

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

Humalog® Mix 25 Injection

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

	カート	ミリオペン
承認番号	21500AMY00050	22000AMX01546
販売開始	2005年3月	2008年6月

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	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
有効成分	1カートリッジ又は1キット中 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)	
添加剤	プロタミン硫酸塩 濃グリセリン m-クレゾール 液状フェノール リン酸水素二ナトリウム七水和物 酸化亜鉛 pH調節剤	0.84mg 48.0mg 5.28mg 2.40mg 11.3mg 適量 適量

本剤は大腸菌を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	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
形態	カートリッジ	コンビネーション製品 (カートリッジ製剤をあらかじめインスリンペン 型注入器に装填した使い 捨て型キット)
性状・剤形	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。(注射 剤)	
pH	7.0～7.8	
浸透圧比 (生理食塩液に 対する比)	約0.9	

4. 効能又は効果

インスリン療法が適応となる糖尿病

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。

6. 用法及び用量

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。

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ヶ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]

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。

- 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〉

- 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。[14.1.3参照]
- 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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]

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]

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変化しやすいため、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。

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。

*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]

10. 相互作用

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 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 α -グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害薬 GLP-1受容体作動薬 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。
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤		インスリンの分泌を促進し、糖新生を阻害する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		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。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
β 遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序は不明である。
クロラムフェニコール		機序は不明である。
ベザフィブラート		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ビルメノール塩酸塩水和物		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。
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。
副腎皮質ステロイド プレドニゾロン トリアムシノロン		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。
ACTH テトラコサクトド酢酸塩		糖質コルチコイドの産生を促し、血糖上昇作用を示す。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン		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。
グルカゴン		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。
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		肝での糖新生を亢進させる可能性がある。
成長ホルモン ソマトロピン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジ オール 結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
ニコチン酸		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。
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
イソニアジド		炭水化物代謝を阻害し、血糖値を上昇させる。
ダナゾール		抗インスリン作用を有する。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
蛋白同化ステロイド メスタノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状、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。
ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩 ランレオチド酢酸塩		インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。

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。

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まま、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。

11.2 その他の副作用

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。

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OPEN〉

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 マイクロファイナ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。

15. その他の注意

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人にヒューマログ注、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、並びに健康成人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ときの血清中インスリン濃度の結果を以下に示す^{2),3)}。

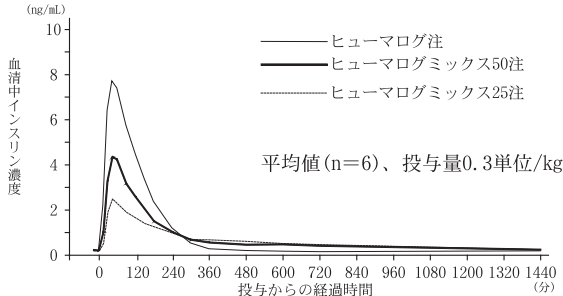
16.1.1 単回皮下投与後の血清中インスリン濃度

(1) 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速やか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 (AUC₀₋₅)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。[7.参照]

記号	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)

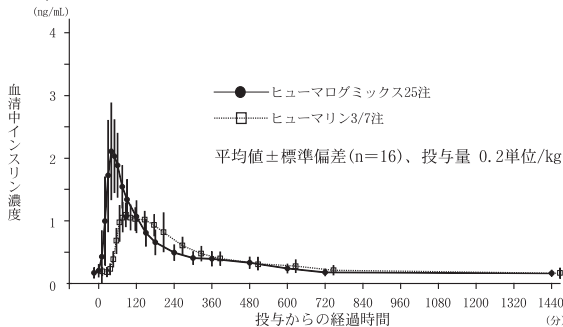


(2) ヒューマログミックス25注とヒューマリン3/7注の比較

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。[7.参照]

記号	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)



16.8 その他

健康成人にヒューマログ注、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グルコース注入率、並びに健康成人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ときの血糖値の結果を以下に示す^{2),3)}。

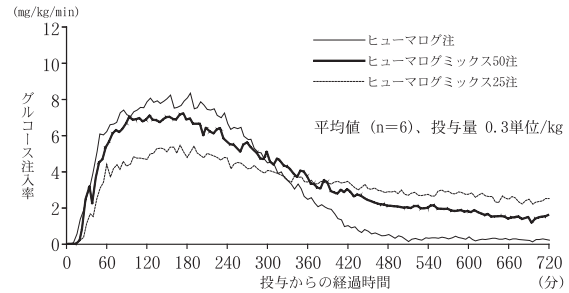
16.8.1 単回皮下投与後のグルコース注入率及び血糖値

(1) 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 (TR_{max}) の平均値は155.0~173.3分であり、インスリンリスポロは混合製剤とした場合でもインスリンリスポロが持つ速やか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 (R_{max}) 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ポ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ポロの混合比率に従って減少する傾向を示した。[7.参照]

記号	薬剤	投与量 (単位/kg)	n	R _{max} (mg/min/kg)	TR _{max} (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)

