

日本標準商品分類番号	872492
承認番号	22000AMX02125000
薬価収載	2008年12月
販売開始	2001年12月
再審査結果	2010年12月

** 2018年8月改訂(第12版)
* 2013年11月改訂



劇薬
処方箋医薬品^{註)}

ノボラピッド[®]注 100単位/mL

NovoRapid[®] 100 U/mL

超速効型インスリンアナログ注射液



貯 法：凍結を避け、2~8℃に遮光して保存する。
使用期限：外箱及びバイアルに表示の使用期限内に使用すること
注) 注意 - 医師等の処方箋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

【組成・性状】

1 バイアル(10mL)中

インスリン アスパルト(遺伝子組換え)		1000単位 ^{註1)}
添加物	酸化亜鉛	196µg ^{註2)}
	フェノール	15.0mg
	m-クレゾール	17.2mg
	濃グリセリン	160mg
	リン酸水素二ナトリウム二水和物	12.5mg
	塩化ナトリウム	5.8mg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
** 剤形・性状	注射剤 無色澄明の液である。微細な沈殿物をわずかに認めることがある。	
pH	7.20~7.60	

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、甲状腺機能異常等)があることに留意すること。

【用法・用量】

通常、成人では、初期は1回2~20単位を毎食直前に皮下注射するが、持続型インスリン製剤と併用することがある。なお、投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1日4~100単位である。必要に応じ静脈内注射、持続静脈内注入又は筋肉内注射を行う。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤は、速効型ヒトインスリン製剤より作用発現が速いため、食直前に投与すること(【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、その製剤的特徴に適する場合に投与すること。
- (3) 静脈内注射、持続静脈内注入又は筋肉内注射は、医師等の管理下で行うこと。

【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) 血糖降下作用を増強する薬剤との併用(「3. 相互作用」の項参照)
- (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。さらに、本剤の使用にあたっては、器具(針等)の安全な廃棄方法について十分指導すること。
- (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、観察を十分にを行い、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

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 α-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(「4. 副作用」の項参照)。	血糖降下作用が増強される。
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 ピンドロロール		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、低血糖を遷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
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。
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	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)。	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 プレドニゾロン トリアムシノロン	併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
ACTH テトラコサチド酢酸塩		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。

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		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。
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。
蛋白同化ステロイド メスタノロン	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。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
* ソマトスタチン アナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩 ランレオチド酢酸塩		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178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78例573件(発現症例率43.8%)認められた。このうち主なものは低血糖で、61例417件(発現症例率34.3%)であった(承認時)。製造販売後調査において、総症例2030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616例3039件(発現症例率30.3%)認められた。主なものは低血糖症578例(28.5%)、低血糖昏睡23例(1.13%)、低血糖痙攣6例(0.27%)であった(再審査終了時)。

(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必要がある。
- 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	0.1%未満
過敏症	血圧低下、蕁麻疹		アレルギー、発疹、そう痒感
肝臓			肝機能障害
消化器	嘔吐		食欲不振、嘔気、腹痛
神経系	治療後神経障害(主に有痛性)		
眼	屈折異常、白内障		糖尿病網膜症の顕在化又は増悪
注射部位	注射部位反応(疼痛、発赤、腫脹、硬結、発疹、そう痒感等)、リポディストロフィー(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、頭痛、浮腫	倦怠感、多汗、めまい、振戦	空腹感、体重増加

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

本剤の妊婦への使用経験は少ない。妊娠した場合は、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。妊娠中、周産期、授乳期等にはインスリンの需要量が変化しやすいので、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。

7. 小児等への投与

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) 調製時・調製方法

1) 本剤はリン酸緩衝液を含む製剤である。本剤と他のインスリン製剤との混合に際しては、各製剤の1mLあたりのインスリン含有単位に注意し、混合後直ちに皮下注射すること。その際、各製剤ごとに付された注意を守ること。

2) 本剤を生理食塩水、5%ブドウ糖溶液または10%ブドウ糖溶液に塩化カリウム40mmol/Lを加えた溶液に混合し、0.05単位/mLから1.0単位/mLの範囲の濃度に調製し、ポリエチレン製の容器中で放置したとき、24時間後までは安定である。インスリン製剤は混合した直後に容器への吸着が起きるので、持続静脈内注入は血糖値を観察しながら行うこと。

* (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

バイアルの底や壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられることがある。また、使用中に液が変色することがある。これらのような場合は使用しないこと。

10. 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、低血糖が起りやすいとの報告がある¹⁾。
- (2) ピオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。

