

平成 21 年 7 月 24 日医薬品第一部会審議品目・報告品目

販 売 名 (会 社 名)	製造・輸 入・製販 別	承認・ 一変別	成 分 名 (下線:新有効成分)	備 考	再審査 期間	毒・劇薬
審議品目>						
エリザスカプセル外用400 μ g (日本新薬(株))	製 販 製 販	承 認 承 認	<u>デキサメタゾンシペシ ル酸エステル</u>	アレルギー性鼻炎を効能・効果と する新有効成分含有医薬品	8年	原体、製剤と もに毒薬、劇 薬に該当しな い。 (予定)
イメンドカプセル80mg 同 カプセル125mg 同 カプセルセット (小野薬品工業(株))	製 販 製 販	承 認 承 認	<u>アプレピタント</u>	抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等) 投与に伴う消化器症状(悪心、嘔 吐)(遅発期を含む)を効能・効 果とする新有効成分含有医薬品	8年	原体、製剤と もに毒薬、劇 薬に該当しな い。 (予定)
パキシル錠10mg 同 錠20mg (グラクソ・スミスクライン(株))	製 販 製 販	一 変 一 変	<u>パロキセチン塩酸塩水 和物</u>	社会不安障害の効能・効果を追加 とする新効能・新用量医薬品	4年	原体:毒薬 製剤:劇薬 (指定済み)
オベスケアカプセル10mg 同 カプセル15mg (エーザイ(株))	製 販 製 販	承 認 承 認	<u>シブトラミン塩酸塩水 和物</u>	BMIが25kg/m ² 以上で内臓 脂肪蓄積を伴い、2型糖尿病及び 脂質代謝異常を有する肥満症にお ける体重管理(ただし、食事療法・ 運動療法を行っている患者で十分 な効果が得られない場合に限る) を効能・効果とする新有効成分含 有医薬品	8年	原体:劇薬 製剤:劇薬 (予定)
ジャヌビア錠25mg 同 錠50mg 同 錠100mg (萬有製薬(株))	製 販 製 販	承 認 承 認	<u>シタグリブチンリン酸 塩水和物</u>	2型糖尿病 (ただし、①~④のいずれかの治 療で十分な効果が得られない場合 に限る)を効能・効果とする新有 効成分含有医薬品	8年	原体、製剤と もに毒薬、劇 薬に該当しな い。 (予定)
グラクティブ錠25mg 同 錠50mg 同 錠100mg (小野薬品工業(株))	製 販 製 販	承 認 承 認		①食事療法、運動療法のみ ②食事療法、運動療法に加えてス ルホニルウレア剤を使用 ③食事療法、運動療法に加えてチ アゾリジン系薬剤を使用 ④食事療法、運動療法に加えてピ グアナイド系薬剤を使用		
報告品目>						
ディスコビスク1.0眼粘弾剤 (日本アルコン(株))	製 販	承 認	ヒアルロン酸ナトリウ ム及びコンドロイチン 硫酸エステルナトリウ ム	水晶体再建術の手術補助を効能・ 効果とする新剤型医薬品	—	原体、製剤と もに毒薬、劇 薬に該当しな い。 (済み)
ノボラピッド70ミックス注 ペンフィル 同 70ミックス注 フレックスペン (ノボ ノルディスク ファーマ(株))	製 販 製 販	承 認 承 認	インスリン アスパル ト(遺伝子組換え)	インスリン療法が適応となる糖尿 病を効能・効果とする新用量医薬 品	残 余 期 間 (平成21 年10月 1日ま で)	原体:劇薬 製剤:劇薬 (予定)
ヒューマログミックス50注カート 同 ミックス50注キット 同 ミックス50注ミリオペン (日本イーライリリー(株))	製 販 製 販	一 変 一 変 一 変	インスリン リスプロ (遺伝子組換え)	インスリン療法が適応となる糖尿 病を効能・効果とする新用量医薬 品	—	原体:劇薬 製剤:劇薬 (指定済み)

(新聞発表用)

1	販売名	ディスコビスク 1.0 眼粘弾剤
2	一般名	ヒアルロン酸ナトリウム及びコンドロイチン硫酸エステルナトリウム
3	申請者名	日本アルコン株式会社
4	成分・含量	1 製剤 (1mL) 中にヒアルロン酸ナトリウム 16.5mg 及びコンドロイチン硫酸エステルナトリウム 40mg を含有
5	用法・用量	通常、白内障摘出時には 0.1~0.4mL、眼内レンズ挿入時には 0.1~0.4mL を前房内に注入する。また、必要に応じて眼内レンズコーティングに約 0.1mL 使用する。
6	効能・効果	水晶体再建術の手術補助

