

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2008に準拠して作成

## 糖尿病治療薬

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®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®  
 Novolin® FlexPen®

インレット®R注  
 インレット®30R注  
 インレット®40R注  
 インレット®50R注  
 インレット®N注  
 InnoLet®

剤形	ノボリン®R注フレックスペン® インレット®R注	注射剤		
	ノボリン®30R～50R注フレックスペン® ノボリン®N注フレックスペン® インレット®30R～50R注、インレット®N注	水性懸濁注射剤		
製剤の規制区分	劇薬、処方せん医薬品 <sup>注</sup> 注意)-医師等の処方せんにより使用すること			
規格・含量	1筒中300単位 (3mL)			
一般名	和名：ヒトインスリン (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・ 発売年月日		製造販売承認 年月日	薬価基準収載 年月日	発売年月日
	インレット®R注	2001年3月15日	2001年7月6日	2001年7月26日
	インレット®30R注	2011年3月23日		
	インレット®40R注 インレット®50R注	2003年3月17日	2003年7月4日	2003年7月4日
	インレット®N注	2001年3月15日	2001年7月6日	2001年7月26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®	2011年3月23日	2003年7月4日	2003年7月4日
	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®	2003年3月17日		
	ノボリン®N注フレックスペン®	2011年3月23日		
開発・製造販売 (輸入)・提携・販 売会社名	製造販売元：ノボ ノルディスク ファーマ株式会社			
医薬情報担当者の 連絡先				
問い合わせの 窓口	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室 Tel 0120-180363 (フリーダイヤル) 受付：月曜日から金曜日まで (祝祭日・会社休日を除く) 午前9時～午後6時 医療関係者向けホームページ URL <a href="http://www.novonordisk.co.jp">http://www.novonordisk.co.jp</a>			

本IFは2011年9月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

# IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

## 2. IFとは

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

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

### [IFの様式]

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

### [IFの作成]

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

[IFの発行]

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

### 3. IFの利用にあたって

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

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

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

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

### 4. 利用に際しての留意点

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

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

(2008年9月)

# 目 次

I. 概要に関する項目	2	22
1. 開発の経緯	2	22
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	22
II. 名称に関する項目	3	
1. 販売名	3	
2. 一般名	3	
3. 構造式又は示性式	3	
4. 分子式及び分子量	4	
5. 化学名(命名法)	4	
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	4	
7. CAS登録番号	4	
III. 有効成分に関する項目	5	
1. 物理化学的性質	5	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	
3. 有効成分の確認試験法	6	
4. 有効成分の定量法	6	
IV. 製剤に関する項目	7	
1. 剤形	7	
2. 製剤の組成	7	
3. 注射剤の調製法	8	
4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	8	
5. 製剤の各種条件下における安定性	8	
6. 溶解後の安定性	9	
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	
8. 生物学的試験法	9	
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9	
10. 製剤中の有効成分の定量法	9	
11. 力価	9	
12. 混入する可能性のある夾雑物	9	
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	9	
14. その他	9	
V. 治療に関する項目	10	
1. 効能又は効果	10	
2. 用法及び用量	10	
3. 臨床成績	11	
VI. 薬効薬理に関する項目	15	
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	15	
2. 薬理作用	15	
VII. 薬物動態に関する項目	17	
1. 血中濃度の推移・測定法	17	
2. 薬物速度論的パラメータ	19	
3. 吸収	20	
4. 分布	20	
5. 代謝	20	
6. 排泄	21	
7. 透析等による除去率	21	
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	22	
1. 警告内容とその理由	22	
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	22	
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由		22
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由		22
5. 慎重投与内容とその理由		22
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法		24
7. 相互作用		26
8. 副作用		31
9. 高齢者への投与		33
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与		33
11. 小児等への投与		33
12. 臨床検査結果に及ぼす影響		33
13. 過量投与		34
14. 適用上の注意		34
15. その他の注意		35
16. その他		35
IX. 非臨床試験に関する項目	36	
1. 薬理試験	36	
2. 毒性試験	36	
X. 管理的事項に関する項目	38	
1. 規制区分	38	
2. 有効期間又は使用期限	38	
3. 貯法・保存条件	38	
4. 薬剤取扱い上の注意点	38	
5. 承認条件等	41	
6. 包装	41	
7. 容器の材質	41	
8. 同一成分・同効薬	41	
9. 国際誕生年月日	42	
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	42	
11. 薬価基準収載年月日	42	
12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	42	
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	43	
14. 再審査期間	43	
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	43	
16. 各種コード	43	
17. 保険給付上の注意	43	
X I. 文献	44	
1. 引用文献	44	
2. その他の参考文献	44	
X II. 参考資料	45	
1. 主な外国での発売状況	45	
2. 海外における臨床支援情報	46	
X III. 備考	47	
その他の関連資料	47	

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ノボリン®注フレックスペン®、インレット®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[インスリンカートリッジ(ヒトインスリン(遺伝子組換え))が注入器にセットされた製剤]である。ヒトインスリン(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。

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®、インレット®30R注は、原薬の製造方法の変更により、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。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 遺伝子組換え技術で製造したヒトインスリン製剤である。
- 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。
- ノボリン®R注フレックスペン®、インレット®R注は、速効型の溶解インスリン製剤であり、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。
- 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®(以下、ノボリン®30R~50R注フレックスペン®と記載)、及びインレット®30R注、インレット®40R注、インレット®50R注(以下、インレット®30R~50R注と記載)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、4:6、5:5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。また、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。
- ノボリン®N注フレックスペン®、インレット®N注は、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)インスリンであり、その作用持続性からみて中間型製剤に位置づけられる。

表1 製剤の特徴のまとめ

分類	製剤	組成		血糖降下作用のおよその目安		
		ヒトインスリン (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 <sup>注1)</sup>	イソフェン インスリン <sup>注2)</sup>			
速効型	ノボリン®R注フレックスペン® インレット®R注	100%	0%	約30分	1~3時間	約8時間
中間型	ノボリン®30R注フレックスペン® インレット®30R注	30%	70%	約30分	2~8時間	約24時間
	ノボリン®40R注フレックスペン® インレット®40R注	40%	60%			
	ノボリン®50R注フレックスペン® インレット®50R注	50%	50%			
NPH製剤	ノボリン®N注フレックスペン® インレット®N注	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

## 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®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®R注	イノレット®30R注 イノレット®40R注 イノレット®50R注	イノレット®N注

#### (2) 洋名

Novolin® R FlexPen®	Novolin® 30R FlexPen® Novolin® 40R FlexPen® Novolin® 50R FlexPen®	Novolin® N FlexPen®
InnoLet® R	InnoLet® 30R InnoLet® 40R InnoLet® 50R	InnoLet® N

#### (3) 名称の由来

InnoLet	: <u>I</u> nnovationとデンマーク語で簡単を意味する <u>L</u> etの合成語
R	: 速効型を意味する <u>R</u> egular(又は <u>R</u> apid)の頭文字
30R、40R、50R	: 速効型を意味する <u>R</u> egular(又は <u>R</u> apid)の頭文字と、速効型インスリンを <u>30</u> %、 <u>40</u> %、 <u>50</u> %含有することから
N	: <u>N</u> PH(インソフェン)インスリンの頭文字

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

ヒトインスリン(遺伝子組換え)(JAN)

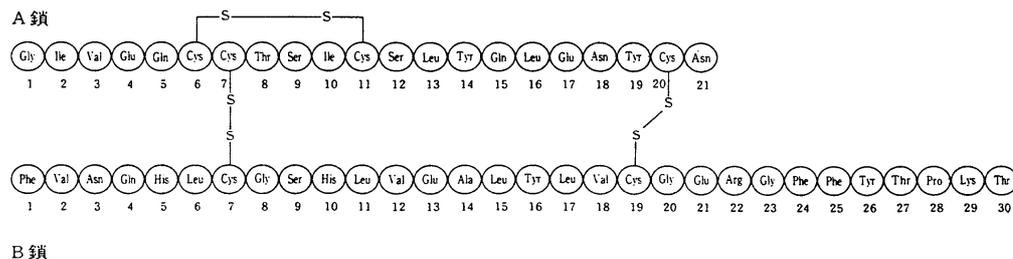
#### (2) 洋名(命名法)

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)

insulin(human)

#### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

ノボリン<sup>®</sup>R注フレックスペン<sup>®</sup>、ノボリン<sup>®</sup>30R注フレックスペン<sup>®</sup>、ノボリン<sup>®</sup>N注フレックスペン<sup>®</sup>、インレット<sup>®</sup>30R注  
: NN729

#### 7. CAS登録番号

11061-68-0

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末で、においはない。

(2) 溶解性

水、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けないが、0.1mol/L塩酸試液又は希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

