

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

### 抗糖尿病剤

日本薬局方 インスリン ヒト(遺伝子組換え)注射液  
**ヒューマリン<sup>®</sup>R 注カート、ヒューマリン<sup>®</sup>R 注ミリオペン<sup>®</sup>**  
**ヒューマリン<sup>®</sup>R 注 100 単位/mL**  
 日本薬局方 イソフェンインスリン ヒト(遺伝子組換え)水性懸濁注射液  
**ヒューマリン<sup>®</sup>N 注カート、ヒューマリン<sup>®</sup>N 注ミリオペン<sup>®</sup>**  
**ヒューマリン<sup>®</sup>N 注 100 単位/mL**  
 日本薬局方 二相性イソフェンインスリン ヒト(遺伝子組換え)水性懸濁注射液  
**ヒューマリン<sup>®</sup>3/7 注カート、ヒューマリン<sup>®</sup>3/7 注ミリオペン<sup>®</sup>**  
**ヒューマリン<sup>®</sup>3/7 注 100 単位/mL**  
 Humulin<sup>®</sup> Injection

剤形	ヒューマリン R 注:水性注射液 ヒューマリン N 注、3/7 注: 懸濁注射液			
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること			
規格・含量	1カートリッジ、1キット :3mL中 日局インスリン ヒト(遺伝子組換え) 300単位 1バイアル :10mL中 日局インスリン ヒト(遺伝子組換え) 1000単位			
一般名	和名: インスリン ヒト(遺伝子組換え)(JAN)[日局] 洋名: Insulin Human(Genetical Recombination)(JAN)			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
	ヒューマリン R 注カート ヒューマリン N 注カート ヒューマリン 3/7 注カート	2016年6月20日 (製造方法変更による)	2008年12月19日 (販売名変更による)	1996年12月20日
	ヒューマリン R 注 100 単位/mL ヒューマリン N 注 100 単位/mL			1986年1月23日
	ヒューマリン 3/7 注 100 単位/mL			1995年3月1日
	ヒューマリン R 注ミリオペン ヒューマリン N 注ミリオペン ヒューマリン 3/7 注ミリオペン		2011年11月28日	2011年11月29日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: 日本イーライリリー株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	日本イーライリリー株式会社 Lilly Answers リリーアンサーズ TEL 0120-360-605 医療関係者向けホームページ: medical.lilly.com/jp			

本IFは2025年3月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

### 2. IFとは

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

### 3. IFの利用にあたって

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

### 4. 利用に際しての留意点

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

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

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>16</b>
1. 開発の経緯 .....	1	1. 効能又は効果 .....	16
2. 製品の治療学的特性 .....	2	2. 効能又は効果に関連する注意 .....	16
3. 製品の製剤学的特性 .....	2	5. 効能又は効果に関連する注意 .....	16
4. 適正使用に関して周知すべき特性 .....	2	3. 用法及び用量 .....	16
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 .....	3	4. 用法及び用量に関連する注意 .....	17
6. RMPの概要 .....	3	5. 臨床成績 .....	18
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>4</b>	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>23</b>
1. 販売名 .....	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 .....	23
2. 一般名 .....	4	2. 薬理作用 .....	23
3. 構造式又は示性式 .....	5	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>25</b>
4. 分子式及び分子量 .....	5	1. 血中濃度の推移 .....	25
5. 化学名(命名法)又は本質 .....	5	2. 薬物速度論的パラメータ .....	27
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	5	3. 母集団(ポピュレーション)解析 .....	28
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>6</b>	4. 吸収 .....	28
1. 物理化学的性質 .....	6	5. 分布 .....	28
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	7	6. 代謝 .....	29
3. 有効成分の確認試験法、定量法 .....	7	7. 排泄 .....	29
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>8</b>	8. トランスポーターに関する情報 .....	30
1. 剤形 .....	8	9. 透析等による除去率 .....	30
2. 製剤の組成 .....	9	10. 特定の背景を有する患者 .....	30
3. 添付溶解液の組成及び容量 .....	10	11. その他 .....	30
4. 力価 .....	10	<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b> .....	<b>31</b>
5. 混入する可能性のある夾雑物 .....	10	1. 警告内容とその理由 .....	31
6. 製剤の各種条件下における安定性 .....	11	2. 禁忌内容とその理由 .....	31
7. 調製法及び溶解後の安定性 .....	14	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	31
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化) .....	14	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	31
9. 溶出性 .....	14	5. 重要な基本的注意とその理由 .....	31
10. 容器・包装 .....	14	6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	36
11. 別途提供される資材類 .....	15	7. 相互作用 .....	39
12. その他 .....	15	8. 副作用 .....	48
		9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	52

10. 過量投与 .....	52	2. その他の関連資料.....	75
11. 適用上の注意 .....	52		
12. その他の注意 .....	54		
<b>IX. 非臨床試験に関する項目 .....</b>	<b>55</b>		
1. 薬理試験.....	55		
2. 毒性試験.....	56		
<b>X. 管理的事項に関する項目 .....</b>	<b>58</b>		
1. 規制区分.....	58		
2. 有効期間.....	58		
3. 包装状態での貯法 .....	58		
4. 取扱い上の注意 .....	58		
5. 患者向け資材.....	59		
6. 同一成分・同効薬 .....	59		
7. 国際誕生年月日 .....	59		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収 載年月日、販売開始年月日 .....	60		
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容.....	61		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内 容 .....	61		
11. 再審査期間 .....	61		
12. 投薬期間制限に関する情報 .....	61		
13. 各種コード.....	62		
14. 保険給付上の注意 .....	62		
<b>XI. 文献.....</b>	<b>63</b>		
1. 引用文献.....	63		
2. その他の参考文献 .....	65		
<b>XII. 参考資料.....</b>	<b>66</b>		
1. 主な外国での発売状況 .....	66		
2. 海外における臨床支援情報.....	73		
<b>XIII. 備考 .....</b>	<b>75</b>		
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたって の参考情報.....	75		



## 略語表

略語	略語内容
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血中濃度
DPP-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
GFR	糸球体ろ過量
GLP-1	グルカゴン様ペプチド-1
HbA1c	ヘモグロビンA1c(グリコヘモグロビン)
HI-A+B	A鎖+B鎖法インスリン ヒト(遺伝子組換え)
HI-HPRO	ヒトプロインスリン法インスリン ヒト(遺伝子組換え)
JDS	日本糖尿病学会
LDH	乳酸脱水素酵素
NGSP	全米グリコヘモグロビン標準化プログラム
RMP	Risk Management Plan、医薬品リスク管理計画書
SGLT	ナトリウム・グルコース共役輸送体
Tmax	最高血中濃度到達時間



## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

1978年、アメリカの City of Hope National Medical Center の研究者達により、大腸菌の遺伝子組換えによりヒトインスリンを造る方法が開発され、1979年には遺伝子組換え法によるヒトインスリンが米国イーライリリー社により製造されるようになった。

1982年9月にイギリスにおいてその製剤を発売したのを皮切りに、本邦では1981年4月より基礎研究を開始し、糖尿病治療において有用性が確認され、速効型製剤のヒューマリン R 注、中間型製剤の N 注が1985年11月に承認された。

このヒトインスリン製剤は、ヒトインスリンの A 鎖及び B 鎖ペプチドを別々の大腸菌に産生させた後、化学的に両者を-S-S-で結合させる方法により生産されたヒトインスリン(以下 HI-A+B と略す)を原料としているが、これとは別にヒトプロインスリンに対応する遺伝子を大腸菌に組み込み、ヒトプロインスリンを産生させた後、C-ペプチドを酵素により切り離してヒトインスリンを得る方法(以下 HI-HPRO と略す)が開発された。

HI-HPRO は HI-A+B と物理的・生物学的に同一の性質を有し、共にヒト膵臓由来のインスリンと同一の構造、活性を持つものである。イーライリリー社では1986年4月にFDAの承認を取得し、その後引き続いて HI-A+B 製剤を上市している世界各国において、HI-HPRO への承認切り替えを行った。本邦では HI-HPRO 製剤のヒューマリン R 注 U-100、N 注 U-100 は1988年1月に承認された。

またその後、持続型製剤のヒューマリン U 注が1991年10月に、速効型水溶性インスリンと中間型イソフェンインスリンを3:7の比率で混合した製剤のヒューマリン 3/7 注が1994年10月に承認された。

ヒューマリン R 注 U-100、N 注 U-100 は 5341 例の使用成績調査を実施し、再審査申請を行った結果、1993年9月薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

糖尿病治療の最も重要な目的である糖尿病合併症の発症あるいは進展を防止するためには、患者の糖代謝のリズムを生理的なものに近い状態にすることが望ましいとされている。そのために速効型製剤の頻回注射、速効型製剤と中間型製剤の併用がインスリンの強化療法として繁用されている。この強化インスリン療法に関して、ヒューマリン製剤を頻回にあるいは外出先等で投与している患者から、携帯可能で、投与がより簡便である製剤の開発が以前より求められていた。

ヒューマカート R 注、N 注及び 3/7 注は、インスリンペン型注入器を用いることにより携帯可能で簡単な操作により正確な量を注射できる製剤として、ヒューマカート 3/7 注の 1.5mL(150 単位)製剤が1994年10月に、ヒューマカート R 注、N 注については1995年2月に、さらにこれらヒューマカート R 注、N 注、3/7 注の 3mL(300 単位)製剤が1996年2月に承認された。その後、患者によるカートリッジの装填操作を必要とせず、簡便かつ正確に投与を行える製剤として、3mL(300 単位)の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製剤が1998年3月に承認された。なお、ヒューマカートの 1.5mL(150 単位)製剤は2002年6月、ヒューマリンの U-40 製剤は2003年6月、ヒューマリン U 注 U-100 は2005年2月をもって販売終了した。

さらに、「インスリン製剤販売名命名の取扱いについて」(平成20年3月31日付 薬食審査発第0331001号/薬食安発第0331001号)に基づき、インスリン製剤の販売名を変更した。

また、2011年5月に、使い捨て型のミリオペン製剤が承認された。

なお、ヒューマリン R 注キット、ヒューマリン N 注キット及びヒューマリン 3/7 注キットは2012年5月をもって販売

終了した。

2016年6月に、ヒューマリンR注カート、ヒューマリンR注ミリオペン、ヒューマリンR注100単位/mL、ヒューマリンN注カート、ヒューマリンN注ミリオペン、ヒューマリンN注100単位/mL、ヒューマリン3/7注カート、ヒューマリン3/7注ミリオペン及びヒューマリン3/7注100単位/mLについて、原薬の製造方法の変更により新たに製造販売承認を取得した。なお、変更前後の製造方法で製造された原薬については、品質の同等性/同質性が確認されている。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) 原料として動物膵臓を必要としない遺伝子組換え法により製造したインスリン ヒト(遺伝子組換え)製剤であり、ヒト膵臓由来のインスリンと同様の物理的、化学的性質及び生物学的活性を有する。(「VI. 2. (2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- (2) ヒューマリン3/7注カート、ヒューマリン3/7注ミリオペン及びヒューマリン3/7注100単位/mLは速効型である水溶性インスリンと中間型であるイソフェンインスリンを3:7の割合で含有している。このため、速効型の速い作用発現と中間型の作用持続の両面を有しており、従来の中間型単独に比べ、食後の急激な血糖の上昇を抑制するとともに、日内の総体的な血糖コントロールが期待される。(「V. 5. (7)その他」、「VII. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)
- (3) 2型糖尿病患者においては、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。
- (4) 承認時における安全性評価対象例1428例中27例(1.89%)に副作用が報告され、主なものは注射部位障害(13例:0.91%)であった。臨床検査値の異常変動が報告されたのは6例(0.42%)で主なものはAST(GOT)/ALT(GPT)上昇(4例:0.28%)であった。また、使用成績調査における安全性評価対象例4588例中494例(10.77%)に臨床検査値の異常変動を含む副作用が報告され、このうち主なものは低血糖等の代謝・栄養障害(445例:9.70%)であった。なお、重大な副作用として、低血糖、アナフィラキシーショック、血管神経性浮腫があらわれることがある。(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

## 3. 製品の製剤学的特性

- (1) ヒューマリンカートはインスリンペン型注入器により、ヒューマリンミリオペンはディスポーザブルのインスリンペン型注入器により簡便かつ正確に自己注射を行うことができる。

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

**5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項**

(1) 承認条件  
該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項  
該当しない

**6. RMPの概要**

該当しない

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ヒューマリン<sup>®</sup>R 注カート

ヒューマリン<sup>®</sup>N 注カート

ヒューマリン<sup>®</sup>3/7 注カート

ヒューマリン<sup>®</sup>R 注ミリオペン<sup>®</sup>

ヒューマリン<sup>®</sup>N 注ミリオペン<sup>®</sup>

ヒューマリン<sup>®</sup>3/7 注ミリオペン<sup>®</sup>

ヒューマリン<sup>®</sup>R 注 100 単位/mL

ヒューマリン<sup>®</sup>N 注 100 単位/mL

ヒューマリン<sup>®</sup>3/7 注 100 単位/mL

#### (2) 洋名

Humulin<sup>®</sup>R Injection

Humulin<sup>®</sup>N Injection

Humulin<sup>®</sup>3/7 Injection

#### (3) 名称の由来

ヒューマリン: Human Insulin の下線部分の合成語

R: 速効型の Regular インスリンの頭文字

N: 中間型の NPH(イソフェン)インスリンの頭文字

3/7: 速効型水溶性インスリン:中間型イソフェンインスリン=3:7 の意味

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

インスリン ヒト(遺伝子組換え)(JAN)[日局]

#### (2) 洋名(命名法)

Insulin Human(Genetical Recombination)(JAN)

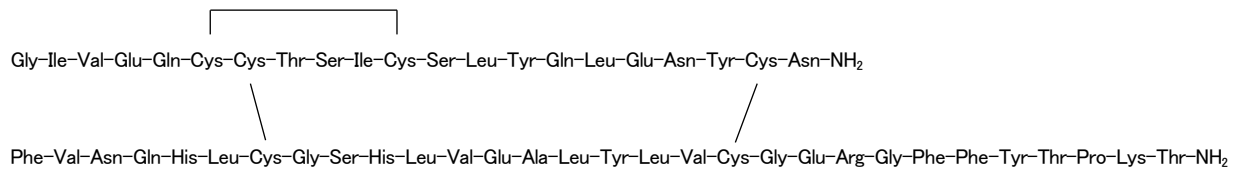
insulin human(INN)

#### (3) ステム

不明

### 3. 構造式又は示性式

構造式：



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>257</sub>H<sub>383</sub>N<sub>65</sub>O<sub>77</sub>S<sub>6</sub>

分子量：5807.57

### 5. 化学名(命名法)又は本質

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号(治験成分記号)：

カートリッジ製剤、キット製剤 : S-3300 II Rmini, S-3300 II Nmini, S-3300 II M30/70mini

バイアル製剤 : S-3300

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末

(2) 溶解性

水又はエタノール(95)にほとんど溶けない。0.01 mol/L 塩酸試液又は水酸化ナトリウム試液に溶ける。

(3) 吸湿性

吸湿性である。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点: 210~240°C(分解)

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

等電点: pH5.8(等電点電気泳動から求めた)

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

インスリン ヒト(遺伝子組換え)の安定性試験[定量法:液体クロマトグラフ法(HPLC 法)]

試験	保存条件		保存形態	保存期間	結果	
	温度	光				
長期保存試験	-10℃	遮光	気密容器	36ヵ月	規格内であった。	
加速試験	5℃	遮光	気密容器	3ヵ月	規格内であった。	
強制分解試験	温度	25±3℃	遮光	ステンレス製容器 (密栓)	27ヵ月	類縁物質の増加と共に含量の低下を認めた。
		40±3℃	遮光	ステンレス製容器 (密栓)	18ヵ月	類縁物質の増加と共に含量の低下を認めた。

測定項目:純度試験、含量等

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法:日局「インスリン ヒト(遺伝子組換え)」の確認試験による

定量法:日局「インスリン ヒト(遺伝子組換え)」の定量法による

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

注射剤

注射剤の区分：溶液(ヒューマリン R 注カート、ヒューマリン R 注ミリオペン、ヒューマリン R 注 100 単位/mL)

懸濁液(ヒューマリン N 注カート、ヒューマリン N 注ミリオペン、ヒューマリン N 注 100 単位/mL、




ヒューマリン 3/7 注カート、ヒューマリン 3/7 注ミリオペン、ヒューマリン 3/7 注 100 単位/mL)

