

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)

ヒューマログ[®] N注カート^① ヒューマログ[®] N注ミリオペン^{® ②}

Humalog[®] N

中間型インスリンリスプロ 注射液

貯 法: 遮光、2～8℃で保存
使用期限: 外箱等に表示

	①	②
承認番号	21500AMY00052	22000AMX01548
薬価収載	2004年12月	2008年6月
販売開始	2005年3月	2008年6月
再審査結果	2010年10月	2010年10月

【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N注カート	ヒューマログN注ミリオペン
形態	カートリッジ	キット (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)
成分・含量 (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	
添加物	プロタミン硫酸塩 1.14mg 濃グリセリン 48.0mg m-クレゾール 5.28mg 液状フェノール 2.40mg 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(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)があることに留意すること。

【用法・用量】

通常、成人では、初期は1回4～20単位を朝食直前に皮下注射する。ときに投与回数を増やしたり、他のインスリン製剤を併用する。以後患者の症状及び検査所見に応じて投与量を増減するが、維持量としては通常1日4～80単位である。
ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

本剤の吸収と作用特性は中間型のNPH製剤に類似している。適用にあたっては本剤の作用時間と患者の病状に留意し、その製剤の特徴に適する場合に投与すること。
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]
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) 血糖降下作用を増強する薬剤との併用[「相互作用」の項参照]
- (3) 低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者(高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等)
- (4) 自律神経障害の患者[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。

＜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。また、すべての器具の安全な廃棄方法についても十分指導すること。

＜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。また、すべての器具の安全な廃棄方法についても十分指導すること。

- (2) 急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行ったうえで適用を考慮すること。
- (3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態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。[「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き悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渴、頻尿、脱水、食欲減退、呼吸のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるため、適切な処置を行うこと。
- (5) 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。

3. 相互作用
併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 α -グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害薬 GLP-1受容体作動薬 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。[[副作用]]の項参照]	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤		インスリンの分泌を促進し、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。
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 ベザフィブラート		機序不明
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 ピ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。[[重要な基本的注意]]の項参照]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 テトラコサクチド酢酸塩 アドレナリン		糖質コルチコイドの産生を促し、血糖上昇作用を示す。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 ソマトロビン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。

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。	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	[[重要な基本的注意]]の項参照]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。
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[[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。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明
ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩 ランレオチド酢酸塩		インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。

4. 副作用

国内第I相臨床試験[[薬物動態]]の項参照]において、22例中2例(9.1%)に4件の副作用が報告され、それらは、血糖低下が関与した可能性がある全身倦怠感、発汗、空腹感、頭痛であった。本剤を12ヵ月投与した外国の臨床試験[[臨床成績]]の項参照]において、安全性評価対象例86例中73例(84.9%)に有害事象(本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した項目)が報告され、主なものはインフルエンザ様症状(26例:30.2%)、鼻炎(19例:22.1%)、頭痛(18例:20.9%)、低血糖性反応(5例:5.8%)であった。なお、86例中65例に低血糖が認められた。また、使用成績調査の結果、安全性評価対象症例382症例の副作用発現症例率は10.7%(41/382例)であった。主な副作用は、低血糖症41例(10.7%)であった¹⁾。(再審査期間終了時)

(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之い、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(主に有病性)
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) 、リポデリストロフィー(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

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、周産期、授乳期等にはインスリンの需要量が変化しやすいため、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つ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

<カート>

- 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。
- 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 1本を複数の患者に使用しないこと。

<ミリオペン>

- 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。
- 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。
- 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。〕
- 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。

e 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>

- 凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。
- 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。
- 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。

<ミリオペン>

- 凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。
- 使用開始後は本剤を冷蔵庫に保存しないこと。
- 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18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、経時的に高分子量蛋白質の増加が認められた）。
確認方法：温度サイクリング及び再懸濁試験²⁾

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、低血糖が起りやすいとの報告がある³⁾。
- ジオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。

【薬物動態】

血清中濃度、血糖値^{4),5)}

健康成人16例にヒューマログN注及びヒューマリンN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血糖値、並びに健康成人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。