吸光度 :  $E_{1cm}^{1\%}(276nm) = 9.6 \sim 11.0$

(日局「一般試験法、吸光度測定法」に準じて測定[脱水物に換算したもの 5mg、0.01mol/L塩酸試液、10mL]、乾燥条件:0.1g、105°C、24時間)

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1)

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	-18±2°C、遮光	60ヵ月	気密容器	変化なし
	-30±2°C、遮光	60ヵ月	気密容器	変化なし
加速試験	5±2°C、遮光	12ヵ月	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、乾燥減量には変化無し

(2) <参考> NN729

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®、イノレット®30R注

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	-20±2°C、遮光	60ヵ月	気密容器	新旧製法品で同等であった(24ヶ月)注)
加速試験	5±2°C、遮光	12ヵ月	気密容器	新旧製法品で同等であった

注) 継続中

### 3. 有効成分の確認試験法

ペプチドマッピング法

カラム：オクタデシルシリル化した5 $\mu$ mのシリカゲル

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

〔 移動相A: 水/硫酸緩衝液/アセトニトリル混液(7:2:1)  
移動相B: 水/アセトニトリル/硫酸緩衝液(2:2:1) 〕

検出器：紫外吸光光度計(測定波長:214nm)

### 4. 有効成分の定量法

HPLC法

カラム：オクタデシルシリル化した5 $\mu$ mのシリカゲル

移動相：移動相A/移動相B混液(55:45)

〔 移動相A: pH2.3の緩衝液/アセトニトリル混液(9:1)  
移動相B: pH2.3の緩衝液/アセトニトリル混液(1:1) 〕

検出器：紫外吸光光度計(測定波長:214nm)

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別, 規格及び性状

製剤	ノボリン®R注フレックスペン®, イノレット®R注	ノボリン®30R~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®30R~50R注、イノレット®N注
注射剤の区別	溶液	懸濁液
規格(1筒中)	3mL(100単位/mL) 300単位含有	3mL(100単位/mL) 300単位含有
性状	本剤は無色澄明の液である。	本剤は白色の懸濁液で、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、再び容易に懸濁状となる。 本剤は鏡検するとき、沈殿物は小長方形の結晶であり、そのほとんどが長径1~20 $\mu$ mである。また、大きい凝集物を認めない。

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

製剤	ノボリン®R注フレックスペン®, イノレット®R注	ノボリン®30R~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®30R~50R注、イノレット®N注
pH	7.0~7.8	6.9~7.5
浸透圧比 <sup>注)</sup>	0.6~0.8	0.8~1.0

注) 生理食塩液に対する比

#### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量

1筒中

製剤		R注	30R注	40R注	50R注	N注
ヒトインスリン(遺伝子組換え)(単位)		300	300	300	300	300
組成(%)	溶解インスリン <sup>注1)</sup>	100	30	40	50	-
	イソフェンインスリン <sup>注2)</sup>	-	70	60	50	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

#### (2) 添加物

1筒中

製剤		R注	30R注	40R注	50R注	N注
持続化剤	プロタミン硫酸塩 (mg)	-	0.75	0.63	0.54	1.05
安定剤	酸化亜鉛 ( $\mu$ g)	21 <sup>注)</sup>	45 <sup>注)</sup>	42 <sup>注)</sup>	39 <sup>注)</sup>	54 <sup>注)</sup>
防腐剤	フェノール (mg)	-	1.95	1.95	1.95	1.95
防腐剤	m-クレゾール (mg)	9	4.5	4.5	4.5	4.5
等張化剤	濃グリセリン (mg)	48	48	48	48	48
緩衝剤	リン酸水素二ナトリウム二水和物 (mg)	-	7.2	7.2	7.2	7.2
pH調節剤	塩酸	適量	適量	適量	適量	適量
pH調節剤	水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	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、R注は63 $\mu$ g、30R注は90 $\mu$ g、40R注は87 $\mu$ g、50R注は84 $\mu$ g、N注は99 $\mu$ gである。

(3)電解質の濃度

該当資料なし

(4)添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5)その他

特になし

### 3. 注射剤の調製法

該当しない

### 4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

ノボリン <sup>®</sup> R注フレックスペン <sup>®</sup> イノレット <sup>®</sup> R注	ノボリン <sup>®</sup> 30R~50R注フレックスペン <sup>®</sup> ノボリン <sup>®</sup> N注フレックスペン <sup>®</sup> イノレット <sup>®</sup> 30R~50R注、イノレット <sup>®</sup> N注
該当しない	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。

### 5. 製剤の各種条件下における安定性

(1) ノボリン<sup>®</sup>R注フレックスペン<sup>®</sup>、イノレット<sup>®</sup>R注の安定性

本剤はペンフィル<sup>®</sup>R注と同一組成・容量である。ペンフィル<sup>®</sup>R注の安定性試験結果を以下に示す。

製剤	保存条件	保存期間	保存形態	結果
ペンフィル <sup>®</sup> R注	4℃、遮光	36ヵ月	密封容器	生物学的力価の低下は認められなかった。
	25℃、遮光	12ヵ月	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<sup>®</sup>30R~50R注フレックスペン<sup>®</sup>、ノボリン<sup>®</sup>N注フレックスペン<sup>®</sup>、イノレット<sup>®</sup>30R~50R注、イノレット<sup>®</sup>N注の安定性

ペンフィル<sup>®</sup>製剤(容量1.5mL)の長期保存試験結果を以下に示す。

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 <sup>®</sup> (1.5mL) (30R~50R注、N注)	4℃、遮光	36ヵ月	密封容器	生物学的力価の低下は認められなかった。
		25℃、遮光	12ヵ月	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) 使用時安定性

<参考>

本剤はペンフィル<sup>®</sup>R注と同一組成・容量である。

製剤	保存条件	保存期間	保存形態	結果
ペンフィル <sup>®</sup> 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 <sup>®</sup> 30R注 ペンフィル <sup>®</sup> 50R注 ペンフィル <sup>®</sup> N注	30±2℃、遮光 (振盪及び針刺し有)	42日	密封容器	

(4) <参考> NN729

ノボリン<sup>®</sup>R注フレックスペン<sup>®</sup>、ノボリン<sup>®</sup>30R注フレックスペン<sup>®</sup>、ノボリン<sup>®</sup>N注フレックスペン<sup>®</sup>、インレット<sup>®</sup>30R注

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ヵ月	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ヵ月	密封容器	新旧製法品で同等であった
過酷試験	37±2℃、遮光	3ヵ月	密封容器	新旧製法品で同等であった

## 6. 溶解後の安定性

該当しない

## 7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

ノボリン <sup>®</sup> R注フレックスペン <sup>®</sup> 、インレット <sup>®</sup> R注	ノボリン <sup>®</sup> 30R～50R注フレックスペン <sup>®</sup> ノボリン <sup>®</sup> N注フレックスペン <sup>®</sup> インレット <sup>®</sup> 30R～50R注、インレット <sup>®</sup> N注
希塩酸を加えてpHを5.3～5.5に調整するとき、沈殿を生じ、希塩酸を追加してpHを2.5～3.5に調整するとき、沈殿は溶ける。	希塩酸を加えてpHを2.5～3.5に調整するとき、沈殿は溶け、液は無色澄明となる。

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

HPLC法

カラム：オクタデシルシリル化した5μmのシリカゲル

移動相：移動相A/移動相B混液(42:58)

〔移動相A: pH2.3緩衝液  
移動相B: 移動相A/アセトニトリル混液(55:45)〕

検出器：紫外吸光光度計(測定波長:214nm)

## 11. 力価

インスリンの活性部位は明らかにされていない。

本剤1mLあたり100単位を含有する。

## 12. 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

## 13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

「X.管理的事項に関する項目」の「7. 容器の材質」参照

## 14. その他

特になし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

インスリン療法が適応となる糖尿病

\*

#### 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。

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

### 2. 用法及び用量

製 剤	用法・用量
ノボリン®R注フレックスペン® イノレット®R注	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® 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® イノレット®30R注 イノレット®40R注 イノレット®50R注	ノボリン30R注フレックスペン、40R注及び50R注は速効型インスリンと中間型インスリンをそれぞれ3:7、4:6、5:5の割合で含有する混合製剤である。 イノレット30R注、40R注及び50R注は速効型インスリンと中間型インスリンをそれぞれ3:7、4:6、5:5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® イノレット®N注	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。

