

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

超速効型インスリンアナログ注射液
インスリン アスパルト（遺伝子組換え）

ノボラピッド®注 フレックスタッチ®
ノボラピッド®注 フレックスペン®
ノボラピッド®注 ペンフィル®
ノボラピッド®注 100単位/mL

NovoRapid® Injection FlexTouch® NovoRapid® Injection FlexPen® NovoRapid® Injection Penfill® NovoRapid® Injection 100U/mL

剤形	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	ノボラピッド [®] 注 フレックスタッチ [®] : 1筒 (3mL) 中日局インスリン アスパルト (遺伝子組換え) 300単位			
	ノボラピッド [®] 注 ペンフィル [®] : 1カートリッジ (3mL) 中300単位			
	ノボラピッド [®] 注 100単位/mL : 1バイアル (10mL) 中1000単位			
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 販売開始年月日		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
	ノボラピッド [®] 注 フレックスタッチ [®]	2013年2月15日	2013年6月21日	2013年9月4日
	ノボラピッド [®] 注 フレックスペン [®]	2008年9月25日	2008年12月19日	2002年4月1日
	ノボラピッド [®] 注 ペンフィル [®]	2008年9月25日	2008年12月19日	2001年12月7日
	ノボラピッド [®] 注 100単位/mL			
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 I F は2025年6月改訂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。

医薬品インタビューフォーム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（<http://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て、「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	29
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	29
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	29
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	29
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	29
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	29
6. RMPの概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	31
II. 名称に関する項目	3	7. 相互作用	34
1. 販売名	3	8. 副作用	41
2. 一般名	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	43
3. 構造式又は示性式	3	10. 過量投与	44
4. 分子式及び分子量	4	11. 適用上の注意	45
5. 化学名（命名法）又は本質	4	12. その他の注意	47
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	IX. 非臨床試験に関する項目	48
III. 有効成分に関する項目	5	1. 薬理試験	48
1. 物理化学的性質	5	2. 毒性試験	49
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	X. 管理的事項に関する項目	51
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	1. 規制区分	51
IV. 製剤に関する項目	7	2. 有効期間	51
1. 剤形	7	3. 包装状態での貯法	51
2. 製剤の組成	8	4. 取扱い上の注意	51
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	5. 患者向け資材	51
4. 力価	8	6. 同一成分・同効薬	52
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	7. 国際誕生年月日	52
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	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	52
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	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	52
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	52
9. 溶出性	10	11. 再審査期間	52
10. 容器・包装	10	12. 投薬期間制限に関する情報	52
11. 別途提供される資材類	11	13. 各種コード	53
12. その他	11	14. 保険給付上の注意	53
V. 治療に関する項目	12	XI. 文献	54
1. 効能又は効果	12	1. 引用文献	54
2. 効能又は効果に関連する注意	12	2. その他の参考文献	55
3. 用法及び用量	12	XII. 参考資料	56
4. 用法及び用量に関連する注意	12	1. 主な外国での発売状況	56
5. 臨床成績	13	2. 海外における臨床支援情報	60
VI. 薬効薬理に関する項目	20	XIII. 備考	63
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	20	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	63
2. 薬理作用	20	2. その他の関連資料	63
VII. 薬物動態に関する項目	22		
1. 血中濃度の推移	22		
2. 薬物速度論的パラメータ	25		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	26		
4. 吸収	26		
5. 分布	26		
6. 代謝	27		
7. 排泄	28		
8. トランスポーターに関する情報	28		
9. 透析等による除去率	28		
10. 特定の背景を有する患者	28		
11. その他	28		

略語表

略語	略語内容
ABS 樹脂	アクリロニトリル、ブタジエン、スチレン共重合合成樹脂の総称
ACTH	副腎皮質刺激ホルモン
α -GI	α -グルコシダーゼ阻害薬
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	アデノシン三リン酸
AUC	血中濃度－時間曲線下面積
BMI	体格指数
CCDS	Company Core Data Sheet: 企業中核データシート
C _{max}	最高血漿中濃度
CSII	持続皮下インスリン注入
CYP	シトクロム P450
DNA	デオキシリボ核酸
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	ヘモグロビン A1c
IAsp	インスリン アスパルト
IDDM	インスリン依存型糖尿病
IGF-1	インスリン様成長因子-1
IRI	血中インスリン濃度
ISPAD	国際小児・思春期糖尿病学会
JAN	日本医薬品一般の名称
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MAO	モノアミン酸化酵素
NIDDM	インスリン非依存型糖尿病
NPH	中間型インスリン
PT	基本語
RMP	医薬品リスク管理計画
SGLT	ナトリウム・グルコース共輸送担体
SOC	器官別大分類
SPC	製品特性概要
ST	スルファメトキサゾールとトリメトプリム
SU	スルホニルウレア剤
t _{1/2}	消失半減期

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注射療法は、各種インスリン製剤により進歩を遂げてきたが、食後高血糖の抑制は重要な課題の一つとされている。食後高血糖の抑制には、生理的インスリンの血中動態である食後速やかに血中に出現し速やかに消失するといった特徴を有するインスリン製剤が必要とされる。インスリン製剤は、インスリン皮下投与後、インスリンが六量体から二量体さらには単量体に徐々に解離し、血中に移行することにより効果を発現するため、生理的インスリンの血中動態の再現は困難とされていた。1980年代の遺伝子組換え技術の進歩により、インスリンアナログの合成が可能となり、投与後速やかに吸収され血糖降下作用を発現する超速効型のインスリンアナログの開発研究が開始された。

ノボラピッド®注は、デンマークの Novo Nordisk A/S 社が開発したヒトインスリンの 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 アスパルトを有効成分とする超速効型インスリンアナログ製剤である。

国内では、1995 年 8 月より臨床試験が開始され、インスリン依存型糖尿病患者に対する速効型ヒトインスリン製剤を対照としたオープン群間比較試験において、食後 90 分血糖値の有意な低下及び速効型ヒトインスリン製剤と同様の血糖コントロールが確認され、2001 年 10 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「ノボラピッド®注 300 フレックスペン®」は「ノボラピッド®注 フレックスペン®」、「ノボラピッド®注 300」は「ノボラピッド®注 ペンフィル®」、「ノボラピッド®注 100 単位/mL パイアル」は「ノボラピッド®注 100 単位/mL」として販売名変更を申請。同年 9 月承認となった。

2012 年 6 月、ノボラピッド®注 100 単位/mL の新投与経路として「静脈内注射、持続静脈内注入又は筋肉内注射」の承認を取得した。

2013 年 2 月、ノボラピッド®注 フレックスタッチ®が承認となり、同年 9 月発売。

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収載された。

2. 製品の治療学的特性

- 食直前投与である（「V. 5.(4) 1) 1-1) 国内臨床試験（ANA/DCD/054）」の項参照）。
- 皮下注射後速やかに吸収され、短時間で消失する（「VI. 2. (1)作用部位・作用機序」の項参照）。

3. 製品の製剤学的特性

フレックスタッチ®は、投与量設定時にダイヤルを回転させても注入ボタンの位置が変わらず、また、バネ機構を有するため小さな力での注入を可能とする注入器である。

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

ノボラピッド®注 フレックスタッチ®
ノボラピッド®注 フレックスペン®
ノボラピッド®注 ペンフィル®
ノボラピッド®注 100 単位/mL

(2) 洋名

NovoRapid® Injection FlexTouch®
NovoRapid® Injection FlexPen®
NovoRapid® Injection Penfill®
NovoRapid® Injection 100U/mL

(3) 名称の由来

NovoRapid：Novo Nordisk A/S と速効を意味する Rapid との合成語

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）

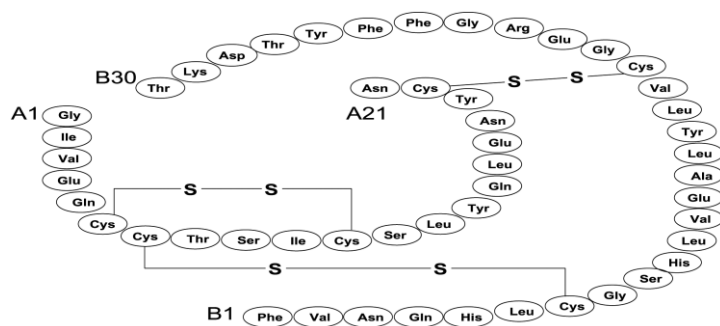
(2) 洋名（命名法）

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：C₂₅₆H₃₈₁N₆₅O₇₉S₆

分子量：5825.54

5. 化学名（命名法）又は本質

本質：ヒトインスリン誘導体の前駆体の化学合成遺伝子の発現によって組換え体中で産生されるヒトインスリン誘導体の前駆体から得られる B 鎖 28 位のプロリン残基をアスパラギン酸に置換したヒトインスリン誘導体で、51 個のアミノ酸残基（C₂₅₆H₃₈₁N₆₅O₇₉S₆；分子量：5825.54）からなるポリペプチド

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号：NN-X14、NN2000-X14

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、定量法

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。

定量法

日局「インスリン アスパルト（遺伝子組換え）」の定量法による。

HPLC 法 充填剤：オクタデシルシリル化シリカゲル（5 μm）

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 pH3.6 の無水硫酸ナトリウム/リン酸溶液緩衝液を加えて 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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤

ノボラピッド®注 フレックスタッチ®及びノボラピッド®注 フレックスペン®は、薬液が充填・密封された 3mL ガラスカートリッジ（ノボラピッド®注 ペンフィル®）を、それぞれ使い捨てタイプの専用ペン型注入器であるフレックスタッチ®及びフレックスペン®にあらかじめ装着したコンビネーション製品（キット製品）である。

(2) 製剤の外観及び性状

製剤	ノボラピッド®注 フレックスタッチ®	ノボラピッド®注 フレックスペン®
外観		
性状	無色澄明の液である。微細な沈殿物をわずかに認めることがある。	

製剤	ノボラピッド®注 ペンフィル®	ノボラピッド®注 100 単位/mL
外観		
性状	無色澄明の液である。微細な沈殿物をわずかに認めることがある。	

(3) 識別コード

識別表示

製剤	ノボラピッド®注 フレックスタッチ® ノボラピッド®注 フレックスペン®	ノボラピッド®注 ペンフィル®	ノボラピッド®注 100 単位/mL
識別	注入ボタンの色 オレンジ	カラー帯の色 オレンジ	キャップの色 オレンジ

(4) 製剤の物性

pH	7.20～7.60
浸透圧比 ^{注)}	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

製 剤		ノボラピッド®注 フレックスタッチ® ノボラピッド®注 フレックスペン®	ノボラピッド®注 ペンフィル®	ノボラピッド®注 100 単位/mL
		1 筒（3mL）中	1 カートリッジ （3mL）中	1 バイアル （10mL）中
有効成分	日局 インスリン アスパルト （遺伝子組換え）	300 単位 ^{注 1)}	300 単位 ^{注 1)}	1000 単位 ^{注 1)}
添加剤	酸化亜鉛 (μg)	58.8 ^{注 2)}	58.8 ^{注 2)}	196 ^{注 2)}
	フェノール (mg)	4.50	4.50	15.0
	m-クレゾール (mg)	5.16	5.16	17.2
	濃グリセリン (mg)	48	48	160
	リン酸水素二ナトリウム 二水和物 (mg)	3.75	3.75	12.5
	塩化ナトリウム (mg)	1.74	1.74	5.8
	塩酸	適量	適量	適量
	水酸化ナトリウム	適量	適量	適量

注 1) 1 単位は 6nmol に相当。本剤の単位はインスリン アスパルト単位であるが、インスリン アスパルト 1 単位は、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。

注 2) 亜鉛含量として

本剤は出芽酵母を用いて製造される。

(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 あたりインスリン アスパルト 100 単位を含有する。インスリン アスパルト 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。

5. 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）

6. 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®注 ペンフィル®	5±3℃ 遮光	24 カ月	密封容器	デスアミド体等の類縁物質及び高分子たん 白質がわずかに増加（規格内）したが、含 量にはほとんど変化がなかった。
	ノボラピッド®注 100 単位/mL				
加速試験	ノボラピッド®注 ペンフィル®	25±2℃ 遮光	12 カ月	密封容器	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（B28isoAsp IAsp ^注 ）が6 カ月、 高分子たん白質、デスアミド及び IAsp 関連 不純物が12 カ月で規格外となった）、含量は 減少した（12 カ月で規格外となった）。
苛酷試験	ノボラピッド®注 ペンフィル®	37±2℃ 遮光	3 カ月	密封容器	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（B28isoAsp IAsp ^注 ）が1 カ月、 デスアミド及び IAsp 関連不純物が 2 カ月、 高分子たん白質が 3 カ月で規格外となっ た）、含量は減少した（3 カ月で規格外と なった）。

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

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による上下振盪を行ったもの（検体）、及びこれらの操作を行わなかったもの（対照試料）について、表に示す条件で保存し、化学分析（定量、類縁物質、保存剤含量等）及び米国及び欧州薬局方の防腐剤の保存効力試験を行った。

