

平成 21 年 8 月 28 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>						
1 シムビコートタービュヘイラー30吸入 同 タービュヘイラー60吸入 (アストラゼネカ(株))	製 販 製 販	承 認 承 認	ブデソニド・ホルモテロ ールフマル酸塩水和物	気管支喘息(吸入ステロイド剤及 び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の 併用が必要な場合)を効能・効果 とする新医療用配合剤	6年	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬又 は毒薬に該当 しない (予定)
2 フェロン注射用600万 (東レ(株))	製 販	一 変	インターフェロン ベ ータ	C型慢性肝炎におけるウイルス血 症の改善の効能について、リバビ リンとの併用療法の効能・効果を 追加とする新効能・新用量医薬品	4年	原体:劇薬 製剤:劇薬 (指定済み)
レベトールカプセル200mg (シュering・プラウ(株))	製 販	一 変	リバビリン	C型慢性肝炎におけるウイルス血 症の改善の効能について、インタ ーフェロン ベータとの併用療法 の効能・効果を追加とする新効 能・新用量医薬品	4年	原体:劇薬 製剤:劇薬 (指定済み)
3 ベイスン錠0.2 同 OD錠0.2 (武田薬品工業(株))	製 販 製 販	一 変 一 変	ボグリボース	耐糖能異常における2型糖尿病の 発症抑制(ただし、食事療法・運 動療法を十分に行っても改善され ない場合に限る)の効能・効果を 追加とする新効能・新用量医薬品	4年	原体、製剤と もに毒薬、劇 薬に該当しな い (済み)
4 アサコール錠400mg (ゼリア新薬工業(株))	製 販	承 認	メサラジン	潰瘍性大腸炎(重症を除く)を効 能・効果とする新剤型・新用量医 薬品	4年	原体、製剤と もに毒薬、劇 薬に該当しな い (予定)
5 アドシルカ錠20mg (日本イーライリリー(株))	製 販	承 認	タダラフィル	肺動脈性肺高血圧症を効能・効果 とする新効能・新用量医薬品	残 余 期 間 (平成27 年7月30 日まで)	原体:劇薬 製剤:劇薬又 は毒薬に該当 しない (予定)
6 プログラフカプセル0.5mg 同 カプセル1mg 同 顆粒0.2mg 同 顆粒1mg (アステラス製薬(株))	製 販 製 販 製 販 製 販	一 変 一 変 一 変 一 変	タクロリムス水和物	重症筋無力症に関する効能・効果 を変更(「胸腺摘出後の治療にお いて、ステロイド剤の投与が効果 不十分、又は副作用により困難な 場合」との限定を解除)とする新 効能医薬品 【希少疾病用医薬品】	4年	原体:劇薬 製剤:劇薬 (指定済み)
<報告品目>						
7 ノボラピッド50ミックス注 ペンフィル 同 50ミックス注 フレックスベ 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・剤 型追加に係る医薬品	残 余 期 間 (平成21 年10月 1日まで)	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (予定)

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
8 インジゴカルミン注20mg「第一三共」 (第一三共(株))	製販	一変	インジゴカルミン	乳癌及び悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節の同定を効能・効果とする新投与量・新効能医薬品(インジゴカルミン注20mg「第一三共」及びジアグノグリーン注射用25mgについては新用量医薬品も該当)	—	原体、製剤ともに毒薬、劇薬に該当しない (済み)
ジアグノグリーン注射用25mg (第一三共(株))	製販	一変	インドシアニングリーン	【迅速審査】	—	原体、製剤ともに毒薬、劇薬に該当しない (済み)
スズコロイドTc-99m注調製用キット (日本メジフィジックス(株))	製販	一変	-----		—	原体、製剤ともに毒薬、劇薬に該当しない (済み)
テクネフチン酸キット (富士フィルムRIファーマ(株))	製販	一変	-----		—	原体、製剤ともに毒薬、劇薬に該当しない (済み)

様式 7

(報道発表用)