日本標準商品分類番号
871319

貯法	遮光して、凍結を避け、冷所（2～8℃）で保存 「取扱上の注意」の項参照
使用期限	外箱及びラベルに表示（3年）

眼科手術補助剤
ディスコビスク®1.0 眼粘弾剤
(ヒアルロン酸ナトリウム/コンドロイチン硫酸エステルナトリウム)

承認番号	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
薬価基準収載年月	20XX年XX月
販売開始年月	20XX年XX月

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

本剤の成分又は蛋白系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	ディスコビスク®1.0 眼粘弾剤
有効成分の名称	ヒアルロン酸ナトリウム コンドロイチン硫酸エステルナトリウム
1mL 中含量	ヒアルロン酸ナトリウム 16.5mg コンドロイチン硫酸エステルナトリウム 40mg
添加物	リン酸二水素ナトリウム水和物、 無水リン酸一水素ナトリウム、等張化剤、pH調整剤 2成分
pH	6.8～7.6
粘度	50000～110000 mPa・s (25℃、せん断速度 1s ⁻¹)
浸透圧比	0.93～1.15 (生理食塩液に対する比)
色調・性状	無色澄明の粘稠な液

【効能又は効果】

水晶体再建術の手術補助

【用法及び用量】

通常、白内障摘出時には0.1～0.4mL、眼内レンズ挿入時には0.1～0.4mLを前房内に注入する。また、必要に応じて眼内レンズコーティングに約0.1mL使用する。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用にあたっては、必ず添付のカニューレを使用し、カニューレが完全にシリンジに装着したことを確認してから使用すること。装着が完全でないと、使用中にカニューレが外れ重篤な事故が生ずる可能性がある。
- (2) 注意深く、ゆっくりと注入すること。
- (3) 過量に注入しないこと（術後の眼圧上昇の原因となる可能性がある）。

- (4) 超音波乳化吸引術を行う前に吸引灌流を行い、水晶体と本剤との間に灌流液で満たした空間を作ること（空間が不十分なまま超音波乳化吸引術を行うとチップの閉塞により、灌流不全となり角膜熱傷を起こすことがある）。
- (5) 特に手術直後は、注意深く眼圧を観察すること。もし眼圧上昇があらわれた場合は適切な処置を行うこと。
- (6) 手術後、吸引灌流し、挿入したレンズの後方や前房隅角等眼内すべてから本剤を完全に除去すること（眼圧上昇を起こすことがある）。

2. 副作用

承認時までの国内で実施した臨床試験で、総症例（日本人）188例中、副作用発現は11例11件（5.9%）であり、いずれも術後5時間目の眼圧上昇であった。

(1) その他の副作用

眼圧上昇があらわれることがある。このような場合には、眼圧下降薬を投与する等、適切な処置をとること。

	頻度	5%以上
種類		
眼		眼圧上昇

(2) その他の副作用（類薬）

類薬で、角膜浮腫、近視、虹彩炎、角膜熱傷、炎症反応、嚢胞様黄斑浮腫、角膜混濁、前房出血、虹彩新生血管、虹彩後癒着、結膜癒着不全、散瞳、水晶体混濁、浅前房、疼痛、霧視、かゆみ、嘔気・嘔吐、眼内レンズ表面の混濁があらわれたとの報告がある。

3. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

4. 適用上の注意

(1) 投与経路

本剤は眼科用剤として、用法・用量にしたがって投与し、血管内へは投与しないこと。

(2) 使用時

- 1) ガラス容器が損傷している場合は使用しない。
- 2) 澄明な製剤のみを使用する。
- 3) 本剤は冷所に保存するので、使用に先立って室温に30分以上保つことが望ましい。
- 4) 本剤の使用にあたっては、気泡の混入を防ぐため使用方法に十分留意すること。
- 5) 術後は本剤を十分に除去すること。

(3) 開封後

本剤の開封後の使用は1回限りとし、残液はカニューレ及び容器とともに廃棄し、再使用しないこと。

【薬物動態】

(参考)

白色ウサギに本剤を50 μL 前房内単回投与したところ、ヒアルロン酸ナトリウム及びコンドロイチン硫酸エステルナトリウムの房水中濃度(平均値±標準偏差)は30分後にそれぞれ最高濃度4560±631 μg/mL及び8930±1400 μg/mLに達し、それぞれ半減期1.8時間及び1.7時間で消失した¹⁾。

