

薬事・食品衛生審議会
医薬品第一部会
議 事 次 第

1. 開 会

2. 審議事項

- 議題1 医薬品エリザスカプセル外用400 μ gの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題2 医薬品イメンドカプセル80mg、同カプセル125mg及び同カプセルセットの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題3 医薬品パキシル錠10mg及び同錠20mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題4 医薬品オベスケアカプセル10mg及び同カプセル15mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題5 医薬品ジャスピア錠25mg、同錠50mg及び同錠100mg並びにグラクティブ錠25mg、同錠50mg及び同錠100mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について

3. 報告事項

- 議題1 医薬品ディスコビスク1.0眼粘弾剤の製造販売承認について
- 議題2 医薬品ノボラピッド70ミックス注 ペンフィル及び同70ミックス注 フレックスペンの製造販売承認について
- 議題3 医薬品ヒューマログミックス50注カート、同ミックス50注キット及び同ミックス50注ミリオペンの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題4 医療用医薬品の再審査結果について
- 議題5 医薬品優先対面助言品目の指定について

4. その他

5 閉 会

平成 21 年 7 月 24 日医薬品第一部会審議品目・報告品目

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

(新聞発表用)

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

日本標準商品分類番号
871319

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

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

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

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】
本剤の成分又は蛋白系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

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

【効能又は効果】

水晶体再建術の手術補助

【用法及び用量】

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

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

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

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

2. 副作用

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

(1) その他の副作用

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

	頻度	5%以上
種類		
眼		眼圧上昇

(2) その他の副作用（類薬）

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

3. 小児等への投与

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

4. 適用上の注意

(1) 投与経路

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

(2) 使用時

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

(3) 開封後

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

【薬物動態】

(参考)

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

【臨床成績】

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

【薬効薬理】

角膜内皮保護効果

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

【有効成分に関する理化学的知見】

1. ヒアルロン酸ナトリウム

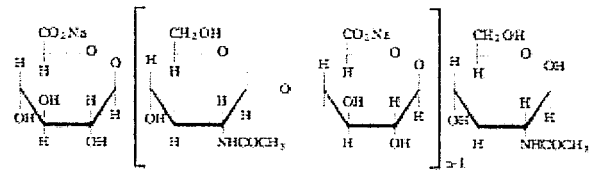
一般名：ヒアルロン酸ナトリウム (sodium hyaluronate)

分子式：(C₁₄H₂₀NNaO₁₁)_n

分子量：平均分子量 160~180万

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

構造式：ヒアルロン酸ナトリウムの一次構造式



2. コンドロイチン硫酸エステルナトリウム

一般名：コンドロイチン硫酸エステルナトリウム

(sodium chondroitin sulfate)

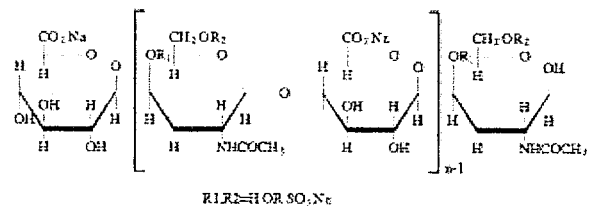
分子式：(C₁₄H₁₉NNa₂O₁₄S)_n

分子量：平均分子量 20,000~24,000

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

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

構造式：コンドロイチン硫酸エステルナトリウムの一次構造式



【取扱い上の注意】

本剤への気泡の混入を防ぐため、包装の表示に従って保存すること。

【包装】

医薬品注入器入り

1.0mL \times 1筒

(専用ディスプレイカニューレ27G入り)

【主要文献】

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

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

日本アルコン株式会社 メディカル統括部 学術情報部

〒107-0052 東京都港区赤坂 2-17-7

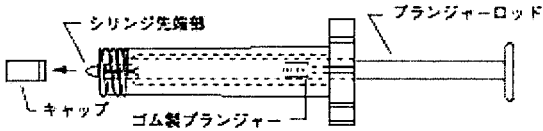
電話 03(3588)3221

FAX 03(3588)3229

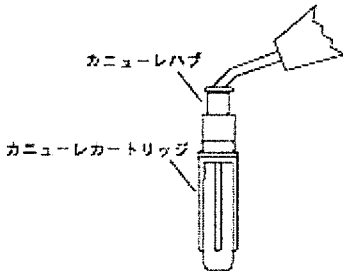
受付時間 9:00~17:30(土、日、祝日、社休日を除く)

【ディスクビスクの使用法】

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



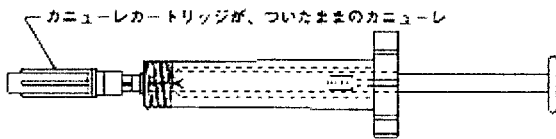
3. カニューレハブに本剤又は眼灌流液を注入し、カニューレハブ上端までいっぱい to 充填する。



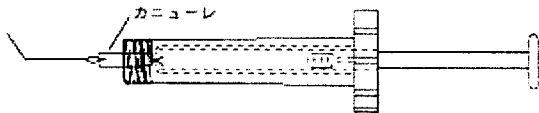
4. シリンジ筒を片手で持ち、もう一方の手でプランジャーロッドを押しながらシリンジ先端部から空気を抜く。本剤がシリンジ先端部から漏れないように注意すること。
5. カニューレカートリッジをねじりながらカニューレをシリンジ筒に装着する。その際、カニューレがしっかりと固定されるまでねじりこむ。

なお、添付のカニューレのみを使用すること。

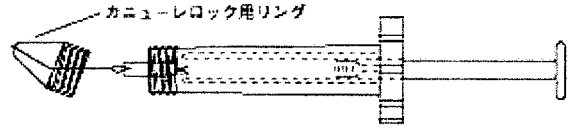
6. カニューレとシリンジ筒の接続部分が完全に装着されていることを目で見えて確認する。



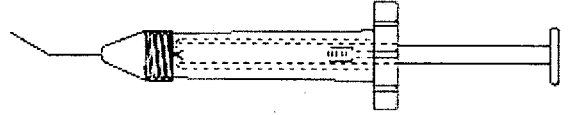
7. カニューレからカニューレカートリッジをまっすぐに抜く。カートリッジを抜く際にカニューレをひねったり、ねじって緩めたりしないよう注意する。



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



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



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

製造販売元(輸入元)
Alcon
 JAPAN
 日本アルコン株式会社
 東京都港区赤坂 2-17-7
 ©20XX Alcon, Inc.