<ヒューマリン R 注ミリオペン、ヒューマリン N 注ミリオペン、ヒューマリン 3/7 注ミリオペン>

本剤は、薬液をカートリッジに充填した注射剤で、使い捨てのペン型コンビネーション製品(キット製品)である。

#### (2) 製剤の外観及び性状

外観：

製剤	外観
ヒューマリンR注カート ヒューマリンN注カート ヒューマリン3/7注カート	 <p>※代表例としてヒューマリンR注カートの外観を示す</p>
ヒューマリンR注ミリオペン ヒューマリンN注ミリオペン ヒューマリン3/7注ミリオペン	 <p>※代表例としてヒューマリンR注ミリオペンの外観を示す</p>
ヒューマリンR注100単位/mL ヒューマリンN注100単位/mL ヒューマリン3/7注100単位/mL	 <p>※代表例としてヒューマリンR注100単位/mLの外観を示す</p>

各製剤の識別については識別の項を参照

性状：

<ヒューマリン R 注カート、ヒューマリン R 注ミリオペン、ヒューマリン R 注 100 単位/mL>

無色澄明の液

<ヒューマリン N 注カート、ヒューマリン N 注ミリオペン、ヒューマリン N 注 100 単位/mL>

白色の懸濁液で、放置するとき、白色の沈殿物と無色の上澄液に分離し、この沈殿物は、穏やかに振り混ぜるとき、再び容易に懸濁状となる。

<ヒューマリン 3/7 注カート、ヒューマリン 3/7 注ミリオペン、ヒューマリン 3/7 注 100 単位/mL>

白色の懸濁液で、放置するとき、白色の沈殿物と無色の上澄液に分離し、この沈殿物は、振り混ぜるとき、再び容易に懸濁状となる。

識別：

調剤時には、取り間違えのないように製剤名やラベルの色等を確認すること。

製剤	ラベルの色		
	カートリッジ	ミリオペン	バイアル
ヒューマリン R 注	黄色		
ヒューマリン N 注	黄緑色		
ヒューマリン 3/7 注	茶色		

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	ヒューマリン R 注カート ヒューマリン R 注ミリオペン	ヒューマリン R 注 100 単 位/mL	ヒューマリン N 注カート ヒューマリン N 注ミリオペン ヒューマリン N 注 100 単 位/mL	ヒューマリン 3/7 注カート ヒューマリン 3/7 注ミリオペン ヒューマリン 3/7 注 100 単 位/mL
pH	7.0~7.8	7.0~7.8	7.0~7.5	7.0~7.8
浸透圧比 [生理食塩液 に対する比]	約 0.8	0.65~0.85	約 0.9	約 0.8
粘 度	該当資料なし	該当資料なし	該当資料なし	該当資料なし
比 重	該当資料なし	該当資料なし	該当資料なし	該当資料なし
安定な pH 域	該当資料なし	該当資料なし	該当資料なし	該当資料なし

(5) その他

該当しない

## 2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	ヒューマリン R 注カート ヒューマリン R 注ミリオペン	ヒューマリン N 注カート ヒューマリン N 注ミリオペン	ヒューマリン 3/7 注カート ヒューマリン 3/7 注ミリオペン
有効成分	1 カートリッジ又は 1 キット(3mL)中 日局インスリン ヒト(遺伝子組換え) 300 単位	1 カートリッジ又は 1 キット(3mL)中 日局インスリン ヒト(遺伝子組換え) 300 単位	1 カートリッジ又は 1 キット(3mL)中 日局インスリン ヒト(遺伝子組換え) 300 単位
添 加 剤	濃グリセリン 48mg m-クレゾール 7.5mg pH 調節剤 適 量	プロタミン硫酸塩 1.04mg 酸化亜鉛 (亜鉛含量として) 63µg 濃グリセリン 48mg m-クレゾール 4.8mg 液状フェノール 2.2mg リン酸水素二ナトリウム 七水和物 11.3mg pH 調節剤 適 量	プロタミン硫酸塩 0.73mg 酸化亜鉛 (亜鉛含量として) 33µg 濃グリセリン 48mg m-クレゾール 4.8mg 液状フェノール 2.2mg リン酸水素二ナトリウム 七水和物 11.3mg pH 調節剤 適 量

販売名	ヒューマリン R 注 100 単位/mL	ヒューマリン N 注 100 単位/mL	ヒューマリン 3/7 注 100 単位/mL
有効成分	1 バイアル(10mL)中 日局インスリン ヒト(遺伝子組換え) 1000 単位	1 バイアル(10mL)中 日局インスリン ヒト(遺伝子組換え) 1000 単位	1 バイアル(10mL)中 日局インスリン ヒト(遺伝子組換え) 1000 単位
添加剤	濃グリセリン 160mg m-クレゾール 25mg pH 調節剤 適量	プロタミン硫酸塩 3.6mg 酸化亜鉛 (亜鉛含量として) 110µg 濃グリセリン 160mg m-クレゾール 16mg 液状フェノール 7.3mg リン酸水素二ナトリウム 七水和物 37.8mg pH 調節剤 適量	プロタミン硫酸塩 2.4mg 酸化亜鉛 (亜鉛含量として) 110µg 濃グリセリン 160mg m-クレゾール 16mg 液状フェノール 7.3mg リン酸水素二ナトリウム 七水和物 37.8mg pH 調節剤 適量

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

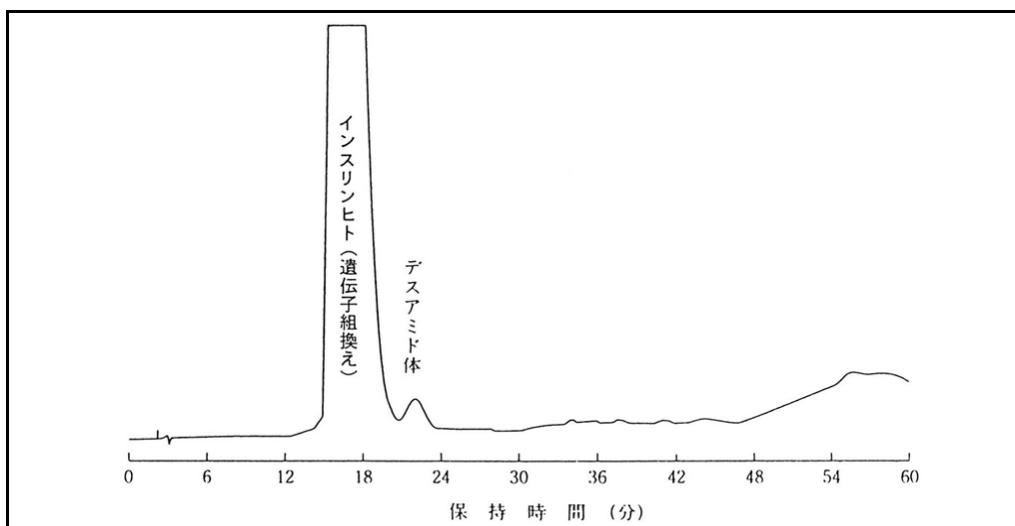
本剤 1mL 当たりインスリン ヒト 100 単位を含有する。インスリン ヒト 1 単位は 0.0347mg に相当する。

5. 混入する可能性のある夾雑物

インスリン ヒト(遺伝子組換え)に含まれる主な類縁物質(液体クロマトグラフ法による)

液体クロマトグラフ条件(類縁物質の分離)

検出器	紫外吸光光度計(測定波長: 214nm)
カラム	Zorbax TMS(Du pont 社)、内径 4.6mm × 長さ 25cm
カラム温度	40°C
移動相	A 液: pH2.0 の 0.1M リン酸ナトリウム緩衝液 B 液: 液体クロマトグラフ用アセトニトリル 0 ~ 25 分間; A 液: B 液 = 74: 26 25 ~ 27 分間; B 液を毎分 1% 増加させる 27 ~ 42 分間; A 液: B 液 = 72: 28 42 ~ 55 分間; B 液を毎分 1% 増加させる 55 ~ 60 分間; A 液: B 液 = 59: 41
流量	1.0mL/分



3 ロットの結果はデスアミド体が 0.6~1.1%、デスアミド体以外の類縁物質が 0.8~1.1%であった。

名称	構造	由来
デスアミド体	A21 アスパラギン→アスパラギン酸	酸性溶液で生成
その他の類縁物質		
<i>N</i> -carbamoyl (Gly-1)	A1 グリシンのアミノ基がカルバモイル化	製造過程での副産物
<i>N</i> -carbamoyl (Phe-1)	B1 フェニールアラニンのアミノ基がカルバモイル化	
<i>N</i> -formyl (Gly-1)	A1 グリシンのアミノ基がホルミル化	
二重体	ヒトインスリンの二量体	苛酷条件により生成

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

### (1) 温度

#### 1) 「2~8℃、密封、遮光保存」

カートリッジ製剤及びバイアル製剤について HPLC 法にてインスリン単位を測定した。

2~8℃で密封、遮光保存すれば、いずれのバイアル製剤も 36 カ月間規格内であった。また、ヒューマリン R 注カートは 36 カ月間規格内であり、ヒューマリン N 注カート、ヒューマリン 3/7 注カートは 24 カ月間規格内であった。

製剤	保存条件		保存形態	保存期間	結果
	温度	光			
ヒューマリン R 注 100 単位/mL	5℃	遮光	無色透明の ガラスバイアル	36 カ月	規格内であった。
ヒューマリン N 注 100 単位/mL					
ヒューマリン 3/7 注 100 単位/mL					
ヒューマリン R 注カート			無色透明の ガラスカートリッジ	36 カ月	規格内であった。
ヒューマリン N 注カート					
ヒューマリン 3/7 注カート					

測定項目：純度試験、含量等

ミリオベンについては、カートデータの参照

2) 「25℃、密封、遮光保存」

カートリッジ製剤及びバイアル製剤について HPLC 法にてインスリン単位を測定した。

25℃で密封、遮光保存すれば、いずれのカートリッジ製剤及びバイアル製剤も 6 ヶ月間規格内であった。

製 剤	保存条件		保存形態	保存期間	結 果
	温度	光			
ヒューマリン R 注 100 単位/mL	25℃	遮光	無色透明の ガラスバイアル	6 ヶ月	規格内であった。
ヒューマリン N 注 100 単位/mL					
ヒューマリン 3/7 注 100 単位/mL					
ヒューマリン R 注カート			無色透明の ガラスカートリッジ	6 ヶ月	規格内であった。
ヒューマリン N 注カート					
ヒューマリン 3/7 注カート					

測定項目：純度試験、含量等

3) 「30℃、密封、遮光保存」

バイアル製剤について HPLC 法にてインスリン単位を測定した。

30℃で密封、遮光保存すれば、いずれのバイアル製剤も 3 ヶ月間規格内であった。

製 剤	保存条件		保存形態	保存期間	結 果
	温度	光			
ヒューマリン R 注 100 単位/mL	30℃	遮光	無色透明の ガラスバイアル	6 ヶ月	含量の低下を認めた。
ヒューマリン N 注 100 単位/mL					含量の低下を認めた。
ヒューマリン 3/7 注 100 単位/mL				3 ヶ月	規格内であった。

測定項目：純度試験、含量等

4) 混合時の安定性

ヒューマリン R 注とヒューマリン N 注を配合比 10:90 及び 20:80 で混合した製剤について HPLC 法にてインスリン単位を測定した。

① 「5℃、密封、遮光保存」

5℃で密封、遮光保存すれば、いずれのバイアル製剤も 18 ヶ月間安定であると推定された。

配合比 R:N	保存条件		保存形態	保存期間	結 果
	温度	光			
10:90	5℃	遮光	無色透明の ガラスバイアル	18 ヶ月	変化なし
20:80				12 ヶ月	変化なし

② 「30℃、密封、遮光保存」

30℃で密封、遮光保存すれば、いずれのバイアル製剤も 3 ヶ月間安定であった。

配合比 R:N	保存条件		保存形態	保存期間	結果
	温度	光			
10:90	30℃	遮光	無色透明の ガラスバイアル	3ヵ月	変化なし
20:80				3ヵ月	変化なし

(2) 光

バイアル製剤について HPLC 法にてインスリン単位を測定した。

製 剤	保存条件		保存形態	保存期間	結果
	温度	光			
ヒューマリン R 注 100 単位/mL	20℃	50,000 Lux	無色透明の ガラスバイアル	65 時間	外観の変化(微黄色)と共に、 含量の低下を認めた。
ヒューマリン N 注 100 単位/mL	20℃	50,000 Lux		65 時間	外観の変化(わずかな褐色)と共に、 含量の低下を認めた。
ヒューマリン 3/7 注 100 単位/mL	20~25℃	白色光 5,000 Lux		360 時間	類縁物質の増加と共に、結晶性ヒト インスリンの増加及び含量の低下 を認めた。

測定項目：純度試験、含量等

(3) 使用時安定性

30℃以下で保存するとき、28 日まで使用可能と考えられた。

製 剤	保存条件	保存形態	保存期間	結果
ヒューマリン R 注 カート	30℃で保存した本剤から、1 日 2~3 回排出し、この操作を保存期 間中繰り返した。	ペン型注入器に装填した ガラスカートリッジ	30 日	規格内であった。
ヒューマリン 3/7 注 カート	30℃で保存した本剤から、1 日 2 回排出し、この操作を保存期 間中繰り返した。	ペン型注入器に装填した ガラスカートリッジ	30 日	規格内であった。
ヒューマリン N 注 カート	30℃で保存した本剤から、1 日 2 回排出し、この操作を保存期 間中繰り返した。	ペン型注入器に装填した ガラスカートリッジ	30 日	規格内であった。
ヒューマリン R 注 100 単位/mL	30℃で保存した本剤から、1 日 3 回排出し、この操作を保存期 間中繰り返した。	ガラスバイアル	32 日	規格内であった。
ヒューマリン 3/7 注 100 単位/mL	30℃で保存した本剤から、1 日 2 回排出し、この操作を保存期 間中繰り返した。	ガラスバイアル	32 日	規格内であった。
ヒューマリン N 注 100 単位/mL	30℃で保存した本剤から、1 日 2 回排出し、この操作を保存期 間中繰り返した。	ガラスバイアル	32 日	規格内であった。

測定項目：純度試験、含量等

ミリオベンについては、カートのデータ参照

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

### (2) 包装

＜カートリッジ製剤（R 注、N 注、3/7 注）＞

注射剤 3mL(100 単位/mL)x2 カートリッジ

＜ミリオペン製剤（R 注、N 注、3/7 注）＞

注射剤 3mL(100 単位/mL)x2 キット

＜バイアル製剤（R 注、N 注、3/7 注）＞

注射剤 10mL(100 単位/mL)x1 バイアル

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

＜カートリッジ製剤＞

カートリッジ: ガラス

プランジャー: ハロブチルゴム

ゴム栓: ポリイソプレンゴム及びハロブチルゴム

キャップ: アルミニウム

ガラスピース: ガラス(懸濁を容易にするためヒューマリン N 注、ヒューマリン 3/7 注に含まれる)

＜ミリオペン製剤＞

カートリッジ: ガラス

プランジャー: ハロブチルゴム

ゴム栓: ポリイソプレンゴム及びハロブチルゴム

キャップ: アルミニウム

注入器部分: ポリカーボネート、ガラス繊維、アクリロニトリル・ブタンジエン・スチレン(ABS)、ポリエステル、

アセタール、ポリテトラフルオロエチレン(PTFE)、ステンレス鋼  
ガラスビーズ:ガラス(懸濁を容易にするためヒューマリン N 注、ヒューマリン 3/7 注に含まれる)

<バイアル製剤>

バイアル:ガラス

ゴム栓:クロロブチルゴム

キャップ:アルミニウム

#### 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

#### 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

インスリン療法が適応となる糖尿病

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

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

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

##### ヒューマリン R 注カート、ヒューマリン R 注ミリオペン

本剤は持続型インスリン製剤と併用する速効型インスリン製剤である。

通常、成人では 1 回 2～20 単位を毎食前にインスリンペン型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、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常 1 日 4～100 単位である。

##### ヒューマリン N 注カート、ヒューマリン N 注ミリオペン

通常、成人では初期は 1 回 4～20 単位を朝食前 30 分以内にインスリンペン型注入器を用いて皮下注射するが、ときに回数を増やしたり、他のインスリン製剤を併用する。以後症状及び検査所見に応じて投与量を増減するが、維持量は通常 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。

