

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018(2019 年更新版)に準拠して作成

糖 尿 病 治 療 薬

日本薬局方 インスリン ヒト(遺伝子組換え)注射液

日本薬局方 二相性イソフェンインスリン ヒト(遺伝子組換え)
水性懸濁注射液

ノボリン®R 注フレックスペン®
ノボリン®R 注 100 単位/mL

ノボリン® 30R 注フレックスペン®

日本薬局方 イソフェンインスリン ヒト(遺伝子組換え)水性懸濁注射液

ノボリン®N 注フレックスペン®

Novolin® R FlexPen®
Novolin® R 100 IU/mL

Novolin® 30 R FlexPen®

Novolin® N FlexPen®

剤形	ノボリン®R 注フレックスペン® ノボリン®R 注 100 単位/mL	注射剤		
	ノボリン®30R 注フレックスペン® ノボリン®N 注フレックスペン®	水性懸濁注射剤		
製 剤 の 規 制 区 分	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること			
規 格 ・ 含 量	ノボリン®R 注フレックスペン® ノボリン®30R 注フレックスペン® ノボリン®N 注フレックスペン®	1 筒 (3mL) 中 日局 インスリン ヒト(遺伝子組換え) 300 単位		
	ノボリン®R 注 100 単位/mL	1 バイアル (10mL) 中 日局 インスリン ヒト(遺伝子組換え) 1000 単位		
一 般 名	和 名 : 日局 インスリン ヒト(遺伝子組換え) 洋 名 : Insulin Human (Genetical Recombination)			
製造販売承認年月日 薬 価 基 準 収 載 ・ 販 売 開 始 年 月 日	販売名	製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
	ノボリン®R 注フレックスペン® ノボリン®30R 注フレックスペン® ノボリン®N 注フレックスペン®	2011 年 3 月 23 日 (製法変更による)	2003 年 7 月 4 日	2003 年 7 月 4 日
	ノボリン®R 注 100 単位/mL		2008 年 12 月 19 日 (販売名変更による)	1992 年 5 月 13 日
製 造 販 売 (輸 入) ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元 : ノボ ノルディスク ファーマ株式会社			
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先				
問 い 合 わ せ 窓 口	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室 Tel 0120-180363(フリーダイヤル) 医療関係者向けホームページ URL https://www.novonordisk.co.jp			

本 IF は 2025 年 6 月改訂の「ノボリン®30R 注フレックスペン®」の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

1988 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

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

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインで

は、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	20
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	20
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	20
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	20
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	20
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	20
6. RMPの概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	22
II. 名称に関する項目	3	7. 相互作用	23
1. 販売名	3	8. 副作用	29
2. 一般名	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	30
3. 構造式又は示性式	3	10. 過量投与	30
4. 分子式及び分子量	3	11. 適用上の注意	30
5. 化学名(命名法)又は本質	3	12. その他の注意	32
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	IX. 非臨床試験に関する項目	33
III. 有効成分に関する項目	4	1. 薬理試験	33
1. 物理化学的性質	4	2. 毒性試験	33
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	X. 管理的事項に関する項目	35
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	1. 規制区分	35
IV. 製剤に関する項目	5	2. 有効期間	35
1. 剤形	5	3. 包装状態での貯法	35
2. 製剤の組成	5	4. 取扱い上の注意	35
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	5. 患者向け資材	35
4. 力価	6	6. 同一成分・同効薬	35
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	7. 国際誕生年月日	35
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	35
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	35
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	36
9. 溶出性	8	11. 再審査期間	36
10. 容器・包装	8	12. 投薬期間制限に関する情報	36
11. 別途提供される資材類	9	13. 各種コード	36
12. その他	9	14. 保険給付上の注意	36
V. 治療に関する項目	10	XI. 文献	37
1. 効能又は効果	10	1. 引用文献	37
2. 効能又は効果に関連する注意	10	2. その他の参考文献	37
3. 用法及び用量	10	XII. 参考資料	38
4. 用法及び用量に関連する注意	10	1. 主な外国での発売状況	38
5. 臨床成績	11	2. 海外における臨床支援情報	44
VI. 薬効薬理に関する項目	14	XIII. 備考	47
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	14	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	47
2. 薬理作用	14	2. その他の関連資料	47
VII. 薬物動態に関する項目	16		
1. 血中濃度の推移	16		
2. 薬物速度論的パラメータ	18		
3. 母集団(ポピュレーション)解析	18		
4. 吸収	18		
5. 分布	18		
6. 代謝	19		
7. 排泄	19		
8. トランスポーターに関する情報	19		
9. 透析等による除去率	19		
10. 特定の背景を有する患者	19		
11. その他	19		

略 語 表

略語	略語内容
ATP	アデノシン三リン酸
AUC	血中濃度－時間曲線下面積
CYP	Cytochrome P450 (チトクロムP450)
DPP-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
GLP-1	グルカゴン様ペプチド-1
HbA1c	Glycated haemoglobin A1c (ヘモグロビンA1c)
INN	国際的一般名
IRI	血中インスリン濃度
JAN	日本における医薬品の一般的名称
JDS	日本糖尿病学会
MAO	モノアミン酸化酵素
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program 国際標準値
NN729	プラスミドpAK729を用いた原薬の製法の略号
NPH	Neutral Protamine Hagedorn イソフエン
RMP	医薬品リスク管理計画

注) 本文中のペンフィル®は、インスリン ヒト(遺伝子組換え)のカートリッジ製剤である。(販売中止)

ノボリン®注フレックスペン®、イノレット®製剤(販売中止)及びノボレット製剤(販売中止)はペンフィル®が注入器(フレックスペン®、イノレット®、ノボレット®)にセットされた製剤である。

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ノボリン®R注フレックスペン®、ノボリン®30R注フレックスペン®及びノボリン®N注フレックスペン®は、デンマークのノボ・ノルディスク社が開発したプレフィルド製剤[インスリン ヒト(遺伝子組換え)のカートリッジ製剤(ペンフィル®)が注入器にセットされた製剤]である。インスリン ヒト(遺伝子組換え)は、イースト菌(酵母)にインスリン前駆体を産生させ、それを酵素転換することにより得たもので、ヒト膵由来のインスリンと同一の構造を有することが確認されている。

ノボリン®R注100単位/mLは販売名「ノボリン®R注100」として、1991年10月に輸入承認された。その後、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」に従い販売名「ノボリン®R注100」から「ノボリン®R注100単位/mL」への変更を申請、同年10月承認となった。

ノボリン®R注フレックスペン®、ノボリン®30R注フレックスペン®、ノボリン®N注フレックスペン®は2003年3月に製造・輸入承認された。

2011年3月、ノボリン®R注フレックスペン®、ノボリン®30R注フレックスペン®、ノボリン®N注フレックスペン®、ノボリン®R注100単位/mLは、原薬の製造方法の変更(NN729)により、新たに製造販売承認を取得した。新旧の製造方法について品質及び臨床的な検討が行われ、品質の同等性/同質性は確認されている。

2014年2月、第十六改正日本薬局方第二追補にR注が収載された。また、ヒト インスリン(遺伝子組換え)からインスリン ヒト(遺伝子組換え)に変更となった。(原薬は日本薬局方第14改正(2001年発行)にて収載。)

2017年12月、30R注とN注が第十七改正日本薬局方第一追補に収載された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 遺伝子組換え技術で製造したヒトインスリン製剤で、ヒト膵由来のインスリンと生物学的、物理学的、化学的に同一である。
- (2) ノボリン®R注フレックスペン®及びノボリン®R注100単位/mLは、速効型製剤であり、皮下注射後速やかに血中に移行し、作用を発現するため、食後の血糖上昇を抑えるのに適している。(「VII. 1.(2) 1)ノボリン®R注40・ノボリン®R注100の体内薬物動態試験」の項参照)
- (3) ノボリン®30R注フレックスペン®は、速効型製剤の作用発現の速さと中間型製剤の作用持続性をあわせもち、中間型単独に比べ、食後の血糖上昇を抑えることができる。
- (4) ノボリン®N注フレックスペン®は、その作用持続性からみて中間型製剤に位置づけられる。

分 類		製 剤	組 成		血糖降下作用のおよその目安		
			インスリン ヒト (遺伝子組換え)		作用発現 時間	最大作用 発現時間	作用持続 時間
			溶解 インスリン ^{注 1)}	インフエン インスリン ^{注 2)}			
速効型		ノボリン®R 注フレックスペン® ノボリン®R 注 100 単位/mL	100%	0%	約 30 分	1～3 時間	約 8 時間
混合型	混合 製剤	ノボリン®30R 注フレックスペン®	30%	70%	約 30 分	2～8 時間	約 24 時間
中間型	NPH 製剤	ノボリン®N 注フレックスペン®	0%	100%	約 1.5 時間	4～12 時間	約 24 時間

注1) 溶解インスリン : 速効型インスリン

注2) イソフェンインスリン : 中間型NPHインスリン

3. 製品の製剤学的特性

- (1) ノボリン®R注フレックスペン®及びノボリン®R注100単位/mLはともに溶解インスリン製剤で、ノボリン®R注フレックスペン®は予め専用医薬品を封入したカートリッジと医薬品ペン型注入器を組み合わせたコンビネーション製品、ノボリン®R注100単位/mLはバイアル製剤である。
- (2) ノボリン®30R注フレックスペン®は、速効型である溶解インスリンと中間型であるイソフェン(NPH)インスリンをそれぞれ3:7の割合で含有しており、注射の度に速効型と中間型インスリンを混合して注射する煩わしさと不正確さを排除した混合製剤である。
- (3) ノボリン®N注フレックスペン®は、持続化剤としてプロタミン硫酸塩を用いたイソフェン(NPH)インスリンである。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	「X. 管理的事項に関する項目 14. 保険給付上の注意」の項参照

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件
該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項
該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ノボリン®R注フレックスペン®
ノボリン®R注 100単位/mL

ノボリン®30R注フレックスペン®

ノボリン®N注フレックスペン®

(2) 洋名

Novolin® R Injection FlexPen®
Novolin® R Injection 100 IU/mL

Novolin® 30R Injection FlexPen®

Novolin® N Injection FlexPen®

(3) 名称の由来

Novolin : NovoとInsulinの合成語
R : 速効型を意味するRegular(又はRapid)の頭文字
30R : 速効型を意味するRegular(又はRapid)の頭文字と、速効型インスリンを30%含有することから
N : NPH(イソフェン)インスリンの頭文字

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

インスリン ヒト(遺伝子組換え)(JAN)

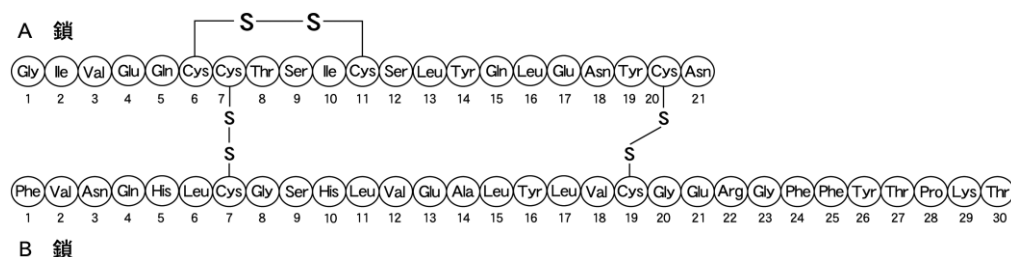
(2) 洋名(命名法)

Insulin Human (Genetical Recombination)(JAN)
Insulin Human (INN)

(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 : $C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$
分子量 : 5807.57

5. 化学名(命名法)又は本質

本質: 本品は、遺伝子組換えヒトインスリンであり、21個のアミノ酸残基からなるA鎖1分子、及び30個のアミノ酸残基からなるB鎖1分子から構成されるペプチドである。
本品は定量するとき、換算した乾燥物に対し、1 mg当たり27.5インスリン単位以上を含む

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ヒトインスリン(遺伝子組換え)
NN729(新しい原薬製法の略号)

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塩酸試液又は水酸化ナトリウム試液に溶ける。

(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

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 旧製法品での試験結果

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	-18±2℃、遮光	60 ヶ月	気密容器	規格の範囲内であった。
	-30±2℃、遮光	60 ヶ月	気密容器	規格の範囲内であった。
加速試験	5±2℃、遮光	12 ヶ月	気密容器	不純物、高分子たんぱく質及びデスアミド体が増加したが、含量、乾燥減量には変化がなかった。

(2) 現製法(NN729)品での試験結果

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	-18±2℃、遮光	24 ヶ月	気密容器	いずれも顕著な変化はなく規格の範囲内であった。
加速試験	5±2℃、遮光	12 ヶ月	気密容器	脱アミド体、その他のヒトインスリン関連不純物及び高分子たん白質が経時的に増加した。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「インスリン ヒト(遺伝子組換え)」の確認試験による。

定量法

日局「インスリン ヒト(遺伝子組換え)」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

製 剤	ノボリン®R 注 フレックスペン®	ノボリン®R 注 100 単位/mL	ノボリン®30R 注フレックスペン® ノボリン®N 注フレックスペン®
注射剤の区別	注射剤	注射剤	水性懸濁注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

製剤	ノボリン®R注 フレックスペン®	ノボリン®R注 100単位/mL	ノボリン®30R注 フレックスペン®	ノボリン®N注 フレックスペン®
外観				
性状	本剤は無色澄明の液であり、保存中に微細な沈殿物を僅かに認めることがある。		白色の懸濁液で、放置するとき、白色の沈殿物と無色の上澄液に分離し、この沈殿物は、穏やかに振り混ぜるとき、再び懸濁状となる。	