DCV YY.MMI-1-1X

様式 7

(報道発表用)

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

Draft 2009/07/08

(案)

日本標準商品分類番号 872492

劇薬
指定医薬品
処方せん医薬品¹⁾

ノボラピッド[®]70 ミックス注 ペンフィル[®]

NovoRapid[®] 70 Mix Penfill[®]

二相性プロタミン結晶性インスリンアナログ水性懸濁注射液

承認番号	
薬価収載	
販売開始	

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

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

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

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

【組成・性状】

1 カートリッジ中

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

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

【効能・効果】

インスリン療法が適応となる糖尿病

(効能・効果に関連する使用上の注意)

糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。
糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態 (腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常等) があることに留意すること。

【用法・用量】

本剤は、超速効型インスリンアナログと中間型インスリンアナログを7:3の割合で含有する混合製剤である。
通常、成人では、初期は1回2～20単位を1日3回毎食直前に、専用のインスリン注射器を用いて皮下注射する。投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1日4～100単位である。

(用法・用量に関連する使用上の注意)

- (1) 本剤は、ヒト二相性イソフェンインスリン水性懸濁注射液より作用発現が速いため、食直前に投与すること (【薬物動態】の項参照)。
- (2) 適用にあたっては本剤の作用時間、1 mLあたりのインスリン アスパルト含有単位と患者の病状に留意し、その製剤的特徴に適する場合に投与すること。

【使用上の注意】

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

【併用注意】 併用に注意すること

 - (1) 血糖降下作用を増強する薬剤

3. 相互作用

【併用注意】併用に注意すること

(1) 血糖降下作用を増強する薬剤

1) 臨床症状

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

2) 措置方法

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

3) 薬剤名等・機序

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

(2) 血糖降下作用を減弱する薬剤

1) 臨床症状

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

2) 措置方法

併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。

3) 薬剤名等・機序

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

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

(3) 血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤

1) 臨床症状

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

2) 措置方法

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

3) 薬剤名等・機序

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

4. 副作用

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

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

(1) 重篤な副作用

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

なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、β-遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合では、低血糖の初期の自覚症状（冷汗、振戦等）が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないまま、低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。

低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂

取し、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。

経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。

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

- 2) アナフィラキシーショック（頻度不明）（呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹等）、血管神経性浮腫（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、低血糖が起こりやすいので、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

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

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

(1) 徴候・症状

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

(2) 処置

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

9. 適用上の注意

(1) 投与時

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

図1

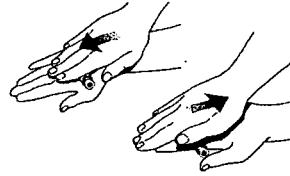
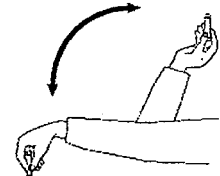


図2



- 本剤は専用のインスリンペン型注入器、また、JIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いて使用すること。

[本剤はA型専用注射針との適合性の確認をペンニードルで行っている。]

- 本剤とA型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。

(2) 保存時

使用中は冷蔵庫に入れず、室温に保管し、4週間以内に使用すること。

(3) 投与経路

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

(4) 投与部位

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

(5) その他

- インスリンカートリッジにインスリン製剤を補充してはならない。
- 本剤の使用にあたっては、必ず専用のインスリンペン型注入器の使用説明書を読むこと。
- 十分混和しても、インスリンカートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられることがある。また、使用中に液が変色することがある。このような場合は使用しないこと。
- インスリンカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。
- 1本のインスリンカートリッジを複数の患者に使用しないこと。

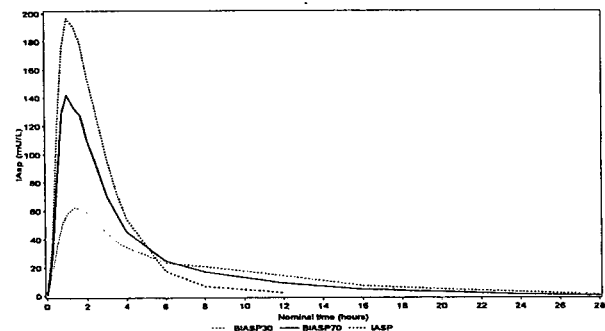
10. その他の注意

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

【薬物動態】

1型糖尿病患者を対象とした海外臨床薬理試験²⁾

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



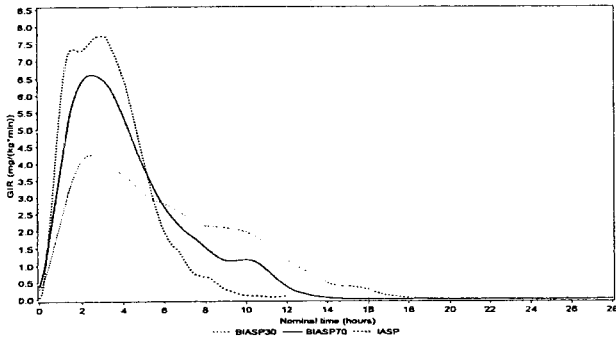
C_{max}及びAUC_{0-2h}は速効型画分の割合の増加に伴い高値を示した。いずれの製剤でもt_{max}の中央値は80分であり、速効型画分の割合に関わらず同様であった。

外因性血中インスリン濃度の薬物動態パラメータ

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

平均±標準偏差 * 中央値 (最小値-最大値)

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



薬力学的パラメータ

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

平均±標準偏差 * 中央値 (最小値-最大値)

【臨床成績】

国内試験³⁾

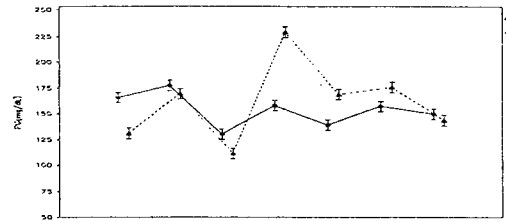
日本人2型糖尿病患者289例(ノボラピッド70ミックス注群145例、ノボラピッド30ミックス注群144例)を対象とし、28週投与試験を行った。本剤は1日3回毎食直前投与、ノボラピッド30ミックス注は1日2回朝食及び夕食直前投与とした。前治療で用いられていたインスリン製剤の投与量を3回または2回に分割して投与を開始した。主要評価項目である投与後16週のHbA_{1c}を両群で比較した結果、本剤1日3回投与のノボラピッド30ミックス注1日2回投与に対する非劣性が示された。さらに、血糖値に関する各評価項目の結果から、本剤の1日3回投与では食後の血糖上昇に対する抑制効果が高く、各食後の血糖値を良好に抑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

HbA_{1c}及び投与量

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

平均±標準偏差

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



朝食前 朝食後 昼食前 昼食後 夕食前 夕食後 就寝前

(Mean±SE)

投与後16週の1日7点血糖測定値プロファイル

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

【薬効薬理】

1. 血糖降下作用

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

2. 作用機序

インスリン アスパルトは、インスリンB鎖28位のプロリン残基をアスパラギン酸に置換したインスリンアナログであり、二量体形成を阻害する性質を有する。製剤中では亜鉛イオンあるいはフェノール等の作用により弱く結合した六量体を形成しているが、皮下注射後は、体液で希釈されることにより、六量体から急速に二量体、単量体へと解離して速やかに血中に移行し、インスリンレセプターに結合し⁴⁾⁵⁾⁶⁾、インスリンで認められる次の作用により短時間で血糖降下作用を発現する。

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

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

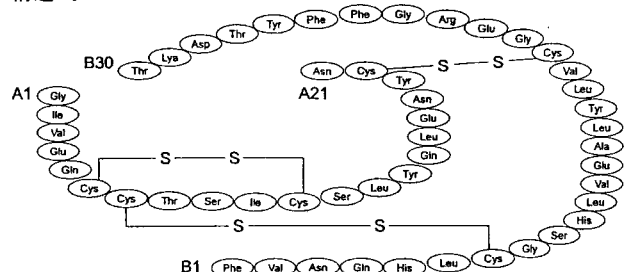
【有効成分に関する理化学的知見】

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

分子式：C₂₅₆H₃₈₁N₆₅O₇₉S₆

分子量：5825.54

構造式：



性状：白色の粉末である。

【包装】

1カートリッジ 3mL(100単位/mL)：2本、5本

【主要文献】

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

【文献請求先及び問い合わせ先】

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室
〒100-0005 東京都千代田区丸の内 2-1-1
Tel 0120-180363(フリーダイヤル)
受付：月曜日から金曜日まで(祝祭日・会社休日を除く)
午前9時～午後6時