##### ヒューマリン 3/7 注カート、ヒューマリン 3/7 注ミリオペン

本剤は速効型水溶性インスリンと中間型イソフェンインスリンの混合製剤である。

通常、成人では 1 回 4～20 単位を 1 日 2 回、朝食前と夕食前 30 分以内にインスリンペン型注入器を用いて皮下注射する。なお、1 日 1 回投与のときは朝食前に皮下注射する。投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、維持量は通常 1 日 4～80 単位である。

##### ヒューマリン R 注 100 単位/mL

通常、成人では初期は 1 回 4～20 単位を一般に毎食前に皮下注射するが、ときに回数を増やしたり、他のインスリン製剤を併用する。以後症状及び検査所見に応じて投与量を増減するが、維持量は通常 1 日 4～100 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。

糖尿病昏睡には、必要に応じ皮下、筋肉内、静脈内注射又は持続静脈内注入を行う。

##### ヒューマリン N 注 100 単位/mL

通常、成人では初期は 1 回 4～20 単位を一般に朝食前 30 分以内に皮下注射するが、ときに回数を増やし

たり、他のインスリン製剤を併用する。以後症状及び検査所見に応じて投与量を増減するが、維持量は通常 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。

#### ヒューマリン 3/7 注 100 単位/mL

本剤は速効型水溶性インスリンと中間型イソフェンインスリンの混合製剤である。

通常、成人では 1 回 4～20 単位を 1 日 2 回、朝食前と夕食前 30 分以内に皮下注射する。なお、1 日 1 回投与のときは朝食前に皮下注射する。投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、維持量は通常 1 日 4～80 単位である。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 適用にあたっては本剤の作用時間、1mL 当たりのインスリン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。

※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。

7.2 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。

※ヒューマリン N 注及びヒューマリン 3/7 注のみ

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

### (2) 臨床薬理試験

<ヒューマリン R 注、ヒューマリン N 注>

既承認の A 鎖+B 鎖法インスリン ヒト(遺伝子組換え)(以下 HI-A+B と略す)の臨床薬理試験の結果、HI-A+B は精製ブタインスリンあるいはヒト膵由来のインスリンと同一の作用を有することが認められた。ヒトプロインスリン法インスリン ヒト(遺伝子組換え)(以下 HI-HPRO と略す)について、臨床薬理試験は HI-A+B との比較を行った。

健康成人男子 8 名に HI-HPRO をレギュラー製剤は 0.1 単位/kg を、NPH 製剤は 0.2 単位/kg をそれぞれ 1 回皮下投与した結果、いずれの試験においても、血糖値の推移、内因性インスリン分泌抑制作用としての血中 C-ペプチド値及びインスリン拮抗ホルモンとしての血中グルカゴン値は、HI-A+B とほぼ同様であった。下痢、頭痛、脱力感の訴えがあったが、いずれも長時間の絶食及び薬剤投与に伴う血糖値降下に付随したものであり、特に副作用は認めなかった。また、検体凝集のための血小板低値が認められたが、臨床上問題となる臨床検査値の異常変動は認めなかった。

<ヒューマリン 3/7 注>

健康成人男子にヒューマリン 3/7 注 14 単位を 1 回皮下投与した結果、血糖値、血中インスリン、C-ペプチド、血中グルカゴン、遊離脂肪酸の推移は、ヒューマリン R 注とヒューマリン N 注を注射直前に 3 対 7 の比率で混合したものとほぼ同様であった。試験中に因果関係の考えられる副作用及び臨床検査値の異常変動は認められなかった。

### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

<ヒューマリン R 注、ヒューマリン N 注: 国内第Ⅲ相試験><sup>1)</sup>

目的: HI-HPRO 製剤と HI-A+B 製剤を比較し、製法を変更しても臨床上の有用性に変わりがないことを確認する。

試験デザイン	多施設共同、二重盲検比較試験
対象	糖尿病患者245例 (HI-HPRO製剤への切り替え投与群(HI-HPRO群)124例、HI-A+B製剤継続投与群(HI-A+B群)121例)
主な選択基準	(1)インスリン投与を必要とする糖尿病患者 (2)原則として2カ月以上、HI-A+B製剤投与中の患者
主な除外基準	(1)妊婦 (2)糖尿病コントロール及びその評価に影響を及ぼす可能性のある薬剤投与、あるいは処置が必要とされる重症疾患合併例

試験方法	6か月(24週)試験を実施した。ヒューマリンR注、ヒューマリンN注あるいは両製剤併用の選択は、主治医が患者の病態に応じて行い、また、個々の症例に応じて血糖コントロールに要する投与量、投与回数を用いた。																																																			
評価項目	投与量、空腹時血糖値、HbA1c、安全性 等																																																			
解析計画	インスリン1日投与量、空腹時血糖値、HbA1cに関する経時的測定値については、群を一次因子、観察期を二次因子とする繰り返し測定値の分散分析を適用した。																																																			
結果	<p>インスリン投与量、空腹時血糖値、HbA1cのいずれの推移についても、両群に差は認められなかった(分散分析)。</p> <p>&lt;投与量、空腹時血糖値及びHbA1cの推移&gt;</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>評価方法</th> <th>群</th> <th>n</th> <th>開始時</th> <th>前期 (1~2カ 月)</th> <th>中期 (3~4カ 月)</th> <th>後期 (5~6カ 月)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">平均1日投 与量(単位)</td> <td>HI-HPRO 群</td> <td>116</td> <td>20.8</td> <td>21.1</td> <td>21.0</td> <td>21.1</td> </tr> <tr> <td>HI-A+B 群</td> <td>115</td> <td>22.4</td> <td>22.7</td> <td>23.2</td> <td>23.5</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">平均空腹時 血糖値 (mg/dL)</td> <td>HI-HPRO 群</td> <td>103</td> <td>154</td> <td>150</td> <td>155</td> <td>161</td> </tr> <tr> <td>HI-A+B 群</td> <td>107</td> <td>145</td> <td>147</td> <td>146</td> <td>156</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">平均HbA1c<sup>注)</sup> (%)</td> <td>HI-HPRO 群</td> <td>116</td> <td>8.06</td> <td>7.95</td> <td>8.11</td> <td>8.27</td> </tr> <tr> <td>HI-A+B 群</td> <td>115</td> <td>8.14</td> <td>8.24</td> <td>8.44</td> <td>8.63</td> </tr> </tbody> </table> <p>注)本試験で測定されたHbA1c値は、JDS値/NGSP値として標準化される前に測定された値である。</p> <p>&lt;安全性&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性評価対象はHI-HPRO群121例、HI-A+B群117例であった。</li> <li>・HI-HPRO群で1例(0.8%)、HI-A+B群で1例(0.9%)に副作用が報告された。報告された副作用は、HI-HPRO群で皮膚そう痒感、HI-A+B群で注射部発赤、痒み、腫脹であった。</li> <li>・臨床検査値の異常変動のうち、因果関係を否定し得ないものとしてHI-HPRO群でLDH悪化1例(0.8%)、白血球数増加1例(0.8%)、HI-A+B群でLDH悪化1例(0.9%)が報告された。</li> </ul>						評価方法	群	n	開始時	前期 (1~2カ 月)	中期 (3~4カ 月)	後期 (5~6カ 月)	平均1日投 与量(単位)	HI-HPRO 群	116	20.8	21.1	21.0	21.1	HI-A+B 群	115	22.4	22.7	23.2	23.5	平均空腹時 血糖値 (mg/dL)	HI-HPRO 群	103	154	150	155	161	HI-A+B 群	107	145	147	146	156	平均HbA1c <sup>注)</sup> (%)	HI-HPRO 群	116	8.06	7.95	8.11	8.27	HI-A+B 群	115	8.14	8.24	8.44	8.63
評価方法	群	n	開始時	前期 (1~2カ 月)	中期 (3~4カ 月)	後期 (5~6カ 月)																																														
平均1日投 与量(単位)	HI-HPRO 群	116	20.8	21.1	21.0	21.1																																														
	HI-A+B 群	115	22.4	22.7	23.2	23.5																																														
平均空腹時 血糖値 (mg/dL)	HI-HPRO 群	103	154	150	155	161																																														
	HI-A+B 群	107	145	147	146	156																																														
平均HbA1c <sup>注)</sup> (%)	HI-HPRO 群	116	8.06	7.95	8.11	8.27																																														
	HI-A+B 群	115	8.14	8.24	8.44	8.63																																														

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

5341例の使用成績調査を実施し、再審査申請を行った結果、1993年9月8日薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

1) ヒューマリン R 注カート、N 注カート及び 3/7 注カート:国内臨床試験<sup>2)</sup>

目的: インスリン投与を必要とする糖尿病患者を対象として、ヒューマリンカートの有用性を評価する。

試験デザイン	多施設共同試験				
対象	糖尿病患者339例(R注単独群28例、N注単独群97例、3/7注単独群128例、併用群 <sup>*</sup> 86例) ※ヒューマリンR注カートとヒューマリンN注カート併用例が67例、ヒューマリンR注カートとヒューマリン3/7注カート併用例が8例、その他11例。				
主な選択基準	インスリン投与(目安としてインスリン12~20単位/日)を必要とする糖尿病患者				
主な除外基準	(1)妊婦 (2)糖尿病コントロール及びその評価に影響を及ぼす可能性のある薬剤投与、あるいは処置が必要とされる重症疾患合併例				
試験方法	3ヵ月(12週)試験を実施した。ヒューマリンR注カート、N注カート及び3/7注カートの投与は主治医が患者の病態に応じて決定し、血糖コントロールに要する投与量、投与回数を用いた。				
評価項目	投与量、血糖値、尿糖値、HbA1cを指標としたコントロール状況(5段階評価)、副作用の有無及び臨床検査値を指標とした概括安全度(4段階評価)、それらを総合した有用度(5段階評価)				
解析計画	投与量、空腹時血糖値、HbA1cについて投与開始時からの増減傾向があるか否かを、これらの指標を応答、投与開始時からの月数を説明変数とする回帰解析でそれぞれ評価した。				
結果	<平均1日投与量(単位)の推移>				
		n	開始時	2ヵ月	3ヵ月
	R注単独群	22	17.2	18.4	18.5
	N注単独群	74	16.6	17.5	17.5
	3/7注単独群	91	21.8	22.9	23.0
	併用群	63	32.1	32.9	33.0
	合計	250	21.7	22.7	22.8
	<平均空腹時血糖値(mg/dL)の推移>				
		n	開始時	2ヵ月	3ヵ月
	R注単独群	17	140	138	133
N注単独群	44	158	139	146	
3/7注単独群	53	147	154	144	
併用群	28	147	145	171	
合計	142	150	146	148	

<平均HbA1c<sup>注)</sup>(%)の推移>

	n	開始時	2ヵ月	3ヵ月
R注単独群	20	8.56	7.83	7.48
N注単独群	62	8.52	7.83	7.84
3/7注単独群	83	8.05	8.16	8.17
併用群	63	8.55	8.27	8.34
合計	228	8.36	8.07	8.06

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

<有効性(HbA1cを指標としたコントロール状況)>

	n	極めて良好	良好	やや良好	どちらともいえない	不良	判定不能
R注単独群	28	5 (17.9)	7 (25.0)	7 (25.0)	5 (17.9)	4 (14.3)	0 (0.0)
N注単独群	97	17 (17.5)	32 (33.0)	19 (19.6)	6 (6.2)	23 (23.7)	0 (0.0)
3/7注単独群	128	16 (12.5)	32 (25.0)	33 (25.8)	16 (12.5)	30 (23.4)	1 (0.8)
併用群	86	8 (9.3)	20 (23.3)	18 (20.9)	17 (19.8)	22 (25.6)	1 (1.2)
合計	339	46 (13.6)	91 (26.8)	77 (22.7)	44 (13.0)	79 (23.3)	2 (0.6)

例数(%)

<安全性>

- ・安全性評価対象例339例中3例(0.9%)に副作用<sup>\*</sup>が報告された。これらは3/7注単独群128例中3例(2.3%)で発現した副作用であり、顔面・四肢の皮疹、注射部位反応、蕁麻疹各1例(0.8%)であった。
- ・臨床検査値の異常変動のうち、因果関係を否定し得ないものとして、3/7注単独群で軽度のAST、ALT及び総コレステロールの上昇が1例(0.8%)報告された。
- ・低血糖が339例中67例(19.8%)に認められた。  
R注単独群28例中7例(25.0%)、N注単独群97例中15例(15.5%)、3/7注単独群128例中24例(18.8%)、併用群86例中21例(24.4%)であった。

※:低血糖を除く

<有用性>

有用度判定において有用以上と判定された症例は、R注単独群で28例中17例(60.7%)、N注単独群で97例中60例(61.9%)、3/7注単独群で128例中64例(50.0%)、併用群で86例中39例(45.3%)であり、全体では339例中180例(53.1%)であった。

2) ヒューマリン 3/7 注(バイアル製剤): 国内臨床試験<sup>3)</sup>

目的: インスリン投与を必要とする糖尿病患者を対象として、ヒューマリン 3/7 注の有用性を評価する。

試験デザイン	多施設共同試験																								
対象	糖尿病患者196例																								
主な選択基準	インスリン投与(目安としてインスリン12~20単位/日)を必要とする糖尿病患者																								
主な除外基準	(1) 妊婦 (2) 糖尿病コントロール及びその評価に影響を及ぼす可能性のある薬剤投与、あるいは処置が必要とされる重症疾患合併例																								
試験方法	3ヵ月(12週)試験を実施した。個々の病態に応じて血糖コントロールに要する投与量、投与回数を用いた。																								
評価項目	投与量、血糖値、尿糖値、HbA1cを指標としたコントロール状況(5段階評価)、副作用の有無及び臨床検査値を指標とした概括安全度(4段階評価)、それらを総合した有用度(5段階評価)																								
解析計画	投与量、空腹時血糖値、HbA1cについて投与開始時からの増減傾向があるか否かを、これらの指標を応答、投与開始時からの月数を説明変数とする回帰解析でそれぞれ評価した。																								
結果	<p>&lt;投与量、空腹時血糖値及びHbA1cの推移&gt;</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>評価方法</th> <th>n</th> <th>開始時</th> <th>2ヵ月</th> <th>3ヵ月</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>平均1日投与量(単位)</td> <td>151</td> <td>22.1</td> <td>23.2</td> <td>23.2</td> </tr> <tr> <td>平均空腹時血糖値(mg/dL)</td> <td>93</td> <td>156</td> <td>159</td> <td>156</td> </tr> <tr> <td>平均HbA1c<sup>注)</sup>(%)</td> <td>136</td> <td>8.77</td> <td>8.24</td> <td>8.19</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 本試験で測定されたHbA1c値は、JDS値/NGSP値として標準化される前に測定された値である。</p> <p>&lt;有効性(HbA1cを指標としたコントロール状況)&gt; 有効性解析対象症例のうち「極めて良好」あるいは「良好」と判定された症例は196例中83例(42.3%)であった。</p> <p>&lt;安全性&gt; ・安全性評価対象例196例中2例(1.0%)に副作用<sup>*</sup>が報告され、蕁麻疹、そう痒感各1例(0.5%)であった。 ・臨床検査値の異常変動のうち、因果関係を否定し得ないものとして、軽度のAST、ALTの上昇が1例(0.5%)報告された。 ・低血糖が196例中51例(26.0%)に認められた。 ※: 低血糖を除く</p> <p>&lt;有用性&gt; 有用度判定において有用以上と判定された症例は196例中119例(60.7%)であった。</p>					評価方法	n	開始時	2ヵ月	3ヵ月	平均1日投与量(単位)	151	22.1	23.2	23.2	平均空腹時血糖値(mg/dL)	93	156	159	156	平均HbA1c <sup>注)</sup> (%)	136	8.77	8.24	8.19
評価方法	n	開始時	2ヵ月	3ヵ月																					
平均1日投与量(単位)	151	22.1	23.2	23.2																					
平均空腹時血糖値(mg/dL)	93	156	159	156																					
平均HbA1c <sup>注)</sup> (%)	136	8.77	8.24	8.19																					

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

各種インスリン製剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

##### 1) 血糖降下作用

- ① ウサギ血糖による定量法により血糖降下作用が認められ、その力価は約27～28単位/mgであった。
- ② 健康成人男子にヒューマリン R 注は0.1単位/kgを、ヒューマリン N 注は0.2単位/kgをそれぞれ1回皮下注射した結果、いずれの試験においても、血糖降下作用が認められた<sup>4)</sup>。

