

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018(2019 年更新版)に準拠して作成

抗糖尿病剤
 インスリン リスプロ(遺伝子組換え) 注射液
ヒューマログ®注ミリオペン®
ヒューマログ®注ミリオペン®HD
ヒューマログ®注カート、ヒューマログ®注 100 単位/mL
 インスリン リスプロ混合製剤-25 注射液／インスリン リスプロ混合製剤-50 注射液
ヒューマログ®ミックス 25 注ミリオペン®
ヒューマログ®ミックス 25 注カート
ヒューマログ®ミックス 50 注ミリオペン®
ヒューマログ®ミックス 50 注カート
 Humalog®

剤形	ヒューマログ注: 水性注射液 ヒューマログミックス 25 注、ヒューマログミックス 50 注: 懸濁注射液			
製 剤 の 規 制 区 分	劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること			
規 格 ・ 含 量	1 カートリッジ: 3mL 中インスリン リスプロ(遺伝子組換え) 300 単位 1 キット : 3mL 中インスリン リスプロ(遺伝子組換え) 300 単位 1 バイアル : 10mL 中インスリン リスプロ(遺伝子組換え)1000 単位			
一 般 名	和 名: インスリン リスプロ(遺伝子組換え)(JAN) 洋 名: Insulin Lispro(Genetical Recombination)(JAN)			
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬価基準収載・販売開始年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
	ヒューマログ注カート	2001 年 6 月 20 日	2001 年 8 月 31 日	2001 年 8 月 31 日
	ヒューマログ注 100 単位/mL	2008 年 9 月 25 日	2008 年 12 月 19 日	2001 年 8 月 31 日
	ヒューマログミックス 25 注カート	2003 年 3 月 14 日	2004 年 12 月 15 日	2005 年 3 月 10 日
	ヒューマログミックス 50 注カート			
	ヒューマログ注ミリオペン	2008 年 3 月 28 日	2008 年 6 月 20 日	2008 年 6 月 20 日
	ヒューマログミックス25注ミリオペン			
ヒューマログミックス50注ミリオペン	2018 年 1 月 29 日	2018 年 6 月 15 日	2018 年 7 月 2 日	
ヒューマログ注ミリオペン HD				
製 造 販 売 (輸 入) ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元: 日本イーライリリー株式会社			
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先				
問 い 合 わ せ 窓 口	日本イーライリリー株式会社 Lilly Answers リリーアンサーズ TEL 0120-360-605 医療関係者向けホームページ: medical.lilly.com/jp			

本 IF は 2025 年 3 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。1988 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998 年に日病薬学術第3小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。IF記載要領 2008 以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応

じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	15
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	15
2. 製品の治療学的特性	2	2. 効能又は効果に関連する注意	15
3. 製品の製剤学的特性	3	3. 用法及び用量	15
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	4. 用法及び用量に関連する注意	16
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	5. 臨床成績	17
6. RMPの概要	3		
II. 名称に関する項目	4	VI. 薬効薬理に関する項目	29
1. 販売名	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	29
2. 一般名	4	2. 薬理作用	29
3. 構造式又は示性式	5		
4. 分子式及び分子量	5	VII. 薬物動態に関する項目	35
5. 化学名(命名法)又は本質	5	1. 血中濃度の推移	35
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	2. 薬物速度論的パラメータ	40
		3. 母集団(ポピュレーション)解析	40
III. 有効成分に関する項目	6	4. 吸収	40
1. 物理化学的性質	6	5. 分布	41
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	6. 代謝	41
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	7. 排泄	42
		8. トランスポーターに関する情報	42
IV. 製剤に関する項目	8	9. 透析等による除去率	42
1. 剤 形	8	10. 特定の背景を有する患者	42
2. 製剤の組成	10	11. その他	42
3. 添付溶解液の組成及び容量	10		
4. 力価	10	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	43
5. 混入する可能性のある夾雑物	10	1. 警告内容とその理由	43
6. 製剤の各種条件下における安定性	11	2. 禁忌内容とその理由	43
7. 調製法及び溶解後の安定性	12	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	43
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	13	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	43
9. 溶出性	13	5. 重要な基本的注意とその理由	43
10. 容器・包装	13	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	46
11. 別途提供される資材類	14	7. 相互作用	50
12. その他	14	8. 副作用	60
		9. 臨床検査結果に及ぼす影響	67
		10. 過量投与	67

11. 適用上の注意	67
12. その他の注意	69
IX. 非臨床試験に関する項目	70
1. 薬理試験	70
2. 毒性試験	72
X. 管理的事項に関する項目	74
1. 規制区分	74
2. 有効期間	74
3. 包装状態での貯法	74
4. 取扱い上の注意	74
5. 患者向け資材	75
6. 同一成分・同効薬	75
7. 国際誕生年月日	75
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収 載年月日、販売開始年月日	75
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	77
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内 容	77
11. 再審査期間	77
12. 投薬期間制限に関する情報	77
13. 各種コード	78
14. 保険給付上の注意	78
XI. 文献	79
1. 引用文献	79
2. その他の参考文献	81
XII. 参考資料	82
1. 主な外国での発売状況	82
2. 海外における臨床支援情報	92
XIII. 備考	94
その他の関連資料	94

略語表

略語	略語内容
AIP	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	0時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
BGmin ₀₋₄	投与後4時間までの最低血糖値
BUN	血中尿素窒素
Cmax	最高血中濃度
Cmin	最低血中濃度
Cnadir	最大血糖降下作用
DPP-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
EC ₅₀	最大効果の 50%を示す濃度
GFR	糸球体ろ過量
GLP-1	グルカゴン様ペプチド-1
Gtot0-5	投与後5時間までの累積グルコース注入量
HbA1c	ヘモグロビンA1c(グリコヘモグロビン)
IC ₅₀	50%阻害濃度(最大抑制反応の 50%を示す濃度)
IGF-I	インスリン様成長因子-1
IRMA	免疫放射定量測定法
ITR-QOL	インスリン治療関連 QOL
LD ₀	最小致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
MedDRA/J	ICH国際医薬用語集日本語版
NGSP	全米グリコヘモグロビン標準化プログラム
QOL	生活の質
QTc	心拍数で補正したQT間隔
Rmax	最大グルコース注入率
RMP	Risk Management Plan、医薬品リスク管理計画書
SGLT	ナトリウム・グルコース共役輸送体
T _{1/2}	消失半減期
TBGmin ₀₋₄	投与後4時間までの最低血糖値到達時間
Tmax	最高血中濃度到達時間
Tnadir	最大血糖降下作用到達時間
TRmax	最大グルコース注入率到達時間
γ-GTP	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1983 年から遺伝子組換え技術の応用によりヒトインスリン製剤が開発され、広く使用されるようになった。ヒトインスリン製剤は、膵臓から分泌されるヒトインスリンと同様のアミノ酸配列をもつことから、構造的には最も生理的なインスリンといえるが、皮下吸収に時間を要するため、食事の 30～45 分前投与が必要である。そこで米国イーライリリー社は、作用動態がより生理的なインスリンとして、超速効型インスリンのインスリン リスプロ(遺伝子組換え)(以下リスプロ)を開発した。

リスプロは、米国イーライリリー社によって製造方法に関する検討や各種試験が行われ、1995 年に世界で初めてロシアで承認され、本邦では 2001 年 6 月に承認された。

リスプロは通常、中間型製剤と併用されていたことから、米国イーライリリー社では 1992 年にリスプロ混合製剤を開発した。リスプロ混合製剤は、リスプロと中間型の NPL 製剤(Neutral Protamine Lispro)(リスプロに持続化剤のプロタミンを添加した中間型リスプロ製剤)を異なる比率で混合した製剤である。NPL 製剤は、ヒトインスリンにプロタミンを添加した中間型ヒトインスリン製剤の NPH 製剤(Neutral Protamine Hagedorn)に相当するものである。世界中で最も使用されていたのがインスリン混合製剤 30/70 であることを考慮し、より生理的なインスリンを提供する目的で、ヒューマログミックス 25 注が設計された。リスプロではその作用の約 85%が投与後4時間までの食後期に集中していることから(ヒトインスリンでは約 55%)、リスプロ混合製剤においては、超速効型のリスプロと中間型の NPL 製剤の混合比を 25/75 としても、十分食後血糖をコントロールできるものと考えた。また、超速効型と中間型の単位数が容易に算出できる混合比であるヒューマログミックス 50 注も設計された。

リスプロ混合製剤は、米国イーライリリー社で臨床試験が開始され、EU において 1998 年に承認され、本邦では 2003 年 3 月に承認された。

また、2008 年 3 月に、デスポーザブル型のミリオペン製剤が承認された。

さらに、「インスリン製剤販売名命名の取扱いについて」(平成 20 年 3 月 31 日付 薬食審査発第 0331001 号/薬食安発第 0331001 号)に基づき、バイアル製剤を「ヒューマログ注 100 単位/mL」に変更した。

また、2009 年 8 月に、ヒューマログミックス 50 注の用法及び用量への「投与回数の増減」に関する記載を追加する一部変更が承認された。

2010 年 4 月、ヒューマログ注キット、ヒューマログミックス 25 注キット、ヒューマログミックス 50 注キット及びヒューマログ N 注キットの薬価が削除された。

ヒューマログ注 100 単位/mL(バイアル製剤)では持続皮下注入ポンプの使用も考慮して、持続型インスリン製剤の併用を必要としない単独投与が可能な用法及び用量であったが、ヒューマログ注カート、ヒューマログ注ミリオペンでは持続型インスリン製剤の併用を必要とする用法及び用量であった。2016 年 12 月にヒューマログ注カート、ヒューマログ注ミリオペンにおいても持続型インスリン製剤の併用を必要としない単独投与を可能とする用法及び用量の一部変更が承認された。

ヒューマログ注ミリオペン、ヒューマログ注カート、ヒューマログ注 100 単位/mL、ヒューマログミックス 25 注ミリオペン、ヒューマログミックス 25 注カート、ヒューマログミックス 50 注ミリオペン、ヒューマログミックス 50 注カート、ヒューマログ N 注カート及びヒューマログ N 注ミリオペンは 2009 年 6 月 19 日に再審査期間が終了している。

使用成績調査(ヒューマログN注 使用成績調査 383 例)、及び特定使用成績調査(ヒューマログ注 特別調査 3,115 例、ヒューマログミックス注・N注 特別調査 -抗体調査- 328 例、ヒューマログミックス注・N注 特別調査 -特別な背景を有する患者に対する調査- 706 例)を実施し、再審査申請を行った結果、2010 年 10 月 1 日に薬事法第 14 条第 2 項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2017 年 4 月、ヒューマログ N 注ミリオペン、ヒューマログ N 注カートの薬価が削除された。

2018 年 1 月、0.5 単位刻みの投与量設定が可能なヒューマログ注ミリオペン HD が承認された。

2. 製品の治療学的特性

ヒューマログ注

- (1) 本剤は生理的なインスリン追加分泌により近い薬物動態を示し、食直前(15 分以内)投与により患者さんのコンプライアンスを向上させる。(「V. 3. 用法及び用量」、「V. 5. (4) 検証的試験」及び「VII. 1. 血中濃度の推移」の項参照)
- (2) Peaks(食後高血糖)&Valleys(低血糖発現)(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)
 - ・本剤は速効型インスリンに比べ、より速やかな作用発現により、1 型、2 型いずれの糖尿病患者においても食後高血糖を改善させる。
 - ・本剤の主な副作用は低血糖性反応(21.6%)、低血糖(2.8%)であった。
- (3) より厳格な血糖コントロールを可能にし、HbA1c 値を改善させる。(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)
- (4) 重大な副作用として、低血糖(頻度不明)、アナフィラキシーショック、血管神経性浮腫(いずれも頻度不明)が認められている。(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

ヒューマログミックス 25 注

- (1) 本剤は食後高血糖を改善する。(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)
- (2) 本剤は低血糖発現頻度を上げることなく、HbA1c 値を改善する。(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)
- (3) 本剤は注射タイミングが食直前(15 分以内)である。(「V. 3. 用法及び用量」の項参照)
- (4) 重大な副作用として、低血糖(頻度不明)、アナフィラキシーショック、血管神経性浮腫(いずれも頻度不明)が認められている。(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

ヒューマログミックス 50 注

- (1) 本剤は食後高血糖を改善する。(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)
- (2) 本剤は低血糖発現頻度を上げることなく、HbA1c 値を改善する。(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)
- (3) 本剤は注射タイミングが食直前(15 分以内)である。(「V. 3. 用法及び用量」の項参照)
- (4) 重大な副作用として、低血糖(頻度不明)、アナフィラキシーショック、血管神経性浮腫(いずれも頻度不明)が認められている。(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

本剤は、ヒトインスリンの B 鎖 28 位のプロリンをリジンに、B 鎖 29 位のリジンをプロリンに置換したインスリンアナログである。本剤の有効成分であるインスリン リスプロは、製剤中では 6 量体を構成しており、皮下注射後に単量体へと解離する速さが速効型インスリン製剤よりも速く、皮下からの吸収がより速やかである。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材 ・医療従事者向けの資材(具体的名称)	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名

ヒューマログ®注ミリオペン®

ヒューマログ®注ミリオペン®HD

ヒューマログ®注カート

ヒューマログ®注 100 単位/mL

ヒューマログ®ミックス 25 注ミリオペン®

ヒューマログ®ミックス 25 注カート

ヒューマログ®ミックス 50 注ミリオペン®

ヒューマログ®ミックス 50 注カート

(2) 洋 名

Humalog®

Humalog® Mix 25

Humalog® Mix 50

(3) 名称の由来

ヒューマログ: Human Insulin Analog の下線部の合成語

25: 25%インスリン リスプロ(75%NPL)の意味

50: 50%インスリン リスプロ(50%NPL)の意味

2. 一般名

(1) 和 名(命名法)

インスリン リスプロ(遺伝子組換え)(JAN)

(2) 洋 名(命名法)

Insulin Lispro (Genetical Recombination)(JAN)

insulin lispro (INN)

(3) ス テ ム

該当しない

3. 構造式又は示性式

構造式： アミノ酸 21 個の A 鎖とアミノ酸 30 個の B 鎖が、S-S 結合で連結されたポリペプチドである。



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)又は本質

本質：インスリン リスプロは、遺伝子組換えヒトインスリン類縁体であり、B 鎖 28 及び 29 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Lys 及び Pro に置換されている。インスリン リスプロは、21 個のアミノ酸残基からなる A 鎖及び 30 個のアミノ酸残基からなる B 鎖から構成されるペプチドである。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号(治験成分記号): LY 275585

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末

(2) 溶解性

希水酸化ナトリウム試液に溶けやすく、0.05mol/L 炭酸塩緩衝液及び 0.01mol/L 塩酸試液にやや溶けにくく、水及びエタノール(99.5)にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

吸湿性である。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

等電点：約 5.6

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

試験		保存条件			保存形態	保存期間	結果
		温度	相対湿度	光			
長期保存試験		-10℃	—	暗所	褐色ガラス瓶（密栓）	54 ヲ月	規格内
加速試験		5℃	—	暗所	褐色ガラス瓶（密栓）	6 ヲ月	規格内
強制分解試験	温度	30℃	—	暗所	褐色ガラス瓶（密栓）	6 ヲ月	類縁物質及び高分子量たん白質の増加を認めた。
	湿度	30℃	60%RH	暗所	褐色ガラス瓶（開栓）	6 ヲ月	類縁物質及び高分子量たん白質の増加を認めた。
			90%RH	暗所	褐色ガラス瓶（開栓）	2 ヲ月	含量の低下と共に、類縁物質及び高分子量たん白質の増加を認めた。
	光	30℃	—	20 万 Lux	無色透明ガラス瓶	120 万 Lux・hr	類縁物質及び高分子量たん白質の増加を認めた。

測定項目：純度試験、含量等

(2) 強制分解による生成物

デスアミド体等の類縁物質、高分子量たん白質

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

ペプチドマッピング法

定量法

液体クロマトグラフ法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形

(1) 剤形の区別

注射剤

注射剤の区分：溶液（ヒューマログ注カート、ヒューマログ注ミリオペン、ヒューマログ注ミリオペン HD、ヒューマログ注 100 単位/mL）、懸濁液（ヒューマログミックス 25 注カート、ヒューマログミックス 25 注ミリオペン、ヒューマログミックス 50 注カート、ヒューマログミックス 50 注ミリオペン）

ヒューマログ注ミリオペン、ヒューマログ注ミリオペン HD、ヒューマログミックス 25 注ミリオペン、ヒューマログミックス 50 ミリオペン：本剤は、薬液をカートリッジに充填した注射剤で、使い捨てのペン型コンビネーション製品（キット製品）である。

(2) 製剤の外観及び性状

外観

製剤	外観
ヒューマログ注ミリオペン ヒューマログ注ミックス 25 注ミリオペン ヒューマログ注ミックス 50 注ミリオペン	 ※代表例としてヒューマログ注ミリオペンの外観を示す
ヒューマログ注ミリオペン HD	
ヒューマログ注カート ヒューマログ注ミックス 25 注カート ヒューマログ注ミックス 50 注カート	 ※代表例としてヒューマログ注カートの外観を示す
ヒューマログ注 100 単位/mL	

各製剤の識別については識別の項を参照

性状

<ヒューマログ注カート、ヒューマログ注ミリオペン、ヒューマログ注ミリオペン HD、ヒューマログ注 100 単位/mL>

無色澄明の液

＜ヒューマログミックス 25 注カート、ヒューマログミックス 25 注ミリオペン、ヒューマログミックス 50 注カート、ヒューマログミックス 50 注ミリオペン＞

穏やかに振り混ぜるとき、白色の懸濁液である。

鏡検するとき、液中の懸濁物はほとんどが柱状の結晶で、その大きさは 1～40 μm である。

識別

調剤時には、取り間違えのないように製剤名やラベルの色等を確認すること。

製剤	ラベルの色			
	ミリオペン	ミリオペン HD	カートリッジ	バイアル
ヒューマログ注	あずき色	橙色＋あずき色	あずき色	
ヒューマログミックス 25 注	黄色＋あずき色	－	黄色＋あずき色	－
ヒューマログミックス 50 注	赤色＋あずき色	－	赤色＋あずき色	－

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	ヒューマログ注 ミリオペン/ ミリオペン HD/カ ート	ヒューマログ注 100 単位/mL	ヒューマログ ミックス 25 注 ミリオペン/カート	ヒューマログ ミックス 50 注 ミリオペン/カート
pH	7.0～7.8	7.0～7.8	7.0～7.8	7.0～7.8
浸透圧比 〔生理食塩液〕 〔に対する比〕	約 0.9	約 0.9	約 0.9	約 0.9
粘度	該当資料なし	該当資料なし	該当資料なし	該当資料なし
比重	該当資料なし	該当資料なし	該当資料なし	該当資料なし
安定な pH 域	該当資料なし	該当資料なし	該当資料なし	該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

<ヒューマログ注>

販売名	ヒューマログ注 ミリオペン/ミリオペン HD/カート		ヒューマログ注 100 単位/mL	
有効成分	1 カートリッジ又は 1 キット(3mL) 中 インスリン リスプロ(遺伝子組換え)300 単位		1 バイアル(10mL) 中インスリン リスプロ (遺伝子組換え)1000 単位	
添加剤	濃グリセリン	48.0mg	濃グリセリン	160mg
	m-クレゾール	9.45mg	m-クレゾール	31.5mg
	リン酸水素二ナトリウム七水和物	5.64mg	リン酸水素二ナトリウム七水和物	18.8mg
	酸化亜鉛	適量	酸化亜鉛	適量
	pH 調節剤	適量	pH 調節剤	適量

<ヒューマログミックス 25 注、ヒューマログミックス 50 注>

販売名	ヒューマログミックス 25 注 ミリオペン/カート		ヒューマログミックス 50 注 ミリオペン/カート	
有効成分	1 カートリッジ又は 1 キット(3mL) 中 インスリン リスプロ(遺伝子組換え)300 単位 (25%インスリンリスプロ+75%中間型 インスリンリスプロ)		1 カートリッジ又は 1 キット(3mL) 中 インスリン リスプロ(遺伝子組換え)300 単位 (50%インスリンリスプロ+50%中間型 インスリンリスプロ)	
添加剤	濃グリセリン	48.0mg	濃グリセリン	48.0mg
	m-クレゾール	5.28mg	m-クレゾール	6.60mg
	液状フェノール	2.40mg	液状フェノール	3.00mg
	プロタミン硫酸塩	0.84mg	プロタミン硫酸塩	0.57mg
	リン酸水素二ナトリウム七水和物	11.3mg	リン酸水素二ナトリウム七水和物	11.3mg
	酸化亜鉛	適量	酸化亜鉛	適量
	pH 調節剤	適量	pH 調節剤	適量

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

本剤 1mL あたりインスリンリスプロ 100 単位を含有する。インスリンリスプロ 1 単位は 0.0347mg に相当する。

5. 混入する可能性のある夾雑物

「Ⅲ. 有効成分に関する項目 2. 有効成分の各種条件下における安定性 (2)強制分解による生成物」の項参照

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 温 度

1) 「5℃、密封、遮光」

製剤	保存条件		保存形態	保存期間	結果	
	温度	光				
ヒューマログ注 カート	5℃	暗所	無色透明の ガラスカートリッジ	36 ヲ月	規格内であった	
ヒューマログ注 100 単位/mL			無色透明の ガラスバイアル	36 ヲ月		
ヒューマログミック ス 25 注カート			無色透明の ガラスカートリッジ	36 ヲ月		
ヒューマログミック ス 50 注カート						

ヒューマログ注ミリオペン、ヒューマログ注ミリオペン HD、ヒューマロググミックス 25 注ミリオペン、ヒューマロググミックス 50 注ミリオペンについては、カートのデータ参照。

2) 「20℃、密封、遮光」

製剤	保存条件		保存形態	保存期間	結果
	温度	光			
ヒューマログ注 カート	20℃	暗所	無色透明の ガラスカートリッジ	6 ヲ月	規格内であった
ヒューマログ注 100 単位/mL			無色透明の ガラスバイアル		

ヒューマログ注ミリオペン、ヒューマログ注ミリオペン HD については、カートのデータ参照。

3) 「30℃、密封、遮光」

製剤	保存条件		保存形態	保存期間	結果	
	温度	光				
ヒューマログ注 カート	30℃	暗所	無色透明の ガラスカートリッジ	6 ヶ月	含量の低下並びに類縁物質及び高 分子量たん白質の増加を認めた。	
ヒューマログ注 100 単位/mL			無色透明の ガラスバイアル			
ヒューマログミック ス 25 注カート			無色透明の ガラスカートリッジ		含量及び溶存インスリンリスプロ 含量の低下並びに類縁物質及び高 分子量たん白質の増加を認めた。	
ヒューマログミック ス 50 注カート						

ヒューマログ注ミリオペン、ヒューマログ注ミリオペン HD、ヒューマロググミックス 25 注ミリオペン、ヒューマロググミックス 50 注ミリオペンについては、カートのデータ参照。

4) 光

製剤	保存条件		保存形態	保存期間	結果
	温度	光			
ヒューマログ注 カート	約 30℃	34,000 Lux	無色透明の ガラスカートリッジ	240 万 Lux・hrs	外観の変化（淡黄色）を認めた。 また、類縁物質及び高分子量たん白質の増加を認めた。
ヒューマログ注 100 単位/mL	約 10℃	20,000 Lux	無色透明の ガラスバイアル	120 万 Lux・hrs	
ヒューマログミックス 25 注カート	約 25℃	2,000 Lux	無色透明の ガラスカートリッジ	120 万 Lux・hrs	外観の変化（淡黄色）を認めた。 また、含量の低下並びに類縁物質及び高分子量たん白質の増加を認めた。
ヒューマログミックス 50 注カート					

ヒューマログ注ミリオペン、ヒューマログ注ミリオペン HD、ヒューマロググミックス 25 注ミリオペン、ヒューマログミックス 50 注ミリオペンについては、カートのデータ参照。

