during the transfer and in the initial weeks thereafter (see section 4.4).</p> <p>Method of administration NovoMix 50/NovoMix 70 is a biphasic suspension of the insulin analogue, insulin aspart. The suspension contains rapid-acting and intermediate-acting insulin aspart in the ratio 50/50 / 70/30. NovoMix 50/NovoMix 70 is for subcutaneous administration only.</p>		

	<p>NovoMix 50/NovoMix 70 is administered subcutaneously by injection in the thigh or in the abdominal wall. If convenient, the gluteal or deltoid region may be used. Injection sites should always be rotated within the same region in order to reduce the risk of lipodystrophy. The influence of different injection sites on the absorption of NovoMix 50/NovoMix 70 has not been investigated. The duration of action will vary according to the dose, injection site, blood flow, temperature and level of physical activity.</p> <p>NovoMix 50/NovoMix 70 has a faster onset of action than biphasic human insulin and should generally be given immediately before a meal. When necessary, NovoMix 50/NovoMix 70 can be given soon after a meal.</p> <p>For detailed user instructions, please refer to the package leaflet.</p> <p><u>NovoMix 50/NovoMix70 Penfill</u> <i>Administration with an insulin delivery system</i></p> <p>NovoMix 50/NovoMix70 Penfill is designed to be used with Novo Nordisk insulin delivery systems and NovoFine or NovoTwist needles. NovoMix 50 Penfill is only suitable for subcutaneous injections from a reusable pen. If administration by syringe is necessary, a vial should be used.</p> <p><u>NovoMix 50/NovoMix70 FlexPen</u> <i>Administration with FlexPen</i></p> <p>NovoMix 50 FlexPen is a pre-filled pen (colour-coded) designed to be used with NovoFine or NovoTwist needles. FlexPen delivers 1-60 units in increments of 1 unit. NovoMix 50/NovoMix70 FlexPen is only suitable for subcutaneous injections. If administration by syringe is necessary, a vial should be used.</p>
--	---

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® 50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5:5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® 70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7:3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2～20単位を1日3回毎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、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4～100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) 妊婦等への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報

1) 米国の添付文書 (2019年11月改訂)

NOVOLOG® Mix70/30	<p>8.1 Pregnancy Risk Summary</p> <p>There are no available data with NOVOLOG® MIX 70/30 in pregnant women to inform a drug-associated risk for major birth defects and miscarriage. Available information from published randomized controlled trials with insulin aspart use during the second trimester of pregnancy have not reported an association with insulin aspart and major birth defects or adverse maternal or fetal outcomes [see Data]. There are risks to the mother and fetus associated with poorly controlled diabetes in pregnancy [see Clinical Considerations]. In animal reproduction studies, administration of subcutaneous insulin aspart to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis did not cause adverse developmental effects at exposures 8-times and equal to the human subcutaneous dose of 1 unit/kg/day, respectively. Pre- and post-implantation losses and visceral/skeletal abnormalities were seen at higher exposures, which are considered secondary to maternal hypoglycemia. These effects were similar to those observed in rats administered regular human insulin [see Data].</p> <p>The estimated background risk of major birth defects is 6–10% in women with pre-gestational diabetes with a HbA1c >7% and has been reported to be as high as 20–25% in women with a HbA1c >10%. The estimated</p>
----------------------	---

	<p>background risk of miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p><i>Disease-Associated Maternal and/or Embryo-Fetal Risk</i></p> <p>Poorly controlled diabetes in pregnancy increases the maternal risk for diabetic ketoacidosis, preeclampsia, spontaneous abortions, preterm delivery, and delivery complications. Poorly controlled diabetes increases the fetal risk for major birth defects, still birth, and macrosomia related morbidity.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Human Data</i></p> <p>Published data from 5 randomized controlled trials of 441 pregnant women with diabetes mellitus treated with insulin aspart during the late 2nd trimester of pregnancy did not identify an association of insulin aspart with major birth defects or adverse maternal or fetal outcomes. However, these studies cannot definitely establish the absence of any risk because of methodological limitations, including a variable duration of treatment and small size of the majority of the trials.</p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>Fertility, embryo-fetal and pre- and postnatal development studies have been performed with insulin aspart and regular human insulin in rats and rabbits. In a combined fertility and embryofetal development study in rats, insulin aspart was administered before mating, during mating, and throughout pregnancy. Further, in a pre- and postnatal development study insulin aspart was given throughout pregnancy and during lactation to rats. In an embryo-fetal development study insulin aspart was given to female rabbits during organogenesis. The effects of insulin aspart did not differ from those observed with subcutaneous regular human insulin. Insulin aspart, like human insulin, caused pre- and post-implantation losses and visceral/skeletal abnormalities in rats at a dose of 200 units/kg/day (approximately 32 times the human subcutaneous dose of 1 unit/kg/day, based on human exposure equivalents) and in rabbits at a dose of 10 units/kg/day (approximately three times the human subcutaneous dose of 1 unit/kg/day, based on human exposure equivalents). No significant effects were observed in rats at a dose of 50 units/kg/day and in rabbits at a dose of 3 units/kg/day. These doses are approximately 8 times the human subcutaneous dose of 1 unit/kg/day for rats and equal to the human subcutaneous dose of 1 unit/kg/day for rabbits, based on human exposure equivalents. The effects are considered secondary to maternal hypoglycemia.</p> <p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data on the presence of NOVLOG[®] MIX 70/30 in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effect on milk production. One small published study reported that exogenous insulin, including insulin aspart, was present in human milk. However, there is insufficient information to determine the effects of insulin aspart on the breastfed infant. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for NOVLOG[®] MIX 70/30, and any potential adverse effects on the breastfed infant from NOVLOG[®] MIX 70/30, or from the underlying maternal condition.</p>
--	---