試験結果を以下に示す。

製 剤	保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結 果
ノボラピッド®注 ペンフィル®	30±2℃、 遮光	28 日	密封容器	化学分析	検体は対照試料と同等であり安定 であった。
				防腐剤の保存効力	適合
ノボラピッド®注 100 単位/mL	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

〈ノボラピッド®注 フレックスタッチ®及びノボラピッド®注 フレックスペン®〉

使用開始後の冷蔵庫保管を想定し、5±3℃で保存した製品について、以下の条件下で、一定時間毎に 30±2℃（遮光）に置いた後、カートリッジの反転及びゴム栓の針刺しを行い、試験を実施した。また、米国及び欧州薬局方に従って、防腐剤の有効性試験を実施した。

保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結 果
5±3℃ 遮光	28 日	密封容器	性状 不純物 定量 等	全ての結果が使用時の安定性試験の評価基準 に適合した。
			注入量精度	全ての結果が使用時の安定性試験の評価基準 に適合した。
			防腐剤の有効性	適合

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

「IV. 製剤に関する項目 12. その他」の項参照

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	包 装
ノボラピッド®注 フレックスタッチ®	1 筒 3mL（100 単位/mL）：2 本
ノボラピッド®注 フレックスペン®	1 筒 3mL（100 単位/mL）：2 本
ノボラピッド®注 ペンフィル®	1 カートリッジ 3mL（100 単位/mL）：2 本
ノボラピッド®注 100 単位/mL	1 バイアル 10mL（100 単位/mL）：1 本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

製 剤	容 器	部 品	材 質
ノボラピッド®注 フレックスタッチ®	カートリッジ	シリンダ	ガラス
		ゴム栓	臭化ブチルゴム、ポリイソブレンゴム
		プランジャー（ゴムピストン）	臭化ブチルゴム
		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、 ポリカーボネート、ABS 樹脂、ポリブチ レンテレフタレート
		キャップ	ポリプロピレン
		ばね	ばね鋼
ノボラピッド®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romobutylゴム、ポリイソブレンゴム
		プランジャー（ゴムピストン）	ブromobutyl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	

製 剤	部 品	材 質
ノボラピッド®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
ノボラピッド®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

輸液との混合

持続静脈内注入する場合に用いる輸液に混合した場合の安定性を、3 種の異なる輸液製剤（生理食塩水、5%グルコース溶液、10%グルコース溶液+40 mmol/L 塩化カリウム）にインスリン アスパルト及びヒトインスリンをそれぞれ 3 つの異なる濃度（0.05、0.2、1.0 単位/mL）で混合し検討した。

試験中それぞれの輸液製剤は 1,000 mL のポリプロピレン製輸液バッグに封入し、インスリン アスパルトは 18～22℃、ヒトインスリンは 18～21℃で保管した。予め規定した時刻にサンプルを採取し、24 時間後までの輸液中のインスリン濃度を高速液体クロマトグラフィで測定し回収率を算出した。一般にインスリン製剤は輸液バッグや輸液チューブの内壁に吸着されることが知られている¹。その結果、全般的に回収率の平均値は輸液中のインスリン濃度が高くなるに従い上昇し、インスリン アスパルトの回収率はヒトインスリンやインスリン リスプロでこれまで報告されている範囲と一致していた^{2,3,4}。

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・用量
ノボラピッド®注 フレックスタッチ®	本剤は持続型インスリン製剤と併用する超速効型インスリンアナログ製剤である。 通常、成人では、初期は 1 回 2～20 単位を毎食直前に皮下注射する。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。
ノボラピッド®注 フレックスペン®	
ノボラピッド®注 ペンフィル®	本剤は持続型インスリン製剤と併用する超速効型インスリンアナログ製剤である。 通常、成人では、初期は 1 回 2～20 単位を毎食直前に、専用のインスリン注入器を用いて皮下注射する。なお、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。
ノボラピッド®注 100 単位/mL	通常、成人では、初期は 1 回 2～20 単位を毎食直前に皮下注射するが、持続型インスリン製剤と併用することがある。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。 必要に応じ静脈内注射、持続静脈内注入又は筋肉内注射を行う。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の食直前投与における有効性及び安全性を検討するため、Basal-Bolus 療法下、IDDM 患者に本剤を毎食直前に投与し、速効型ヒトインスリン製剤の食事 30 分前投与との非盲検無作為化実薬対照並行群間比較試験（ANA/DCD/054）を実施した。HbA_{1c}を主要評価項目として本剤の速効型ヒトインスリンに対する非劣性が証明され、本剤の食後 90 分血糖値は、速効型ヒトインスリンに比して有意に低下した。また、低血糖（症状）等の副作用の発現プロフィールについて、本剤と速効型ヒトインスリンとの間に特段の差異は認められなかった。

このことにより、本剤の食直前投与における有効性及び安全性が確認されたので、本剤の用法は毎食前投与とし、本剤の投与量は速効型ヒトインスリン製剤と同様とした。

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使用上の注意

〈ノボラピッド®注 フレックスタッチ®、ノボラピッド®注 フレックスペン®、ノボラピッド®注 ペンフィル®、

ノボラピッド®注 100 単位/mL)

7.1 本剤は、速効型ヒトインスリン製剤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。

(ノボラピッド®注 100 単位/mL のみ)

7.4 静脈内注射、持続静脈内注入又は筋肉内注射は、医師等の管理下で行うこと。

(解説)

7.1 本剤投与後の最高血中濃度到達時間は速効型ヒトインスリン投与後の約 1/2 であり、速やかな血糖降下作用が認められ、最大血糖降下量は速効型ヒトインスリンに比較して大きいことが示された (「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2)臨床試験で確認された血中濃度の項を参照」)。

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

7.4 静脈内に投与すると血糖降下作用が直ちに現れる (14.1.3 投与経路の解説参照)。糖尿病ケトアシドーシス及び高血糖高浸透昏睡の治療や糖尿病患者の外科手術時及び経静脈栄養時の血糖管理等に静脈内注射が用いられるが、医療機関での対処が必要となる。

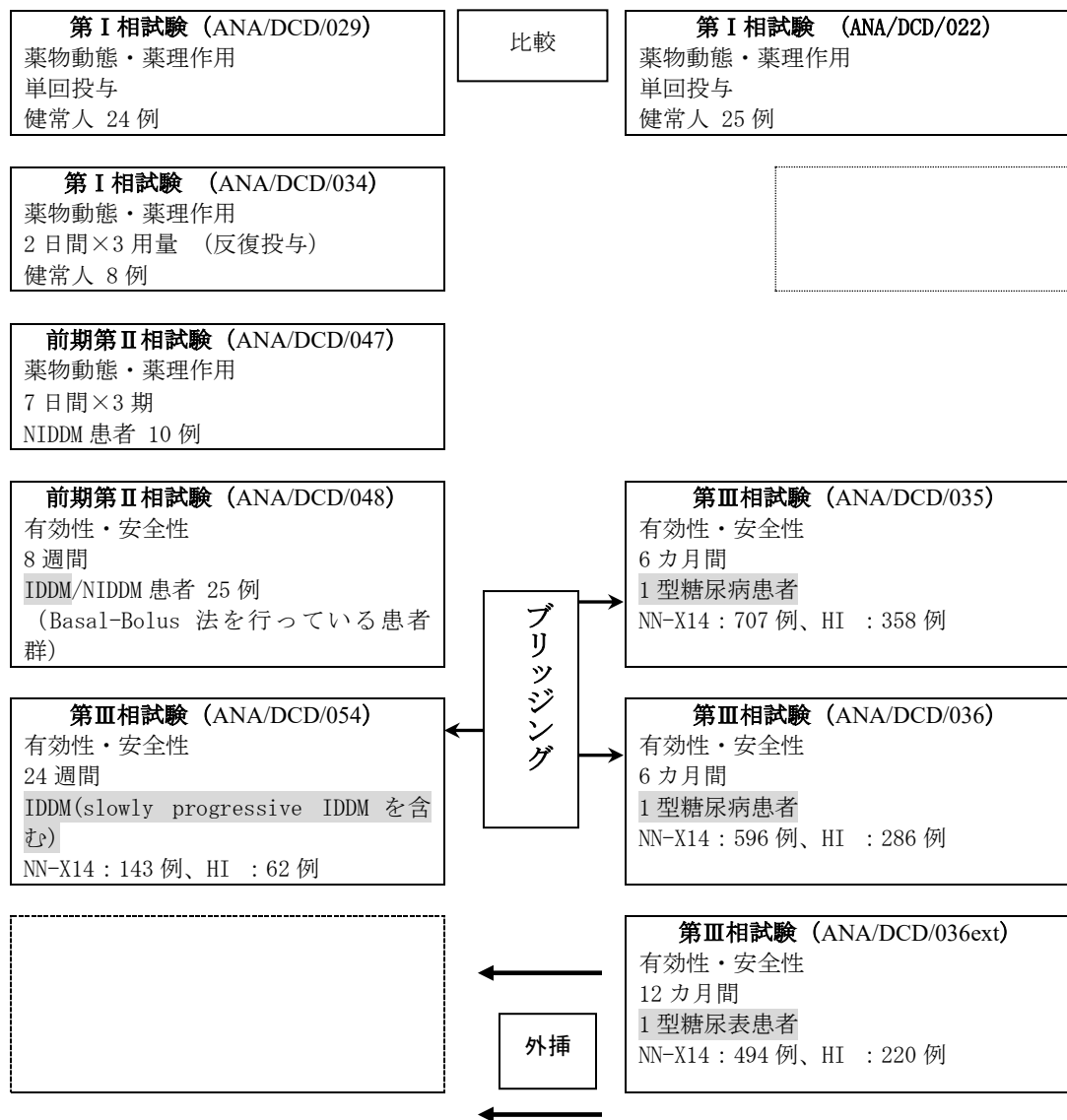
5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

2001 年 10 月 2 日承認ノボラピッド®注 フレックスペン®、ノボラピッド®注 ペンフィル®及びノボラピッド®注 100 単位/mL

	対象	概要
国内第Ⅰ相試験 (試験コード: ANA/DCD/029) ^{5, 6}	健康成人男子	インスリン アスパルト及び速効型ヒトインスリンの単回皮下投与における安全性、薬物動態、薬力学作用の比較
国内第Ⅰ相試験 (試験コード: ANA/DCD/034) ⁵	健康成人男子	インスリン アスパルトの反復皮下投与における安全性、薬物動態、薬力学作用の検討
国内前期第Ⅱ相試験 (試験コード: ANA/DCD/047) ⁷	インスリン治療歴のない非依存型糖尿病患者	インスリン アスパルトの薬物動態、薬力学的作用及び安全性の検討
国内前期第Ⅱ相試験 (試験コード: ANA/DCD/048) ⁸	インスリン依存型及び非依存型糖尿病患者	速効型ヒトインスリンからインスリン アスパルトへの切り換え試験
国内第Ⅲ相試験 (試験コード: ANA/DCD/054) ⁹	インスリン依存型糖尿病患者	速効型ヒトインスリンを対照とした並行群間インスリン アスパルトの有効性及び長期安全性の比較検証試験
海外臨床薬理試験 (試験コード: ANA/DCD/022)	健康成人男子	インスリン アスパルト及び速効型ヒトインスリンの単回皮下投与における安全性、薬物動態、薬力学作用の比較
海外臨床薬理試験 (試験コード: ANA-1260)	健康成人男子	インスリン アスパルトの単回皮下投与における安全性、薬物動態、薬力学作用
海外第Ⅲ相試験 (試験コード: ANA/DCD/035) ¹⁰	1 型糖尿病患者	速効型ヒトインスリンを対照とした並行群間インスリン アスパルトの有効性及び長期安全性の比較検証試験 (欧州での多施設共同試験、6 カ月)
海外第Ⅲ相試験 (試験コード: ANA/DCD/036) ¹¹	1 型糖尿病患者	速効型ヒトインスリンを対照とした並行群間インスリン アスパルトの有効性及び長期安全性の比較検証試験 (米国・カナダでの共同試験、6 カ月)

	対象	概要
海外第Ⅲ相試験 (試験コード：ANA/DCD/036ext) ^{1 1}	1 型糖尿病患者	速効型ヒトインスリンを対照とした並行群間インスリン アスパルトの有効性及び長期安全性の比較検証試験（米国・カナダでの共同試験、12 カ月）



ブリッジングの組立

NN-X14: ノボラピッド®注、HI:速効型ヒトインスリン、NIDDM:インスリン非依存型糖尿病、IDDM:インスリン依存型糖尿病
試験ごとに相（試験番号）、試験の目的、投与期間、対象症例数を記載

2012 年 6 月 22 日承認事項一部変更承認（新投与経路医薬品：静脈内注射、持続静脈内注入、筋肉内注射）：ノボラピッド®注 100 単位/mL

	対象	概要
国内第Ⅰ相 (試験コード：ANA-3877) ^{1 2}	1 型糖尿病患者	インスリン アスパルト及び速効型ヒトインスリンの持続静脈内投与時又は筋肉内投与時それぞれの薬物動態を比較