(3) 識別コード

製剤	ノボリン®R 注フレックスペン®	ノボリン®30R 注フレックスペン®	ノボリン®N 注フレックスペン®
識別	注入ボタンの色 黄色	注入ボタンの色 茶色	注入ボタンの色 黄緑

(4) 製剤の物性

製 剤	ノボリン®R 注フレックスペン® ノボリン®R 注 100 単位/mL	ノボリン®30R 注フレックスペン® ノボリン®N 注フレックスペン®
pH	7.0～7.8	6.9～7.5
浸透圧比 ^{注)}	0.6～0.8	0.8～1.0

注) 生理食塩液に対する比

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

ノボリン®R注フレックスペン®

1筒(3mL)中

有効成分	日局 インスリン ヒト(遺伝子組換え)	300単位
添加剤	酸化亜鉛	21 μ g ^{注)}
	m-クレゾール	9mg
	濃グリセリン	48mg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量

注) 亜鉛含量として

原薬由来の亜鉛量と合わせた一製剤当たりの総亜鉛含量は、63 μ gである。

ノボリン®30R 注フレックスペン®

1筒(3mL) 中

有効成分	日局 インスリン ヒト(遺伝子組換え) (溶解インスリン:イソフェンインスリン)	300単位 (3:7)
添加剤	プロタミン硫酸塩	0.75mg
	酸化亜鉛	45 μ g ^{注)}
	フェノール	1.95mg
	m-クレゾール	4.5mg
	濃グリセリン	48mg
	リン酸水素二ナトリウム二水和物	7.2mg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量

注) 亜鉛含量として

原薬由来の亜鉛量と合わせた一製剤当たりの総亜鉛含量は、90 μ gである。

ノボリン®N注フレックスペン®

1筒(3mL) 中

有効成分	日局 インスリン ヒト(遺伝子組換え)	300単位
添加剤	プロタミン硫酸塩	1.05mg
	酸化亜鉛	54 μ g ^{注)}
	フェノール	1.95mg
	m-クレゾール	4.5mg
	濃グリセリン	48mg
	リン酸水素二ナトリウム二水和物	7.2mg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量

注) 亜鉛含量として

原薬由来の亜鉛量と合わせた一製剤当たりの総亜鉛含量は、99 μ gである。

ノボリン®R注100単位/mL

1バイアル(10mL) 中

有効成分	日局 インスリン ヒト(遺伝子組換え)	1000単位
添加剤	酸化亜鉛	70 μ g ^{注)}
	m-クレゾール	30mg
	濃グリセリン	160mg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量

注) 亜鉛含量として

原薬由来の亜鉛量と合わせた一製剤当たりの総亜鉛含量は、210 μ gである。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

本剤1mLあたり100単位を含有する。

5. 混入する可能性のある夾雑物

A21デスアミド、インスリンダイマー、インスリンポリマー類

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) ノボリン®R注フレックスペン®の安定性

同一組成・容量であるペンフィル®R注の安定性試験結果を以下に示す(旧製法品での試験結果)。

製 剤	保存条件	保存期間	保存形態	結 果
ペンフィル® R 注	4±2℃、遮光	30 ヶ月	密封容器	生物学的力価の低下は認められなかった。
	25±2℃、遮光	12 ヶ月	密封容器	生物学的力価の低下は認められなかったが、デスアミドインスリンとインスリンダイマー・ポリマーが徐々に増加した。

(2) ノボリン®30R注フレックスペン®、ノボリン®N注フレックスペン®の安定性

同一組成であるペンフィル®製剤(容量1.5mL)の長期保存試験及び加速試験結果を以下に示す(旧製法品での試験結果)。

試 験	製 剤	保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期 保存 試験	ペンフィル®(1.5mL) (30R 注、N 注)	5±3℃、 遮光	30 ヶ月	密封容器	生物学的力価の低下は認められなかった。
加速 試験		25±2℃、 遮光	12 ヶ月	密封容器	生物学的力価の低下は認められなかったが、デスアミドインスリンとインスリンダイマー・ポリマーが徐々に増加した。

(3) ノボリン®R注フレックスペン®、ノボリン®30R注フレックスペン®、ノボリン®N注フレックスペン®使用時安定性

旧製法品での試験結果

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、外観試験、化学分析(定量、関連不純物、高分子たん白質及び防腐剤の量等)及び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	結 果
ペンフィル®R注	30±2℃、遮光 (針刺し有)	42 日	密封容器	同一温度内で静置保存した対照試料と同様に安定であった。
ペンフィル®30R注 ペンフィル®N注	30±2℃、遮光 (振盪及び針刺し有)	42 日	密封容器	

(4) ノボリン®R注 100単位/mL

旧製法品での試験結果

試 験	製 剤	保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期 保存 試験	ノボリン®R 注 100 単位/mL	4±2℃、遮光	30 ヶ月	密封容器	生物学的力価の低下は認められなかった。
		25±2℃、遮光	12 ヶ月	密封容器	生物学的力価の低下は認められなかったが、デスアミドインスリンとインスリンダイマー・ポリマーが、徐々に増加した。
苛酷 試験 (参考)	ノボリン®R 注 40	室内散光下	45 日	密封容器	生物学的力価の低下はほとんど認められなかった。
		太陽灯照射下	50 時間	密封容器	著しい生物学的力価の低下とインスリンダイマー・ポリマーの増加を認めた。

注 ノボリン®R注40はノボリン®R注 100単位/mLの40単位/mL製剤(現在発売中止)

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、外観試験、化学分析(定量、関連不純物、高分子たん白質及び防腐剤の量等)及び防腐剤の保存効力試験を行った。なお、定量法としては、生物学的定量法と同等であることが判明しているHPLC定量法を用いた(旧製法品での試験結果)。

試験結果を以下に示す。

製 剤	保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結 果
ノボリン®R 注 100 単位/mL	30±2℃、 遮光	42 日	密封容器	外観試験	検体、対照試料ともに変化は認められなかった。
				化学分析	検体、対照試料ともに変化は認められなかった。
				防腐剤の 保存効力	適合

現製法(NN729)品での試験結果

試 験	保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期保存試験	5±2℃、遮光	30 ヶ月	密封容器	新旧製法品で同等であった
加速試験	25±2℃、遮光	12 ヶ月	密封容器	新旧製法品で同等であった
苛酷試験	37±2℃、遮光	3 ヶ月	密封容器	新旧製法品で同等であった

7. 調製法及び溶解後の安定性

「Ⅷ. 11. 適用上の注意 《ノボリン®R注100単位/mL》 14.1.1 調製時・調製方法」の項参照

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

製剤名	包装
ノボリン®R 注フレックスペン®	1 筒 3mL : 2 本
ノボリン®30R 注フレックスペン®	1 筒 3mL : 2 本
ノボリン®N 注フレックスペン®	1 筒 3mL : 2 本
ノボリン®R 注 100 単位/mL	1 バイアル 10mL : 1 本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ノボリン®R注フレックスペン®、ノボリン®30R注フレックスペン®、ノボリン®N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	

ノボリン®R注 100単位/mL

バイアル	ガラス
ゴム栓	ブロモブチルゴム、ポリイソブレンゴム
キャップ	アルミニウム
スナップオフキャップ	ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

製剤1筒(3mL)中の速効型インスリンと中間型インスリンの割合

製 剤		ノボリン®R 注フレックスペン® ノボリン®R 注 100 単位/mL	ノボリン®30R 注フレックスペン®	ノボリン®N 注フレックスペン®
組成 (%)	溶解インスリン ^{注 1)}	100	30	—
	イソフェンインスリン ^{注 2)}	—	70	100

注 1) 溶解インスリン：速効型インスリン

注 2) イソフェンインスリン：中間型 NPH インスリン

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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

(解説)

2型糖尿病患者においては、食事療法、運動療法が治療の基本であり、糖尿病用薬共通の注意事項として注意喚起している。

3. 用法及び用量

- (1) 用法及び用量の解説

製 剤	用法及び用量
ノボリン®R注フレックスペン®	本剤は持続型インスリン製剤と併用する速効型インスリン製剤である。 成人では通常毎食前に2～20単位を皮下注射する。 なお、投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型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。
ノボリン®30R注フレックスペン®	本剤は速効型インスリンと中間型インスリンを3:7の割合で含有する混合製剤である。 成人では通常1回4～20単位を1日2回、朝食前と夕食前30分以内に皮下注射する。なお、1日1回投与のときは朝食前に皮下注射する。 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。 但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。
ノボリン®N注フレックスペン®	通常、成人では、初期は1回4～20単位を朝食前30分以内に皮下注射するが、ときに回数をふやしたり、他のインスリン製剤を併用する。 以後症状及び検査所見に応じて投与量を増減するが、維持量は通常1日4～80単位である。 但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。
ノボリン®R注 100単位/mL	通常、成人では、初期は1回4～20単位を一般に毎食前に皮下注射するが、ときに回数をふやしたり、他のインスリン製剤を併用する。以後症状及び検査所見に応じて投与量を増減するが、維持量は通常1日4～100単位である。 但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。 糖尿病昏睡には、必要に応じ皮下、筋肉内、静脈内注射又は持続静脈内注入を行う。

- (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

既承認のインスリン ヒト(半合成及び遺伝子組換え)製剤の用法及び用量に基づき設定された。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

《共通》

- 7.1 適用にあたっては本剤の作用時間、1mLあたりのインスリン含有単位と患者の病状に留意し、その製剤的特徴に適する場合に投与すること。
- 7.2 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。

《ノボリン®30R 注フレックスペン®、ノボリン®N 注フレックスペン®》

- 7.3 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、速効型インスリン製剤を使用すること。

(解説)

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

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療の使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

1) ノボリン®R 注フレックスペン®と同一組成であるノボレット®R 注での臨床試験結果

①追加分泌補充療法による検討¹⁾

他のインスリンで治療されている糖尿病患者 18 例を対象に、ノボレット®R 注の 1 日 3 回毎食前投与に切り替え、2 週間にわたって経過を観察した結果、インスリン 1 日投与量及び空腹時血糖値はわずかに低下傾向がみられた。フルクトサミン及び HbA1c(表 1)は、試験開始時に比較し、2 週間後に有意な低下が認められた。有用度の最終評価では、解析対象症例 18 例中有用以上が 13 例(72.2%)、やや有用以上が 17 例(94.4%)であった。

表 1 HbA1c § の推移

	試験開始時	2 週
HbA1c	10.1 ± 0.4 (n=18)	9.1 ± 0.4 (n=17)

§ : 文献記載の JDS 値からの換算値

②基礎/追加分泌補充療法による検討²⁾

他のヒトインスリン製剤で 4 週間以上、基礎/追加分泌補充療法を受けているインスリン依存型糖尿病患者 18 例を対象に、基礎分泌補充に対応する中間型あるいは持続型インスリンはそのまま継続して 1 日 1~2 回投与し、追加分泌補充に対応する速効型インスリンをノボレット®R 注に切り替えて、1 日 3 回毎食前に投与し、4 週間にわたって経過を観察した結果、インスリン 1 日投与量、空腹時血糖値、HbA1c(表 2)及びフルクトサミンに有意な変動はみられなかった。有用度の最終評価では、解析対象症例 18 例中有用以上が 13 例(72.2%)、やや有用以上が 17 例(94.4%)であった。

表 2 HbA1c § の推移

	4 週前	試験開始時	4 週
HbA1c	9.1 ± 0.5 (n=16)	8.7 ± 0.4 (n=18)	8.4 ± 0.4 (n=17)

§ : 文献記載の JDS 値からの換算値

2) ノボリン®30R 注フレックスペン®と同一組成であるペンフィル®30R 注の臨床試験³⁾

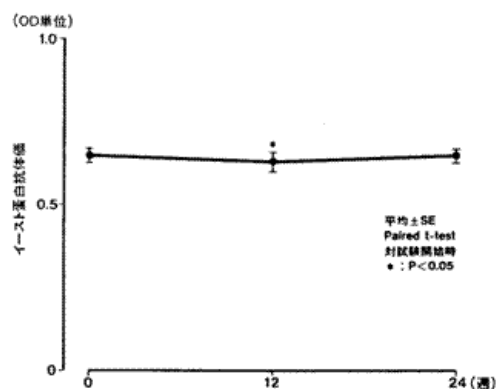
中間型インスリン製剤の単独、あるいは速効型インスリン製剤との併用にて、1 日 1~2 回投与により治療を受けている糖尿病患者 207 例を対象に実施された。原則として試験開始前の速効型と中間型インスリンの混合比に近い組成の製剤に切り替え、24 週にわたって経過を観察した結果、インスリン 1 日投与量、HbA1c に特に変動は認められず(表 3)、

空腹時血糖は試験開始時に比較して 16 週及び 20 週に有意な低下を示した。インスリン IgG 抗体価、イースト蛋白抗体価もほぼ変動なく推移した(図 1)。有用度の最終評価では、解析対象症例 181 例中有用以上が 94 例(51.9%)、やや有用以上が 141 例(77.9%)であった。

表 3 HbA1c[§]の推移

	4 週前	試験開始時	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週
n	157	174	162	151	154	145	144	145
HbA1c	10.0±0.2	9.7±0.2	9.6±0.2	9.6±0.2	9.5±0.2	9.6±0.2	9.6±0.2	9.5±0.2