【薬物動態】

健康成人男子12例にノボラピッド注又は速効型ヒトインスリン0.05単位/kgを皮下注射したときの外因性血中インスリン濃度(ΔIRI;ノボラピッド注投与時はインスリンアスパルト濃度に相当)の薬物動態パラメータ及びΔ血糖値(投与前値からの血糖降下量)の薬力学的パラメータを示す。

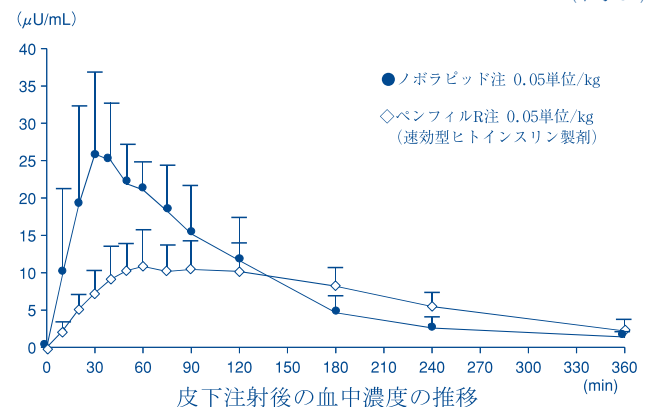
1. 皮下注射後の血中濃度²⁾

ノボラピッド注投与後のΔIRIのC_{max}は速効型ヒトインスリン投与後の約2倍であり、T_{max}は約1/2であった。

外因性血中インスリン濃度の薬物動態パラメータ

投与量(0.05単位/kg)	n	C _{max} (μU/mL)	T _{max} (min)	AUC(μU・min/mL)
ノボラピッド注	12	30.9±9.2	39.2±18.8	3164±515
速効型ヒトインスリン	12	13.3±4.1	99.2±53.8	2941±530

(平均±SD)



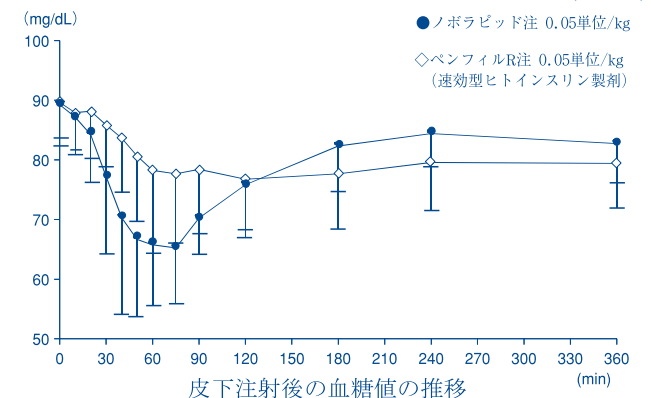
2. 皮下注射後の血糖値³⁾

ノボラピッド注の投与により、速やかな血糖降下作用が認められ、最大血糖降下量(Δ血糖値のC_{max})は速効型ヒトインスリンに比較して大きいことが示された。

Δ血糖値の薬力学的パラメータ

投与量(0.05単位/kg)	n	C _{max} (mg/dL)	T _{max} (min)	AUC(mg・min/dL)
ノボラピッド注	12	29.6±12.1	69.6±22.2	2897±1073
速効型ヒトインスリン	12	17.3±9.3	124.2±53.7	2552±1654

(平均±SD)



血糖降下作用のおよその目安

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

3. 持続静脈内注入後の血中濃度⁴⁾

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

持続静脈内注入時及び注入終了後の薬物動態パラメータ

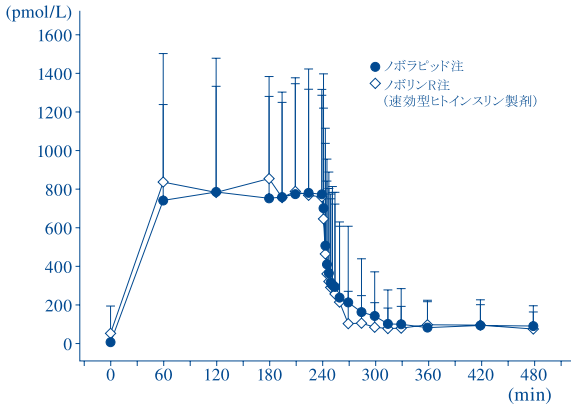
	n	CLss(L/h)	t _{1/2} (4.0~4.5h)(h)	t _{1/2} (4.5h~)(h)*
ノボラピッド注	7	42.919	0.142	0.900
速効型ヒトインスリン	7	41.025	0.134	1.213
比	7	1.046	1.059	0.741
[95%信頼区間]		[0.967;1.132]	[0.914;1.227]	[0.540;1.019]