(2) 臨床薬理試験

第1相単回・反復投与試験 (ANA/DCD/029, ANA/DCD/034) ^{5, 6}

健康成人男子を対象に、単回投与試験 (24 例) 及び反復投与試験 (8 例) を実施した。単回投与試験では、ノボラピッド®注 0.025 単位/kg 又は 0.05 単位/kg を皮下投与した結果、0.025 単位/kg 投与群で 2 例に軽度の頭痛が認められたが無処置にて経過観察後に回復した。その他、特記すべき異常所見は認められなかった。反復投与試験では、ノボラピッド®注を毎食直前に 1 日 3 回、漸増法により 6 日間 (1 単位/回、2 単位/回、4 単位/回：各 2 日間) 皮下投与した結果、1 例に軟便が認められたが無処置にて経過観察後に回復した。その他、特記すべき異常所見は認められなかった。

(3) 用量反応探索試験

前期第II相試験 (ANA/DCD/048) ⁸

インスリン依存型糖尿病患者及びインスリン非依存型糖尿病患者 25 例を対象に、速効型ヒトインスリン製剤からノボラピッド®注への切り替えを実施し、ノボラピッド®注の投与量を検討した。ノボラピッド®注は前治療期の速効型ヒトインスリンの 75%量から投与を開始し、その後 4 週間の漸増期間を設け、同一用量でさらに 4 週間の投与を継続した。その結果、前治療期の速効型ヒトインスリン製剤に対する投与終了時のノボラピッド®注投与量の比は平均 1.07 であった。HbA1c[§]は投与開始時 7.93%、投与終了時 8.04%と投与前後で同様の値を示した。空腹時血糖値は投与開始時 187.7mg/dL、投与終了時 190.1mg/dL と投与前後で同様の値を示した。食後 2 時間血糖値は投与開始時 181.1mg/dL、投与終了時 149.3mg/dL と低下していたが、統計学的な有意差は認められなかった。

§：JDS 値から NGSP 値への換算値^{1 3 13)}

f

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

1-1) 国内臨床試験 (ANA/DCD/054)⁹

Basal-Bolus 療法実施中のインスリン依存型糖尿病患者 205 例を対象とした比較試験 (ノボラピッド®注群：143 例、速効型ヒトインスリン群：62 例) において、ノボラピッド®注の 24 週間の食直前投与により HbA1c[†]は投与開始時 7.91%、投与終了時 7.76%と低下が認められたが、速効型ヒトインスリン群ではそれぞれ 7.97%及び 8.00%とほぼ同様の値を示した。HbA1c の変化量 (投与終了時-投与開始時) を両群で比較した結果、ノボラピッド®注群の速効型ヒトインスリン群に対する非劣性が示された。また、食後 90 分血糖値の変化量については、ノボラピッド®注群では速効型ヒトインスリン群に比較して有意な低下が認められ (投与開始時 205mg/dL、投与終了時 156mg/dL)、空腹時血糖値では両群ともほぼ同様の推移を示した。HbA1c 及び食後 90 分血糖値の推移を図 1~2 に示す。

インスリン投与量の変化量 (投与終了時-前治療期) は、ノボラピッド®注群で高値を示したが、投与量の増加により低血糖症状の発現が増加することなく、速効型ヒトインスリンで得られた血糖コントロールが維持された。抗体産生については、特記すべき変動は認められなかった。

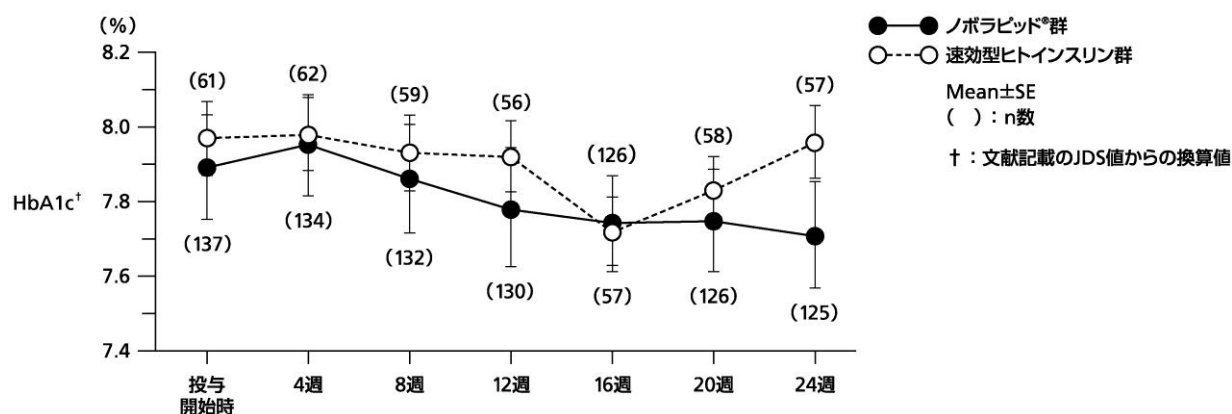


図1 HbA1c¹³⁾の推移

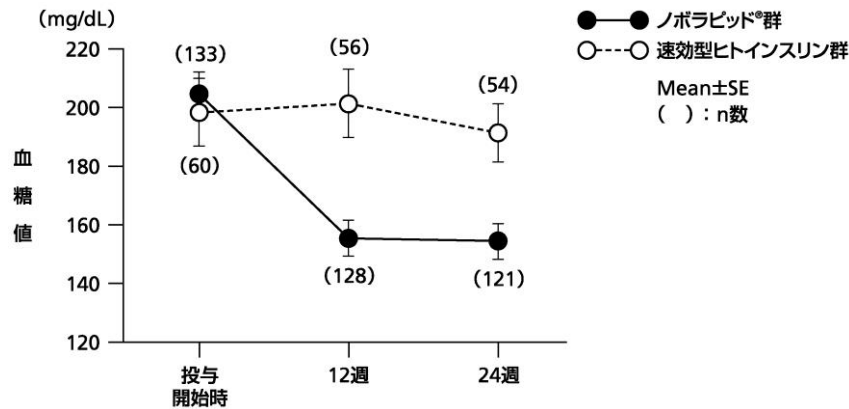


図2 食後90分血糖値の推移

1-2) 海外臨床試験 (ANA/DCD/035, ANA/DCD/036, ANA/DCD/036ext)^{10,11}

1 型糖尿病患者を対象に、Basal-Bolus 療法においてノボラピッド®注を毎食直前に 6 カ月間あるいは 12 カ月間皮下注射した比較試験（ノボラピッド®注投与計 1,303 例）において、ノボラピッド®注の投与により HbA1c の改善が認められ、良好な血糖コントロールが得られた。また、低血糖発現リスクは増加することはなく、第三者の処置あるいはグルカゴン又はグルコース投与を要した夜間における低血糖の発現は、速効型ヒトインスリン群より低頻度であった。抗体産生について検討した結果、投与開始後 3 カ月にヒトインスリン-インスリン アスパルト交叉抗体の上昇が認められたが、その後抗体価は減少し、投与開始後 12 カ月にはほぼ前値に復し、抗体の上昇は血糖コントロール及びインスリン投与量に影響を及ぼすことはなかった。

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) 治療的使用

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

使用成績調査は実施していない。3 件のノボラピッド®注の特定使用成績調査と 2 型の糖尿病患者を対象に 1 件の製造販売後臨床試験を実施した。

①安全性

特定使用成績調査 1（小児に対する調査）					
目的	承認時迄に小児に関して得られている臨床成績が少ないため、日常診療における小児使用例の副作用による症状等の種類別の発生状況並びに、品質、安全性及び有効性に関する情報、その他の適正使用情報を把握、確認した。				
調査方法	中央登録方式	調査期間	2002 年 4 月～2006 年 3 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、本剤による使用経験のない患者				
調査予定症例数	200 例	解析対象 症例数	安全性：241 例		
回収	241 例		有効性：171 例		

安全性解析対象症例の性別は男児 47.3% (114/241 例)、女児 52.7% (127/241 例) とほぼ同数、平均年齢は 9.5 歳で、年齢分布は 5 歳未満 23 例、5 歳以上 10 歳未満 82 例、10 歳以上 15 歳未満 135 例、15 歳以上 1 例であった。BMI の平均値±標準偏差は $18.1 \pm 3.6 \text{ kg/m}^2$ であった。病型は、1 型 228 例、2 型 6 例、その他・不明 7 例であった。糖尿病罹病期間は平均 2.9 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 81.3% (196/241 例) であり、17.8% (43/241 例) は糖尿病発症時より本剤を使用していた。

本調査において報告された副作用は 88 例 (36.5%) 380 件認められ、主な副作用は低血糖関連事象 (低血糖症、低血糖発作、低血糖反応、低血糖性痙攣、低血糖昏睡) であった。重篤な副作用は 13 例 19 件であり、主に低血糖に関連する事象であった。その内訳は、「低血糖性痙攣」7 件、「低血糖昏睡」4 件、「低血糖反応」4 件、「低血糖症」3 件、及び「高血糖」1 件であった。転帰はいずれも回復であり、本剤の投与は継続されていた。

「重症低血糖」^{注)}の発現率については、安全性解析対象症例 241 例のうち本剤投与前に薬剤による糖尿病治療を行っていない症例、観察期間が不足している症例等を除いた 141 例を対象とし、本剤導入前後及び観察期間終了前 3 カ月間における重症低血糖発現症例の比率が比較された。本剤導入前には 3.6% (5/141 例) に重症低血糖が発現していたが、導入後 3 カ月間では 2.9% (4/141 例) に認められ、本剤導入前後では同程度の発現症例率であった。また、本剤導入後 9～12 カ月後においても重症低血糖の発現症例率は 2.2% (3/141 例) で、本剤導入前 3 カ月と比較し同程度の発現症例率であった。

安全性解析対象症例における「 α -GI 併用症例」は 3 例であり、いずれの症例においても本剤と併用することで懸念されていた低血糖は認められず、また、その他の副作用も認められなかった。

注) 血糖の定義：下記のいずれかを要した意識低下を伴う低血糖症状とした。

- ① 第三者による処置、② グルカゴンあるいはグルコースの静脈内投与

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	- 従来の治療方法から本剤を用いた治療方法に切替えた場合の安全性及び有効性に関する情報の把握、確認 - 重症低血糖症状や発現時の状況、本剤を用いた治療への切替え前後の重症低血糖発現率を比較し、重症低血糖の発現に影響を及ぼす患者背景の要因の検討 α-グルコシダーゼ阻害剤 (以下、「α-GI」という。) と本剤の併用症例における低血糖発現状況の検討				
調 査 方 法	中央登録方式	調査期間	2002 年 4 月～2005 年 3 月	観察期間	1 年
対 象	インスリン療法が適応となる糖尿病患者で以下に該当しない患者 - 同一施設で過去 3 ヶ月以上治療が行われていない患者 - ノボラピッド注の使用経験がある患者				
調査予定症例数	1,000 例	解析対象 症例数	安全性：1,463 例		
回 収	1,470 例		有効性：864 例		

安全性解析対象症例の性別は男性 53.0% (777/1,463 例)、女性 47.0% (686/1,463 例) とほぼ同数で、平均年齢±標準偏差は 56.6 ± 14.9 歳であった。BMI の平均値±標準偏差は $23.3 \pm 3.9 \text{ kg/m}^2$ であった。病型は、1 型 350 例、2 型 1,081 例、その他・不明 32 例であった。糖尿病罹病期間は平均 12.2 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 76.7% (1,122/1,463 例) であり、インスリン治療歴は平均 6.6 年であった。

本調査において報告された副作用は 388 例 (26.5%) 1,235 件認められ、主な副作用は低血糖関連事象 (低血糖症、低血糖発作、低血糖反応、低血糖性痙攣、低血糖昏睡) であった。重篤な副作用は 48 例 63 件であり、そのうち 60 件は低血糖に関連する事象であった。低血糖関連以外の重篤な副作用は、「脳幹出血」、「痙攣」、「死亡」が各 1 件であり、「死亡」の症例を除いて転帰は軽快又は回復であった。

「重症低血糖」は 52 例 76 件報告された。このうち 65 件は因果関係の否定されなかった重症低血糖であった。これら 76 件の転帰は回復及び軽快が 73 件、死亡が 2 件、後遺症が 1 件であった。安全性解析対象症例のうち、観察期間が 330 日以上あった症例において本剤導入前後の重症低血糖発現症例の比率が比較された。本剤導入前には 1.3% (11/861 例) に重症低血糖が発現していたが、導入後 3 カ月間では 1.2% (10/861 例) であり、本剤導入前後では同程度の発現症例率であった。本剤導入後 9～12 カ月後では 0.9% (8/861 例) に発現し、本剤導入前と同程度の発現症例率であった。