§ : 文献記載の JDS 値からの換算値



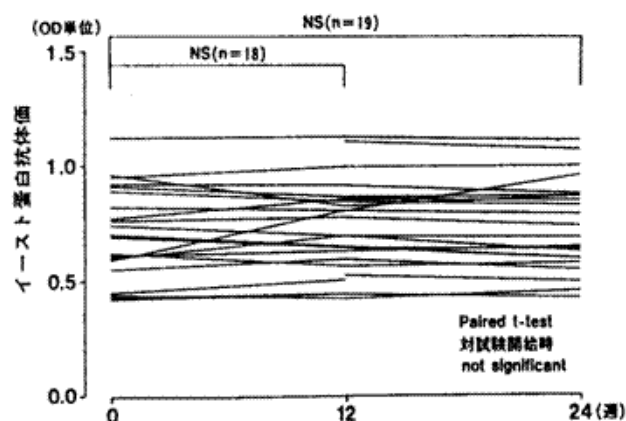
	試験開始時	12 週	24 週
n	163	131	134
イースト蛋白抗体価	0.66±0.02	0.64±0.03	0.65±0.02

図 1 イースト蛋白抗体価の推移

- 3) ノボリン[®]N 注フレックスペン[®]と同一組成であるノボリン[®]N 注 100 単位/mL の一般臨床試験⁴⁾
 インスリン治療を必要とする糖尿病患者 38 例(他製剤からの切り替え 34 例、新規 4 例)を対象に、一般臨床試験を 24 週間にわたって実施した結果、インスリン 1 日投与量、空腹時血糖値及び HbA1c(表 4)には有意な変動は認められなかった。イースト蛋白抗体価の変動は認められず(図 2)、インスリン IgG 抗体価は切り替え例において有意に低下した。有用度の最終評価では解析対象症例 34 例中有用以上が 21 例(61.8%)、やや有用以上が 27 例(79.4%)であった。

表 4 HbA1c[§]の推移

	試験開始時	12 週	24 週
HbA1c	8.2±0.4 (n=30)	7.8±0.3 (n=27)	8.2±0.4 (n=24)



	試験開始時	12 週	24 週
イースト蛋白抗体価	0.69±0.05 (n=23)	0.70±0.04 (n=24)	0.73±0.04 (n=24)

図 2 イースト蛋白抗体価の推移

4) ノボリン®R 注 100 単位/mL

次の試験は、現在は販売を中止している 40 単位/mL 製剤(ノボリン®R 注 40)と生合成ヒト中性インスリン注射液 40 単位/mL 製剤(モノタード®注 40)について検討された。

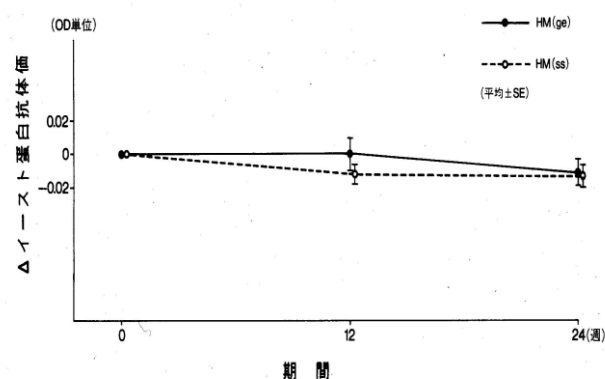
①群間比較試験⁵⁾

既に他のインスリン製剤で治療されている糖尿病患者 195 例を対象に、ノボリン®R 注 40 及びモノタード®注 40 について、半合成ヒト中性インスリン注射液 40 単位/mL 製剤(アクトラピッド ヒューマン®40*)及び半合成ヒトインスリン亜鉛水性懸濁注射液 40 単位/mL 製剤(モノタード ヒューマン®40*)を対照とした群間比較試験を 24 週間にわたって実施した結果、インスリン 1 日投与量、HbA1c(表 5)、低血糖症状発現頻度及びインスリン IgG 抗体価は両群間に差は認められなかった。また、イースト蛋白抗体価は試験開始時より各時点において、半合成ヒトインスリン治療群が有意に高値であったが、両群とも群内変動は認められず、試験開始時からの変動量にも両群間で差がなかった(図 3)。解析対象症例 179 例中有用以上はインスリン ヒト(遺伝子組換え)群で 38 例(42.7%)、半合成ヒトインスリン群で 36 例(40.0%)、やや有用以上はそれぞれ 59 例(66.3%)、53 例(58.9%)で、両群間に有意差は認められなかった。

表 5 HbA1c[§]の推移

薬 剤	試験開始	12 週	24 週
ヒトインスリン (遺伝子組換え)	9.2±0.2 n=88	9.0±0.2 n=88	8.8±0.2 n=76
半合成ヒトインスリン	9.4±0.2 n=89	9.1±0.2 n=86	8.9±0.2 n=81

§: 文献記載の JDS 値からの換算値



薬 剤	12 週	24 週
ヒトインスリン (遺伝子組換え)	0.000±0.010 n=75	-0.011±0.008 n=69
半合成ヒトインスリン	-0.012±0.006 n=71	-0.013±0.007 n=67

図 3 Δイースト蛋白抗体価の推移

② 一般臨床試験⁶⁾

インスリン治療を必要とする糖尿病患者 97 例を対象に、現在は販売を中止している生合成ヒト中性インスリン注射液 40 単位/mL 製剤であるモノタード®注 40 単独もしくは必要に応じて 40 単位/mL 製剤であるノボリン®R 注 40 を併用して 24 週間にわたって投与した結果、インスリン 1 日投与量は 16 週、20 週、24 週で有意に増加したが、その差はわずかであり、空腹時低血糖、HbA1c、IgG 抗体値及びイースト蛋白抗体価に、それぞれ有意な変動はみられなかった。また、解析対象症例 87 例の有用度の最終評価については、有用以上は 57 例(65.5%)、やや有用以上は 76 例(87.4%)であった。

(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

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

インスリン製剤

注意: 関連のある化合物の効能又は効果は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

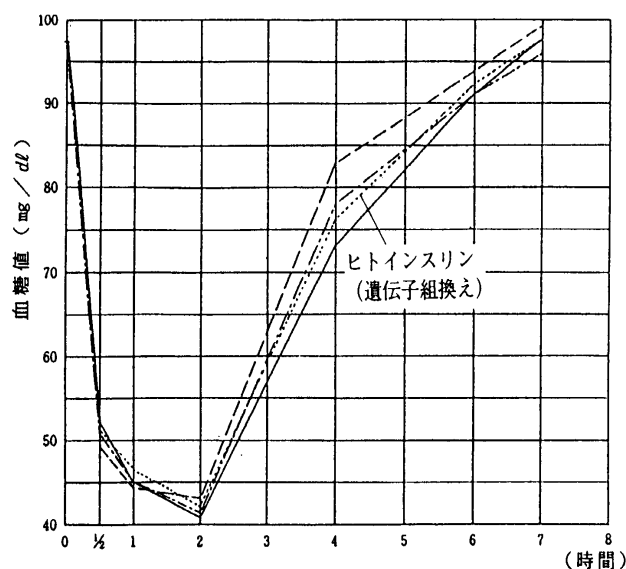
インスリンは標的臓器のインスリンレセプターに結合し、次のような種々の作用をあらわす。それらの結果、血糖降下作用があらわれる。

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

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 血糖降下作用⁷⁾

ニュージーランドホワイト雄ウサギを用いた試験で、インスリン ヒト(遺伝子組換え)は半合成ヒトインスリンとほぼ同等の血糖降下作用(図1)を示した。



製 剤 ^{注)}	力価(単位/mL)	コード
半合成ヒトインスリン(アクトラピッド ヒューマン®)	40	-----
半合成ヒトインスリン(アクトラピッド ヒューマン®)	40	—————
半合成ヒトインスリン(アクトラピッド ヒューマン®)	40	- · - · - · - · -
インスリン ヒト(遺伝子組換え) (ノボリン®R 注)	40	·····

注) アクトラピッド ヒューマン®40*とノボリン®R 注 40 との比較

図1 各製剤の血糖降下作用(4群:1群9匹)

2) インスリンレセプター及び抗体結合能、糖取り込み亢進作用 (*in vitro*)⁸⁾

インスリン ヒト(遺伝子組換え)は培養ヒトリンパ球におけるインスリンレセプターに対する結合(図2)、モノクローナル抗体に対する結合(図3)、及びラット脂肪細胞への糖取り込み亢進作用(図4)において、半合成ヒトインスリンと差は認められなかった。

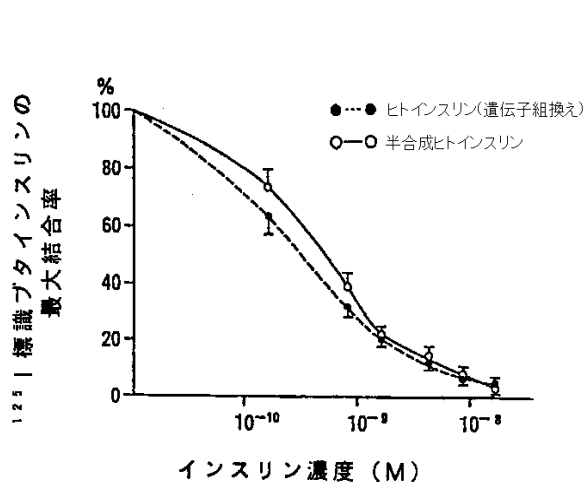


図2 培養ヒトリンパ球(IM-9細胞)でのインスリンの結合

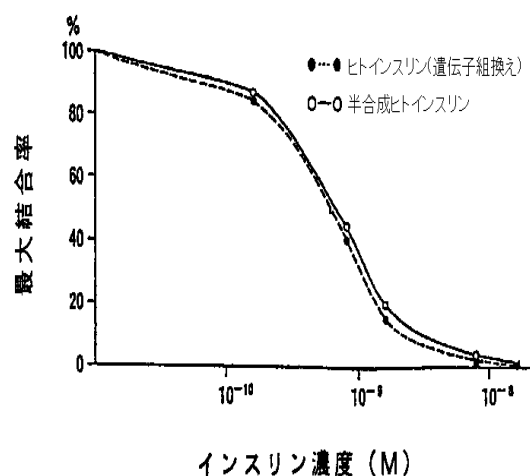


図3 インスリン抗体へのインスリンの結合

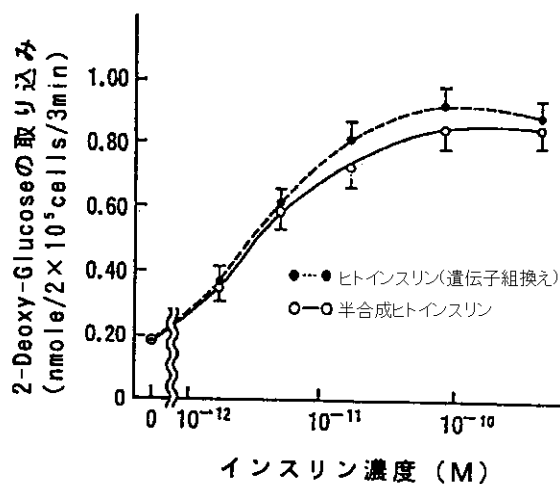


図4 インスリンの単離脂肪細胞でのブドウ糖取り込み亢進能力

(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.1.血中濃度の推移」を参照)

製 剤	作用発現時間	最大作用発現時間	作用持続時間
ノボリン®R 注フレックスペン® ノボリン®R 注 100 単位/mL	約 30 分	1～3 時間	約 8 時間
ノボリン®30R 注フレックスペン®	約 30 分	2～8 時間	約 24 時間
ノボリン®N 注フレックスペン®	約 1.5 時間	4～12 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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) ノボリン®R注40・ノボリン®R注100の体内薬物動態試験⁹⁾

(ノボリン®R注100はノボリン®R注フレックスペン®と同一組成)

速効型のインスリン ヒト(遺伝子組換え) 製剤であるノボリン®R注40(現在販売中止)、ノボリン®R注100と半合成ヒト中性インスリン注射液の40及び100単位/mL製剤(アクトラピッド ヒューマン®40及び100:現在販売中止)について、健康成人男子16名を対象に4剤4期の交叉比較試験を実施した。0.1単位/kgを皮下注射したところ、血中インスリン濃度(IRI)は急速に上昇し、ノボリン®R注40では30分後、ノボリン®R注100では60分後に最高値となった。両剤ともその後経時的に低下し、240分後にはほぼ前値に復した(図1)。また、血糖値(BG)は経時的に低下し、60分後に最低血糖値となった。この低下はIRIの推移と平行していた。その後は緩徐に上昇したが、360分後においても開始時の値までには回復しなかった(図2)。投与後300分までのIRIのAUC、 C_{max} 及び T_{max} について検討したところ、4製剤間で生物学的同等性が認められた。

以下に体内薬物動態パラメータを示す。

製剤	n	C_{max} (μ U/mL)	T_{max} (hr)	AUC (μ U・hr/mL)
ノボリン®R 注 40	16	30.9	0.75	79.2
ノボリン®R 注 100	16	29.8	0.84	80.3