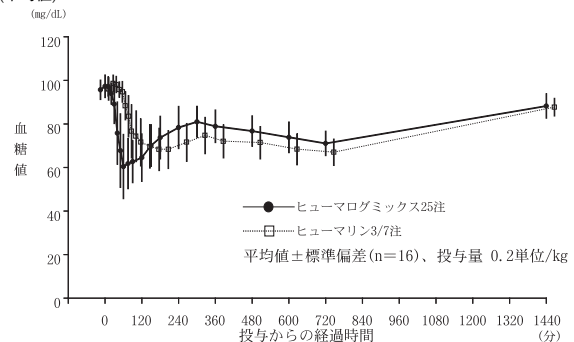


(2) ヒューマログミックス25注とヒューマリン3/7注の比較

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 (BG_{min0-4}) 及びBG_{min0-4}の到達時間 (TBG_{min0-4}) においては有意差が認められた。[7.参照]

記号	薬剤	投与量 (単位/kg)	n	C _{min} (mg/dL)	T _{min} (min)	AOC ₀₋₁₂ (mg・min/ dL)	AOC ₀₋₅ (mg・min/ dL)	AOC ₅₋₁₂ (mg・min/ dL)	BG _{min0-4} (mg/dL)	TBG _{min0-4} (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)



17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第III相臨床試験

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⁴⁾。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^{5),6)}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に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、臨床的、特に問題となる事象はなかった。

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-インスリンリスポロ交差抗体については、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226例中5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等臨床的に問題となる変動は認められなかった。[7.参照]

<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	
	2型	0.41(0.16)	0.41(0.16)	0.00(0.06)	0.623	
	1+2型	0.42(0.18)	0.42(0.18)	0.00(0.06)	0.832	
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	
	2型	201.0(75.5)	182.3(79.8)	-16.3(77.5)	0.007	
	1+2型	199.4(77.3)	178.7(81.5)	-17.8(79.1)	0.002	
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	
	2型	7.70(1.34)	7.54(1.37)	-0.13(0.69)	0.009	
	1+2型	7.68(1.32)	7.53(1.35)	-0.13(0.66)	0.005	
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
			12週時	0.9(1.8[3.0])	0.0(0.7[2.4])	0.461
	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
			12週時	0.0(0.6[1.4])	0.0(-0.2[4.4])	0.299
	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
			12週時	0.0(0.8[1.7])	0.0(-0.1[4.2])	0.185
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	
	2型	94.5(13.8)	99.7(12.6)	4.8(10.7)	<0.001	
	1+2型	94.2(14.3)	99.2(12.7)	4.7(10.9)	<0.001	

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)。

<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

17.1.2 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ヵ月、計6ヵ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2)} 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2)} 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2)} の平均値(標準偏差)<mg/dL>	16.0(42.3)	-3.8(48.1)	<0.001
HbA1c ^{注4)} 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2) 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

17.1.3 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ヵ月、計6ヵ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4)}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。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-インスリンリプロ交差抗体については、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等臨床的に問題となる変動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3)} 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3)} 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3)} 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4)} 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3) 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4) 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。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

インスリンリ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⁷⁾。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要薬理作用は、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。

18.2 血糖降下作用

インスリンリプロ1モルは、ヒトインスリン1モルと同等の活性をもつ^{8),9)}。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³⁾。

18.3 グリコヘモグロビン(HbA1c)に対する作用

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⁴⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

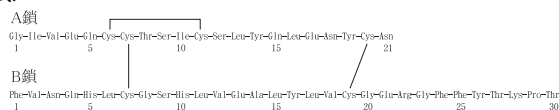
一般的名称:インスリン リスプロ (遺伝子組換え) [Insulin Lispro(Genetical Recombination)] [JAN]

分子式: $C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$

分子量:5807.57

性状:白色の粉末である。希水酸化ナトリウム試液に溶けやすく、0.05mol/L炭酸緩衝液及び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。吸湿性である。

化学構造式:



等電点:約5.6

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¹⁰⁾

〈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。

22. 包装

〈ヒューマログミックス25注カート〉

3mL×2カートリッジ

〈ヒューマログミックス25注ミリオペン〉

3mL×2キット

23. 主要文献

- 1) Herings RMC, et al.: Lancet. 1995; 345: 1195-1198
- 2) 浦江明憲 他: 臨床医薬. 2001; 17(10): 1427-1437
- 3) 浦江明憲 他: 臨床医薬. 2001; 17(10): 1415-1425
- 4) 岩本安彦 他: 臨床医薬. 2002; 18(3): 395-409
- 5) 石井均 他: 糖尿病. 2001; 44(1): 9-14
- 6) 石井均 他: 糖尿病. 2001; 44(1): 17-22
- 7) 中澤隆弘 他: 日本臨床. 1997; 55(増), 糖尿病(2): 293-297
- 8) Sliker LJ, et al.: Diabetologia. 1997; 40: S54-S61
- 9) Radziuk JM, et al.: Diabetes. 1997; 46: 548-556
- 10) Shnek D, et al.: J. Pharm. Sci. 1998; 87(11): 1459-1465

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社 医薬情報問合せ窓口
〒651-0086 神戸市中央区磯上通5丁目1番28号
TEL:0120-360-605 (医療関係者向け)
medical.lilly.com/jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号