なお、病型による重症低血糖発現症例率に差は認められなかった。

安全性解析対象症例における「 α -GI 併用症例」は 12.0% (176/1,463 例) であり、 α -GI 併用症例の副作用発現症例率は 25.6% (45/176 例) であった。 α -GI を併用していない症例の副作用発現症例率は 26.7% (343/1,287) であり、 α -GI 併用の有無により副作用発現症例率に違いは認められなかった。

特定使用成績調査 3 (抗体に対する調査)					
目 的	長期にわたり本剤を投与した患者におけるインスリン抗体価の推移と、患者背景、血糖コントロールの推移、治療方法、有害事象の発現状況等との関係について検討した。				
調 査 方 法	中央登録方式	調査期間	2002 年 4 月～2006 年 3 月	観察期間	2 年
対 象	インスリン療法が適応となる糖尿病患者で以下に該当しない患者 ● ノボラピッド注の使用経験がある患者				
調査予定症例数	240 例	解析対象	安全性：204 例		
回 収	208 例	症例数	有効性：125 例		

安全性解析対象症例の性別は男性 51.0% (104/204 例)、女性 49.0% (100/204 例) とほぼ同数で、平均年齢±標準偏差は 55.0±16.0 歳であった。BMI の平均値±標準偏差は 23.1±4.0 kg/m² であった。病型は、1 型 57 例、2 型 139 例、その他・不明 8 例であった。糖尿病罹病期間は平均 12.9 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 79.2% (141/171 例) であり、インスリン治療歴は平均 9.0 年であった。

本調査において報告された副作用は 60 例 (29.4%) 537 件認められ、主な副作用は低血糖関連事象 (低血糖症、低血糖発作、低血糖反応、低血糖性痙攣、低血糖昏睡) であった。重篤な副作用は 11 例 20 件であり、主に低血糖に関連する事象であった。低血糖関連以外の重篤な副作用としては、「糖尿病性ケトアシドーシス」3 件、「失神発作」2 件、「感染性腸炎」、「胃癌」、「高血糖」、「イレウス」、「注射部位発疹」、「注射部位そう痒感」、「死亡」が各 1 件であった。「胃癌」及び「死亡」症例の転帰が死亡であった以外は軽快又は回復した。

インスリン アスパルト特異抗体価 (IAsp)、ヒトインスリン特異抗体価 (HI)、及びインスリン アスパルト-ヒトインスリン交叉抗体価 (IAsp-HI) の平均値は、調査開始時と 24 カ月後を比較し、途中の経過も含めて有意な変動は認められなかった。IAsp-HI の平均値の推移は開始時 8.3±15.3% (193 例)、24 カ月後 12.6±18.5% (44 例) であったが、統計学的に有意差は認められなかった。

製造販売後臨床試験	
目 的	主要目的：治療期間 (24 週) 中の低血糖 (低血糖症状を含む) 発現頻度を指標として、Basal-Bolus 療法を実施中の 2 型糖尿病患者におけるノボラピッド注の安全性プロファイルの検討 副次的目的：有害事象発現頻度、臨床検査項目及びインスリン抗体を指標とした安全性プロファイルの検討並びに HbA1c、朝食前血糖値及び朝食後 90 分血糖値を指標とした有効性 (血糖コントロール) の検討
試 験 期 間	2002 年 4 月 (最初の被験者の投与開始日) ～2003 年 8 月 (最後の被験者の投与終了日)
試 験 デ ザ イン	多施設共同、無対照、非盲検法
診断及び主要な組 入 れ 基 準	年齢 20 歳以上、Basal-Bolus 療法による治療期間 12 週以上、インスリン治療歴 1 年以上の 2 型糖尿病患者 (男女) で、HbA1c が 11.0% 以下、BMI が 30.0 未満の患者。
主 な 除 外 基 準	(1) 重度の低血糖を繰り返し発現する傾向がみられる患者 (2) 肝機能障害のある患者 (3) 腎機能障害のある患者 (4) 心疾患のある患者 (5) 重度のコントロール不能な高血圧のある患者
投 与 期 間	24 週間
解析対象症例数	安全性：122 例、有効性 121 例

安全性解析対象症例 122 例の性別は、男性 62 例、女性 60 例で、年齢の平均±標準偏差 (以下、同様) は、56.8±12.2 歳であった。BMI は 23.6±3.0 kg/m²、インスリン治療期間は 5.7±5.9 年、Basal-Bolus 療法実施期間は 2.7±2.8 年であった。安全性解析対象症例 122 例中「低血糖」は観察期間で 51 例 200 件、治療期間で 77 例 924 件発現した。重大な低血糖は観察期間には報告されず、治療期間で 4 例 10 件発現した。副作用 80 例 887 件も、大部分の事象が器官別大分類で低血糖であった (77 例 877 件)。本試験において死亡例はなかった。試験薬投与後に発現した重篤な有害事象は 5 例 11 件であり、そのうち副作用は 2 例 7 件 (低血糖昏睡 1 例 6 件、低血糖症 NOS 1 例 1 件) であった。

抗体産生の検討では、平均値及び中央値の推移では IAsp 特異抗体価及び HI 特異抗体価に特記すべき変動は認められなかった。IAsp-HI 交叉抗体価の中央値は、投与開始時、投与後 12 週及び 24 週でそれぞれ 2.5% (n=122)、3.4% (n=115)、及び 3.5% (n=113) であり、投与後 12 週及び投与後 24 週で投与開始時を上回っていた。投与後 12 週及び投与後 24 週において、いずれの抗体価の変化量の中央値の 95%信頼区間下限は 0 を越えていなかった。

②有効性

特定使用成績調査

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が、また、「期待通りの血糖コントロールができなかった」症例を無効症例として無効率を算出した。なお、有効性解析対象症例から判定不能症例は除外した。特定使用成績調査では担当医師による評価を得たが、承認時までの臨床試験では設定していなかったため、有効性の比較は HbA1c 値を用いた。

患者背景、投与期間、併用薬剤等が異なるため直接比較は困難であるが、調査開始時及び調査終了時の HbA1c 測定値を有する症例について、承認時までの臨床試験における有効性と比較したところ、いずれの調査においても、承認時までの臨床試験成績を下回るものではなかった。

区分		特定使用成績調査の種類			承認時までの臨床試験（参考）
		調査 1（小児）	調査 2（重症低血糖）	調査 3（抗体）	
症例数		171 例	864 例	125 例	143 例
病型（1 型/2 型）		主に 1 型	主に 2 型	主に 2 型	1 型
観察期間		1 年	1 年	2 年	6 ヶ月
有効率		73.1%	62.9%	60.8%	—
HbA1c	開始時	9.3%	8.4%	8.8%	7.5%
	終了時	8.1%	7.7%	7.7%	7.3%

製造販売後臨床試験

治療期間中の HbA1c の平均値に殆ど変動はなかった。朝食前血糖値の平均値は投与開始時と投与後 24 週で同程度であった。朝食後 90 分血糖値及び朝食後血糖増加量の変化量の 95%信頼区間上限は 0 を下回っていた。インスリン投与量の平均値は、治療期間を通じて、追加インスリン投与量、基礎インスリン投与量、及びその合計である 1 日総インスリン投与量のいずれも徐々に増加する傾向にあったが、その増加量は小さかった。

検査項目	症例数	開始時		24 週時		変化量		
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	95%信頼区間
HbA1c	121	7.57	1.23	7.52	1.23	-0.05	0.70	-0.18, 0.07
朝食前血糖値	114	153.0	44.1	149.5	41.7	-3.5	51.0	-12.9, 6.0
朝食後 90 分血糖値	113	203.3	69.8	164.1	62.0	-39.3	68.0	-51.9, -26.6
朝食後血糖増加量	113	50.4	64.2	15.1	60.7	-35.3	72.5	-48.8, -21.8

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

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学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等は、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 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^{14,15,16}、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

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 血糖降下作用¹⁷

正常ブタにインスリン アスパルト又は速効型ヒトインスリン 0.2 単位/kg を単回皮下投与した結果、速効型ヒトインスリンと比較し、血糖降下作用の速やかな発現（図 1）及び血漿中インスリン濃度の速やかな上昇（図 2）が確認された。

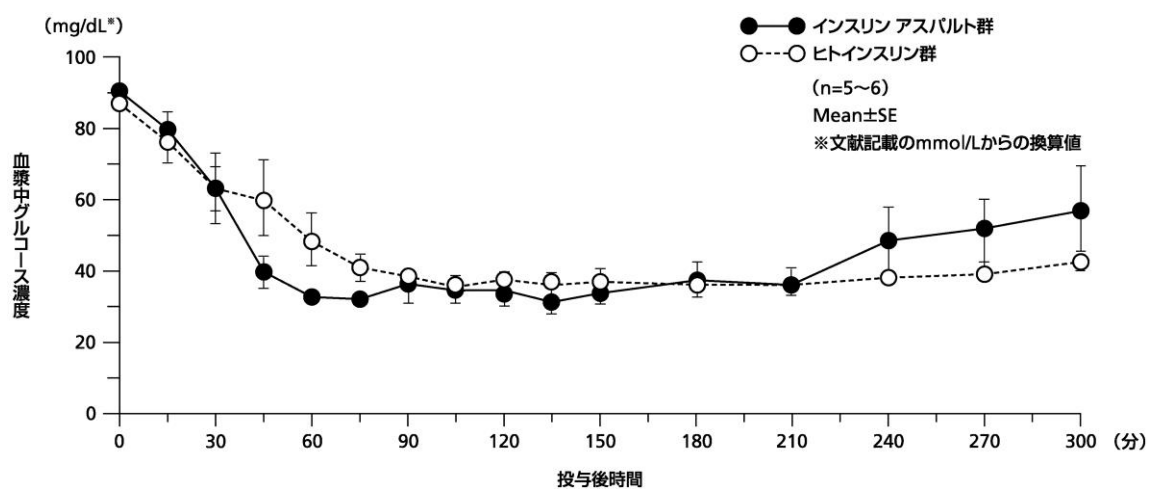


図 1 正常ブタにおける血糖降下

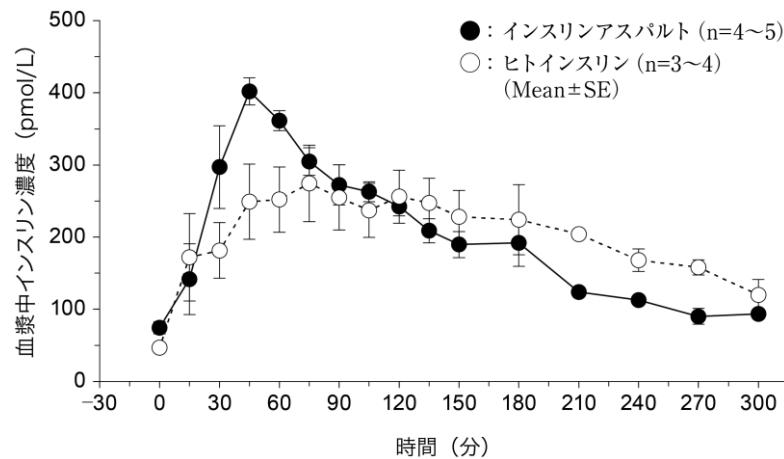


図2 正常ブタにおける血中インスリン濃度

2) 生物活性

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¹⁸。

3) インスリン受容体親和性

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¹⁹。

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

4) IGF-I 受容体親和性

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²⁰。

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

5) 細胞分裂誘発能

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²¹。

(3) 作用発現時間・持続時間

血糖降下作用のおよその目安

作用発現時間	最大作用発現時間	作用持続時間
10～20 分	1～3 時間	3～5 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

日本人健康成人男子 12 例にノボラピッド®注又は速効型ヒトインスリン 0.05 単位/kg を投与前 12 時間の絶食後腹部に皮下注射したときの外因性血中インスリン濃度 (Δ IRI ; ノボラピッド®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^{5,6}

ノボラピッド®注投与後の Δ IRI の C_{max} は速効型ヒトインスリン投与後の約 2 倍であり、 T_{max} は約 1/2 であった (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_{inf} (μ U $\cdot$ min/mL)
ノボラピッド®注	0.05	12	30.9 ± 9.2	39.2 ± 18.8	3164 ± 515
速効型ヒトインスリン	0.05	12	13.3 ± 4.1	99.2 ± 53.8	2941 ± 530

(平均 $\pm$ SD)