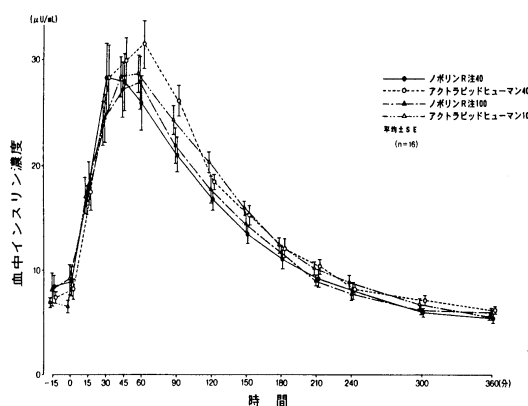


図1 血中インスリン濃度(IRI)の推移

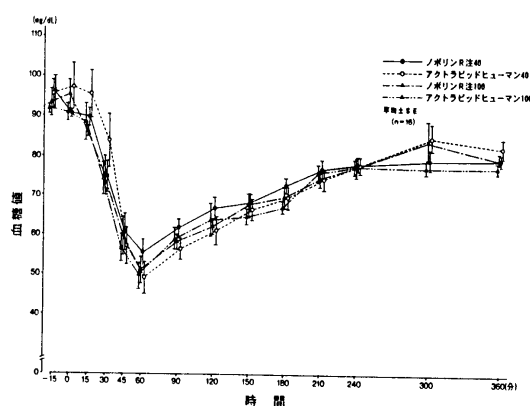


図2 血糖値(BG)の推移

2) 薬物動態比較試験

(ペンフィル®30R注はノボリン®30R注フレックスペン®と同一組成)

① ペンフィル®10R注、20R注及び30R注の薬物動態比較試験¹⁰⁾

健康成人男子9例を対象に3剤3期の交叉比較試験を実施した。各製剤20単位を腹壁に皮下注射し、血中インスリン濃度(IRI)を24時間まで経時的に測定した結果、IRIはペンフィル®10R注では2時間15分後(22.5±4.0mU/L)、ペンフィル®20R注では2時間45分後(21.5±2.1mU/L)、ペンフィル®30R注では2時間45分後(36.8±5.0mU/L)に最高値となった。ペンフィル®10R注は4時間後にも2回目のピーク(21.5±0.43mU/L)があらわれたが、その後徐々に低下して前値に復した(図3)。同時に測定した血糖値(BG)の推移を図4に示した。

ペンフィル®10R注とペンフィル®20R注において、IRIに有意差は認められなかったが、ペンフィル®30R注投与後の3～4時間までのIRIは、ペンフィル®10R注及びペンフィル®20R注と比較して有意に高かった。またペンフィル®30R注投与後8時間までのIRIのAUCは、他の2剤に比べて有意差が認められた。

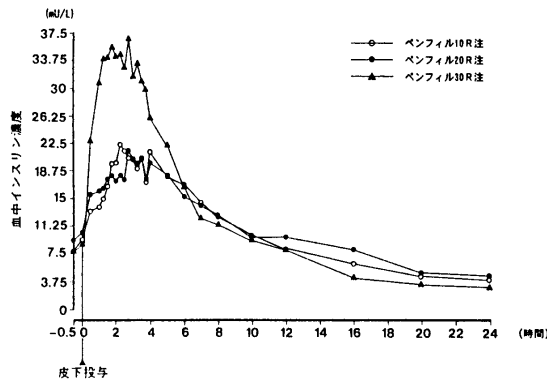


図3 血中インスリン濃度 (IRI) の推移

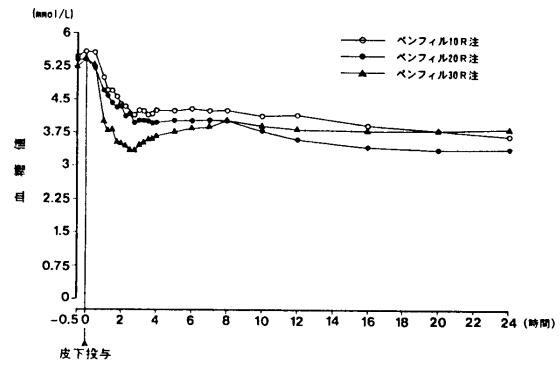


図4 血糖値 (BG) の推移

② ペンフィル®30R注、40R注及び50R注の薬物動態比較試験¹¹⁾

健康成人男子8例を対象に3剤3期の交叉比較試験を実施した。各製剤20単位を腹壁に皮下注射し、血中インスリン濃度 (IRI) を8時間まで経時的に測定した結果、IRIはペンフィル®30R注では投与後45分後 ($43.7 \pm 5.6 \text{ mU/L}$)、ペンフィル®40R注では45分後 ($42.2 \pm 5.7 \text{ mU/L}$)、ペンフィル®50R注では1時間後 ($54.1 \pm 8.7 \text{ mU/L}$) に最高値となり、その後徐々に低下して前値に復した (図5)。同時に測定した血糖値 (BG) の推移を図6に示した。

ペンフィル®30R注とペンフィル®40R注において、IRIに有意差は認められなかったが、ペンフィル®50R注投与後のIRIは、ペンフィル®30R注と比較した場合は投与後1時間15分で、ペンフィル®40R注と比較した場合は投与後1時間15分と3時間15分で有意に高かった。

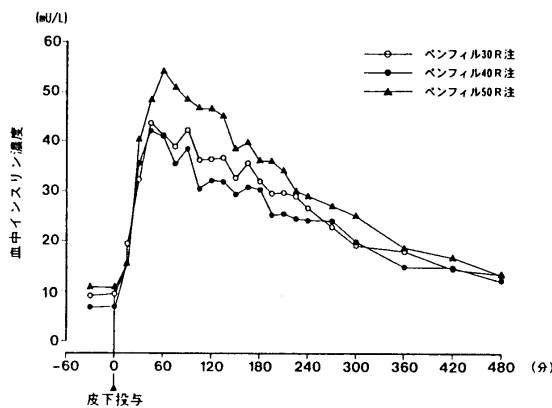


図5 血中インスリン濃度 (IRI) の推移

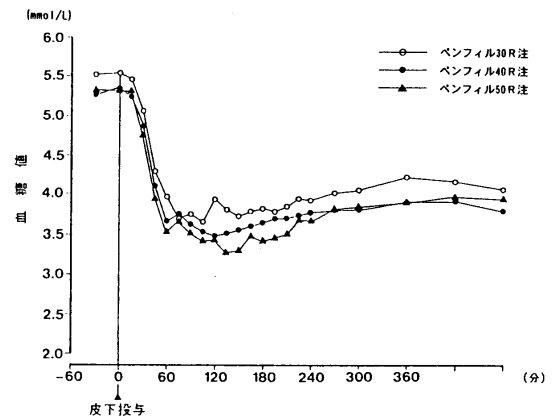


図6 血糖値 (BG) の推移

3) ノボリン®N注40・ノボリン®N注100の体内薬物動態試験¹²⁾

(ノボリン®N注100はノボリン®N注フレックスペン®と同一組成)

中間型のインスリン ヒト (遺伝子組換え) 製剤であるノボリン®N注40 (現在発売中止)、ノボリン®N注100について、健康成人男子10名を対象に2剤2期の交叉比較試験を実施した。0.2単位/kgを皮下注射したところ、血中インスリン濃度 (IRI) はノボリン®N注40では2時間後、ノボリン®N注100では2.5時間後に最高値に達した。両剤ともその後漸減し、投与14時間後には投与開始前値まで復した (図7)。また、血糖値 (BG) は投与後3~4時間まで低下し、その後は18時間まで緩徐に低下した (図8)。投与後24時間までのIRIのAUC、 $C_{\max}$ 及び $T_{\max}$ について検討したところ、両剤間で生物学的同等性が認められた。

以下に体内薬物動態パラメータを示す。

製剤	n	$C_{\max}$ ($\mu\text{U/mL}$)	$T_{\max}$ (hr)	AUC ($\mu\text{U}\cdot\text{hr/mL}$)
ノボリン®N 注 40	10	21.8	2.15	203.7
ノボリン®N 注 100	10	19.2	2.20	206.8

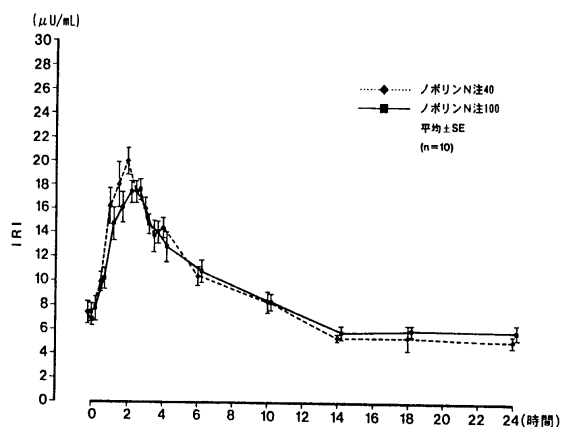


図7 血中インスリン濃度(IRI)の推移

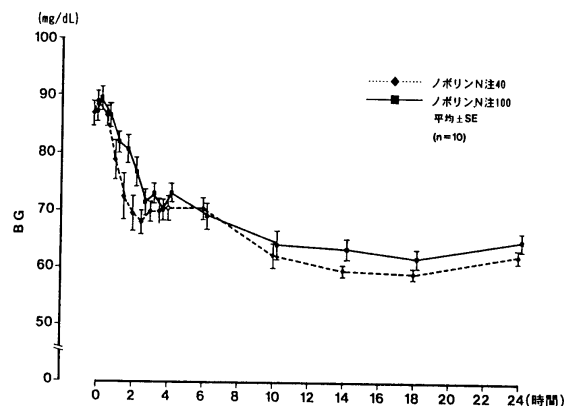


図8 血糖値(BG)の推移

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 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

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

皮下組織

5. 分布

〈参考〉

動物での半合成ヒトインスリンを用いたデータ¹³⁾

雄性ラットに¹²⁵Iで標識した半合成ヒトインスリンを皮下投与し、全身オートラジオグラフィーを調べた。

投与1時間では投与部位(背部皮下)の他に腎皮質、胃、膀胱内尿、甲状腺に高い放射能が認められた。投与後2、4及び8時間では、これらの臓器に加えて、骨髄、鼻粘膜、投与部位付近の毛根、小腸内容物に比較的高い放射能が認められた。投与部位及び腎皮質中の放射能は時間の経過とともに減少した。投与後24時間では、甲状腺に高い放射能が残留している他には、各組織の放射能は極めて低い濃度にまで低下した。

(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

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

インスリンの主な代謝部位は肝臓、腎臓、筋肉などで、大部分は受容体を介して細胞内に取り込まれてから、小胞内で分解される。

膵臓β細胞から分泌されたインスリンは門脈を経て肝臓に到達する。ここで約半分(40～60%)が取り込まれ、残りが大循環に入り、全身組織に運ばれ作用を発揮する。インスリンは主として受容体と結合して細胞内に取り込まれて代謝される。インスリンの分解に関与している酵素はインスリンのペプチド鎖を数ヶ所で切断するinsulin degrading enzyme (IDE)と、s-s結合を切断するglutathion-insulin transhydrogenase (GIT)がある。

また、イソフェン(NPH)インスリンの分解に関わる酵素としてcarboxypeptidase N (CPN)が考えられるとの報告もある。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当しない

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

〈参考〉

動物での半合成ヒトインスリンを用いたデータ¹⁴⁾

雄性ラットに¹²⁵Iで標識した半合成ヒトインスリンを皮下および静脈内に投与し、尿および糞中への排泄率(% of dose)を検討した。

皮下投与した場合、投与後24時間までに排泄はほぼ終了し、尿中には投与量の72.5%、糞中に2.0%が排泄された。その後の排泄はわずかであり、144時間までに、尿中に78.9%、糞中に3.8%が排泄され、ケージ洗液の0.4%を含め、83.1%が回収された。尿中へ排泄された放射能のうち、TCA不溶性分画に回収されたのはわずかに1.8%であり、尿中へは主として代謝物あるいは遊離の¹²⁵Iが排泄されるものと考えられた。

静脈内投与した場合、投与後48時間までに排泄はほぼ終了し、尿中に投与量の83.2%、糞中に3.2%が排泄された。その後の排泄はわずかであり、144時間までに尿中に87.0%、糞中に4.0%が排泄され、ケージ洗液の0.5%を含め91.5%が回収された。尿中へ排泄された放射能のうち、TCA不溶性分画に回収されたのは2.6%であり、尿中へは主として代謝物あるいは遊離の¹²⁵Iが排泄されるものと考えられた。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 低血糖症状を呈している患者[11.1.1 参照]

(解説)

本剤は血糖降下作用を有するインスリン製剤である。低血糖症状を呈している患者へは絶対に投与しないこと。低血糖の症状等については、「Ⅷ.安全性(使用上の注意等)」に関する項目 8.副作用」の項を参照すること。

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

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

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ.2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること

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。低血糖は、食事量が決められた量より少ない場合や運動量が多い場合に起こりやすくなる。低血糖の症状は急にあらわれるのが特徴で、冷汗、振戦等初期の自覚症状があらわれた段階で糖分を摂取することにより治療可能である。低血糖を初期の段階で対処しないまま放置し、処置が遅れると、意識障害(意識混濁、昏睡)等、重篤な症状に陥ることがある。このような場合はブドウ糖又はグルカゴンの投与が必要となり、直ちに救急車を呼ぶなど、周囲の人々の協力が必要となる。低血糖の対処法については、患者だけでなくその家族へも徹底をさせること。

8.2 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。[11.1.1 参照]

(解説)

低血糖を起こすと、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ける肝障害の原因として、インスリンアレルギーや肝へのグリコーゲンの蓄積、脂肪肝の発生等が考えられる。

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

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。

《ノボリン®R 注フレックスペン®、ノボリン®30R 注フレックスペン®、ノボリン®N 注フレックスペン®》

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

《ノボリン®R 注 100 単位/mL》

- ・ 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。

(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するよう、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. 取扱い上の注意」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に投与されたことにより低血糖に至った症例も確認された。また、皮膚アミロイドーシス及びリポジストロフィーの血糖コントロールへの影響に関しては、国内外での公表文献でも同様の報告が確認されている。これらの副作用報告及び公表文献から、インスリン含有製剤の投与により皮膚アミロイドーシス及びリポジストロフィーを引き起こし、血糖コントロール不良や低血糖が続発する可能性があるかと判断された。
上記を踏まえ、インスリン含有製剤投与時における患者指導事項として、本注意が設定された。