幾何平均値及び幾何平均値の比(ノボラピッド注/速効型ヒトインスリン)

CLss:定常状態(注入開始後180~240分)におけるクリアランス

*n=6

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



持続静脈内注入時(0~240分)及び注入終了後の血中濃度の推移

4. 筋肉内注射後の血中濃度⁴⁾

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

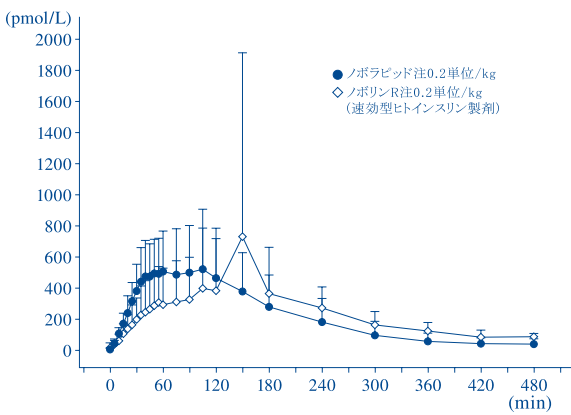
筋肉内注射後の薬物動態パラメータ

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

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

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

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



筋肉内注射後の血中濃度の推移

【臨床成績】

1. 国内試験⁵⁾

Basal-Bolus療法を実施中のインスリン依存型糖尿病患者を対象とした比較試験(ノボラピッド注群:143例、速効型ヒトインスリン群:62例)において、ノボラピッド注の24週間の食直前投与によりHbA1cは投与開始時7.91%、投与終了時7.76%と低下が認められたが、速効型ヒトインスリン群(以下対照群)ではそれぞれ7.97%及び8.00%とほぼ同様の値を示した。HbA1cの変化量(投与終了時-投与開始時)を両群で比較した結果、本剤の対照群に対する非劣性が示された。また、食後90分血糖値の変化量については、本剤投与群では対照群と比較して有意な低下が認められた(本剤投与群:投与開始時205mg/dL、投与終了時156mg/dL)。インスリン投与量の変化量(投与終了時-前治療期)は、本剤投与群で高値を示したが、投与量の増加により低血糖症状の発現が増加することなく、速効型ヒトインスリンで得られた血糖コントロールが維持された。抗体産生については、特記すべき変動は認められなかった。

2. 海外試験⁶⁾⁷⁾

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

【薬効薬理】

1. 血糖降下作用

正常ブタに皮下投与したとき、血漿中インスリン濃度は速やかに上昇し⁸⁾、同用量のヒトインスリンの投与よりも速やかに血糖降下作用を発現した。

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⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾、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

【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]

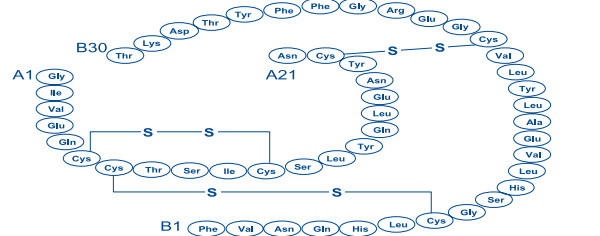
Insulin Aspart (Genetical Recombination)

[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。

水又はエタノール(95)にほとんど溶けない。0.01mol/L塩酸試液に溶ける。吸湿性である。

【包装】

1 バイアル 10mL(100単位/mL): 1本

【主要文献】

- 1) Herings, R.M.C. et al.: Lancet, **345**, 1195 (1995)
- 2) Kaku, K. et al.: Diabetes Res Clin Pract, **49**, 119 (2000)
- 3) 健康成人男子を対象とした絶食下単回投与試験(海外)(社内資料)
- 4) A Trial Comparing the Pharmacokinetic Properties of Insulin Aspart with Fast-acting Insulin Human Following Intravenous Infusion or Intramuscular Injection in Japanese Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus (社内資料)
- 5) 岩本 安彦 ほか: 糖尿病, **44**, 799 (2001)
- 6) Raskin, P. et al.: Diabetes Care, **23**, 583 (2000)
- 7) Home, P.D. et al.: Diabet Med, **17**, 762 (2000)
- 8) 正常ブタにおける血糖降下作用(社内資料)
- 9) Drejer, K. et al.: Diabetes, **40**, 1488 (1991)
- 10) Drejer, K.: Diabetes Metab Rev, **8**, 259 (1992)
- 11) Hansen, B.F. et al.: Biochem J, **315**, 271 (1996)

【文献請求先及び問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきまして下記にご請求下さい。

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)

ノボラピッド®、NovoRapid®、ペンフィル®及びノボリン®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
www.novonordisk.co.jp