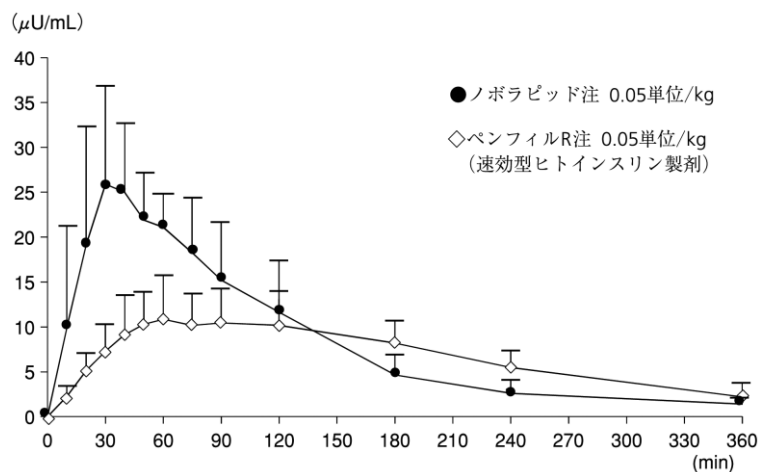


図 1 皮下注射後の血中濃度の推移

2) 皮下注射後の血糖値^{5,6}

ノボラピッド®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（C_{min}）は速効型ヒトインスリン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 _{min} (mg/dL)	T _{min} (min)	AOC (mg・min/dL)
ノボラピッド®注	0.05	12	29.6±12.1	69.6±22.2	2897±1073
速効型ヒトインスリン	0.05	12	17.3±9.3	124.2±53.7	2552±1654

T_{min}：最大血糖降下量までの時間、AOC：血糖降下曲線とベースラインが囲む面積

(平均±SD)

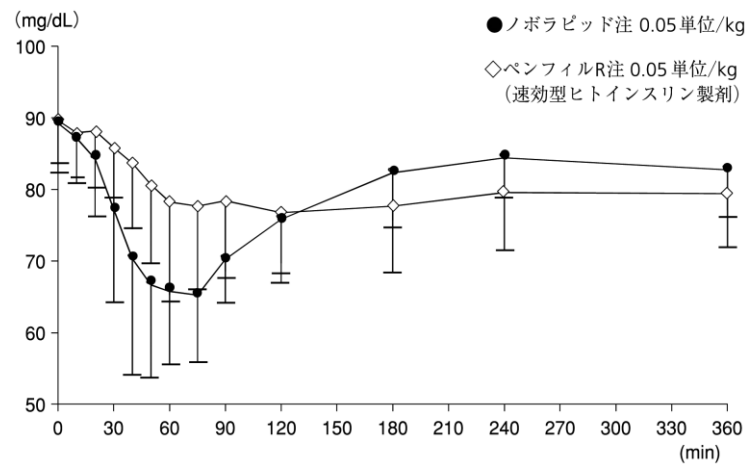


図2 皮下注射後の血糖値の推移

3) 持続静脈内注入後の血中濃度^{1,2}

日本人1型糖尿病患者7例にノボラピッド®注又は速効型ヒトインスリンを持続静脈内注入したときの薬物動態パラメータを示す。ノボラピッド®注又はヒトインスリンの投与は、最初の1分間は初回負荷用量として注入速度 3.56 m 単位/kg/min で持続静脈内注入し、続く9分間は1分間隔で段階的に注入速度を調節、その後は 1.25 m 単位/kg/min の一定速度で240分まで注入を継続した。

持続静脈内注入時及び注入終了後の薬物動態パラメータ

	n	CLss (L/h)	t _{1/2} (4.0~4.5h) (h)	t _{1/2} (4.5h~) (h)*
ノボラピッド®注	7	42.919	0.142	0.900
速効型ヒトインスリン	7	41.025	0.134	1.213
比 [95%信頼区間]	7	1.046 [0.967; 1.132]	1.059 [0.914; 1.227]	0.741 [0.540; 1.019]

幾何平均値及び幾何平均値の比（ノボラピッド®注/速効型ヒトインスリン）

CLss：定常状態（注入開始後180~240分）におけるクリアランス

*n=6

ノボラピッド®注と速効型ヒトインスリンの持続静脈内注入時（0~240分）及び注入終了後の血清中濃度は同様のプロファイルを示した。ノボラピッド®注とヒトインスリンの血清中濃度はともに持続注入開始直後から上昇し、注入終了時まで定常状態を維持した。注入終了後はともに二相性の消失プロファイルを示し、注入終了後30分までは急速に、その後は緩やかに減少した。

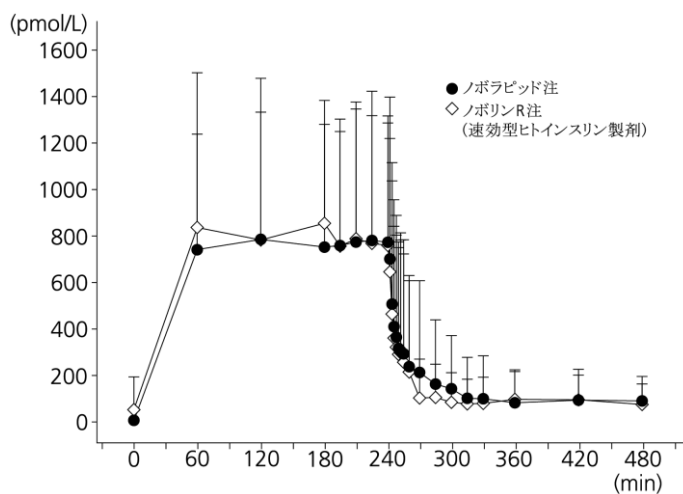


図3 持続静脈内注入時（0~240分）及び注入終了後の血中濃度の推移

4) 筋肉内注射後の血中濃度^{1,2)}

日本人1型糖尿病患者6例にノボラピッド®注又は速効型ヒトインスリン0.2単位/kgを単回筋肉内投与したときの薬物動態パラメータを示す。

筋肉内注射後の薬物動態パラメータ

投与量 (0.2 単位/kg)	n	C _{max} (pmol/L)	T _{max} (h)	AUC _{0-480min} (h・pmol/L)
ノボラピッド®注	6	538.201	1.222	1509.190
速効型ヒトインスリン	6	451.734	2.542	1543.517
比又は差 [95%信頼区間]	6	1.191 [0.557; 2.546]	-1.319 [-2.378; -0.261]	0.978 [0.825; 1.159]

C_{max} 及び AUC_{0-480min} は幾何平均値及び幾何平均値の比 (ノボラピッド®注/速効型ヒトインスリン)

T_{max} は平均値及び平均値の差 (ノボラピッド®注-速効型ヒトインスリン)

ノボラピッド®注の単回筋肉内投与後の血清中濃度推移からは、その吸収及び消失が速効型ヒトインスリンと比べてわずかに速い傾向がみられた。

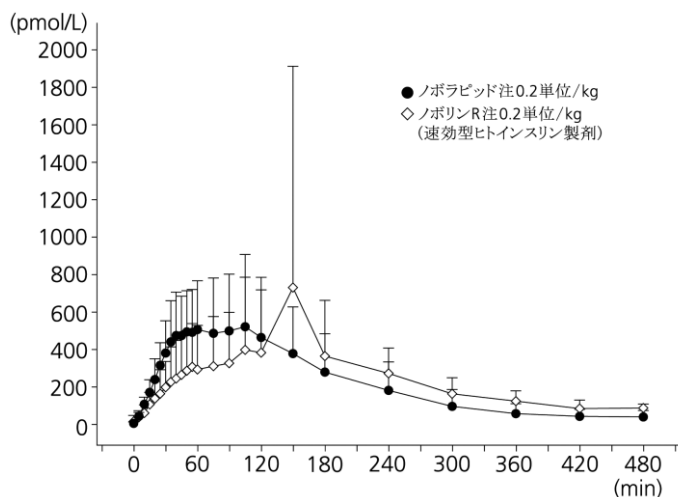


図4 筋肉内注射後の血中濃度の推移

(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

(6) その他

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

<参考>

単回投与（ラット、イヌ、ブタ）

ラット、イヌ及びブタにインスリン アスパルト又は ^{125}I 標識インスリン アスパルトを皮下投与したときの $T_{\max}$ は、それぞれ 10～20 分、30～48 分及び 73 分、 $t_{1/2}$ は 15～24 分、67～114 分及び 77 分で、ラット及びイヌでは薬物動態に差異は認められなかった。

ブタではインスリン アスパルトはヒトインスリンよりも速やかに吸収され、その血漿中薬物動態はヒトインスリンよりも $T_{\max}$ が速く、 $C_{\max}$ が高値を示す傾向が認められた。

ラットでは約 80～90%、イヌではほぼ完全に吸収され、インスリン アスパルト皮下投与時のバイオアベイラビリティは高いことが示された。

反復投与（ラット、イヌ）

ラット及びイヌにおいて、インスリン アスパルト及びヒトインスリンを反復投与（ラット 7 日間、イヌ 8 日間）したときの薬物動態に蓄積性は認められなかった。また、反復投与時において投与量依存性が認められた。

5. 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>

^{125}I 標識インスリン アスパルト 1.0 単位/kg を妊娠 15 日目の雌性ラットに単回皮下投与したとき、投与後 0.5 時間の母動物の腎臓を除き、胎児、母動物の臓器及び組織内放射能濃度は母動物の血漿中濃度より低く、母動物の脳、羊水及び胎児では著しく低い値を示した^{2,2)}。

(3) 乳汁への移行性

＜参考＞

^{125}I 標識インスリン アスパルト 1.0 単位/kg を分娩後 7 日以内の雌性ラットに単回皮下投与したとき、投与後 0.5 時間では乳汁中濃度は血漿中濃度より低く、投与後 4 時間で最高となり、血漿中濃度の約 50 倍の値を示した。AUC_{0-24h} の乳汁／血漿比は約 30 であった^{2,3}。

(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＞

^{125}I 標識インスリン アスパルト 1.0 単位/kg をイヌ及びラットに単回皮下投与したとき、多くの組織で投与後 0.5 時間又は 2 時間で最高濃度に達し、投与後イヌでは 72 時間、ラットでは 168 時間までに大きく減衰した。血漿よりも高い放射能を示した臓器及び組織は、甲状腺、投与部位、消化管壁（特に胃）及び内容物、大動脈（ラット）、大静脈（ラット）であった^{2,4}。

(6) 血漿蛋白結合率

＜参考＞

ラット、イヌ、ブタ、ウサギ及びヒトにおいて、 ^{125}I 標識インスリン アスパルトの *in vitro* における血漿たん白結合率（非結合型薬物濃度と総薬物濃度の比）は、それぞれ 0.71～1.21, 0.98～1.07, 0.77～0.89, 0.74～0.82 及び 0.90～1.01 であり、高いたん白結合は認められなかった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

＜参考＞

ラット及びイヌに ^{125}I 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 ^{125}I 又は ^{125}I 標識インスリン アスパルト、さらに遊離 ^{125}I 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（CYP等）の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 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^{2 5}。

(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^{2 5}。

(3) 排泄速度

＜参考＞

「VII. 薬物動態に関する項目 7. 排泄 (2) 排泄率」の項参照

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）

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。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²⁶。

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[®]注 フレックスタッチ[®]及びノボラピッド[®]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[®]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。

〈ノボラピッド®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・既往歴等のある患者

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。

(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。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 合併症・既往歴等のある患者

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遅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 合併症・既往歴等のある患者

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。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)

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。

(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²⁷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い。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

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10. 相互作用

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^{2,8)}。

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ロプロパミドとの併用及びドキシペ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²⁹。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³⁰。

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³¹。

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³²。

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³¹。

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³³。

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³⁴。

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トプリムの配合剤）による低血糖の発現が報告されており³⁵、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³⁶。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^{37,38}。

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³⁹。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⁴⁰。

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⁴¹、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⁴²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⁴³。

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⁴⁴。

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⁴⁵。

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⁴⁶、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⁴⁷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^{48,49}。*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⁵⁰。

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⁴⁰。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⁴⁰。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⁵¹。

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 75g OGTT 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^{5,2}。

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では、低血糖の初期の自覚症状（冷汗、振戦等）が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないうちに、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、9.1.3、9.2.1、9.3.1、9.8、10.2 参照]

(解説)

国内で実施された臨床試験^{7,8,9}において、総症例 178 例中、低血糖症は、61 例 417 件（発現症例率 34.3%）であった（承認時）。

製造販売後調査においては、総症例 2030 例中、低血糖症 578 例（28.5%）、低血糖昏睡 23 例（1.13%）、低血糖痙攣 6 例（0.27%）であった（再審査終了時）。

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）

ノボラピッド®注は、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。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

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症		アレルギー、発疹、そう痒感	血圧降下、じん麻疹
肝臓		肝機能障害	
消化器		食欲不振、嘔気、腹痛	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	屈折異常、白内障
注射部位			注射部位反応（疼痛、発赤、腫脹、硬結、発疹、そう痒感等）、リポジストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等）、皮膚アミロイドーシス
呼吸器系		呼吸困難	
血液			血小板減少
その他	倦怠感、多汗、めまい、振戦	空腹感、体重増加	発熱、頭痛、浮腫、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）

国内で実施した臨床試験^{7,8,9}及び製造販売後調査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（「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。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。

*CCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）：各国の添付文書を作成する際に基準としている製品情報文書である。世界中の安全性情報を集積、評価し、最新の情報が反映されるように逐次改訂される。

◆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

	調査症例数 (例)	副作用発現症例数 (例)	副作用発現症例率 (%)	副作用発現件数 (件)
承認時までの累計	178	78	43.8	573
製造販売後調査の累計	2030	616	30.3	3039