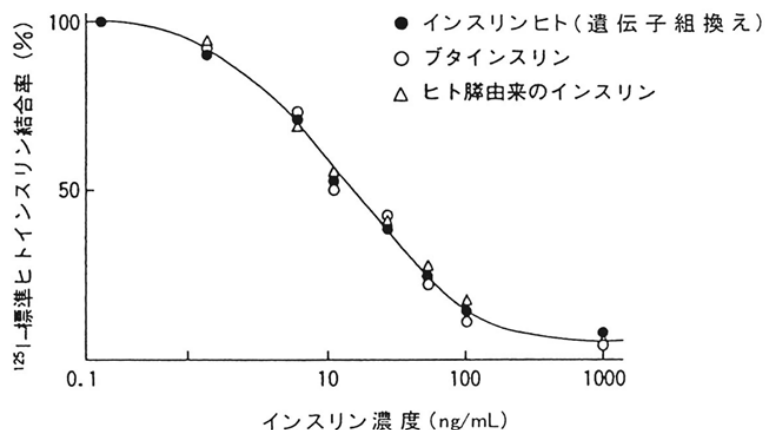
##### 2) 作用機序

- ① 下記の作用の結果として血糖が降下する<sup>5)</sup>。
  1. 肝臓におけるブドウ糖新生の抑制
  2. 肝臓、筋肉におけるグリコーゲン合成の促進
  3. 肝臓における解糖系の促進
- ② 培養ヒトリンパ球細胞、ラット脂肪細胞、ラット肝細胞膜におけるインスリンレセプターに対する結合、ラット脂肪細胞へのブドウ糖取り込み作用が認められた(*in vitro*)。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) インスリンレセプターとの結合 (*in vitro*)

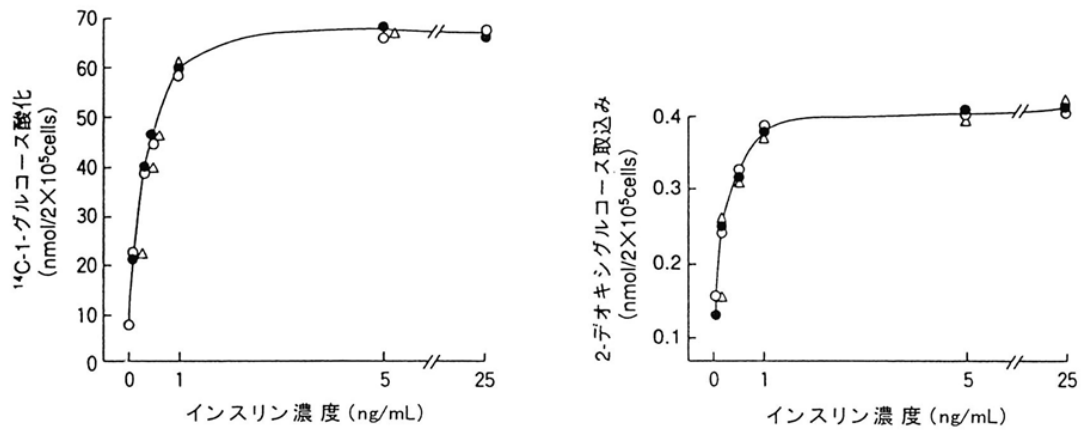
インスリン ヒト(遺伝子組換え)、ブタインスリン及びヒト膵由来インスリンについて、ラット分離脂肪細胞上のインスリンレセプターにあらかじめ結合させておいた<sup>125</sup>I-標識ヒトインスリンとの置換率をみたところ、下図の通りの結果であった。



2) 生物活性 (*in vitro*)

インスリン ヒト(遺伝子組換え)、ブタインスリン及びヒト膵由来インスリンについて、ラット分離脂肪細胞におけるブドウ糖の酸化及び脂肪分画への取込みの促進効果をみたところ、下図の通りの結果であった。

- インスリンヒト(遺伝子組換え)
- ブタインスリン
- △ ヒト膵由来のインスリン



(3) 作用発現時間・持続時間

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移」の項参照

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度(日本人)

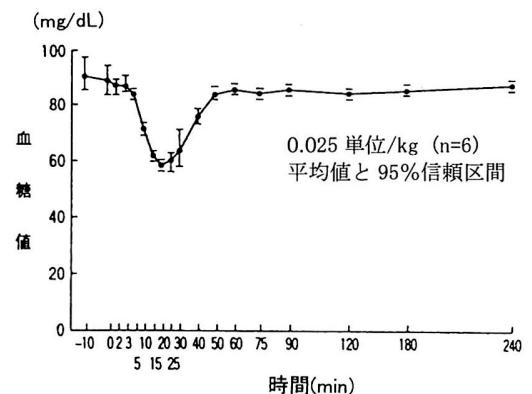
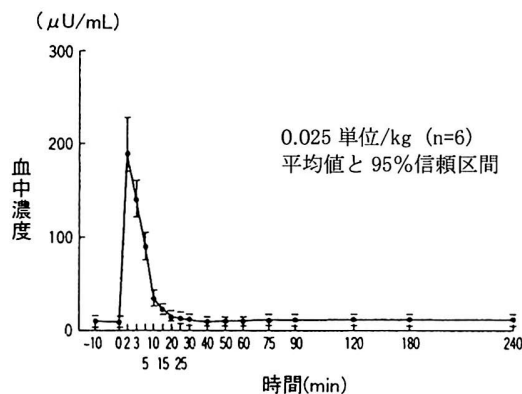
ヒューマリン R 注 40 単位/mL\*静注後とヒューマリン R 注、N 注及び 3/7 注それぞれの 100 単位/mL 製剤の皮下注射後における血中インスリン濃度、及び参考として血糖値の成績を示す。試験はいずれも絶食下で行った。

なお、血中インスリン濃度及び血糖値は、それぞれ二抗体法及び酵素法<sup>4)</sup>、もしくは RIA 二抗体法及び OTB 法<sup>6)</sup>により測定した。

1)ヒューマリン R 注<sup>4), 6)</sup>

①ヒューマリン R 注 40 単位/mL\*<sup>6)</sup>

単回静注(0.025 単位/kg):健康成人男子 6 例



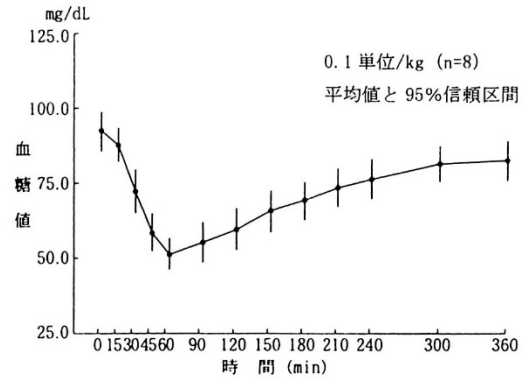
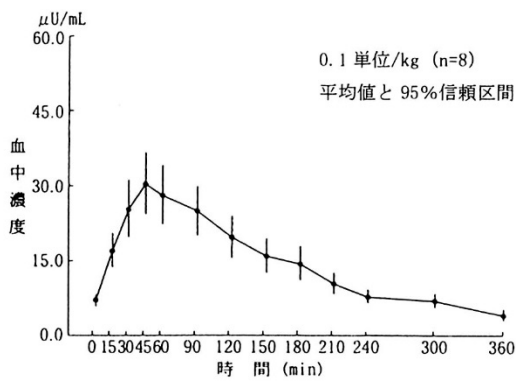
\*: 40 単位/mL 製剤は、2003 年 6 月末をもって販売終了。

②ヒューマリン R 注 100 単位/mL<sup>4)</sup>

単回皮下注(0.1 単位/kg): 健康成人男子 8 例

Cmax ( $\mu$ U/mL)	Tmax (min)	AUC ( $\mu$ U $\cdot$ min/mL)
29.1	52.7	3127

平均値

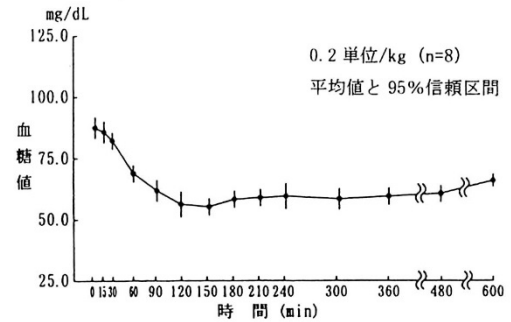
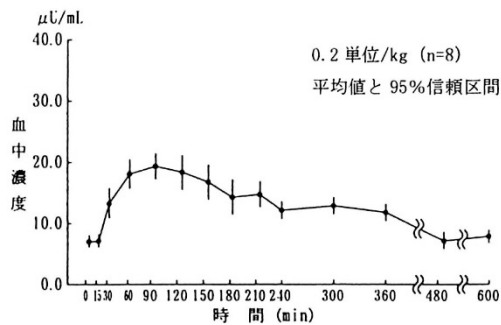


2)ヒューマリン N 注 100 単位/mL<sup>4)</sup>

単回皮下注(0.2 単位/kg): 健康成人男子 8 例

Cmax ( $\mu$ U/mL)	Tmax (min)	AUC ( $\mu$ U $\cdot$ min/mL)
18.1	94	3374

平均値

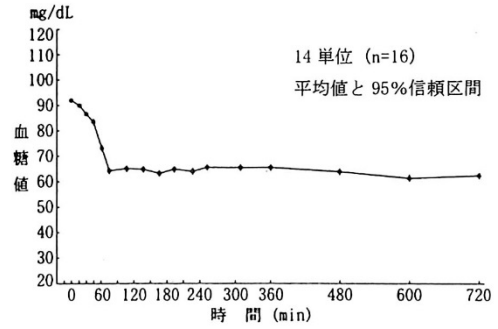
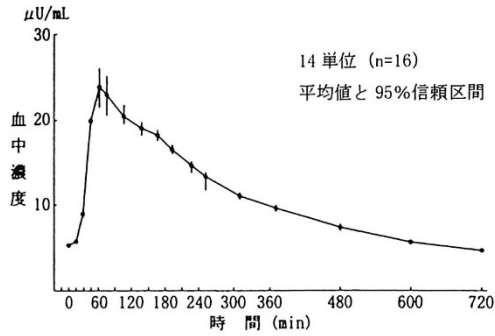


3) ヒューマリン 3/7 注 100 単位/mL

単回皮下注(14 単位): 健康成人男子 16 例

Cmax ( $\mu$ U/mL)	Tmax (min)	AUC ( $\mu$ U $\cdot$ min/mL)
25.5	65.6	7956

平均値



(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

### 4. 吸収

該当資料なし

### 5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

ヒューマリンを投与したデータではないが、<sup>131</sup>I-標識インスリンをラットに静注後、15分では脳に極めて微量の放射能濃度しか検出されなかった。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

実際にインスリンを投与したデータではないが、分娩経過中の母体へブドウ糖を投与したところ、母体インスリン値 100  $\mu$ U/mL の増加により、胎児側 7  $\mu$ U/mL の上昇が認められた<sup>7)</sup>。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

ヒューマリンを投与したデータではないが、外国人によるデータでは、ヒトに <sup>123</sup>I-標識インスリン静注後、5~7分以内に心臓、肝臓、腎臓に分布した<sup>8)</sup>。また、<sup>131</sup>I-標識インスリン静注後 15 分のラット臓器の放射能分布は、腎 21%、筋組織 19%、肝 11%、血液 10%、その他の組織 39%であった<sup>9)</sup>。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

インスリンは、肝、腎、筋、膵に存在する insulinase、肝に存在する GSH-insulin trans-hydrogenase 等の作用を受けて、アミノ酸の結合が切断される。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

<参考>

インスリンは膵臓のβ細胞から分泌されるが、肝臓を通るとき約 1/2 が分解される。

血中での半減期は 5~10 分である。肝臓はインスリンの分解やトラップを通じて末梢に流れるインスリンの量に大きな影響を与えている<sup>10)</sup>。

インスリンの分解には 2 段階あり、次のような特異的な酵素が関与している。

① glutathion-insulin trans-hydrogenase

これは還元型グルタチオンの存在でインスリンのジスルフィド結合を開裂し、A 鎖と B 鎖に分解する酵素である。その活性は肝、腎で強く、筋肉や脂肪組織では低い。

② insulinase

これはインスリンの A 鎖と B 鎖を加水分解するプロテアーゼで、インスリンに特異的なものも存在するが、非特異的なものもある。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

該当資料なし

<参考>

ヒューマリンを投与したデータではないが、ラットに <sup>131</sup>I-標識インスリンを皮下注射後、6 時間までに投与量の 0.44%が尿中に、24 時間までには 1.7%が尿中に、0.8%が糞中に排泄された<sup>9)</sup>。

**8. トランスポーターに関する情報**

該当資料なし

**9. 透析等による除去率**

該当資料なし

**10. 特定の背景を有する患者**

該当資料なし

**11. その他**

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

- 2.禁忌(次の患者には投与しないこと)
- 2.1 低血糖症状を呈している患者[11.1.1 参照]
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

- 2.1 低血糖症状を呈している患者に本剤を投与した場合、重篤な低血糖が起きるおそれがあるので、このような患者には本剤の投与を避けること。  
「8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状、11.1 重大な副作用 11.1.1 低血糖」の項の解説を参照
- 2.2 本剤の成分に対する過敏症の既往がある患者に本剤を投与した場合、過敏症状が発現する可能性が十分考えられるので、このような患者には本剤の投与を避けること。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

ヒューマリン R 注カート、ヒューマリン R 注ミリオペン

- 8. 重要な基本的注意
- 8.1 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。
  - <製剤共通>
  - ・投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認したうえで、医師の管理指導の下で実施すること。
  - ・全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
  - <カート>
  - ・本剤の使用にあたっては、必ず専用のインスリンペン型注入器の取扱説明書を読むよう指導すること。
  - <ミリオペン>
  - ・本剤の使用にあたっては、必ず添付されている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、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。[14.1.2 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。

(解説)

8.2、8.3

糖尿病性自律神経障害の重症化や低血糖を頻回に起こすことによりアドレナリンやグルカゴンの低血糖に対する反応が低下することがあるので注意が必要である。また、強化インスリン療法を行っている患者では低血糖を認識できる血糖の閾値が変化し、より低い血糖値でしかアドレナリン、グルカゴン等の分泌が起きなくなることがあるので注意が必要である<sup>11)</sup>。低血糖を起こすと、集中力低下、精神障害、意識障害、痙攣、昏睡等の症状があらわれることがある。高所作業、自動車の運転等の作業中に低血糖が発生した場合、事故につながるおそれがあるので注意が必要である。

糖尿病性神経障害の患者については、「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1.3 自律神経障害の患者」の項の解説を参照。

β-遮断剤を併用している場合については、「Ⅷ. 7. 相互作用 (2)併用注意とその理由」の項の解説を参照。

8.4

一般的にインスリン治療中の糖尿病患者における肝障害の原因としては、インスリンアレルギー<sup>12)</sup>、肝へのグリコーゲンの蓄積<sup>13)</sup>や脂肪肝の発生<sup>13)</sup>等が報告されている。観察を十分に行い、倦怠感等の肝障害を示唆する症状が認められた場合には肝機能検査を行い、異常が認められた場合はインスリン製剤を変更するなどの処置を行う。

8.5

糖尿病網膜症の顕在化又は増悪

網膜症の進行は通常緩やかで数年またはそれ以上の経過で前増殖網膜症あるいは増殖網膜症に進展する例も

あるが、わずか数ヵ月で無網膜症が増殖網膜症に進展する例もあるとの報告がある<sup>14)</sup>。網膜症の変動が比較的短期間に起こりやすい状態として、比較的急速に血糖、HbA1cが改善した場合、例えば、治療前HbA1cが10数%、治療開始後2ヵ月で血糖が正常化し、HbA1cが数%以上低下したような場合である<sup>14)</sup>。特に前増殖網膜症、増殖網膜症のある患者ではHbA1c改善度からみて6ヵ月で3%(コントロール改善速度:平均血糖値10~15mg/dL/月、HbA1c0.4~0.5%/月)程度が妥当な基準との報告<sup>15)</sup>がある。