#### 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

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。

なお、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。

\_\_\_\_\_はノボリン®R注フレックスペン®、イノレット®R注には記載なし

### 3. 臨床成績

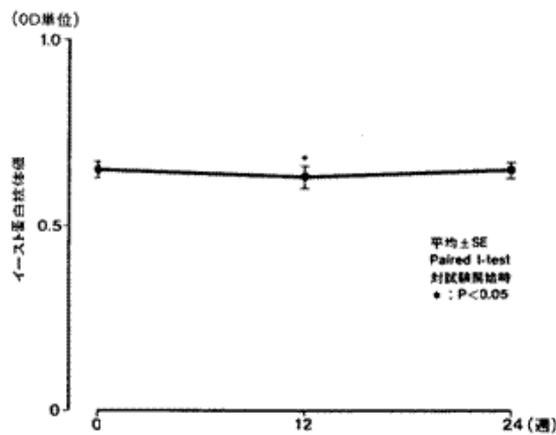
(1) 臨床データパッケージ  
該当しない

(2) 臨床効果  
〈参考〉

1) ノボリン®R注フレックスペン®、インレット®R注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<sup>1)</sup>

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(図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。

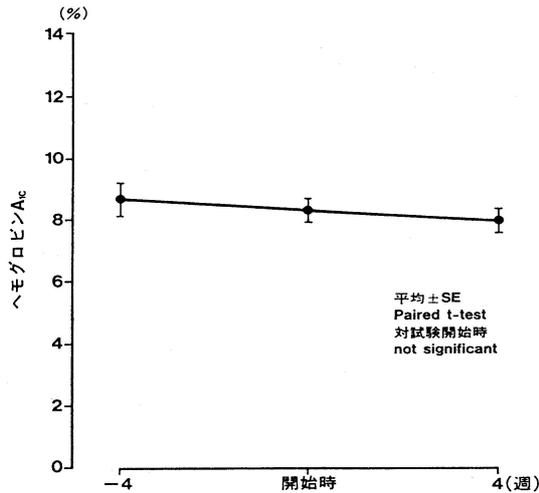


	試験開始時	2週
HbA1c	9.7 ± 0.4 (n=18)	8.7 ± 0.4 (n=17)

図1 HbA1cの推移

② 基礎/追加分泌補充療法による検討<sup>2)</sup>

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(図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。

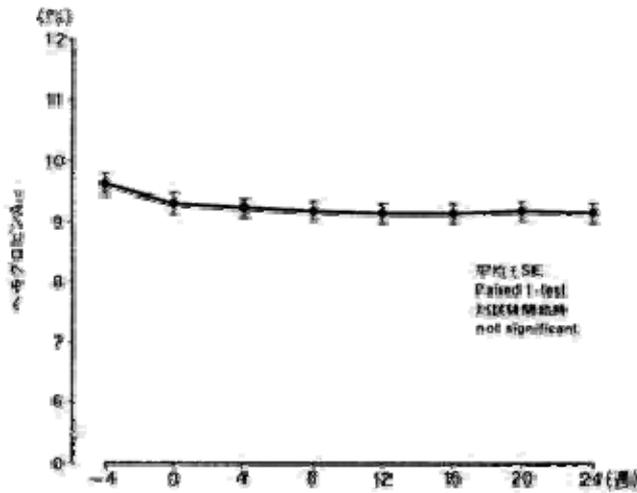


	4週前	試験開始時	4週
HbA1c	8.7±0.5 (n=16)	8.3±0.4 (n=18)	8.0±0.4 (n=17)

図2 HbA1cの推移

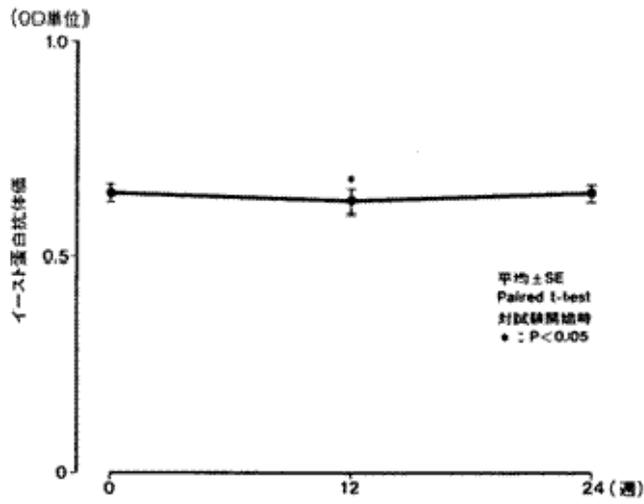
2) ノボリン®10R～50R注フレックスペン®、インレット®10R～50R注と同一組成であるペンフィル®10R～50R注の臨床試験<sup>3)</sup>

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(図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4)。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。



	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	9.6±0.2	9.3±0.2	9.2±0.2	9.2±0.2	9.1±0.2	9.2±0.2	9.2±0.2	9.1±0.2

図3 HbA1cの推移

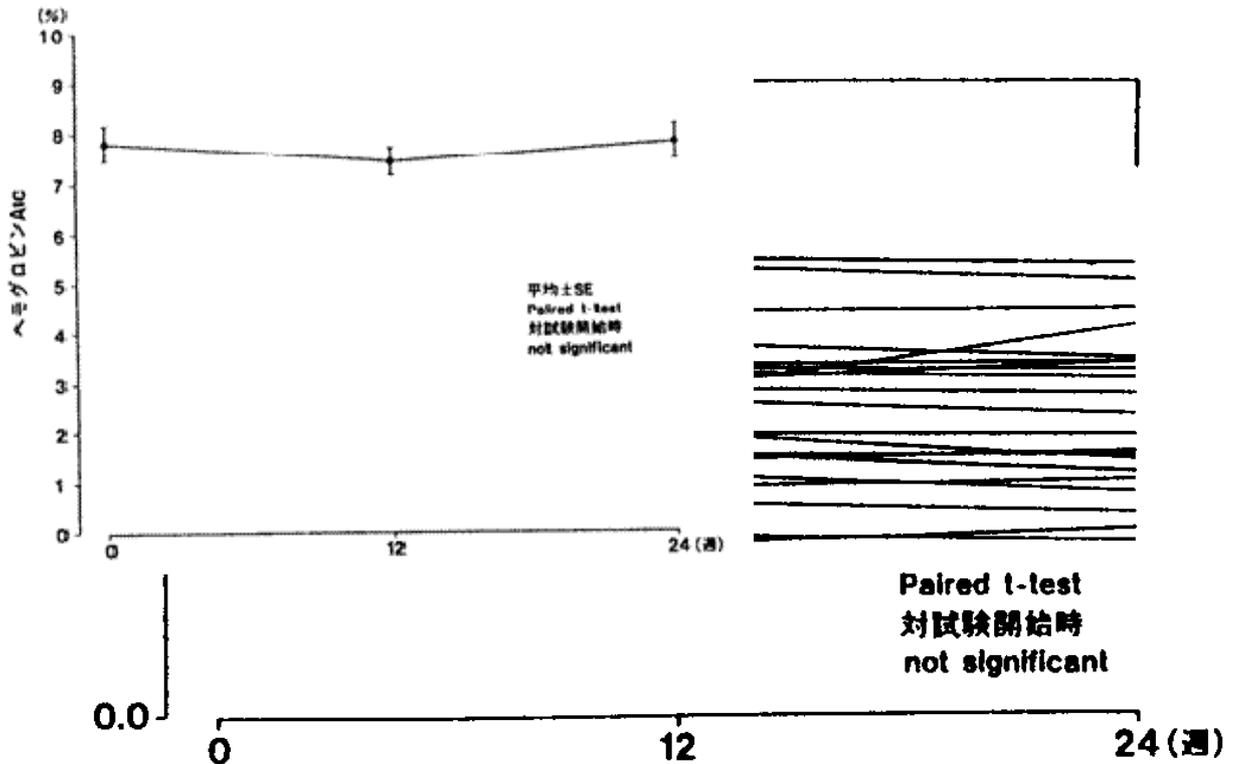


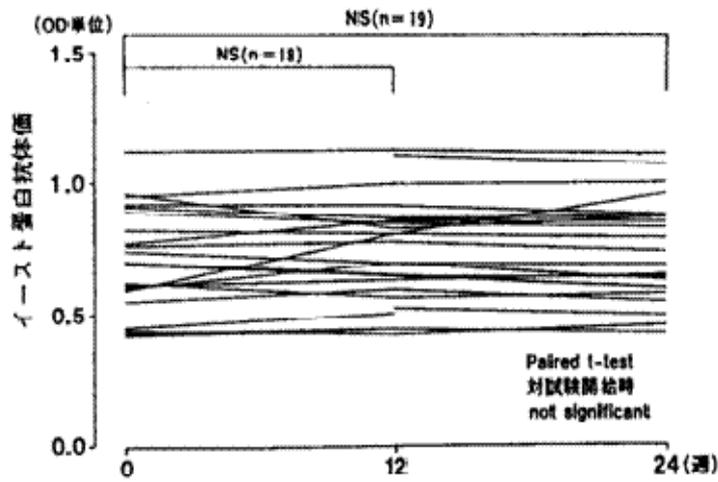
	試験開始時	12週	24週
n	163	131	134
イースト蛋白抗体価	0.66±0.02	0.64±0.03	0.65±0.02