副作用 MedDRA/J (Ver.13.1)		承認時までの累計		製造販売後調査の累計 ^(注)	
SOC	PT	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
感染症および寄生虫症	膀胱炎			1 (0.05)	1
	感染性腸炎			1 (0.05)	2
	鼻咽頭炎			1 (0.05)	2
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)	胃癌			1 (0.05)	1
血液およびリンパ系障害	腎性貧血			1 (0.05)	1
免疫系障害	薬物過敏症			1 (0.05)	1
代謝および栄養障害	食欲減退			2 (0.1)	2
	糖尿病性ケトアシドーシス			1 (0.05)	3
	高血糖			3 (0.15)	3
	低血糖症	61 (34.3)	417	578 (28.5)	2950
	低血糖性痙攣			6 (0.27)	8
	食欲亢進	2 (1.1)	40		
	ケトーシス	1 (0.6)	1		
	肥満			1 (0.05)	1
神経系障害	脳幹出血			1 (0.05)	1
	痙攣			1 (0.05)	1
	浮動性めまい	3 (1.7)	7	1 (0.05)	1
	感覚鈍麻			1 (0.05)	1
	低血糖昏睡	1 (0.6)	1	23 (1.13)	28
	錯感覚			1 (0.05)	1
	傾眠			1 (0.05)	1
	昏迷	1 (0.6)	2		
	失神			1 (0.05)	2
	舌の麻痺	1 (0.6)	3		
	振戦	4 (2.2)	17		
	視野欠損	1 (0.6)	2		
	網膜障害	1 (0.6)	1		
眼障害	網膜出血			1 (0.05)	1
	視力低下			1 (0.05)	1
心臓障害	動悸	1 (0.6)	7		
血管障害	高血圧			1 (0.05)	1
	起立性低血圧			1 (0.05)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	1 (0.6)	1		

副作用 MedDRA/J (Ver.13.1)		承認時までの累計		製造販売後調査の累計 ^(注)	
SOC	PT	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
胃腸障害	腹痛	2 (1.1)	2		
	下痢			1 (0.05)	1
	消化不良	1 (0.6)	1		
	イレウス			1 (0.05)	1
	悪心	1 (0.6)	1		
肝胆道系障害	肝機能異常			1 (0.05)	1
皮膚および皮下組織障害	脱毛症			1 (0.05)	1
	湿疹			1 (0.05)	1
	多汗症	7 (3.9)	27		
	そう痒症			1 (0.05)	1
	発疹			1 (0.05)	1
腎および尿路障害	神経因性膀胱			1 (0.05)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	死亡			2 (0.1)	2
	注入に伴う反応			1 (0.05)	1
	注射部位そう痒感			1 (0.05)	1
	注射部位発疹			1 (0.05)	1
	注射部位反応	1 (0.6)	1		
	倦怠感	7 (3.9)	39	1 (0.05)	1
	口渇	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			1 (0.05)	1
	抗インスリン抗体増加			1 (0.05)	1
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			1 (0.05)	1
	血中アルカリホスファターゼ増加			1 (0.05)	1
	血中コレステロール増加	1 (0.6)	1		
	血中ブドウ糖増加			1 (0.05)	1
	血圧上昇			1 (0.05)	1
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加			1 (0.05)	1
	尿中ブドウ糖陽性	1 (0.6)	1		
	グリコヘモグロビン			1 (0.05)	1
	グリコヘモグロビン増加			1 (0.05)	1
	体重増加			1 (0.05)	1

(注) 製造販売後臨床試験を含む

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

〈ノボラピッド®注 フレックスタッチ®、ノボラピッド®注 フレックスペン®及びノボラピッド®注 ペンフィル®〉

14.1.1 投与時

〈ノボラピッド®注 フレックスタッチ®及びノボラピッド®注 フレックスペン®〉

- (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。

〈ノボラピッド®注 ペンフィル®〉

- (1) 本剤は専用のインスリンペン型注入器、また JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて使用すること。本剤は A 型専用注射針との適合性の確認をペンニードルで行っている。

〈ノボラピッド®注 フレックスタッチ®、ノボラピッド®注 フレックスペン®及びノボラピッド®注 ペンフィル®〉

- (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十分患者に指導すること。
- (3) 1 本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

〈ノボラピッド®注 100 単位/mL〉

14.1.1 調製時・調製方法

- (1) 本剤はリン酸緩衝液を含む製剤である。

本剤と他のインスリン製剤との混合に際しては、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。その際、各製剤ごとに付された注意を守ること。

- (2) 本剤を生理食塩水、5%ブドウ糖溶液または 10%ブドウ糖溶液に塩化カリウム 40mmol/L を加えた溶液に混合し、0.05 単位/mL から 1.0 単位/mL の範囲の濃度に調製し、ポリエチレン製の容器中で放置したとき、24 時間後までは安定である。

インスリン製剤は混合した直後に容器への吸着が起きるので、持続静脈内注入は血糖値を観察しながら行うこと。

(解説)

〈ノボラピッド®注 フレックスタッチ®、ノボラピッド®注 フレックスペン®及びノボラピッド®注 ペンフィル®〉

- (1) ノボラピッド®注 フレックスタッチ®及びノボラピッド®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。ノボラピッド®注 ペンフィル®はカートリッジ製剤である。専用のインスリンペン型注入器（ノボペン®4、ノボペン エコー®、ノボペン®6、ノボペンエコー®プラス）に取り付けて使用すること。ノボペン®4、ノボペン エコー®、ノボペン®6、ノボペンエコー®プラスは、JIS A 型専用注射針との組み合わせで使用すること。
- (3) 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。

〈ノボラピッド®注 100 単位/mL〉

- (2) 本剤を持続静脈内注入する場合の調製方法である。一般にインスリン製剤は輸液バッグや輸液チューブの内壁に吸着されることが知られているため¹⁾、持続静脈内注入時は血糖値を観察しながら行うこと。

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 2～3 cm 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）。

14.1.3 投与経路

〈ノボラピッド®注 フレックスタッチ®、ノボラピッド®注 フレックスペン®及びノボラピッド®注 ペンフィル®〉

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。

〈ノボラピッド®注 100 単位/mL〉

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。

(解説)

〈ノボラピッド®注 フレックスタッチ®、ノボラピッド®注 フレックスペン®及びノボラピッド®注 ペンフィル®〉

ノボラピッド®注 フレックスタッチ®、ノボラピッド®注 フレックスペン®及びノボラピッド®注 ペンフィル®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ラピッド®注 100 単位/mL を使用すること。

〈ノボラピッド®注 100 単位/mL〉

インスリンバイアル製剤を皮下注射にて行う場合の注意である。前述のノボラピッド®注 フレックスタッチ®等の14.1.3を参照のこと。

14.1.4 その他

〈ノボラピッド®注 フレックスタッチ®、ノボラピッド®注 フレックスペン®及びノボラピッド®注 ペンフィル®〉

- (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。

〈ノボラピッド®注 100 単位/mL〉

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)

〈ノボラピッド®注 フレックスタッチ®、ノボラピッド®注 フレックスペン®及びノボラピッド®注 ペンフィル®〉

- (2) 本剤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。また、インスリンカートリッジ内に血液が逆流し、変色する場合もある。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。
- (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。

〈ノボラピッド®注 100 単位/mL〉

本剤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、液中に塊が生じたり、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. 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、低血糖が起こりやすいとの報告がある⁵³。

(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⁵⁴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⁵⁵。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」の項参照

(2) 安全性薬理試験^{5,6}

項目		試験方法または測定項目	動物	適用経路	投与量 (単位/kg)	結果
一般症状および行動		Irwin 試験	マウス	静脈内	1, 10, 100	自発運動量の軽度低下が 100 単位/kg 群で認められた。
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	影響なし
	協調運動	回転棒法	マウス	静脈内	1, 10, 100	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	睡眠時間の延長が 10、100 単位/kg 群で認められた。
		エタノール誘発睡眠	マウス	静脈内	1, 10, 100	全投与群で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	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	影響なし
	鎮痛作用	酢酸ライジング法	マウス	静脈内	1, 10, 100	影響なし
	体温	直腸温	マウス	静脈内	1, 10, 100	影響なし
自律神経系	摘出回腸	インスリン アスパルト単独	モルモット	in vitro	3.6, 36, 360 (m 単位/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	ラット	静脈内	1, 10, 100	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	ネコ	静脈内	0.4, 1.0, 4.0	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	ブタ	静脈内	0.4, 1.0, 4.0	心拍数の軽度減少が 1.0 単位/kg 群で、血圧の軽度低下が 4.0 単位/kg 群で認められた。
消化器系	腸管内輸送能	炭末輸送	マウス	静脈内	1, 10, 100	影響なし
水及び電解質代謝		尿量、尿中 Na ⁺ 、K ⁺ 、Cl ⁻ 、総タンパク量、クレアチニン、pH、尿比重、潜血	ラット	静脈内	1, 10, 100	総タンパク、クレアチニン排泄量増加が 10 及び 100 単位/kg 群で、Na ⁺ 、Cl ⁻ 排泄量増加及び投与後 4、5、24 時間に尿量の増加が 100 単位/kg 群で認められた。

(3) 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^{5 7}

動物種	投与経路	概略の致死量（単位/kg）	
		雄	雌
マウス（NMRI 系）	皮下	>4000	1000
ラット（SD 系）	皮下	>4000	>4000
イヌ（ビーグル）	皮下	>64	>64

(2) 反復投与毒性試験^{5 8}

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) 遺伝毒性試験^{5 9}

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。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験^{6 0}

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

(6) 局所刺激性試験^{6 1}

ブタ背部にインスリン アスパルトを 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が認められたが、比較検討したヒトインスリンと頻度・程度は同じであった。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

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)}

注) 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

24 ヶ月

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃に保存する。

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

〈ノボラピッド[®]注 フレックスタッチ[®]及びノボラピッド[®]注 フレックスペン[®]〉

使用中は室温にキャップ等により遮光して保管し、4週間以内に使用すること。冷蔵庫保管（2～8℃）も可能であるが、凍結を避けること。残った場合は廃棄すること。

〈ノボラピッド[®]注 ペンフィル[®]〉

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。

〈ノボラピッド[®]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、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）

使用開始後の保管に関しては、最初に開発されたカートリッジ交換型のペンデバイス（ノボペン等）には多数の金属部品や電池が含まれ、冷蔵庫の出し入れによる結露などが、故障の原因となる可能性があるため、冷蔵保管を不可とされていた。その後、大半がプラスチック部品で構成されるフレックスタッチ等のプレフィルドデバイスが開発されたが、臨床現場での混乱を避けるため、すべての製剤で同一の保管方法を推奨している。しかしながら、ノボラピッド[®]注 フレックスタッチ[®]及びノボラピッド[®]注 フレックスペン[®]については、使用開始後の安定性データより使用開始後の冷蔵庫保管に問題ないことが確認されている（「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）ため、冷蔵庫保管も可能である。

一方、ノボラピッド[®]注 100 単位/mL については、上記試験を実施しておらず、また、カートリッジ交換型のノボラピッド[®]注 ペンフィル[®]では冷蔵庫の出し入れによる結露などが、故障の原因となる問題が解消されていないので、室温保存を推奨する。

5. 患者向け資料

- ・患者向医薬品ガイド：有り
- ・くすりのしおり：有り

- ・その他の患者向け資料
- ・患者用注意文書（製品個装箱に同封、「XIII. 備考 2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

- フィアスプ®注 フレックスタッチ®、同注 ペンフィル®、同注 100 単位/mL
- インスリンアスパルト BS 注ソロスターNR『サノフィ』、同注カート NR『サノフィ』、同注 100 単位/mL NR『サノフィ』

7. 国際誕生年月日

1999 年 9 月 7 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

販売名	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
ノボラピッド®注 フレックスタッチ®	2013 年 2 月 15 日	22500AMX00848000	2013 年 6 月 21 日	2013 年 9 月 4 日
ノボラピッド®注 フレックスペン®	2008 年 9 月 25 日	22000AMX02124000	2008 年 12 月 19 日	2002 年 4 月 1 日
ノボラピッド®注 ペンフィル®	2008 年 9 月 25 日	22000AMX02123000	2008 年 12 月 19 日	2001 年 12 月 7 日
ノボラピッド®注 100 単位/mL	2008 年 9 月 25 日	22000AMX02125000		

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

ノボラピッド®注 100 単位/mL

新投与経路医薬品 静脈内注射、持続静脈内注入、筋肉内注射：2012 年 6 月 22 日

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

ノボラピッド®注 フレックスペン®、ノボラピッド®注 ペンフィル®、ノボラピッド®注 100 単位/mL

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。

11. 再審査期間

ノボラピッド®注 フレックスペン®、ノボラピッド®注 ペンフィル®、ノボラピッド®注 100 単位/mL

2001 年 10 月 2 日～2009 年 10 月 1 日（8 年）（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