#### 眼の屈折異常

血糖の変動が、房水中の糖濃度の変動を介して水晶体に影響したり、毛様体筋になんらかの影響を及ぼし、視力の変動や調節力の低下を来す。血糖変動が強い時や糖尿病治療を開始した頃に、日によって見え方が変わる<sup>14)</sup>とされている。

#### 治療後神経障害

長期間血糖コントロールが不良であった場合又は糖尿病患者の血糖値を急激に低下させた場合、下肢の痛みなどの末梢神経の症状が新たに出現したり、糖尿病性神経障害をすでに有する患者では、さらに症状が増悪したりする<sup>16)</sup>。これらを治療後神経障害と呼び、痛みやしびれのほかに下痢や便秘、起立性低血圧、下肢浮腫を伴うことがある。この痛みは新しい神経が伸びる時に生じる症状で、2~31ヵ月(平均1年)で軽快するとされている<sup>17)</sup>。

#### 8.6

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

#### 8.7、8.8

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

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

#### ヒューマリン R 注 100 単位/mL

##### 8. 重要な基本的注意

##### 8.1 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。

- ・投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認したうえで、医師の管理指導の下で実施すること。
- ・全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。

##### 8.2 低血糖に関する注意について、その対処法も含め患者及びその家族に十分徹底させること。[9.1.2、11.1.1 参照]

##### 8.3 低血糖があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注

意すること。[11.1.1 参照]

- 8.4 肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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、注射箇所皮膚にアミロイドーシス又はリポジストロフィーがあらわれることがあるので、定期的に注射箇所を観察するとともに、以下の点を患者に指導すること。
- ・本剤の注射箇所は、少なくとも前回の注射箇所から2～3cm 離すこと。[14.2.1 参照]
  - ・注射箇所の腫瘍や硬結が認められた場合には、当該箇所への投与を避けること。
- 8.8 皮膚アミロイドーシス又はリポジストロフィーがあらわれた箇所に本剤を投与した場合、本剤の吸収が妨げられ十分な血糖コントロールが得られなくなることがある。血糖コントロールの不良が認められた場合には、注射箇所の腫瘍や硬結の有無を確認し、注射箇所の変更とともに投与量の調整を行うなどの適切な処置を行うこと。血糖コントロールの不良に伴い、過度に増量されたインスリン製剤が正常な箇所に投与されたことにより、低血糖に至った例が報告されている。
- 8.9 インスリン含有単位(UNITS)と液量の単位(mL)を混同することにより、誤ったインスリン量を投与する可能性がある。本剤を調製又は投与する場合は、「単位」もしくは「UNITS」の目盛が表示されているインスリンバイアル専用の注射器を用いること。

(解説)

8.2～8.8

「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項(ヒューマリン R 注カート、ヒューマリン R 注ミリオペンにおける解説)を参照。

8.9

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

ヒューマリン N 注カート、ヒューマリン N 注ミリオペン、ヒューマリン 3/7 注カート、ヒューマリン 3/7 注ミリオペン

## 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。

### <製剤共通>

- ・投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認したうえで、医師の管理指導の下で実施すること。
- ・全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。

### <カート>

- ・本剤の使用にあたっては、必ず専用のインスリンペン型注入器の取扱説明書を読むよう指導すること。

#### <ミリオペン>

- ・本剤の使用にあたっては、必ず添付されている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、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。

(解説)

8.2~8.8

「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項(ヒューマリン R 注カート、ヒューマリン R 注ミリオペンにおける解説)を参照。

ヒューマリン N 注 100 単位/mL、ヒューマリン 3/7 注 100 単位/mL

#### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。
- ・投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認したうえで、医師の管理指導の下で実施すること。
  - ・全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
- 8.2 低血糖に関する注意について、その対処法も含め患者及びその家族に十分徹底させること。[9.1.2、11.1.1 参照]
- 8.3 低血糖があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。[11.1.1 参照]
- 8.4 肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合はインスリン製剤を

変更するなど適切な処置を行うこと。

- 8.5 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害(主として有痛性)があらわれることがあるので注意すること。
- 8.6 本剤と他のインスリン製剤を取り違えないよう、毎回注射する前に本剤のラベル等を確認するよう患者に十分指導すること。
- 8.7 同一箇所への繰り返し投与により、注射箇所皮膚アミロイドーシス又はリポジストロフィーがあらわれることがあるので、定期的に注射箇所を観察するとともに、以下の点を患者に指導すること。
- ・本剤の注射箇所は、少なくとも前回の注射箇所から2～3cm 離すこと。[14.2.2 参照]
  - ・注射箇所の腫瘍や硬結が認められた場合には、当該箇所への投与を避けること。
- 8.8 皮膚アミロイドーシス又はリポジストロフィーがあらわれた箇所に本剤を投与した場合、本剤の吸収が妨げられ十分な血糖コントロールが得られなくなることがある。血糖コントロールの不良が認められた場合には、注射箇所の腫瘍や硬結の有無を確認し、注射箇所の変更とともに投与量の調整を行うなどの適切な処置を行うこと。血糖コントロールの不良に伴い、過度に増量されたインスリン製剤が正常な箇所に投与されたことにより、低血糖に至った例が報告されている。
- 8.9 インスリン含有単位(UNITS)と液量の単位(mL)を混同することにより、誤ったインスリン量を投与する可能性がある。本剤を調製又は投与する場合は、「単位」もしくは「UNITS」の目盛が表示されているインスリンバイアル専用の注射器を用いること。

(解説)

8.2～8.8

「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項(ヒューマリン R 注カート、ヒューマリン R 注ミリオペンにおける解説)を参照。

8.9

「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項(ヒューマリン R 注 100 単位/mL における解説)を参照。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 手術、外傷、感染症等の患者

インスリン需要の変動が激しい。

9.1.2 低血糖を起こしやすい以下の患者又は状態

・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全

・下痢、嘔吐等の胃腸障害

・飢餓状態、不規則な食事摂取

・激しい筋肉運動

・過度のアルコール摂取

[8.2、11.1.1 参照]

### 9.1.3 自律神経障害の患者

アドレナリンの欠乏により低血糖の自覚症状が明確でないことがある。[11.1.1 参照]

(解説)

9.1.1 手術<sup>18)</sup>、外傷<sup>18), 19)</sup>、感染症<sup>20)</sup>などによるストレスはコルチゾール、カテコラミン等のインスリン拮抗ホルモン分泌増加をもたらす糖代謝に影響を与える。これらの患者では血糖コントロールに要するインスリンの必要量が変動するおそれがあるので慎重に投与すること。

#### 9.1.2 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全

脳下垂体機能不全がある場合は、血糖上昇作用や催糖尿病作用を有するホルモンの分泌不全、あるいは欠乏のため糖新生が減少し、インスリン感受性も亢進するので、低血糖を生じやすくなる<sup>21)</sup>。したがって、脳下垂体機能不全のある患者では、用量の設定を慎重に行う必要がある。

コルチゾールは糖新生を促進し、グルカゴン分泌を刺激する<sup>22)</sup>。さらにコルチゾールはグルカゴンやアドレナリンのグリコーゲン分解作用を促進する<sup>22)</sup>。そのため、副腎機能不全時には糖新生、グリコーゲン分解の低下が生じることなどにより、低血糖を生じやすくなる。したがって、副腎機能不全のある患者では、用量の設定を慎重に行う必要がある。

#### 9.1.2 下痢、嘔吐等の胃腸障害

下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者では、栄養素の摂取、吸収障害等により、低血糖を生じやすくなる<sup>23), 24)</sup>。したがって、下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者では、用量の設定を慎重に行う必要がある。

#### 9.1.2 飢餓状態、不規則な食事摂取

飢餓状態、不規則な食事摂取状態の患者では、低血糖を生じやすくなるので、注意が必要である<sup>23), 24)</sup>。

#### 9.1.2 激しい筋肉運動

通常、運動は骨格筋のインスリン感受性を増加させる<sup>25), 26)</sup>。また、運動による骨格筋の血流増加とそれに伴うインスリン及びグルコースの組織への到達量の増大により、運動強度の増加とともにブドウ糖の利用も増加する<sup>27)</sup>。これに加えて、インスリン治療中の患者では運動により皮下注射部位からのインスリンの吸収が促進されるので、低血糖を生じやすくなる<sup>25), 27)</sup>。したがって、特に激しい筋肉運動を行う場合、インスリンを減量するなど、用量の設定を慎重に行う必要がある。

#### 9.1.2 過度のアルコール摂取

インスリン投与中の患者ではアルコールによる糖新生抑制との相加作用により低血糖が増悪されるおそれがあるので、注意が必要である<sup>28)</sup>。

9.1.3 低血糖時の自覚症状として、アドレナリンの放出による不安、空腹、情動不安、発汗、頻脈などの自律神経症状があらわれるが、糖尿病患者では自律神経障害によって自覚症状が消失することがある<sup>29), 30)</sup>。このような患者では低血糖が発現しても、自覚症状をとまわずに意識障害、複視、痙攣等の中樞神経系低血糖症状を起こすことがあるので注意が必要である。

## (2)腎機能障害患者

### 9.2 腎機能障害患者

#### 9.2.1 重篤な腎機能障害患者

低血糖を起こしやすい。[11.1.1 参照]

(解説)

軽度の腎機能障害 (GFR > 40mL/min) では、腎臓のインスリンクリアランスに変化を認めないが、GFR が 15～20mL/min 以下になるとインスリンクリアランスが低下、インスリンの血中半減期は延長することが知られている<sup>31)</sup>。したがって、重篤な腎機能障害のある患者では、用量の設定を慎重に行う必要がある。

### (3)肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

##### 9.3.1 重篤な肝機能障害患者

低血糖を起こしやすい。[11.1.1 参照]

(解説)

重篤な肝機能障害のある患者では、肝臓及び末梢組織でのインスリン抵抗性の増加のために、インスリン必要量は通常より多くなる。また、肝障害が進行してくると、血糖調節能力が低下すること、及び低血糖が遷延することがある。したがって、重篤な肝機能障害のある患者では、用量の設定を慎重に行う必要がある<sup>32), 33)</sup>。

### (4)生殖能を有する者

設定されていない。

### (5)妊婦

#### 9.5 妊婦

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

(解説)

母体の血糖コントロールは母体のみでなく、胎児・新生児や児の将来にも影響を及ぼすため、妊娠前・妊娠中の血糖コントロールは厳格に行い、妊娠が可能であることが確認されてから妊娠すること(計画妊娠)が大切である。妊娠時には胎盤でのインスリン拮抗ホルモンの産生やインスリン分解のために、インスリン抵抗性となり、インスリン需要量が増大する。患者個々の状態にあわせた用量の調節が必要である<sup>34)</sup>。

### (6)授乳婦

#### 9.6 授乳婦

用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。インスリンの需要量が増加しやすい。

(解説)

ヒトインスリンは母乳へ移行することが確認されている<sup>35)</sup>。

(7)小児等

9.7 小児等

定期的に検査を行うこと。成長及び活動性に応じてインスリンの需要量が変化する。

(解説)

小児糖尿病の治療では、成長する時期であるので固定したプログラムでは治療できず、個人個人で適合させることが必要である。また、ときに寛解期が見られることがあるので注意する<sup>36)</sup>。なお、発症後2～3年でインスリン分泌必要量は1.0単位/kg/day程度となり、さらに思春期では必要量が1.5～2単位/kg/day程度に増加するとの報告がある<sup>37)</sup>。

(8)高齢者

9.8 高齢者

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

(解説)

一般的に高齢者は生理機能が低下しており、高齢者糖尿病の治療にあたっては注意が必要である<sup>38)</sup>。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 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。

(解説)

上記の糖尿病用薬との併用により、本剤による直接インスリン作用に加え、それぞれの薬剤のインスリン分泌促進作用、インスリン抵抗性改善作用、糖質の消化・吸収遅延作用等が相加的に作用する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[11.1.1 参照]	インスリンの分泌を促進し、糖新生を阻害する。

(解説)

MAO 阻害剤はインスリンの分泌を促進し、糖新生を阻害することから、本剤との併用により低血糖症状があらわれるおそれがあるので、注意が必要である<sup>39)</sup>。

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

(解説)

ノルトリプチリンとクロルプロパミドとの併用、及びドキセピンとトラザミドの併用により低血糖の発現が報告されている<sup>40)</sup>。またイミプラミン単独での低血糖の発現も報告されている<sup>41)</sup>。本剤との併用により低血糖症状があらわれるおそれがあるので、注意が必要である。

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

(解説)

サリチル酸誘導体は $\beta$  細胞の糖に対する感受性の亢進やインスリン分泌の促進により血糖降下作用を示すことから、本剤との併用により低血糖症状があらわれるおそれがあるので、注意が必要である<sup>42)</sup>。特にサリチル酸誘導体を高用量服用している患者に対し本剤を併用する際には、血糖値の測定を行いながら必要に応じてインスリンの用量を調節するなど、注意が必要である。

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

(解説)

シクロホスファミドは、インスリン抗体の生成を抑制し、インスリン抗体の結合部位からインスリンを遊離させる作用を有することが示唆されている<sup>43)</sup>。本剤との併用により低血糖症状があらわれるおそれがあるので、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
$\beta$ 遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[11.1.1 参照]	アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。 また低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。

(解説)

低血糖時にはアドレナリンの $\beta_2$ 受容体刺激により肝の糖新生がおこり低血糖が回復するが、非選択性の $\beta$ 遮断剤はこの回復を阻害するといわれている<sup>44)</sup>。さらに $\beta$ 遮断剤は低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)を不顕在化し、低血糖を遷延させる可能性がある<sup>45)</sup>。本剤との併用により低血糖症状があらわれるおそれがあるので、注意が必要である。

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

(解説)

機序は不明であるが、クマリン系薬剤はスルホニルウレア系薬剤の肝臓での代謝を阻害することにより、血糖降下作用が増強されると考えられていることから<sup>46)</sup>、インスリンの添付文書にも記載されている。クマリン系薬剤とスルホニルウレア系薬剤を服用している患者に対し本剤を併用する際には、血糖値の測定を行いながら必要に応じてインスリンの用量を調節するなど、注意が必要である。

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

(解説)

機序は不明であるが、クロラムフェニコールの酵素阻害により、経口血糖降下剤の半減期が延長し、血糖降下作用も延長されると考えられていることから<sup>47), 48)</sup>、クロラムフェニコールと経口血糖降下剤を服用している患者に対し本剤を併用する際には、血糖値の測定を行いながら必要に応じてインスリンの用量を調節するなど、注意が必要である。

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

(解説)

ベザフィブラートによりインスリンに対する感受性が増強され、血糖降下作用が増強される可能性があるため、注意が必要である<sup>49)</sup>。

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

(解説)

サルファ剤は膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられていることから、本剤との併用により低血糖症状があらわれるおそれがあるので、注意が必要である。なお、腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となるとされている<sup>50)</sup>。

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

(解説)

シベンゾリンやジソピラミドの使用により低血糖を発現したとの報告がある。これらの薬剤は、動物実験においてATP感受性K<sup>+</sup>チャンネルをブロックし、インスリン分泌を促進することが認められている<sup>51), 52)</sup>。本剤との併用により低血糖症状があらわれることがあるので、注意が必要である。

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

(解説)

チアジド系利尿剤によるカリウム喪失が関与すると考えられている<sup>53), 54)</sup>。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性があることが知られている<sup>54), 55)</sup>。チアジド系利尿剤と併用した場合、本剤の血糖降下作用が減弱され高血糖症状があらわれることがあるので、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ステロイド プレドニゾン トリアムシノロン	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	末梢組織でインスリンの作用に拮抗し、また糖新生を促進する。

(解説)

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

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

(解説)

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

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

(解説)

アドレナリンは、肝での糖新生を促進し、末梢での糖利用を抑制する。また、インスリン分泌抑制により血糖を上昇させることも考えられていることから<sup>56)</sup>、アドレナリンと併用した場合、本剤の血糖降下作用が減弱され高血糖症状があらわれることがあるので、注意が必要である。

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

(解説)

グルカゴンは、肝グリコーゲン分解促進、糖新生の亢進により血糖を上昇させるため<sup>57)</sup>、グルカゴンと併用した場合、本剤の血糖降下作用が減弱され高血糖症状があらわれることがあるので、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
甲状腺ホルモン レボチロキシナトリウム水和物 乾燥甲状腺	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	肝での糖新生を亢進させる可能性がある。

(解説)