8.8 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。

《ノボリン®R注100単位/mL》

8.9 インスリン含有単位 (UNITS) と液量の単位 (mL) を混同することにより、誤ったインスリン量を投与する可能性がある。本剤を調製又は投与する場合は、「単位」もしくは「UNITS」の目盛が表示されているインスリンバイアル専用の注射器を用いること。

(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。
(公財) 日本医療機能評価機構 医療事故情報収集等事業により収集・公表された医療事故事例において、インスリンバイアル製剤調製時にインスリンバイアル専用の注射器を使用せずに、汎用注射器を使用したことで、過量投与により低血糖に至った医療事故事例が繰り返し報告されている。そのため、インスリンバイアル専用の注射器の使用に関する周知を行うための注意である。
本剤を持続皮下インスリン注入療法 (CSII 療法) に用いる場合は、ポータブルインスリン用輸液ポンプの取扱説明書に記載された器具を用いること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴のある患者

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。

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)

9.1.1 外科手術に際し、糖尿病患者では糖、蛋白、脂質代謝異常とともに侵襲に対する生体反応が重なり、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て管理が必要となる。術前、術中、術後にわたりインスリンを用いた適切な血糖管理を行いつつ、高カロリー輸液等により手術侵襲と全身状態の回復・維持に必要なエネルギー投与を行うことが重要である。特に術前インスリン治療例では、術後は外科的侵襲のため同じブドウ糖投与量であってもインスリン必要量が増加するといわれている。なお、糖尿病患者においては、手術侵襲、肺炎や腹腔内膿瘍等の感染、高カロリー輸液等を契機として糖尿病性昏睡等の術後合併症を発生しやすいので的確な血糖管理が必要である。

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

9.1.2

- ・下垂体機能が低下している患者では、空腹時の糖産生率が低下することにより空腹時低血糖を起こしやすくなる。身長に対する体容積が低いほど、年齢が若いほど低血糖の危険が高いことから、これらの患者ではエネルギーや糖新生のための基質が不足していることが低血糖発症に関与していると考えられている。副腎皮質から分泌されるコルチゾールは、糖新生を促進し、グルカゴン分泌を刺激し、インスリン抵抗性を引き起こすことによって空腹時正常血糖レベルを維持させる。さらにコルチゾールはグルカゴンやアドレナリンのグリコーゲン分解作用を促進する。また、コルチゾールは外因性のインスリン投与により遷延性に発症した低血糖の拮抗調節に必要なホルモンであることから、副腎機能不全によりコルチゾールが欠乏すると低血糖が起こりやすく、遷延しやすいといわれている。
- ・一般的に下痢、嘔吐のような急性疾患の場合、食事摂取量の減少により低血糖が起こりやすくなるが、ストレスホルモン(コルチゾール、グルカゴン等)の上昇により糖新生が促進され、高血糖傾向となることがある。
- ・食事摂取量の減少や食事時間の遅れは相対的なインスリンの過剰をもたらす、低血糖を起こすおそれがある。特に飢餓状態では肝臓のグリコーゲン貯蔵量が減少し、低血糖が起こりやすくなる。また、いったん低血糖が起こると遷延する傾向がある。
- ・筋肉運動の際に筋肉での糖利用が肝臓からの糖放出を上回ると血糖値が低下し、低血糖を起こすおそれがある。運動により末梢のインスリン感受性の増加がみられるため、運動後数時間経過した後、中等度あるいは重症の低血糖を起こす例が報告されている。運動前の炭水化物の摂取量増加あるいはインスリンの減量の必要性等、遅発性低血糖に関する患者教育を十分に行う必要がある。
- ・アルコールの過度の摂取は単独でも低血糖を引き起こし、また低血糖の回復が遷延する。アルコールは肝臓におけるグリコーゲン生成及び糖新生を抑制する作用がある。一方、アルコールはカテコールアミンの血中濃度を上昇させ、肝臓のグリコーゲン分解を促進する。さらにアルコール常用者では食事摂取量の減少があり、肝グリコーゲン貯蔵量が減少しており、低血糖を起こしやすく、さらにいったん低血糖を起こすと遷延する傾向がある。またアルコールは脳、末梢神経に直接的に作用するため、患者は低血糖状態にあることの自覚が乏しい場合が多く、過度のアルコール摂取は特に危険である。このような患者が重篤な低血糖を起こした場合は、肝グリコーゲンが枯渇していることからグルカゴン投与は無効であるため、ブドウ糖の静脈注射による治療が必要である。

(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おり、肝機能障害の進行に伴いインスリン抵抗性が亢進するため、インスリン使用量が増加する傾向にある。一方で、肝障害が進行するとインスリンの分解能が低下し、作用が遷延しやすくなる。また、糖産生能が低下することから低血糖が起こりやすく、さらにいったん低血糖が起こると遷延する傾向がある。

(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。妊娠中、周産期等にはインスリンの需要量が増加しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。

(解説)

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

(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。

(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増加する。

(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¹⁵⁾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。

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

(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)

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

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 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]	血糖降下作用が増強される。

(解説)

本剤と糖尿病用薬との併用により、本剤による直接インスリン作用に加え、それぞれの薬剤の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¹⁶⁾。

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シ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¹⁷⁾。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¹⁸⁾。

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薬剤投与では、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薬剤投与ではインスリンの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¹⁹⁾。

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²⁰⁾。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[11.1.1参照]	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¹⁹⁾。

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²¹⁾。

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²²⁾。

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(スルファメトキサゾールとトリメプリムの配合剤)による低血糖の発現が報告されており、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²³⁾、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²⁴⁾。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^{25), 26)}。

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²⁷⁾。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で、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²⁸⁾。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
グルカゴン	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。

(解説)

血糖ホメオスタシスに関わるインスリン拮抗ホルモンのひとつである。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
甲状腺ホルモン レボチロキシンナトリウム 水和物	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。

(解説)

血糖ホメオスタシスに関わるインスリン拮抗ホルモンのひとつである。甲状腺機能亢進症患者では、比較的高率に耐糖能異常が認められる。また健康な人への甲状腺ホルモン投与は肝での糖新生を増加させ²⁹⁾、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³⁰⁾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³¹⁾。

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³²⁾。

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³³⁾。

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³⁴⁾、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³⁵⁾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^{36, 37)}。*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³⁸⁾。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
蛋白同化ステロイド メテノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状[11.1.1参照]、又は減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明

(解説)

一部の糖尿病患者は蛋白同化ステロイド剤のみで血糖降下を起こすことがある²⁸⁾。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²⁸⁾。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³⁹⁾。

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⁴⁰⁾。

8. 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では、低血糖の初期の自覚症状(冷汗、振戦等)が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないまま、低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。

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。

低血糖は臨床的に回復した場合にも再発することがあるので継続的に観察すること。[2.1、8.1、8.2、9.1.2、9.2.1、9.3.1、9.8、10.2 参照]

11.1.2 アナフィラキシーショック(0.1%未満)

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)

11.1.2 他のインスリン製剤と同様に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ため設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過 敏 症		アレルギー、じん麻疹、発疹、そう痒感	血圧降下
肝 臓		肝機能障害	
消 化 器		食欲不振	嘔気
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
注射部位	疼痛、発赤、腫脹、硬結、リポジストロフィー(皮下脂肪の萎縮・肥厚等)	発疹	皮膚アミロイドーシス
そ の 他			浮腫、発熱、抗インスリン抗体産生に伴う血糖コントロール不良

(解説)

令和2年5月19日付のインスリン製剤に対する厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知により、重要な基本的注意の8.7及び8.8で注意喚起を行った皮膚アミロイドーシスは、重篤な転帰に至る可能性や人体へ悪影響を及ぼす可能性は低いと考えられることから、注射部位の頻度不明に分類した。インスリン製剤の投与により発現した抗インスリン抗体は、高血糖又は低血糖を引き起こす可能性がある。そのため、弊社インスリン製剤共通のその他の副作用として、抗インスリン抗体産生に伴う血糖コントロール不良をその他の副作用(頻度不明)に追記した。

◆副作用頻度一覧表等

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

ヒトインスリン製剤の承認時及び承認後の調査症例 5,802 例中 178 例(3.07%)に、ヒトインスリン製剤との関連が疑われる副作用が 212 件認められた。このうち主なものは低血糖で、135 件(2.33%)に認められた。

調査症例数		5,802	
副作用発現症例数		178 (3.07%)	
低血糖を除く副作用発現症例数		47 (0.81%)	
副作用の種類		件数	%
皮膚附属器官障害	発 疹	1	0.02
	そう痒感	3	0.05
	蕁麻疹	1	0.02
代謝栄養障害	低血糖	135	2.33
一般的全身障害	下肢浮腫	1	0.02
	アレルギーショック	1	0.02
	アレルギー	2	0.03
適用部位障害	疼 痛	6	0.10
	そう痒	19	0.33
	発 赤	20	0.34
	腫 脹	4	0.07
	硬 結	6	0.10
	紅 斑	1	0.02
	発 疹	4	0.07
	リポアτροφイー	4	0.07
	リポハイパートロフィー	2	0.03
肝臓・胆管系障害	肝機能障害	1	0.02
消化管障害	食思不振	1	0.02
副作用の発現件数		212	

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

《ノボリン®R 注フレックスペン®》

14.1.1 投与時

- (1) 本剤は JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて使用すること。本剤は A 型専用注射針との適合性の確認をペンニードルで行っている。
- (2) 本剤と A 型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。
- (3) 1 本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

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]

14.1.3 投与経路

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

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) 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。

《ノボリン®30R 注フレックスペン®及びノボリン®N 注フレックスペン®》

14.1.1 投与時

- (1) 本剤は懸濁製剤であるので、十分混和し均一にした後、使用すること。
- (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) 1 本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

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]

14.1.3 投与経路

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

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。

《ノボリン®R 注 100 単位/mL》

14.1.1 調製時・調製方法

- (1) 本剤は中間型ヒトインスリン製剤と混注できる。また、混合に際しては各製剤の 1mL あたりのインスリン含有単位に注意し、混合後直ちに皮下注射すること。
- (2) 本剤は緩衝液を含まない製剤である。なお、異なるインスリン製剤の混和に際しては、各製剤ごとに付された注意を守ること。

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]

14.1.3 投与経路

本剤の投与を皮下注射にて行う場合、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。

14.1.4 その他

バイアルの底や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。

(解説)

投与時：ノボリン®R注フレックスペン®、ノボリン®30R注フレックスペン®及びノボリン®N注フレックスペン®は、JIS A 型専用注射針との組み合わせで使用すること。注射時にカートリッジ内へ血液などが逆流することがあり、感染のリスクがあるため、1 本 of 製剤を複数の患者で共用しないこと。なお、平成20年10月3日付通知「ペン型インスリン注入器の取扱いについて（厚生労働省医政総発第100300号、薬食安発第1003001号）」では、インスリン製剤又はインスリン注入器を複数患者で共用しないよう注意喚起されている。

投与部位：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、注射局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との報告がある（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意 8.7」の項参照）。

投与経路：ノボリン®R注フレックスペン®、ノボリン®30R注フレックスペン®及びノボリン®N注フレックスペン®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。静脈内又は筋肉内に投与する場合はノボリン®R注 100単位/mLを使用すること。

その他：ノボリン®R注フレックスペン®及びノボリン®R注 100単位/mLは、無色澄明で濁りのない製剤であるが、高温にさらす、凍結させるなど適切に保管されなかった場合に、液中に固まりが生じたり、変色したりすることがある。液に濁りが生じる、変色しているなどの事象が認められた場合は、使用せず、新しい製品に交換すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

《ノボリン®R 注フレックスペン®、ノボリン®30R 注フレックスペン®及びノボリン®N 注フレックスペン®》

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、低血糖が起こりやすいとの報告がある⁴¹⁾。

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。

《ノボリン®R 注 100 単位/mL》

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、低血糖が起こりやすいとの報告がある。⁴¹⁾

15.1.2 本剤を持続皮下インスリン注入療法(CSII)に使用した場合、シリンジ内の沈殿物の発生や注入ルートの閉塞等の理由により血糖コントロールへの影響がみられたとの報告がある。

15.1.3 ピオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。

(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⁴²⁾がある。

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⁴³⁾。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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

項 目	試験方法	動 物	投与経路・用量	結 果
中枢神経系	運動失調 自発運動量(アニメティックテスト)	雄マウス	腹腔内, 0.0005～5U/kg	5U/kg で運動量低下
	運動失調 強調運動能(ロータ・ロッド試験)	雄マウス	腹腔内, 0.0005～5U/kg	5U/kg で運動能低下
	麻酔増強作用(チオペンタールナトリウム麻酔時の正向反射)	雄マウス	腹腔内, 0.0005～50U/kg	5U/kg で睡眠時間延長 50U/kg で 20 匹中 1 匹死亡
平滑筋	摘出回腸(収縮作用への影響) アセチルコリン, ヒスタミン, ニコチン, セロトニン	モルモット	<i>in vitro</i> , 50U/L	セロトニンに対してのみ、わずかな抑制作用を示した (生理食塩液と同程度)
	摘出輸精管(ノルアドレナリン収縮作用への影響)	モルモット	<i>in vitro</i> , 50U/L	変化なし
神経・筋伝達		雌雄ラット	静脈内, 2.5, 5.0 U/kg	変化なし
心臓脈管系 呼吸器系	全身血行動態 呼吸, 心電図, 血圧制御反応	雌ネコ	静脈内, 5U/kg	変化なし
	血圧に及ぼす影響	雌雄ラット	静脈内, 5U/kg	変化なし
利尿及び 抗利尿作用	尿量・電解質排泄	雌ラット	静脈内, 25U/kg	変化なし
肝機能		雌ブタ	静脈内, 5U/kg	B.S.P.テストで変化なし
血小板 凝集能		ヒト血小板	<i>in vitro</i> , 0.5, 5.0 U/mL	変化なし