1	販 売 名	ノボラピッド 50 ミックス注 ペンフィル ノボラピッド 50 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 50 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 5 : 5 の割合で含有する混合製剤である。 通常、成人では、初期は 1 回 4~20 単位を 1 日 2 回、朝食直前と夕食直前に専用のインスリン注入器を用いて皮下注射する。なお、1 日 1 回投与のときは朝食直前に皮下注射する。 投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、維持量は通常 1 日 4~80 単位である。 ノボラピッド 50 ミックス注 フレックスペン 本剤は、超速効型インスリンアナログと中間型インスリンアナログを 5 : 5 の割合で含有する混合製剤である。 通常、成人では、初期は 1 回 4~20 単位を 1 日 2 回、朝食直前と夕食直前に皮下注射する。なお、1 日 1 回投与のときは朝食直前に皮下注射する。 投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、維持量は通常 1 日 4~80 単位である。
6	効 能 ・ 効 果	インスリン療法が適応となる糖尿病

Draft 2009/07/16

(案)

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

製薬
処方せん医薬品⁽¹⁾

ノボラピッド[®] 50 ミックス注 ペンフィル[®]

NovoRapid[®] 50 Mix Penfil[®]

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 ヶ月(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—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

特徴に適する場合に投与すること。

- (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) (5 : 5)
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 mg
	プロタミン硫酸塩	0.69 mg
	リン酸水素ナトリウム二水和物	3.75 mg
	塩化ナトリウム	3.51 mg
	塩酸 水酸化ナトリウム	適量
識別 (カラー帯の色)		ピンク
剤形・性状	水性懸濁注射液 本品は穏やかに振り混ぜるとき、白色の均一な懸濁液となり、凝集物や塊を認めない。放置するとき、綿状の浮遊物を認めることがある。 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 5 : 5 の割合で含有する混合製剤である。
通常、成人では、初期は 1 回 4～20 単位を 1 日 2 回、朝食直前と夕食直前に専用のインスリン注射器を用いて皮下注射する。なお、1 日 1 回投与のときは朝食直前に皮下注射する。
投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、維持量は通常 1 日 4～80 単位である。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤は、ヒト二相性インスリンアナログ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

【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 (【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が続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渴、頻尿、脱水、食欲減退、呼吸のアセトン臭、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) 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。
 - (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ヶ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

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 ビオグリタゾン	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 ノルトリプチリン塩酸塩等	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	脾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 シクロベンチアジド	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。
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 ゾマトロピン	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 54 例中、本剤との関連性が疑われる副作用（臨床検査値異常を含む）が 7 例 9 件（発現症例率 13.0%）認められた。

また、低血糖は 41 例 280 件（発現症例率 75.9%）認められた。

(1) 重大な副作用

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。成長及び活動性に依り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

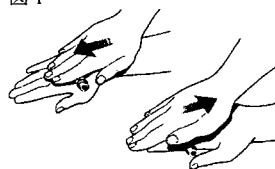
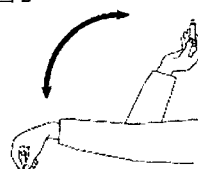


図2



- 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2～3 cm離して注射すること。

(5) その他

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。

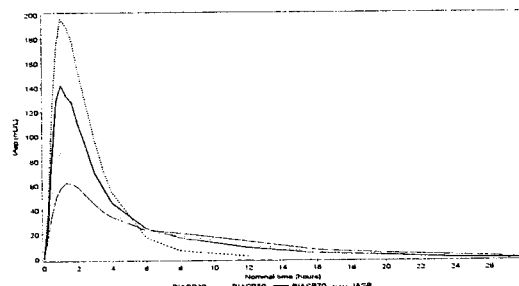
10. その他の注意

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30ミックス注、ノボラピッド50ミックス注、ノボラピッド70ミックス注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）。



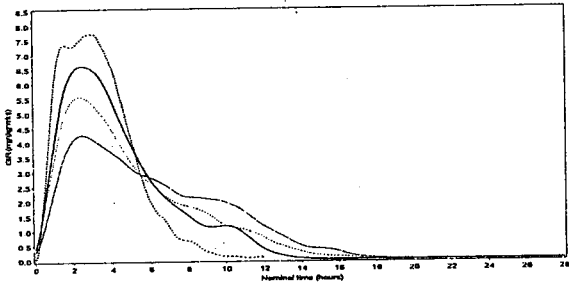
C_{max} 及び AUC_{0-24} は速効型画分の割合の増加に伴い高値を示した。いずれの製剤でも t_{max} の中央値は80分であり、速効型画分の割合に関わらず同様であった。