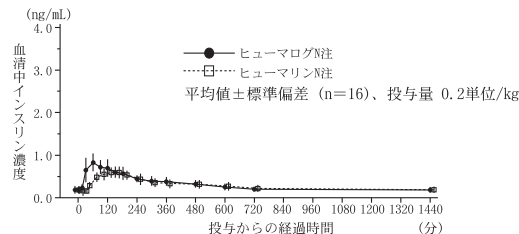
1. 単回皮下投与後の血清中インスリン濃度

(1) ヒューマログN注とヒューマリンN注の比較

投与後3～4時間までの血清中インスリン濃度推移には両製剤間に差が認められ、ヒューマログN注は、ヒューマリンN注に比して血清中インスリン濃度の上昇がやや速く、そのピークも高値を示した。しかし、投与後3～4時間以降の血清中インスリン濃度推移は両製剤ではほぼ同様であった。また、ヒューマログN注投与後の血清中インスリン濃度は、速効型のインスリン製剤や超速効型インスリンリズプロ製剤とは異なり明らかなピークを示さず、投与後の血清中インスリン濃度は比較的低い濃度で持続的に推移したことから、ヒューマログN注の薬物動態プロファイルはヒューマリンN注のような中間型インスリン製剤と同様であると考えられた。

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 ₀₋₁₂ (ng・min/ mL)
●	ヒューマログN注	0.2	16	0.86	73.1	297.53	169.35	128.19
□	ヒューマリンN注	0.2	16	0.64	136.9	260.74	136.99	123.76

(平均値)

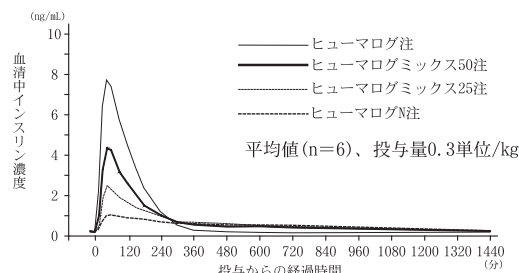


(2) ヒューマログ注、ヒューマログミックス50注、ヒューマログミックス25注及びヒューマログN注の比較

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、インスリンリズプロは混合製剤とした場合でも、インスリンリズ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ズ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	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 ₀₋₁₂ (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
—	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. 単回皮下投与後の血糖値

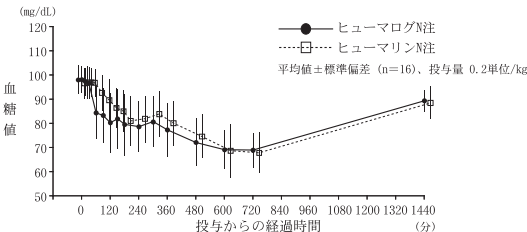
(1) ヒューマログN注とヒューマリンN注の比較

血糖値時間曲線上面積 (AOC) においてヒューマログN注投与群でやや高値を示し、有意な製剤間差が認められた。しかし、両製剤とも投与後の血糖値の低下は速効型のインスリン製剤や超速効型インスリンリズプロ製剤に比して小さく、また投与後10時間から12時間で最低値に達していることから、ヒューマログN注は中間型インスリンとしての特性を有すると考えられた。

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 ₀₋₁₂ (mg・min/ dL)
●	ヒューマログN注	0.2	16	67.13	618.8	15171.6	4440.9	10730.6
□	ヒューマリンN注	0.2	16	66.69	645.0	12707.8	3021.6	9686.3

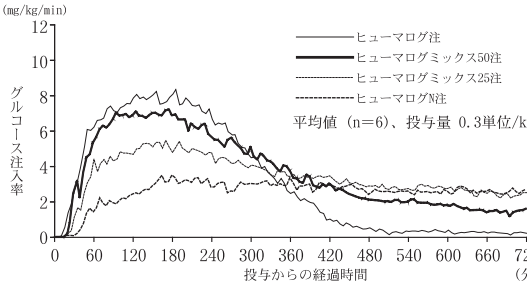
(平均値)

ヒューマログN注カート
ヒューマログN注ミリオベン (4)



(2) 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注の比較
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_{tot0-5}) 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_{tot0-12}) 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	薬剤	投与量 (単位/kg)	n	R _{max} (mg/min/ kg)	TR _{max} (min)	G _{tot0-12} (g/kg)	G _{tot0-5} (g/kg)	G _{tot0-12} (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