5) 使用時安定性

30℃以下で保存するとき、各製剤は 28 日まで使用可能と考えられた。

製剤	保存条件	保存形態	保存期間	結果
ヒューマログ注 カート	30℃で保存した本剤から、1 日 2～3 回排出し、この操作を保存期間中繰り返しした。	ペン型注入器に装填したガラスカートリッジ	30 日	規格内であった。
ヒューマログ注 100 単位/mL	30℃で保存した本剤から、1 日 3 回排出し、この操作を保存期間中繰り返しした。	ガラスバイアル	32 日	規格内であった。
ヒューマログミックス 25 注カート	温度サイクリング (25～37℃) 及び再懸濁 ¹⁾	無色透明の ガラスカートリッジ	32 日	含量の低下を認めたが、規格内であった。
ヒューマログミックス 50 注カート				含量の低下及び高分子量たん白質の増加を認めたが、規格内であった。

ヒューマログ注ミリオペン、ヒューマログ注ミリオペン HD、ヒューマロググミックス 25 注ミリオペン、ヒューマログミックス 50 注ミリオペンについては、カートのデータ参照。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

ミリオペン製剤/ミリオペン HD 製剤

注射剤 3mL(100 単位/mL) × 2 キット

カートリッジ製剤

注射剤 3mL(100 単位/mL) × 2 カートリッジ

バイアル製剤

注射剤 10mL(100 単位/mL) × 1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

＜ミリオペン製剤/ミリオペン HD 製剤＞

カートリッジ: ガラス

プランジャー: ハロブチルゴム

ゴム栓: ポリイソプレンゴム及びブロモブチルゴム

キャップ: アルミニウム

注入器部分: ポリカーボネート、ガラス繊維、アクリロニトリル・ブタンジエン・スチレン (ABS)、ポリエステル、アセタール、ポリテトラフルオロエチレン (PTFE)、ステンレス鋼

ガラスびーズ: ガラス (懸濁を容易にするため、ヒューマログミックス 25 注及びヒューマログミックス 50 注に含まれる)

<カートリッジ製剤>

カートリッジ: ガラス

プランジャー: ハロブチルゴム

ゴム栓: ポリイソプレンゴム及びブロモブチルゴム

キャップ: アルミニウム

ガラスビーズ: ガラス(懸濁を容易にするため、ヒューマログミックス 25 注及びヒューマログミックス 50 注に含まれる)

<バイアル製剤>

バイアル: ガラス

ゴム栓: クロロブチルゴム

キャップ: アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

インスリン療法が適応となる糖尿病

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

ヒューマログ注ミリオペン、ヒューマログ注ミリオペン HD、ヒューマログ注カート

通常、成人では 1 回 2～20 単位を毎食直前に皮下注射するが、ときに回数を増やしたり、持続型インスリン製剤と併用したりすることがある。

投与量は、患者の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としては通常 1 日 4～100 単位である。

ヒューマログ注 100 単位/mL

通常、成人では 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を併用したり、ときに投与回数を増やす。

投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常 1 日 4～100 単位である。

必要に応じ持続皮下注入ポンプを用いて投与する。

ヒューマログミックス 25 注ミリオペン、ヒューマログミックス 25 注カート

本剤は、超速効型インスリンアナログであるインスリンリスプロと中間型インスリンリスプロを 25:75 の割合で含有する混合製剤である。

通常、成人では 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 回投与の時は朝食直前に皮下注射する。

投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減するが、維持量としては通常 1 日 4～80 単位である。

ヒューマログミックス 50 注ミリオペン、ヒューマログミックス 50 注カート

本剤は、超速効型インスリンアナログであるインスリンリスプロと中間型インスリンリスプロを 50:50 の割合で含有する混合製剤である。

通常、成人では 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。ときに投与回数を増減することができるが、その場合においても本剤は食直前に投与する。なお、1 日 1 回投与の時は朝食直前に皮下注射

する。

投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減するが、維持量としては通常 1 日 4～80 単位である。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

ヒューマログ注ミリオペン、ヒューマログ注ミリオペン HD、ヒューマログ注カート

ヒューマログ注 100 単位/mL

本剤とヒューマリン R 製剤を対照とした臨床試験結果から、本剤は作用発現時間が迅速であり、皮下への食直前投与により良好な血糖コントロールが得られ、安全性においてヒューマリン R 製剤との差がなかったことから、本剤の皮下食直前投与は妥当と考えられた。また、持続皮下注入ポンプ (CSII) による臨床試験結果から、ヒューマログ注 100 単位/mL の CSII での投与は妥当と考えられた。

投与単位については、本剤の第 3 相及び小児を対象とした臨床試験において、ヒューマリン R 製剤から本剤へほぼ同投与量で切り替えられ、ヒューマリン R 製剤の用法及び用量投与幅に近いことから、ヒューマリン R 製剤の用法及び用量を基にした投与量設定は妥当と考えられ、通常の成人投与量を 1 回 2～20 単位とし、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量を 1 日 4～100 単位とした。

ヒューマログミックス 25 注ミリオペン、ヒューマログミックス 25 注カート、ヒューマログミックス 50 注ミリオペン、ヒューマログミックス 50 注カート

薬物動態・薬力学的検討から、本混合製剤でも迅速な作用発現保持が示され、外国でのインスリン混合製剤を対照とした臨床試験において本混合製剤の皮下食直前投与により、良好な血糖コントロールが得られ、安全性においてインスリン混合製剤と差がなかったことから、本混合製剤の皮下食直前投与は妥当と考えられた。

ヒューマログミックス 50 注の毎食直前 (1 日 3 回) 投与については、薬物動態学的には生理的なインスリン分泌動態を再現しうると考えられること、食後高血糖を確実に抑制し良好な血糖コントロールが達成されること、低血糖発現率を含めた安全性については特別に懸念されるような事象はないことが薬物動態の検討や外国市販後臨床試験で示されたことから設定した。

「V. 治療に関する項目(4)検証的試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

＜ヒューマログ注＞

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤は、速効型インスリン製剤に比べ、皮下からより速やかに吸収され、血糖降下作用は同等 (本剤 1 モルと速効型インスリン製剤 1 モルは、同等の血糖降下作用を有する) である。したがって、その作用の発現はより速やかで作用持続の時間が短い (投与後約 5 時間まで) ので、速効型インスリン製剤 (通常食事の 30 分前に投与) と異なり食直前 (15 分以内) に投与を行うこと。

〈投与時間〉

	食前
本剤	15 分以内
速効型インスリン製剤	30 分前

また、他のインスリン製剤から本剤に変更する場合にも、その作用特性や薬物動態を考慮し、必要に応じて投与量を増減するなど、慎重に行うこと。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。

持続型インスリン製剤を併用している患者では、持続型インスリン製剤の投与量及び投与スケジュールの調整が必要となる場合があるので注意すること。[16.1.1、16.8.1 参照]

〈ヒューマログミックス 25 注、ヒューマログミックス 50 注〉

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤は、超速効型のインスリンリスプロの速やかな効果発現と、中間型インスリンリスプロの持続作用が保持されている。インスリンリスプロの超速効作用のために、速効型インスリンを含む混合製剤（通常食事の 30 分前に投与）と異なり食直前（15 分以内）に投与を行うこと。

〈投与時間〉

	食前
本剤	15 分以内
速効型インスリンを含む混合製剤	30 分前

また、他のインスリン製剤から本剤に変更する場合にも、その作用特性や薬物動態を考慮し、必要に応じて投与量を増減するなど、慎重に行うこと。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。

臨床試験において切り替え時に一過性の低血糖の増加が認められたため注意すること。

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。[16.1.1、16.8.1、17.1.1 参照]

5. 臨床成績

〈ヒューマログ注〉

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 国内第Ⅲ相臨床試験(食直前投与による成績)^{1),2)}

インスリン製剤で治療中の糖尿病患者を対象として行われた臨床試験におけるヒューマログ注とヒューマリン R 注の成績概要は以下のとおりである。症例数はヒューマログ注 213 例(単独投与 27 例(2 型糖尿病 26 例、1 型糖尿病 1 例)、基礎インスリン製剤との併用投与 186 例(2 型糖尿病 65 例、1 型糖尿病 121 例))、ヒューマリン R 注 213 例(単独投与 23 例(2 型糖尿病 19 例、1 型糖尿病 4 例)、基礎インスリン製剤との併用投与 190 例(2 型糖尿病 75 例、1 型糖尿病 115 例))の総計 426 例である。投与量は血糖コントロールに要する量とした。

ヒューマログ注は食直前、ヒューマリン R 注は食事 30 分前に投与した。1 型及び 2 型患者においてヒューマログ注がヒューマリン R 注に比べ 12 及び 24 週時にて食後 2 時間血糖値を有意に低下させた。HbA1c(JDS)値については、ヒューマリン R 注に比べ 12 及び 24 週時にて非劣性が検証された。また、開始時点から 24 週時までの間でヒューマログ注とヒューマリン R 注とで有意な差を認めた(投与期間に対する一次対比:P=0.0162)。投与量については、ヒューマログ注及びヒューマリン R 注ともに開始時からの明らかな変化はなく、薬剤間差は認められなかった。

評価方法	開始時		12 週時		24 週時	
	ヒューマログ注	ヒューマリン R 注	ヒューマログ注	ヒューマリン R 注	ヒューマログ注	ヒューマリン R 注
食後 2 時間血糖値(mg/dL)	162.6 (196 例)	160.1 (195 例)	141.1 注 1) (195 例)	166.7 (200 例)	141.1 注 2) (197 例)	162.9 (202 例)
HbA1c (JDS) 値(%)	7.53 (207 例)	7.51 (206 例)	7.61 (203 例)	7.54 (204 例)	7.52 (203 例)	7.57 (204 例)

注 1) 開始時からの変化量での薬剤間比較(P<0.01、繰返し測定データに対する分散分析)

注 2) 開始時からの変化量での薬剤間比較(P<0.05、繰返し測定データに対する分散分析)

ヒューマログ注の単独投与と基礎インスリン製剤との併用投与について、開始時及び 24 週時の HbA1c(JDS)値は単独投与で 7.26%及び 7.50%、基礎インスリン製剤との併用投与で 7.51%及び 7.46%、食後 2 時間血糖値は単独投与で 164.5mg/dL 及び 168.7mg/dL、基礎インスリン製剤との併用投与で 160.3mg/dL 及び 135.4mg/dL であった。

ヒューマログ注の安全性評価対象例 213 例中 55 例(25.8%)に副作用が報告され、主なものは低血糖性反応(46 例:21.6%)、低血糖(6 例:2.8%)であり、重篤な副作用は低血糖性反応 2 例であった。臨床検査値の異常変動が報告されたのは評価対象例 213 例中 22 例(10.3%)で、主なものは AST 上昇(208 例中 6 例:2.9%)、ALT 上昇(208 例中 6 例:2.9%)、 γ -GTP 上昇(208 例中 4 例:1.9%)、ALP 上昇(207 例中 3 例:1.4%)、中性脂肪上昇(208 例中 3 例:1.4%)であった。

試験期間を通じてインスリン抗体、インスリンリスプロ抗体、インスリン-インスリンリスプロ交差抗体の上昇は認められなかった³⁾。

2) 安全性試験

① 長期投与における安全性

本剤の長期投与時の安全性について、本邦での 6 カ月間投与(本剤投与群の評価対象例数:0~12 週時:307 例、12~24 週時 289 例)における安全性の解析を行った。本剤 0~12 週時及び 12~24 週

時の副作用は下表のとおりであり、本剤投与群において特に問題となる副作用（自他覚症状及び臨床検査値の異常変動）は認められず、また副作用の種類の变化や発現率の上昇は認められなかった。副作用とされた臨床検査値の異常変動において臨床的に有意と考えられる異常は認められず、3種のインスリン抗体価においても本剤投与群で開始時からの変化はなかった。

		0～12 週時	12～24 週時
評価対象例数		307	289
副作用発現例数(発現率)		65(21.2%)	52(18.0%)
副作用発現件数		67	54
器官分類	症状名	発現例数(%)	
一般的全身障害	倦怠(感)	1(0.3)	0
呼吸器系障害	かぜ症候群	0	2(0.7)
視覚障害	網膜症	0	1(0.3)
自律神経系障害	動悸	1(0.3)	0
代謝・栄養障害	血糖値上昇	2(0.7)	1(0.3)
	高血糖	1(0.3)	1(0.3)
	手掌浮腫	0	1(0.3)
	低血糖	5(1.6)	4(1.4)
	低血糖性反応	54(17.6)	47(16.3)
中枢・末梢神経系障害	下肢しびれ(感)	1(0.3)	0
適用部位障害	注射部位反応	1(0.3)	0
皮膚・皮膚付属器障害	蕁麻疹	1(0.3)	0

また、本邦の第Ⅲ相比較試験の 24 週の比較試験終了後、ヒューマログ注群の被験者に更に 24 週（計 48 週）にわたってヒューマログ注投与を継続し長期安全性を検討した。安全性評価対象例 181 例中 56 例(30.9%)に副作用が報告され、主なものは低血糖性反応(48 例:26.5%)、低血糖(8 例:4.4%)であった。臨床検査値の異常変動が報告されたのは評価対象例 181 例中 28 例(15.5%)で、主なものは AST 上昇(180 例中 7 例:3.9%)、ALP 上昇(178 例中 6 例:3.4%)、ALT 上昇(180 例中 6 例:3.3%)、好酸球上昇(165 例中 3 例:1.8%)、白血球数上昇(173 例中 3 例:1.7%)、LDH 上昇(178 例中 3 例:1.7%)、中性脂肪上昇(180 例中 3 例:1.7%)であった。

また、外国において本剤の 1 年間の長期投与試験(本剤投与群:561 例、インスリン R 製剤投与群:543 例)が実施されており、本剤はインスリン R 製剤と比較し、安全性に関して臨床的に意義のある差を認めなかった。また、抗体価に関しては、インスリンーインスリンリスプロ交差抗体について、有意な薬剤間差が認められたが、抗体価の上昇は臨床的には有意ではないと考えられた。

②抗体³⁾

長期投与臨床試験の試験期間を通じてインスリン抗体、インスリンリスプロ抗体、インスリンーインスリンリスプロ交差抗体の上昇は認められなかった。

(5) 患者・病態別試験

① 高齢者における有効性と安全性

本邦における臨床試験 5 試験(投与期間 8 週間以上)の結果を併合し、層別解析によって得られた高齢者(65 歳以上、本剤群:39 例、インスリン R 製剤群:22 例)を対象とした集計結果から、HbA1c 値の変化量において、本剤群とインスリン R 製剤群で差が認められず、本剤群における高齢者と非高齢者(小児を

除く成人)でも明らかな差は認められなかった。食後2時間血糖値の変化量では、高齢者において本剤群とインスリン R 製剤群との間に差が認められ、本剤群でより低下したが、高齢者においても非高齢者と同様の有効性が示された。本層別解析での副作用発現率は、本剤群とインスリン R 製剤群で明らかな差は認められず(本剤群:25.6%、インスリン R 製剤群:22.7%)、また、本剤群における副作用発現率は、高齢者と非高齢者で同程度であった(高齢者:25.6%、非高齢者:28.2%)。

② 小児における有効性と安全性

3～16 歳の 1 型糖尿病患者 43 例に、ヒューマログ注を食直前投与した 24 週間の国内第 III 相臨床試験において、食後血糖コントロールの有意な改善が認められ、安全性は成人と変わらなかった⁴⁾。安全性評価対象例 43 例中 7 例(16.3%)に副作用が報告され、主なものは低血糖性反応(5 例:11.6%)、高血糖(2 例:4.7%)であり、このうち低血糖性反応及び高血糖の各 1 例が重篤な副作用とされた。臨床検査値の異常変動が報告されたのは評価対象例 43 例中 2 例(4.7%)で、リンパ球上昇(36 例中 1 例:2.8%)、中性脂肪上昇(42 例中 1 例:2.4%)であった。

また、外国での 3～11 歳の 1 型糖尿病患者 60 例を対象に行った第 III 相臨床試験(インスリン R 製剤対照、9 ヶ月のクロスオーバー試験)⁵⁾において、ヒューマログ注投与により、食後血糖の改善が示され、有害事象の発現件数、種類及び低血糖発現頻度に関して、薬剤間に差は認められなかった。また、9～19 歳の糖尿病患者 463 例を対象に行った第 III 相臨床試験(インスリン R 製剤対照、8 ヶ月のクロスオーバー試験)において、ヒューマログ注投与により、夜間の低血糖が減少し、食後血糖コントロールの改善が示され、有害事象の発現件数及び種類に関して、薬剤間に差は認められなかった。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査の結果については、「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用」の項参照。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

1) 持続皮下注入ポンプ投与による外国第 III 相臨床試験(ヒューマログ注 100 単位/mL のみ)

外国でヒューマログ注を持続皮下注入ポンプにて投与した場合、従来のヒューマリン R 注と比較して HbA1c^{注)}値(平均値:ヒューマログ注;7.66%、ヒューマリン R 注;8.00%(P=0.0041))及び朝食後 1 時間血糖値(平均値:ヒューマログ注;152mg/dL、ヒューマリン R 注;177mg/dL(P=0.0498))の有意な低下が認められ、血糖コントロールが改善することが示された。有害事象及び低血糖発現頻度に基づく安全性評価において薬剤間に差は認められなかった。

注)本試験で測定された HbA1c 値は、NGSP 値として標準化される前に測定された値である。

2) クオリティー・オブ・ライフ (QOL) ⁶⁾

糖尿病患者を対象として行われた臨床試験において、インスリン治療が患者の QOL に与える影響を調査したところ、食直前に投与可能なヒューマログ注がヒューマリン R 注に比べ有意に患者の QOL を改善した。また糖尿病治療に対する満足度についても、ヒューマログ注において、ヒューマリン R 注に比べ有意に改善した。

3) 外国臨床試験併合解析

外国でヒューマログ注使用時において、低血糖全般、夜間低血糖及び重症低血糖の発現頻度が、ヒューマリン R 注使用時と比較して有意に低下することが認められた ^{7)~9)}。

<ヒューマログミックス 25 注>

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 国内 III 相臨床試験 ¹⁰⁾

インスリン混合製剤 30/70 又は 50/50 を 1 日 2 回投与中の 1 型及び 2 型糖尿病患者を対象に、インスリン混合製剤 30/70 又は 50/50 をそれぞれ、ヒューマログミックス 25 注又は 50 注に切り替え投与を行い、ヒューマログミックス 25 注及び 50 注の 12 週時点における有効性及び 48 週時点における安全性の検討を行った。

本試験では 226 例 (1 型患者 22 例、2 型患者 204 例) がヒューマログミックス 25 注又は 50 注の投与を開始し、214 例が 12 週間投与を完了し、また 171 例が 48 週間の長期投与を完了した。

インスリン投与量においては、いずれの病型においても試験開始時からの有意な変動は認められなかった。また、食後 2 時間血糖値、HbA1c (JDS) 値については、2 型及び全患者 (1+2 型) を対象とした解析において、有意な改善が認められた。低血糖発現頻度については、1 型、2 型のいずれの病型別解析においても試験開始 4 週時に一過性の増加が認められたが、4 週時以降、多くの症例で投与量の変更なくその頻度は低下し、投与 12 週時点において、試験開始時から発現頻度の増加は認められなかった。また、インスリン治療に対する意識調査 (ITR-QOL) 質問票 ^{11),12)} を用いて、患者の QOL への影響を調査したところ、2 型及び全患者を対象とした解析において、患者のインスリン治療対

する負担感情が低下し、QOLを有意に改善した。

48週間投与における安全性については、1型で95.5%、2型で80.4%、全患者で81.9%に有害事象が認められたが、臨床上、特に問題となる事象はなかった。

<12週時点での評価>

評価項目	病型	インスリン混合製剤 30/70 又は 50/50 投与 時<試験開始時>	ヒューマログミックス 25 注又は 50 注 <12週投与時>		開始時から の変化量	P 値
1日インスリン投与量 の平均値（標準偏 差）<単位/kg>	1 型	0.57 (0.27)	0.56 (0.26)		-0.01 (0.03)	0.180 ^{#1}
	2 型	0.41 (0.16)	0.41 (0.16)		0.00 (0.06)	0.623 ^{#1}
	1+2 型	0.42 (0.18)	0.42 (0.18)		0.00 (0.06)	0.832 ^{#1}
朝食後2時間血糖値 の平均値（標準偏差） <mg/dL>	1 型	186.0 (92.5)	148.4 (91.3)		-31.1 (92.8)	0.151 ^{#1}
	2 型	201.0 (75.5)	182.3 (79.8)		-16.3 (77.5)	0.007 ^{#1}
	1+2 型	199.4 (77.3)	178.7 (81.5)		-17.8 (79.1)	0.002 ^{#1}
HbA1c（JDS）値の 平均値 （標準偏差）<%>	1 型	7.55 (1.14)	7.46 (1.13)		-0.09 (0.42)	0.324 ^{#1}
	2 型	7.70 (1.34)	7.54 (1.37)		-0.13 (0.69)	0.009 ^{#1}
	1+2 型	7.68 (1.32)	7.53 (1.35)		-0.13 (0.66)	0.005 ^{#1}
低血糖発現頻度 の中央値 （平均値[標準偏差]） <件数/30日>	1 型	0.9 (1.1[1.4])	4 週時	2.1 (3.1[4.5])	1.2 (1.9[3.7])	0.004 ^{#2}
			12 週時	0.9 (1.8[3.0])	0.0 (0.7[2.4])	0.461 ^{#2}
	2 型	0.0 (0.8[4.5])	4 週時	0.0 (1.1[2.3])	0.0 (0.3[4.5])	<0.001 ^{#2}
			12 週時	0.0 (0.6[1.4])	0.0 (-0.2[4.4])	0.299 ^{#2}
	1+2 型	0.0 (0.9[4.3])	4 週時	0.0 (1.3[2.6])	0.0 (0.5[4.4])	<0.001 ^{#2}
			12 週時	0.0 (0.8[1.7])	0.0 (-0.1[4.2])	0.185 ^{#2}
ITR-QOL スコア ^{注1)} の平均値（標準偏 差）	1 型	91.6 (18.1)	94.3 (13.2)		3.5 (13.0)	0.269 ^{#3}
	2 型	94.5 (13.8)	99.7 (12.6)		4.8 (10.7)	<0.001 ^{#3}
	1+2 型	94.2 (14.3)	99.2 (12.7)		4.7 (10.9)	<0.001 ^{#3}

注1) 23問の質問から構成されており、各問5段階で評価され高得点ほどQOLが高いことを示す（最高点は115点）。

#1; 開始時から終了時の対応のあるt検定

#2; 開始時と終了時の符号付き順位和検定

#3; t検定

<48週間長期投与における安全性>

評価項目	病型	ヒューマログミックス 25 注又は 50 注投与時			
有害事象発現率 (%)	1 型	95.5			
	2 型	80.4			
	1+2 型	81.9			
		インスリン混合製剤 30/70 又は 50/50 投与 時（試験開始時）	ヒューマログミックス 25 注又は 50 注投与時 （48週投与時）	開始時から の変化量	P 値
インスリン-インス リンリスプロ交差抗 体価の中央値 (%)	1 型	1.75	1.90	-0.05	0.920
	2 型	1.70	1.85	0.20	<0.001
	1+2 型	1.70	1.90	0.20	0.001

<参考> 外国臨床試験成績

① 外国第Ⅲ相臨床試験

2型糖尿病患者を対象としてヒューマログミックス 25 注又はインスリン混合製剤 30/70 をそれぞれ 3 ヶ月、計 6 ヶ月間クロスオーバー法により投与し、血糖コントロール及び安全性の比較検討を行った。

症例数は 89 例で、ヒューマログミックス 25 注は 1 日 2 回朝及び夕食直前投与、インスリン混合製剤 30/70 は患者の通常の投与時刻に 1 日 2 回投与が行われた。インスリン投与量の変化は両薬剤間で同程度であった。全般的な血糖コントロールに差は認められなかったが、ヒューマログミックス 25 注において夕食後 2 時間血糖値変化量で有意な改善が認められた。低血糖発現頻度で有意差が認められたがこの差は臨床的に有意ではなく、有害事象を含む安全性に差は認められなかった。