図4 イースト蛋白抗体価の推移

ノボリン®10R及び20R注フレックスペン®、インレット®10R及び20R注、  
ペンフィル®10R及び20R注は販売中止

- 3) ノボリン®N注フレックスペン®、インレット®N注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<sup>4)</sup> 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(図5)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6)、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。





	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6 イースト蛋白抗体価の推移

(3) 臨床薬理試験: 忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験: 用量反応探索試験

該当資料なし

(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

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

- インスリン アスパルト(遺伝子組換え)
- インスリン グルリジン(遺伝子組換え)
- インスリン リスプロ(遺伝子組換え)
- インスリン グラルギン(遺伝子組換え)
- インスリン デテムル(遺伝子組換え)
- 動物(ブタ、ウシ等)のインスリン
- 広義には糖尿病用薬(スルホニルウレア系薬剤、ビグアナイド系薬剤等)

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

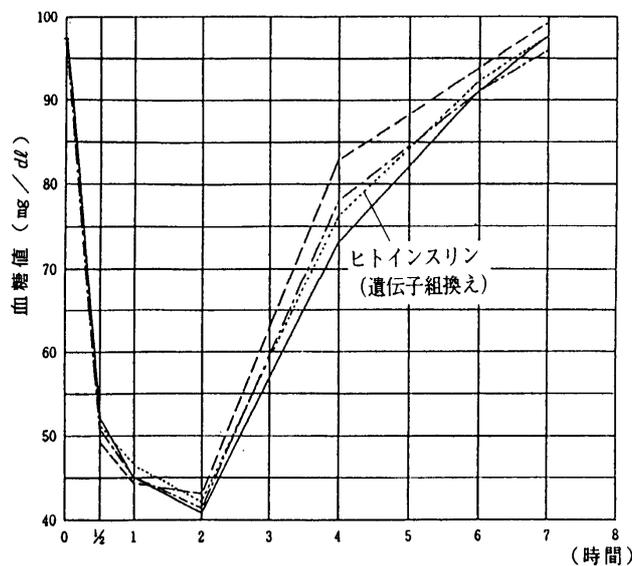
インスリンは標的臓器のインスリンレセプターに結合し、次のような種々の作用をあらわす。それらの結果、血糖降下作用があらわれる。

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<sup>5)</sup>

ニュージーランドホホワイト雄ウサギを用いた試験で、ヒトインスリン(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	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 <sup>®</sup> )	40	-----
半合成ヒトインスリン(アクトラピッド ヒューマン <sup>®</sup> )	40	—————
半合成ヒトインスリン(アクトラピッド ヒューマン <sup>®</sup> )	40	- · - · - · - · -
ヒトインスリン(遺伝子組換え)(ノボリン <sup>®</sup> R注)	40	.....

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)<sup>5)</sup>

ヒトインスリン(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。

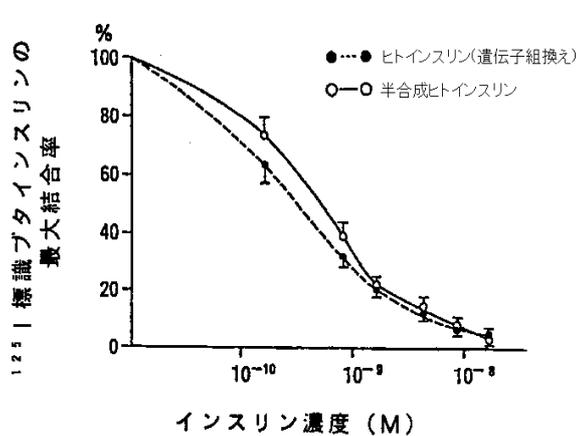


図2 培養ヒトリンパ球(IM-9細胞)でのインスリンの結合

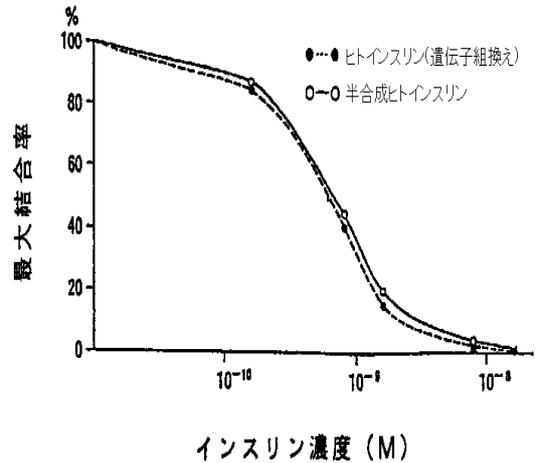


図3 インスリン抗体へのインスリンの結合

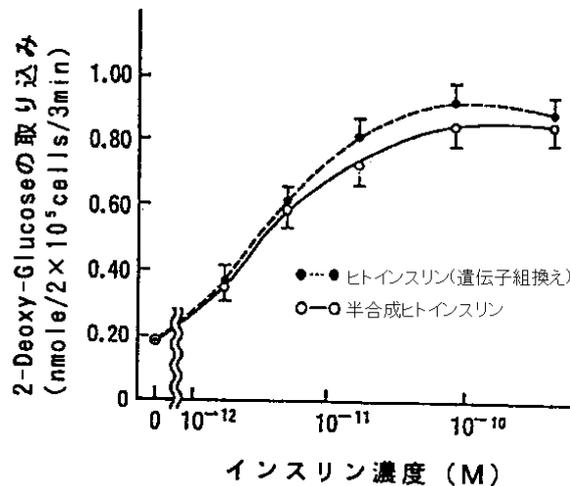


図4 インスリンの単離脂肪細胞でのブドウ糖取り込み亢進能力

(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・測定法」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 <sup>®</sup> R注フレックスペン <sup>®</sup> イノレット <sup>®</sup> R注	約30分	1~3時間	約8時間
ノボリン <sup>®</sup> 30R~50R注 フレックスペン <sup>®</sup> イノレット <sup>®</sup> 30R~50R注	約30分	2~8時間	約24時間
ノボリン <sup>®</sup> N注フレックスペン <sup>®</sup> イノレット <sup>®</sup> N注	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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度  
該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間  
「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度  
<参考>

1) ノボリン®R注40・ノボリン®R注100の体内薬物動態試験<sup>6)</sup>

(ノボリン®R注100はノボリン®R注フレックスペン®、インレット®R注と同一組成)

速効型のヒトインスリン(遺伝子組換え)製剤であるノボリン®R注40(現在発売中止)、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:現在発売中止)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では約30分後、ノボリン®R注100では約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、Cmax及びTmax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	Cmax ( $\mu$ U/mL)	Tmax (hr)	AUC ( $\mu$ 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