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 _{0-24h} (mU·h/L)
ノボラビッド 30 ミックス注	31	67±30	80 (45-210)*	440±240
ノボラビッド 50 ミックス注	31	98±29	80 (15-180)*	467±216
ノボラビッド 70 ミックス注	31	152±71	80 (45-120)*	569±224
ノボラビッド注	31	212±107	80 (30-150)*	610±216

平均±標準偏差 * 中央値 (最小値-最大値)

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



薬力学的パラメータ

	N	AUC _{GIR,0-2h} (mg/kg)	t _{max,GIR} (min)	AUC _{GIR,0-24h} (mg/kg)
ノボラビッド 30 ミックス注	31	281±132	157 (105-311)*	2046±778
ノボラビッド 50 ミックス注	31	410±179	149 (83-250)*	2090±762
ノボラビッド 70 ミックス注	31	476±178	164 (105-357)*	2218±481
ノボラビッド注	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 81 例 (ノボラビッド 50 ミックス注群 54 例、ペンフィル 50R 注群 27 例) を対象とし、16 週投与試験を行った。ノボラビッド 50 ミックス注は 1 日 2 回朝食及び夕食直前投与、ペンフィル 50R 注は朝食及び夕食 30 分前投与とした。HbA_{1c} 及び血糖値に関する項目を指標として有効性を検討したところ、両群は同様の血糖コントロールが得られると考えられた。また、朝食後血糖増加量 (朝食後 90 分血糖値-朝食前血糖値) はノボラビッド 50 ミックス注群で小さいと考えられた。

HbA_{1c}、朝食前血糖値、朝食後 90 分血糖値、朝食後血糖増加量及び投与量

		開始時	16 週 (LOCF)
HbA _{1c} (%)	ノボラビッド 50 ミックス注	7.74±0.97 (N=54)	7.41±0.68 (N=54)
	ペンフィル 50R 注	7.99±0.96 (N=26)	7.41±0.76 (N=26)
朝食前血糖値 (mg/dL)	ノボラビッド 50 ミックス注	144.0±36.0 (N=53)	152.8±39.3 (N=53)
	ペンフィル 50R 注	149.0±41.8 (N=26)	149.1±31.1 (N=26)
朝食後 90 分 血糖値 (mg/dL)	ノボラビッド 50 ミックス注	251.7±72.6 (N=53)	221.3±64.9 (N=53)
	ペンフィル 50R 注	247.8±71.1 (N=26)	227.5±61.5 (N=26)
朝食後 血糖増加量 (mg/dL)	ノボラビッド 50 ミックス注	107.6±62.1 (N=53)	68.5±59.8 (N=53)
	ペンフィル 50R 注	98.8±73.1 (N=26)	78.4±75.4 (N=26)

投与量 (単位/日)	ノボラビッド 50 ミックス注	26.9±11.7 (N=54)	30.5±15.0 (N=54)
		ペンフィル 50R 注	25.5±11.8 (N=26)

平均±標準偏差

ノボラビッド 50 ミックス注群で低血糖の発現リスク、特に夜間低血糖での発現リスクが小さいと考えられた (相対リスク ノボラビッド 50 ミックス注/ペンフィル 50R 注=0.36)。

【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⁴⁾。

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⁶⁾⁷⁾、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。

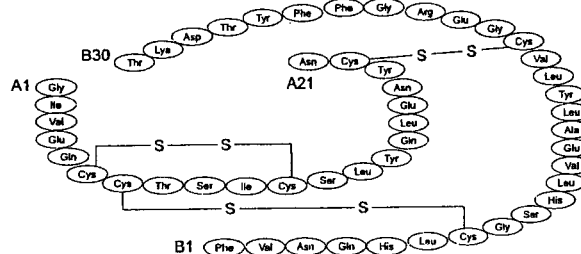
【有効成分に関する理化学的見聞】

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 3 mL (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) ノボラビッド 50 ミックス注の第 3 相臨床試験報告書 (BIAsp-1864 社内資料)
- 4) 正常ブタにおける血糖降下作用 (ヒトインスリン製剤との比較) (社内資料)
- 5) 正常ブタにおける血糖降下作用 (速効型画分の比率との関係) (社内資料)
- 6) Drejer, K. et al.: Diabetes, 40, 1488 (1991)
- 7) Drejer, K.: Diabetes Metab Rev, 8, 259 (1992)
- 8) 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

Draft 2009/07/16

(案)

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

劇薬
処方せん医薬品^(注)

ノボラピッド[®] 50 ミックス注 フレックスペン[®]