評価項目	インスリン混合製剤 30/70<試験終了時>	ヒューマログミックス 25 注<試験終了時>	薬剤間比較 P 値
1 日インスリン投与量の 平均値(標準偏差)<単位/kg>	0.64 (0.30)	0.66 (0.30)	0.481
朝食後 2 時間血糖値変化量 ^{注1)} の 平均値(標準偏差)<mg/dL>	22.0 (42.0)	9.9 (41.4)	0.335
昼食後 2 時間血糖値変化量 ^{注1)} の 平均値(標準偏差)<mg/dL>	52.4 (47.7)	60.7 (47.7)	0.365
夕食後 2 時間血糖値変化量 ^{注1)} の 平均値(標準偏差)<mg/dL>	16.0 (42.3)	-3.8 (48.1)	<0.001
HbA1c ^{注)} 値の平均値(標準偏差)<%>	8.05 (1.29)	7.82 (1.15)	0.408
低血糖発現頻度の中央値 (平均値[標準偏差])<件数/30 日>	0.00 (0.75[1.33])	0.00 (1.29[2.71])	0.009
有害事象発現率(%)	62.5	60.7	0.701

注1) 食後 2 時間血糖値変化量; 食後 2 時間血糖値から食前血糖値を差し引いた値

注) 本試験で測定された HbA1c 値は、NGSP 値として標準化される前に測定された値である。

② 外国第 III 相臨床試験

1 型及び 2 型糖尿病患者を対象として、ヒューマログミックス 25 注又はインスリン混合製剤 20/80 をそれぞれ 3 カ月、計 6 カ月間クロスオーバー法により投与し、血糖コントロール及び安全性の比較検討を行った。127 例のすべての患者(1 型患者 75 例、2 型患者 52 例)が、ヒューマログミックス 25 注を 1 日 2 回朝及び夕食直前に、又はインスリン混合製剤 20/80 を朝及び夕食の 30~45 分前に投与した。インスリン投与量においては、1 型及び全患者(1+2 型)において有意な薬剤間差が認められたが、これらは、臨床的に意味のある差ではないと考えられた。朝食後及び夕食後 2 時間血糖値の変化量においては 1 型及び 2 型それぞれの病型別解析及び全患者を対象とした解析で対照薬と比較し、ヒューマログミックス 25 注投与時に有意な改善が認められた。一方、昼食後 2 時間血糖値の変化量においては、全患者を対象とした解析でインスリン混合製剤投与時に有意な改善が認められた。

HbA1c 注)については全患者を対象とした解析で、インスリン混合製剤投与時に有意な改善が認められたが、これらは、臨床的に意味のある差ではないと考えられた。低血糖発現頻度、有害事象発現率及び臨床検査値においては、臨床的に有意な薬剤間差は認められなかった。

評価項目	病型	インスリン混合製剤 20/80<試験終了時>	ヒューマログミックス 25 注<試験終了時>	薬剤間比較 P 値
1 日インスリン投与量の 平均値 (標準偏差) <単位/kg>	1 型	0.54 (0.15)	0.59 (0.17)	<0.001
	2 型	0.48 (0.18)	0.47 (0.19)	0.561
	1+2 型	0.51 (0.16)	0.54 (0.19)	0.007
朝食後 2 時間血糖値 変化量 ^{注1)} の平均値 (標準偏差)<mg/dL>	1 型	27.2 (71.7)	-20.7 (54.8)	<0.001
	2 型	16.6 (40.7)	4.1 (36.0)	0.003
	1+2 型	22.5 (60.2)	-10.3 (49.2)	<0.001
昼食後 2 時間血糖値 変化量 ^{注1)} の平均値 (標準偏差)<mg/dL>	1 型	57.8 (50.6)	71.5 (48.1)	0.110
	2 型	39.1 (40.7)	55.5 (45.8)	0.143
	1+2 型	49.7 (47.4)	64.9 (47.6)	0.035
夕食後 2 時間血糖値 変化量 ^{注1)} の平均値 (標準偏差)<mg/dL>	1 型	13.2 (65.8)	-15.0 (56.9)	0.012
	2 型	10.8 (40.5)	-4.7 (42.5)	0.010
	1+2 型	12.1 (55.8)	-10.6 (51.3)	0.002
HbA1c ^{注)} 値の平均値 (標準偏差)<%>	1 型	7.82 (0.89)	8.07 (0.93)	0.071
	2 型	8.02 (1.03)	8.16 (1.01)	0.684
	1+2 型	7.91 (0.95)	8.11 (0.96)	0.036
低血糖発現頻度の中央値 (平均値[標準偏差]) <件数/30 日>	1 型	1.88 (3.59[4.31])	2.14 (3.61[4.41])	0.501
	2 型	0.00 (1.30[2.74])	0.00 (0.45[1.37])	0.088
	1+2 型	0.94 (2.62[3.89])	0.00 (2.31[3.81])	0.206
インスリン-インスリン リスプロ交差抗体価の 中央値<%>	1 型	4.2	3.5	—
	2 型	2.3	3.0	—
	1+2 型	3.4	3.2	—
有害事象発現率 (%)	1 型	31.4	28.4	—
	2 型	51.0	55.8	—
	1+2 型	39.7	39.7	1.000

注 1) 食後 2 時間血糖値変化量; 食後 2 時間血糖値から食前血糖値を差し引いた値

注) 本試験で測定された HbA1c 値は、NGSP 値として標準化される前に測定された値である。

2) 安全性試験

① 長期投与における安全性

本剤の長期投与の安全性に関して、国内臨床試験の 48 週間投与における安全性の解析を行った。48 週間の試験期間中、185 例(81.9%)に少なくとも1件以上の有害事象が発現したが、インスリン製剤一般に認められる低血糖が認められた。さらに、低血糖発現率及び 30 日間当たりの発現件数についても、開始時からの変動に有意差は認められず、インスリン混合製剤と同程度であることが示された。臨床検査値及び抗体価の投与開始時からの変動においても、臨床的に問題となる変動は認められなかった。以上より、長期投与における日本人患者における本剤の安全性が確認された。

また、外国試験では、3 ヶ月間の臨床試験を完了した症例のうち1型糖尿病患者 33 例及び2型糖尿病患者 27 例においてさらに 18 ヶ月間、総人年で 80.08(人×年)の長期継続投与試験を実施した。有害事象発現例数は、継続試験で 26 例(43.3%)であったが、インスリン療法に関連すると考えられる有害事象は認められなかった。また、長期投与における抗体価に関しては、21 ヶ月間の試験において、投与終了時点で投与開始時からの有意な変動は認められなかった。その後さらに 36 ヶ月間の長期投与を行ったが、インスリン-インスリンリスプロ交差抗体の有意な開始時からの変動は認められなかった。以上より、本剤は長期間に渡り、抗体価の上昇なく投与可能であることが示された。

② 抗体価

臨床的に有意なインスリンの抗体結合は抗体価が約 10%を超える場合に認めるとされている。インスリンーインスリンリスプロ交差抗体については、「①国内臨床試験成績¹⁰⁾」及び「外国臨床試験成績②外国第 III 相臨床試験」で検討されたが、症例全体としての抗体価の変動幅は、これと比較して小さかった。また、本剤が投与された症例のうち、抗体価の上昇が 10%を超えた症例は「①国内臨床試験成績¹⁰⁾」で 226 例中 5 例、「外国臨床試験成績②外国第 III 相臨床試験」で 54 例中 2 例であったが、これらの症例の検討においてもインスリン抵抗性など臨床的に問題となる変動は認められなかった。

(5) 患者・病態別試験

① 高齢者における有効性

国内臨床試験において、65 歳以上の高齢者(有効性解析対象:58 例)の朝食後 2 時間血糖値及び HbA1c 値は、非高齢者群と有意な差は認められず、高齢者においてもその有用性が示された。

外国での臨床試験で、ヒューマログ N 注*、ヒューマログミックス 25 注、ヒューマログミックス 50 注のいずれかで治療された症例 396 例中 66 例が高齢者であった。

*:ヒューマログ N 注は、2016 年 6 月末をもって販売終了。

② 小児における有効性

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査の結果については、「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用」の項参照。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

<ヒューマログミックス 50 注>

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国内臨床試験成績「ヒューマログミックス 25 注」の項参照

＜参考＞外国第Ⅲ相臨床試験

100 例の 1 型 (37 例) 及び 2 型 (63 例) 糖尿病患者を対象として、ヒューマログミックス 50 注とヒューマログミックス 25 注をそれぞれ、朝食及び夕食直前投与した場合とインスリン混合製剤 50/50 とインスリン混合製剤 30/70 をそれぞれ朝食及び夕食の 30～45 分前に投与した場合の血糖コントロール及び安全性をそれぞれ、3 ヶ月、計 6 ヶ月間クロスオーバー法により比較検討した。インスリン投与量においては、試験開始時からの変化量に薬剤間で有意な差は認められなかった。朝食後 2 時間血糖値の変化量においては、1 型、2 型の病型別及び全患者を対象とした解析において、ヒューマログミックス 50 注及び 25 注投与時に対照薬投与時と比較し有意な改善が認められた。一方、昼食後 2 時間血糖値の変化量では、インスリン混合製剤投与時に有意な改善が認められた。HbA1c^{注)} 値については薬剤間に有意な差は認められなかった。安全性については、低血糖発現頻度、有害事象発現率及び臨床検査値においては、臨床的に有意な薬剤間差は認められなかった。

評価項目	病型	インスリン混合製剤 50/50 ＋ インスリン混合製剤 30/70 ＜試験終了時＞	ヒューマログミックス 50 注 ＋ ヒューマログミックス 25 注 ＜試験終了時＞	薬剤間比較 P 値
1 日インスリン投与量の 平均値 (標準偏差) ＜単位/kg＞	1 型	0.63 (0.24)	0.66 (0.28)	0.560
	2 型	0.58 (0.21)	0.57 (0.21)	0.928
	1+2 型	0.60 (0.22)	0.60 (0.24)	0.736
朝食後 2 時間血糖値 変化量 ^{注1)} の平均値 (標準偏差)＜mg/dL＞	1 型	－9.2 (69.9)	－60.9 (67.0)	0.002
	2 型	21.4 (43.1)	－10.4 (44.9)	<0.001
	1+2 型	10.6 (55.7)	－28.5 (58.7)	<0.001
昼食後 2 時間血糖値 変化量 ^{注1)} の平均値 (標準偏差)＜mg/dL＞	1 型	48.1 (66.7)	70.6 (51.9)	0.026
	2 型	40.0 (36.9)	67.0 (44.1)	<0.001
	1+2 型	42.9 (49.4)	68.5 (46.8)	<0.001
夕食後 2 時間血糖値 変化量 ^{注1)} の平均値 (標準偏差)＜mg/dL＞	1 型	6.5 (51.3)	－18.6 (73.9)	0.422
	2 型	22.0 (41.4)	6.5 (57.1)	0.089
	1+2 型	16.6 (45.6)	－2.5 (64.3)	0.038
HbA1c ^{注)} 値の平均値 (標準偏差)＜%＞	1 型	7.40 (1.05)	7.69 (1.04)	0.440
	2 型	7.66 (1.12)	7.73 (1.04)	0.371
	1+2 型	7.57 (1.10)	7.72 (1.03)	0.098
低血糖発現頻度の 中央値 (平均値[標準偏 差])＜件数/30 日＞	1 型	2.05 (3.47[4.31])	1.71 (3.09[3.78])	0.370
	2 型	0.00 (0.68[1.19])	0.00 (1.13[2.43])	0.774
	1+2 型	0.00 (1.66[3.02])	0.86 (1.86[3.13])	0.766
有害事象発現率 (%)	1 型	67.6	64.9	—
	2 型	49.2	39.7	—
	1+2 型	55.7	49.0	0.289
インスリン－インスリ ンリスプロ交差抗体価 の中央値＜%＞	1 型	2.2	3.5	—
	2 型	1.3	2.0	—
	1+2 型	1.5	2.6	—

注 1) 食後 2 時間血糖値変化量: 食後 2 時間血糖値から食前血糖値を差し引いた値

注) 本試験で測定された HbA1c 値は、NGSP 値として標準化される前に測定された値である。

2) 安全性試験

① 長期投与における安全性

「ヒューマログミックス 25 注」の項参照

② 抗体価

臨床的に有意なインスリンの抗体結合は抗体価が約 10%を超える場合に認めるとされている。インスリン-インスリンリスプロ交差抗体については、「①国内臨床試験成績」¹⁰⁾及び「外国第 III 相臨床試験」で検討されたが、症例全体としての抗体価の変動幅は、これと比較して小さかった。また、本剤が投与された症例のうち、抗体価の上昇が 10%を超えた症例は「①国内臨床試験成績」で 226 例中 5 例、「外国第 III 相臨床試験」で 50 例中 2 例であったが、これらの症例の検討においてもインスリン抵抗性など臨床的に問題となる変動は認められなかった。

(5) 患者・病態別試験

① 高齢者における有効性

「ヒューマログミックス 25 注」の項参照

② 小児における有効性

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査の結果については、「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 8. 副作用」の項参照。

＜参考＞外国市販後臨床試験^{13),14)}

2 型糖尿病患者を対象に本剤を 24 週間投与した外国市販後臨床試験(メトホルミンとの併用でヒューマログミックス 50 注を 1 日 3 回毎食直前に投与又は同 50 注とヒューマログミックス 25 注とを組み合わせで 1 日 3 回毎食直前に投与)において、血糖コントロール及び安全性を検討した。すべての症例に導入期間としてヒューマログミックス 25 注(1 日 2 回朝食及び夕食直前投与)+メトホルミン併用療法を 6 週間±2 週間実施し、ベースラインとなる本剤投与開始時から終了時までメトホルミンの投与量は変更しなかった。本剤を 1 日 3 回毎食直前に投与した患者における最終観察時の HbA1c^{注)}値及び毎食後 2 時間平均血糖値はベースラインと比較して有意に低下していた。

HbA1c ^{注)} 値	ベースライン	最終観察時	ベースラインからの変化量	p 値
例数	104	100	100	
平均値±標準偏差<%>	7.75±0.88	7.08±0.92	-0.67±0.84	p<0.0001

毎食後 2 時間平均血糖値	ベースライン	最終観察時	ベースライン からの変化量	p 値
例数	102	100	98	
平均値±標準偏差<mg/dL>	179.9±37.17	154.4±26.38	−25.9±35.45	p<0.0001

注)本試験で測定された HbA1c 値は、NGSP 値として標準化される前に測定された値である。

また、この外国市販後臨床試験において認められた主な有害事象は、鼻咽頭炎、上気道感染(157 例中各 14 例:8.9%)、頭痛、下痢(157 例中各 10 例:6.4%)であった。なお、157 例中 82 例(52.2%)に低血糖が認められたが、そのうち 1 例で低血糖性反応が副作用として報告された。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

各種インスリン製剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 血糖低下作用

① インスリンリスプロ 1 モルは、ヒトインスリン 1 モルと同等の活性をもつ^{15),16)}。

② 血糖降下作用

ヒューマログ注

健康成人 12 例にヒューマログ注及びヒューマリン R 注を 0.05 単位/kg 又は 0.025 単位/kg 単回皮下投与した結果、両剤ともに血糖降下作用が認められた¹⁷⁾。

ヒューマログミックス 25 注

健康成人 16 例にヒューマログミックス 25 注及びヒューマリン 3/7 注 0.2 単位/kg 単回皮下投与した結果、両剤ともに血糖降下作用が認められた¹⁸⁾。

③ グリコヘモグロビン(HbA1c)に対する作用

ヒューマログ注

外国の長期試験で、基礎インスリンも含む投与量の適切な調整を行えば有意に HbA1c 値の改善が可能であること^{19),20)}、1 型糖尿病患者 30 例を対象に持続皮下注入ポンプにてヒューマログ注を 3 カ月間投与した場合、ヒューマリン R 注を投与した時に比べ有意に HbA1c 値を低下させることが示された。また国内においてもヒューマログ注で、開始時点から下降傾向が認められ、上昇傾向であったヒューマリン R 注と有意な差を認めた¹⁾。

ヒューマログミックス 25 注

1 型及び 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験において、インスリン混合製剤による治療期(1 日 2 回食事前 30～45 分投与)である投与開始時と比較して、本剤(1 日 2 回食直前投与)の投与終了時点では、HbA1c 値が有意に低下した¹⁰⁾。

ヒューマログミックス 50 注

1 型及び 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験において、インスリン混合製剤による治療期(1 日 2 回食事前 30～45 分投与)である投与開始時と比較して、本剤(1 日 2 回食直前投与)の投与終了時点では、HbA1c 値が有意に低下した¹⁰⁾。

2) 作用機序

インスリンリスプロは製剤中では六量体として存在するが、皮下注射後速やかに単量体へと解離するため、皮下から血中への移行が速い²¹⁾。その血中移行後、生体内における本剤を含むあらゆるインスリン

製剤の主薬理作用は、グルコース代謝調節である。また、インスリン製剤は生体内組織での蛋白同化作用と抗異化作用を示す。筋肉と脳以外の臓器において、インスリン製剤は速やかなグルコース/アミノ酸細胞内輸送を引き起こし、同化作用を促進し、蛋白異化作用を阻害する。肝臓において、インスリン製剤はグルコース取り込みとグリコーゲン貯蔵を促進し、糖新生を阻害し、過剰なグルコースの脂肪への変換を促進する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

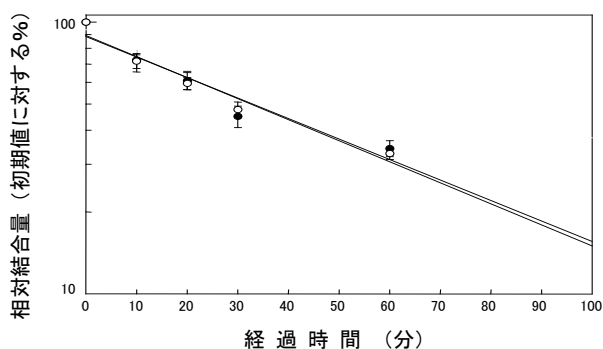
1) インスリン及び IGF-I 受容体への結合 (in vitro)

[¹²⁵I]-インスリン及び[¹²⁵I]-IGF-Iを用いて、ヒトインスリン、インスリンリスプロ及び IGF-I の、ヒトインスリン及び IGF-I 受容体への結合親和性について検討した結果、インスリンリスプロの両受容体への親和性はヒトインスリンとほぼ同等であった。

	インスリン受容体への親和性				IGF-I 受容体への親和性			
	ヒト胎盤		IM9 リンパ細胞		ヒト胎盤		ヒト乳腺上皮細胞	
	IC ₅₀ (nM)	相対活性	IC ₅₀ (nM)	相対活性	IC ₅₀ (nM)	相対活性	IC ₅₀ (nM)	相対活性
ヒトインスリン	0.41 ± 0.03	1.0	0.53 ± 0.03	1.0	346 ± 43	1.0	288 ± 0.5	1.0
インスリンリスプロ	0.51 ± 0.04	0.84	0.53 ± 0.07	1.14	229 ± 33	1.57	183 ± 11	1.58
IGF-I	32.6 ± 2.4	0.016	試験せず		0.42 ± 0.02	697.0	試験せず	

2) インスリン受容体からの解離 (in vitro)

Tyr^{A14} を[¹²⁵I]で標識したヒトインスリン及びインスリンリスプロを用いてインスリン受容体からの解離動態について検討した結果、インスリンリスプロの解離動態はヒトインスリンと全く同じであった。



3) グルコース取り込み作用 (in vitro)

ヒト及びラット脂肪細胞を用いて、脂肪細胞へのグルコース輸送に対する作用について検討した結果、インスリンリスプロとヒトインスリンはほぼ同等であった。

化合物	ヒト脂肪細胞		ラット脂肪細胞	
	EC ₅₀ (nM)	相対活性	EC ₅₀ (nM)	相対活性
ヒトインスリン	0.11 ± 0.06	1.0	0.067 ± 0.01	1.0
インスリンリスプロ	0.044 ± 0.011	2.1	0.077 ± 0.008	0.85

4) 細胞増殖試験における作用 (in vitro)

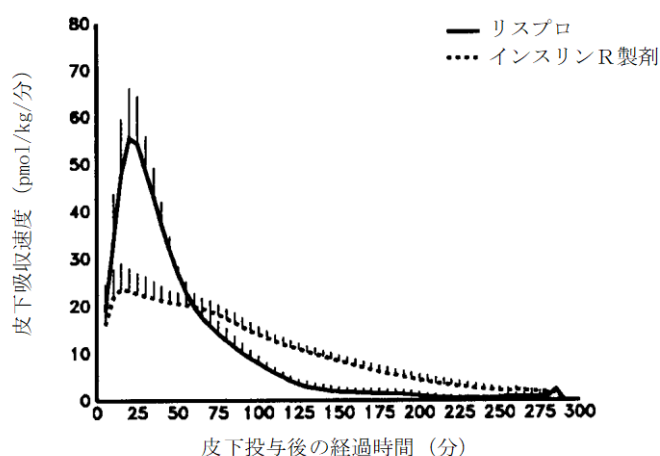
ヒトインスリン、インスリンリスプロ及び IGF-I のヒト乳腺上皮細胞増殖促進能について検討した結果、インスリンリスプロとヒトインスリンはほぼ同等であった。

化合物	EC ₅₀ (nM)	相対活性
ヒトインスリン	16.0 ± 3.0	1.0
インスリンリスプロ	18.6 ± 4.1	0.9
IGF-I	0.34	57.0

5) 覚醒ブタモデルにおける皮下吸収速度及び血糖降下作用¹⁶⁾

＜ヒューマログ注とヒューマリン R 注の比較＞

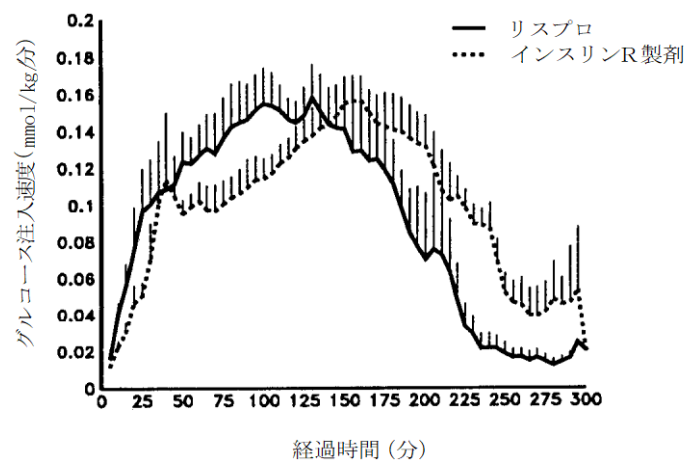
グルコースクランプ法を用いて、雌性ブタ(n=5)に 0.5 単位/kg の同一用量でインスリンリスプロまたはインスリン R 製剤を皮下投与した場合の皮下吸収速度及び血糖降下作用を比較した結果、インスリンリスプロはインスリン R 製剤と比べて、より速やかに吸収されることが示された。最終グルコース注入量に関しては、インスリンリスプロはインスリン R 製剤と同等であった。



皮下吸収速度 (パラメータ)

	インスリンR製剤	インスリンリスプロ
最大吸収速度(pmol/kg/min)	29.6 ± 2.7	61.6 ± 10.5*
T _{max} (min)	36 ± 11	24 ± 4
90%吸収時間(min)	174 ± 12	106 ± 23*
総吸収量(nmol/kg)	2.91 ± 0.28	2.94 ± 0.19

* P<0.05 (vs. インスリン R 製剤)



インスリンリスプロ及びインスリンR製剤皮下投与後の血糖維持に必要なグルコース注入速度

血糖降下作用(パラメータ)