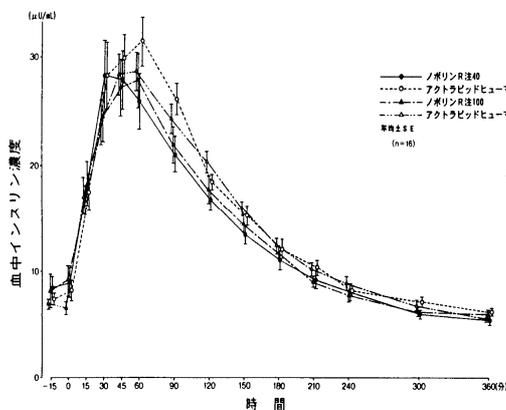


図1 血中インスリン濃度(IRI)の推移

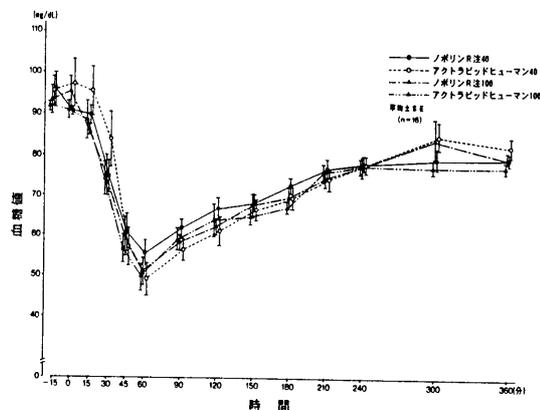


図2 血糖値(BG)の推移

## 2) 薬物動態比較試験

ノボリン®10R～50R注フレックスペン®、インレット®10R～50R注と同一組成であるペンフィル®10R～50R注について英国で実施した試験結果を以下に示す。

### ① ペンフィル®10R注、20R注及び30R注の薬物動態比較試験<sup>7)</sup>

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。

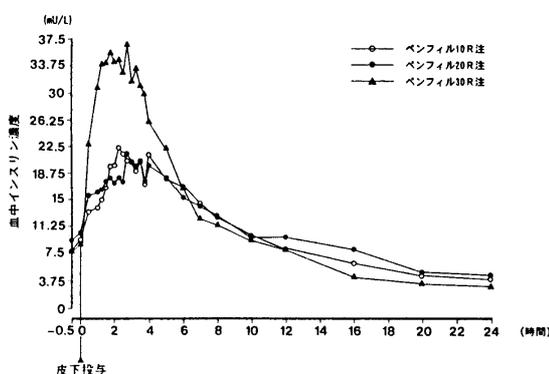


図3 血中インスリン濃度 (IRI) の推移

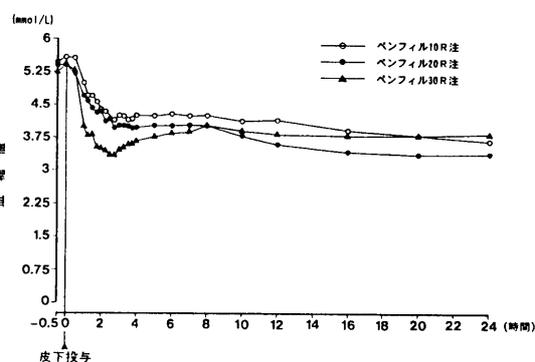


図4 血糖値 (BG) の推移

### ② ペンフィル®30R注、40R注及び50R注の薬物動態比較試験<sup>8)</sup>

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 ± 5.6mU/L)、ペンフィル®40R注では45分後 (42.2 ± 5.7mU/L)、ペンフィル®50R注では1時間後 (54.1 ± 8.7mU/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。

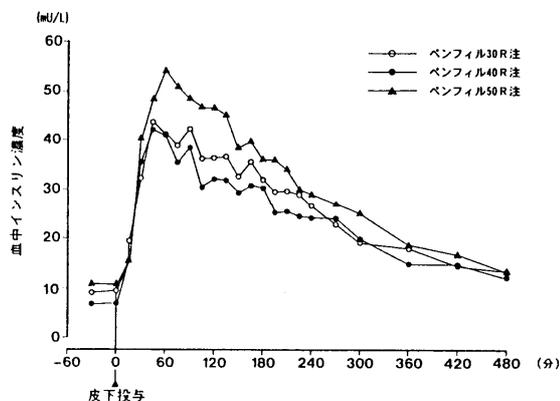


図5 血中インスリン濃度 (IRI) の推移

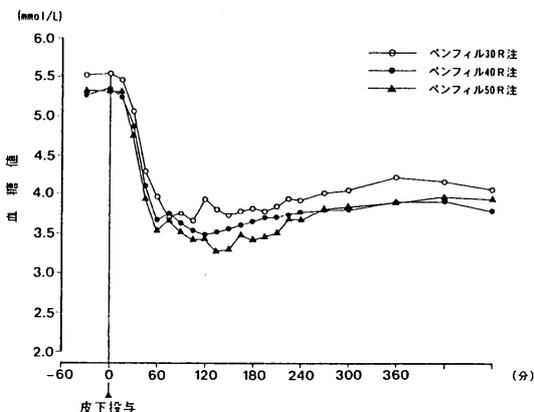


図6 血糖値 (BG) の推移

3) ノボリン<sup>®</sup>N注40・ノボリン<sup>®</sup>N注100の体内薬物動態試験<sup>9)</sup>

(ノボリン<sup>®</sup>N注100はノボリン<sup>®</sup>N注フレックスペン<sup>®</sup>、イノレット<sup>®</sup>N注と同一組成)

中間型のヒトインスリン(遺伝子組換え)製剤であるノボリン<sup>®</sup>N注40(現在発売中止)、ノボリン<sup>®</sup>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<sup>®</sup>N注40では2時間後、ノボリン<sup>®</sup>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、Cmax及びTmax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	Cmax (μ U/mL)	Tmax (hr)	AUC (μ U・hr/mL)
ノボリン <sup>®</sup> N注40	10	21.8	2.15	203.7
ノボリン <sup>®</sup> N注100	10	19.2	2.20	206.8

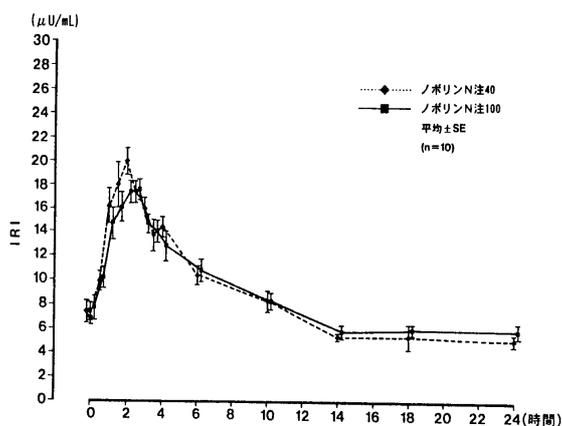


図7 血中インスリン濃度(IRI)の推移

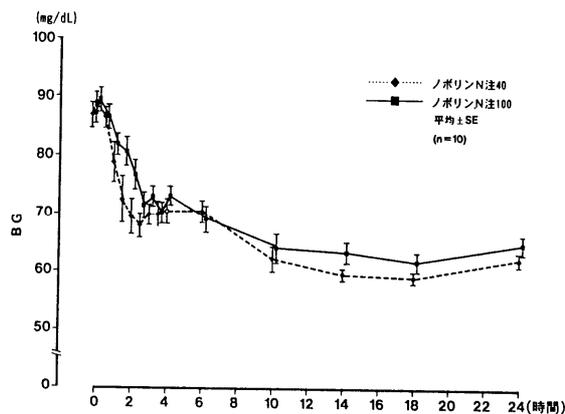


図8 血糖値(BG)の推移

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7. 相互作用」の項を参照のこと

(6)母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)コンパートメントモデル

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積  
該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率  
該当資料なし

### 3. 吸収

皮下組織

### 4. 分布

〈参考〉

動物での半合成ヒトインスリンを用いたデータ<sup>10)</sup>

雄性ラットに<sup>125</sup>I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

### 5. 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、インフエン(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(CYP450等)の分子種  
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比率  
該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

〈参考〉

動物での半合成ヒトインスリンを用いたデータ<sup>11)</sup>

雄性ラットに<sup>125</sup>I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<sup>125</sup>I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<sup>125</sup>Iが排泄されるものと考えられた。

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

#### 1. 低血糖症状を呈している患者

(解説)

本剤は血糖降下作用を有する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、「副作用」の項を参照すること。

#### 2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

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

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

### 5. 慎重投与内容とその理由

#### (1) インスリン需要の変動が激しい患者

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

(解説)

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

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

- (2) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態
- 1) 重篤な肝又は腎機能障害
  - 2) 下垂体機能不全又は副腎機能不全
  - 3) 下痢、嘔吐等の胃腸障害
  - 4) 飢餓状態、不規則な食事摂取
  - 5) 激しい筋肉運動
  - 6) 過度のアルコール摂取者
  - 7) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- \*8) 血糖降下作用を増強する薬剤との併用(「相互作用」の項参照)

(解説)

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

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

(解説)

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

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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

(解説)

下記のような場合に、インスリン療法の適応が考慮される。

### 1. 絶対的適応

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

### 2. 相対的適応

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

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

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

(解説)

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

(3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態が続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰(中枢神経系の不可逆的障害、死亡等)をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること(「副作用」の項参照)。

(解説)

低血糖は、食事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。

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

(解説)

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

- (5) 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。

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

(解説)

網膜症の進行は通常緩やかで、数年又はそれ以上の経過で前増殖網膜症あるいは増殖網膜症に進展する例もある。しかしわずか数カ月で無網膜症が増殖網膜症に進展する例もある。網膜症の変動が比較的短期間に起こりやすい状態として、比較的急速に血糖、HbA1cが改善した場合があり、例えば治療前HbA1cが十数%、治療開始後2カ月で血糖が正常化し、HbA1cが数%以上低下したような場合がある。特に前増殖網膜症、増殖網膜症のある患者ではHbA1c改善度からみて6カ月で3% (コントロール改善速度: 平均血糖値10~15mg/dL/月、HbA1c0.4~0.5%/月) 程度が血糖コントロール基準のひとつとして提唱されている。

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

長期間放置された糖尿病患者では、インスリン治療開始後、一過性にしびれ等の神経症状がみられることがある。高血糖状態(治療前 HbA1c=14±3% 平均)による体重減少や既に神経障害を有する患者では、入院により急激な血糖コントロールを行うと(インスリン治療例が多く、HbA1c低下率は月平均2.6%)、1~12週間(平均2カ月)後に、痛みやしびれが急性発症し、症状が遷延することがある。

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

(解説)

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

## 7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由  
該当しない

\* (2) 併用注意とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害薬 GLP-1受容体作動薬 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(「副作用」の項参照)。	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、それぞれの薬剤のインスリン分泌促進作用、インスリン抵抗性改善作用、糖質の消化・吸収遅延作用等が相加的に作用する。