【臨床成績】※

1. 臨床試験成績

外国において1型及び2型糖尿病患者を対象として、ヒューマログN注にヒューマログ注を併用した場合と、ヒトインスリンN製剤にヒトインスリンR製剤を併用した場合の12か月間投与による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166例で、投与開始後3か月目までは、ヒューマログN注及びヒューマログ注は1日2回朝及び夕食直前投与 (86例:1型患者54例、2型患者32例)、ヒトインスリンN製剤及びヒトインスリンR製剤は朝及び夕食の30～45分前投与 (80例:1型患者48例、2型患者32例)とし、その後は変更可として、必要に応じ、ヒューマログN注又はヒトインスリンN製剤を就寝30分前に投与した。ヒューマログN注及びヒトインスリンN製剤の投与量については、1型患者において試験終了時点及び開始時からの変化量に薬剤間に有意差が認められた。また、全患者 (1+2型) を対象とした解析においても、開始時からの変化量で薬剤間差が認められた。朝食後2時間血糖値変化量については、1型及び全患者においてヒューマログ注+ヒューマログN注群の、試験終了時点で有意な薬剤間差が認められたが、開始時からの変化量に有意な薬剤間差は認められなかった。夕食後2時間血糖値変化量については、いずれの病型においても有意な薬剤間差が認められたが、試験開始時からの変化量においては有意な薬剤間差は認められなかった。HbA_{1c}^(*) 値については、1型及び全患者において試験終了時点で有意な薬剤間差が認められたが、開始時からの変化量に有意な薬剤間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	ヒューマログ注+ ヒューマログN注		ヒトインスリンR製剤+ ヒトインスリンN製剤		薬剤間比較 P値	
		開始時	終了時	開始時	終了時	終了時	開始時からの 変化量
1日基礎インスリン投与量 (単位/kg)	1型	0.46	0.54	0.46	0.46	0.028	<0.001
	2型	0.41	0.46	0.49	0.51	0.412	0.153
	1+2型	0.44	0.51	0.47	0.48	0.322	<0.001
朝食前血糖値の平均値 (mg/dL)	1型	134.6	152.6	145.7	155.1	0.784	0.472
	2型	126.3	148.3	135.5	148.8	0.957	0.579
	1+2型	131.5	151.0	141.8	152.6	0.821	0.366
朝食後2時間血糖値変化量 ^(*) の平均値(mg/dL)	1型	33.0	-3.4	34.9	24.0	0.025	0.206
	2型	48.3	27.0	51.5	44.9	0.163	0.392
	1+2型	38.2	8.1	41.4	32.4	0.007	0.120
昼食後2時間血糖値変化量 ^(*) の平均値(mg/dL)	1型	58.0	67.6	64.7	57.1	0.336	0.257
	2型	73.5	69.2	60.5	49.7	0.144	0.749
	1+2型	63.4	68.1	63.0	54.2	0.093	0.242
夕食後2時間血糖値変化量 ^(*) の平均値(mg/dL)	1型	-8.5	-20.2	5.2	9.7	0.006	0.347
	2型	24.1	-3.6	30.4	29.0	0.013	0.125
	1+2型	2.9	-13.9	15.0	17.3	<0.001	0.108

HbA _{1c} ^(*) 値の平均値(%)	1型	7.40	7.55	7.68	8.04	0.011	0.207
	2型	7.34	7.52	7.50	7.73	0.460	0.673
	1+2型	7.38	7.54	7.61	7.92	0.019	0.213
低血糖発現頻度中央値 (件数/30日)	1型	5.67	1.61	6.10	1.65	0.721	0.662
	2型	1.60	0.33	1.62	0.57	0.446	0.486
	1+2型	4.29	1.11	3.75	1.12	0.957	0.974
有害事象発現率(%)	1型	81.5		89.6			—
	2型	90.6		93.8			—
	1+2型	84.9		91.3			0.208
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	5.2	5.5	5.3	4.6		—
	2型	3.8	2.8	2.3	2.1		—
	1+2型	4.6	4.8	3.6	3.4		—

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HbA_{1c}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. 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 (6/86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^{(6),(7)}。
- (2) 健康成人16例にヒューマログN注及びヒューマリンN注を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⁽⁴⁾。
- (3) グリコヘモグロビン (HbA_{1c}) に対する作用
「臨床成績」1.臨床試験成績の項参照。

2. 作用機序

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。

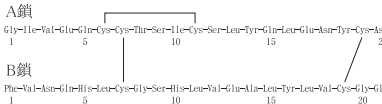
【有効成分に関する理化学的知見】

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: C₂₅₇H₃₈₃N₆₅O₇₇S₆

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) 岩本和也 他:Prog. Med., 30, 185 (2010)
- 2) Shnek, D. et al.:J.Pharm.Sci., 87(11), 1459(1998)
- 3) Herings, R. M. C. et al.:Lancet, 345, 1195(1995)
- 4) 浦江明憲 他:臨床医薬, 17(10), 1415(2001)
- 5) 浦江明憲 他:臨床医薬, 17(10), 1427(2001)
- 6) Sliker, L. J. et al.:Diabetologia, 40, S54(1997)
- 7) Radziuk, J. M. et al.:Diabetes, 46, 548(1997)

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

www.lillyanswers.jp

®: 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

PV0663JJAP