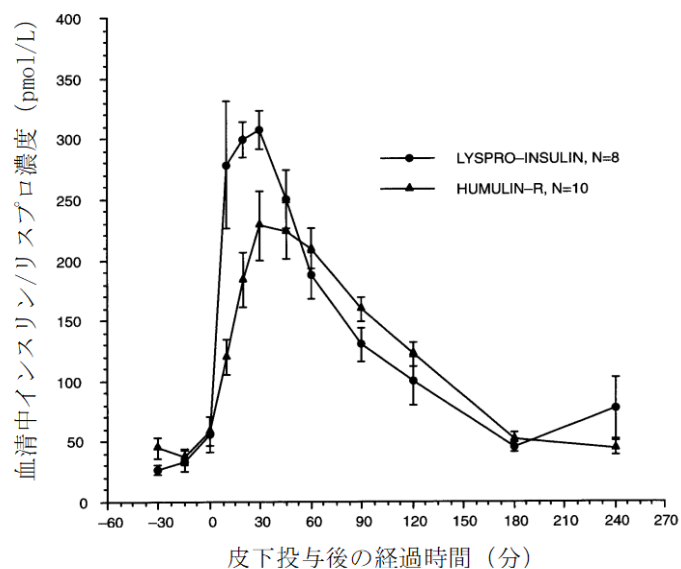
	インスリンR製剤	インスリンリスプロ
最大グルコース注入速度 (mmol/kg/min)	0.163 ± 0.014	0.178 ± 0.023
T _{max} (min)	168 ± 8	100 ± 28
T _{1/2} (min)	232 ± 8	190 ± 13*
総グルコース注入量(mmol/kg)	28.0 ± 2.5	25.9 ± 3.0

* P<0.05 (vs. インスリン R 製剤)

6) イヌモデルにおける薬物動態及び血糖降下作用

<ヒューマログ注とヒューマリン R 注の比較>

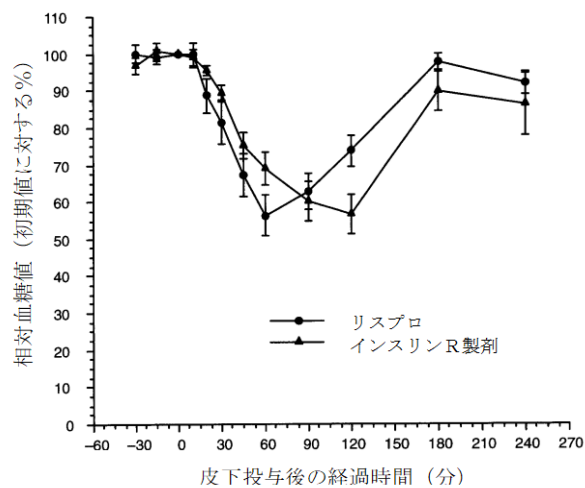
絶食雄性ビーグル犬(n=8-10)に 0.1 単位/kg の同一用量でインスリンリスプロまたはインスリン R 製剤を皮下投与した場合の薬物動態及び血糖降下作用を比較した結果、インスリンリスプロはインスリン R 製剤と比べて、より速やかに吸収され、速やかに血糖降下作用を発現し、血糖値のベースラインへの復帰もより速やかであるという、インスリン R 製剤とは異なる薬力学的プロファイルを示すことが明らかになった。



薬物動態 (パラメータ)

	インスリンR製剤	インスリンリスプロ
C_{max} (pmol/L)	227.9 ± 28.2	$306.5 \pm 16.1^*$
T_{max} (min)	45.0 ± 4.5	$24.4 \pm 3.7^*$
AUC (pmol・min/L)	29162 ± 1839	30862 ± 1723

* $P < 0.05$ (vs. インスリン R 製剤)



血糖降下作用 (パラメータ)

	インスリンR製剤	インスリンリスプロ
C_{nadir} (初期値に対する%)	56.7 ± 5.3	56.3 ± 5.5
T_{nadir} (min)	108 ± 6.6	$61.9 \pm 4.4^*$
$T_{<80\%}$ (min)	40~50	30~40

* $P < 0.05$ (vs. インスリン R 製剤)

(3) 作用発現時間・持続時間

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法」の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 血清中濃度、血糖値(日本人)

<ヒューマログ注>

健康成人 12 例にヒューマログ注及びヒューマリン R 注を 0.05 単位/kg 又は 0.025 単位/kg 単回皮下投与した時の血清中インスリン濃度、及び参考として血糖値の結果を以下に示す¹⁷⁾。

なお、血清中インスリン濃度及び血糖値は、それぞれ RIA 法及び酵素法により測定した。

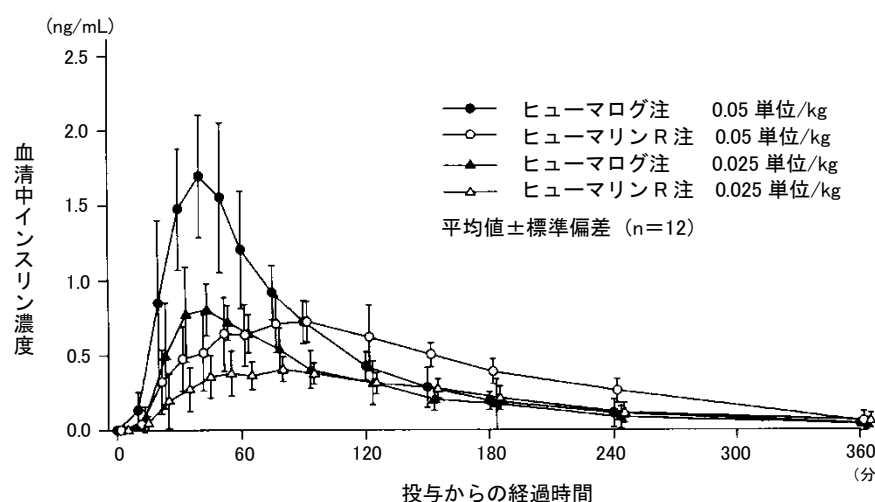
① 単回皮下投与後の血清中インスリン濃度

ヒューマログ注はヒューマリン R 注に比べ有意な差をもって Cmax はより高く、Tmax、T_{1/2} はより速かった。

AUC_{0-∞}は両製剤間で差を認めなかった。

薬 剤	投与量 (単位/kg)	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (min)	T _{1/2} (min)	AUC _{0-∞} (ng・min/mL)
ヒューマログ注	0.05	12	1.78	40.83	43.67	146.61
ヒューマリン R 注	0.05	12	0.80	78.33	108.43	157.32
ヒューマログ注	0.025	12	0.87	36.67	52.55	89.38
ヒューマリン R 注	0.025	12	0.48	85.42	96.88	82.91

(平均値)



※CPR 補正血清中インスリン濃度 (ΔIRI) として示した。

なお、外国で健康成人男性 18 例にヒューマログ注及びヒューマリン R 注を 0.1 単位/kg 及び

0.2 単位/kg 単回静脈内投与した結果、ヒューマログ注の血清中インスリン濃度の推移はヒューマリン R 注とほぼ同様であった。

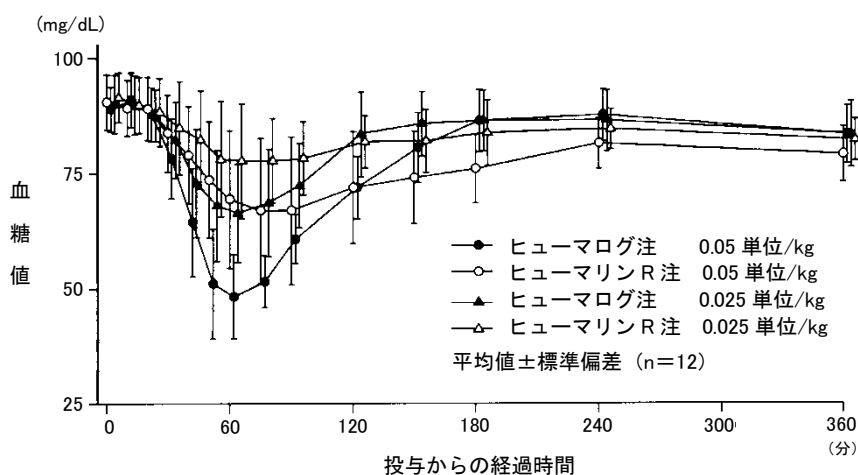
注)本剤で承認されている用法用量は皮下及び持続皮下注入ポンプによる投与である。

② 単回皮下投与後の血糖値

ヒューマログ注の血糖降下作用は、ヒューマリン R 注に比し、より速やかで作用は強くその消失も速やかであった。△血糖値の AUC_{0-360} は両製剤間で差を認めなかった。

薬 剤	投与量 (単位/kg)	n	Cmin (mg/dL)	Cmax (mg/dL)	Tmax (min)	AUC_{0-360} (mg・min/dL)
ヒューマログ注	0.05	12	44.83	44.83	61.67	4168.96
ヒューマリン R 注	0.05	12	62.58	28.25	136.25	4998.96
ヒューマログ注	0.025	12	63.08	27.17	63.75	2912.08
ヒューマリン R 注	0.025	12	73.50	17.79	110.83	3152.92

Cmin は血糖値の実測値、その他は△血糖値(投与前値－投与後値)のデータを用いた。(平均値)



③ 食事後の血糖値²²⁾(外国人)

外国で1型糖尿病患者において、ヒューマログ注は、ヒューマリン R 注に比べて食事後の血糖を速やかに低下させた。

<ヒューマログミックス 25 注>

健康成人 10 例にヒューマログ注、ヒューマログミックス 50 注及びヒューマログミックス 25 注 0.3 単位/kg を単回皮下投与したときの血清中インスリン濃度、及び参考としてグルコース注入率の結果²³⁾、並びに健康成人 16 例にヒューマログミックス 25 注及びヒューマリン 3/7 注 0.2 単位/kg を単回皮下投与した時の血清中インスリン濃度、及び参考として血糖値の結果¹⁸⁾を以下に示す。

なお、血清中インスリン濃度及び血糖値は、それぞれ IRMA 法及び酵素法により測定した。

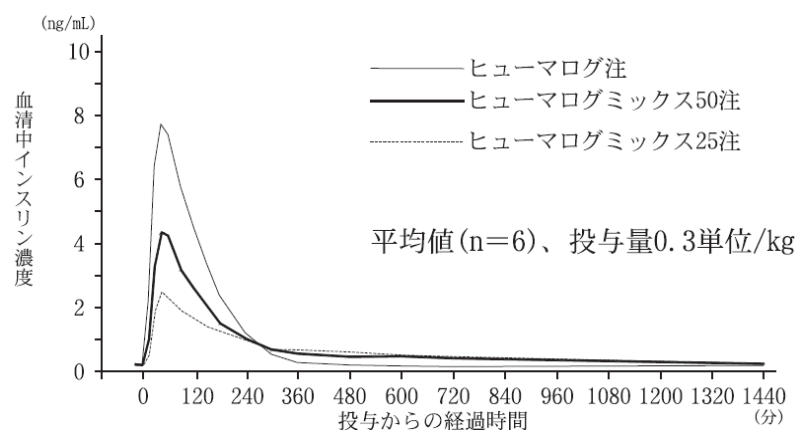
① 単回皮下投与後の血清中インスリン濃度

＜ヒューマログ注、ヒューマログミックス 50 注及びヒューマログミックス 25 注の比較＞

各製剤は、投与後速やかな血清中インスリン濃度の上昇が認められた。これら製剤の T_{max} の平均値は 50.0～52.5 分とほぼ同様であり、インスリンリスプロは混合製剤とした場合でも、インスリンリスプロ自体が持つ迅速な皮下からの吸収特性を保持することが示された。また、 C_{max} 及び投与後 5 時間までの AUC (AUC_{0-5}) は、各製剤のインスリンリスプロの混合比率に従って増加し、これらのパラメータと混合比率との間に正の相関関係が認められた。

薬 剤	投与量 (単位/kg)	n	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (min)	AUC_{0-12} (ng・min/mL)	AUC_{0-5} (ng・min/mL)	AUC_{5-12} (ng・min/mL)
ヒューマログ注	0.3	6	7.95	50.0	1118.56	1020.89	97.67
ヒューマログミックス 50 注	0.3	6	4.49	52.5	803.55	603.75	199.80
ヒューマログミックス 25 注	0.3	6	2.53	52.5	641.13	404.09	237.04

(平均値)

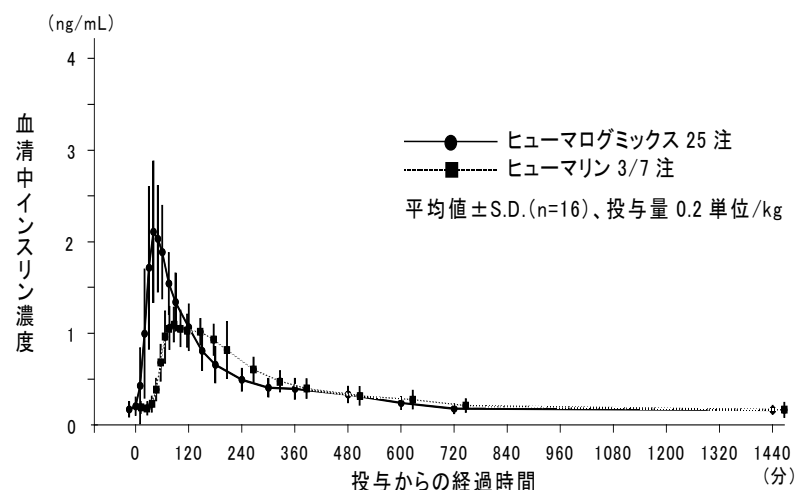


＜ヒューマログミックス 25 注とヒューマリン 3/7 注の比較＞

両製剤とも投与後速やかに血清中インスリン濃度の上昇が認められたが、ヒューマログミックス 25 注の血清中インスリン濃度の上昇はヒューマリン 3/7 注よりも速く、そのピークもより明らかであり、ヒューマログミックス 25 注の C_{max} の平均値は、ヒューマリン 3/7 注に比べ高値を示した。また、投与後 5 時間以降の血清中インスリン濃度の推移は両製剤でほぼ同様であった。

薬 剤	投与量 (単位/kg)	n	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (min)	AUC_{0-12} (ng・min/mL)	AUC_{0-5} (ng・min/mL)	AUC_{5-12} (ng・min/mL)
ヒューマログミックス 25 注	0.2	16	2.23	47.2	402.42	276.74	125.68
ヒューマリン 3/7 注	0.2	16	1.22	91.6	363.62	230.91	132.70

(平均値)



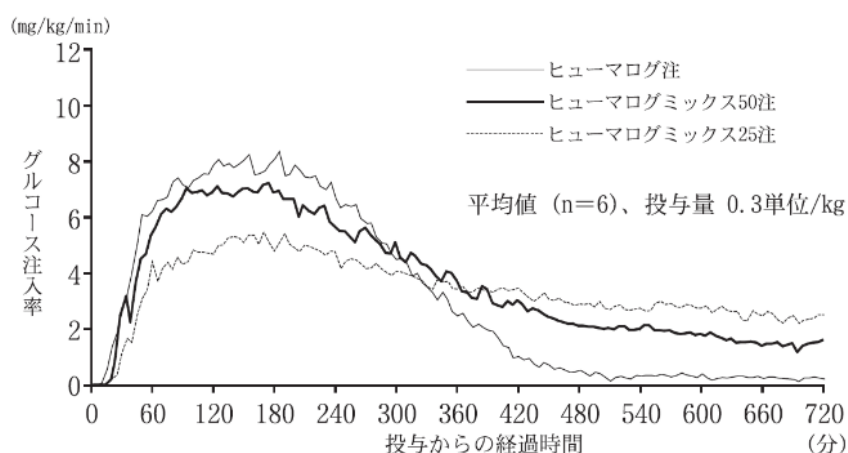
② 単回皮下投与後のグルコース注入率

＜ヒューマログ注、ヒューマログミックス 50 注及びヒューマログミックス 25 注の比較＞

各製剤の最大グルコース注入率到達時間 (TRmax) の平均値は 155.0～173.3 分であり、インスリンリスプロは混合製剤とした場合でもインスリンリスプロが持つ迅速な作用発現という特性を保持することが示された。最大グルコース注入率 (Rmax) 及び投与後 5 時間までの累積グルコース注入量 (Gtot₀₋₅) は、各製剤のインスリンリスプロの混合比率に従って増加し、これらのパラメータと混合比率との間に正の相関関係が認められた。また、投与後 5 時間から 12 時間までの累積グルコース注入量 (Gtot₅₋₁₂) は、各製剤のインスリンリスプロの混合比率に従って減少する傾向を示した。

薬 剤	投与量 (単位/kg)	n	Rmax (mg/min/kg)	TRmax (min)	Gtot ₀₋₁₂ (g/kg)	Gtot ₀₋₅ (g/kg)	Gtot ₅₋₁₂ (g/kg)
ヒューマログ注	0.3	6	8.99	155.0	2.28	1.85	0.42
ヒューマログミックス 50 注	0.3	6	7.90	173.3	2.64	1.62	1.01
ヒューマログミックス 25 注	0.3	6	6.21	155.0	2.45	1.20	1.25

(平均値)



各製剤皮下投与後の血糖維持に必要なグルコース注入速度

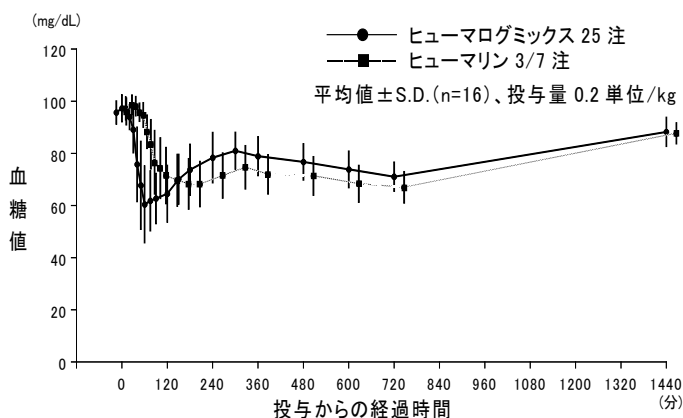
③ 単回皮下投与後の血糖値

<ヒューマログミックス 25 注とヒューマリン 3/7 注の比較>

両製剤とも血糖値の低下は投与後速やかに、かつ持続的に認められた。しかし、血糖値の低下は、ヒューマログミックス 25 注の方がより速やかであり、血糖値はより低い値に達した。特に食間時間に相当すると考えられる投与後 4 時間までの最低血糖値 (BGmin₀₋₄) 及び BGmin₀₋₄ の到達時間 (TBGmin₀₋₄) においては有意差が認められた。

薬 剤	投与量 (単位 /kg)	n	Cmin (mg/dL)	Tmin (min)	AOC ₀₋₁₂ (mg・ min/dL)	AOC ₀₋₅ (mg・ min/dL)	AOC ₅₋₁₂ (mg・ min/dL)	BGmin ₀₋₄ (mg/dL)	TBGmin ₀₋₄ (min)
ヒューマログミックス 25 注	0.2	16	55.63	152.5	15300.6	6643.8	8656.9	56.1	71.9
ヒューマリン 3/7 注	0.2	16	60.88	304.7	18083.4	6696.6	11386.9	63.1	149.1

(平均値)



<ヒューマログミックス 50 注>

健康成人 10 例にヒューマログ注、ヒューマログミックス 50 注及びヒューマログミックス 25 注 0.3 単位/kg を単回皮下投与した時の血清中インスリン濃度、及び参考としてグルコース注入率を以下に示す²³⁾。

なお、血清中インスリン濃度は、IRMA 法により測定した。

① 単回皮下投与後の血清中インスリン濃度

<ヒューマログ注、ヒューマログミックス 50 注及びヒューマログミックス 25 注の比較>

「ヒューマログミックス 25 注」の項参照

② 単回皮下投与後のグルコース注入率

<ヒューマログ注、ヒューマログミックス 50 注及びヒューマログミックス 25 注の比較>

「ヒューマログミックス 25 注」の項参照

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

皮下組織

① 投与部位による吸収速度²⁴⁾(外国人)

外国で健康成人 12 例にヒューマログ注及びヒューマリン R 注を腹部、大腿部、上腕部に 0.2 単位/kg 単回皮下投与を行ったところ、腹部、大腿部、上腕部の順に吸収が速く、ヒューマログ注は、投与部位による吸収速度についてヒューマリン R 注と同様の傾向を認めた。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

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

<参考>

ラットに ^{125}I インスリンリスプロを単回皮下投与 72 時間後の肺、心臓、十二指腸、皮膚及び骨格筋における放射活性物質量は、極めて低いか又は検出限界未満であった。甲状腺における放射活性物質量は投与量の約 3%であり、肝臓では 2%(1gあたり)、腎臓では 1%未満(1gあたり)であった。甲状腺において多くの放射活性物質が認められたのは、 ^{125}I インスリンリスプロから遊離した ^{125}I がチログロブリンに取り込まれた可能性が高い。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

ラットに ^{125}I インスリンリスプロを静脈内及び皮下投与したときの血漿中代謝物の検討を試みたが、 ^{125}I インスリンリスプロの多くから速やかに無機 ^{125}I が遊離しており、 ^{125}I インスリンリスプロを投与したラットの血漿中放射活性物質濃度は、インスリンリスプロ又はその代謝物の血漿中濃度及び薬物動態を正確に反映するものではなかった。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

＜参考＞

ラットに^[125I]インスリンリスプロを皮下投与したときの排泄についての検討を試みた。放射活性物質は投与後速やかに尿中に認められ、投与 8 及び 24 時間までにそれぞれ投与量の 40%及び 73%が回収された。投与 72 時間までには、尿及び糞中に放射活性物質のそれぞれ 79%及び 4%が回収され、3.5%が種々の組織から回収された。放射活性物質の総回収率は 87%であったが、尿中放射活性物質のほとんどが遊離 ¹²⁵Iであると考えられるため、この試験結果はインスリンリスプロ又はその代謝物の排泄を正確に反映するものではない。

(2) 排泄率

「(1) 排泄部位及び経路」の項参照

(3) 排泄速度

「(1) 排泄部位及び経路」の項参照

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 低血糖症状を呈している患者 [11.1.1 参照]

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

2.1 低血糖症状を呈している患者に本剤を投与した場合、重篤な低血糖が起きるおそれがあるので、このような患者には本剤の投与を避けること。

「8. 副作用 (1)重大な副作用と初期症状、11.1 重大な副作用 11.1.1 低血糖」の項の解説を参照

2.2 本剤の成分に対する過敏症の既往がある患者に本剤を投与した場合、過敏症状が発現する可能性が十分考えられるので、このような患者には本剤の投与を避けること。国内臨床試験においては、ヒューマログ注については、評価対象例数 362 例中、蕁麻疹 1 例(0.3%)が報告されている。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「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注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

ヒューマログ注ミリオペン/ミリオペン HD/カート

ヒューマログミックス 25 注ミリオペン/カート、ヒューマログミックス 50 注ミリオペン/カート

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。

＜製剤共通＞

・投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認したうえで、医師の管理指導の下で実施すること。

・全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。

＜カート＞

・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取扱説明書を読むよう指導すること。

＜ミリオペン/ミリオペン HD＞

・本剤の使用にあたっては、必ず添付の取扱説明書を読むよう指導すること。

- 8.2 低血糖に関する注意について、その対処法も含め患者及びその家族に十分徹底させること。[9.1.2、11.1.1 参照]
- 8.3 低血糖があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。[11.1.1 参照]
- 8.4 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、倦怠感等の肝障害を示唆する症状が認められた場合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適切な処置を行うこと。
- 8.5 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。
- 8.6 本剤と他のインスリン製剤を取り違えないよう、毎回注射する前に本剤のラベル等を確認するよう患者に十分指導すること。
- 8.7 同一箇所への繰り返し投与により、注射箇所に皮膚アミロイドーシス又はリポジストロフィーがあらわれることがあるので、定期的に注射箇所を観察するとともに、以下の点を患者に指導すること。
- ・本剤の注射箇所は、少なくとも前回の注射箇所から 2～3cm 離すこと。[14.2.2 参照（ヒューマログ注ミリオペン/ミリオペン HD/カート）、14.1.3 参照（ヒューマログミックス 25 注ミリオペン/カート、ヒューマログミックス 50 注ミリオペン/カート）]
 - ・注射箇所の腫瘍や硬結が認められた場合には、当該箇所への投与を避けること。
- 8.8 皮膚アミロイドーシス又はリポジストロフィーがあらわれた箇所に本剤を投与した場合、本剤の吸収が妨げられ十分な血糖コントロールが得られなくなることがある。血糖コントロールの不良が認められた場合には、注射箇所の腫瘍や硬結の有無を確認し、注射箇所の変更とともに投与量の調整を行うなどの適切な処置を行うこと。血糖コントロールの不良に伴い、過度に増量されたインスリン製剤が正常な箇所に投与されたことにより、低血糖に至った例が報告されている。