制限はない

13. 各種コード

販売名	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
ノボラピッド®注 フレックスタッチ®	2492415G6025	2492415G6025	122527301	622252701
ノボラピッド®注 フレックスペン®	2492415G1031	2492415G1031	114566301	620008893
ノボラピッド®注 ペンフィル®	2492415A2035	2492415A2035	114564901	620008894
ノボラピッド®注 100 単位/mL	2492415A3031	2492415A3031	114565601	620008895

14. 保険給付上の注意

〈ノボラピッド®注 フレックスペン®、ノボラピッド®注 ペンフィル®、ノボラピッド®注 100 単位/mL〉

平成 13 年 12 月 7 日付保医発第 290 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 2 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。

また、本製剤は、「厚生労働大臣の定める内服薬及び疾患等」（平成 12 年 3 月厚生省告示第 73 号）の三の「インスリン製剤」に該当するものであること。

- ② 本製剤を投与する際、保険医療機関又は保険薬局において同時に給付する注射器等については、「新診療報酬点数表（平成 6 年 3 月厚生省告示第 54 号）の一部改正に伴う実施上の留意事項について」（平成 12 年 3 月 17 日保険発第 28 号）により在宅自己注射指導管理料の注入器加算又は特定保健医療材料として算定できるものであること。

ただし、ノボラピッド注 300 フレックスペン（現在のノボラピッド®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、注入器加算又は材料用は算定できないものであること。また、注射針の費用は、材料料の中に含まれているものであること。

（本項目については、平成 19 年 12 月 14 日保医発第 12140001 号において、次のように改められている。②ノボラピッド注 300 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®注 フレックスタッチ®〉

平成 25 年 6 月 21 日付保医発 0621 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、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、「診療報酬の算定方法」（平成 20 年厚生労働省告示第 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」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、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算は算定できないものであること。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 日本糖尿病学会編・著 糖尿病専門医研修ガイドブック 改訂第7版: 392-3
- 2) Ling J. et al. : Diabetes Educ, 1999; 25(2): 237-45 (PMID: 10531849)
- 3) Furberg H. et al. : Am J Hosp Pharm, 1986; 43(9): 2209-13 (PMID: 3766574)
- 4) Hirsch J. I. et al. : Am J Hosp Pharm, 1981; 38(7): 995-7 (PMID: 7020415)
- 5) Kaku, K. et al. : Diabetes Res Clin Pract, 2000; 49(2-3): 119-26 (PMID: 10963823)
- 6) 社内資料：健康成人男子を対象とした絶食下单回投与試験 (ANA/DCD/029) (2001年10月2日承認、申請資料概要 ト.1.(1) 1))
- 7) 社内資料：NIDDM患者を対象としたNNX-14の前期第II相試験 (ANA/DCD/047) (2001年10月2日承認、申請資料概要 ト.1.(2) 1))
- 8) 社内資料：NIDDM及びIDDM患者におけるNN-X14の開始用量の探索的検討 (ANA/DCD/048) ((2001年10月2日承認、申請資料概要 ト.1.(2) 2))
- 9) 岩本安彦 ほか：糖尿病, 2001; 44: 799-811
- 10) Home P. D. et al. : Diabet Med, 2000; 17(11): 762-70, 2000 (PMID: 11131100)
- 11) Raskin P. et al. : Diabetes Care, 2000; 23(5): 583-8 (PMID: 10834413)
- 12) 社内資料：A Trial Comparing the Pharmacokinetic Properties of Insulin Aspart with Fast-acting Insulin Human Following Intravenous Infusion or Intramuscular Injection in Japanese Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus (ANA-3877)
- 13) 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
- 14) Drejer K. et al. : Diabetes, 1991; 40(11): 1488-95 (PMID: 1657669)
- 15) Drejer K. : Diabetes Metab Rev, 1992; 8(3): 259-85 (PMID: 1338040)
- 16) Hansen B. F. et al. : Biochem J, 1996; 315(Pt 1): 271-9 (PMID: 8670118)
- 17) 社内資料：正常ブタにおける血糖降下作用 (2001年10月2日承認、申請資料概要 ホ.1.(1) 1))
- 18) 社内資料：生物活性 (遊離脂肪細胞アッセイ) (2001年10月2日承認、申請資料概要 ホ.1.(1) 3))
- 19) 社内資料：IR親和性 (2001年10月2日承認、申請資料概要 ホ.1.(2) 1))
- 20) 社内資料：IGF-1R親和性 (2001年10月2日承認、申請資料概要 ホ.1.(2) 2))
- 21) 社内資料：細胞分裂誘発能 (2001年10月2日承認、申請資料概要 ホ.1.(2) 5))
- 22) 社内資料：分布 胎盤・胎児移行性 (2001年10月2日承認、申請資料概要 ヘ.2.(2) 3))
- 23) 社内資料：排泄 乳汁中移行 (2001年10月2日承認、申請資料概要 ヘ.2.(4) 3))
- 24) 社内資料：単回投与組織分布 (2001年10月2日承認、申請資料概要 ヘ.2.(2) 1))
- 25) 社内資料：尿及び糞中排泄 (2001年10月2日承認、申請資料概要 ヘ.2.(4) 1))
- 26) Van den Brand M. et al. : Neth J Med, 2009; 67(11) : 394-6 (PMID: 20009116)
- 27) ISPAD : Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: 127
- 28) Adnitt P. I. : Diabetes, 1968; 17(10): 628-33 (PMID: 5681080)
- 29) True B. L. et al. : Am J Psychiatry, 1987; 144(9): 1220-1 (PMID: 3631324)
- 30) Shrivastava R. K. et al. : Biol Psychiatry, 1983; 18(12): 1509-10 (PMID: 6661479)
- 31) この薬の多剤併用副作用：医歯薬出版：第1版：6-11
- 32) Stockley I. H. : Drug Interactions, Blackwell Scientific Publications: 557
- 33) Bailey C. J. et al. : Gen Pharmacol, 1976; 7(1): 63-5 (PMID: 971800)
- 34) Zambrana J. L. et al. : Am J Cardiol, 1997; 80(7): 836-40 (PMID: 9381994)
- 35) Lee A. J. et al. : Ann Pharmacother, 1997; 31(6): 727-32 (PMID: 9184713)
- 36) Bertrand G. et al. : Eur J Pharmacol, 1992; 214(2-3): 159-63 (PMID: 1516637)
- 37) Gachot B. A. et al. : Lancet, 1988, 2(8605): 280 (PMID: 2899265)
- 38) Croxson M. S. et al. : N Z Medical J, 1987; 100(827): 407-8 (PMID: 2899265)

- 39) Conn J. W. : N Engl J Med, 1965; 273(21): 1135-43 (PMID: 5841677) (PMID: 2537842)
- 40) 医薬品相互作用：医薬ジャーナル社：第2版：632-7
- 41) Karlander S. G. et al. : J Clin Endocrinol Metab, 1989; 68(4): 780-6 (PMID: 2537842)
- 42) Bratusch-Marrain P.R. et al. : J Clin Endocrinol Metab, 1985; 60(6): 1063-8 (PMID: 3889028)
- 43) 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
- 44) Hurwitz B. J. et al : Lancet, 1975; 2(7930): 369 (PMID: 51177)
- 45) Luntz G. R. W. N. et al. : BMJ, 1953; 1(4805): 296-9 (PMID: 13009181)
- 46) Kotzmann H. et al. : Eur J Clin Invest, 1995; 25(12): 942-7 (PMID: 8719935)
- 47) Bruce R. et al. : Clinical Science, 1992; 82(2): 211-7 (PMID: 1311660)
- 48) Britton H. L. et al. : Drug Intell Clin Pharm, 1980; 14: 544-7
- 49) Carter B. L. et al. : Am J Hosp Pharm, 1981; 38(10): 1508-12 (PMID: 7294047)
- 50) Pace C. S. et al. : Diabetes, 1979; 2(12)8: 1077-82 (PMID: 389714)
- 51) Houtsmuller A. J. : Acta Endocrinol, 1961; 39(suppl 63): 154-74 (PMID: 14449334)
- 52) Lee P. E. et al. : Diabetes Metabolism (Paris) , 1999; 25(4): 347-9 (PMID: 10566126)
- 53) Herings R. M. C. et al. : Lancet, 1995; 345(8959): 1195-8 (PMID: 7739305)
- 54) Heise T., et al. : Diabetes Obes Metab, 2007; 9(5) : 746-53 (PMID: 17593235)
- 55) Bernard Charbonnel et al. : J Clin Endocrinol Metab, 2010; 95(5): 2163-71 (PMID: 20237169)
- 56) 社内資料：安全性薬理試験（2001年10月2日承認、申請資料概要 ホ.2）
- 57) 社内資料：単回投与毒性試験（2001年10月2日承認、申請資料概要 ニ.2）
- 58) 社内資料：反復投与毒性試験（2001年10月2日承認、申請資料概要 ニ.3）
- 59) 社内資料：遺伝毒性試験（2001年10月2日承認、申請資料概要 ニ.5）
- 60) 社内資料：生殖発生毒性試験（2001年10月2日承認、申請資料概要 ニ.4）
- 61) 社内資料：局所刺激性試験（2001年10月2日承認、申請資料概要 ニ.7）

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 月時点において、米国、英国、ドイツ、フランス、カナダ、オーストラリアを含む 100 カ国以上で販売されている。

(1) 米国の添付文書（2023 年 2 月）

会社名	Novo Nordisk Inc.	発売年	2000 年
販売名	NOVOLOG®	剤形規格	Injection: 100 units/mL (U-100) of insulin aspart available as: • 10 mL multiple-dose vial • 3 mL single-patient-use PenFill® cartridges for the 3 mL PenFill® cartridge device • 3 mL single-patient-use FlexPen® prefilled pen • 3 mL single-patient-use FlexTouch® prefilled pen
効能・効果	NOVOLOG® is indicated to improve glycemic control in adults and pediatric patients with diabetes mellitus.		
用法・用量	2.2 Preparation and Administration Instructions for the Approved Route of Administration <u>Subcutaneous Injection</u> • Inject NOVOLOG® subcutaneously within 5-10 minutes before a meal into the abdominal area, thigh, buttocks or 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) and Adverse Reactions (6.1, 6.3)]. • Dial the NOVOLOG® FlexPen® and FlexTouch® in 1-unit increments. • Generally use NOVOLOG® (administered by subcutaneous injection) in regimens with an intermediate- or long-acting insulin. • May dilute NOVOLOG® with Insulin Diluting Medium for NOVOLOG® for subcutaneous injection. Diluting one part NOVOLOG® to: • Nine parts diluent will yield a concentration one-tenth that of NOVOLOG® (equivalent to U-10). • One part diluent will yield a concentration one-half that of NOVOLOG® (equivalent to U-50). <u>Continuous Subcutaneous Infusion (Insulin Pump)</u> • Can use this NOVOLOG® product with the continuous subcutaneous insulin infusion pumps labeled for use with NOVOLOG® (insulin aspart). Refer to the insulin pump user manual to see if NOVOLOG® can be used. Use NOVOLOG® in accordance with the insulin pump system's instructions for use. • Train patients using continuous subcutaneous insulin fusion pump therapy to administer insulin by injection and have alternate insulin therapy available in case of pump failure. • Administer NOVOLOG® by continuous subcutaneous infusion in a region recommended in the instructions from the pump manufacturer. Rotate infusion sites within the same region to reduce the risk of lipodystrophy or localized cutaneous amyloidosis [see Warnings and Precautions (5.2) and Adverse Reactions (6.1, 6.3)]. • Instruct patients to follow healthcare provider recommendations when setting basal and meal time infusion rate. • Change the NOVOLOG® in the reservoir at least every 7 days or according to the pump user manual, whichever is shorter. Follow the NOVOLOG®-specific information for in-use time because NOVOLOG®- specific information may differ from general pump manual instructions. • Change the infusion set and the infusion set insertion site according to the manufacturer's user manual. • Do not dilute or mix NOVOLOG® when administering by continuous subcutaneous infusion. • Do not expose NOVOLOG® in the pump reservoir to temperatures greater than 98.6°F (37°C).		

用法・用量 (つづき)	<u>Intravenous Administration</u> - Administer NOVOLOG® intravenously only under medical supervision with close monitoring of blood glucose and potassium levels to avoid hypoglycemia and hypokalemia [see <i>Warnings and Precautions</i> (5.3, 5.6) and <i>How Supplied/Storage and Handling</i> (16.2)]. - Dilute NOVOLOG® to concentrations from 0.05 unit/mL to 1 unit/mL insulin aspart in infusion systems using polypropylene infusion bags. NOVOLOG® is stable in infusion fluids such as 0.9% sodium chloride Injection, USP. 2.3 Dosage Recommendations - Individualize the dosage of NOVOLOG® based on route of administration, the patient'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 [see <i>Warnings and Precautions</i> (5.2, 5.3) and <i>Use in Specific Populations</i> (8.6, 8.7)]. - When switching from another insulin to NOVOLOG®, a different dosage of NOVOLOG® may be needed [see <i>Warnings and Precautions</i> (5.2)]. - During changes to a patient's insulin regimen, increase the frequency of blood glucose monitoring [see <i>Warnings and Precautions</i> (5.2)]. 2.4 Dosage Modifications for Drug Interactions - Dosage modification may be needed when NOVOLOG® is used concomitantly with certain drugs [see <i>Drug Interactions</i> (7)].