(3) その他の薬理試験

「IX.非臨床試験に関する項目 (2) 安全性薬理試験」参照

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

NMRI系雌雄マウス、Wistar系雌雄ラットとも皮下投与で、LD₅₀値は4,000単位/kg以上であった。また、毒性学的に問題となる所見も認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

Wistar系ラット雌雄各10匹に0、12.5、50、200単位/kg/日の用量で、インスリン ヒト(遺伝子組換え)を28日間連続皮下投与し、亜急性毒性試験を実施した。50及び200単位/kg/日投与群でそれぞれ4匹の死亡例が確認されたが、これは高用量のインスリン投与による低血糖反応によるものと考えられる。また、200単位/kg/日投与群で肝の相対重量低下が認められたが、血液生化学検査と病理組織学的検査のいずれにおいても、肝臓の変化を示すものは認められなかった。12.5単位/kg/日投与群ではいかなる変化も認められなかった。
イヌ雌雄各4頭に0、1、3単位/kg/日の用量で13週間連続皮下投与した試験では、本剤の投与に起因する毒性所見は認められなかった。

(3) 遺伝毒性試験

インスリン ヒト(遺伝子組換え)は、ネズミチフス菌による復帰変異試験、培養ヒトリンパ球における染色体異常試験、マウス骨髄細胞を用いた小核試験、チャイニーズハムスター培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験で変異原性を示さなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

ウサギの仙棘筋にインスリン ヒト(遺伝子組換え) 100単位/mLを0.25mL注射したところ2日後に小出血と軽度の筋繊維壊死を認めたが、7日後には筋繊維の再生が認められた。インスリン ヒト(遺伝子組換え)の組織障害性は生理食塩液と同程度であった。

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験

Freundの不完全アジュバントとともに、インスリン ヒト(遺伝子組換え) 20単位を週2回ウサギに投与し感作させた後、¹²⁵I標識ウシインスリンに対する抗体結合率を97日まで追跡測定した結果、半合成ヒトインスリンとの間に有意差は認められなかった。

2) 発熱性物質試験

米国薬局方及びヨーロッパ薬局方に準じてウサギを用いた発熱性物質試験を行ったところ、インスリン ヒト(遺伝子組換え)は発熱性物質を含有しないことが確認された。

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

製造後30ヵ月

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃に保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

《ノボリン®R 注フレックスペン®、ノボリン®30R 注フレックスペン®及びノボリン®N 注フレックスペン®》

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

《ノボリン®R 注 100 単位/mL》

使用中は冷蔵庫に入れず、遮光して室温に保管し、6 週間以内に使用すること。残った場合は廃棄すること。

(解説)

「IV. 製剤に関する項目 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照のこと。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド: あり

くすりのしおり: あり

その他の患者向け資材: 患者用注意文書(「XIII. 2 その他の関連資料」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

ヒューマリン®R注カート/ヒューマリン®R注ミリオペン®/ヒューマリン®R注100単位/mL

ヒューマリン®3/7注カート/ヒューマリン®3/7注ミリオペン®/ヒューマリン®3/7注100単位/mL

ヒューマリン®N注カート/ヒューマリン®N注ミリオペン®/ヒューマリン®N注100単位/mL

7. 国際誕生年月日

1988年 3月10日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製剤名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ノボリン®R 注 フレックスペン®	2011 年 3 月 23 日 (製法変更による)	22300AMX00491000	2003 年 7 月 4 日	2003 年 7 月 4 日
ノボリン®30R 注 フレックスペン®		22300AMX00493000		
ノボリン®N 注 フレックスペン®		22300AMX00495000		
ノボリン®R 注 100 単位/mL		22300AMX00492000	2008 年 12 月 19 日 (販売名変更による)	1992 年 5 月 13 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

ノボリン®R注フレックスペン®、ノボリン®30R注フレックスペン®、ノボリン®N注フレックスペン®

製造販売承認日	変更履歴
2003 年 3 月 17 日	初回承認時(製造・輸入承認)
2011 年 3 月 23 日	原薬の製造方法の変更(NN729)により新規に製造販売承認

ノボリン®R注 100単位/mL

製造販売承認日	変更履歴
1991 年 10 月 4 日	初回承認時(「ノボリン®R 注 100」として製造・輸入承認)
2008 年 10 月 7 日	2008 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号・薬食安発第 0331001 号付「インスリン製剤販売名命名の取扱いについて」による販売名変更承認(「ノボリン®R 注 100」から「ノボリン®R 注 100 単位/mL」へ)
2011 年 3 月 23 日	原薬の製造方法の変更(NN729)により新規に製造販売承認

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

制限はない

13. 各種コード

製剤名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ノボリン®R 注フレックスペン®	2492413G8053	2492413G8053	115622501	620000265
ノボリン®30R 注フレックスペン®	2492413G5054	2492413G5054	115626301	620000269
ノボリン®N 注フレックスペン®	2492413G1059	2492413G1059	115623201	620000266
ノボリン®R 注 100 単位/mL	2492403A4043	2492403A4043	105469902	620008897

14. 保険給付上の注意

平成15年7月4日付保医発第07040011号厚生労働省保険局医療課長通知:

ノボリンR注フレックスペン、ノボリン10R注フレックスペン、ノボリン20R注フレックスペン、ノボリン30R注フレックスペン、ノボリン40R注フレックスペン、ノボリン50R注フレックスペン、ノボリンN注フレックスペン、イノレット10R注、イノレット20R注、イノレット40R注及びイノレット50R注

①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、注入器加算は算定できないものであること。

②既収載のインスリン製剤(キット製品)であるノボレットN注、同R注、同10R注、同20R注、同30R注、同40R注、同50R注、同R注300、ヒューマカートR注、同N注、同3/7注、イノレットR注、同N注、同30R注、ヒューマログ注キット及びノボラピッド注300フレックスペンについても、①と同様の取り扱いとすること。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 七里元亮ほか:医学と薬学,1993;30:1205-11
- 2) 青木矩彦ほか:基礎と臨床,1990;24:7087-93
- 3) 石田俊彦ほか:プラクティス,1991;8:161-73
- 4) 社内資料:糖尿病患者を対象とした一般臨床試験 (P-100)
- 5) 堀野正治ほか:プラクティス,1990;7:240-8
- 6) 原均ほか:プラクティス,1990;7:528-36
- 7) 社内資料:健常ウサギによる血糖降下作用
- 8) 社内資料:インスリン・レセプター結合能とインスリン作用
- 9) 社内資料:A-40およびA-100の生物学的同等性試験
- 10) 社内資料:MX-10,MX-20およびMX-30 薬物動態比較試験
- 11) 社内資料:MX-30,MX-40およびMX-50 薬物動態比較試験
- 12) 浦江明憲ほか:医学と薬学, 1993;30:301-12
- 13) 社内資料
- 14) 社内資料
- 15) ISPADClinicalPracticeConsensusGuidelines2018:127
- 16) Adnitt,P.I.:Diabetes, 1968;17:628-33 (PMID:5681080)
- 17) True,B.L.etal.:AmJPsychiatry,1987;144:1220-1 (PMID:3631324)
- 18) Shrivastava,R.K.etal.:BiolPsychiat,1983;18:1509-10 (PMID:6661479)
- 19) この薬の多剤併用副作用:医歯薬出版:第1版:6-11
- 20) Stockley,I.H.:DrugInteractions, BlackwellScientificPublications:557
- 21) Bailey,C.J.etal.:GenPharmac, 1976;7:63-5 (PMID:971800)
- 22) Zambrana,J.L.etal.:AmJCardiol,1997;80:836-40 (PMID:9381994)
- 23) Lee,A.J.etal.:AnnPharmacother,1997;31:727-32 (PMID:9184713)
- 24) Bertrand,G.etal.:EurJPharmacol,1992;214:159-63 (PMID:1516637)
- 25) Gachot,B.A.etal.:Lancet,1988;2:280 (PMID:2899265)
- 26) Croxson,M.S.etal.:NZMedicalJ,1987;100:407-8 (PMID:2899265)
- 27) Conn,J.W.:NEnglJMed, 1965;273:1135-43 (PMID:5841677) (PMID:2537842)
- 28) 医薬品相互作用:医薬ジャーナル社:第2版:632-7
- 29) Karlander,S.G.etal.:JClinEndocrinolMetab, 1989;68:780-6 (PMID:2537842)
- 30) Bratusch-Marrain,P.R.etal.:JClinEndocrinolMetab, 1985;60:1063-8 (PMID:3889028)
- 31) 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
- 32) Hurwitz,B.J.etal.:Lancet, 1975;2:369 (PMID:51177)
- 33) Luntz,G.R.W.N.etal.:BMJ, 1953;1:296-9 (PMID:13009181)
- 34) Kotzmann,H.etal.:EurJClinInvest,1995;25:942-7 (PMID:8719935)
- 35) Bruce,R.etal.:ClinicalScience,1992;82:211-7 (PMID:1311660)
- 36) Britton,H.L.etal.:DrugIntellClinPharm,1980;14:544-7
- 37) Carter,B.L.etal.:AmJHospPharm,1981;38:1508-12 (PMID:7294047)
- 38) Pace,C.S.etal.:Diabetes, 28, 1979;28:1077-82 (PMID:389714)
- 39) Houtsmuller,A.J.:ActaEndocrinol, 1961;39:154-74 (PMID:14449334)
- 40) Lee,P.E.etal.:DiabetesMetabolism(Paris),1999;25:347-9 (PMID:10566126)
- 41) Herings,R.M.C.etal.:Lancet,1995;345:1195-8 (PMID:7739305)
- 42) HeiseT.,etal.DiabetesObes.Metab.:2007;9(5):746-53(PMID:17593235)
- 43) BernardC.etal.:JClinEndocrinolMetab,2010;95(5):2163-71(PMID:20237169)
- 44) 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,55(7),485,2012

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2025年6月時点で、ノボリン®R注、ノボリン®30R注、ノボリン®N注は、それぞれ米国、英国、ドイツ、フランス、カナダ、オーストラリアを含め100ヵ国以上で販売されている。

(1) ノボリン®R注

1) 米国の添付文書（2022年11月）

会社名	Novo Nordisk Inc.	発売年	-
販売名	NOVOLIN® R	剤形規格	Injection 100 units/mL (U-100) is available as: 10 mL multiple-dose vial 3 mL single-patient-use NOVOLIN® R FlexPen® prefilled pen
効能・効果	1 INDICATIONS AND USAGE NOVOLIN® R is indicated to improve glycemic control in adults and pediatric patients with diabetes mellitus.		
用法・用量	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Important Administration Instructions Always check insulin labels before administration [see Warnings and Precautions (5.4)]. - Inspect NOVOLIN® R visually before use. It should appear clear and colorless. Do not use NOVOLIN® R if particulate matter or coloration is seen. - Use of NOVOLIN® R in insulin pumps is not recommended because of the risk of precipitation. 2.2 Route of Administration <u>Subcutaneous Administration</u> - Inject NOVOLIN® R subcutaneously approximately 30 minutes prior to the start of a meal into the abdominal area, buttocks, thigh, or the upper arm. - Rotate injection sites within the same region from one injection to the next to reduce the risk of lipodystrophy and localized cutaneous amyloidosis. Do not inject into areas of lipodystrophy or localized cutaneous amyloidosis [see Warnings and Precautions (5.2), Adverse Reactions (6)]. <u>Intravenous Administration</u> - Administer NOVOLIN® R intravenously ONLY under medical supervision with close monitoring of blood glucose and potassium levels to reduce the risk of hypoglycemia and hypokalemia [see Warnings and Precautions (5.3, 5.6) and How Supplied/Storage and Handling (16.2)]. - Dilute NOVOLIN® R to concentrations from 0.05 unit/mL to 1 unit/mL insulin in infusion systems using polypropylene infusion bags. NOVOLIN® R is stable in infusion fluids such as 0.9% sodium chloride, 5% dextrose, or 10% dextrose with 40 mmol/L potassium chloride. Intravenous infusion bags are stable at room temperature for 24 hours. 2.3 Dosage Information - Individualize and adjust the dosage of NOVOLIN® R based on route of administration, the individual's metabolic needs, blood glucose monitoring results and glycemic control goal. - NOVOLIN® R given by subcutaneous injection should generally be used in regimens that include an intermediate or long-acting insulin. - During changes to a patient's insulin regimen, increase the frequency of blood glucose monitoring [see Warnings and Precautions (5.2)]. - 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 [see Warnings and Precautions (5.2, 5.3) and Use in Specific Populations (8.6, 8.7)]. - Dosage adjustment may be needed when switching from another insulin to NOVOLIN® R [see Warnings and Precautions (5.2)]. 2.4 Dosage Adjustment due to Drug Interactions - Dosage adjustment may be needed when NOVOLIN® R is co-administered with certain drugs [see Drug Interactions (7)]. 2.5 Instructions for Mixing with Other Insulins for Subcutaneous Injection - NOVOLIN® R can be mixed with NOVOLIN® N. - When mixing, the NOVOLIN® R should be drawn into the syringe first and the mixture should be injected immediately after mixing.		