薬剤名等	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(「副作用」の項参照)。	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<sup>12)</sup>。

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(「副作用」の項参照)。	機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。

(解説)

ノルトリプチリンとクロルプロパミドとの併用及びドキセピンとトラザミドの併用による低血糖の発現が報告されている<sup>13)</sup>。またイミプラミン単独での低血糖の発現も報告されている<sup>14)</sup>。

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(「副作用」の項参照)。	糖に対する $\beta$ 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<sup>15)</sup>。

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(「副作用」の項参照)。	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<sup>16)</sup>。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
$\beta$ -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(「副作用」の項参照)。	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、 $\beta$ -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。 $\beta_1$ 選択性、非選択性に関わらず $\beta$ -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。 $\beta$ -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 $\beta$ -遮断剤服用患者では増強され、この作用は非選択性 $\beta$ -遮断剤の方が $\beta_1$ -選択性 $\beta$ -遮断剤より強いとされている<sup>15)</sup>。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ケマリン系薬剤 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(「副作用」の項参照)。	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 $\beta$ 細胞からのインスリン分泌に対する直接作用ははっきりと認められなかったとの報告がある<sup>17)</sup>。

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(「副作用」の項参照)。	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(「副作用」の項参照)。	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<sup>18)</sup>。

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(「副作用」の項参照)。	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<sup>19)</sup>、サルファ剤が低血糖を起こす機序はSU剤と同様に膵インスリン分泌を増加するためと考えられている。低血糖を起こすリスクとして、腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が挙げられるとの報告があり<sup>19)</sup>、サルファ剤の使用上の注意にも化学構造の類似しているSU剤との併用によりこれらの血糖降下作用を増強する旨の記載がある。

薬剤名等	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(「副作用」の項参照)。	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<sup>+</sup>チャンネルをブロックし、インスリン分泌を促進することが認められている<sup>20)</sup>。特に高齢者や腎機能の低下した患者では、これらの抗不整脈薬が体内に蓄積し、低血糖を助長するとの報告がある<sup>21)22)</sup>。

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 シクロペンチアジド	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(「重要な基本的注意」の項参照)。 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<sup>23)</sup>。これらチアジド系利尿剤の影響は軽症からインスリン治療患者までみられることから、チアジド系利尿剤の使用時、原因不明の血糖コントロール不良になった場合は特に低カリウム血症の有無を評価し、カリウムの補充又はカリウム保持作用のあるアルドステロン拮抗薬の併用等を考慮すること。

薬剤名等	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(「重要な基本的注意」の項参照)。	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 テトラコサクト酢酸塩	併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	副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(「重要な基本的注意」の項参照)。 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<sup>24)</sup>。

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(「重要な基本的注意」の項参照)。 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 乾燥甲状腺	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある(「重要な基本的注意」の項参照)。 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<sup>25)</sup>、インスリン非依存型糖尿病患者における肝の糖新生も甲状腺ホルモン投与によって増加し、インスリンによる糖新生抑制作用は減弱する<sup>26)</sup>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(「重要な基本的注意」の項参照)。 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	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある(「重要な基本的注意」の項参照)。	末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬	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。	

(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(「重要な基本的注意」の項参照)。 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<sup>27)</sup>。

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(「重要な基本的注意」の項参照)。 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<sup>30)</sup>。

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(「重要な基本的注意」の項参照)。 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<sup>29)</sup>。

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(「重要な基本的注意」の項参照)。 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<sup>30)</sup>、ダナゾールはグルコースに対する膵臓からのインスリンやグルカゴン分泌の感受性を増大させることから、インスリンやグルカゴンの過剰分泌を起こし、受容体のダウンレギュレーションによりダナゾール誘発性インスリン/グルカゴン抵抗性が起こる<sup>31)</sup>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(「重要な基本的注意」の項参照)。 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<sup>32)33)</sup>。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<sup>34)</sup>。

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 メスタロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状(「副作用」の項参照)、又は減弱による高血糖症状(「重要な基本的注意」の項参照)があらわれることがある。 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<sup>24)</sup>。また蛋白同化ステロイド剤は経口血糖降下剤の代謝を抑制する可能性があるといわれている<sup>24)</sup>。フェニルプロピオン酸ナンドロロン25mg/週を筋注されている20名とデカン酸ナンドロロン50mgを週3回筋注されている34名の糖尿病患者ではインスリン投与量を平均36%(平均11.7単位、4~56単位)減量しなければならなかったとの報告がある<sup>35)</sup>。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オクトレオチド	血糖降下作用の増強による低血糖症状(「副作用」の項参照)、又は減弱による高血糖症状(「重要な基本的注意」の項参照)があらわれることがある。 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<sup>36)</sup>。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

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。

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1) **低血糖**(脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害(意識混濁、昏睡)等)があらわれることがある。
- なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、β-遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合では、低血糖の初期の自覚症状(冷汗、振戦等)が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないまま、低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。
- 低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。
- 経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。
- 低血糖は臨牀的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、経過観察を継続して行うことが必要である。
- 2) **アナフィラキシーショック**(0.1%未満)(呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹等)、**血管神経性浮腫**(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

	副作用発現頻度		
	頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
過 敏 症	血圧低下		アレルギー、蕁麻疹、発疹、そう痒感
肝 臓			肝機能障害
消 化 器	嘔気		食欲不振
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、リポディストロフィー(皮下脂肪の萎縮・肥厚等)	発疹
そ の 他	浮腫、発熱		

(4) 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	

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度  
該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

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

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

## 9. 高齢者への投与

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

(解説)

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

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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、授乳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。

## 11. 小児等への投与

成長及び活動性に依りてインスリンの需要量が増加するので、定期的に検査を行うなどして投与すること。

(解説)

思春期は性ホルモン、成長ホルモン等のインスリン拮抗ホルモンの急激な増加が認められる時期であり、生理的にインスリン抵抗性(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。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

特になし

### 13. 過量投与

(1) 徴候・症状

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

(2) 処置

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

### 14. 適用上の注意

ノボリン<sup>®</sup>R注フレックスペン<sup>®</sup>、イノレット<sup>®</sup>R注

(1) 保存時

使用中は冷蔵庫に保存しないこと。

(2) 投与経路

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

(3) 投与部位

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

(4) その他

1) 本剤の使用にあたっては、必ず添付の使用説明書を読むこと。

2) 本剤はJIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いて使用すること。

[本剤はA型専用注射針との適合性の確認をペンニードルで行っている。]

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

4) インスリンカートリッジにインスリン製剤を補充してはならない。

5) インスリンカートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられることがある。また、使用中に液が変色することがある。これらのような場合は使用しないこと。

6) インスリンカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。

7) 1本のフレックスペン及びイノレットを複数の患者に使用しないこと。

ノボリン<sup>®</sup>30R～50R注フレックスペン<sup>®</sup>、ノボリン<sup>®</sup>N注フレックスペン<sup>®</sup>、イノレット<sup>®</sup>30R～50R注、イノレット<sup>®</sup>N注

(1) 投与时

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) 保存時

使用中は冷蔵庫に保存しないこと。

(3) 投与経路

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

(4) 投与部位

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

(5) その他

1) 本剤の使用にあたっては、必ず添付の使用説明書を読むこと。

2) 本剤はJIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いて使用すること。

[本剤はA型専用注射針との適合性の確認をペンニードルで行っている。]

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

4) インスリンカートリッジにインスリン製剤を補充してはならない。

5) 十分混和しても、インスリンカートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられることがある。また、使用中に液が変色することがある。これらのような場合は使用しないこと。

6) インスリンカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。

7) 1本のフレックスペン及びイノレットを複数の患者に使用しないこと。

## 15. その他の注意

(1) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある<sup>39)</sup>。

(解説)

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

\* (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)

ピオグリタゾンとインスリン製剤を併用する場合には、心不全、体重増加、浮腫の徴候・症状がないか十分観察を行ってください。症状が現れた場合には、ピオグリタゾンの投与を中止してください。

## 16. その他

該当しない

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照)

#### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3) 安全性薬理試験

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	in vitro, 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	in vitro, 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	in vitro, 0.5, 5.0 U/mL	変化なし

#### (4) その他の薬理試験

「(3) 安全性薬理試験」参照

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

NMRI系雌雄マウス、Wistar系雌雄ラットとも皮下投与で、LD<sub>50</sub>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、ヒトインスリン(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) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) 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、ヒトインスリン(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、<sup>125</sup>I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) 変異原性試験

ヒトインスリン(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。

3) 局所刺激性試験

ウサギの仙棘筋にヒトインスリン(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。ヒトインスリン(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。

4) 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、ヒトインスリン(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

処方せん医薬品 : 注意－医師等の処方せんにより使用すること

有効成分: 劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限 : 製造後30カ月(外箱及び本体に表示の使用期限内に使用すること)