【臨床成績】

国内6施設で実施した超音波乳化吸引法による白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術のヒアルロン酸ナトリウム2.3%製剤(ヒーロンV[®])を対照とした無作為割付非盲検比較試験323例において、術後5時間又は24時間の眼圧が30mmHg以上の症例発現率は、本剤群7.2%(11/152例)、対照薬群8.6%(14/162)であり、術後90日の角膜内皮細胞減少率(平均値±標準偏差)は、本剤群1.8±8.7%、対照薬群3.8±8.3%であり、対照薬との非劣性が検証された²⁾。

【薬効薬理】

角膜内皮保護効果

本剤をウサギに前房内投与し、超音波乳化吸引術を異なる流量(20、40及び60mL/min)で行い、それぞれの場合の前房内に残留した厚みを検討した試験において、本剤はいずれの流量においても前房内に良く残留し、良好な角膜内皮保護効果があることが示唆された³⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

1. ヒアルロン酸ナトリウム

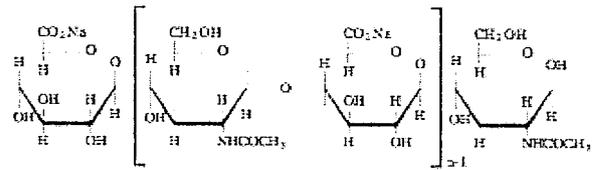
一般名：ヒアルロン酸ナトリウム (sodium hyaluronate)

分子式：(C₁₄H₂₀NNaO₁₁)_n

分子量：平均分子量 160～180万

性状：ヒアルロン酸ナトリウムは、白色の粉末又は繊維状の凝集体で、わずかに特異なにおいがある。

構造式：ヒアルロン酸ナトリウムの一次構造式



2. コンドロイチン硫酸エステルナトリウム

一般名：コンドロイチン硫酸エステルナトリウム

(sodium chondroitin sulfate)

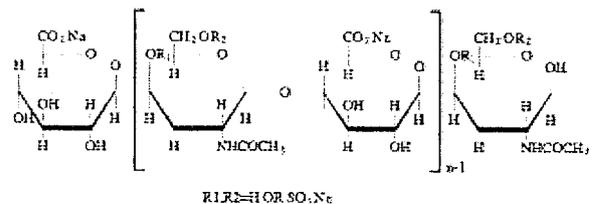
分子式：(C₁₄H₁₉NNa₂O₁₄S)_n

分子量：平均分子量 20,000～24,000

性状：コンドロイチン硫酸エステルナトリウムは、白色～微黄褐色の粉末で、においはないか、又はわずかに特異なにおい及び味がある。

水に溶けやすく、エタノール(95)、アセトン又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。吸湿性である。

構造式：コンドロイチン硫酸エステルナトリウムの一次構造式



【取扱い上の注意】

本剤への気泡の混入を防ぐため、包装の表示に従って保存すること。

【包装】

医薬品注入器入り

1.0mL × 1筒

(専用ディスプレイカニューレ 27G 入り)

【主要文献】

- 1) 日本アルコン社内資料：白色ウサギにおける単回前房内投与後のヒアルロン酸ナトリウム及びコンドロイチン硫酸エステルナトリウムの房水内からの消失
- 2) 日本アルコン社内資料：日本人患者を対象とした第Ⅲ相比較臨床試験
- 3) Petroll, WM, et al., J Cataract Refract Surg, 31: 2363-68, 2005

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

日本アルコン株式会社 メディカル統括部 学術情報部

〒107-0052 東京都港区赤坂 2-17-7

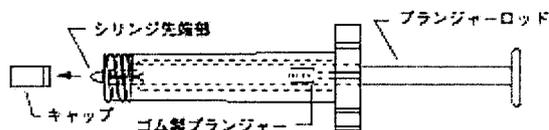
電話 03(3588)3221

FAX 03(3588)3229

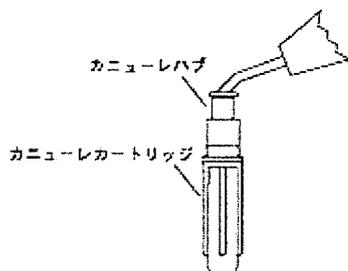
受付時間 9:00～17:30 (土、日、祝日、社休日を除く)