ヒューマログ注 100 単位/mL

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。
- ・投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認したうえで、医師の管理指導の下で実施すること。
 - ・全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
- 8.2 低血糖に関する注意について、その対処法も含め患者及びその家族に十分徹底させること。[9.1.2、11.1.1 参照]
- 8.3 低血糖があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。[11.1.1 参照]
- 8.4 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、倦怠感等の肝障害を示唆する症状が認められた場合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適切な処置を行うこと。
- 8.5 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。

8.6 本剤と他のインスリン製剤を取り違えないよう、毎回注射する前に本剤のラベル等を確認するよう患者に十分指導すること。

8.7 同一箇所への繰り返し投与により、注射箇所皮膚アミロイドーシス又はリポジストロフィーがあらわれることがあるので、定期的に注射箇所を観察するとともに、以下の点を患者に指導すること。

- ・本剤の注射箇所は、少なくとも前回の注射箇所から2～3cm 離すこと。[14.2.1 参照]

- ・注射箇所の腫瘍や硬結が認められた場合には、当該箇所への投与を避けること。

8.8 皮膚アミロイドーシス又はリポジストロフィーがあらわれた箇所に本剤を投与した場合、本剤の吸収が妨げられ十分な血糖コントロールが得られなくなることがある。血糖コントロールの不良が認められた場合には、注射箇所の腫瘍や硬結の有無を確認し、注射箇所の変更とともに投与量の調整を行うなどの適切な処置を行うこと。血糖コントロールの不良に伴い、過度に増量されたインスリン製剤が正常な箇所に投与されたことにより、低血糖に至った例が報告されている。

8.9 インスリン含有単位(UNITS)と液量の単位(mL)を混同することにより、誤ったインスリン量を投与する可能性がある。本剤を調製又は投与する場合は、「単位」もしくは「UNITS」の目盛が表示されているインスリンバイアル専用の注射器を用いること。

ただし、持続皮下インスリン注入療法(CSII 療法)に用いる場合は、持続皮下注入ポンプの取扱説明書に記載された器具を用いること。

(重要な基本的注意 8.2、8.3 についての解説)

糖尿病性自律神経障害の重症化や低血糖を頻回に起こすことによりアドレナリンやグルカゴンの低血糖に対する反応が低下することがあるので注意が必要である。また、強化インスリン療法を行っている患者では低血糖を認識できる血糖の閾値が変化し、より低い血糖値でしかアドレナリン、グルカゴン等の分泌が起きなくなることがあるので注意が必要である²⁵⁾。低血糖を起こすと、集中力低下、精神障害、意識障害、痙攣、昏睡等の症状があらわれることがある。高所作業、自動車の運転等の作業中に低血糖が発生した場合、事故につながるおそれがあるので注意が必要である。

(重要な基本的注意 8.4 についての解説)

ヒューマログ注の発売を開始して以来、肝機能障害/肝機能異常の症例が報告されているが、これらの症例では肝機能障害/肝機能異常の明確な原因の特定には至らなかった。一般的に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は、インスリンアレルギー²⁶⁾、肝へのグリコーゲンの蓄積²⁷⁾や脂肪肝の発生²⁷⁾等が報告されている。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の処置を行う。

(重要な基本的注意 8.5 についての解説)

糖尿病網膜症の顕在化又は増悪

網膜症の進行は通常緩やかで数年また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が、わずか数ヵ月で無網膜症が増殖網膜症に進展する例もあるとの報告がある²⁸⁾。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、例えば、治療

前 HbA1c が 10 数%、治療開始後 2 ヶ月で血糖が正常化し、HbA1c が数%以上低下したような場合である²⁸⁾。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 ヶ月で 3%(コントロール改善速度:平均血糖値 10~15mg/dL/月、HbA1c 0.4~0.5%/月)程度が妥当な基準との報告²⁹⁾がある。

眼の屈折異常

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、毛様体筋になんらかの影響を及ぼし、視力の変動や調節力の低下を来す。血糖変動が強い時や糖尿病治療を開始した頃に、日によって見え方が変わる²⁸⁾とされている。

治療後神経障害

長期間血糖コントロールが不良であった場合又は糖尿病患者の血糖値を急激に低下させた場合、下肢の痛みなどの末梢神経の症状が新たに出現したり、糖尿病性神経障害をすでに有する患者では、さらに症状が増悪したりする³⁰⁾。これらを治療後神経障害と呼び、痛みやしびれのほかに下痢や便秘、起立性低血圧、下肢浮腫を伴うことがある。この痛みは新しい神経が伸びる時に生じる症状で、2~31 ヶ月(平均 1 年)で軽快するとされている³¹⁾。

(重要な基本的注意 8.6 についての解説)

インスリン製剤には、効果の発現や持続時間の異なるいろいろな種類のものがあることから、他のインスリン製剤と取り違えないように患者に十分指導を行う必要がある。

(重要な基本的注意 8.7、8.8 についての解説)

同一の注射箇所への繰り返し投与により、注射箇所に皮膚アミロイドーシス又はリポジストロフィーがあらわれることがあり、腫瘍や硬結部位へ投与した場合に、本剤の吸収が妨げられ、十分な血糖コントロールが得られなくなる可能性がある。

また、血糖コントロールの不良に伴い過度に増量したインスリンを正常な場所に注射したことで低血糖が発現するに至った症例が報告されたことから注意喚起のため設定した。

(ヒューマログ注 100 単位/mL 重要な基本的な注意 8.9 についての解説)

インスリン(バイアル製剤)の薬剤調製時に、インスリンの単位換算の誤りやインスリン専用注射器を使用せずに汎用注射器を使用した結果、過量投与に至った事例が複数例報告されたことから設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 手術、外傷、感染症等の患者

インスリン需要の変動が激しい。

9.1.2 低血糖を起こしやすい以下の患者又は状態

- ・ 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全

- ・ 下痢、嘔吐等の胃腸障害

- ・ 飢餓状態、不規則な食事摂取

- ・ 激しい筋肉運動

- ・ 過度のアルコール摂取

[8.2、11.1.1 参照]

9.1.3 自律神経障害の患者

胃内容排出の遅延がある場合、食前投与により低血糖を引き起こすおそれがある。また、アドレナリンの欠乏により低血糖の自覚症状が明確でないことがある。[11.1.1 参照]

(解説)

9.1.1 手術³²⁾、外傷^{32),33)}、感染症³⁴⁾などによるストレスはコルチゾール、カテコラミン等のインスリン拮抗ホルモン分泌増加をもたらす糖代謝に影響を与える。これらの患者では血糖コントロールに要するインスリンの必要量が変動するおそれがあるので慎重に投与すること。

9.1.2 脳下垂体機能不全がある場合は、血糖上昇作用や催糖尿病作用を有するホルモンの分泌不全、あるいは欠乏のため糖新生が減少し、インスリン感受性も亢進するので、低血糖を生じやすくなる³⁵⁾。したがって、脳下垂体機能不全のある患者では、用量の設定を慎重に行う必要がある。

コルチゾールは糖新生を促進し、グルカゴン分泌を刺激する³⁶⁾。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³⁶⁾。そのため、副腎機能不全時には糖新生、グリコーゲン分解の低下が生じることなどにより、低血糖を生じやすくなる。したがって、副腎機能不全のある患者では、用量の設定を慎重に行う必要がある。

9.1.2 下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者では、栄養素の摂取、吸収障害等により、低血糖を生じやすくなる^{37),38)}。したがって、下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者では、用量の設定を慎重に行う必要がある。

9.1.2 飢餓状態、不規則な食事摂取状態の患者では、低血糖を生じやすくなるので、注意が必要である^{37),38)}。

9.1.2 通常、運動は骨格筋のインスリン感受性を増加させる^{39),40)}。また、運動による骨格筋の血流増加とそれに伴うインスリン及びグルコースの組織への到達量の増大により、運動強度の増加とともにブドウ糖の利用も増加する³⁹⁾。これに加えて、インスリン治療中の患者では運動により皮下注射部位からのインスリンの吸収が促進されるので、低血糖を生じやすくなる^{39),41)}。したがって、特に激しい筋肉運動を行う場合、インスリンを減量するなど、用量の設定を慎重に行う必要がある。

9.1.2 インスリン投与中の患者ではアルコールによる糖新生抑制との相加作用により低血糖が増悪されるおそれがあるので、注意が必要である⁴²⁾。

9.1.3 消化管の自律神経障害のある患者では、胃内容排出の遅延により食物の消化吸收の遅延がみられることがある^{43),44)}。このような患者では、超速効型である本剤の食前投与により低血糖を引き起こすおそれがあるので注意が必要である。

低血糖時の自覚症状として、アドレナリンの放出による不安、空腹、情動不安、発汗、頻脈などの自律神経症状があらわれるが、糖尿病患者では自律神経障害によって自覚症状が消失することがある^{44),45)}。このような患者では低血糖が発現しても、自覚症状をとまわずに意識障害、複視、痙攣等の中枢神経系低血糖症状を起こすことがあるので注意が必要である。

(2)腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害患者

低血糖を起こしやすい。[11.1.1 参照]

(解説)

軽度の腎機能障害 (GFR>40mL/min) では、腎臓のインスリンクリアランスに変化を認めないが、GFR が 15～20mL/min 以下になるとインスリンクリアランスが低下、インスリンの血中半減期は延長することが知られている⁴⁶⁾。したがって、重篤な腎機能障害のある患者では、用量の設定を慎重に行う必要がある。

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害患者

低血糖を起こしやすい。[11.1.1 参照]

(解説)

重篤な肝機能障害のある患者では、肝臓及び末梢組織でのインスリン抵抗性の増加のために、インスリン必要量は通常より多くなる。また、肝障害が進行してくると、血糖調節能力が低下すること、及び低血糖が遷延することがある。したがって、重篤な肝機能障害のある患者では、用量の設定を慎重に行う必要がある^{47),48)}。

(4)生殖能を有する者

設定されていない。

(5)妊婦

9.5 妊婦

妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるように指導すること。妊娠中、周産期等にはインスリンの需要量が増加しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。

(解説)

妊娠ラット⁴⁹⁾及びウサギにおいて、ヒューマログでは一般毒性を示さない用量範囲では胎児への毒性は認められなかった。母体の血糖コントロールは母体のみでなく、胎児・新生児や児の将来にも影響を及ぼすため、妊娠前・妊娠中の血糖コントロールは厳格に行い、妊娠が可能であることが確認されてから妊娠すること(計画妊娠)が大切である。妊娠時には胎盤でのインスリン拮抗ホルモンの産生やインスリン分解のために、インスリン抵抗性となり、インスリン需要量が増大するため、患者個々の状態にあわせた用量の調節が必要である⁵⁰⁾。

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。インスリンの需要量に変化しやすい。
本剤のヒト母乳移行は不明であるが、ヒトインスリンは、ヒト母乳に移行する。

(解説)

ヒトインスリンは母乳へ移行することが確認されている⁵¹⁾。

(7)小児等

ヒューマログ注

9.7 小児等

定期的に検査を行うこと。成長及び活動性に応じてインスリンの需要量に変化する。[17.1.2、17.1.3 参照]

(解説)

国内臨床試験において、小児(15 歳以下)において成人と有効性、安全性において有意差は認められなかった。小児糖尿病の治療では、成長する時期であるので固定したプログラムでは治療できず、個人個人で適合させることが必要である。また、ときに寛解期が見られることがあるので注意する⁵²⁾。なお、発症後 2～3 年でインスリン分泌必要量は 1.0 単位/kg/日程度となり、さらに思春期では必要量が 1.5～2 単位/kg/日程度に増加するとの報告がある⁵³⁾。

ヒューマログミックス 25 注、ヒューマログミックス 50 注

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

本剤の国内臨床試験は 18 歳以上を対象として実施しており、小児における使用経験はない。

(8)高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。生理機能が低下していることが多く、低血糖が起こりやすい。[11.1.1 参照]

(解説)

国内臨床試験において、65 歳以上の高齢者と非高齢者(65 歳未満)では有効性、安全性において有意差は認められなかったが、一般的に高齢者は生理機能が低下しており、高齢者糖尿病の治療にあたっては注意が必要である⁵⁴⁾。

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

10.2 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアイド系薬剤 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 SGLT2阻害剤等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[11.1.1参照]	血糖降下作用が増強される。

(解説)

上記の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。[11.1.1 参照]	インスリンの分泌を促進し、糖新生を阻害する。

(解説)

MAO 阻害剤はインスリンの分泌を促進し、糖新生を阻害することから、本剤との併用により低血糖症状があらわれるおそれがあるので、注意が必要である⁵⁵⁾。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[11.1.1 参照]	機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。

(解説)

ノルトリプチリンとクロ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り低血糖の発現が報告されている⁵⁶⁾。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⁵⁷⁾。本剤との併用により低血糖症状があらわれるおそれがあるので、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[11.1.1 参照]	β 細胞の糖に対する感受性の亢進、インスリン分泌促進により血糖降下作用を示す。また末梢で弱いインスリン様作用を有する。

(解説)

サリチル酸誘導体は β 細胞の糖に対する感受性の亢進やインスリン分泌の促進により血糖降下作用を示すことから、本剤との併用により低血糖症状があらわれるおそれがあるので、注意が必要である⁵⁸⁾。特にサリチル酸誘導体を高用量服用している患者に対し本剤を併用する際には、血糖値の測定を行いながら必要に応じてインスリンの用量を調節するなど、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[11.1.1 参照]	インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。

(解説)

シクロホスファミドは、インスリン抗体の生成を抑制し、インスリン抗体の結合部位からインスリンを遊離させる作用を有することが示唆されている⁵⁹⁾。本剤との併用により低血糖症状があらわれるおそれがあるので、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
β 遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール 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。[11.1.1 参照]	アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。

（解説）

低血糖時にはアドレナリンの $\beta 2$ 受容体刺激により肝の糖新生がおこり低血糖が回復するが、非選択性の β 遮断剤はこの回復を阻害するといわれている⁶⁰⁾。さらに β 遮断剤は低血糖に対する交感神経の症状（振戦、動悸等）を不顕在化し、低血糖を遷延させる可能性がある⁶¹⁾。本剤との併用により低血糖症状があらわれるおそれがあるので、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[11.1.1 参照]	機序は不明である。

（解説）

機序は不明であるが、クマリン系薬剤はスルホニルウレア系薬剤の肝臓での代謝を阻害することにより、血糖降下作用が増強されると考えられていることから⁶²⁾、クマリン系薬剤とスルホニルウレア系薬剤を服用している患者に対し本剤を併用する際には、血糖値の測定を行いながら必要に応じてインスリンの用量を調節するなど、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クロラムフェニコール	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[11.1.1 参照]	機序は不明である。

（解説）

機序は不明であるが、クロラムフェニコールの酵素阻害により、経口血糖降下剤の半減期が延長し、血糖降下作用も延長されると考えられていることから^{63),64)}、クロラムフェニコールと経口血糖降下剤を服用している患者に対し本剤を併用する際には、血糖値の測定を行いながら必要に応じてインスリンの用量を調節するなど、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ベザフィブラート	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[11.1.1 参照]	インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。

(解説)

ベザフィブラートによりインスリンに対する感受性が増強され、血糖降下作用が増強される可能性があるため、注意が必要である⁶⁵⁾。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サルファ剤	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[11.1.1 参照]	膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。

(解説)

サルファ剤は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ことから、本剤との併用により低血糖症状があらわれるおそれがあるので、注意が必要である。なお、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とされている⁶⁶⁾。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩水和物	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[11.1.1 参照]	動物実験においてインスリンの分泌を促進するとの報告があり、血糖降下作用が増強される可能性がある。

(解説)

シベンゾリンやジソピラミドの使用により低血糖を発現したとの報告がある。これらの薬剤は、動物実験においてATP感受性K⁺チャネルをブロックし、インスリン分泌を促進することが認められている^{67),68)}。本剤との併用により低血糖症状があらわれることがあるので、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対する β 細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。

(解説)

チアジド系利尿剤によるカリウム喪失が関与すると考えられている^{69),70)}。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ことが知られている^{70),71)}。チアジド系利尿剤と併用した場合、本剤の血糖降下作用が減弱され高血糖症状があらわれることがあるので、注意が必要である。

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 プレドニゾロン トリアムシノロン	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	末梢組織でインスリンの作用に拮抗し、また糖新生を促進する。

(解説)

副腎皮質ステロイドは末梢組織でインスリンの作用に拮抗し、また肝での糖新生を促進することにより、血糖値を上昇させる。副腎皮質ステロイドと併用した場合、本剤の血糖降下作用が減弱され高血糖症状があらわれることがあるので、注意が必要である。また副腎皮質ステロイドを減量する際には、同時にインスリンを減量しないと低血糖症状があらわれることがあるので、患者の状態を観察しながらインスリンの投与量を調節すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ACTH テトラコサクチド酢酸塩	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	糖質コルチコイドの産生を促し、血糖上昇作用を示す。

(解説)

ACTH(副腎皮質刺激ホルモン)は、糖質コルチコイドの産生を促進することにより、血糖上昇作用を示す。ACTHと併用した場合、本剤の血糖降下作用が減弱され高血糖症状があらわれることがあるので、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	肝での糖新生の促進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制により血糖を上昇させる。

（解説）

アドレナリンは、肝での糖新生を促進し、末梢での糖利用を抑制する。また、インスリン分泌抑制により血糖を上昇させることも考えられていることから⁷²⁾、アドレナリンと併用した場合、本剤の血糖降下作用が減弱され高血糖症状があらわれることがあるので、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
グルカゴン	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	肝グリコーゲン分解促進、糖新生の亢進により血糖を上昇させる。

（解説）

グルカゴンは、肝グリコーゲン分解促進、糖新生の亢進により血糖を上昇させるため⁷³⁾、グルカゴンと併用した場合、本剤の血糖降下作用が減弱され高血糖症状があらわれることがあるので、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
甲状腺ホルモン レボチロキシナトリウム水和物 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。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。	肝での糖新生を亢進させる可能性がある。

（解説）

甲状腺ホルモンは、肝での糖新生を亢進させる可能性があることから⁷⁴⁾、甲状腺ホルモンと併用した場合、本剤の血糖降下作用が減弱され高血糖症状があらわれることがあるので、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
成長ホルモン ソマトロピン	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。

（解説）

成長ホルモンは、末梢組織における糖利用の抑制、肝における糖新生の増加とクリアランスの低下、脂肪分解の促進により⁷⁵⁾、抗インスリン作用を有することから、成長ホルモンと併用した場合、本剤の血糖降下作用が減弱され高血糖症状があらわれることがあるので、注意が必要である。

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。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。

（解説）

機序は不明であるが、卵胞ホルモンは、末梢組織でのインスリンの作用に拮抗すると考えられていることから⁷⁶⁾、卵胞ホルモンと併用した場合、本剤の血糖降下作用が減弱され高血糖症状があらわれることがあるので、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
経口避妊薬	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。

（解説）

経口避妊薬により、インスリン感受性が低下し、代償的に血漿インスリン濃度が上昇する。プロゲステロンによる高血糖や高インスリン血症等の代謝異常は、肝臓や末梢細胞のインスリン受容体の減少やインスリン親和性の減少によると考えられているが^{77),78)}、機序は不明である。経口避妊薬と併用した場合、本剤の血糖降下作用が減弱され高血糖症状があらわれることがあるので、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ニコチン酸	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	末梢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、末梢でのインスリン感受性を低下させるため、耐糖能を悪化させることが報告されている⁷⁹⁾。ニコチン酸と併用した場合、本剤の血糖降下作用が減弱され高血糖症状があらわれることがあるので、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
濃グリセリン	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。

（解説）

濃グリセリンは、代謝されて糖になるため、血糖値を上昇させる。濃グリセリンと併用した場合、本剤の血糖降下作用が減弱され高血糖症状があらわれることがあるので、本剤を服用中の糖尿病患者に濃グリセリンを併用する際には、血糖値、尿糖や尿アセトンを測定し本剤の用量を調節するなど、注意が必要である^{80),81)}。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イソニアジド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	炭水化物代謝を阻害し、血糖値を上昇させる。

（解説）

イソニアジドは、炭水化物代謝を阻害し、血糖値を上昇させることが報告されている。イソニアジドと併用した場合、本剤の血糖降下作用が減弱され高血糖症状があらわれることがあるので、本剤を服用中の糖尿病患者にイソニアジドを併用する際には、血糖値を測定しながら本剤を増量するなど、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ダナゾール	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	抗インスリン作用を有する。

（解説）

ダナゾールは、血漿インスリンレベルの上昇を伴う軽い耐糖能障害を誘発することがある。耐糖能に影響を与える理由としては、ダナゾールは血清中のグルカゴンを上昇させることが知られている（8 倍との報告もある）。また、ダナゾールは末梢又は肝でのインスリンの影響を減弱させ、インスリン分泌を上昇させることが示唆されている⁸²⁾。ダナゾールと併用した場合、本剤の血糖降下作用が減弱され高血糖症状があらわれることがあるので、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	インスリン分泌抑制作用を有する。

（解説）

フェニトインは、インスリン分泌抑制作用を有することから、フェニトインと併用した場合、本剤の血糖降下作用が減弱され高血糖症状があらわれることがあるので、注意が必要である⁸³⁾。

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、又は減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[11.1.1 参照]	機序は不明である。

（解説）

機序は不明であるが、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と報告されている⁸⁴⁾。本剤との併用により低血糖症状があらわれることがあるので、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩 ランレオチド酢酸塩	血糖降下作用の増強による低血糖症状、又は減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[11.1.1 参照]	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)

ソマトスタチンアナログ製剤は、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を変化させ、血糖上昇又は血糖降下があらわれることがある⁸⁵⁾。ソマトスタチンアナログ製剤と併用する場合には、血糖値の測定を行いながら必要に応じてインスリンの用量を調節するなど、注意が必要である。

(3) 食物、嗜好品、健康補助食品(サプリメント)等による影響

インスリンに対する作用ではないが、食事摂取の不規則、大量のアルコール摂取は血糖コントロールに影響する。また、喫煙はインスリンの吸収を遅延する。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖(頻度不明)

脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、視覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害(意識混濁、昏睡)等があらわれることがある。無処置の状態が続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰(中枢神経系の不可逆的障害、死亡等)をとるおそれがある。

長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、 β 遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合では、低血糖の初期の自覚症状(冷汗、振戦等)が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないうちに、低血糖あるいは低血糖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糖質を含む食品を摂取するなど、適切な処置を行うこと。 α -グルコシダーゼ阻害薬との併用時にはブドウ糖を投与すること。経口摂取が不可能な場合は、ブドウ糖の静脈内投与やグルカゴンの筋肉内投与等、適切な処置を行うこと。

低血糖は臨床的に回復した場合にも、再発することがあるので継続的に観察すること。[2.1、8.2、8.3、9.1.2、9.1.3、9.2.1、9.3.1、9.8、10.2 参照]

11.1.2 アナフィラキシーショック、血管神経性浮腫(いずれも頻度不明)

アナフィラキシーショック(呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹等)、血管神経性浮腫等の症状が認められた場合は投与を中止すること。

(解説)

11.1.2 1) 局所反応:注射部位に生じる発赤、腫脹、そう痒感、疼痛、硬結等の皮膚症状で、一般に発症後1～2ヵ月間で自然に消失する。

2) 全身反応:蕁麻疹、血管神経性浮腫等の症状を示し、激しい場合にはショックに陥ることもある。

3) 治療:一般に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は、以下の方法がとられる。

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他のインスリン製剤への切り替え

③脱感作療法

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

<ヒューマログ注>

副作用分類	0.1～5%未満	頻度不明
過 敏 症	蕁麻疹	アレルギー、発疹、そう痒感
代謝異常	高血糖、血糖値上昇	
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		局所反応（腫脹、そう痒感、疼痛、硬結、発赤等） ^{注)} 、リポジストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等）、皮膚アミロイドーシス
肝 臓		肝機能異常
そ の 他		浮腫