ノボラピッド[®]、NovoRapid[®]、ペンフィル[®]、Penfill[®]及びペンニードル[®]は Novo Nordisk A/S の登録商標です。

製造販売元 ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
東京都千代田区丸の内 2-1-1

Draft 2009/07/08

(案)

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

劇薬
指定医薬品
処方せん医薬品^(注)

ノボラピッド[®]70 ミックス注 フレックスペン[®]

NovoRapid[®] 70 Mix FlexPen[®]

二相性プロタミン結晶性インスリンアナログ水性懸濁注射液

承認番号	
薬価収載	
販売開始	

貯 法：凍結を避け、2～8℃に遮光して保存する。
使用期限：製造後 24 ヶ月(外箱及び本体に表示の使用期限内に使用すること)
注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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

特徴に適する場合に投与すること。

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

【組成・性状】

1 筒中

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

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

注 2) 亜鉛含量として

【効能・効果】

インスリン療法が適応となる糖尿病

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。

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

【用法・用量】

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

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

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

(1) 本剤は、ヒト二相性イソフェンインスリン水性懸濁注射液より作用発現が速いため、食直前に投与すること（【薬物動態】の項参照）。

(2) 適用にあたっては本剤の作用時間、1 mL あたりのインスリン アスパルト含有単位と患者の病状に留意し、その製剤的

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) インスリン需要の変動が激しい患者
 - 1) 手術、外傷、感染症等の患者
 - 2) 妊婦（「6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照）
- (2) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態
 - 1) 重篤な肝又は腎機能障害
 - 2) 下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 3) 下痢、嘔吐、軽症胃アトニー等の胃腸障害
 - 4) 飢餓状態、不規則な食事摂取
 - 5) 激しい筋肉運動
 - 6) 過度のアルコール摂取者
 - 7) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）
 - 8) 「3. 相互作用」の(1)、(3)に示す薬剤との併用
- (3) 低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者（高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等）

2. 重要な基本的注意

- (1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。
- (2) 急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行ったうえで適用を考慮すること。
- (3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態が続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰（中枢神経系の不可逆的障害、死亡等）をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること（「4. 副作用」の項参照）。
- (4) インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。高血糖が無処置の状態が続くと悪心、嘔吐、眼気、潮紅、口渴、頻尿、脱水、食欲減退、呼吸のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるため、適切な処置を行うこと。
- (5) 食物の吸収の遅延が予測される疾患のある患者や薬物療法中の患者への適用に際しては、本剤の作用発現が速いことを考慮すること。
- (6) 肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合はインスリン製剤を変更するなど適切な処置を行うこと。
- (7) 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害（主として有痛性）があらわれることがあるので注意すること。
- (8) 他のインスリン製剤から本剤への変更により、インスリン用量の変更が必要になる可能性がある。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヵ月間必要になることがある。

3. 相互作用

【併用注意】併用に注意すること

- (1) 血糖降下作用を増強する薬剤

1) 臨床症状

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

2) 措置方法

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

3) 薬剤名等・機序

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

(2) 血糖降下作用を減弱する薬剤

1) 臨床症状

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

2) 措置方法

併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。

3) 薬剤名等・機序

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

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

(3) 血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤

1) 臨床症状

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

2) 措置方法

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

3) 薬剤名等・機序

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

4. 副作用

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

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

(1) 重大な副作用

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

なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、β-遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合には、低血糖の初期の自覚症状（冷汗、振戦等）が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないまま、低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。

低血糖症状が認められた場合には通常はシヨ糖を経口摂

取し、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。
 経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。
 低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、経過観察を継続して行うことが必要である。

- 2) アナフィラキシーショック（頻度不明）（呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹等）、血管神経性浮腫（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、低血糖が起こりやすいので、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

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

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

(1) 徴候・症状

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

(2) 処置

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

9. 適用上の注意

(1) 投与时

本剤は懸濁製剤であるので、次の手順で十分に混和し均一にした後、使用すること。

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

図1

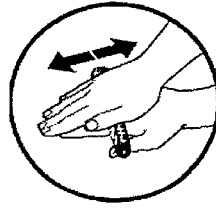
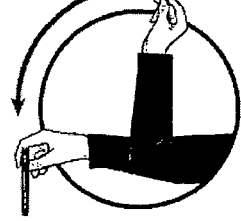


図2



(2) 保存時

使用中は冷蔵庫に入れず、室温に保管し、4週間以内に使用すること。

(3) 投与経路

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

(4) 投与部位

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

(5) その他

- 1) 本剤の使用にあたっては、必ず添付の使用説明書を読むこと。
- 2) 本剤は JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて使用すること。
 [本剤は A 型専用注射針との適合性の確認をペンニードルで行っている。]
- 3) 本剤と A 型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。
- 4) インスリンカートリッジにインスリン製剤を補充してはならない。
- 5) 十分混和しても、インスリンカートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられることがある。また、使用中に液が変色することがある。このような場合は使用しないこと。
- 6) インスリンカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。
- 7) 1本のフレックスペンを複数の患者に使用しないこと。

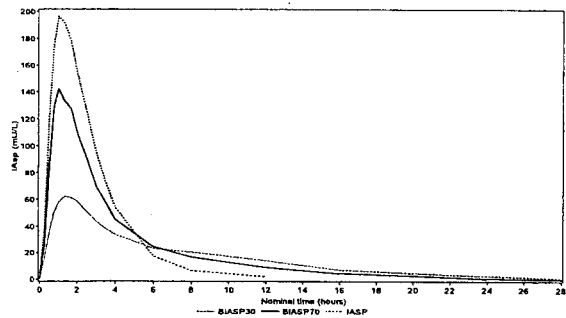
10. その他の注意

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

【薬物動態】

1型糖尿病患者を対象とした海外臨床薬理試験²⁾

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



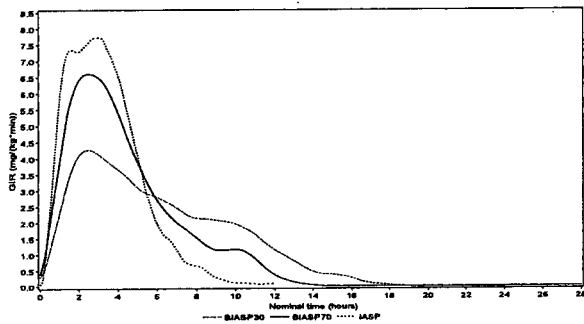
C_{max} 及び AUC_{0-2h} は速効型画分の割合の増加に伴い高値を示した。いずれの製剤でも t_{max} の中央値は 80 分であり、速効型画分の割合に関わらず同様であった。

外因性血中インスリン濃度の薬物動態パラメータ

	N	C _{max} (mU/L)	t _{max} (min)	AUC _{0-24h} (mU·h/L)
ノボラビッド 30 ミックス注	31	67±30	80 (45-210)*	440±240
ノボラビッド 70 ミックス注	31	152±71	80 (45-120)*	569±224
ノボラビッド注	31	212±107	80 (30-150)*	610±216

平均±標準偏差 * 中央値 (最小値-最大値)

本試験における薬力学的作用の結果は、薬物動態の結果を反映したものであった。主要評価項目である AUC_{GIR,0-24h} は、速効型画分の割合の増加に伴い高値を示した。また、t_{max,GIR} の中央値は約 160 分であり、速効型画分の割合に関わらず同様であった。