【ディスクビスクの使用法】

1. 無菌的操作でプリスターパックからふたをはがす。
2. シリンジ先端部についているキャップをはずす。(キャップはきつくしまっている。



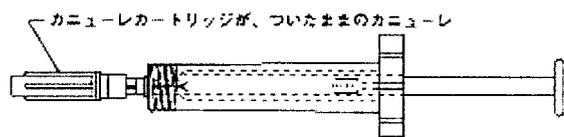
3. カニューレハブに本剤又は眼灌流液を注入し、カニューレハブ上端までいっぱい充填する。



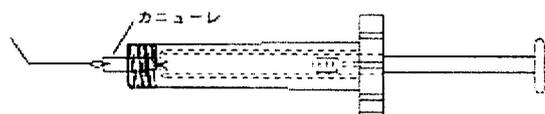
4. シリンジ筒を片手で持ち、もう一方の手でプランジャーロッドを押しながらシリンジ先端部から空気を抜く。本剤がシリンジ先端部から漏れないように注意すること。
5. カニューレカートリッジをねじりながらカニューレをシリンジ筒に装着する。その際、カニューレがしっかりと固定されるまでねじりこむ。

なお、添付のカニューレのみを使用すること。

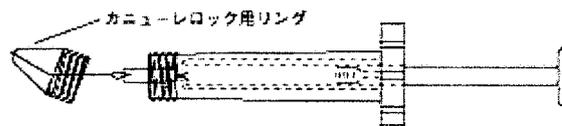
6. カニューレとシリンジ筒の接続部分が完全に装着されていることを目で見確認する。



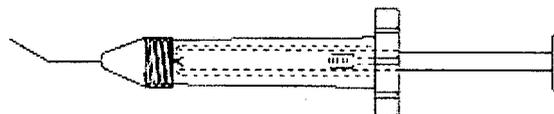
7. カニューレからカニューレカートリッジをまっすぐに抜く。カートリッジを抜く際にカニューレをひねったり、ねじって緩めたりしないよう注意する。



8. シリンジを縦にしてカニューレロック用リングの穴にカニューレの針を通す。



9. カニューレロック用リングを右回り(時計回り)に回してシリンジにしっかり固定する。



10. 空気を完全に取り除くために、シリンジを片手で持ち、もう一方の手で本剤が先端から出てくるまでプランジャーロッドをゆっくと押す。

Alcon
JAPAN
©20XX Alcon, Inc.

製造販売元(輸入元)
日本アルコン株式会社
東京都港区赤坂 2-17-7

DCV YY.MMI-1-1X

様式 7

(報道発表用)

1	販 売 名	ノボラピッド 70 ミックス注 ペンフィル ノボラピッド 70 ミックス注 フレックスペン
2	一 般 名	インスリン アスパルト (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 カートリッジまたは 1 筒 (3 mL) 中インスリン アスパルト (遺伝子組換え) 300 単位含有
5	用 法 ・ 用 量	ノボラピッド 70 ミックス注 ペンフィル 本剤は、超速効型インスリンアナログと中間型インスリンアナログを 7:3 の割合で含有する混合製剤である。 通常、成人では、初期は 1 回 2~20 単位を 1 日 3 回毎食直前に、専用のインスリン注入器を用いて皮下注射する。投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常 1 日 4~100 単位である。 ノボラピッド 70 ミックス注 フレックスペン 本剤は、超速効型インスリンアナログと中間型インスリンアナログを 7:3 の割合で含有する混合製剤である。 通常、成人では、初期は 1 回 2~20 単位を 1 日 3 回毎食直前に皮下注射する。投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常 1 日 4~100 単位である。
6	効 能 ・ 効 果	インスリン療法が適応となる糖尿病

Draft 2009/07/08

(案)

日本標準商品分類番号	872492
------------	--------

劇薬
指定医薬品
処方せん医薬品¹⁾

ノボラピッド[®]70 ミックス注 ペンフィル[®]

NovoRapid[®] 70 Mix Penfill[®]

二相性プロタミン結晶性インスリンアナログ水性懸濁注射液

承認番号	
薬価収載	
販売開始	

貯法：凍結を避け、2～8℃に遮光して保存する。
使用期限：製造後24ヵ月(外箱及びカートリッジに表示の使用期限内に使用すること)
注) 注意一医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 低血糖症状を呈している患者
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(3) 糖尿病性昏睡、急性感染症、手術等緊急の場合は、本剤のみで処置することは適当でなく、速効型ヒトインスリン製剤を使用すること。