注)通常軽微であり、数日から数週間で回復する。

<ヒューマログミックス 25 注、ヒューマログミックス 50 注>

副作用分類	頻度不明
過 敏 症	アレルギー、発疹、そう痒感、蕁麻疹
代謝異常	高血糖、血糖値上昇
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	局所反応（腫脹、そう痒感、疼痛、硬結、発赤等） ^{注)} 、リポジストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等）、皮膚アミロイドーシス
肝 臓	肝機能異常
そ の 他	浮腫

注)通常軽微であり、数日から数週間で回復する。

◆副作用頻度一覧表等

<ヒューマログ注の国内臨床試験>

ヒューマログ注の承認時までの国内臨床試験において安全性評価対象例 362 例において認められた副作用及び臨床検査値異常につき記載した。

国内臨床試験副作用発現頻度一覧表

評価対象例数		362
副作用発現例数(%)		105(29.0)
副作用発現件数		122
器官分類	症状名	発現例数*(%)
肝臓・胆管系障害	肝機能異常	1(0.3)
代謝・栄養障害	低血糖性反応	88(24.3)
	低血糖	9(2.5)
	血糖値上昇	3(0.8)
	高血糖	3(0.8)
	手掌浮腫	1(0.3)
皮膚・皮膚付属器官障害	化膿性皮膚感染症	1(0.3)
	蕁麻疹	1(0.3)
中枢・末梢神経系障害	下肢しびれ(感)	1(0.3)
	手指しびれ(感)	1(0.3)
自律神経系障害	動悸	1(0.3)
	洞性頻脈	1(0.3)
視覚障害	網膜症	1(0.3)
消化管障害	嘔吐	1(0.3)
呼吸器系障害	かぜ症候群	2(0.6)
	気管支喘息	1(0.3)
赤血球障害	貧血	1(0.3)
泌尿器系障害	急性腎不全	1(0.3)
一般全身障害	倦怠(感)	1(0.3)
	心窩部痛(心窩部の疼痛)	1(0.3)
	発熱	1(0.3)
適用部位障害	注射部反応	1(0.3)

* 同一患者に同一副作用が複数回発現した場合には1件として集計

国内臨床試験臨床検査値異常変動発現頻度一覧表

評価対象例数		362		
異常変動発現例数(%)		51(14.1)		
異常変動発現件数		88		
検査の種類		対象例数	発現例数*(%)	
血液学的検査	ヘモグロビン減少	345	1(0.3)	
	ヘマトクリット値減少	345	1(0.3)	
	白血球数増加	345	4(1.2)	
	白血球数減少	345	1(0.3)	
	白血球分画	好中球増加	272	2(0.7)
		好中球減少	272	1(0.4)
		好酸球増加	322	3(0.9)
		単球増加	322	2(0.6)
		リンパ球増加	323	3(0.9)
		リンパ球減少	323	1(0.3)
血小板増加	345	1(0.3)		
血液生化学的検査	AST(GOT)上昇	355	9(2.5)	
	ALT(GPT)上昇	355	8(2.3)	
	LDH 上昇	354	7(2.0)	
	LDH 低下	354	1(0.3)	
	AIP 上昇	353	8(2.3)	
	γ-GTP 上昇	350	5(1.4)	
	総蛋白上昇	356	2(0.6)	
	総蛋白低下	356	3(0.8)	
	アルブミン上昇	289	1(0.3)	
	総ビリルビン上昇	347	3(0.9)	
	中性脂肪上昇	353	5(1.4)	
	中性脂肪低下	353	1(0.3)	
	総コレステロール上昇	354	4(1.1)	
	BUN 上昇	356	1(0.3)	
	クレアチニン上昇	356	2(0.6)	
	尿酸上昇	351	1(0.3)	
	Na 低下	351	1(0.3)	
	Ca 上昇	304	1(0.3)	
	Ca 低下	304	1(0.3)	
	尿検査	尿蛋白陽性	344	2(0.6)
尿沈渣		328	1(0.3)	
心電図異常		300	1(0.3)	

* 同一患者に同一異常変動が複数回発現した場合には1件として集計

<ヒューマログ注の使用成績調査>

ヒューマログ注の使用成績調査の安全性評価対象 3026 例において認められた副作用及び臨床検査値異常につき記載した。

ヒューマログ注の使用成績調査での副作用及び臨床検査値異常発現頻度一覧表

調査施設数	483
調査症例数	3026
副作用等の発現症例数	782
副作用等の発現件数	847
副作用等の発現症例率	25.84%
副作用等の種類	発現例数 (%)
感染症および寄生虫症	2 (0.07%)
* 鼻咽頭炎	1 (0.03%)
* 糖尿病性足感染	1 (0.03%)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.03%)
* 肝の悪性新生物	1 (0.03%)
血液およびリンパ系障害	2 (0.07%)
* 貧血	1 (0.03%)
* 鉄欠乏性貧血	1 (0.03%)
免疫系障害	2 (0.07%)
薬物過敏症	1 (0.03%)
過敏症	1 (0.03%)
内分泌障害	1 (0.03%)
* 副腎皮質刺激ホルモン単独欠損症	1 (0.03%)
代謝および栄養障害	730 (24.12%)
* 食欲不振	1 (0.03%)
糖尿病	2 (0.07%)
コントロール不良の糖尿病	3 (0.10%)
高血糖	14 (0.46%)
低血糖症	714 (23.60%)
* 新生児低血糖症	1 (0.03%)
ケトアシドーシス	1 (0.03%)
精神障害	4 (0.13%)
* 不安	1 (0.03%)
* 無感情	1 (0.03%)
* うつ病	1 (0.03%)
* 不眠症	2 (0.07%)
神経系障害	11 (0.36%)
糖尿病性ニューロパシー	2 (0.07%)
* 浮動性めまい	2 (0.07%)
* 味覚異常	2 (0.07%)
* 頭痛	3 (0.10%)
* 感覚鈍麻	1 (0.03%)
* 球後視神経炎	1 (0.03%)
* 振戦	1 (0.03%)
眼障害	6 (0.20%)
* 眼の異常感	1 (0.03%)
* 糖尿病性網膜症	1 (0.03%)
* 網膜出血	3 (0.10%)
* 硝子体出血	1 (0.03%)
耳および迷路障害	2 (0.07%)
* 回転性めまい	1 (0.03%)
* 突発難聴	1 (0.03%)
心臓障害	1 (0.03%)
* 動悸	1 (0.03%)
血管障害	1 (0.03%)
* 高血圧	1 (0.03%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.07%)
* 上気道の炎症	2 (0.07%)
胃腸障害	6 (0.20%)
* 腹痛	1 (0.03%)
* 上腹部痛	1 (0.03%)
* 胃炎	1 (0.03%)
* 急性膵炎	1 (0.03%)
* 胃不快感	1 (0.03%)
* 歯痛	1 (0.03%)

*: 使用上の注意から予測できない副作用

注 1) 高血糖症状であることから、使用上の注意から予測できると判断した

副作用等の種類	発現例数 (%)
肝胆道系障害	4 (0.13%)
* 胆石症	1 (0.03%)
肝機能異常	3 (0.10%)
皮膚および皮下組織障害	4 (0.13%)
* 円形脱毛症	1 (0.03%)
* 湿疹	1 (0.03%)
そう痒症	2 (0.07%)
* 乾癬	1 (0.03%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.07%)
* 筋痙攣	1 (0.03%)
* 筋骨格痛	1 (0.03%)
* 四肢痛	1 (0.03%)
腎および尿路障害	2 (0.07%)
* 蛋白尿	1 (0.03%)
* 腎不全	1 (0.03%)
全身障害および投与局所様態	13 (0.43%)
* 胸部不快感	2 (0.07%)
* 死亡	1 (0.03%)
* 異常感	1 (0.03%)
注射部位疼痛	1 (0.03%)
注射部位そう痒感	2 (0.07%)
* 倦怠感	2 (0.07%)
浮腫	2 (0.07%)
末梢性浮腫	1 (0.03%)
口渇 ^{注 1)}	1 (0.03%)
注射部位腫脹	1 (0.03%)
臨床検査	30 (0.99%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.07%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.03%)
* 血中コレステロール増加	1 (0.03%)
* 血中クレアチニン増加	1 (0.03%)
血中ブドウ糖増加	11 (0.36%)
* 血圧上昇	1 (0.03%)
* 血中トリグリセリド増加	1 (0.03%)
* 血中尿素増加	1 (0.03%)
* γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.03%)
グリコヘモグロビン増加	7 (0.23%)
肝機能検査異常	1 (0.03%)
* 血小板数減少	1 (0.03%)
* 体重減少	1 (0.03%)
* 体重増加	2 (0.07%)
血中ブドウ糖変動	2 (0.07%)
* 尿中ウロビリリン陽性	1 (0.03%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.10%)
* 転倒	2 (0.07%)
* 骨折	1 (0.03%)
* 上腕骨骨折	1 (0.03%)
* 交通事故	1 (0.03%)

(MedDRA/J Ver9.1)

<ヒューマログミックス 25 注、ヒューマログミックス 50 注の国内臨床試験>

ヒューマログミックス 25 注、ヒューマログミックス 50 注の国内臨床試験の 12 週時(申請時)における安全性評価対象例 226 例において認められた副作用及び臨床検査値異常につき記載した。

国内臨床試験副作用発現頻度一覧表(12週時(申請時))

評価対象例数		226
副作用発現例数 (%)		11 (4.9)
副作用発現件数		15
器官分類	症状名	発現例数* (%)
代謝及び栄養障害	低血糖性反応	2 (0.9)
心臓血管系	心不全	1 (0.4)
消化器系	下痢	1 (0.4)
	嘔吐	1 (0.4)
	消化不良	1 (0.4)
特殊感覚器官	眼の出血	1 (0.4)
泌尿生殖器系	乳汁分泌誘発	1 (0.4)
全身系	腹痛	1 (0.4)
	腫瘍	1 (0.4)
	偶発性外傷	1 (0.4)
	注射部疼痛	1 (0.4)
	予期せぬ効果	1 (0.4)
	頭痛	1 (0.4)
	胸痛	1 (0.4)

* 同一患者に同一副作用が複数回発現した場合には 1 件として集計

ヒューマログミックス 25 注、ヒューマログミックス 50 注の国内臨床試験の 12 週時(申請時)において、低血糖を(1)低血糖の徴候や症状を感じた時、又は(2)自己測定において血糖値が 60mg/dL 未満の場合と定義し、患者が患者日誌に記録した。低血糖が少なくとも 1 回認められた症例を集計した。226 例中 117 例(51.8%)に低血糖が認められた(本剤との因果関係は考慮していない)。

低血糖の発現例数(12週時(申請時))

評価対象例数	226
低血糖発現例数 (%)	117 (51.8)

＜ヒューマログミックス 25 注、ヒューマログミックス 50 注の国内臨床試験＞

ヒューマログミックス 25 注、ヒューマログミックス 50 注の国内臨床試験の 48 週時(承認時)における安全性評価対象例 226 例において認められた副作用及び臨床検査値異常につき記載した。

国内臨床試験副作用発現頻度一覧表(48週時(承認時))

評価対象症例		226
副作用発現例数(%)		23(10.18)
副作用発現件数(%)		36(15.9)
器官別大分類	基本語	発現件数(%)
良性、悪性および詳細不明の 新生物	結腸癌	1(0.44)
	脂肪腫	1(0.44)
代謝および栄養障害	低血糖性痙攣	1(0.44)
神経系障害	脳梗塞	1(0.44)
	浮動性めまい	1(0.44)
	頭痛	1(0.44)
	低血糖昏睡	7(3.10)
眼障害	糖尿病性網膜症	1(0.44)
	網膜出血	1(0.44)
心臓障害	急性心不全	1(0.44)
胃腸障害	腹痛	1(0.44)
	上腹部痛	1(0.44)
	下痢	1(0.44)
	消化不良	1(0.44)
	悪心	1(0.44)
	嘔吐	1(0.44)
肝胆道系障害	肝機能異常	1(0.44)
皮膚および皮下組織障害	多汗症	1(0.44)
	そう痒症	1(0.44)
	発疹	1(0.44)
生殖系および乳房障害	乳汁分泌障害	1(0.44)
全身障害および投与局所様態	胸部不快感	1(0.44)
	胸痛	1(0.44)
	注射部位疼痛	1(0.44)
	末梢性浮腫	1(0.44)
	突然死	1(0.44)
	予想外の治療反応	1(0.44)
	口渴	1(0.44)
	潜血	1(0.44)
臨床検査	潜血	1(0.44)
傷害、中毒および処置合併症	皮膚裂傷	1(0.44)

(MedDRA Ver9.1)

ヒューマログミックス 25 注、ヒューマログミックス 50 注の国内臨床試験の 48 週時(承認時)において、低血糖を(1)低血糖の徴候や症状を感じた時、又は(2)自己測定において血糖値が 60mg/dL 未満の場合と定義し、患者が患者日誌に記録した。低血糖が少なくとも 1 回認められた症例を集計した。226 例中 171 例(75.7%)に低血糖が認められた(本剤との因果関係は考慮していない)。

低血糖の発現例数(48週時(承認時))

評価対象例数	226
低血糖発現例数(%)	171(75.7)

＜ヒューマログミックス 25 注、ヒューマログミックス 50 注、ヒューマログ N 注**の使用成績調査＞

ヒューマログミックス 25 注、ヒューマログミックス 50 注、ヒューマログ N 注**の使用成績調査(特別な背景を有する患者に対する調査)の安全性評価対象 699 例において認められた副作用及び臨床検査値異常につき記載した。

ヒューマログミックス25注、ヒューマログミックス50注、ヒューマログN注**の
使用成績調査(特別な背景を有する患者に対する調査)での副作用及び臨床検査値異常発現頻度一覧表

	患者背景			累計
	腎機能障害	肝機能障害	胃排出遅延 を有する 自律神経障害	
調査施設数	119	99	37	129
調査症例数	446	287	95	699
副作用等の発現症例数	64	46	10	100
副作用等の発現件数	70	51	12	109
副作用等の発現症例率	14.35%	16.03%	10.53%	14.31%
副作用等の種類	発現例数(%)	発現例数(%)	発現例数(%)	発現例数(%)
感染症および寄生虫症	0 (0.00)	1 (0.35)	0 (0.00)	1 (0.14)
* C型肝炎	0 (0.00)	1 (0.35)	0 (0.00)	1 (0.14)
代謝および栄養障害	64 (14.35)	44 (15.33)	10 (10.53)	98 (14.02)
高血糖	1 (0.22)	0 (0.00)	1 (1.05)	1 (0.14)
低血糖症	64 (14.35)	44 (15.33)	10 (10.53)	98 (14.02)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.45)	0 (0.00)	1 (1.05)	2 (0.29)
* 低酸素症	1 (0.22)	0 (0.00)	1 (1.05)	1 (0.14)
* 睡眠時無呼吸症候群	1 (0.22)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.14)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.00)	1 (0.35)	0 (0.00)	1 (0.14)
発疹	0 (0.00)	1 (0.35)	0 (0.00)	1 (0.14)
全身障害および投与局所様態	1 (0.22)	2 (0.70)	0 (0.00)	2 (0.29)
注射部位紅斑	0 (0.00)	1 (0.35)	0 (0.00)	1 (0.14)
注射部位硬結	1 (0.22)	1 (0.35)	0 (0.00)	1 (0.14)
注射部位そう痒感	1 (0.22)	2 (0.70)	0 (0.00)	2 (0.29)
臨床検査	1 (0.22)	1 (0.35)	0 (0.00)	2 (0.29)
グリコヘモグロビン増加	0 (0.00)	1 (0.35)	0 (0.00)	1 (0.14)
* 体重増加	1 (0.22)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.14)

*: 使用上の注意から予測できない副作用

(MedDRA Ver9.1)

ヒューマログミックス 25 注、ヒューマログミックス 50 注、ヒューマログ N 注**の使用成績調査(抗体調査)の安全性評価対象 320 例において認められた副作用及び臨床検査値異常につき記載した。

ヒューマログミックス25注、ヒューマログミックス50注、ヒューマログN注**の
使用成績調査(抗体調査)での副作用及び臨床検査値異常発現頻度一覧表

調査施設数	46
調査症例数	320
副作用等の発現症例数	60
副作用等の発現件数	62
副作用等の発現症例率	18.75%
副作用等の種類	発現例数(%)
代謝および栄養障害	57 (17.81)
高血糖	1 (0.31)
低血糖症	57 (17.81)
神経系障害	1 (0.31)
* 脳幹梗塞	1 (0.31)
胃腸障害	1 (0.31)
* 便秘	1 (0.31)
肝胆道系障害	1 (0.31)
肝機能異常	1 (0.31)
臨床検査	1 (0.31)
* 体重減少	1 (0.31)

*: 使用上の注意から予測できない副作用

(MedDRA Ver9.1)

** : ヒューマログ N 注は、2016 年 6 月末をもって販売終了。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

ヒューマログ注ミリオペン/ミリオペン HD/カート

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈ミリオペン/ミリオペン HD〉

14.1.1 設定できる単位が、ミリオペンは 1 単位刻み、ミリオペン HD は 0.5 単位刻みと異なるため、両薬剤の取り違えに注意すること。

14.2 薬剤投与時の注意

〈製剤共通〉

14.2.1 本剤のカートリッジにインスリン製剤を補充したり、他のインスリン製剤と混合しないこと。

14.2.2 皮下注射は、腹部、大腿部、上腕部、臀部等に行う。投与部位により吸収速度が異なり、その結果作用発現時間が異なるので部位を決め、その中で注射箇所を毎回変えること。前回の注射箇所より 2～3cm 離して注射すること。[8.7 参照]

14.2.3 静脈内に投与しないこと。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起こることがあるので注意すること。

14.2.4 1 本を複数の患者に使用しないこと。

〈カート〉

14.2.5 本剤は必ず専用のインスリンペン型注入器を用いて使用すること。

〈ミリオペン/ミリオペン HD〉

14.2.6 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 BD マイクロファインプラス及びナノパスニードルで行っている。

14.2.7 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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製の注意

- 14.1.1 本剤はヒューマリン N 注と混注できる。混合に際しては各製剤の 1mL 当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。なお、異なるインスリン製剤の混合に際しては、各製剤に付された注意を守ること。

14.2 薬剤交付時の注意

- 14.2.1 皮下注射は、腹部、大腿部、上腕部、臀部等に行う。投与部位により吸収速度が異なり、その結果作用発現時間が異なるので部位を決め、その中で注射箇所を毎回変えること。前回の注射箇所より 2～3cm 離して注射すること。[8.7 参照]
- 14.2.2 静脈内に投与しないこと。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起こることがあるので注意すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

〈製剤共通〉

- 14.1.1 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。混和後、沈殿物と液相が分離している場合や、液中に塊が見られた場合は使用しないこと。
- 14.1.2 本剤のカートリッジにインスリン製剤を補充したり、他のインスリン製剤と混合しないこと。
- 14.1.3 皮下注射は、腹部、大腿部、上腕部、臀部等に行う。投与部位により吸収速度が異なり、その結果作用発現時間が異なるので部位を決め、その中で注射箇所を毎回変えること。前回の注射箇所より 2～3cm 離して注射すること。[8.7 参照]
- 14.1.4 静脈内に投与しないこと。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起こることがあるので注意すること。
- 14.1.5 1 本を複数の患者に使用しないこと。

〈カート〉

- 14.1.6 本剤は必ず専用のインスリンペン型注入器を用いて使用すること。

〈ミリオペン〉

- 14.1.7 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 BD マイクロファインプラス及びナノパスニードルで行っている。
- 14.1.8 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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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¹⁾。

15.1.2 ピオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。

(解説)

アンジオテンシン変換酵素阻害剤(ACE 阻害剤)はインスリン感受性を高める作用がある^{86),87)}。ACE 阻害剤を服用している患者に対しインスリン製剤又は経口血糖降下剤を併用する際には、低血糖症状があらわれる可能性があるので、注意が必要である。

ピオグリタゾンとインスリン製剤を併用する場合、浮腫が多く報告されている。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しながら投与すること。また、症状が現れた場合には、ピオグリタゾンの投与中止を検討すること。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁸⁸⁾

試験項目		試験系 (n)	投与経路	投与量	試験成績
中枢神経系	一般症状	マウス (7~10)	皮下	0.03, 0.3, 3 単位/kg	変化なし
	自発運動				(探索) 用量比例的に低下する傾向が認められたが、統計的有意差はなかった (常同) 0.03 及び 3 単位/kg で有意に低下した
	痙攣／抗痙攣				(電気ショック誘発痙攣) 有意な変化なし (ペンチレンテトラゾール誘発痙攣) 有意な変化なし
	ヘキソバルビタール誘発睡眠時間				3 単位/kg で有意な延長が認められた
	聴覚性驚愕反応				3 単位/kg で感覚運動反応が有意に低下した
	体温、握力、酢酸 writhing				有意な変化なし
自律神経及び平滑筋	モルモット回腸	モルモット回腸 (4~8)	<i>in vitro</i>	$10^{-9} \sim 10^{-5}$ M	変化なし
				$10^{-6} \sim 10^{-5}$ M	10^{-5} M でアセチルコリンによる回腸収縮反応を軽度ではあるが、有意に拮抗した
	電気刺激したモルモット回腸	モルモット回腸 (3~4)	<i>in vitro</i>	$10^{-9} \sim 10^{-5}$ M	$\geq 10^{-7}$ M で濃度依存的に電気刺激による収縮反応を有意に低下させた
				$10^{-6} \sim 10^{-5}$ M	10^{-5} M でアンジオテンシン I による電気刺激回腸収縮反応を有意に拮抗した
	モルモット心房 (心収縮力)	モルモット心房 (4)	<i>in vitro</i>	$10^{-9} \sim 10^{-5}$ M	変化なし
				$10^{-6} \sim 10^{-5}$ M	10^{-5} M でイソプロテレノールによる心房の変力反応を有意に拮抗した
	モルモット心房 (心拍数)	モルモット心房 (4)	<i>in vitro</i>	$10^{-9} \sim 10^{-5}$ M	変化なし
				$10^{-6} \sim 10^{-5}$ M	変化なし
	エストロゲン処置したラッ	ラット子宮 (4~8)	<i>in vitro</i>	$10^{-9} \sim 10^{-5}$ M	変化なし

試 験 項 目			試 験 系 (n)	投与経路	投 与 量	試 験 成 績
	ト子宮	オキシトシンとの相互作用			$10^{-6} \sim 10^{-5}$ M	10^{-5} M でオキシトシンによる子宮収縮反応を軽度ではあるが、有意に増強した
	ラット輸精管	インスリンリスプロ自身の作用	ラット輸精管 (4~8)	<i>in vitro</i>	$10^{-9} \sim 10^{-5}$ M	変化なし
		ノルアドレナリンとの相互作用			$10^{-6} \sim 10^{-5}$ M	10^{-5} M でノルアドレナリンによる輸精管の収縮反応を軽度ではあるが、有意に拮抗した
	電気刺激したラット輸精管	インスリンリスプロ自身の作用	ラット輸精管 (8)	<i>in vitro</i>	$10^{-9} \sim 10^{-5}$ M	変化なし