薬力学的パラメータ

	N	AUC _{GIR,0-24h} (mg/kg)	t _{max,GIR} (min)	AUC _{GIR,0-28h} (mg/kg)
ノボラビッド 30 ミックス注	31	281±132	157 (105-311)*	2046±778
ノボラビッド 70 ミックス注	31	476±178	164 (105-357)*	2218±481
ノボラビッド注	31	578±195	159 (58-252)*	2152±583

平均±標準偏差 * 中央値 (最小値-最大値)

【臨床成績】

国内試験³⁾

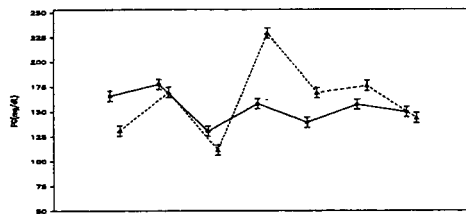
日本人2型糖尿病患者 289 例(ノボラビッド70 ミックス注群 145 例、ノボラビッド30 ミックス注群 144 例)を対象とし、28 週投与と試験を行った。本剤は1日3回毎食直前投与、ノボラビッド30 ミックス注は1日2回朝食及び夕食直前投与とした。前治療で用いられていたインスリン製剤の投与量を3回または2回に分割して投与を開始した。主要評価項目である投与後16週のHbA_{1c}を両群で比較した結果、本剤1日3回投与のノボラビッド30 ミックス注1日2回投与に対する非劣性が示された。さらに、血糖値に関する各評価項目の結果から、本剤の1日3回投与では食後の血糖上昇に対する抑制効果が高く、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

HbA_{1c}及び投与量

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

平均±標準偏差

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



投与後16週の1日7点血糖測定値プロファイル (Mean±SE)

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

【薬効薬理】

1. 血糖降下作用

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

2. 作用機序

インスリン アスパルトは、インスリンB鎖28位のプロリン残基をアスパラギン酸に置換したインスリンアナログであり、二量体形成を阻害する性質を有する。製剤中では亜鉛イオンあるいはフェノール等の作用により弱く結合した六量体を形成しているが、皮下注射後は、体液で希釈されることにより、六量体から急速に二量体、単量体へと解離して速やかに血中に移行し、インスリンレセプターに結合し⁴⁾⁵⁾⁶⁾、インスリンで認められる次の作用により短時間で血糖降下作用を現する。

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

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

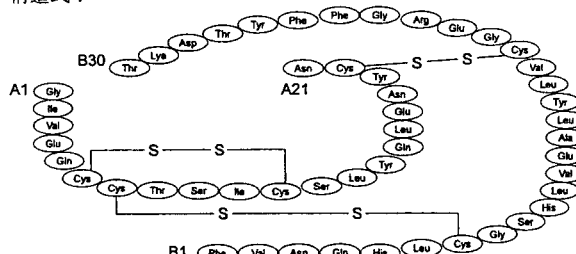
【有効成分に関する理化学的知見】

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

分子式：C₂₅₆H₃₈₁N₆₅O₇₉S₆

分子量：5825.54

構造式：



性状：白色の粉末である。

【包装】

1カートリッジ 3 mL(100 単位/mL)：2本、5本

【主要文献】

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

【文献請求先及び問い合わせ先】

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室
〒100-0005 東京都千代田区丸の内 2-1-1
Tel 0120-180363(フリーダイヤル)
受付：月曜日から金曜日まで(祝祭日・会社休日を除く)
午前9時～午後6時

ノボラピッド[®]、NovoRapid[®]、ペンフィル[®]、Penfill[®]及びペンニードル[®]は Novo Nordisk A/S の登録商標です。

製造販売元 ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
東京都千代田区丸の内 2-1-1

(新聞発表用)

1	販 売 名	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 注キット ヒューマログミックス 50 注ミリオープン
2	一 般 名	インスリン リスプロ (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	日本イーライリリー株式会社
4	成 分 ・ 含 量	ヒューマログミックス 50 注カート 1 カートリッジ中 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) ヒューマログミックス 50 注キット 及びヒューマログミックス 50 注ミリオープン 1 キット中 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)
5	用 法 ・ 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 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。 <u>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。</u> 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。 (下線部は今回追加、変更)
6	効 能 ・ 効 果	インスリン療法が適応となる糖尿病

※2009年8月改訂(第6版)
 ※2008年11月改訂

(案)
 抗糖尿病剤

日本標準商品分類番号
 87 2492

注
 1. 処方箋
 処方せん医薬品
 (※注意 医師等の処方せ
 んにより使用する)

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注キット®

注1(特許) 成分中の指定医薬品を削除

貯 法: 遮光、2~8℃で保存
 使用期限: 外箱等に表示(2年)

Humalog® Mix 50

インスリンリスプロ混合製剤-50 注射液

承認番号	21500AMY00051	21500AMY00054
裏面記載	2004年12月	2004年12月
販売開始	2005年3月	2005年3月

9585

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】
 1. 低血糖症状を呈している患者
 2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	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 注キット
成分・含量	インスリン リスプロ、雷伝子組換え 50%インスリンリスプロ+50%中間型インスリンリスプロ	300単位
(1カ・トリッジ又は1キット中)	添加物	
	プロタミン硫酸塩	0.57mg
	濃グリセリン	48.0mg
	m-クレゾール	6.60mg
	液状フェノール	3.00mg
	リン酸水素二ナトリウム七水和物	11.3mg
	酸化亜鉛	適量
	pH調整剤	適量
性状・剤形	白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針状の結晶で、その大きさは1~40µm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	

【効能・効果】
 インスリン療法が適応となる糖尿病

<効能・効果に関連する使用上の注意>
 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること
 糖尿病以外にも耐糖能異常、尿糖陽性等、糖尿病類似の症状を有する疾患(腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常等)があることに留意すること

【用法・用量】**
 本剤は、超速効型インスリンアナログ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

<用法・用量に関連する使用上の注意>
 本剤は、超速効型のインスリンリスプロの迅速な効果発現と、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>

本剤	食前 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(薬物動態)血清中濃度、血糖値の項参照を考慮し、必要に応じて投与量を増減するなど、慎重に行うこと。臨床成績の項参照。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。

【使用上の注意】**

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 (1) インスリン需要の変動が激しい患者
 1) 手術、外傷、感染症等の患者
 2) 妊婦[妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項参照]
 (2) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態
 1) 重篤な肝又は腎機能障害
 2) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 3) 下痢、嘔吐等の胃腸障害
 4) 飢餓状態、不規則な食事摂取
 5) 激しい筋肉運動
 6) 過度のアルコール摂取者
 7) 高齢者[高齢者への投与]の項参照
 8) 相互作用①の1、3に示す薬剤との併用
 (3) 低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者(高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等)
 (4) 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)

2. 重要な基本的注意
 (1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。
 (2) 急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行ったうえで適用を考慮すること。
 (3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態で続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰(中枢神経系の不可逆的障害、死亡等)をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。「副作用」の項参照
 (4) インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。
 高血糖が無処置の状態で続くと悪心、嘔吐、眠気、潮熱、口渴、頻尿、脱水、食欲減退、呼吸のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるため、適切な処置を行うこと。
 (5) 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。