【組成・性状】

1カートリッジ中

容量		3 mL
インスリン アスパルト (遺伝子組換え) (溶解インスリン アスパルト： プロタミン結晶性インスリン アスパルト)		300 単位 ^{注1)} (7:3)
添加物	酸化亜鉛	58.8 μg ^{注2)}
	フェノール	4.50 mg
	m-クレゾール	5.16 mg
	濃グリセリン	48.0 mg
	プロタミン硫酸塩	0.41 mg
	リン酸水素二ナトリウム二水和物	3.75 mg
	塩化ナトリウム	3.51 mg
	塩酸	適量
水酸化ナトリウム		適量
識別 (カラー帯の色)		ベージュ
剤形・性状	水性懸濁注射液 本品は穏やかに振り混ぜると、白色の均一な懸濁液となり、凝集物や塊を認めない。放置するとき、綿状の浮遊物を認めることがある。鏡検するとき、この懸濁物のほとんどは長方形の結晶で、その長さは1～20 μm、幅は3 μm以下である。	
	pH	7.10～7.44
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)		0.8～1.1

注1) 1単位は6 nmolに相当。本剤の単位はインスリン アスパルト単位であるが、インスリン アスパルト1単位は、ヒトインスリン (遺伝子組換え) の1国際単位と同等である。
注2) 亜鉛含量として

【効能・効果】

インスリン療法が適応となる糖尿病

(効能・効果に関連する使用上の注意)

糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。

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

【用法・用量】

本剤は、超速効型インスリンアナログと中間型インスリンアナログを7:3の割合で含有する混合製剤である。

通常、成人では、初期は1回2～20単位を1日3回毎食直前に、専用のインスリン注射器を用いて皮下注射する。投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1日4～100単位である。

(用法・用量に関連する使用上の注意)

- (1) 本剤は、ヒト二相性イソフェンインスリン水性懸濁注射液より作用発現が速いため、食直前に投与すること (【薬物動態】の項参照)。
- (2) 適用にあたっては本剤の作用時間、1 mL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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) インスリン需要の変動が激しい患者
 - 1) 手術、外傷、感染症等の患者
 - 2) 妊婦 (「6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照)
 - (2) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態
 - 1) 重篤な肝又は腎機能障害
 - 2) 下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 3) 下痢、嘔吐、軽症胃アトニー等の胃腸障害
 - 4) 飢餓状態、不規則な食事摂取
 - 5) 激しい筋肉運動
 - 6) 過度のアルコール摂取者
 - 7) 高齢者 (「5. 高齢者への投与」の項参照)
 - 8) 「3. 相互作用」の(1)、(3)に示す薬剤との併用
 - (3) 低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者 (高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等)
2. 重要な基本的注意
 - (1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。
 - (2) 急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行ったうえで適用を考慮すること。
 - (3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態に続くことと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰 (中枢神経系の不可逆的障害、死亡等) をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること (「4. 副作用」の項参照)。
 - (4) インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。高血糖が無処置の状態に続くことと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渴、頻尿、脱水、食欲減退、呼気のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるため、適切な処置を行うこと。
 - (5) 食物の吸収の遅延が予測される疾患のある患者や薬物療法中の患者への適用に際しては、本剤の作用発現が速いことを考慮すること。
 - (6) 肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合はインスリン製剤を変更するなど適切な処置を行うこと。
 - (7) 激的な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害 (主として有痛性) があらわれることがあるので注意すること。
 - (8) 他のインスリン製剤から本剤への変更により、インスリン用量の変更が必要になる可能性がある。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヵ月間必要になることがある。
3. 相互作用

【併用注意】 併用に注意すること

 - (1) 血糖降下作用を増強する薬剤

3. 相互作用

【併用注意】併用に注意すること

(1) 血糖降下作用を増強する薬剤

1) 臨床症状

血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある（「4. 副作用」の項参照）。

2) 措置方法

併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること（「4. 副作用」の項参照）。

3) 薬剤名等・機序

薬剤名等	機序
ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩 ブホルミン塩酸塩	糖新生抑制、腸管からの糖吸収抑制、末梢組織の糖利用の促進等による血糖降下作用を有する。
スルホニルウレア系薬剤 トルブタミド	インスリン分泌促進作用による血糖降下作用を有する。
スルホニルアミド系薬剤 グリブゾール	
速効型インスリン分泌促進剤 ナテグリニド等	
α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース等	腸管からの糖吸収を遅延させ、食後の血糖上昇を抑制する。
インスリン抵抗性改善剤 ピオグリタゾン	インスリン抵抗性を改善することにより、本剤の作用を増強する。
モノアミン酸化酵素 (MAO)阻害剤	インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチン塩酸塩等	機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド	糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物	インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ビンドロール	アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遅延させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	機序不明
クロラムフェニコール	機序不明
グアナチジン硫酸塩	インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
ベザフィブラート	インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
サルファ剤	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、空腹状態の遅延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ビルメノール塩酸塩水和物	インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。