	試 験 項 目	試 験 系 (n)	投与経路	投 与 量	試 験 成 績
循環器系及び呼吸器系	QRS 間隔	麻酔イヌ (3)	静脈内	0.1 単位/kg	10 分後に軽度（最大 9%）ではあるが、有意な延長が認められた
	QTc 間隔				5 及び 10 分後に軽度（最大 10%）ではあるが、有意な延長が認められた
	血糖値				10~30 分後に有意な低下が認められ、30 分後に最大血糖降下（55%）が観察された
	血中カリウム濃度				10 分後に軽度の低下が観察されたが、有意差は認められなかった
	心拍数、平均動脈圧、心拍出量、末梢血管抵抗、1 回拍出量、1 回拍出仕事量、平均肺動脈圧、肺毛細血管楔入圧、肺血管抵抗、大腿血流量、PR 間隔、呼吸数、毎分呼吸量				変化なし
	心拍数、平均動脈圧、収縮期	覚醒ラット (4)	皮下	1, 3, 10 単位/kg	変化なし
消化器系	炭末輸送	マウス (9)	皮下	0.03, 0.3, 3 単位/kg	変化なし
水及び電解質代謝	尿オスモル	ラ ッ ト (8)	皮下	1, 3, 6 単位/kg	1 及び 3 単位/kg でそれぞれ 31%及び 32%の上昇
	尿ナトリウム				1 及び 3 単位/kg でそれぞれ 45%及び 41%の上昇
	尿クロライド				1 単位/kg で 33%の上昇
	尿浸透圧				6 単位/kg で 54%の上昇
	尿中ナトリウム濃度				6 単位/kg で 68%の上昇
	尿中カリウム濃度				6 単位/kg で 45%の上昇
	尿中クロライド濃度				6 単位/kg で 59%の上昇
	浸透圧クリアランス				1 及び 3 単位/kg でそれぞれ 31%及び 33%の上昇
	分画ナトリウム排泄				すべての処置群で 3%未満の上昇

	試 験 項 目	試 験 系 (n)	投与経路	投 与 量	試 験 成 績
	血清クレアチニン、血清ナトリウム、血清浸透圧、尿量、尿 pH、尿カリウム、尿クレアチニン、尿中クレアチニン濃度、クレアチニンクリアランス				変化なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

実験動物	1 群あたりの匹数	投与経路	投 与 量 (単位/kg)	試 験 結 果
ラット (F 344)	♂♀ 各 5	皮下	0, 10	LD ₀ : ≥ 10 単位/kg 特記所見なし
イヌ (ビーグル)	♂♀ 各 2	皮下	0, 2	LD ₀ : ≥ 2 単位/kg 特記所見なし

(2) 反復投与毒性試験

実験動物	1 群あたりの匹数	投与期間	投与経路	投 与 量 (単位/kg/日)	試 験 結 果
ラット (F 344)	♂♀ 各 10	1 カ月	皮下	0, 3	無毒性量: ≥ 3 単位/kg/日 特記所見なし
イヌ (ビーグル)	♂♀ 各 4	1 カ月	皮下	0, 2	無毒性量: ≥ 2 単位/kg/日 低血糖に起因する T 波形、QTc 間隔及び心拍数の一過性の変化
ラット (F 344)	♂♀ 各 15	6 カ月	皮下	0, 5, 20	無毒性量: 20 単位/kg/日 コレステロール及びトリグリセリドの低下 20U/kg/日で低血糖に起因する死亡
ラット ⁸⁹⁾ (F 344)	♂♀ 各 35 ♂♀ 各 30	1 年	皮下	0 20, 200	無毒性量: 20 単位/kg/日 コレステロール及びトリグリセリドの低下 200U/kg/日で低血糖に起因する死亡
イヌ (ビーグル)	♂♀ 各 4	1 年	皮下	0, 1, 2	無毒性量: ≥ 2 単位/kg/日 低血糖に起因する T 波形、QTc 間隔及び心拍数の一過性の変化

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株(CHO)を用いる染色体異常試験⁹⁰⁾、マウスを用いる小核試験、ラット肝細胞を用いる不定期 DNA 合成試験及びマウスリンパ腫細胞株(L5178Y)を用いる遺伝子突然変異試験のいずれの試験結果も陰性であった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

試験項目	実験動物	1 群あたりの匹数	投与期間	投与経路	投与量 (単位/kg/日)	試験結果
授胎能試験	ラット (F 344)	♂ 14~15	交配前 5 ヵ月間 及び交 配期間 中	皮下	0, 5, 20	無毒性量： (一般毒性) 5 単位/kg/日 (授胎能) ≥ 20 単位/kg/日 20U/kg/日で低血糖に起因する死亡
胎児検査 を含む一 世代試験 ⁹¹⁾	ラット (CD)	♂ 20 ♀ 40 (妊娠末期剖 検) 20 (自然分娩) 20	交配 2 週間前 から交 配期間 中、妊 娠期間 中及び 授乳期 間	皮下	0, 1, 5, 20	無毒性量： (親動物 一般毒性) 1 単位/kg/日 (親動物 生殖毒性) ≥ 20 U/kg/日 (胎児) 5 単位/kg/日 (出生児 生殖毒性) ≥ 20 単位/kg/日 (出生児 発育毒性) 5 単位/kg/日 5U/kg 以上の群で低血糖に起因する 親動物の死亡、20U/kg 群で胎児体 重の軽度の低下、矮小児数の増加及 び出生児の聴覚性驚愕反応の増強が 認められた。
器官形成 期投与試 験	ウサギ (NZ ホワ イト)	♀ 20	妊娠 7 日から 19 日 まで連 日投与	皮下	0, 0.1, 0.25, 0.75	無毒性量： (親動物) ≥ 0.75 単位/kg/日 (胎児) ≥ 0.75 単位/kg/日 特記所見なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性⁹²⁾

抗原性をサルで検討した結果、感作開始前にすでにインスリンに対する IgG 抗体が検出されていた 1 例で、最終感作 5 日に IgG 濃度の軽度の上昇が認められた。IgE 抗体はいずれの動物においても認められなかった。IgG の上昇を認めた 1 例においてもその濃度は極めて低く、また本例以外にインスリン抗体反応を示さなかったことから、抗原性は極めて弱いと考えられる。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤： ヒューマログ注ミリオペン、ヒューマログ注ミリオペン HD、ヒューマログ注カート

ヒューマログ注 100 単位/mL

ヒューマログミックス 25 注ミリオペン、ヒューマログミックス 25 注カート

ヒューマログミックス 50 注ミリオペン、ヒューマログミックス 50 注カート

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：インスリン リスプロ(遺伝子組換え) 劇薬

2. 有効期間

使用期限 (安定性試験結果に基づく)	製剤
3 年	ヒューマログ注ミリオペン・ミリオペン HD・カート ヒューマログ注 100 単位/mL ヒューマログミックス 25 注ミリオペン・カート ヒューマログミックス 50 注ミリオペン・カート

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

ヒューマログ注ミリオペン/ミリオペン HD/カート

20. 取扱い上の注意

〈製剤共通〉

20.1 凍結を避け、遮光して 2～8℃で冷蔵保存すること。

20.2 使用開始後は 30℃以下で保存し、28 日以内に使用すること。

〈カート〉

20.3 本剤をインスリンペン型注入器に装着したまま冷蔵庫に保存しないこと。

〈ミリオペン/ミリオペン HD〉

20.4 使用開始後は、本剤を冷蔵庫に保存しないこと。

ヒューマログ注 100 単位/mL

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避け、遮光して 2～8℃で冷蔵保存すること。

20.2 使用開始後は、冷蔵保存できない場合には、遮光して 30℃以下で保存すること。

20.3 使用開始後は、28 日以内に使用すること。

ヒューマログミックス 25 注ミリオペン/カート、ミックス 50 注ミリオペン/カート

20. 取扱い上の注意

〈製剤共通〉

20.1 凍結を避け、遮光して 2～8℃で冷蔵保存すること。

20.2 カートリッジの壁や底に白色の霜状粒子が付着することがあるが、このような本剤は使用しないこと。

20.3 使用開始後 28 日間は安定である(使用時の安定性を確認した試験により、使用時安定性が確認された期間)。

確認方法: 温度サイクリング及び再懸濁試験³⁾

〈カート〉

20.4 本剤をインスリンペン型注入器に装着したまま冷蔵庫に保存しないこと。

〈ミリオペン〉

20.5 使用開始後は、本剤を冷蔵庫に保存しないこと。

5. 患者向け資材

ヒューマログ注ミリオペン・ヒューマログ注ミリオペン HD・ヒューマログ注カート・ヒューマログ注 100 単位/mL・ヒューマログミックス 25 注ミリオペン・ヒューマログミックス 25 注カート・ヒューマログミックス 50 注ミリオペン・ヒューマログミックス 50 注カート

患者向医薬品ガイド: あり、くすりのしおり: あり

(日本イーライリリー 医療関係者向けウェブサイト: medical.lilly.com/jp へ掲載)

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

1995 年 4 月 4 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日:

ヒューマログ注ミリオペン	2008 年 3 月 28 日
ヒューマログ注ミリオペン HD	2018 年 1 月 29 日
ヒューマログ注カート	2001 年 6 月 20 日
ヒューマログ注 100 単位/mL	2008 年 9 月 25 日
ヒューマログミックス 25 注ミリオペン	2008 年 3 月 28 日
ヒューマログミックス 25 注カート	2003 年 3 月 14 日
ヒューマログミックス 50 注ミリオペン	2008 年 3 月 28 日
ヒューマログミックス 50 注カート	2003 年 3 月 14 日

承認番号:

ヒューマログ注ミリオペン	22000AMX01545
ヒューマログ注ミリオペン HD	23000AMX00137
ヒューマログ注カート	21300AMY00276
ヒューマログ注 100 単位/mL	22000AMX02118
ヒューマログミックス 25 注ミリオペン	22000AMX01546
ヒューマログミックス 25 注カート	21500AMY00050
ヒューマログミックス 50 注ミリオペン	22000AMX01547
ヒューマログミックス 50 注カート	21500AMY00051

薬価基準収載年月日

ヒューマログ注ミリオペン	2008 年 6 月 20 日
ヒューマログ注ミリオペン HD	2018 年 6 月 15 日
ヒューマログ注カート	2001 年 8 月 31 日
ヒューマログ注 100 単位/mL	2008 年 12 月 19 日
ヒューマログミックス 25 注ミリオペン	2008 年 6 月 20 日
ヒューマログミックス 25 注カート	2004 年 12 月 15 日
ヒューマログミックス 50 注ミリオペン	2008 年 6 月 20 日
ヒューマログミックス 50 注カート	2004 年 12 月 15 日

販売開始年月日

ヒューマログ注ミリオペン	2008 年 6 月 20 日
ヒューマログ注ミリオペン HD	2018 年 7 月 2 日
ヒューマログ注カート	2001 年 8 月 31 日
ヒューマログ注 100 単位/mL	2001 年 8 月 31 日
ヒューマログミックス 25 注ミリオペン	2008 年 6 月 20 日
ヒューマログミックス 25 注カート	2005 年 3 月 10 日
ヒューマログミックス 50 注ミリオペン	2008 年 6 月 20 日
ヒューマログミックス 50 注カート	2005 年 3 月 10 日

<付記>

旧販売名製剤及びキット製剤の製造販売承認、薬価基準収載について

	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	薬価基準収載 医薬品コード
ヒューマログ注バイアル 100 単位/mL ^{注1)}	2001 年 7 月 25 日	21300AMY00348	2001 年 8 月 31 日	2492414A2022
ヒューマログ注キット ^{注2)}	2001 年 6 月 20 日	21300AMY00277	2001 年 8 月 31 日	2492414G1029
ヒューマログミックス 25 注キット ^{注2)}	2003 年 3 月 14 日	21500AMY00053	2004 年 12 月 15 日	2492414G2025

ヒューマログミックス 50 注キット ^{注2)}	2003 年 3 月 14 日	21500AMY00054	2004 年 12 月 15 日	2492414G3021
ヒューマログ N 注キット ^{注2)}	2003 年 3 月 14 日	21500AMY00055	2004 年 12 月 15 日	2492414G4028
ヒューマログ N 注カート ^{注3)}	2004 年 3 月 14 日	21500AMY00052	2004 年 12 月 15 日	2492414A5021
ヒューマログ N 注ミリオペン ^{注3)}	2008 年 3 月 28 日	22000AMX01548	2008 年 6 月 20 日	2492414G8023

注 1) 「インスリン製剤販売名命名の取扱いについて」(平成 20 年 3 月 31 日付 薬食審査発第 0331001 号/薬食安発第 0331001 号)に基づき、名称を「ヒューマログ注 100 単位/mL」に変更した。

注 2) 2010 年 4 月 1 日薬価が削除された。

注 3) 2017 年 4 月 1 日薬価が削除された。

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

用法・用量の変更:ヒューマログミックス 50 注ミリオペン、ヒューマログミックス 50 注カート 2009 年 8 月 20 日

用法・用量の変更:ヒューマログ注ミリオペン、ヒューマログ注カート 2016 年 12 月 19 日

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

使用成績調査(ヒューマログN注*使用成績調査 383 例)、及び特定使用成績調査(ヒューマログ注 特別調査 3,115 例、ヒューマログミックス注・N注*特別調査 -抗体調査- 328 例、ヒューマログミックス注・N注* 特別調査 -特別な背景を有する患者に対する調査- 706 例)を実施し、再審査申請を行った結果、2010 年 10 月 1 日に薬事法第 14 条第 2 項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

*:ヒューマログ N 注は、2016 年 6 月末をもって販売終了。

11. 再審査期間

ヒューマログ注ミリオペン	2008 年 3 月 28 日～2009 年 6 月 19 日(終了)
ヒューマログ注カート	2001 年 6 月 20 日～2009 年 6 月 19 日(終了)
ヒューマログ注 100 単位/mL	2001 年 7 月 25 日～2009 年 6 月 19 日(終了)
ヒューマログミックス 25 注ミリオペン	2008 年 3 月 28 日～2009 年 6 月 19 日(終了)
ヒューマログミックス 25 注カート	2003 年 3 月 14 日～2009 年 6 月 19 日(終了)
ヒューマログミックス 50 注ミリオペン	2008 年 3 月 28 日～2009 年 6 月 19 日(終了)
ヒューマログミックス 50 注カート	2003 年 3 月 14 日～2009 年 6 月 19 日(終了)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等(平成 18 年厚生労働省告示第 107 号)の一部を改正した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号(平成 20 年 3 月 19 日付)の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT 番号	レセプト電算 コード
ヒューマログ注ミリオペン	2492414G5024	2492414G5024	1183894010101	620007460
ヒューマログ注ミリオペン HD	2492414G9020	2492414G9020	1264272010101	622642701
ヒューマログ注カート	2492414A1026	2492414A1026	1141337010101	640451027
ヒューマログ注 100 単位/mL	2492414A2030	2492414A2030	1141344010102	620008916
ヒューマログミックス 25 注ミリオペン	2492414G6020	2492414G6020	1183900010101	620007461
ヒューマログミックス 25 注カート	2492414A3029	2492414A3029	1165937010101	620002439
ヒューマログミックス 50 注ミリオペン	2492414G7027	2492414G7027	1183917010101	620007462
ヒューマログミックス 50 注カート	2492414A4025	2492414A4025	1165944010101	620002440

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

	PMID	文献請求番号
1) 葛谷 健 他:臨床医薬, 16(11), 1613-1630, 2000		(HMN14260)
2) 社内資料:ヒューマログ注の単独投与と基礎インスリン製剤との併用投与データ		
3) 葛谷 健 他:臨床医薬, 16(11), 1649-1664, 2000		(HMN14262)
4) 松浦 信夫 他:臨床医薬, 16(11), 1665-1676,2000		(HMN14263)
5) Deeb LC, et al., Pediatrics, 108(5), 1175-1179, 2001	(11694699)	(HMN16528)
6) 石井 均 他:臨床医薬, 16(11), 1631-1648, 2000		(HMN14261)
7) Anderson, J. H. et al.: Diabetes, 46, 265-270, 1997	(9000704)	(HMN08345)
8) Anderson, J. H. et al.: Arch Intern Med, 157, 1249-1255, 1997	(9183237)	(HMN07329)
9) Brunelle, R. L. et al.: Diabetes Care, 21(10), 1726-1731,1998	(9773738)	(HMN09841)
10) 岩本 安彦 他:臨床医薬, 18(3), 395-409, 2002		(HMN15374)
11) 石井 均 他:糖尿病, 44(1), 9-14, 2001		(HMN14402)
12) 石井 均 他:糖尿病, 44(1), 17-22, 2001		(HMN14403)
13) Robbins DC, et al., Clin Ther, 29, 2349-2364, 2007	(18158076)	(HMN18595)
14) 社内資料:糖尿病患者に対する外国市販後臨床試験		
15) Slieker, L. J. et al.: Diabetologia, 40, S54-S61, 1997	(9248702)	(HMN11966)
16) Radziuk, J. M. et al.: Diabetes, 46, 548-556, 1997	(9075793)	(HMN13010)
17) 浦江 明憲 他:臨床医薬, 16(11), 1601-1611, 2000		(HMN14259)
18) 浦江 明憲 他:臨床医薬, 17(10), 1415-1425, 2001		(HMN15024)
19) Jansson, P.A. et al.: Diab Nutr Metab, 11, 194-199,1998		(HMN10502)
20) Ebeling, P. et al.: Diabetes Care, 20(8), 1287-1289,1997	(9250455)	(HMN07816)
21) 中澤 隆弘 他:日本臨牀, 55(増), 293-297,1997		(HMN08893)
22) Heinemann, L. et al.: Diabetic Medicine, 13, 625-629,1996	(8840095)	(HMN06155)
23) 浦江 明憲 他:臨床医薬, 17(10), 1427-1437, 2001		(HMN17220)
24) Edith W. et al.: Diabetes Care, 19(12), 1437-1440,1996	(8941480)	(HMN07671)
25) 最新内科学大系 第7巻 糖尿病, 中山書店, 87-90, 1995		(HMN14502)
26) 田尻 祐司 他:Diabetes Frontier, 14(1), 89-93, 2003		(HMN16462)
27) 長坂 祐二:日本臨牀, 55(増), 891-895, 1997		(HMN16108)
28) 繁田 幸男 他編:糖尿病と合併症, 医歯薬出版, 100-114, 1995		(HMN07339)
29) 岸川 秀樹 他:Diabetes Frontier, 10(2), 207-211, 1999		(HMN14734)
30) 小林 哲郎:臨床糖尿病マニュアル, 197-213, 2004		(HMN13974)
31) 岩本 安彦 他編:糖尿病 専門医にきく最新の臨床, 中外医学社, 200-201, 1997		(HMN14737)
32) 最新内科学体系 第7巻 糖尿病, 中山書店, 329-336, 1995		(HMN14429)
33) 戸塚 康男:糖尿病の診断と治療, メディカルビュー社, 212-216, 1997		(HMN10277)

- 34) 泉野 清宏 他:糖尿病の診断と治療, メディカルビュー社, 176-181, 1997 (HMN14456)
- 35) 斎藤 史郎 他:日本臨牀, 49(増), 653-658, 1991 (HMN01265)
- 36) ジョスリン糖尿病学, 医学書院エムワイドブリュウ, 955-956, 1995 (HMN14675)
- 37) 片桐 秀樹:診断と治療, 84(9), 1683-1686, 1996 (HMN06544)
- 38) 糖尿病の生活指導ガイドライン, 金原出版, 139-143, 2000 (HMN14430)
- 39) ジョスリン糖尿病学, 医学書院エムワイドブリュウ, 451-458, 1995 (HMN06537)
- 40) 山之内 国男:日本臨牀, 55(増), 89-93, 1997 (HMN10467)
- 41) 糖尿病療養指導の手引き(改訂第2版), 日本糖尿病学会, 南江堂, 71-78, 2001 (HMN14428)
- 42) 糖尿病療養指導の手引き(改訂第2版), 日本糖尿病学会, 南江堂, 208-210, 2001 (HMN17507)
- 43) 豊田 隆謙:自律神経, 35(3), 350-353, 1998 (HMN09867)
- 44) ジョスリン糖尿病学, 医学書院エムワイドブリュウ, 789-790, 1995 (HMN14431)
- 45) 皆川 冬樹:臨床と研究, 69(1), 85-89, 1992 (HMN07096)
- 46) 石川 和夫 他:臨床透析, 3(1), 23-26, 1987 (HMN05820)
- 47) 兼子 俊男:からだの科学, 156, 73-75, 1991 (HMN05821)
- 48) 糖尿病最新の治療 2004-2006, 南江堂, 259-262, 2004 (HMN17072)
- 49) J. Buelke-Sam, R. A. et al.: J Am College of Toxicology, 13(4), 247-260, 1994 (HMN07810)
- 50) 松岡 健平 他:糖尿病のマネージメント(第3版), 医学書院, 188-196, 2001 (HMN17452)
- 51) Lois J. Peterson et al.: J Am College of Nutrition, 8(2), 125-131, 1989 (2651503) (HMN06428)
- 52) 丸山 博:現代の診療, 16(7), 1067-1073, 1974 (HMN02576)
- 53) 小林 浩司 他:小児科診療, 65(増), 404-408, 2002 (HMN17475)
- 54) 井藤 英喜:からだの科学, 増刊, 102-106, 1992 (HMN05357)
- 55) Drug Interaction Facts, Facts and Comparisons, A Wolters Kluwer Co., 564, 1996 (HMN09125)
- 56) Bev L. True et al.: Am Psychiatry, 144(9), 1220-1221, 1987 (3631324) (HMN14738)
- 57) R. K. Shrivastava et al.: Biol Psychiatry, 18(12), 1509-1510, 1983 (6661479) (HMN14739)
- 58) Drug Interaction Facts, Facts and Comparisons, A Wolters Kluwer Co., 565, 1996 (HMN09126)
- 59) Edward A Hartshorn:Drug Intelligence, 196-197, 1969 (HMN05812)
- 60) 田原 保宏 他:臨床と薬物治療, 9(2), 176-179, 1990 (HMN04294)
- 61) 猪尾 和弘:糖尿病・その素因のある患者への投与, ミクス, 68-81, 1994 (HMN06431)
- 62) 薬物相互作用(第V版), 医歯薬出版, 75-77, 1987 (HMN05822)
- 63) 丹野 慶紀:医薬品研究, 18(6), 809-821, 1987 (HMN06231)
- 64) L. Korsgaard Christensen et al.: Lancet, 1397-1399, 1969 (4188280) (HMN04320)
- 65) Jong Il KIM et al. :Hypertens Res, 26(4), 307-313(2003) (12733699) (HMN30375)
- 66) R. Arem et al.: Arch Intern Med, 143, 827-829, 1983 (6340631) (HMN14656)
- 67) Seiji Hayashi et al.: Am J Physiol, C337-C342, 1993 (8368263) (HMN14741)
- 68) Gyslaine Bertrand et al.: Eur J Pharmacol, 214, 159-163, 1992 (1516637) (HMN14742)
- 69) 医薬品相互作用とその評価(新訂第2版), 薬事日報社, 51-54, 1978 (HMN04446)
- 70) 薬物相互作用(第V版), 医歯薬出版, 178-179, 1987 (HMN04280)

71) S. S. Fajans et al.: J Clin Invest, 45(4), 481-492, 1966	(4287058)	(HMN05809)
72) Diabetes Nutrition and Metabolism, 2(1), 81, 1989		(HMN10941)
73) Edward Brogal et al.: Lancet, 482-484, 1969		(HMN05807)
74) 横山 直方: 日本臨牀, 49(増), 659-664, 1991		(HMN01266)
75) 斎藤 史郎: 日本臨牀, 17(11), 2436-2443, 1989		(HMN06391)
76) M Koffler et al.: Diabetes Nutrition and Metabolism, 83-84, 1989		(HMN09147)
77) 糖尿病治療辞典, 医学書院, 50-51, 1996		(HMN14526)
78) 苛原 稔 他: 内分泌・糖尿病科, 1(3), 268-274, 1995		(HMN14578)
79) ジョスリン糖尿病学, 医学書院エムワイドブリュー, 311, 1995		(HMN06433)
80) Barrie J. Hurwitz et al.: Lancet, 369, 1975	(51177)	(HMN06439)
81) E. Simon Sears: Neurology, 26, 89-94, 1976	(942774)	(HMN06441)
82) H. Kotzmann, M. et al.: Eur J Clin Invest, 25, 942-947, 1995	(8719935)	(HMN14644)
83) K.Al-Rubeaan et al.: Diabetes Medicine, 8, 968-970, 1991	(1838051)	(HMN13226)
84) 医薬品相互作用 第2版, 医薬ジャーナル社, 594-597(1998)		(HMN30376)
85) Brenda L Koop et al.: Eur J Endocrinol, 130, 581-586, 1994	(8205258)	(HMN13227)
86) 平田 恭信: 治療学, 30(8), 889-891, 1996		(HMN12767)
87) Herings.R.M.C. et al.: Lancet, 345, 1195-1198, 1995	(7739305)	(HMN05111)
88) Helton, D. R. et al.: Arzneim-Forsch/Drug Res, 46(1), 91-97,1996	(8821525)	(HMN07652)
89) Zimmermann, J. L. et al.: Intern J Toxicology, 16, 639-657,1997		(HMN12999)
90) Bo Falck Hansen et al.: Biochem J, 315, 271-279,1996	(8670118)	(HMN05772)
91) J. Buelke-Sam, R. A. et al.: J Ame College of Toxicology, 13(4), 247-260,1994		(HMN07810)
92) Zwickl, C. M. et al.: Arzneim-Forsch/Drug Res, 45(1), 524-528,1995	(7779155)	(HMN07692)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