2) 欧州の添付文書(SPC) (2018年6月改訂)

<p>NovoMix30[®] NovoMix50[®] NovoMix70[®]</p>	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p>Pregnancy</p> <p>There is limited clinical experience with insulin aspart NovoMix 30, 50 or 70 in pregnancy. 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>Breast-feeding</p> <p>There are no restrictions on treatment with NovoMix 30, 50 or 70 during lactation. Insulin treatment of the breast-feeding mother presents no risk to the baby. However, the NovoMix 30, 50 or 70 dosage may need to be adjusted.</p> <p>Fertility</p> <p>Animal reproduction studies have not revealed any differences between insulin aspart and human insulin regarding fertility.</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。

9.5 妊婦

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。

9.6 授乳婦

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。インスリンの需要量が変化しやすい。

(2) 小児等への投与に関する情報

小児に関する海外情報

1) 米国の添付文書 (2019年8月改訂)

NOVOLOG® Mix 70/30	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness of NOVOLOG® MIX 70/30 have not been established in pediatric patients.
-----------------------	---

2) 欧州の添付文書(SPC) (2019年8月改訂)

NovoMix30®	<p>4.8 Undesirable effects Paediatric population Based on post-marketing sources and clinical trials, the frequency, type and severity of adverse reactions observed in the paediatric population do not indicate any differences to the broader experience in the general population.</p> <p>5.1 Pharmacodynamic properties Paediatric population A 16-week clinical trial comparing postprandial glycaemic control of meal-related NovoMix 30 with meal-related human insulin/biphasic human insulin 30 and bedtime NPH insulin was performed in 167 patients aged 10 to 18 years. Mean HbA1c remained similar to baseline throughout the trial in both treatment groups, and there was no difference in hypoglycaemia rate with NovoMix 30 or biphasic human insulin 30. In a smaller (54 patients) and younger (age range 6 to 12 years) population, treated in a double-blind, cross-over trial (12 weeks on each treatment), the rate of hypoglycaemic episodes and the postprandial glucose increase were significantly lower with NovoMix 30 compared to biphasic human insulin 30. Final HbA1c was significantly lower in the biphasic human insulin 30 treated group compared with NovoMix 30.</p> <p>5.2 Pharmacokinetic properties <i>Paediatric population</i> The pharmacokinetics of NovoMix 30 have not been investigated in children or adolescents. However, the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of soluble insulin aspart have been investigated in children (6-12 years) and adolescents (13-17 years) with type 1 diabetes. Insulin aspart was rapidly absorbed in both age groups, with similar t_{max} as in adults. However, C_{max} differed between the age groups, stressing the importance of the individual titration of insulin aspart.</p>
NovoMix50® NovoMix70®	<p>4.8 Undesirable effects Paediatric population The safety and efficacy of NovoMix 50/NovoMix70 in children below 18 years of age have not been established. No data are available.</p> <p>5.2 Pharmacokinetic properties Special populations The pharmacokinetics of NovoMix 50/NovoMix70 have not been investigated in paediatrics, elderly patients or in patients with renal or hepatic impairment.</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。

9.7 小児等 定期的に検査を行い投与量を調整すること。成長、思春期及び活動性によりインスリンの需要量が変化する。

XIII. 備考

その他の関連資料

患者用注意文書

- ノボラピット®30ミックス注 フレックスペン®、ノボラピット®50ミックス注 フレックスペン®及びノボラピット®70ミックス注 フレックスペン®
https://www.novonordiskpro.jp/content/dam/nnpro/japan/ja/AllProdInfo/Docs/NovoRapidMixFlexPen_UM3.pdf (使用説明書を含む)
- ノボラピット®30ミックス注 ペンフィル®
https://www.novonordiskpro.jp/content/dam/nnpro/japan/ja/AllProdInfo/Docs/Rapid30/NovoRapid30MixPenfill_UM1.pdf

SAS-0720-0041

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



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

新旧対照表

ノボラピッド®30 ミックス注 フレックスペン®、同 50 ミックス注 フレックスペン®、同 70 ミックス注 フレックスペン®及び同 30 ミックス注 ペンフィル®の「医薬品インタビューフォーム」(2020年8月改訂(第12版))において、参照していた URL が変更されたため、下記のとおり新しい URL に変更させていただきます。

	頁	旧	新
64	X III. 備考 その他の関連資料 患者用注意文書	<ul style="list-style-type: none"> ● 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®50 ミックス注 フレックスペン®及びノボラピッド®70 ミックス注 フレックスペン® https://www.novonordiskpro.jp/content/dam/nnpro/japan/ja/AllProdInfo/Docs/NovoRapidMixFlexPen_UM3.pdf (使用説明書を含む) ● ノボラピッド®30 ミックス注 ペンフィル® https://www.novonordiskpro.jp/content/dam/nnpro/japan/ja/AllProdInfo/Docs/Rapid30/NovoRapid30MixPenfill_UM1.pdf 	<ul style="list-style-type: none"> ● 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®50 ミックス注 フレックスペン®及びノボラピッド®70 ミックス注 フレックスペン® https://pro.novonordisk.co.jp/content/dam/hcpexperience/jp/ja/documents/products/novorapid-30-50-70/toriatsukaisetumeisho_Flexpen30%2050%2070.pdf (取扱い説明書を含む) ● ノボラピッド®30 ミックス注 ペンフィル® https://pro.novonordisk.co.jp/content/dam/hcpexperience/jp/ja/documents/products/novorapid-30-50-70/toriatsukaisetumeisho_penfil%2030.pdf