- (6) 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。
- (7) 他のインスリン製剤から本剤への変更により、インスリン用量の変更が必要になる可能性がある。用量の調整には、初回の投与から放週間あるいは数ヵ月間必要になることがある。
- (8) 本剤は、製造工程の極めて初期の段階(マスターセルバンク作製時)で、培地成分の一部としてカナダ産のウシ由来成分(胆汁)及び米国産のウシ由来成分(胆汁、骨、結合組織、皮膚)を使用しているが、最終製品の成分としては含まれていない。当該ウシ由来成分は、カナダ及び米国で牛海綿状脳症(BSE)が発生する10年以上前に採取されたものである。本剤の投与により伝達性海綿状脳症(TSE)がヒトに伝播したとの報告はない。
- TSEに関する理論的リスクは、一定の安全性を確保する目安に達しており、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低い。感染リスクは1/∞が、本剤の投与に際しては、その旨の患者への説明を考慮すること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

1) 血糖降下作用を増強する薬剤

a 臨床症状

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

b 措置方法

併用する場合には、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。〔副作用〕の項参照)

c 薬剤名等、機序

薬剤名等	機序
ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩 ブホルミン塩酸塩	血糖降下作用を持ち合わせている。
スルホニルウレア系薬剤 トルブタミド	血糖降下作用を持ち合わせている。
スルホニルアミド系薬剤 グリブゾール	血糖降下作用を持ち合わせている。
速効型インスリン分泌促進剤 ナテグリニド 等	血糖降下作用を持ち合わせている。
α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース 等	腸管からの糖吸収を遅延させ、食後高血糖を抑制する。
インスリン抵抗性改善剤 ピオグリタゾン	インスリン感受性を高めることにより血糖降下作用を示す。
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 ビンドロール	アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。

薬剤名等	機序
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	機序不明
クロラムフェニコール	機序不明
グアナチジン硫酸塩	インスリンに対する感受性を増加させ、インスリンの作用を増強させる。
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。
シベンズリンコハク酸塩 ジソピラミド	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。

2) 血糖降下作用を減弱する薬剤

a 臨床症状

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

b 措置方法

併用する場合には、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。

c 薬剤名等、機序

薬剤名等	機序
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド シクロペンチアジド	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾン トリアムシノロン	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 テトラコサクチド酢酸塩	糖質コルチコイドの産生を促し、血糖上昇作用を示す。
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。
フェニルプロパノールアミン	交感神経を刺激し、糖新生の促進、糖利用の抑制、インスリン分泌抑制によると思われる血糖上昇作用を有する。
イソニアジド	炭水化物代謝を阻害し、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。

3) 血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤

- a 臨床症状
血糖降下作用の増強による低血糖症状(副作用)の項参照)、又は減弱による高血糖症状「重要な基本的注意」の項参照)があらわれることがある。
- b 措置方法
併用する場合には、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。「副作用」の項参照)
- c 薬剤名等、機序

薬剤名等	機序
蛋白同化ステロイド メスタノロン オクトレオチド	機序不明 インスリン、ソマトロピン及びグルカゴン又はほうちいすれかの分泌に影響する。

4. 副作用

国内臨床試験 ヒューマログミックス25注又は50注を投与の安全性評価対象例226例中11例(4.9%)に副作用が報告され、主なものは低血糖性反応(2例:0.9%)であった。なお、226例中117例(51.8%)に低血糖が認められたが、そのうち2例で低血糖性反応が副作用として報告された。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注とを組み合わせて1日3回毎食直前に投与)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¹⁾。

(1) 重大な副作用

- 1) 低血糖:低血糖 脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害、意識混濁、昏睡等)があらわれることがある。
なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、β-遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合では、低血糖の初期の自覚症状(冷汗、振戦等)が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれなまま低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、経過観察を継続して行うことが必要である。
- 2) アナフィラキシーショック、血管神経性浮腫: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)、血管神経性浮腫があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

副作用分類	程度不明
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)、リポデPOSITロフィー(皮下脂肪の萎縮・肥厚等)
肝臓	肝機能異常
その他	浮腫

注:通常無効であり、投与から数時間で回復する。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、低血糖が起こりやすい可能性があるため、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性及び有効性は確立していない。

8. 過量投与

(1) 徴候・症状

低血糖は、食事、エネルギー消費又はその両方との関連で、本剤が相対的に過剰となって起こることがある。また、低血糖は臨時的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、炭水化物の摂取や経過観察を継続して行うことが必要な場合がある。「副作用」の項参照。

(2) 処置

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

9. 適用上の注意

(1) 投与時

<カートリッジ>

- a 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。
- b 本剤はインスリンペン型注入器を用いて使用する。また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てはならない。
- c 本剤の使用にあたっては、必ずインスリンペン型注入器の取扱説明書を読むこと。
- d 1本を複数の患者に使用しないこと。

<キット>

- a 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。
- b 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てはならない。
- c 本剤の使用にあたっては、必ず添付の取扱説明書を読むこと。
- d 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。]
- e 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。
- f 1本を複数の患者に使用しないこと。

(2) 投与部位

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、その中で注射場所を毎回変えること。前回の注射場所より2~3cm離して注射すること。

(3) 投与経路

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あらわれることがあるので注意すること。

(4) 保存時

<カートリッジ>

- a 凍結を避け、2~8℃で遮光保存すること。
- b 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。
- c 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。

<キット>

- a 凍結を避け、2~8℃で遮光保存すること。
- b 使用中は本剤を冷蔵庫に保存しないこと。

c 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。

(5) その他

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⁾

10. その他の注意

インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある⁹⁾。

【薬物動態】

血清中濃度、血糖値¹⁾

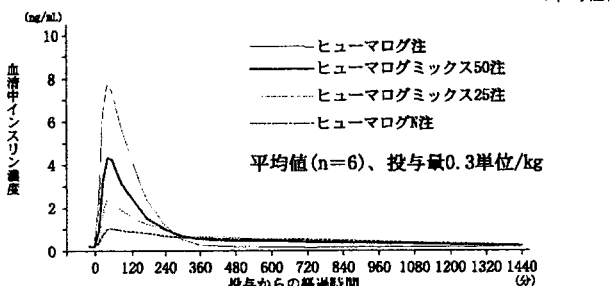
健康成人10例にヒューマログ注、ヒューマログミックス50注、ヒューマログミックス25注及びヒューマログN注0.3単位/kgを単回皮下投与した時の血清中インスリン濃度及びグルコース注入率の結果を以下に示す。

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N注を除く各製剤は、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 (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。

記号	製剤	投与量 (単位/kg)	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (min)	AUC ₀₋₅ (ng·min/mL)	AUC ₀₋₁₂ (ng·min/mL)	AUC ₀₋₂₄ (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	2.63	52.5	641.13	404.09	237.04
—	ヒューマログN注	0.3	6	1.07	97.5	461.79	232.87	228.92

(平均値)

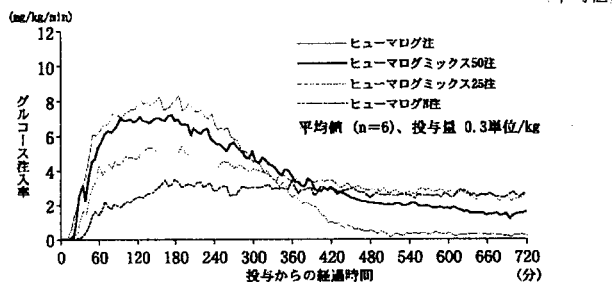


2. 単回皮下投与後のグルコース注入率及び血糖値

ヒューマログN注を除く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 (R_{max})及び投与後5時間までの累積グルコース注入量 (G_{tot-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 (G_{tot-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。

記号	製剤	投与量 (単位/kg)	n	R _{max} (mg/min/kg)	TR _{max} (min)	G _{tot-5} (g/kg)	G _{tot-12} (g/kg)	G _{tot-24} (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
—	ヒューマログN注	0.3	6	4.08	254.2	1.84	0.69	1.15