### 3. 貯法・保存条件

凍結を避け、2～8℃に遮光して保存する。

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

次ページに「患者用注意文書」を示す。

(以下に「患者用注意文書」を示す。)

**大切な注意です 使用説明書も併せて必ずお読みください**

**ノボリン®注フレックスペン®を注射される方へ**

◎危険な低血糖を起こすことがあります。

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

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

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

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

1. 指定されたインスリン製剤をご使用ください。

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

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

注射前に、必ずインスリンの種類を確認してください。

(2)低血糖症の予防には

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

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

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

2. 保存方法

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

使用中の本剤は冷蔵庫に入れなくてください。

(2)本剤は遮光して保存してください。

直射日光のあたるところ、自動車内等の高温になるおそれのあるところには置かないようにしてください。

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

(3)低血糖症が起こったら

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

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

2)十分注意していても、ときには意識を失うような強い低血糖症が起こることがあります。いつ、どこで起こるかわかりませんから、糖尿病であることを示す患者カードを身につけておく必要があります。

3)低血糖症を起こした場合は、必ず主治医に報告してください。

4)まれに血管内に針が入ることがありますが、実際に静脈内に注射されるのはごくまれです。血管内に注射すると吸収が速くなり、低血糖症が早い時期に起こることがありますのでいつも十分に注意してください。

3. 正しい注射方法

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

(2)必ず使用説明書をよくお読みください。

(3)注射針は必ず毎回新しいものに替えてください。

(4)注射する前には手指を石けんでよく洗ってください。

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

(6)白く濁った懸濁製剤を使用する場合は、中に入っているガラス球が上下に動くように本剤を振って、均一に白く濁るまでよく混ぜてください。

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

(4)高所作業や自動車の運転等危険を伴う作業に従事しているときに低血糖症を起こすと事故につながります。特に注意してください。

5. その他の注意事項

(1)アレルギー症状

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

(2)感染症

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

(3)皮下脂肪の変化

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

(4)白く濁った懸濁製剤を十分に混ぜた後、または透明な製剤で、インスリンカートリッジの内壁に付着物が見られたり、液中に塊や薄片が見られる場合は使用しないでください。

(5)使用中に液が変色した場合は使用しないでください。

(6)インスリンカートリッジにひびが入っている場合は使用しないでください。

(7)1本のフレックスペンを他の人と共用しないでください。

4. 低血糖症について

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

(1)低血糖症とは

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

(以下に「患者用注意文書」を示す。)

## 大切な注意です 使用説明書も併せて必ずお読みください

### インレット®を注射される方へ

◎危険な低血糖を起こすことがあります。

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

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

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

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

#### 1. 指定されたインスリン製剤をご使用ください。

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

#### 2. 保存方法

(1)未使用の本剤は、冷蔵庫内に食物等とは区別して清潔にして保存してください。しかし凍らせてはいけません(フリーザーの中や冷蔵庫内の冷風が直接あたるような場所には置かないでください)。

凍らせた場合は使用しないでください。なお、旅行等に際して短期間ならば室温に置いておいてもさしつかえありません。使用中の本剤は冷蔵庫に入れしないでください。

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

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

#### 3. 正しい注射方法

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

(2)本剤の使い方については、使用説明書をよくお読みください。

(3)注射針は必ず毎回新しいものに替えてください。

(4)注射する前には手指を石けんでよく洗ってください。

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

(6)白く濁った懸濁製剤を使用する場合は、中に入っているガラス球が上下に動くように本剤を振って、均一に白く濁るまでよく混ぜてください。

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

#### 4. 低血糖症について

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

##### (1)低血糖症とは

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

##### (2)低血糖症の予防には

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

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

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

##### (3)低血糖症が起こったら

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

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

2)十分注意していても、ときには意識を失うような強い低血糖症が起こることがあります。いつ、どこで起こるかわかりませんから、糖尿病であることを示す患者カードを身につけておく必要があります。

3)低血糖症を起こした場合は、必ず主治医に報告してください。

4)まれに血管内に針が入ることがありますが、実際に静脈内に注射されるのはごくまれです。血管内に注射すると吸収が速くなり、低血糖症が早い時期に起こることがありますのでいつも十分に注意してください。

(4)高所作業や自動車の運転等危険を伴う作業に従事しているときに低血糖症を起こすと事故につながります。

特に注意してください。

#### 5. その他の注意事項

##### (1)アレルギー症状

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

##### (2)感染症

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

##### (3)皮下脂肪の変化

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

(4)白く濁った懸濁製剤を十分に混ぜた後、または透明な製剤で、インスリンカートリッジの内壁に付着物が見られたり、液中に塊や薄片が見られる場合は使用しないでください。

(5)使用中に液が変色した場合は使用しないでください。

(6)インスリンカートリッジにひびが入っている場合は使用しないでください。

(7)1本のインレットを他の人と共用しないでください。

## 5. 承認条件等

該当しない

## 6. 包装

製剤名	包装
ノボリン®R注フレックスペン®	1筒 3mL(100単位/mL): 2本、5本
ノボリン®30R注フレックスペン®	1筒 3mL(100単位/mL): 2本、5本
ノボリン®40R注フレックスペン®	1筒 3mL(100単位/mL): 2本
ノボリン®50R注フレックスペン®	1筒 3mL(100単位/mL): 2本
ノボリン®N注フレックスペン®	1筒 3mL(100単位/mL): 2本、5本

製剤名	包装
インレット®R注	1筒 3mL(100単位/mL): 2本
インレット®30R注	1筒 3mL(100単位/mL): 2本
インレット®40R注	1筒 3mL(100単位/mL): 2本
インレット®50R注	1筒 3mL(100単位/mL): 2本
インレット®N注	1筒 3mL(100単位/mL): 2本

## 7. 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®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®〉

カートリッジ	シリンダ	ガラス
	ゴム栓	プロモブチルゴム、ポリイソブレンゴム
	プランジャー (ゴムピストン)	プロモブチルゴム
	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	

〈インレット®R注、インレット®30R注、インレット®40R注、インレット®50R注、インレット®N注〉

カートリッジ	シリンダ	ガラス
	ゴム栓	プロモブチルゴム、ポリイソブレンゴム
	プランジャー (ゴムピストン)	プロモブチルゴム
	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	

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬

[ノボリン®R注フレックスペン®、インレット®R注] : ノボリン®R注 100単位/mL  
 [ノボリン®30R注フレックスペン®、インレット®30R注] : ノボリン®30R注 100単位/mL  
 [ノボリン®N注フレックスペン®、インレット®N注] : ノボリン®N注 100単位/mL

同効薬

インスリン アスパルト(遺伝子組換え)、インスリン デテムル(遺伝子組換え)、  
 インスリン リスプロ(遺伝子組換え)、インスリン グルリジン(遺伝子組換え)、  
 インスリン グラルギン(遺伝子組換え)、他のインスリン製剤

9. 国際誕生年月日

1988年 3月10日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製剤名	製造販売承認年月日	承認番号
ノボリン®R注フレックスペン® <sup>注1)</sup>	2011年3月23日	22300AMX00491000
ノボリン®30R注フレックスペン® <sup>注1)</sup>		22300AMX00493000
ノボリン®40R注フレックスペン®	2003年3月17日	21500AMY00065000
ノボリン®50R注フレックスペン®		21500AMY00066000
ノボリン®N注フレックスペン® <sup>注1)</sup>	2011年3月23日	22300AMX00495000

注1) 旧製法品での製造販売承認年月日及び承認番号

製剤名	製造販売承認年月日	承認番号
ノボリン®R注フレックスペン®	2003年3月17日	21500AMY00061000
ノボリン®30R注フレックスペン®		21500AMY00062000
ノボリン®N注フレックスペン®		21500AMY00060000

製剤名	製造販売承認年月日	承認番号
イノレット®R注	2001年 3月15日	21300AMY00078000
イノレット®30R注 <sup>注2)</sup>	2011年3月23日	22300AMX00494000
イノレット®40R注	2003年 3月17日	21500AMY00069000
イノレット®50R注		21500AMY00070000
イノレット®N注	2001年 3月15日	21300AMY00079000

注2) 旧製法品での製造販売承認年月日及び承認番号

製剤名	製造販売承認年月日	承認番号
イノレット®30R注	2001年3月15日	21300AMY00080000

11. 薬価基準収載年月日

製剤名	薬価基準収載年月日
ノボリン®R注フレックスペン®	2003年7月4日
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®	

製剤名	薬価基準収載年月日
イノレット®R注	2001年 7月 6日
イノレット®30R注	
イノレット®40R注	2003年 7月 4日
イノレット®50R注	
イノレット®N注	2001年 7月 6日