(2) 血糖降下作用を減弱する薬剤

1) 臨床症状

血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある（「2. 重要な基本的注意」の項参照）。

2) 措置方法

併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。

3) 薬剤名等・機序

薬剤名等	機序
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド シクロペンチアジド	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾン トリアムシノロン	糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。

ACTH テトラコサチド酢酸塩	副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
アドレナリン	糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン	糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシンナトリウム水和物 乾燥甲状腺	糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
成長ホルモン ソマトロピン	抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン	末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬	
ニコチン酸	末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン	代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
フェニルプロパノールアミン	交感神経を刺激し、糖新生促進、糖利用抑制、インスリン分泌抑制等による血糖上昇作用を有する。
イソニアジド	炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。
ダナゾール	インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
フェニトイン	インスリン分泌抑制作用を有する。

(3) 血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤

1) 臨床症状

血糖降下作用の増強による低血糖症状（「4. 副作用」の項参照）、又は減弱による高血糖症状（「2. 重要な基本的注意」の項参照）があらわれることがある。

2) 措置方法

併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること（「4. 副作用」の項参照）。

3) 薬剤名等・機序

薬剤名等	機序
蛋白同化ステロイド メスタノロン	機序不明
オクトレオチド	インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。

4. 副作用

国内で実施した臨床試験において、総症例 164 例中、本剤との関連性が疑われる副作用（臨床検査値異常及び重篤な低血糖を含む）が 24 例 27 件（発現症例率 14.6%）認められた。このうち主なものは糖尿病性網膜症で、10 例 10 件（発現症例率 6.1%）であったが、発現頻度に対照群と大きな違いはなかった。

また、低血糖は 141 例 1,448 件（発現症例率 86.0%）認められたが、そのうち 1 件が重篤な副作用として報告された。

(1) 重篤な副作用

1) 低血糖（脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害（意識混濁、昏睡）等）があらわれることがある。

なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、β-遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合では、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。

低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、経過観察を継続して行うことが必要である。

- 2) アナフィラキシーショック（頻度不明）（呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹等）、血管神経性浮腫（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、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。

(2) その他の副作用

	副作用発現頻度	
	頻度不明	0.1~5%未満
過敏症	アレルギー、蕁麻疹、そう痒感、血圧降下	発疹
肝臓		肝機能障害
消化器	食欲不振、嘔吐	嘔気、腹痛
神経系	治療後神経障害(主に有痛性)	
眼	屈折異常	糖尿病性網膜症の顕在化又は増悪、白内障
注射部位	疼痛、発赤、腫脹、硬結、発疹	そう痒感、リポディストロフィー(皮下脂肪の萎縮・肥厚等)
呼吸器系		呼吸困難
血液		血小板減少
その他	発熱、浮腫	体重増加、倦怠感、めまい、空腹感、多汗、振戦、頭痛

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、低血糖が起こりやすいので、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。

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるよう指導すること。

7. 小児等への投与

本剤の小児に対する安全性は確立していない。成長及び活動性に応じてインスリンの需要量が変化するので、定期的に検査を行うなどして投与すること。

8. 過量投与

(1) 徴候・症状

低血糖が起こることがある（「2. 重要な基本的注意」の項(3)及び「4. 副作用」の項参照）。

(2) 処置

低血糖の起こる時間はインスリンの種類、量等により異なるため、低血糖が発現しやすい時間帯に特に経過を観察し、適切な処置を行うこと（「4. 副作用」の項参照）。

9. 適用上の注意

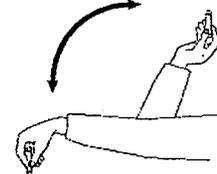
(1) 投与時

- 1) 本剤は懸濁製剤であるので、次の手順で十分に混和し均一にした後、使用すること。
 - 新しいインスリンカートリッジを使用する場合は、専用のインスリンペン型注入器に取り付ける前に、カートリッジを室温に戻し、図1のようにカートリッジを手のひらにはさんで往復10回以上水平に転がす。次に図2のようにカートリッジ内のガラス球が両端まで上下するように、往復10回以上振ること。液が均一に白く濁るまで、上記の懸濁操作を繰り返し行うこと。
 - 2回目以降は、カートリッジを取り付けた専用のインスリンペン型注入器を、投与前ごとに図2のように、カートリッジ内のガラス球が両端まで上下するように、往復10回以上液が均一に白く濁るまで振ること。上記操作で不十分な場合は、図1と図2の懸濁操作を繰り返し行うこと。