2) 欧州の添付文書 (SPC) (2020年10月)

会社名	Novo Nordisk A/S	発売年	2006
販売名	Actrapid	剤形規格	<u>Actrapid vial (40 international units/ml)</u> 1 vial contains 10 ml equivalent to 400 international units. 1 ml solution contains 40 international units insulin human* (equivalent to 1.4 mg). <u>Actrapid vial (100 international units/ml)</u> 1 vial contains 10 ml equivalent to 1,000 international units. 1 ml solution contains 100 international units insulin human* (equivalent to 3.5 mg). <u>Actrapid Penfill</u> 1 cartridge contains 3 ml equivalent to 300 international units. 1 ml solution contains 100 international units insulin human* (equivalent to 3.5 mg). <u>Actrapid InnoLet/Actrapid FlexPen</u> 1 pre-filled pen contains 3 ml equivalent to 300 international units. 1 ml solution contains 100 international units insulin human* (equivalent to 3.5 mg). *Human insulin is produced in <i>Saccharomyces cerevisiae</i> by recombinant DNA technology.
効能・効果	Actrapid is indicated for treatment of diabetes mellitus.		
用法・用量	4.2 Posology and method of administration Posology The potency of human insulin is expressed in international units. Actrapid dosing is individual and determined in accordance with the needs of the patient. It can be used alone or in combination with intermediate-acting or long-acting insulin before a meal or a snack. The individual insulin requirement is usually between 0.3 and 1.0 international unit/kg/day. Adjustment of dose may be necessary if patients undertake increased physical activity, change their usual diet or during concomitant illness. <u>Special populations</u> <i>Elderly (≥ 65 years old)</i> Actrapid can be used in elderly patients. In elderly patients, glucose monitoring should be intensified and the insulin 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 human insulin dose adjusted on an individual basis. <i>Paediatric population</i> Actrapid can be used in children and adolescents. <u>Transfer from other insulin medicinal products</u> When transferring from other insulin medicinal products, adjustment of the Actrapid dose and the dose of the basal insulin may be necessary. Close glucose monitoring is recommended during the transfer and in the initial weeks thereafter (see section 4.4). Method of administration Actrapid is a fast-acting human insulin and may be used in combination with intermediate or long-acting insulin medicinal products. Actrapid is administered subcutaneously by injection in the abdominal wall, the thigh, the gluteal region or the deltoid region. Injection sites should always be rotated within the same region in order to reduce the risk of lipodystrophy and cutaneous amyloidosis (see sections 4.4 and 4.8). Injection into a lifted skin fold minimises the risk of unintended intramuscular injection. The needle should be kept under the skin for at least 6 seconds to make sure the entire dose is injected. Subcutaneous injection into the abdominal wall ensures a faster absorption than other injection sites. The duration of action will vary according to the dose, injection site, blood flow, temperature and level of physical activity. An injection should be followed within 30 minutes by a meal or snack containing carbohydrates. Due to the risk of precipitation in pump catheters, Actrapid should not be used in insulin pumps for continuous subcutaneous insulin infusion. <u>Actrapid vial (40 international units/ml)/Actrapid vial (100 international units/ml)</u> <u>Intravenous use</u> If necessary, Actrapid can be administered intravenously. This should be carried out by healthcare professionals.		

	For intravenous use, infusion systems with Actrapid at concentrations from 0.05 international unit/ml to 1.0 international unit/ml human insulin in the infusion fluids 0.9% sodium chloride, 5% dextrose and 10% dextrose with 40 mmol/l potassium chloride using polypropylene infusion bags, are stable at room temperature for 24 hours. Although stable over time, a certain amount of insulin will initially be adsorbed to the material of the infusion bag. Monitoring of blood glucose is necessary during the insulin infusion. For detailed user instructions, please refer to the package leaflet. <u>Actrapid vial (40 international units/ml)/Actrapid vial (100 international units/ml)</u> <i>Administration with a syringe</i> Actrapid vials are for use with insulin syringes with a corresponding unit scale. When two types of insulin are mixed always mix the insulin medicinal products in the same sequence. <u>Actrapid Penfill</u> <i>Administration with an insulin delivery system</i> Actrapid Penfill is designed to be used with Novo Nordisk insulin delivery systems and NovoFine or NovoTwist needles. Actrapid Penfill is only suitable for subcutaneous injections from a reusable pen. If administration by syringe or intravenous injection is necessary, a vial should be used. <u>Actrapid InnoLet</u> <i>Administration with InnoLet</i> Actrapid InnoLet is a pre-filled pen designed to be used with NovoFine or NovoTwist disposable needles up to a length of 8 mm. InnoLet delivers 1–50 units in increments of 1 unit. Actrapid InnoLet is only suitable for subcutaneous injections. If administration by syringe or intravenous injection is necessary, a vial should be used. <u>Actrapid FlexPen</u> <i>Administration with FlexPen</i> Actrapid FlexPen is a pre-filled pen designed to be used with NovoFine or NovoTwist disposable needles up to a length of 8 mm. FlexPen delivers 1–60 units in increments of 1 unit. Actrapid FlexPen is only suitable for subcutaneous injections. If administration by syringe or intravenous injection is necessary, a vial should be used.
--	---

(2) ノボリン®30R注

1) 米国の添付文書（2022年11月）

会社名	Novo Nordisk Inc.	発売年	–
販売名	NOVOLIN® 70/30	剤形規格	Injectable suspension, 70% insulin isophane human and 30% insulin human, 100 units/mL (U-100), is available as: • 10 mL multiple-dose vial • 3 mL single-patient-use NOVOLIN® 70/30 FlexPen® prefilled pen
効能・効果	1 INDICATIONS AND USAGE NOVOLIN® 70/30 is indicated to improve glycemic control in adults and pediatric patients with diabetes mellitus. Limitations of Use: In NOVOLIN® 70/30, the proportions of short-acting and intermediate-acting insulins are fixed and do not allow for basal versus prandial dose adjustments.		
用法・用量	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Important Administration Instructions • Always check insulin labels before administration <i>[see Warnings and Precautions (5.4)]</i>. • NOVOLIN® 70/30 is a suspension that must be resuspended immediately before use. Resuspension is easier when the insulin has reached room temperature. • To resuspend vial, roll the vial gently in your hands in a horizontal position 10 times until the suspension appears uniformly white and cloudy. Inject immediately. • To resuspend FlexPen, gently move the pen up and down 20 times so the glass ball moves from one end of the cartridge to the other until the suspension appears uniformly white and cloudy. Inject immediately. • Inspect NOVOLIN® 70/30 visually before use. Do not use NOVOLIN® 70/30 if discoloration or particulate matter is seen. • Administer NOVOLIN® 70/30 by subcutaneous injection in the abdominal wall, thigh, upper arm, or buttocks. • Rotate the injection site 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), Adverse Reactions (6)]</i>. • During changes to a patient's insulin regimen, increase the frequency of blood glucose monitoring <i>[see Warnings and Precautions (5.2)]</i>. • Do not administer NOVOLIN® 70/30 intravenously and do not use in an insulin infusion pump.		

	- Do not mix NOVOLIN® 70/30 with any other insulins or diluents. 2.2 Dosage Information - Individualize and adjust the dosage of NOVOLIN® 70/30 based on the individual's metabolic needs, blood glucose monitoring results and glycemic control goal. - Inject NOVOLIN® 70/30 subcutaneously approximately 30 minutes before a meal. - NOVOLIN® 70/30 is typically dosed twice daily (with each dose intended to cover 2 meals or a meal and a snack). - 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 [see <i>Warnings and Precautions</i> (5.2, 5.3) and <i>Use in Specific Populations</i> (8.6, 8.7)]. - Dosage adjustment may be needed when switching from another insulin to NOVOLIN® 70/30 [see <i>Warnings and Precautions</i> (5.2)]. 2.3 Dosage Adjustment due to Drug Interactions - Dosage adjustment may be needed when NOVOLIN® 70/30 is co-administered with certain drugs [see <i>Drug Interactions</i> (7)].
--	---

2) 欧州の添付文書 (SPC) (2024年1月)

会社名	Novo Nordisk A/S	発売年	2006
販売名	Mixtard 30	剤形規格	<u>Mixtard 30 vial (40 international units/ml)</u> 1 vial contains 10 ml equivalent to 400 international units. 1 ml suspension contains 40 international units soluble insulin human*/isophane (NPH) insulin human* in the ratio 30/70 (equivalent to 1.4 mg). <u>Mixtard 30 vial (100 international units/ml)</u> 1 vial contains 10 ml equivalent to 1,000 international units. 1 ml suspension contains 100 international units soluble insulin human*/isophane (NPH) insulin human* in the ratio 30/70 (equivalent to 3.5 mg). <u>Mixtard 30 Penfill</u> 1 cartridge contains 3 ml equivalent to 300 international units. 1 ml suspension contains 100 international units soluble insulin human*/isophane (NPH) insulin human* in the ratio 30/70 (equivalent to 3.5 mg). <u>Mixtard 30 InnoLet/Mixtard 30 FlexPen</u> 1 pre-filled pen contains 3 ml equivalent to 300 international units. 1 ml suspension contains 100 international units soluble insulin human*/isophane (NPH) insulin human* in the ratio 30/70 (equivalent to 3.5 mg). *Human insulin is produced in <i>Saccharomyces cerevisiae</i> by recombinant DNA technology.
効能・効果	Mixtard is indicated for treatment of diabetes mellitus.		
用法・用量	4.2 Posology and method of administration Posology The potency of human insulin is expressed in international units. Mixtard dosing is individual and determined in accordance with the needs of the patient. Premixed insulin medicinal products are usually given once or twice daily when a rapid initial effect together with a more prolonged effect is desired. Blood glucose monitoring is recommended to achieve optimal glycaemic control. The individual insulin requirement is usually between 0.3 and 1.0 international unit/kg/day. Adjustment of dose may be necessary if patients undertake increased physical activity, change their usual diet or during concomitant illness. <u>Special populations</u> <u>Elderly (≥ 65 years old)</u> Mixtard can be used in elderly patients. In elderly patients, glucose monitoring should be intensified and the insulin dose adjusted on an individual basis. <u>Renal and hepatic impairment</u> 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 human insulin dose adjusted on an individual basis. <u>Paediatric population</u> Mixtard can be used in children and adolescents.		

	<u>Transfer from other insulin medicinal products</u> When transferring from other intermediate or long-acting insulin medicinal products, adjustment of the Mixtard dose and timing of administration may be necessary. Close glucose monitoring is recommended during the transfer and in the initial weeks thereafter (see section 4.4). Method of administration Mixtard is a dual-acting human insulin. It is a biphasic formulation containing both fast-acting and long-acting insulin. Mixtard is administered subcutaneously by injection in the thigh, the abdominal wall, the gluteal region or the deltoid region. Injection sites should always be rotated within the same region in order to reduce the risk of lipodystrophy and cutaneous amyloidosis (see sections 4.4 and 4.8). Insulin suspensions are never to be administered intravenously. Injection into a lifted skin fold minimises the risk of unintended intramuscular injection. The needle should be kept under the skin for at least 6 seconds to make sure the entire dose is injected. Subcutaneous injection into the abdominal wall ensures a faster absorption compared to the other injection sites. The duration of action will vary according to the dose, injection site, blood flow, temperature and level of physical activity. An injection should be followed within 30 minutes by a meal or snack containing carbohydrates. Insulin suspensions are not to be used in insulin infusion pumps. For detailed user instructions, please refer to the package leaflet. <u>Mixtard 30 vial (40 international units/ml)/Mixtard 30 vial (100 international units/ml)</u> <u>Administration with a syringe</u> Mixtard vials are for use with insulin syringes with a corresponding unit scale. <u>Mixtard 30 Penfill</u> <u>Administration with an insulin delivery system</u> Mixtard Penfill is designed to be used with Novo Nordisk insulin delivery systems and NovoFine or NovoTwist needles. Mixtard Penfill is only suitable for subcutaneous injections from a reusable pen. If administration by syringe is necessary, a vial should be used. <u>Mixtard 30 InnoLet</u> <u>Administration with InnoLet</u> Mixtard InnoLet is a pre-filled pen designed to be used with NovoFine or NovoTwist disposable needles up to a length of 8 mm. InnoLet delivers 1–50 units in increments of 1 unit. Mixtard InnoLet is only suitable for subcutaneous injections. If administration by syringe is necessary, a vial should be used. <u>Mixtard 30 FlexPen</u> <u>Administration with FlexPen</u> Mixtard FlexPen is a pre-filled pen designed to be used with NovoFine or NovoTwist disposable needles up to a length of 8 mm. FlexPen delivers 1–60 units in increments of 1 unit. Mixtard FlexPen is only suitable for subcutaneous injections. If administration by syringe is necessary, a vial should be used.
--	---