12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

**13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容**

該当しない

**14. 再審査期間**

該当しない

**15. 投薬期間制限医薬品に関する情報**

制限はない

**16. 各種コード**

製剤名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード
ノボリン <sup>®</sup> R注フレックスペン <sup>®</sup>	2492413G8053
ノボリン <sup>®</sup> 30R注フレックスペン <sup>®</sup>	2492413G5054
ノボリン <sup>®</sup> 40R注フレックスペン <sup>®</sup>	2492413G6042
ノボリン <sup>®</sup> 50R注フレックスペン <sup>®</sup>	2492413G7049
ノボリン <sup>®</sup> N注フレックスペン <sup>®</sup>	2492413G1059

製剤名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード
イノレット <sup>®</sup> R注	2492413G8045
イノレット <sup>®</sup> 30R注	2492413G5046
イノレット <sup>®</sup> 40R注	2492413G6034
イノレット <sup>®</sup> 50R注	2492413G7030
イノレット <sup>®</sup> N注	2492413G1040

**17. 保険給付上の注意**

該当しない

## X I . 文献

### 1. 引用文献

- 1) 七里元亮ほか : 医学と薬学, 30(5), 1205, 1993
- 2) 青木矩彦ほか : 基礎と臨床, 24(13), 139, 1990
- 3) 石田俊彦ほか : プラクティス, 8(2), 161, 1991
- 4) ノボ ノルディスク ファーマ(株) : 社内資料
- 5) ノボ ノルディスク ファーマ(株) : 社内資料
- 6) ノボ ノルディスク ファーマ(株) : 社内資料
- 7) ノボ ノルディスク ファーマ(株) : 社内資料
- 8) ノボ ノルディスク ファーマ(株) : 社内資料
- 9) 浦江明憲ほか : 医学と薬学, 30(2), 301, 1993
- 10) ノボ ノルディスク ファーマ(株) : 社内資料
- 11) ノボ ノルディスク ファーマ(株) : 社内資料
- 12) Adnitt, P.I. : Diabetes, 17, 628, 1968
- 13) True, B.L. et al. : Am J Psychiatry, 144, 1220, 1987
- 14) Shrivastava, R.K. et al. : Biol Psychiat, 18, 1509, 1983
- 15) この薬の多剤併用副作用 : 医歯薬出版
- 16) Stockley, I.H.: Drug Interactions, Blackwell Scientific Publications
- 17) Bailey, C.J. et al. : Gen Pharmac, 7, 63, 1976
- 18) Zambrana, J.L. et al. : Am J Cardiol, 80, 836, 1997
- 19) Lee, A.J. et al. : Ann Pharmacother, 31, 727, 1997
- 20) Bertrand, G. et al. : Eur J Pharmacol, 214, 159,1992
- 21) Gachot, B.A. et al. : Lancet, July 30, 280, 1988
- 22) Croxson, M.S. et al. : N Z Medical J, 100, 407, 1987
- 23) Conn, J.W. : N Engl J Med, 273, 1135, 1965
- 24) 医薬品相互作用 : 医薬ジャーナル社
- 25) Karlander, S.G. et al. : J Clin Endocrinol Metab, 68, 780, 1989
- 26) Bratusch-Marrain, P.R. et al. : J Clin Endocrinol Metab, 60, 1063, 1985
- 27) ジョスリン糖尿病学 : 医学書院
- 28) Hurwitz, B.J. et al. : Lancet, August 23, 369, 1975
- 29) Luntz, G.R.W.N. et al. : BMJ, February 7, 296, 1953
- 30) Kotzmann, H. et al. : Eur J Clin Invest, 25, 942, 1995
- 31) Bruce, R. et al. : Clinical Science, 82, 211, 1992
- 32) Britton, H.L. et al. : Drug Intell Clin Pharm, 14, 544, 1980
- 33) Carter, B.L. et al. : Am J Hosp Pharm, 38, 1508, 1981
- 34) Pace, C.S. et al. : Diabetes, 28, 1077, 1979
- 35) Houtsmuller, A.J. : Acta Endocrinol, 39 (suppl 63), 154, 1961
- 36) Lee, P.E. et al. : Diabetes Metabolism (Paris), 25, 347, 1999
- 37) Herings, R.M.C. et al. : Lancet, 345, 1195, 1995

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

(2011年2月現在)

[ノボリン®R注フレックスペン®]

国名	商品名	力価、含量
中国	NOVOLIN® R FLEXPEN®	100 IU/mL、3mL
ドイツ	ACTRAPID® FLEXPEN®	100 IU/mL、3mL

[インレット®R注]

国名	商品名	力価、含量
ドイツ	ACTRAPID® INNOLET®	100 IU/mL、3mL
スペイン	ACTRAPID® INNOLET®	100 IU/mL、3mL

[ノボリン®30R注フレックスペン®]

国名	商品名	力価、含量
中国	NOVOLIN® 30R FLEXPEN®	100 IU/mL、3mL
ドイツ	ACTRAPID® 30 FLEXPEN®	100 IU/mL、3mL

[インレット®30R注]

国名	商品名	力価、含量
オーストラリア	MIXTARD 30/70 INNOLET®	100 IU/mL、3mL
デンマーク	MIXTARD 30 INNOLET®	100 IU/mL、3mL
ドイツ	ACTRAPID® 30 INNOLET®	100 IU/mL、3mL
韓国	MIXTARD 30 HM INNOLET®	100 IU/mL、3mL
イギリス	MIXTARD 30 INNOLET®	100 IU/mL、3mL

[ノボリン®40R注フレックスペン®、インレット®40R注] 該当なし

[ノボリン®50R注フレックスペン®、インレット®50R注] 該当なし

[ノボリン®N注フレックスペン®]

国名	商品名	力価、含量
中国	NOVOLIN® N FLEXPEN®	100 IU/mL、3mL
デンマーク	INSULATARD® FLEXPEN®	100 IU/mL、3mL
フィンランド	PROTAPHANE® FLEXPEN®	100 IU/mL、3mL
フランス	INSULATARD® FLEXPEN®	100 IU/mL、3mL
ドイツ	PROTAPHANE® FLEXPEN®	100 IU/mL、3mL
オランダ	INSULATARD® FLEXPEN®	100 IU/mL、3mL
アイスランド	INSULATARD® FLEXPEN®	100 IU/mL、3mL
ノルウェー	INSULATARD® FLEXPEN®	100 IU/mL、3mL
スウェーデン	INSULATARD® FLEXPEN®	100 IU/mL、3mL
スイス	INSULATARD® FLEXPEN®	100 IU/mL、3mL

[インレット®N注]

国名	商品名	力価、含量
オーストラリア	PROTAPHANE® INNOLET®	100 IU/mL、3mL
デンマーク	INSULATARD® INNOLET®	100 IU/mL、3mL
ドイツ	PROTAPHANE® INNOLET®	100 IU/mL、3mL
アイスランド	INSULATARD® INNOLET®	100 IU/mL、3mL
韓国	INSULATARD® HM INNOLET®	100 IU/mL、3mL
フランス	INSULATARD® INNOLET®	100 IU/mL、3mL

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報

SPC (2011年5月)	4.6 Pregnancy and lactation 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 in utero. Intensified control in the treatment of pregnant women with diabetes is therefore recommended throughout pregnancy and when contemplating pregnancy. Insulin requirements usually fall in the first trimester and subsequently increase during the second and third trimesters. After delivery, insulin requirements return rapidly to pre-pregnancy values. Insulin treatment of the nursing mother presents no risk to the baby. However, the Actraphane dosage may need to be adjusted.
------------------	---

本邦における妊婦への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】抜粋 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 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、授乳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。
--

### (2) 小児等への投与に関する情報

該当資料なし

## XIII. 備考

### その他の関連資料

該当資料なし

注)このインタビューフォームでは、海外臨床試験のHbA1c値はNGSP値、国内臨床試験のHbA1c値はJDS値で表記しています。

注)ペンフィル<sup>®</sup>(販売中止)は、ヒトインスリン(遺伝子組換え)のカートリッジ製剤である。

ノボリン<sup>®</sup>注フレックスペン<sup>®</sup>、インレット<sup>®</sup>製剤及びノボレット<sup>®</sup>製剤(販売中止)はペンフィル<sup>®</sup>が注入器(フレックスペン<sup>®</sup>、インレット<sup>®</sup>、ノボレット<sup>®</sup>)にセットされた製剤である。

ノボリン<sup>®</sup>、Novolin<sup>®</sup>、アクトラピッド ヒューマン<sup>®</sup>、ペンフィル<sup>®</sup>、インレット<sup>®</sup>、フレックスペン<sup>®</sup>、ノボレット<sup>®</sup>、ACTRAPID<sup>®</sup>、PROTAPHANE<sup>®</sup>、INSULATARD<sup>®</sup>、INNOLET<sup>®</sup>、FLEXPEN<sup>®</sup>はNovo Nordisk A/Sの登録商標です。

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