図1



図2



- 2) 本剤は専用のインスリンペン型注入器、また、JIS 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。

(2) 保存時

使用中は冷蔵庫に入れず、室温に保管し、4週間以内に使用すること。

(3) 投与経路

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

(4) 投与部位

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

(5) その他

- 1) 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) 本剤の使用にあたっては、必ず専用のインスリンペン型注入器の使用説明書を読むこと。
- 3) 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。このような場合は使用しないこと。
- 4) 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。
- 5) 1本のインスリンカートリッジを複数の患者に使用しないこと。

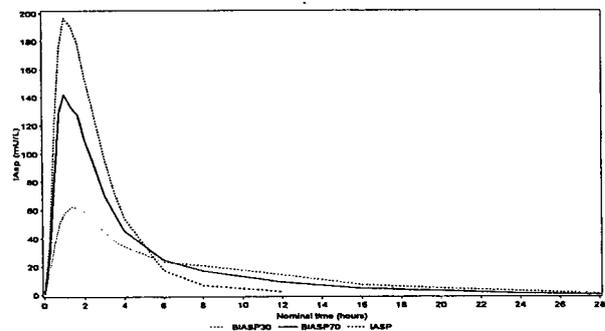
10. その他の注意

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

【薬物動態】

1型糖尿病患者を対象とした海外臨床薬理試験²⁾

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



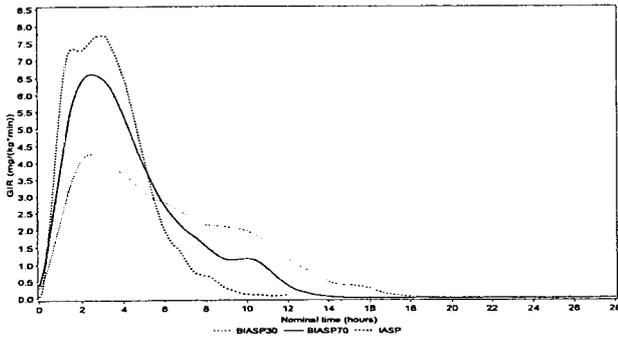
C_{max}及びAUC_{0-2h}は速効型画分の割合の増加に伴い高値を示した。いずれの製剤でもt_{max}の中央値は80分であり、速効型画分の割合に関わらず同様であった。

外因性血中インスリン濃度の薬物動態パラメータ

	N	C _{max} (mU/L)	t _{max} (min)	AUC _{0-28h} (mU·h/L)
ノボラピッド 30 ミックス注	31	67±30	80 (45-210)*	440±240
ノボラピッド 70 ミックス注	31	152±71	80 (45-120)*	569±224
ノボラピッド注	31	212±107	80 (30-150)*	610±216

平均±標準偏差 * 中央値 (最小値-最大値)

本治験における薬力学的作用の結果は、薬物動態の結果を反映したものであった。主要評価項目であるAUC_{GIR,0-2h}は、速効型画分の割合の増加に伴い高値を示した。また、t_{max,GIR}の中央値は約160分であり、速効型画分の割合に関わらず同様であった。



薬力学的パラメータ

	N	AUC _{GIR,0-2h} (mg/kg)	t _{max,GIR} (min)	AUC _{GIR,0-28h} (mg/kg)
ノボラピッド 30 ミックス注	31	281±132	157 (105-311)*	2046±778
ノボラピッド 70 ミックス注	31	476±178	164 (105-357)*	2218±481
ノボラピッド注	31	578±195	159 (58-252)*	2152±583

平均±標準偏差 * 中央値 (最小値-最大値)

【臨床成績】

国内試験³⁾

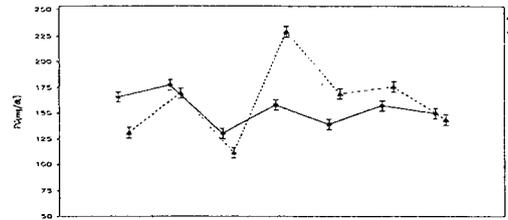
日本人2型糖尿病患者289例(ノボラピッド70ミックス注群145例、ノボラピッド30ミックス注群144例)を対象とし、28週投与試験を行った。本剤は1日3回毎食直前投与、ノボラピッド30ミックス注は1日2回朝食及び夕食直前投与とした。前治療で用いられていたインスリン製剤の投与量を3回または2回に分割して投与を開始した。主要評価項目である投与後16週のHbA_{1c}を両群で比較した結果、本剤1日3回投与のノボラピッド30ミックス注1日2回投与に対する非劣性が示された。さらに、血糖値に関する各評価項目の結果から、本剤の1日3回投与では食後の血糖上昇に対する抑制効果が高く、各食後の血糖値を良好に抑えることが示された。投与後16週の時点で朝食前血糖値を参考に、本剤群の夕食前投与製剤をノボラピッド30ミックス注に変更可能とした。