NovoRapid[®] 50 Mix FlexPen[®]

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(外箱及び本体に表示の使用期限内に使用すること)

注) 注意—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

特徴に適する場合に投与すること。

- (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 筒中

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) (5 : 5)
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	0.69 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)		ピンク
剤形・性状	水性懸濁注射液 本品は穏やかに振り混ぜるとき、白色の均一な懸濁液となり、凝集物や塊を認めない。放置するとき、綿状の浮遊物を認めることがある。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、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5:5の割合で含有する混合製剤である。

通常、成人では、初期は1回4～20単位を1日2回、朝食直前と夕食直前に皮下注射する。なお、1日1回投与のときは朝食直前に皮下注射する。

投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、維持量は通常1日4～80単位である。

【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、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

【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、運動療法を十分行つ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(「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が続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渴、頻尿、脱水、食欲減退、呼吸のアセトン臭、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) 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。
- (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

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 ノルトリプチリン塩酸塩等	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、空腹状態の遷延、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。
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 ソマトロビン	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 54 例中、本剤との関連性が疑われる副作用（臨床検査値異常を含む）が 7 例 9 件（発現症例率 13.0%）認められた。

また、低血糖は 41 例 280 件（発現症例率 75.9%）認められた。

(1) 重大な副作用

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には、低血糖の初期の自覚症状（冷汗、振戦等）が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないうまま、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、血圧低下	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

本剤は懸濁剤であるので、次の手順で十分に混和し均一にした後、使用すること。

- 新しいフレックスペンを使用する場合は、フレックスペンを室温に戻し、図1のようにフレックスペンを手のひらにはさんで往復10回以上水平に転がす。次に図2のようにインスリンカートリッジ内のガラス球が両端まで上下するように、往復10回以上振ること。液が均一に白く濁るまで、上記の懸濁操作を繰り返すこと。
- 2回目以降は、投与前ごとに図2のように、インスリンカートリッジ内のガラス球が両端まで上下するように、往復10回以上液が均一に白く濁るまで振ること。上記操作で不十分な場合は、図1と図2の懸濁操作を繰り返すこと。

図1

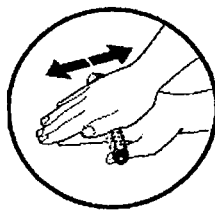
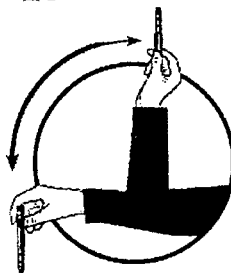


図2



(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2～3 cm離して注射すること。

(5) その他

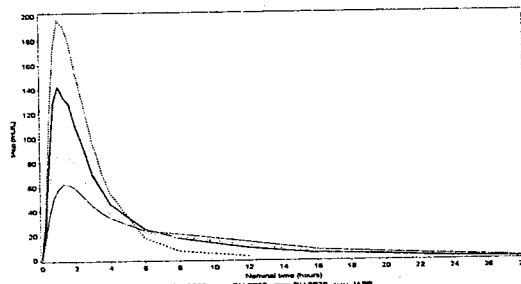
- 1) 本剤の使用にあたっては、必ず添付の使用説明書を読むこと。
 - 2) 本剤は JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて使用すること。
[本剤は A 型専用注射針との適合性の確認をペンニードルで行っている。]
 - 3) 本剤と A 型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。
 - 4) インスリンカートリッジにインスリン製剤を補充してはならない。
 - 5) 十分混和しても、インスリンカートリッジの内壁に付着物が見られたり、液中に塊や薄片が見られることがある。また、使用中に液が変色することがある。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30ミックス注、ノボラピッド50ミックス注、ノボラピッド70ミックス注及びノボラピッド注をグルコースランブ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）。



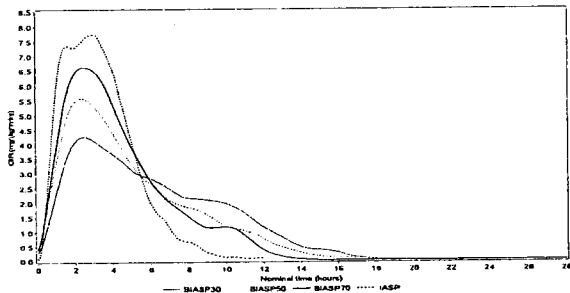
C_{max}及びAUC_{0-2h}は速効型画分の割合の増加に伴い高値を示した。いずれの製剤でもt_{max}の中央値は80分であり、速効型画分の割合に関わらず同様であった。