(2) 欧州の添付文書；SPC（2023年3月）

会社名	Novo Nordisk A/S	発売年	1999 年
販売名	NovoRapid	剤形規格	100 units/ml solution for injection in vial, 10 mL (1,000 units) Penfill 100 units/ml solution for injection in cartridge, 3 mL (300 units) FlexPen 100 units/ml solution for injection in pre-filled pen, 3 mL (300 units) InnoLet 100 units/ml solution for injection in pre-filled pen, 3 mL (300 units) FlexTouch 100 units/ml solution for injection in pre-filled pen, 3 mL (300 units) PumpCart 100 units/ml solution for injection in cartridge, 1.6 mL (160 units)
効能・効果	NovoRapid is indicated for treatment of diabetes mellitus in adults, adolescents and children aged 1 year and above.		
用法・用量	Posology The potency of insulin analogues, including insulin aspart, is expressed in units, whereas the potency of human insulin is expressed in international units. NovoRapid dosing is individual and determined in accordance with the needs of the patient. It should normally be used in combination with intermediate-acting or long-acting insulin. Moreover NovoRapid vial and NovoRapid PumpCart can be used for continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in pump systems. NovoRapid vial can also be used if intravenous administration of insulin aspart, by physicians or other healthcare staff, is applicable. Blood glucose monitoring and insulin dose adjustments are recommended to achieve optimal glycaemic control. The individual insulin requirement in adults and children is usually between 0.5 and 1.0 unit/kg/day. In a basal-bolus treatment regimen 50–70% of this requirement may be provided by NovoRapid and the remainder by intermediate-acting or long-acting insulin. Adjustment of dose may be necessary if patients undertake increased physical activity, change their usual diet or during concomitant illness. Special populations <i>Elderly (≥ 65 years old)</i> NovoRapid can be used in elderly patients. In elderly patients, glucose monitoring should be intensified and the insulin aspart dose adjusted on an individual basis.		

Renal and hepatic impairment

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.

Paediatric population

NovoRapid can be used in children and adolescents aged 1 year and above in preference to soluble human insulin when a rapid onset of action might be beneficial, for example, in the timing of the injections in relation to meals (see sections 5.1 and 5.2).

The safety and efficacy of NovoRapid in children below 1 year of age have not been established.

No data are available.

Transfer from other insulin medicinal products

When transferring from other insulin medicinal products, adjustment of the NovoRapid dose and the dose of the basal insulin may be necessary. NovoRapid has a faster onset and a shorter duration of action than soluble human insulin. When injected subcutaneously into the abdominal wall, the onset of action will occur within 10-20 minutes of injection. The maximum effect is exerted between 1 and 3 hours after the injection. The duration of action is 3 to 5 hours.

Close glucose monitoring is recommended during the transfer and in the initial weeks thereafter (see section 4.4).

Method of administration

NovoRapid is a rapid-acting insulin analogue.

NovoRapid is administered subcutaneously by injection in the abdominal wall, the thigh, the upper arm, the deltoid region or the gluteal 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). Subcutaneous injection in the abdominal wall ensures a faster absorption than other injection sites. Compared to soluble human insulin the faster onset of action of NovoRapid is maintained regardless of the injection site. The duration of action will vary according to the dose, injection site, blood flow, temperature and level of physical activity.

Due to the faster onset of action, NovoRapid should generally be given immediately before a meal. When necessary NovoRapid can be given soon after a meal.

NovoRapid vial/NovoRapid PumpCart

Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII)

NovoRapid may be used for CSII in pump systems suitable for insulin infusion. CSII should be administered in the abdominal wall. Infusion sites should be rotated.

When used with an insulin infusion pump, NovoRapid should not be mixed with any other insulin medicinal products. Patients using CSII should be comprehensively instructed in the use of the pump system and use the correct reservoir and tubing for the pump (see section 6.6). The infusion set (tubing and cannula) should be changed in accordance with the instructions in the product information supplied with the infusion set.

Patients administering NovoRapid by CSII must have an alternative insulin delivery method available in case of pump system failure.

NovoRapid vial

Intravenous use

If necessary, NovoRapid can be administered intravenously which should be carried out by physicians or other healthcare staff.

For intravenous use, infusion systems with NovoRapid 100 units/ml at concentrations from 0.05 unit/ml to 1.0 unit/ml insulin aspart in the infusion fluids 0.9% sodium chloride, 5% dextrose or 10% dextrose including 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 be initially adsorbed to the material of the infusion bag. Monitoring of blood glucose is necessary during insulin infusion.

Mixing two types of insulins

NovoRapid can only be mixed with NPH (Neutral Protamine Hagedorn) insulin in a syringe for subcutaneous use. When NovoRapid is mixed with NPH insulin, NovoRapid should be drawn into the syringe first, and the mixture should be injected immediately after mixing. Insulin mixtures should not be administered intravenously or used with a subcutaneous insulin infusion pump.

Administration with a syringe

NovoRapid vials are for use with insulin syringes with the corresponding unit scale. See also section 6.2.

用法・用量 (つづき)	<u>NovoRapid Penfill</u> <i>Administration with an insulin delivery system</i> NovoRapid Penfill is designed to be used with Novo Nordisk insulin delivery systems and NovoFine or NovoTwist needles. NovoRapid 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. If administration by infusion pump is necessary, a vial or NovoRapid PumpCart should be used.
	<u>NovoRapid FlexPen</u> <i>Administration with FlexPen</i> NovoRapid FlexPen is a pre-filled pen (colour-coded) 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. NovoRapid FlexPen is only suitable for subcutaneous injections. If administration by syringe or intravenous injection is necessary, a vial should be used. If administration by infusion pump is necessary, a vial or NovoRapid PumpCart should be used.
	<u>NovoRapid InnoLet</u> <i>Administration with InnoLet</i> NovoRapid 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. NovoRapid InnoLet is only suitable for subcutaneous injections. If administration by syringe or intravenous injection is necessary, a vial should be used. If administration by infusion pump is necessary, a vial or NovoRapid PumpCart should be used.
	<u>NovoRapid FlexTouch</u> <i>Administration with FlexTouch</i> NovoRapid FlexTouch is a pre-filled pen (colour-coded) designed to be used with NovoFine or NovoTwist disposable needles up to a length of 8 mm. FlexTouch delivers 1-80 units in increments of 1 unit. NovoRapid FlexTouch is only suitable for subcutaneous injections. If administration by syringe or intravenous injection is necessary, a vial should be used. If administration by infusion pump is necessary, a vial or NovoRapid PumpCart should be used.
	<u>NovoRapid PumpCart</u> <i>Administration via Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII)</i> NovoRapid PumpCart is only for use with an insulin infusion pump system designed to be used with this cartridge, such as the Accu-Chek Insight and YpsoPump insulin pumps. CSII should be administered in the abdominal wall. Infusion sites should be rotated. NovoRapid PumpCart is only suitable for CSII in pump systems suitable for insulin infusion. If administration by syringe or intravenous injection is necessary, a vial should be used. For detailed user instructions, please refer to the package leaflet.

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®注 フレックスタッチ®	本剤は持続型インスリン製剤と併用する超速効型インスリンアナログ製剤である。 通常、成人では、初期は1回2～20単位を毎食直前に皮下注射する。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。
ノボラピッド®注 フレックスペン®	
ノボラピッド®注 ペンフィル®	本剤は持続型インスリン製剤と併用する超速効型インスリンアナログ製剤である。 通常、成人では、初期は1回2～20単位を毎食直前に、専用のインスリン注入器を用いて皮下注射する。なお、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。
ノボラピッド®注 100単位/mL	通常、成人では、初期は1回2～20単位を毎食直前に皮下注射するが、持続型インスリン製剤と併用することがある。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。 必要に応じ静脈内注射、持続静脈内注入又は筋肉内注射を行う。

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

米国の添付文書 (2023 年 2 月)	8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> 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]. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively. The estimated background risk of major birth defects is 6 to 10% in women with pre-gestational diabetes with a periconceptual HbA1c >7% and has been reported to be as high as 20 to 25% in women with a periconceptual HbA1c >10%. The estimated background risk of miscarriage for the indicated population is unknown. <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, preeclampsia, 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> 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. <i>Animal Data</i> 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 embryo-fetal 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. 8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There are no data on the presence of NOVOLOG® 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 NOVOLOG®, and any potential adverse effects on the breastfed infant from NOVOLOG®, or from the underlying maternal condition.
---------------------------------	--

SPC (2023 年 3 月)	4.6 Fertility, Pregnancy and lactation Pregnancy NovoRapid (insulin aspart) can be used in pregnancy. Data from two randomised controlled clinical trials (322 and 27 exposed pregnancies) do not indicate any adverse effect of insulin aspart on pregnancy or on the health of the foetus/newborn when compared to human insulin (see section 5.1). Intensified blood glucose control and monitoring of pregnant women with diabetes (type 1 diabetes, type 2 diabetes or gestational 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 trimester. After delivery, insulin requirements normally return rapidly to pre-pregnancy values. Breast-feeding There are no restrictions on treatment with NovoRapid during breast-feeding. Insulin treatment of the nursing mother presents no risk to the baby. However, the NovoRapid dose may need to be adjusted. Fertility Animal reproduction studies have not revealed any differences between insulin aspart and human insulin regarding fertility. 5.1 Pharmacodynamic properties Pregnancy A clinical trial comparing safety and efficacy of insulin aspart vs. human insulin in the treatment of pregnant women with type 1 diabetes (322 exposed pregnancies (insulin aspart: 157; human insulin: 165)) did not indicate any adverse effect of insulin aspart on pregnancy or on the health of the foetus/newborn. In addition the data from a clinical trial including 27 women with gestational diabetes randomised to treatment with insulin aspart vs. human insulin (insulin aspart: 14; human insulin: 13) showed similar safety profiles between treatments.
-----------------------------	---

本邦における妊婦等への投与に関する使用上の注意

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 (2023 年 2 月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of NOVOLOG® to improve glycemic control have been established in pediatric patients with diabetes mellitus. Use of NOVOLOG® for this indication is supported by evidence from an adequate and well-controlled study in 283 pediatric patients with type 1 diabetes mellitus aged 6 to 18 years and from studies in adults with diabetes mellitus [see <i>Adverse Reactions</i> (6.1), <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3), and <i>Clinical Studies</i> (14)].
SPC (2023 年 3 月)	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.

5.1 Pharmacodynamic properties

Paediatric population

A clinical trial comparing preprandial soluble human insulin with postprandial insulin aspart was performed in small children (20 patients aged 2 to less than 6 years, studied for 12 weeks, among those four were younger than 4 years old) and a single dose PK/PD trial was performed in children (6-12 years) and adolescents (13-17 years). The pharmacodynamic profile of insulin aspart in children was similar to that seen in adults.

The efficacy and safety of NovoRapid given as bolus insulin in combination with either insulin detemir or insulin degludec as basal insulin has been studied for up to 12 months, in two randomised controlled clinical trials in adolescents and children aged 1 to less than 18 years (n=712). The trials included 167 children aged 1-5 years, 260 aged 6-11 and 285 aged 12-17. The observed improvements in HbA1c and the safety profiles were comparable between all age groups.

5.2 Pharmacokinetic properties

Paediatric population

The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of NovoRapid were 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 NovoRapid.

本邦における小児への投与に関する使用上の注意

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

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

- ・ノボラピッド®注 フレックスタッチ®（「取扱説明書」に含まれている）

<https://pro.novonordisk.co.jp/products.html?&type=%E3%82%A4%E3%83%B3%E3%82%B9%E3%83%AA%E3%83%B3>

[製品情報]→[ノボラピッド®注：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]

- ・ノボラピッド®注 フレックスペン®（「取扱説明書」に含まれている）

<https://pro.novonordisk.co.jp/products.html?&type=%E3%82%A4%E3%83%B3%E3%82%B9%E3%83%AA%E3%83%B3>

[製品情報]→[ノボラピッド®注：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]

- ・ノボラピッド®注 ペンフィル®

<https://pro.novonordisk.co.jp/products.html?&type=%E3%82%A4%E3%83%B3%E3%82%B9%E3%83%AA%E3%83%B3>

[製品情報]→[ノボラピッド®注：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]

- ・ノボラピッド®注 100 単位/mL

<https://pro.novonordisk.co.jp/products.html?&type=%E3%82%A4%E3%83%B3%E3%82%B9%E3%83%AA%E3%83%B3>

[製品情報]→[ノボラピッド®注：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]

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



VV-REG-141274_2506_15

ノボラビット®、NovoRapid®、フレックスタッチ®、FlexTouch®、フレックスペン®、FlexPen®、NovoLog®、トレシーバ®、ライゾデグ®、
フィアスプ®、ノボペン®、ノボペン エコー®、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。