甲状腺ホルモンは、肝での糖新生を亢進させる可能性があることから<sup>58)</sup>、甲状腺ホルモンと併用した場合、本剤の血糖降下作用が減弱され高血糖症状があらわれることがあるので、注意が必要である。

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

(解説)

成長ホルモンは、末梢組織における糖利用の抑制、肝における糖新生の増加とクリアランスの低下、脂肪分解の促進により<sup>59)</sup>、抗インスリン作用を有することから、成長ホルモンと併用した場合、本剤の血糖降下作用が減弱され高血糖症状があらわれることがあるので、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。

(解説)

機序は不明であるが、卵胞ホルモンは、末梢組織でのインスリンの作用に拮抗すると考えられていることから<sup>60)</sup>、卵胞ホルモンと併用した場合、本剤の血糖降下作用が減弱され高血糖症状があらわれることがあるので、注意が必要である。

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

(解説)

経口避妊薬により、インスリン感受性が低下し、代償的に血漿インスリン濃度が上昇する。プロゲステロンによる高血糖や高インスリン血症等の代謝異常は、肝臓や末梢細胞のインスリン受容体の減少やインスリン親和性の減少によると考えられているが<sup>61), 62)</sup>、機序は不明である。経口避妊薬と併用した場合、本剤の血糖降下作用が減弱され高血糖症状があらわれることがあるので、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ニコチン酸	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	末梢でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。

(解説)

ニコチン酸は、末梢でのインスリン感受性を低下させるため、耐糖能を悪化させることが報告されている<sup>63)</sup>。ニコチン酸と併用した場合、本剤の血糖降下作用が減弱され高血糖症状があらわれることがあるので、注意が必要である。

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

(解説)

濃グリセリンは、代謝されて糖になるため、血糖値を上昇させる。濃グリセリンと併用した場合、本剤の血糖降下作用が減弱され高血糖症状があらわれることがあるので、本剤を服用中の糖尿病患者に濃グリセリンを併用する際には、血糖値、尿糖や尿アセトンを測定し本剤の用量を調節するなど、注意が必要である<sup>64), 65)</sup>。

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

(解説)

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

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

(解説)

ダナゾールは、血漿インスリンレベルの上昇を伴う軽い耐糖能障害を誘発することがある。耐糖能に影響を与える理由としては、ダナゾールは血清中のグルカゴンを上昇させることが知られている(8倍との報告もある)。また、ダナゾールは末梢又は肝でのインスリンの影響を減弱させ、インスリン分泌を上昇させることが示唆されている<sup>66)</sup>。ダナゾールと併用した場合、本剤の血糖降下作用が減弱され高血糖症状があらわれることがあるので、注意が必要である。

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

(解説)

フェニトインは、インスリン分泌抑制作用を有することから、フェニトインと併用した場合、本剤の血糖降下作用が減弱され高血糖症状があらわれることがあるので、注意が必要である<sup>67)</sup>。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
蛋白同化ステロイド メスタノロン	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。

(解説)

機序は不明であるが、一部の糖尿病患者は蛋白同化ステロイド剤のみで血糖降下を起こすことがあると報告されている<sup>68)</sup>。本剤との併用により、低血糖症状があらわれることがあるので、注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩 ランレオチド酢酸塩	血糖降下作用の増強による低血糖症状、又は減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。 [11.1.1 参照]	インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。

(解説)

ソマトスタチンアナログ製剤は、インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスを変化させ、血糖上昇又は血糖降下があらわれることがある<sup>69)</sup>。ソマトスタチンアナログ製剤と併用する場合には、血糖値の測定を行いながら必要に応じてインスリンの用量を調節するなど、注意が必要である。

(3) 食物、嗜好品、健康補助食品(サプリメント)等による影響

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

## 8. 副作用

### 11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

#### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 低血糖(頻度不明)

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

長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、 $\beta$ 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。 $\alpha$ -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(0.1%未満)、血管神経性浮腫(頻度不明)

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

(解説)<sup>70)</sup>

11.1.2

1)局所反応

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

2)全身反応

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

3)治療

一般にインスリン製剤によってアレルギーが起こった場合の処置としては、以下の方法がとられる。

①抗ヒスタミン剤、副腎皮質ステロイドの投与

(ただし、副腎皮質ステロイドは糖尿病を増悪させることがある。)

②他のインスリン製剤への切り替え

③脱感作療法

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
副作用分類	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過 敏 症		アレルギー、蕁麻疹、 発疹、そう痒感	
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	発赤、そう痒感	疼痛、腫脹、硬結、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

◆副作用頻度一覧表等

承認時における安全性評価対象例 1428 例中 27 例(1.89%)に副作用が報告され、主なものは注射部位障害(13 例:0.91%)であった。臨床検査値の異常変動が報告されたのは 6 例(0.42%)で主なものは AST(GOT)/ALT(GPT)上昇(4 例:0.28%)であった。また、使用成績調査における安全性評価対象例 4588 例中 494 例(10.77%)に臨床検査値の異常変動を含む副作用が報告され、このうち主なものは低血糖等の代謝・栄養障害(445 例:9.70%)であった。

<ヒューマリン R 注カート、N 注カート及び 3/7 注カートの臨床試験における副作用発現状況<sup>2)</sup>>

安全性評価対象症例数	339
副作用発現症例数*	3
副作用発現率*	0.88%
副作用発現件数*	3
副 作 用 の 種 類	副作用発現件数(%)
皮膚、皮膚付属器障害 〔顔面皮疹・四肢皮疹、蕁麻疹〕	2 (0.59)
適用部位障害 〔注射部反応〕	1 (0.29)

\*低血糖症を除く。

( ): 副作用発現件数/安全性評価対象症例数 × 100

臨床検査値の異常が見られたのは、安全性評価対象症例 339 例のうち検査を実施した 241 例中 0.41%(1 例)であり、ヒューマリン 3/7 注カート単独による軽度の AST(GOT)・ALT(GPT)・総コレステロールの上昇であった。

<ヒューマリン R 注、N 注、U 注\*\*\*\*及び 3/7 注(バイアル製剤)の承認時までの副作用発現状況>

	R 注、N 注、U 注	3/7 注
安全性評価対象症例数	753	196
副作用発現症例数 *	19	3
副作用発現率 *	2.52%	1.53%
副作用発現件数 *	28	3
副作用の種類	副作用発現件数(%)	
皮膚、皮膚付属器障害 〔発疹、かゆみ、蕁麻疹〕	2 (0.27)	2 (1.02)
適用部位障害 〔注射部そう痒感、注射部発赤、注射部疼痛、注射部硬結、注射部萎縮等〕	15 (1.99)	
一般的全身障害 〔全身脱力(感)、倦怠、眼瞼浮腫、インスリンアレルギー〕	4 (0.53)	
精神障害 〔焦燥感、あくび〕	2 (0.27)	
その他 〔冷汗、振戦等〕	2 (0.27)	
肝臓、胆管系障害 ** 〔肝機能障害、ALT(GPT)上昇、トランスアミラーゼ上昇〕	3 (0.40)	1 (0.51)

\* 低血糖症を除く。 ( ): 副作用発現件数/安全性評価対象症例数 × 100

\*\* 臨床検査値異常を含む。

<ヒューマリン R 注、N 注及び U 注\*\*\*\*(バイアル製剤)の市販後使用成績調査の副作用発現状況>

安全性評価対象症例数	4588
副作用発現症例数	494
副作用発現率	10.77%
副作用発現件数	570
副作用の種類	副作用発現件数(%)
皮膚、皮膚付属器障害 〔発疹、蕁麻疹、膨疹、そう痒感等〕	18 (0.39)
適用部位障害 〔注射部発赤、注射部そう痒感、注射部硬結、注射部萎縮等〕	19 (0.41)
一般的全身障害 〔インスリンアレルギー、眼瞼浮腫〕	8 (0.17)
代謝・栄養障害 〔アルカリフォスファターゼ上昇、LDH 上昇、インスリンショック、低血糖症〕	501 (10.92)
中枢・末梢神経系障害 〔昏睡(低血糖症)、てんかん様発作、手足のしびれ、頭部不快感〕	6 (0.13)
その他 〔冷汗、目の調節障害、下痢〕	3 (0.07)
肝臓、胆管系障害 *** 〔肝機能障害、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、肝障害、トランスアミラーゼ上昇、アレルギー性肝障害〕	15 (0.33)

\*\*\* 臨床検査値異常を含む。 ( ): 副作用発現件数/安全性評価対象症例数 × 100

\*\*\*\* ヒューマリン U 注は 2005 年 2 月販売終了

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない。

## 10. 過量投与

設定されていない。

## 11. 適用上の注意

ヒューマリン R 注カート、ヒューマリン R 注ミリオペン

### 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。

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

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

14.1.4 1 本を複数の患者に使用しないこと。

〈カート〉

14.1.5 本剤は必ず専用のインスリンペン型注入器を用いて使用すること。

〈ミリオペン〉

14.1.6 本剤は JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて使用すること。本剤は A 型専用注射針との適合性の確認を BD マイクロファインプラス及びナノパスニードルで行っている。

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

ヒューマリン R 注 100 単位/mL

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調整時の注意

本剤は緩衝液を含まない速効型製剤である。本剤は燐酸緩衝液を含むインスリン ヒト製剤と混注できる。混合に際しては各製剤の 1mL 当たりのインスリン含有単位に注意し、混合後、直ちに皮下注射する。なお、異なるインスリン製剤の混合に際しては、各製剤に付された注意を守ること。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

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

14.2.2 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。

ヒューマリン N 注カート、ヒューマリン N 注ミリオペン、ヒューマリン 3/7 注カート、ヒューマリン 3/7 注ミリオペン

#### 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、気泡を生じないように注意しながら十分混和し均一にした後、使用すること。

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

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

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

14.1.5 1 本を複数の患者に使用しないこと。

###### 〈カート〉

14.1.6 本剤は必ず専用のインスリンペン型注入器を用いて使用すること。

###### 〈ミリオペン〉

14.1.7 本剤は JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて使用すること。本剤は A 型専用注射針との適合性の確認を BD マイクロファインプラス及びナノパスニードルで行っている。

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

ヒューマリン N 注 100 単位/mL、ヒューマリン 3/7 注 100 単位/mL

#### 14. 適用上の注意

##### 14.1 薬剤調整時の注意

本剤は速効型インスリン ヒト製剤と混注できる。混合に際しては各製剤の 1mL 当たりのインスリン含有単位に注意し、混合後、直ちに皮下注射する。なお、異なるインスリン製剤の混合に際しては、各製剤に付された注意を守ること。

##### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は懸濁製剤であるので、気泡を生じないように注意しながら十分混和し均一にした後、使用すること。

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

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

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 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。

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

#### (解説)

アンジオテンシン変換酵素阻害剤(ACE 阻害剤)はインスリン感受性を高める作用がある<sup>71), 72)</sup>。ACE 阻害剤を服用している患者に対しインスリン製剤又は経口血糖降下剤を併用する際には、低血糖症状があらわれる可能性があるため、注意が必要である。

ピオグリタゾンとインスリン製剤を併用する場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、心不全、体重増加、浮腫の徴候・症状がないか十分観察しながら投与すること。また、症状が現れた場合には、ピオグリタゾンの投与中止を検討すること。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照。

#### (2) 安全性薬理試験

##### 痙攣発生試験(ウサギ)

日本白色種の正常なウサギにインスリン ヒト(遺伝子組換え)を 0.5~8.0 単位/kg 静脈内投与し、痙攣発生に関する試験を実施した。

投与量(単位/kg)	ウサギ数(匹)	痙攣発生率(%)	痙攣発生用量(単位/kg)
0.5	100	0	
1	30	3	1%痙攣発生量:0.65
2	30	17	
4	30	37	50%痙攣発生量:4.17
8	30	70	

50%痙攣発生量は 4.17 単位/kg、1%痙攣発生量は 0.65 単位/kg であった。

##### 呼吸、血圧、心電図及び心拍数に対する作用(ウサギ)

日本白色種の正常なウサギにインスリン ヒト(遺伝子組換え)0.5 単位/kg をウレタン麻酔下で静脈内投与したが、呼吸に関して自然動揺と考えられる軽度の呼吸数の増加とヘーベル振幅の減少が、また、血圧に関して投与によるものと思われる一過性の動揺が認められた以外には心電図及び心拍数を含めて著明な変化は認められなかった。

##### 体温に対する作用(ウサギ)

日本白色種の正常なウサギにインスリン ヒト(遺伝子組換え)を 0.5 単位/kg 及び 1 単位/kg 静脈内投与し、日局十「一般試験法」第 30 項発熱性物質試験法に準じて体温に対する作用を検討したが、いずれも陰性であり、1 単位/kg 以下の投与量で体温に変化は認められなかった。

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

<ヒューマリン R 注による試験>

動物	種差	性差	投与経路	投与量	LD <sub>50</sub> 値、毒性症状、体重、病理所見など
ラット	Fischer 344 系	♂	皮下	10(U/kg)	LD <sub>50</sub> :10U/kg 以上、毒性症状:四肢の脱力、嗜眠、昏睡、体重:対照よりわずかに低値、病理所見:変化なし
		♀			
マウス	ICR 系	♂	皮下	10(U/kg)	LD <sub>50</sub> :10U/kg 以上、毒性症状:四肢の脱力、活動性低下、嗜眠、振せん、体重:正常、注射部位の壊死(♂1匹)、病理所見:変化なし
		♀			
イヌ	ビーグル犬	♂	皮下	2(U/kg)	毒性症状:なし、体重:減少、摂餌量:正常、血液・臨床生化学・臨床病理学:一時的な血糖値低下
		♀			
サル	赤毛ザル	♂	皮下	0.5(U/kg)	毒性症状:なし、体重:減少、摂餌量:正常、血液・臨床生化学・臨床病理学:一時的な血糖値低下
		♀			

### (2) 反復投与毒性試験

<ヒューマリン R 注による試験>

動物	種差	性差	投与経路	投与量	期間(日)	毒性症状、体重、病理所見など
ラット	Fischer 344 系	♂ ♀	皮下	2.4(U/kg)	30	毒性症状:異常なし、体重、摂餌量:差なし、血液学的検査、臨床病理:Hb ↑(♀), WB ↑(♀)
				0.6(U/kg)	90	毒性症状:異常なし、体重:差なし、摂餌量:軽度の増加(1.2U/kg:♂) 血液学的検査、臨床病理:異常なし
				1.2(U/kg)		
				2.4(U/kg)		
イヌ	ビーグル犬	♂ ♀	皮下	2.0(U/kg)	30	毒性症状:低血糖による活動性低下・運動失調・筋痙縮(♀1頭)、体重、摂餌量:差なし、血液学的検査、臨床病理:異常なし
				0.5(U/kg)	90	毒性症状:嘔吐・活動性低下(2.0U/kg:♀2頭)、体重、摂餌量:差なし、血液学的検査、臨床病理:異常なし
				1.0(U/kg)		
				2.0(U/kg)		

### (3) 遺伝毒性試験

変異原性(インスリン ヒト(遺伝子組換え)による試験)(大腸菌等 *in vitro*、マウス)

大腸菌及びネズミチフス菌を用いた細菌による復帰試験及びチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験により検討したが、変異原性は認められなかった。

### (4) がん原性試験

該当資料なし

### (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

<ヒューマリン R 注による試験> (ラット、イヌ)

ラット、イヌに 30 日間皮下注を行った試験において注射部位の組織病理学異常は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性<sup>73)</sup> (インスリン ヒト(遺伝子組換え)による試験) (モルモット、ラット)

モルモット、ラットにおいて、大腸菌蛋白成分混在によると考えられる抗原性は認められなかった。

[大腸菌由来のポリペプチド(ECP)の抗原性]

ラットにインスリン ヒト(遺伝子組換え)あるいはブタインスリンを 2.4 単位/kg 又は溶媒のみを 29 日間皮下投与し、31 日目に 0.01、0.1、1、10 あるいは 100  $\mu$ g の ECP 又は生理食塩液を皮内投与してアルツス反応をみたところ、染色部分の平均の長さ及び幅、染色度(+~4+)において、いずれの ECP 濃度でも、インスリン ヒト(遺伝子組換え)及びブタインスリン群ともに溶媒群以下であった。