HbA_{1c}及び投与量

	開始時	16週(LOCF)	28週(LOCF)
HbA_{1c}(%)			
ノボラピッド 70 ミックス注 (N=144)	8.50±0.72	7.22±0.71	7.18±0.71 ^注
ノボラピッド 30 ミックス注 (N=143)	8.47±0.77	7.56±0.75	7.48±0.78
投与量(単位/日)			
ノボラピッド 70 ミックス注 (N=144)	29.0±12.5	45.8±18.5	46.8±19.7
ノボラピッド 30 ミックス注 (N=144)	26.5±10.5	37.8±16.7	38.1±17.9

平均±標準偏差

注：投与後16週の朝食前血糖値が130mg/dLを超過していた場合、担当医師の判断により夕食前投与製剤の変更を行った。その結果、投与後28週のHbA_{1c}は、変更しなかった群(N=48)において7.11%、変更した群(N=96)において7.22%であった。



朝食前 朝食後 昼食前 昼食後 夕食前 夕食後 就寝前

(Mean±SE)

投与後16週の1日7点血糖測定値プロファイル

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の頻度は両投与群で同様であった(ノボラピッド70ミックス注16.7%、ノボラピッド30ミックス注13.9%)。このうち最も高頻度で報告されたものは原疾患に起因する糖尿病性網膜症であった。本剤群で投与量が多かったが、低血糖の発現が増加することはなく、発現頻度について両投与群で大きな違いはみられなかった(ノボラピッド70ミックス注90.3%、ノボラピッド30ミックス注88.2%)。夜間低血糖の発現リスクは本剤群で低かった(相対リスク ノボラピッド70ミックス注/ノボラピッド30ミックス注=0.38)。

【薬効薬理】

1. 血糖降下作用

正常ブタに皮下投与したとき、速やかに血糖降下作用を発現し、血糖降下作用を持続することが示された。

2. 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、二量体形成を阻害する性質を有する。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が、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⁴⁾⁵⁾⁶⁾、インスリンで認められる次の作用により短時間で血糖降下作用を発現する。

- (1) 筋肉・脂肪組織における糖の取込み促進
- (2) 肝臓における糖新生の抑制
- (3) 肝臓・筋肉におけるグリコーゲン合成の促進
- (4) 肝臓における解糖系の促進
- (5) 脂肪組織における脂肪合成促進

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

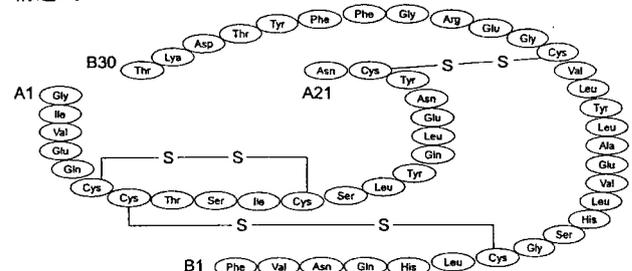
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：インスリン アスパルト (遺伝子組換え) [命名法：JAN]
insulin aspart (genetical recombination) [命名法：JAN]

分子式：C₂₅₆H₃₈₁N₆₅O₇₉S₆

分子量：5825.54

構造式：



性状：白色の粉末である。

【包装】

1カートリッジ 3mL(100単位/mL)：2本、5本

【主要文献】

- 1) Herings, R.M.C.et al.: Lancet, 345, 1195 (1995)
- 2) Diabetes Technol Ther 2008;10(6):479-85
- 3) ノボラピッド 70 ミックス注の第3 相臨床試験報告書
(BIAsp-1598 社内資料)
- 4) Drejer,K.et al.: Diabetes, 40, 1488 (1991)
- 5) Drejer,K.: Diabetes Metab Rev, 8, 259 (1992)
- 6) Hansen, B.F.et al.: Biochem J, 315, 271 (1996)

【文献請求先及び問い合わせ先】

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室
〒100-0005 東京都千代田区丸の内 2-1-1
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

ノボラピッド[®]、NovoRapid[®]、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。

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