効能又は効果

インスリン療法が適応となる糖尿病

用法及び用量

＜ヒューマログ注ミリオペン、ヒューマログ注ミリオペン HD、ヒューマログ注カート＞

通常、成人では 1 回 2～20 単位を毎食直前に皮下注射するが、ときに回数を増やしたり、持続型インスリン製剤と併用したりすることがある。持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常 1 日 4～100 単位である。

＜ヒューマログ注 100 単位/mL＞

通常、成人では 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を併用したり、ときに投与回数を増やす。持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常 1 日 4～100 単位である。必要に応じ持続皮下注入ポンプを用いて投与する。

＜ヒューマログミックス 25 注ミリオペン、ヒューマログミックス 25 注カート＞

通常、成人では 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。1 日 1 回投与の時は朝食直前に皮下注射する。維持量としては通常 1 日 4～80 単位である。

＜ヒューマログミックス 50 注ミリオペン、ヒューマログミックス 50 注カート＞

通常、成人では 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。ときに投与回数を増減することができるが、その場合においても本剤は食直前に投与する。1 日 1 回投与の時は朝食直前に皮下注射する。維持量としては通常 1 日 4～80 単位である。

海外での承認状況(2025 年 2 月時点)

ヒューマログ注

米国の添付文書(2023 年 7 月)

効能又は効果	HUMALOG is a rapid acting human insulin analog indicated to improve glycemic control in adults and pediatric patients with diabetes mellitus.
用法及び用量*	- Subcutaneous injection: - Administer HUMALOG U-100 or U-200 by subcutaneous injection into the abdominal wall, thigh, upper arm, or buttocks within 15 minutes before a meal or immediately after a meal. - Rotate injection sites to reduce risk of lipodystrophy and localized cutaneous amyloidosis. - Continuous subcutaneous infusion (Insulin Pump): - Refer to the insulin infusion pump user manual to see if HUMALOG can be used. Use in accordance with the insulin pump instructions for use. - Administer HUMALOG U-100 by continuous subcutaneous infusion using an insulin pump in a region recommended in the instructions from the pump manufacturer. - Rotate infusion sites to reduce risk of lipodystrophy and localized cutaneous amyloidosis. - DO NOT administer HUMALOG U-200 by continuous subcutaneous infusion. - Intravenous Infusion: - Administer HUMALOG U-100 by intravenous infusion ONLY after dilution and under medical supervision. DO NOT administer HUMALOG U-200 by

	intravenous infusion. • The dosage of HUMALOG must be individualized based on the route of administration and the individual's metabolic needs, blood glucose monitoring results and glycemic control goal. • Do not perform dose conversion when using the HUMALOG U-100 or U-200 prefilled pens. The dose window shows the number of insulin units to be delivered and no conversion is needed. • Do not mix HUMALOG U-200 with any other insulin.
--	---

***HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION**

米国の添付文書(2025/2/28 アクセス)

<https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/020563Orig1s202,205747Orig1s028Lbl.pdf>

欧州の添付文書(SPC)(2021 年 10 月)

効能又は効果	For the treatment of adults and children with diabetes mellitus who require insulin for the maintenance of normal glucose homeostasis. Humalog is also indicated for the initial stabilisation of diabetes mellitus.
用法及び用量	<u>Posology</u> The dose should be determined by the physician, according to the requirement of the patient. <u>Junior KwikPen</u> Humalog 100 units/ml Junior KwikPen is suitable for patients who may benefit from finer insulin dose adjustments. Humalog may be given shortly before meals. When necessary Humalog can be given soon after meals. Humalog takes effect rapidly and has a shorter duration of activity (2 to 5 hours) given subcutaneously as compared with soluble insulin. This rapid onset of activity allows a Humalog injection (or, in the case of administration by continuous subcutaneous infusion, a Humalog bolus) to be given very close to mealtime. The time course of action of any insulin may vary considerably in different individuals or at different times in the same individual. The faster onset of action compared to soluble human insulin is maintained regardless of injection site. As with all insulin preparations, the duration of action of Humalog is dependent on dose, site of injection, blood supply, temperature, and physical activity. Humalog can be used in conjunction with a longer-acting insulin or oral sulphonylurea agents, on the advice of a physician. <u>Special populations</u> <u>Renal impairment</u> Insulin requirements may be reduced in the presence of renal impairment. <u>Hepatic impairment</u> Insulin requirements may be reduced in patients with hepatic impairment due to reduced capacity for gluconeogenesis and reduced insulin breakdown; however, in patients with chronic hepatic impairment, an increase in insulin resistance may lead to increased insulin requirements. <u>Paediatric population</u> Humalog can be used in adolescents and children. <u>Method of administration</u> <u>Subcutaneous use</u> Humalog preparations should be given by subcutaneous injection. The KwikPen, Junior KwikPen and Tempo Pen are only suitable for subcutaneous injections. Humalog in cartridges is only suitable for subcutaneous injections from a Lilly reusable pen or compatible pump systems for continuous subcutaneous insulin

	infusion (CSII). Subcutaneous administration should be in the upper arms, thighs, buttocks, or abdomen. Use of injection sites should be rotated so that the same site is not used more than approximately once a month, in order to reduce the risk of lipodystrophy and cutaneous amyloidosis. When administered subcutaneously care should be taken when injecting Humalog to ensure that a blood vessel has not been entered. After injection, the site of injection should not be massaged. Patients must be educated to use the proper injection techniques. <i>Humalog KwikPens</i> Humalog KwikPen is available in two strengths. The Humalog 100 units/ml KwikPen (and Humalog 200 units/ml KwikPen) delivers 1 – 60 units in steps of 1 unit in a single injection. The Humalog 100 units/ml Junior KwikPen delivers 0.5 – 30 units in steps of 0.5 units in a single injection. The number of insulin units is shown in the dose window of the pen regardless of strength and no dose conversion should be done when transferring a patient to a new strength or to a pen with a different dose step. <i>Humalog Tempo Pen</i> The Humalog 100 units/ml Tempo Pen delivers 1 – 60 units in steps of 1 unit in a single injection. The number of insulin units is shown in the dose window of the pen regardless of strength and no dose conversion should be done when transferring a patient to a new strength or to a pen with a different dose step. The Tempo Pen can be used with the optional transfer module Tempo Smart Button. As with any insulin injection, when using the Tempo Pen, Smart Button and the mobile application, the patient should be instructed to check their blood sugar levels when considering or making decisions about another injection if they are unsure how much they have injected. <i>Use of Humalog in an insulin infusion pump</i> For subcutaneous injection of Humalog using a continuous infusion pump, you may fill the pump reservoir from a Humalog 100 units/ml vial. Some pumps are compatible with cartridges that can be inserted intact into the pump. Only certain CE-marked insulin infusion pumps may be used to infuse insulin lispro. Before infusing insulin lispro, the pump manufacturer's instructions should be studied to ascertain the suitability for the particular pump. Use the correct reservoir and catheter for the pump. When filling the pump reservoir avoid damaging it by using the correct needle length on the filling system. The infusion set (tubing and cannula) should be changed in accordance with the instructions in the product information supplied with the infusion set. In the event of a hypoglycaemic episode, the infusion should be stopped until the episode is resolved. If repeated or severe low blood glucose levels occur consider the need to reduce or stop an insulin infusion. A pump malfunction or obstruction of the infusion set can result in a rapid rise in glucose levels. If an interruption to insulin flow is suspected, follow the instructions in the pump product literature. When used with an insulin infusion pump, Humalog should not be mixed with any other insulin. <u><i>Intravenous administration of insulin</i></u> If necessary, Humalog may also be administered intravenously, for example: for the control of blood glucose levels during ketoacidosis, acute illnesses or during intra and post operative periods. Humalog 100 units /ml is available in vials if administration of intravenous injection is necessary. Intravenous injection of insulin lispro should be carried out following normal clinical practise for intravenous injections, for example by an intravenous bolus or by an infusion system. Frequent monitoring of the blood glucose levels is required.
--	--

	Infusion systems at concentrations from 0.1 units/ml to 1.0 units/ml insulin lispro in 0.9% sodium chloride or 5% dextrose are stable at room temperature for 48 hours. It is recommended that the system is primed before starting the infusion to the patient.
--	--

欧州の SPC(2025/2/28 アクセス)

<https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humalog-epar-product-information_en.pdf>

主な外国での発売状況(ヒューマログ注)

商品名 ： 含量 国名 (発売年月)	ヒューマログ注 ミリオペン ： 100 単位/mL, 3mL	ヒューマログ注 ミリオペン HD ： 100 単位/mL, 3mL	ヒューマログ注 カート ： 100 単位/mL, 3mL	ヒューマログ注 100 単位/mL ： 100 単位/mL, 10mL
米国	HUMALOG KWIKPEN (2008.01)	HUMALOG KWIKPEN JUNIOR(2017.09)	HUMALOG (2000.07)	HUMALOG (1996.07)
フランス	HUMALOG 100 UI/ML KWIKPEN (2009.05)	HUMALOG KWIKPEN JUNIOR(2018.03)	HUMALOG 100 UI/ML (1999.09)	HUMALOG 100 UI/ML (2000.04)
イギリス	HUMALOG 100 U/ML KWIKPEN (2008.10)	HUMALOG KWIKPEN JUNIOR(2018.03)	HUMALOG 100 U/ML SOLUTION FOR INJECTION IN CARTRIDGE (1996.05)	HUMALOG 100 U/ML SOLUTION FOR INJECTION IN VIAL (1996.05)
ドイツ	HUMALOG 100 E/ML KWIKPEN (2009.05) LIPROLOG 100 E/ML KWIKPEN* (2009.05)	HUMALOG KWIKPEN JUNIOR(2018.05)	HUMALOG 100 E/ML (1997.06) LIPROLOG 100 E/ML * (2005.11)	HUMALOG 100 E/ML (1996.05) LIPROLOG 100 E/ML * (2005.11)
オーストラリア	HUMALOG KWIKPEN (2009.07)	該当しない	HUMALOG (1998.02)	HUMALOG (1996.11)
中国	HUMALOG (2011.06)	該当しない	HUMALOG (2005.04)	該当しない
韓国	HUMALOG KWIKPEN INJECTION 100UNIT/ML (2009.09)	HUMALOG KWIKPEN JUNIOR(2021.08)	該当しない	HUMALOG FOR INJECTION 100 UNIT/ML (1998.08)
台湾	HUMALOG 100U/ML KWIKPEN (2011.07)	該当しない	該当しない	該当しない
シンガポール	HUMALOG KWIKPEN 100UNITS/ML (2013.08)	該当しない	該当しない	該当しない

発売会社: Berlin-Chemie AG
(2025 年 2 月現在)

ヒューマログミックス 25 注
米国の添付文書(2023 年 7 月)

効能又は効果	HUMALOG Mix75/25 is a mixture of insulin lispro protamine, an intermediate-acting human insulin analog, and insulin lispro, a rapidacting human insulin analog indicated to improve glycemic control in adults with diabetes mellitus. <u>Limitations of Use:</u> The proportions of rapid-acting and intermediate-acting insulins are fixed and do not allow for basal versus prandial dose adjustments.
用法及び用量*	• See Full Prescribing Information for important preparation and administration instructions. • Inject HUMALOG Mix75/25 subcutaneously (within 15 minutes before a meal) in abdominal wall, thigh, upper arm, or buttocks and rotate injection sites to reduce the risk of lipodystrophy and localized cutaneous amyloidosis. • Individualize and adjust dosage based on metabolic needs, blood glucose monitoring results and glycemic control goal. • Do not administer HUMALOG Mix75/25 intravenously or by a continuous subcutaneous insulin infusion pump. • HUMALOG Mix75/25 is typically dosed twice daily (with each dose intended to cover 2 meals or a meal and a snack).

*HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

米国の添付文書(2025/2/28 アクセス)

<https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/021017s146lbl.pdf>

欧州の添付文書(SPC)(2021 年 10 月)

効能又は効果	Humalog Mix25 is indicated for the treatment of patients with diabetes mellitus who require insulin for the maintenance of normal glucose homeostasis.
用法及び用量	The dosage should be determined by the physician, according to the requirement of the patient. Humalog Mix25 may be given shortly before meals. When necessary, Humalog Mix25 can be given soon after meals. Humalog Mix25 should only be given by subcutaneous injection. Under no circumstances should Humalog Mix25 be given intravenously. The rapid onset and early peak of activity of Humalog itself is observed following the subcutaneous administration of Humalog Mix25. This allows Humalog Mix25 to be given very close to mealtime. The duration of action of the insulin lispro protamine suspension component of Humalog Mix25 is similar to that of a basal insulin (NPH). The time course of action of any insulin may vary considerably in different individuals or at different times in the same individual. As with all insulin preparations, the duration of action of Humalog Mix25 is dependent on dose, site of injection, blood supply, temperature, and physical activity. <u>Special populations</u> <i>Renal impairment</i> Insulin requirements may be reduced in the presence of renal impairment. <i>Hepatic impairment</i> Insulin requirements may be reduced in patients with hepatic impairment due to reduced capacity for gluconeogenesis and reduced insulin breakdown; however, in patients with chronic hepatic impairment, an increase in insulin resistance may lead to increased insulin requirements. <i>Paediatric population</i> Administration of Humalog Mix25 to children below 12 years of age should be considered only in case of an expected benefit when compared to soluble insulin. <u>Method of administration</u> Subcutaneous administration should be in the upper arms, thighs, buttocks, or

	abdomen. Use of injection sites should be rotated so that the same site is not used more than approximately once a month, in order to reduce the risk of lipodystrophy and cutaneous amyloidosis. When administered subcutaneously care should be taken when injecting Humalog Mix25 to ensure that a blood vessel has not been entered. After injection, the site of injection should not be massaged. Patients must be educated to use the proper injection techniques. <u>KwikPen</u> The KwikPen delivers 1 – 60 units in steps of 1 unit in a single injection. The needed dose is dialled in units. The number of units is shown in the dose window of the pen.
--	--

欧州の SPC (2025/2/28 アクセス)

<https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humalog-epar-product-information_en.pdf>

主な外国での発売状況(ヒューマログミックス 25 注)

商品名 ： 含量 国名 (発売年月)	ヒューマログミックス 25 注 ミリオペン ： 100 単位/mL, 3mL	ヒューマログミックス 25 注 カート ： 100 単位/mL, 3mL
米国	HUMALOG MIX 75/25 KWIKPEN (2008.01)	該当しない
フランス	HUMALOG MIX25 100 UI/ML KWIKPEN (2009.05)	HUMALOG MIX25 100 UI/ML (2000.01)
イギリス	HUMALOG MIX25 100 U/ML KWIKPEN (2008.10)	HUMALOG MIX25 100 U/ML SUSPENSION FOR INJECTION IN CARTRIDGE (1999.01)
ドイツ	HUMALOG MIX25 100 E/ML KWIKPEN (2008.10) LIPROLOG MIX25 100 E/ML KWIKPEN* (2008.10)	HUMALOG MIX25 100 E/ML (1999.01) LIPROLOG MIX25 100 E/ML * (2005.11)
オーストラリア	HUMALOG MIX25 KWIKPEN (2009.07)	Humalog MIX25 (2000.03)
中国	HUMALOG MIX25 (2012.01)	HUMALOG MIX25 (2006.01)
韓国	HUMALOG MIX25 KWIKPEN INJECTION 100UNIT/ML (2009.08)	該当しない
台湾	HUMALOG MIX 25 100 U/ML KWIKPEN (2011.07)	該当しない
シンガポール	HUMALOG MIX25 KWIKPEN 100UNITS/ML (2013.08)	HUMALOG MIX25 (2000.6)

* 発売会社: Berlin-Chemie AG
(2025 年 2 月現在)

ヒューマログミックス 50 注
米国の添付文書(2023 年 7 月)

効能又は効果	HUMALOG Mix50/50 is a mixture of insulin lispro protamine, an intermediate-acting human insulin analog, and insulin lispro, a rapid-acting human insulin analog, indicated to improve glycemic control in adults with diabetes mellitus. <u>Limitations of Use:</u> The proportions of rapid-acting and intermediate-acting insulins are fixed and do not allow for basal versus prandial dose adjustments.
用法及び用量*	• See Full Prescribing Information for important preparation and administration instructions. • Inject HUMALOG Mix50/50 subcutaneously (within 15 minutes before a meal) in abdominal wall, thigh, upper arm, or buttocks and rotate injection sites to reduce the risk of lipodystrophy and localized cutaneous amyloidosis. • Individualize and adjust dosage based on metabolic needs, blood glucose monitoring results and glycemic control goal. • Do not administer HUMALOG Mix50/50 intravenously or by a continuous subcutaneous insulin infusion pump. • HUMALOG Mix50/50 is typically dosed twice daily (with each dose intended to cover 2 meals or a meal and a snack).

*HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

米国の添付文書(2025/2/28 アクセス)

<https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/021018s132lbl.pdf>

欧州の添付文書(SPC)(2021 年 10 月)

効能又は効果	Humalog Mix50 is indicated for the treatment of patients with diabetes mellitus who require insulin for the maintenance of normal glucose homeostasis.
用法及び用量	<u>Posology</u> The dosage should be determined by the physician, according to the requirement of the patient. Humalog Mix50 may be given shortly before meals. When necessary, Humalog Mix50 can be given soon after meals. Humalog Mix50 should only be given by subcutaneous injection. Under no circumstances should Humalog Mix50 be given intravenously. The rapid onset and early peak of activity of Humalog itself is observed following the subcutaneous administration of Humalog Mix50. This allows Humalog Mix50 to be given very close to mealtime. The duration of action of the insulin lispro protamine suspension component of Humalog Mix50 is similar to that of a basal insulin (NPH). The time course of action of any insulin may vary considerably in different individuals or at different times in the same individual. As with all insulin preparations, the duration of action of Humalog Mix50 is dependent on dose, site of injection, blood supply, temperature, and physical activity. <u>Special populations</u> <i>Renal impairment</i> Insulin requirements may be reduced in the presence of renal impairment. <i>Hepatic impairment</i> Insulin requirements may be reduced in patients with hepatic impairment due to reduced capacity for gluconeogenesis and reduced insulin breakdown; however, in patients with chronic hepatic impairment, an increase in insulin resistance may lead to increased insulin requirements. <i>Paediatric population</i> Administration of Humalog Mix50 to children below 12 years of age should be considered only in case of an expected benefit when compared to soluble insulin.

	<u>Method of administration</u> Subcutaneous administration should be in the upper arms, thighs, buttocks, or abdomen. Use of injection sites should be rotated so that the same site is not used more than approximately once a month, in order to reduce the risk of lipodystrophy and cutaneous amyloidosis. When administered subcutaneously care should be taken when injecting Humalog Mix50 to ensure that a blood vessel has not been entered. After injection, the site of injection should not be massaged. Patients must be educated to use the proper injection techniques. <u>KwikPen</u> The KwikPen delivers 1 – 60 units in steps of 1 unit in a single injection. The needed dose is dialled in units. The number of units is shown in the dose window of the pen.
--	---

欧州の SPC (2025/2/28 アクセス)

<https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humalog-epar-product-information_en.pdf>

主な外国での発売状況(ヒューマログミックス 50 注)

商品名 : 含量 国名 (発売年月)	ヒューマログミックス 50 注 ミリオペン : 100 単位/mL, 3mL	ヒューマログミックス 50 注 カート : 100 単位/mL, 3mL
米国	HUMALOG MIX50/50 KWIKPEN (2008.01)	該当しない
フランス	HUMALOG MIX50 100 UI/ML KWIKPEN (2009.05)	HUMALOG MIX50 100 UI/ML (2000.01)
イギリス	HUMALOG MIX50 100 U/ML KWIKPEN (2008.10)	HUMALOG MIX50 100 U/ML SUSPENSION FOR INJECTION IN CARTRIDGE (2006.04)
ドイツ	HUMALOG MIX50 100 E/ML KWIKPEN (2009.05) LIPROLOG MIX50 100 E/ML KWIKPEN* (2009.05)	HUMALOG MIX50 100 E/ML (1999.01) LIPROLOG MIX50 100 E/ML * (2005.11)
オーストラリア	HUMALOG MIX50 KWIKPEN (2009.07)	Humalog MIX50 (2005.11)
中国	HUMALOG MIX 50 KWIKPEN (2011.06)	HUMALOG MIX50 (2008.09)
韓国	HUMALOG MIX50 KWIKPEN INJECTION 100UNIT/ML (2010.03)	該当しない
台湾	HUMALOG MIX50 100U/ML KWIKPEN (2011.07)	該当しない
シンガポール	HUMALOG MIX50 KWIKPEN 100 UNITS/ML (2013.08)	該当しない

* 発売会社: Berlin-Chemie AG
(2025 年 2 月現在)

2. 海外における臨床支援情報

本邦の添付文書「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるように指導すること。妊娠中、周産期等にはインスリンの需要量が増加しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。

9.6 授乳婦

用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。インスリンの需要量が増加しやすい。本剤のヒト母乳移行は不明であるが、ヒトインスリンは、ヒト母乳に移行する。

また、オーストラリア分類は以下のとおりである。なお、FDA（米国添付文書）では、2015 年 6 月 30 日をもって、これまで使用してきた FDA 胎児危険度分類（A/B/C/D/X の表記：旧カテゴリー）の表記を終了した。

オーストラリア分類は以下のとおりである。

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	A（2023 年 9 月）

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

A: Drugs which have been taken by a large number of pregnant women and women of childbearing age without any proven increase in the frequency of malformations or other direct or indirect harmful effects on the fetus having been observed.

<https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database> (2025/2/28 アクセス)

＜小児等への投与に関する情報＞

本邦における小児等への投与に関する記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州の SPC とは異なる。

【使用上の注意】「小児等への投与」

ヒューマログ注

定期的に検査を行うこと。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。[17.1.2、17.1.3 参照]

ヒューマログミックス 25 注、ヒューマログミックス 50 注

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023 年 7 月)	Pediatric Use HUMALOG The safety and effectiveness of HUMALOG to improve glycemic control have been established in pediatric patients with diabetes mellitus. Use of HUMALOG for this indication is supported by evidence from adequate and well-controlled studies in 831 pediatric patients with type 1 diabetes mellitus aged 3 years and older and from studies in adults with diabetes mellitus. HUMALOG Mix25 Safety and effectiveness of HUMALOG Mix75/25 in pediatric patients have not been established. HUMALOG Mix50 Safety and effectiveness of HUMALOG Mix50/50 in pediatric patients have not been established.
欧州の SPC (2021 年 10 月)	<i>Paediatric population</i> Humalog Humalog can be used in adolescents and children. Humalog Mix25 Administration of Humalog Mix25 to children below 12 years of age should be considered only in case of an expected benefit when compared to soluble insulin. Humalog Mix50 Administration of Humalog Mix50 to children below 12 years of age should be considered only in case of an expected benefit when compared to soluble insulin.

米国の添付文書 (2025/2/28 アクセス)

HUMALOG <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/020563Orig1s202,205747Orig1s028Lbl.pdf>

HUMALOG Mix25 <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/021017s146lbl.pdf>

HUMALOG Mix50 <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/021018s132lbl.pdf>

欧州の SPC (2025/2/28 アクセス)

Humalog、Humalog Mix25、Humalog Mix50 <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humalog-epar-product-information_en.pdf>

XIII. 備考

その他の関連資料

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照

日本イーライリリー 医療関係者向けウェブサイト: medical.lilly.com/jp

最新の添付文書、インタビューフォームの他、添付文書改訂のお知らせ、製剤写真、患者用注意文書や製品Q&Aなどを掲載