[参 考]インスリン投与歴がなく、新たにヒューマリンを投与し追跡しえた糖尿病患者 47 例の 24 カ月後の大腸菌蛋白抗体価を測定したが、ヒューマリン投与後も上昇は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤： ヒューマリン R 注カート、ヒューマリン R 注ミリオペン、ヒューマリン R 注 100 単位/mL  
ヒューマリン N 注カート、ヒューマリン N 注ミリオペン、ヒューマリン N 注 100 単位/mL  
ヒューマリン 3/7 注カート、ヒューマリン 3/7 注ミリオペン、ヒューマリン 3/7 注 100 単位/mL  
劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

有効成分：日局インスリン ヒト(遺伝子組換え) 劇薬

### 2. 有効期間

使用期限 (安定性試験結果に基づく)	製剤
3 年	ヒューマリン R 注 100 単位/mL ヒューマリン N 注 100 単位/mL ヒューマリン 3/7 注 100 単位/mL ヒューマリン R 注カート・ミリオペン
2 年	ヒューマリン N 注カート・ミリオペン ヒューマリン 3/7 注カート・ミリオペン

### 3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

### 4. 取扱い上の注意

ヒューマリン R 注カート、ヒューマリン R 注ミリオペン

#### 20. 取扱い上の注意

〈製剤共通〉

20.1 凍結を避け、遮光して 2～8℃で冷蔵保存すること。

20.2 使用開始後は 30℃以下で保存し、28 日以内に使用すること。

〈カート〉

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

〈ミリオペン〉

20.4 使用開始後は、本剤を冷蔵庫に保存しないこと。

ヒューマリン R 注 100 単位/mL

#### 20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避け、遮光して 2～8℃で冷蔵保存すること。

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

20.3 使用開始後は、28 日以内に使用すること。

ヒューマリン N 注カート、ヒューマリン N 注ミリオペン、ヒューマリン 3/7 注カート、ヒューマリン 3/7 注ミリオペン

20. 取扱い上の注意

〈製剤共通〉

20.1 凍結を避け、遮光して 2～8℃で冷蔵保存すること。

20.2 使用開始後は 30℃以下で保存し、28 日以内に使用すること。

20.3 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。

〈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。

ヒューマリン N 注 100 単位/mL、ヒューマリン 3/7 注 100 単位/mL

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避け、遮光して 2～8℃で冷蔵保存すること。

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

20.3 使用開始後は、28 日以内に使用すること。

20.4 バイアル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. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド:あり、くすりのしおり:あり

患者用注意文書:あり

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

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬:

カートリッジ製剤	該当しない
キット製剤	ノボリンR注フレックスペン、ノボリンN注フレックスペン、ノボリン30R注フレックスペン/インレット30R注
バイアル製剤	ノボリンR注100単位/mL

(ただし、原薬の製法が異なる。)

同 効 薬: 各種インスリン製剤

7. 国際誕生年月日

1980 年 10 月 26 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製剤	履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ヒューマリン R注カート	旧販売名 ヒューマカートR注	1996年2月23日	20700AMY00042000	1996年7月5日	1996年12月20日
	販売名変更 ヒューマリンR注カート	2008年9月4日	22000AMX01888000	2008年12月19日	
	製造方法変更	2016年6月20日	22800AMX00413000		
ヒューマリン R注ミリオペン	旧製法品	2011年5月13日	22300AMX00561000	2011年11月28日	2011年11月29日
	製造方法変更	2016年6月20日	22800AMX00414000		
ヒューマリン N注カート	旧販売名 ヒューマカートN注	1996年2月23日	20700AMY00041000	1996年7月5日	1996年12月20日
	販売名変更 ヒューマリンN注カート	2008年9月4日	22000AMX01887000	2008年12月19日	
	製造方法変更	2016年6月20日	22800AMX00419000		
ヒューマリン N注ミリオペン	旧製法品	2011年5月13日	22300AMX00562000	2011年11月28日	2011年11月29日
	製造方法変更	2016年6月20日	22800AMX00420000		
ヒューマリン 3/7注カート	旧販売名 ヒューマカート3/7注	1996年2月23日	20600AMY00405000	1996年7月5日	1996年12月20日
	販売名変更 ヒューマリン3/7注カート	2008年9月4日	22000AMX01884000	2008年12月19日	
	製造方法変更	2016年6月20日	22800AMX00416000		
ヒューマリン 3/7注 ミリオペン	旧製法品	2011年5月13日	22300AMX00563000	2011年11月28日	2011年11月29日
	製造方法変更	2016年6月20日	22800AMX00417000		
ヒューマリン R注 100単位/mL	旧販売名 ヒューマリンR注U-100	1985年11月5日	16000AMY00175000	1985年12月17日	1986年1月23日
	販売名変更 ヒューマリンR注 100単位/mL	2008年9月4日	22000AMX01881000	2008年12月19日	
	製造方法変更	2016年6月20日	22800AMX00412000		
ヒューマリン N注 100単位/mL	旧販売名 ヒューマリンN注U-100	1985年11月5日	16000AMY00177000	1985年12月17日	1986年1月23日
	販売名変更 ヒューマリンN注 100単位/mL	2008年9月4日	22000AMX01882000	2008年12月19日	
	製造方法変更	2016年6月20日	22800AMX00418000		
ヒューマリン 3/7注 100単位/mL	旧販売名 ヒューマリン 3/7注U-100	1994年10月5日	20600AMY00406000	1994年12月9日	1995年3月1日
	販売名変更 ヒューマリン 3/7注100単位/mL	2008年9月4日	22000AMX01883000	2008年12月19日	
	製造方法変更	2016年6月20日	22800AMX00415000		

<付記>

2013年4月1日より、ヒューマリンR注キット、ヒューマリンN注キット及びヒューマリン3/7注キットの薬価が削除された。参考として製造販売承認、薬価基準収載について記載する。

製剤	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	薬価基準収載医薬品コード
ヒューマリンR注キット	2008年 9月 4日	22000AMX01889	2008年12月19日	2492413G8061
ヒューマリンN注キット	2008年 9月 4日	22000AMX01885	2008年12月19日	2492413G1067
ヒューマリン3/7注キット	2008年 9月 4日	22000AMX01886	2008年12月19日	2492413G5062

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

ヒューマリンR注100単位/mL ヒューマリンN注100単位/mL	5341例の使用成績調査を実施し、再審査申請を行った結果、1993年9月8日薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。
ヒューマリン3/7注100単位/mL カートリッジ製剤・ミリオペン製剤	該当しない

11. 再審査期間

ヒューマリンR注100単位/mL ヒューマリンN注100単位/mL	1985年11月5日～1991年11月4日(終了)
ヒューマリン3/7注100単位/mL カートリッジ製剤・ミリオペン製剤	該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

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

### 13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJ コード)	HOT番号	レセプト 電算コード
ヒューマリンR注カート	2492403H4041	2492403H4041	1054781010103	620008907
ヒューマリン R注ミリオペン	2492413P2020	2492413P2020	1211443010101	622114401
ヒューマリンN注カート	2492403H5030	2492403H5030	1054804010103	620008910
ヒューマリン N注ミリオペン	2492413P1024	2492413P1024	1211450010101	622114501
ヒューマリン 3/7注カート	2492403H6036	2492403H6036	1054811010103	620008913
ヒューマリン 3/7注ミリオペン	2492413G9025	2492413G9025	1211467010101	622114601
ヒューマリン R注100単位/mL	2492403A4051	2492403A4051	1054682020102	620008909
ヒューマリン N注100単位/mL	2492403A3047	2492403A3047	1054668020102	620008912
ヒューマリン 3/7注100単位/mL	2492403H1034	2492403H1034	1054750020102	620008915

### 14. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

	PMID	文献請求番号
1) 小坂樹徳 他, 最新医学, 43(4):860-875, 1988		(HMN00267)
2) 小坂樹徳 他, 基礎と臨床, 27(6):2171-2183, 1993		(HMN02394)
3) 小坂樹徳 他, 基礎と臨床, 27(6):2159-2170, 1993		(HMN02393)
4) 小坂樹徳 他, 最新医学, 43(3):590-601, 1988		(HMN00268)
5) 葛谷 健, インスリンー分子メカニズムから臨床へ, 講談社:90-95, 1996		(HMN09085)
6) 海老原昭夫 他, 糖尿病, 27(S-2):143-148, 1984		(HMN00325)
7) 中井利昭 他, ホルモンと臨床, 24(2):141-144, 1976		(HMN01421)
8) Sodayez, J. C. et al., Science, 219:865-867, 1983	(6337399)	(HMN02052)
9) Elgee, N. J. et al., J. Clin. Invest., 33:1252-1260, 1954	(13192189)	(HMN10926)
10) 第十四改正 日本薬局方解説書 第一部医薬品各条:C-280-C286:2001		(HMN15726)
11) 最新内科学体系 第7巻糖尿病, 中山書店:87-90, 1995		(HMN14502)
12) 田尻祐司 他, Diabetes Frontier, 14(1):89-93, 2003		(HMN16462)
13) 長坂祐二, 日本臨牀, 55(増):891-895, 1997		(HMN16108)
14) 繁田幸男 他編, 糖尿病と合併症, 医歯薬出版:100-114, 1995		(HMN07339)
15) 岸川秀樹 他, Diabetes Frontier, 10(2):207-211, 1999		(HMN14734)
16) 小林哲郎, 臨床糖尿病マニュアル:197-213, 2004		(HMN13974)
17) 岩本安彦 他編, 糖尿病 専門医にきく最新の臨床, 中外医学社:200-201, 1997		(HMN14737)
18) 最新内科学大系第7巻糖尿病, 中山書店:329-336, 1995		(HMN14429)
19) 戸塚康男, 糖尿病の診断と治療, メジカルビュー社:212-216, 1997		(HMN10277)
20) 泉野清宏 他, 糖尿病の診断と治療, メジカルビュー社:176-181, 1997		(HMN14456)
21) 斎藤史郎 他, 日本臨牀, 49(増):653-658, 1991		(HMN01265)
22) ジョスリン糖尿病学, 医学書院エムワイドブリュール:955-956, 1995		(HMN14675)
23) 片桐秀樹, 診断と治療, 84(9):1683-1686, 1996		(HMN06544)
24) 糖尿病の生活指導ガイドライン, 金原出版:139-143, 2000		(HMN14430)
25) ジョスリン糖尿病学, 医学書院エムワイドブリュール:451-458, 1995		(HMN06537)
26) 山之内国男, 日本臨牀, 55(増):89-93, 1997		(HMN10467)
27) 糖尿病療養指導の手引き(日本糖尿病学会), 南江堂:52-58, 1999		(HMN14428)
28) 糖尿病療養指導の手引き(改訂第2版)(日本糖尿病学会), 南江堂:208-210, 2001		(HMN17507)
29) ジョスリン糖尿病学, 医学書院エムワイドブリュール:789-790, 1995		(HMN14431)
30) 皆川冬樹, 臨床と研究, 69(1):85-89, 1992		(HMN07096)
31) 石川和夫 他, 臨床透析, 3(1):23-26, 1987		(HMN05820)
32) 兼子俊男, からだの科学, 156:73-75, 1991		(HMN05821)
33) 糖尿病最新の治療 2004-2006, 南江堂:259-262, 2004		(HMN17072)

- 34) 松岡健平 他, 糖尿病のマネージメント(第3版), 医学書院:188-196, 2001 (HMN17452)
- 35) Lois J. Peterson et al., J Am College of Nutrition, 8(2):125-131, 1989 (2651503) (HMN06428)
- 36) 丸山博, 現代の診療, 16(7):1067-1073, 1974 (HMN02576)
- 37) 小林浩司 他, 小児科診療, 65(増):404-408, 2002 (HMN17475)
- 38) 井藤英喜, からだの科学, S(7):102-106, 1992 (HMN05357)
- 39) Drug Interaction Facts, Facts and Comparisons, A Wolters Kluwer Co.:564, 1996 (HMN09125)
- 40) Bev L. True et al., Am. J. Psychiatry, 144(9):1220-1221, 1987 (3631324) (HMN14738)
- 41) R. K. Shrivastava et al., Biol Psychiatry, 18(12):1509-1510, 1983 (6661479) (HMN14739)
- 42) Drug Interaction Facts, Facts and Comparisons, A Wolters Kluwer Co.:565, 1996 (HMN09126)
- 43) Edward A Hartshorn, Drug Intelligence:196-197, 1969 (HMN05812)
- 44) 田原保宏 他, 臨床と薬物治療, 9(2):176-179, 1990 (HMN04294)
- 45) 猪尾和弘, 糖尿病・その素因のある患者への投与, ミクス:68-81, 1994 (HMN06431)
- 46) 第V版薬物相互作用, 医歯薬出版:75-77, 1987 (HMN05822)
- 47) 丹野慶紀, 医薬品研究, 18(6):809-821, 1987 (HMN06231)
- 48) L. Korsgaard Christensen et al., Lancet:1397-1399, 1969 (4188280) (HMN04320)
- 49) Jong Il KIM et al., Hypertens Res, 26(4):307-313, 2003 (12733699) (HMN30375)
- 50) R. Arem et al., Arch. Intern. Med.:143, 827-829, 1983 (6340631) (HMN14656)
- 51) Seiji Hayashi et al., Am. J. Physiol:C337-C342, 1993 (8368263) (HMN14741)
- 52) Gyslaine Bertrand et al., Eur. J. Pharmacol., 214:159-163, 1992 (1516637) (HMN14742)
- 53) 医薬品相互作用とその評価新訂第2版:51-54, 1978 (HMN04446)
- 54) S. S. Fajans et al., J. Clin. Invest., 45(4):481-492, 1966 (4287058) (HMN05809)
- 55) 第V版薬物相互作用, 医歯薬出版:178-179, 1987 (HMN04280)
- 56) Diabetes Nutrition and Metabolism, 2(1):81, 1989 (HMN10941)
- 57) Edward Brogal et al., Lancet:482-484, 1969 (4179568) (HMN05807)
- 58) 横山直方, 日本臨牀, 49(増):659-664, 1991 (HMN01266)
- 59) 斎藤史郎, 日本臨牀, 17(11):2436-2443, 1989 (HMN06391)
- 60) M Koffler et al., Diabetes Nutrition and Metabolism:83-84, 1989 (HMN09147)
- 61) 糖尿病治療辞典, 医学書院:50-51, 1996 (HMN14526)
- 62) 苛原稔 他, 内分泌・糖尿病科, 1(3):268-274, 1995 (HMN14578)
- 63) ジョスリン糖尿病学, 医学書院エムワイダブリュー:311, 1995 (HMN06433)
- 64) Barrie J. Hurwitz et al., Lancet:369, 1975 (51177) (HMN06439)
- 65) E. Simon Sears, Neurology, 26:89-94, 1976 (942774) (HMN06441)
- 66) H. Kotzmann et al., Eur. J. Clin. Invest., 25:942-947, 1995 (8719935) (HMN14644)
- 67) K. Al-Rubeaan et al., Diabetes Medicine, 8:968-970, 1991 (1838051) (HMN13226)
- 68) 医薬品相互作用 第2版, 医薬ジャーナル社, 594-597(1998) (HMN30376)
- 69) Brenda L Koop et al., European Journal of Endocrinology, 130:581-586, 1994 (8205258) (HMN13227)
- 70) ジョスリン糖尿病学, 医学書院エムワイダブリュー:479-481, 1995 (HMN07911)
- 71) 平田恭信, 治療学, 30(8):889-891, 1996 (HMN12767)
- 72) Herings, R. M. C. et al., Lancet, 345:1195-1198, 1995 (7739305) (HMN05111)

73) Baker, R. S. et al., Lancet:1139-1142, 1981

(6118580)

(HMN04140)

## 2. その他の参考文献

「Ⅷ. 8. (2)その他の副作用 副作用頻度一覧表等」に関する参考資料

参1) 厚生省薬務局, 医薬品研究, 25(2):156-165, 1994

(HMN05058)

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

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

#### 【効能又は効果】

インスリン療法が適応となる糖尿病

#### 【用法及び用量】

<ヒューマリン R 注カート、ヒューマリン R 注ミリオペン>

本剤は持続型インスリン製剤と併用する速効型インスリン製剤である。

通常、成人では 1 回 2～20 単位を毎食前にインスリンペン型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、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常 1 日 4～100 単位である。

<ヒューマリン N 注カート、ヒューマリン N 注ミリオペン>

通常、成人では初期は 1 回 4～20 単位を朝食前 30 分以内にインスリンペン型注入器を用いて皮下注射するが、ときに回数を増やしたり、他のインスリン製剤を併用する。以後症状及び検査所見に応じて投与量を増減するが、維持量は通常 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。