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)
ノボラビッド 30 ミックス注	31	67±30	80 (45-210)*	440±240
ノボラビッド 50 ミックス注	31	98±29	80 (15-180)*	467±216
ノボラビッド 70 ミックス注	31	152±71	80 (45-120)*	569±224
ノボラビッド注	31	212±107	80 (30-150)*	610±216

平均±標準偏差 * 中央値 (最小値-最大値)

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



薬力学的パラメータ

	N	AUC _{GIR,0-2h} (mg/kg)	t _{max,GIR} (min)	AUC _{GIR,0-28h} (mg/kg)
ノボラビッド 30 ミックス注	31	281±132	157 (105-311)*	2046±778
ノボラビッド 50 ミックス注	31	410±179	149 (83-250)*	2090±762
ノボラビッド 70 ミックス注	31	476±178	164 (105-357)*	2218±481
ノボラビッド注	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81例(ノボラビッド50ミックス注群54例、ペンフィル50R注群27例)を対象とし、16週投与試験を行った。ノボラビッド50ミックス注は1日2回朝食及び夕食直前投与、ペンフィル50R注は朝食及び夕食30分前投与とした。HbA_{1c}及び血糖値に関する項目を指標として有効性を検討したところ、両群は同様の血糖コントロールが得られると考えられた。また、朝食後血糖増加量(朝食後90分血糖値-朝食前血糖値)はノボラビッド50ミックス注群で小さいと考えられた。

HbA_{1c}、朝食前血糖値、朝食後90分血糖値、朝食後血糖増加量及び投与量

HbA _{1c} (%)	開始時		16週 (LOCF)	
	ノボラビッド 50 ミックス注	ペンフィル50R注	ノボラビッド 50 ミックス注	ペンフィル50R注
朝食前血糖値 (mg/dL)	144.0±36.0 (N=53)	149.0±41.8 (N=26)	152.8±39.3 (N=53)	149.1±31.1 (N=26)
朝食後90分 血糖値 (mg/dL)	251.7±72.6 (N=53)	247.8±71.1 (N=26)	221.3±64.9 (N=53)	227.5±61.5 (N=26)
朝食後 血糖増加量 (mg/dL)	107.6±62.1 (N=53)	98.8±73.1 (N=26)	68.5±59.8 (N=53)	78.4±75.4 (N=26)

投与量 (単位/日)	ノボラビッド 50 ミックス注	26.9±11.7 (N=54)	30.5±15.0 (N=54)
	ペンフィル50R注	25.5±11.8 (N=26)	27.6±13.5 (N=26)

平均±標準偏差

ノボラビッド50ミックス注群で低血糖の発現リスク、特に夜間低血糖での発現リスクが小さいと考えられた(相対リスクノボラビッド50ミックス注/ペンフィル50R注=0.36)。

【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⁴⁾。

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⁶⁾⁷⁾⁸⁾、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。

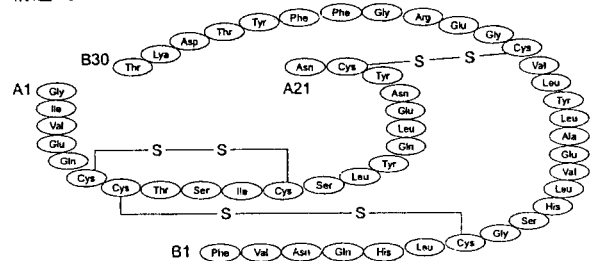
【有効成分に関する理化学的知見】

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筒 3 mL(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) ノボラビッド50ミックス注の第3相臨床試験報告書 (BIAsp-1864 社内資料)
- 4) 正常ブタにおける血糖降下作用 (ヒトインスリン製剤との比較) (社内資料)
- 5) 正常ブタにおける血糖降下作用 (速効型画分の比率との関係) (社内資料)
- 6) Drejer, K. et al.: Diabetes, 40, 1488 (1991)
- 7) Drejer, K.: Diabetes Metab Rev, 8, 259 (1992)
- 8) 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)

novo nordisk

午前9時～午後6時

ノボラピッド®、NovoRapid®、フレックスペン®、FlexPen®、ペンフィル®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