(平均値)



【臨床成績】²⁾

1. 国内臨床試験成績¹⁾

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、HbA_{1c}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³⁾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、临床上、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)	試験開始時からの 変化量	P値
1日インスリン投与量 (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
食後2時間血糖値 (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
HbA _{1c} 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[四分位範囲])<回/30日>	1型	0.9(1.1)[1.4]	4 th 四分位: 2.1(3.1)[4.5] 12 th 四分位: 0.9(1.8)[3.0]	1.2(1.9)[3.7]	0.004
	2型	0.0(0.8)[4.5]	4 th 四分位: 0.0(1.1)[2.3] 12 th 四分位: 0.0(0.6)[1.4]	0.0(0.3)[2.4]	<0.001
	1+2型	0.0(0.9)[4.3]	4 th 四分位: 0.0(1.3)[2.6] 12 th 四分位: 0.0(0.8)[1.7]	0.0(-0.2)[4.4]	0.299
	1型	91.6(18.1)	94.3(18.2)	3.5(18.0)	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

* 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

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注投与時 (48週投与時)	試験開始時からの 変化量	P値
インスリン-1単位/インスリンリスプロ交換量(体脂肪中央値%)	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

2. 外国臨床試験成績

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ヵ月、計6ヵ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、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値については製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、臨床的に有意な製剤間差は認められなかった。

計測項目	単位	ヒューマログミックス50注		P値
		1型	2型	
1日3回食直前血糖値(平均値)	mg/dL	104	100	0.560
食後2時間血糖値(平均値)	mg/dL	179.9	154.4	0.0001
食後2時間血糖値変化量(平均値)	mg/dL	77.5	70.8	0.0001
低血糖発現頻度の中央値(平均値)	回/30日	0.00	0.00	0.774
有害事象発現率(%)	%	1.3	2.0	0.289
...

* 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

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。全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)、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値及び毎食後2時間平均血糖値はベースラインと比べて有意に低下していた。

HbA1c値	ベースライン	投与開始時	投与終了時	P値
中央値	104	100	100	
平均値±標準偏差(%)	7.75±0.88	7.08±0.92	7.07±0.84	p<0.0001
食後2時間血糖値	ベースライン	投与開始時	投与終了時	P値
中央値	102	100	98	
平均値±標準偏差(mg/dL)	179.9±37.17	154.4±26.38	155.9±35.45	p<0.0001

3. 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」及び「2.外国臨床試験」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」で226例中5例、「2.外国臨床試験」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。

【薬効薬理】

1. 血糖降下作用

- (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。
- (2) 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。

2. 作用機序

インスリンリスプロは製剤中では大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。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。

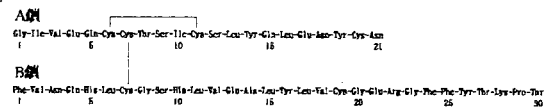
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名： インスリン リスプロ(遺伝子組換え)(JAN)
Insulin Lispro(Genetical Recombination)

分子式： $C_{507}H_{759}N_{135}O_{158}$

分子量： 5807.57

構造式：



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炭酸塩緩衝液及び0.01mol/L塩酸試液にやや溶けにくく、水及びニタノール(99.5)にほとんど溶けない。吸湿性である。

等電点： 約5.6

【包装】

注射剤 3mL(100単位/mL)：2カートリッジ

注射剤 3mL(100単位/mL)：2キット

【主要文献及び文献請求先】

- 1) 社内資料：糖尿病患者に対する外国市販後臨床試験
- 2) Robbins, D. C. et al.: Clin. Ther., 29(11), 2349 (2007)
- 3) Shnek, D. et al.: J. Pharm. Sci., 87(11), 1459 (1998)
- 4) Herings, R. M. C. et al.: Lancet, 345, 1195 (1995)
- 5) 浦江明彦 他：臨床医薬, 17(10), 1427 (2001)
- 6) 岩本安彦 他：臨床医薬, 18(3), 395 (2002)
- 7) 石井均 他：糖尿病, 44(1), 9 (2001)
- 8) 石井均 他：糖尿病, 44(1), 17 (2001)
- 9) Slieker, L. J. et al.: Diabetologia, 40, S51 (1997)
- 10) Radziuk, J. M. et al.: Diabetes, 46, 548 (1997)
- 11) 中澤隆弘 他：日本臨床, 55, 糖尿病(2), 293 (1997)

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
日本イーライリリー株式会社
〒651-0086 神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

Lilly Answers リリーアンサーズ

日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口

0120-360-605(医療関係者向け)

受付時間：月～金 8:45～17:30

※：登録商標

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7丁目1番5号

PA9588JJAP

注、
処方
処方せん医薬品
検査・診断等の処方箋
により使用すること。

ヒューマログミックス50注ミリオペン

Humalog® Mix 50

インスリンリスプロ混合製剤-50 注射液

承認番号 22000AMX01547
製造販売 2008年6月
販売開始 2008年6月

生産・製造区分の指定は別紙を参照

貯法: 遮光、2~8℃で保存
使用期限: 外箱等に表示(2年)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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

【組成・性状】

販売名	ヒューマログミックス50注ミリオペン	
	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)	
成分・含量 (1キット中)	プロタミン硫酸塩	0.57mg
	濃グリセリン	48.0mg
	添加剤 m-クレゾール	6.60mg
	添加剤 フェノール	3.00mg
	物質 リン酸水素二ナトリウム七水和物	11.3mg
	酸化亜鉛	適量
	pH調節剤	適量
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1~40µm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	

【効能・効果】

インスリン療法が適応となる糖尿病

<効能・効果に関連する使用上の注意>

糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。
糖尿病以外にも耐糖能異常、尿糖陽性等、糖尿病類似の症状を有する疾患(暫性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常等)があることに留意すること

【用法・用量】

本剤は、超速効型インスリンアナログ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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

本剤は、超速効型のインスリンリスプロの迅速な効果発現と、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(薬物動態)血清中濃度、血糖値の項(参照)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(「臨床成績」の項参照)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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) インスリン需要の変動が激しい患者
 - 1) 手術、外傷、感染症等の患者
 - 2) 妊婦(妊婦、産婦、授乳婦等への投与)の項参照)
- (2) 次に掲げる低血糖を起こしやすき患者又は状態
 - 1) 重篤な肝又は腎機能障害
 - 2) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 3) 下痢、嘔吐等の胃腸障害
 - 4) 飢餓状態、不規則な食事摂取
 - 5) 激しい筋肉運動
 - 6) 過度のアルコール摂取者
 - 7) 高齢者(高齢者への投与)の項参照)
 - 8) 相互作用(1)、(3)に示す薬剤との併用
- (3) 低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者(高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等)
- (4) 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。)

2. 重要な基本的注意

- (1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。
- (2) 急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行ったうえで適用を考慮すること。
- (3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすき、低血糖が無処置の状態が続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な妊婦(中枢神経系の不可逆的障害、死亡等)をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。「副作用」の項参照。
- (4) インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。高血糖が無処置の状態が続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渴、頻尿、脱水、食欲減退、呼吸のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な妊婦をとるおそれがあるため、適切な処置を行うこと。
- (5) 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。