(3) ノボリン®N注

1) 米国の添付文書（2022年11月）

会社名	Novo Nordisk Inc.	発売年	–
販売名	NOVOLIN® N	剤形規格	Injectable suspension 100 units/mL (U-100) is available as: ・ 10 mL multiple-dose vial ・ 3 mL single-patient-use NOVOLIN® N FlexPen® prefilled pen
効能・効果	1 INDICATIONS AND USAGE NOVOLIN® N is indicated to improve glycemic control in adults and pediatric patients with diabetes mellitus.		
用法・用量	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Important Administration Instructions ・ Always check insulin labels before administration [see Warnings and Precautions (5.4)]. ・ NOVOLIN® N is a suspension that must be resuspended immediately before use. Resuspension is easier when the insulin has reached room temperature. ・ To resuspend vial, roll the vial gently in your hands in a horizontal position 10 times until the suspension appears uniformly white and cloudy. Inject immediately. ・ To resuspend FlexPen, gently move the pen up and down 20 times so the glass ball moves from one end of the cartridge to the other until the suspension appears uniformly white and cloudy. Inject immediately. ・ Inspect NOVOLIN® N visually before use. Do not use NOVOLIN® N if discoloration or particulate matter is		

	seen. - Administer NOVOLIN® N by subcutaneous injection in the abdominal wall, thigh, upper arm, or buttocks. - Rotate the injection site within the same region from one injection to the next to reduce the risk of lipodystrophy and localized cutaneous amyloidosis. Do not inject into areas of lipodystrophy or localized cutaneous amyloidosis [see Warnings and Precautions (5.2), Adverse Reactions (6)]. - During changes to a patient's insulin regimen, increase the frequency of blood glucose monitoring [see Warnings and Precautions (5.2)]. - Do not administer NOVOLIN® N intravenously and do not use in an insulin infusion pump. 2.2 Dosage Information - Individualize and adjust the dosage of NOVOLIN® N based on the individual's metabolic needs, blood glucose monitoring results and glycemic control goal. - Administer NOVOLIN® N once or twice daily. - In patients with type 1 diabetes, NOVOLIN® N should generally be used in regimens that include a short-acting insulin. - 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 [see Warnings and Precautions (5.2, 5.3) and Use in Specific Populations (8.6, 8.7)]. - Dosage adjustment may be needed when switching from another insulin to NOVOLIN® N [see Warnings and Precautions (5.2)]. 2.3 Dosage Adjustment due to Drug Interactions - Dosage adjustment may be needed when NOVOLIN® N is co-administered with certain drugs [see Drug Interactions (7)]. 2.4 Instructions for Mixing with Other Insulins - NOVOLIN® N can be mixed in the same syringe with NOVOLIN® R. - When mixing, the NOVOLIN® R should be drawn into the syringe first, followed by the NOVOLIN® N. The mixture should be injected immediately after mixing.
--	--

2) 欧州の添付文書 (SPC) (2020年11月)

会社名	Novo Nordisk A/S	発売年	2006
販売名	Insulatard	剤形規格	<u>Insulatard vial (40 international units/ml)</u> 1 vial contains 10 ml equivalent to 400 international units. 1 ml suspension contains 40 international units isophane (NPH) insulin human* (equivalent to 1.4 mg). <u>Insulatard vial (100 international units/ml)</u> 1 vial contains 10 ml equivalent to 1,000 international units. 1 ml suspension contains 100 international units isophane (NPH) insulin human* (equivalent to 3.5 mg). <u>Insulatard Penfill</u> 1 cartridge contains 3 ml equivalent to 300 international units. 1 ml suspension contains 100 international units isophane (NPH) insulin human* (equivalent to 3.5 mg). <u>Insulatard InnoLet/Insulatard FlexPen</u> 1 pre-filled pen contains 3 ml equivalent to 300 international units. 1 ml suspension contains 100 international units isophane (NPH) insulin human* (equivalent to 3.5 mg). *Human insulin is produced in <i>Saccharomyces cerevisiae</i> by recombinant DNA technology.
効能・効果	Insulatard is indicated for treatment of diabetes mellitus.		
用法・用量	4.2 Posology and method of administration Posology The potency of human insulin is expressed in international units. Insulatard dosing is individual and determined in accordance with the needs of the patient. The physician determines whether one or several daily injections are necessary. Insulatard may be used alone or mixed with fast-acting insulin. In intensive insulin therapy the suspension may be used as basal insulin (evening and/or morning injection) with fast-acting insulin given at meals. Blood glucose monitoring is recommended to achieve optimal glycaemic control. The individual insulin requirement is usually between 0.3 and 1.0 international unit/kg/day.		

	Adjustment of dose may be necessary if patients undertake increased physical activity, change their usual diet or during concomitant illness. <u>Special populations</u> <u>Elderly (≥ 65 years old)</u> Insulatard can be used in elderly patients. In elderly patients, glucose monitoring should be intensified and the insulin dose adjusted on an individual basis. <u>Renal and hepatic impairment</u> 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 human insulin dose adjusted on an individual basis. <u>Paediatric population</u> Insulatard can be used in children and adolescents. <u>Transfer from other insulin medicinal products</u> When transferring from other intermediate or long-acting insulin medicinal products, adjustment of the Insulatard dose and timing of administration may be necessary. Close glucose monitoring is recommended during the transfer and in the initial weeks thereafter (see section 4.4). Method of administration Insulatard is a human insulin with gradual onset and long duration of action. Insulatard is administered subcutaneously by injection in the thigh, the abdominal wall, the gluteal region or the deltoid region. Injection sites should always be rotated within the same region in order to reduce the risk of lipodystrophy and cutaneous amyloidosis (see sections 4.4 and 4.8). Insulin suspensions are never to be administered intravenously. Injection into a lifted skin fold minimises the risk of unintended intramuscular injection. The needle should be kept under the skin for at least 6 seconds to make sure the entire dose is injected. Subcutaneous injection into the thigh results in a slower and less variable absorption compared to the other injection sites. The duration of action will vary according to the dose, injection site, blood flow, temperature and level of physical activity. Insulin suspensions are not to be used in insulin infusion pumps. For detailed user instructions, please refer to the package leaflet. <u>Insulatard vial (40 international units/ml)/Insulatard vial (100 international units/ml)</u> <u>Administration with a syringe</u> Insulatard vials are for use with insulin syringes with a corresponding unit scale. <u>Insulatard Penfill</u> <u>Administration with an insulin delivery system</u> Insulatard Penfill is designed to be used with Novo Nordisk insulin delivery systems and NovoFine or NovoTwist needles. Insulatard Penfill is only suitable for subcutaneous injections from a reusable pen. If administration by syringe is necessary, a vial should be used. <u>Insulatard InnoLet</u> <u>Administration with InnoLet</u> Insulatard InnoLet is a pre-filled pen designed to be used with NovoFine or NovoTwist disposable needles up to a length of 8 mm. InnoLet delivers 1–50 units in increments of 1 unit. Insulatard InnoLet is only suitable for subcutaneous injections. If administration by syringe is necessary, a vial should be used. <u>Insulatard FlexPen</u> <u>Administration with FlexPen</u> Insulatard FlexPen is a pre-filled pen designed to be used with NovoFine or NovoTwist disposable needles up to a length of 8 mm. FlexPen delivers 1–60 units in increments of 1 unit. Insulatard FlexPen is only suitable for subcutaneous injections. If administration by syringe is necessary, a vial should be used.
--	--

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

妊婦等に関する海外情報

米国の添付文書 (2022 年 11 月)	8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
NOVOLIN® R	8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Available data from published studies over decades have not established an association with human

NOVOLIN® 70/30 NOVOLIN® N	insulin use during pregnancy and major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes (<i>see Data</i>). There are risks to the mother and fetus associated with poorly controlled diabetes in pregnancy (<i>see Clinical Considerations</i>). Animal reproduction studies were not performed. 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 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. <u>Clinical Considerations</u> <i>Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk</i> Poorly controlled diabetes in pregnancy increases the maternal risk for diabetic ketoacidosis, pre-eclampsia, spontaneous abortions, preterm delivery, and delivery complications. Poorly controlled diabetes increases the fetal risk for major birth defects, stillbirth, and macrosomia-related morbidity. <u>Data</u> <i>Human Data</i> While available studies cannot definitively establish the absence of risk, published data from retrospective studies, open-label, randomized, parallel studies and meta-analyses have not established an association with human insulin use during pregnancy and major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. All available studies have methodological limitations including lack of blinding, unclear methods of randomization, and small sample size. 8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> Available data from published literature suggest that exogenous human insulin products, including NOVOLIN® R, NOVOLIN® 70/30 or NOVOLIN® N are transferred into human milk. There are no adverse reactions reported in the breastfed infants in the literature. There are no data on the effects of exogenous human insulin products, including NOVOLIN® R, NOVOLIN® 70/30 or NOVOLIN® N on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for NOVOLIN® R, NOVOLIN® 70/30 or NOVOLIN® N and any potential adverse effects on the breastfed infant from NOVOLIN® R, NOVOLIN® 70/30 or NOVOLIN® N, or from the underlying maternal condition.
欧州の添付文書 (SPC) (2020 年 10 月) Actrapid (2020 年 11 月) Insulatard (2024 年 1 月) Mixtard 30	4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Pregnancy</u> There are no restrictions on treatment of diabetes with insulin during pregnancy, as insulin does not pass the placental barrier. Both hypoglycaemia and hyperglycaemia, which can occur in inadequately controlled diabetes therapy, increase the risk of malformations and death <i>in utero</i>. 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 normally return rapidly to pre-pregnancy values. <u>Breast-feeding</u> There is no restriction on treatment with Actrapid, Mixtard or Insulatard during breast-feeding. Insulin treatment of the nursing mother presents no risk to the baby. However, Actrapid, Mixtard or Insulatard dose may need to be adjusted. <u>Fertility</u> Animal reproduction studies with human insulin have not revealed any adverse effects on fertility.
オーストラリアの添 付文書 (2023 年 7 月) Actrapid® Mixtard® 30/70 Protaphane®	4.6 Fertility, Pregnancy and Lactation <u>Effects on fertility</u> Data were not assessed as part of this medicine registration. <u>Use in pregnancy</u> Pregnancy Category: Uncategorised It is essential to maintain continuous good control of insulin-requiring diabetes throughout pregnancy. There are no restrictions on the treatment of diabetes with insulin during pregnancy as insulin does not pass the placental barrier. Both hypoglycaemia and hyperglycaemia, which occur with inadequately controlled diabetes therapy, increase the risk of malformations and death <i>in utero</i>.

	Intensified treatment and monitoring of pregnant women with diabetes is 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 normally return rapidly to pre-pregnancy levels, leading to the risk of hypoglycaemia if the patient's insulin dose is not adjusted. Blood glucose levels should be monitored closely during the post-partum period and the patient's insulin dose adjusted accordingly. <u>Use in lactation</u> There are no restrictions on treatment of diabetes with insulin during lactation. Insulin treatment of the nursing mother should not affect the baby. However the insulin dosage, or diet, or both, may need to be reduced.
--	--

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。妊娠中、周産期等にはインスリンの需要量が増加しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。 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。
--

(2) 小児等への投与に関する情報

米国の添付文書 (2022 年 11 月) NOVOLIN® R NOVOLIN® 70/30 NOVOLIN® N	8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.4 Pediatric Use NOVOLIN® R, NOVOLIN® 70/30 or NOVOLIN® N is indicated to improve glycemic control in pediatric patients with diabetes mellitus. The dosage of NOVOLIN® R, NOVOLIN® 70/30 or NOVOLIN® N must be individualized in pediatric patients based on metabolic needs and frequent monitoring of blood glucose to reduce the risk of hypoglycemia [see <i>Dosage and Administration</i> (2.3) and <i>Warnings and Precautions</i> (5.3)] ^{注1)}.
欧州の添付文書 (SPC) (2020 年 10 月) Actrapid (2020 年 11 月) Insulatard (2024 年 1 月) Mixtard 30	4.2 Posology and method of administration <u>Special populations</u> <u>Paediatric population</u> Actrapid, Mixtard or Insulatard can be used in children and adolescents. 4.8 Undesirable effects <u>Paediatric population</u> 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. 5.2 Pharmacokinetic properties ^{注2)} <u>Paediatric population</u> The pharmacokinetic profile of Actrapid has been studied in a small number (n=18) of diabetic children (aged 6-12 years) and adolescents (aged 13-17 years). The data are limited but suggest that the pharmacokinetic profile in children and adolescents may be similar to that in adults. However, there were differences between age groups in C_{max}, stressing the importance of individual dose titration.

注1) NOVOLIN® N, NOVOLIN® 70/30 : [see *Dosage and Administration* (2.2) and *Warnings and Precautions* (5.2, 5.3)]

注2) Actrapid のみ

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増加する。
--

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

患者用注意文書

- ノボリン®R注フレックスペン®、ノボリン®30R注フレックスペン®及びノボリン®N注フレックスペン®

https://pro.novonordisk.co.jp/content/dam/hcpexperience/jp/ja/documents/products/novolin-r/NovolinFlexPen_UM2.pdf

(取扱説明書を含む)

- ノボリン®R注 100単位/mL

[https://pro.novonordisk.co.jp/content/dam/hcpexperience/jp/ja/documents/products/norolin-r/NorolinRVial_UM.pdf](https://pro.novonordisk.co.jp/content/dam/hcpexperience/jp/ja/documents/products/novolin-r/NorolinRVial_UM.pdf)

[製品情報]→[製品名*:添付文書等の製品基本情報はこちら]→[取扱説明書/患者用注意文書](*:ノボリン®R 注にノボリン®R 注フレックスペン®とノボリン®R 注 100 単位/mL がある)

HbA1c の表記について

本資料は原則として NGSP 値を使用(NGSP 値へ換算可能な JDS 値は、換算して表記)⁴⁴⁾。

VV-REG-373773_2506_15

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



ノボリン®、Novolin®、アクトラピッド ヒューマン®、モノタード®、モノタード ヒューマン®、ペンフィル®、イノレット®、フレックスペン®、ノボレット®、Actrapid®、Protaphane®、Insulatard®、Mixtard®、InnoLet®、FlexPen®は Novo Nordisk A/S の登録商標です。