<ヒューマリン 3/7 注カート、ヒューマリン 3/7 注ミリオペン>

本剤は速効型水溶性インスリンと中間型イソフェンインスリンの混合製剤である。

通常、成人では 1 回 4～20 単位を 1 日 2 回、朝食前と夕食前 30 分以内にインスリンペン型注入器を用いて皮下注射する。なお、1 日 1 回投与のときは朝食前に皮下注射する。投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、維持量は通常 1 日 4～80 単位である。

<ヒューマリン R 注 100 単位/mL>

通常、成人では初期は 1 回 4～20 単位を一般に毎食前に皮下注射するが、ときに回数を増やしたり、他のインスリン製剤を併用する。以後症状及び検査所見に応じて投与量を増減するが、維持量は通常 1 日 4～100 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。

糖尿病昏睡には、必要に応じ皮下、筋肉内、静脈内注射又は持続静脈内注入を行う。

<ヒューマリン N 注 100 単位/mL>

通常、成人では初期は 1 回 4～20 単位を一般に朝食前 30 分以内に皮下注射するが、ときに回数を増やしたり、他のインスリン製剤を併用する。以後症状及び検査所見に応じて投与量を増減するが、維持量は通常 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。

<ヒューマリン 3/7 注 100 単位/mL>

本剤は速効型水溶性インスリンと中間型イソフェンインスリンの混合製剤である。

通常、成人では1回4～20単位を1日2回、朝食前と夕食前30分以内に皮下注射する。なお、1日1回投与のときは朝食前に皮下注射する。投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、維持量は通常1日4～80単位である。

海外での承認状況(2025年2月時点)

ヒューマリン R 注

米国の添付文書(2022年6月)

効能又は効果	HUMULIN R is a short-acting human insulin indicated to improve glycemic control in adult and pediatric patients with diabetes mellitus.
用法及び用量	Subcutaneous injection: inject subcutaneously 30 minutes before a meal into the thigh, upper arm, abdomen, or buttocks. Rotate injection sites to reduce risk of lipodystrophy and localized cutaneous amyloidosis. Intravenous infusion: administer intravenously ONLY under medical supervision at concentrations from 0.1 unit/mL to 1 unit/mL in infusion systems containing 0.9% Sodium Chloride Injection. Individualize dose based on route of administration, metabolic needs, blood glucose monitoring results and glycemic control goal. HUMULIN R given by subcutaneous injection should generally be used in regimens with an intermediate- or long-acting insulin. Do not mix with insulin preparations other than HUMULIN N.

米国の添付文書(2025/2/10 アクセス)

欧州の添付文書(SPC; Humulin S (Soluble) 100 IU/ml solution for injection in vial)(2020年8月)

効能又は効果	For the treatment of patients with diabetes mellitus who require insulin for the maintenance of glucose homeostasis.
用法及び用量	Posology The dosage should be determined by the physician, according to the requirement of the patient. Paediatric population No data are available Method of administration Humulin S should be given by subcutaneous injection but may, although not recommended, also be given by intramuscular injection. It may also be administered intravenously. Subcutaneous administration should be in the upper arms, thighs, buttocks or abdomen. Use of injection sites should be rotated so that the same site is not used more than approximately once a month in order to reduce the risk of lipodystrophy and cutaneous amyloidosis. Care should be taken when injecting any Humulin insulin preparations to ensure that a blood vessel has not been entered. After any insulin injection, the injection site should not be massaged. Patients must be educated to use proper injection techniques. Humulin I (Isophane) may be administered in combination with Humulin S (Soluble). Each pack contains a patient information leaflet with instructions on how to inject insulin.

主な外国での発売状況(ヒューマリン R 注)

商品名 :含量 / 国名 (発売年月)	ヒューマリン R 注 カート :100 単位/mL, 3mL	ヒューマリン R 注 ミリオペン :100 単位/mL, 3mL	ヒューマリン R 注 100 単位/mL :100 単位/mL, 10mL
米国	該当しない	該当しない	HUMULIN R (1983.06) HUMULIN R U100 (2009.12)
フランス	UMULINE RAPIDE 100UI/ML SOLUTION INJECTABLE EN CARTOUCHE (1999.09)	該当しない	UMULINE RAPIDE 100UI/ML SOLUTION INJECTABLE EN FLACON (2000.04)
イギリス	HUMULIN S(SOLUBLE) 100IU/ML SOLUTION FOR INJECTION IN CARTRIDGE (2017.07)	該当しない	HUMULIN S(SOLUBLE) 100IU/ML SOLUTION FOR INJECTION IN VIAL (2017.05)
ドイツ	BERLINSULIN H NORMAL 3ML PEN, 100IE/ML INJEKTIONSSUSPENSION IN PATRONE (2016.11) HUMINSULIN NORMAL FUR PEN 3ML, 100IE/ML INJEKTIONSLOSUNG IN PATRONE (2016.11)	HUMINSULIN NORMAL KWIKPEN, 100IE/ML INJEKTIONSLOSUNG (2017.06)	HUMINSULIN NORMAL 100, 100IE/ML INJEKTIONSLOSUNG IN DURCHSTECHFLASCHE (2017.06)
オーストラリア	HUMULIN R BIOSYNTHETIC HUMAN NEUTRAL INSULIN 100IU/ML INJECTION MULTIDOSE CARTRIDGE (1995.09)	該当しない	HUMULIN R REGULAR INSULIN 100IU/ML INJECTION VIAL (1986.08)
中国	RECOMBINANT HUMAN INSULIN INJECTION (2000.01)	該当しない	該当しない
韓国	該当しない	該当しない	HUMULIN R FOR INJECTION 100IU (1987.11)
台湾	該当しない	該当しない	HUMULIN R (1987.05)
フィリピン	該当しない	該当しない	HUMULIN R 100IU/ML SOLUTION FOR INJECTION (1986.08)
ブラジル	HUMULIN R (1998.08)	該当しない	HUMULIN R (1990.10)

(2025 年 2 月現在)

ヒューマリン N 注

米国の添付文書 (2022 年 6 月)

効能又は効果	HUMULIN N is an intermediate-acting human insulin indicated to improve glycemic control in adult and pediatric patients with diabetes mellitus.
用法及び用量	Only administer subcutaneously (in abdominal wall, thigh, upper arm, or buttocks). Rotate injection sites to reduce risk of lipodystrophy and localized cutaneous amyloidosis. Individualize and adjust dosage based on metabolic needs, blood glucose monitoring results and glycemic control goal. See Full Prescribing Information for dosage adjustments due to drug interactions and patients with renal and hepatic impairment. May use with a meal-time insulin if indicated.

米国の添付文書 (2025/2/10 アクセス)

欧州の添付文書 (SPC; Humulin I (Isophane) 100 IU/ml suspension for injection in vial) (2020 年 8 月)

効能又は効果	For the treatment of patients with diabetes mellitus who require insulin for the maintenance of glucose homeostasis.
用法及び用量	Posology The dosage should be determined by the physician, according to the requirement of the patient. Paediatric population No data are available Method of administration Humulin I should be given by subcutaneous injection but may, although not recommended, also be given by intramuscular injection. This formulation should not be administered intravenously. Subcutaneous administration should be in the upper arms, thighs, buttocks or abdomen. Use of injection sites should be rotated so that the same site is not used more than approximately once a month in order to reduce the risk of lipodystrophy and cutaneous amyloidosis. Care should be taken when injecting any Humulin insulin preparations to ensure that a blood vessel has not been entered. After any insulin injection, the injection site should not be massaged. Patients must be educated to use proper injection techniques. Humulin I (Isophane) may be administered in combination with Humulin S (Soluble). Each pack contains a patient information leaflet with instructions on how to inject insulin.

主な外国での発売状況(ヒューマリン N 注)

商品名 :含量 / 国名 (発売年月)	ヒューマリン N 注 カート :100 単位/mL, 3mL	ヒューマリン N 注 ミリオペン :100 単位/mL, 3mL	ヒューマリン N 注 100 単位/mL :100 単位/mL, 10mL
米国	該当しない	HUMULIN N (2013.11)	HUMULIN N (1983.06)
フランス	UMULINE NPH 100UI/ML, SUSPENSION INJECTABLE EN CARTOUCHE (1999.09)	UMULINE NPH KWIKPEN 100UI/ML, SUSPENSION INJECTABLE (2011.07)	UMULINE NPH 100UI/ML, SUSPENSION INJECTABLE EN FLACON (2000.04)
イギリス	HUMULIN I (ISOPHANE) 100IU/ML SUSPENSION FOR INJECTION IN CARTRIDGE (2017.04)	HUMULIN I KWIKPEN (ISOPHANE) 100IU/ML SUSPENSION FOR INJECTION (2017.04)	HUMULIN I (ISOPHANE) 100IU/ML SUSPENSION FOR INJECTION IN VIAL (2017.05)
ドイツ	BERLINSULIN H BASAL 3ML PEN, 100IE/ML INJEKTIONSSUSPENSION IN PATRONE (2017.03) HUMINSULIN BASAL (NPH) FUR PEN 3ML, 100IE/ML INJEKTIONSSUSPENSION IN PATRONE (2017.03)	HUMINSULIN BASAL (NPH) KWIKPEN, 100IE/ML INJEKTIONSSUSPENSION (2017.05)	HUMINSULIN BASAL (NPH) 100, 100IE/ML INJEKTIONSSUSPENSION IN DURCHSTECHEFLASCHE (2017.04)
オーストラリア	HUMULIN NPH BIOSYNTHETIC HUMAN ISOPHANE INSULIN 100IU/ML INJECTION MULTIDOSE CARTRIDGE (1995.09)	該当しない	HUMULIN NPH ISOPHANE HUMAN INSULIN 100IU/ML INJECTION VIAL (1992.06)
中国	PROTAMINE ZINC RECOMBINANT HUMAN INSULIN INJECTION (2000.01)	該当しない	該当しない
韓国	該当しない	HUMULIN N KWIKPEN INJECTION 100U/ML (2014.03)	HUMULIN N FOR INJECTION 100IU (1987.11)
台湾	該当しない	該当しない	HUMULIN N (1987.05)
フィリピン	該当しない	該当しない	HUMULIN N 100IU/ML SUSPENSION FOR INJECTION (1986.08)
ブラジル	HUMULIN N (1998.08)	該当しない	HUMULIN N (1990.10)

(2025 年 2 月現在)

## ヒューマリン 3/7 注

米国の添付文書(2022年6月)

効能又は効果	HUMULIN 70/30 is a mixture of insulin isophane human, an intermediate-acting human insulin, and insulin human, a short-acting insulin human, indicated to improve glycemic control in adults with diabetes mellitus.
用法及び用量	Only administer subcutaneously (in abdominal wall, thigh, upper arm, or buttocks). Rotate injection sites to reduce risk of lipodystrophy and localized cutaneous amyloidosis. Individualize and adjust dosage based on metabolic needs, blood glucose monitoring results and glycemic control goal. See Full Prescribing Information for dosage adjustments due to drug interactions and patients with renal and hepatic impairment. Administer approximately 30-45 minutes before a meal.

米国の添付文書(2025/2/10 アクセス)

欧州の添付文書(SPC; Humulin M3 (Mixture 3) 100 IU/ml suspension for injection in vial) (2020年8月)

効能又は効果	For the treatment of patients with diabetes mellitus who require insulin for the maintenance of glucose homeostasis.
用法及び用量	Posology The dosage should be determined by the physician, according to the requirement of the patient. Paediatric population No data are available Method of administration Humulin M3 should be given by subcutaneous injection but may, although not recommended, also be given by intramuscular injection. This formulation should not be administered intravenously. Subcutaneous administration should be in the upper arms, thighs, buttocks or abdomen. Use of injection sites should be rotated so that the same site is not used more than approximately once a month in order to reduce the risk of lipodystrophy and cutaneous amyloidosis. Care should be taken when injecting any Humulin insulin preparations to ensure that a blood vessel has not been entered. After any insulin injection, the injection site should not be massaged. Patients must be educated to use proper injection techniques. Humulin Mixture formulation is a ready-made defined mixture of soluble and isophane insulin designed to avoid the need for the patient to mix insulin preparations. A patient's treatment regimen should be based on their individual metabolic requirements. Each pack contains a patient information leaflet with instructions on how to inject insulin.

主な外国での発売状況(ヒューマリン 3/7 注)

商品名 : 含量 / 国名 (発売年月)	ヒューマリン 3/7 注 カート :100 単位/mL, 3mL	ヒューマリン 3/7 注 ミリオペン :100 単位/mL, 3mL	ヒューマリン 3/7 注 100 単位/mL :100 単位/mL, 10mL
米国	該当しない	HUMULIN 70/30 (2013.11)	HUMULIN 70/30 (1989.06)
フランス	UMULINE PROFIL 30 100UI/ML, SUSPENSION INJECTABLE EN CARTOUCHE (1999.09)	UMULINE PROFIL 30 KIWKPEN 100UI/ML, SUSPENSION INJECTABLE (2011.07)	UMULINE PROFIL 30 100UI/ML, SUSPENSION INJECTABLE EN FLACON (2000.04)
イギリス	HUMULIN M3(MIXTURE 3) 100IU/ML SUSPENSION FOR INJECTION IN CARTRIDGE (2017.11)	HUMULIN M3 KWIKPEN (MIXTURE 3) 100IU/ML SUSPENSION FOR INJECTION (2017.04)	HUMULIN M3(MIXTURE 3) 100IU/ML SUSPENSION FOR INJECTION IN VIAL (2017.05)
ドイツ	BERLINSULIN H 30/70 3ML PEN, 100IE/ML INJEKTIONSSUSPENSION IN PATRONE (2016.12) HUMINSULIN PROFIL III FUR PEN 3ML, 100 IE/ML INJEKTIONSSUSPENSION IN PATRONE (2016.12)	HUMINSULIN PROFIL III KWIKPEN, 100IE/ML INJEKTIONSSUSPENSION (2018.01)	該当しない
オーストラリア	HUMULIN 30/70 BIOSYNTHETIC HUMAN 30% NEUTRAL 70% ISOPHANE INSULIN 100IU/ML INJECTION MULTIDOSE CARTRIDGE (1995.09)	該当しない	HUMULIN 30/70 BIOSYNTHETIC HUMAN 30% NEUTRAL 70% ISOPHANE INSULIN 100IU/ML INJECTION 10ML VIAL (1992.07)
中国	MIXED PROTAMINE ZINC RECOMBINANT HUMAN INSULIN INJECTION (2000.01)	MIXED PROTAMINE ZINC RECOMBINANT HUMAN INSULIN INJECTION (2016.08)	該当しない
韓国	該当しない	HUMULIN 70/30 KWIKPEN INJECTION 100U/ML (2014.02)	HUMULIN 70/30 (1992.12)
台湾	該当しない	該当しない	HUMULIN 70/30 100IU/ML (1995.04)
フィリピン	該当しない	HUMULIN 70/30 KWIKPEN 100IU/ML SUSPENSION FOR INJECTION (2015.06)	HUMULIN 70/30 100IU/ML SUSPENSION FOR INJECTION (2008.07)
ブラジル	該当しない	該当しない	HUMULIN 70N/30R (1995.03)

(2025 年 2 月現在)

## 2. 海外における臨床支援情報

### <妊婦等への投与に関する情報>

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

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.5 妊婦

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

##### 9.6 授乳婦

用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。インスリンの需要量が増加しやすい。

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

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	該当しない (2020年10月)

<https://www.tga.gov.au/products/medicines/find-information-about-medicine/prescribing-medicines-pregnancy-database> (2025/2/10 アクセス)

<小児等への投与に関する情報>

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

定期的に検査を行うこと。成長及び活動性に応じてインスリンの需要量が変化する。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年6月)	<b>Pediatric Use</b> <u>Humulin R</u> HUMULIN R is indicated to improve glycemic control in pediatric patients with diabetes mellitus. The dosage of HUMULIN R must be individualized in pediatric patients based on metabolic needs and frequent monitoring of blood glucose to reduce the risk of hypoglycemia. <u>Humulin N</u> HUMULIN N is indicated to improve glycemic control in pediatric patients with diabetes mellitus. <u>Humulin 70/30</u> The safety and effectiveness of HUMULIN 70/30 in pediatric patients have not been established.
欧州の SPC (2020年8月)	No data are available

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照

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

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