- (6) 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。
- (7) 他のインスリン製剤から本剤への変更により、インスリン用量の変更が必要になる可能性がある。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヶ月間必要になることがある。
- (8) 本剤は、製造工程の極めて初期の段階(マスターセルバンク作製時)で、培地成分の一部としてカナダ産のウシ由来成分(胆汁)及び米国産のウシ由来成分(胆汁、骨、結合組織、皮膚)を使用しているが、最終製品の成分としては含まれていない。当該ウシ由来成分は、カナダ及び米国で牛海綿状脳症(BSE)が発生する10年以上前に採取されたものである。本剤の投与により伝達性海綿状脳症(TSE)がヒトに伝播したとの報告はない。

TSEに関する理論的リスクは、一定の安全性を確保する目安に達しており、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低い(感染リスクは1/∞)が、本剤の投与に際しては、その旨の患者への説明を考慮すること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

1) 血糖降下作用を増強する薬剤

a 臨床症状

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

b 措置方法

併用する場合には、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。(「副作用」の項参照)

c 薬剤名等、機序

薬剤名等	機序
ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩 ブホルミン塩酸塩	血糖降下作用を持ち合わせている。
スルホニルウレア系薬剤 トルブタミド	血糖降下作用を持ち合わせている。
スルホニルアミド系薬剤 グリブザール	血糖降下作用を持ち合わせている。
速効型インスリン分泌促進剤 ナテグリニド 等	血糖降下作用を持ち合わせている。
α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース 等	腸管からの糖吸収を遅延させ、食後高血糖を抑制する。
インスリン抵抗性改善剤 ピオグリタゾン	インスリン感受性を高めることにより血糖降下作用を示す。
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤 三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩 等	インスリンの分泌を促進し、糖新生を阻害する。 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 ビンドロール	アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	機序不明

薬剤名等	機序
クロラムフェニコール	機序不明
グアナチジン硫酸塩	インスリンに対する感受性を増加させ、インスリンの作用を増強させる。
ペザフィブラート	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。
シベンプロリンコハク酸塩 ジソピラミド	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。

2) 血糖降下作用を減弱する薬剤

a 臨床症状

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

b 措置方法

併用する場合には、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

c 薬剤名等、機序

薬剤名等	機序
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド シクロベンチアジド	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾン トリアムシノロン	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 テトラコサクチド酢酸塩	糖質コルチコイドの産生を促し、血糖上昇作用を示す。
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 レボチロキシンナトリウム水和物 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。
フェニルプロパノールアミン	交感神経を刺激し、糖新生の促進、糖利用の抑制、インスリン分泌抑制によると思われる血糖上昇作用を有する。
イソニアジド	炭水化物代謝を阻害し、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。

3) 血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤

a 臨床症状

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

b 措置方法

併用する場合には、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。「副作用」の項参照)

c 薬剤名等、機序

薬剤名等	機序
蛋白同化ステロイド メスタノロン	機序不明
オクトレオチド	インスリン、ソマトロピン及びグルカゴン又はうちいずれかの分泌に影響する。

4. 副作用

国内臨床試験 ヒューマログミックス25注又は50注を投与)の安全性評価対象例226例中11例 (4.9%)に副作用が報告され、主なものは低血糖性反応(2例:0.9%)であった。

なお、226例中117例 (51.8%)に低血糖が認められたが、そのうち2例で低血糖性反応が副作用として報告された。

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注とを組み合わせて1日3回毎食直前に投与)において認められた主な有害事象は、鼻咽喉炎、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^{1,2)}。

(1) 重大な副作用

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

なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、β遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合には、低血糖の初期の自覚症状(冷汗、振戦等)が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないまま低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。

低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。

経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、経過観察を継続して行うことが必要である。

2) アナフィラキシーショック、血管神経性浮腫: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)、血管神経性浮腫があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

副作用分類	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) ³⁾ 、リポデイストロフィー(皮下脂肪の萎縮・肥厚等)
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。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、低血糖が起こりやすい可能性があるため、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性及び有効性は確立していない。

8. 過量投与

(1) 徴候・症状

低血糖は、食事、エネルギー消費又はその両方との関連で、本剤が相対的に過剰となって起こることがある。また、低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、炭水化物の摂取や経過観察を継続して行うことが必要な場合がある。「副作用」の項参照。

(2) 処置

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

9. 適用上の注意

(1) 投与時

1) 本剤は懸濁製剤であるので、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。

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てはならない。

3) 本剤の使用にあたっては、必ず添付の取扱説明書を読むこと。

4) 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カナバスタードで行っている。

5) 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。

6) 1本を複数の患者に使用しないこと。

(2) 投与部位

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、その中で注射場所を毎回変えること。前回の注射場所より2~3cm離して注射すること。

(3) 投与経路

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あらわれることがあるので注意すること。

(4) 保存時

1) 凍結を避け、2~8℃で遮光保存すること。

2) 使用中は本剤を冷蔵庫に保存しないこと。

3) 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。

(5) その他

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⁴⁾

10. その他の注意

インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすくなる⁵⁾との報告がある⁶⁾。

【薬物動態】

血清中濃度、血糖値⁵⁾

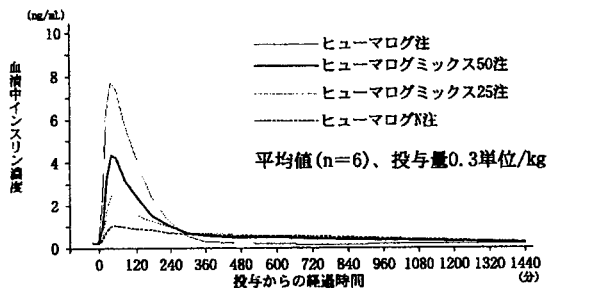
健康成人10例にヒューマログ注、ヒューマログミックス50注、ヒューマログミックス25注及びヒューマログN注0.3単位/kgを単回皮下投与した時の血清中インスリン濃度及びグルコース注入率の結果を以下に示す。

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N注を除く各製剤は、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分とはほぼ同様であり、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 (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。

記号	製剤	投与量 (単位/kg)	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (min)	AUC ₀₋₅ (ng·min/mL)	AUC ₀₋₅ (ng·min/mL)	AUC ₀₋₅ (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
—	ヒューマログN注	0.3	6	1.07	97.5	461.79	232.87	228.92

(平均値)

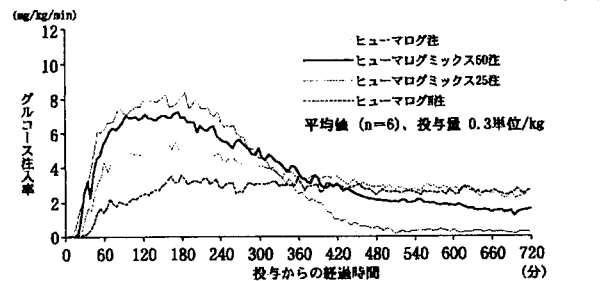


2. 単回皮下投与後のグルコース注入率及び血糖値

ヒューマログN注を除く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 (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。

記号	製剤	投与量 (単位/kg)	n	R _{max} (mg/min/kg)	TR _{max} (min)	Gtot ₀₋₅ (g/kg)	Gtot ₅₋₁₂ (g/kg)	Gtot ₀₋₁₂ (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
—	ヒューマログN注	0.3	6	4.08	254.2	1.84	0.69	1.15

(平均値)



【臨床成績】

1. 国内臨床試験成績⁶⁾

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、HbA_{1c}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⁷⁾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、臨床で、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)	試験開始からの変化量	P値
1日インスリン投与量の平均値 (単位/kg) <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 (mg/dL) <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
HbA _{1c} 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	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	4週時	0.0 (0.1 [2.3])	0.0 (0.3 [4.5])	<0.001
		12週時	0.0 (0.1 [1.4])	0.0 (-0.2 [4.4])	0.299
	1+2型	4週時	0.0 (0.1 [3.2])	0.0 (0.5 [4.4])	0.001
		12週時	0.0 (0.1 [1.7])	0.0 (-0.1 [4.2])	0.185
ITR-QOLスコアの平均値 (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

* 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	P値		
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)	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

2. 外国臨床試験成績

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ヵ月、計6ヵ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。HbA_{1c}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	1型 2型	ヒューマログミックス50注+ヒューマログミックス25注		相対関係 P値
		50/50+ インスリン混合剤 30/70 (食前30分時)	50注+ ヒューマログミックス 25注 (食前30分時)	
1日インスリン投与量の平均値(標準偏差) (単位: mg)	1型	0.63(0.24)	0.66(0.28)	0.560
	2型	0.58(0.21)	0.57(0.21)	0.928
朝食後2時間血糖値の変化量(平均値(標準偏差)) (単位: 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
朝食後2時間血糖値の変化量(平均値(標準偏差)) (単位: 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
朝食後2時間血糖値の変化量(平均値(標準偏差)) (単位: mg/dL)	1型	42.9(49.4)	68.5(46.8)	0.001
	2型	6.5(51.3)	-18.6(73.9)	0.422
朝食後2時間血糖値の変化量(平均値(標準偏差)) (単位: mg/dL)	1型	22.0(41.4)	6.5(57.1)	0.089
	2型	16.6(45.6)	2.5(64.3)	0.038
HbA1c(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
HbA1c(平均値(標準偏差)) (%)	1+2型	7.57(1.10)	7.72(1.03)	0.098
	1型	2.05(3.47)[4.31]	1.71(3.09)[3.78]	0.370
低血糖発現頻度の中央値(平均値(標準偏差)) (単位: 1/30E)	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
有害事象出現率	1型	67.6	64.9	-
	2型	49.2	39.7	-
有害事象出現率	1+2型	55.7	49.0	0.289
	1型	2.2	3.5	-
インスリンインスリン混合剤の中央値(標準偏差)	2型	1.3	2.0	-
	1+2型	1.5	2.6	-

* 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

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。全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値及び毎食後2時間平均血糖値はベースラインと比べて有意に低下していた。

HbA1c値	1型	2型	1+2型	p値
中央値	101	100	100	
平均値(標準偏差)	7.75±0.88	7.08±0.92	-0.67±0.84	p<0.0001
朝食後2時間血糖値	1型	2型	1+2型	p値
中央値	102	100	98	
平均値(標準偏差)	179.9±37.17	154.4±26.38	-25.9±35.45	p<0.0001

3. 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」及び「2.外国臨床試験」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」で226例中5例、「2.外国臨床試験」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。

【薬効薬理】

1. 血糖降下作用

- (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。
- (2) 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。

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。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質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、蛋白質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。

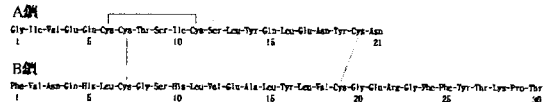
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: インスリン リスプロ(遺伝子組換え)(JAN)
Insulin Lispro® Genetical Recombination®

分子式: C₅₁H₅₈N₈O₁₆S₆

分子量: 5807.57

構造式:



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、0.05 mol/L炭酸塩緩衝液及び0.01 mol/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。

等電点: 約5.6

【包装】

注射剤 3mL(100単位/mL)×2キット

【主要文献及び文献請求先】

- 社内資料: 糖尿病患者に対する外国市販後臨床試験
- Robbins, D. C. et al.: Clin. Ther., 29(11), 2349 (2007)
- Shnek, D. et al.: J. Pharm. Sci., 87(11), 1459 (1998)
- Herings, R. M. C. et al.: Lancet, 345, 1195 (1995)
- 浦江明憲 他: 臨床医薬, 17(10), 1427 (2001)
- 岩本安彦 他: 臨床医薬, 18(3), 395 (2002)
- 石井均 他: 糖尿病, 44(1), 9 (2001)
- 石井均 他: 糖尿病, 44(1), 17 (2001)
- Slieker, L. J. et al.: Diabetologia, 40, S54 (1997)
- Radziuk, J. M. et al.: Diabetes, 46, 548 (1997)
- 中澤隆弘 他: 日本臨床, 55, 糖尿病(2), 293 (1997)

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
日本イーライリリー株式会社
〒651-0086 神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

Lilly Answers リリーアンサーズ

日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口

0120-360-605(医療関係者向け)

受付時間: 月~金 8:45~17:30

®登録商標

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7丁目1番5号

PB0073JJAP

平成21年7月24日 医薬品第一部会 報告品目(再審査結果)

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	再審査期間	承認年月日
1	ブロナック点眼液0.1%	千寿製薬(株)	ブロムフェナクナトリウム水和物	外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法〔眼瞼炎、結膜炎、強膜炎(上強膜炎を含む)、術後炎症〕	6年	平成12年3月10日
	ブロムフェナクナトリウム「センジュ」			医薬品の製造原料として用いる		
2	レボビスト注射用	バイエル薬品(株)	ガラクトース・パルミチン酸混合物(999:1)	心エコー図検査における造影 ドプラ検査における造影 子宮卵管エコー図検査における造影	6年	平成11年6月16日
3	アイビナル点眼液0.01%	萬有製薬(株)	イブジラスト	アレルギー性結膜炎(花粉症を含む)	6年	平成12年1月18日
	ケタス点眼液0.01%	杏林製薬(株)				
4	パルミコート100 μ gタービュヘイラー112吸入	アストラゼネカ(株)	ブデソニド	気管支喘息	6年	平成11年6月16日
	パルミコート200 μ gタービュヘイラー56吸入					
	パルミコート200 μ gタービュヘイラー112吸入					
5	オフサグリーン静注用25mg	参天製薬(株)	インドシアニングリーン	網脈絡膜血管の造影	4年	平成14年4月11日
6	デタントール0.01%点眼液	参天製薬(株)	ブナゾシン塩酸塩	次の疾患において、他の緑内障治療薬で効果不十分な場合：緑内障、高眼圧症	6年	平成13年6月20日
7	オキサロール軟膏25 μ g/g	中外製薬(株)	マキサカルシトール	尋常性乾癬、魚鱗癬群、掌蹠角化症	6年	平成13年6月20日
	オキサロールローション25 μ g/g				残余(平成19年6月19日まで)	平成19年3月15日

8	スミフェロン300	大日本住友製薬(株)	インターフェロン アル ファ(NAMALWA)	C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善(血中 HCV RNA量が高い場合を除く)	4年	平成10年12月25日
	スミフェロン600					
	スミフェロンDS300					
	スミフェロンDS600					
9	カバサル錠0.25mg	ファイザー(株)	カベルゴリン	パーキンソン病	6年	平成11年6月16日
	カバサル錠1.0mg					
10	テラナス錠5	シェリング・プラウ(株)	ロメリジン塩酸塩	片頭痛	6年	平成11年3月12日
	ミグシス錠5mg	ファイザー(株)	塩酸ロメリジン			
11	ビジパーク270注20mL	第一三共(株)	イオジキサノール	脳血管撮影、四肢血管撮影、逆行性尿路撮影、 内視鏡的逆行性膵胆管撮影	6年	平成12年7月3日
	ビジパーク270注50mL					
	ビジパーク270注100mL					
	ビジパーク320注50mL			四肢血管撮影		
	ビジパーク320注100mL					