

再審査報告書

平成 22 年 6 月 3 日
医薬品医療機器総合機構

販売名*	① ヒューマログ注カート ② ヒューマログ注100単位/mL** ③ ヒューマログミックス25注カート ④ ヒューマログミックス50注カート ⑤ ヒューマログN注カート ⑥ ヒューマログ注ミリオペン ⑦ ヒューマログミックス25注ミリオペン ⑧ ヒューマログミックス50注ミリオペン ⑨ ヒューマログN注ミリオペン
有効成分名	インスリン リスプロ（遺伝子組換え）
申請者名	日本イーライリリー株式会社
承認の 効能・効果	①～⑨：インスリン療法が適応となる糖尿病
承認の 用法・用量	<p>①⑥： 本剤は、持続型インスリン製剤と併用する超速効型インスリンアナログ製剤である。 通常、成人では1回2～20単位を毎食直前に皮下注射するが、ときに投与回数を増やす。 投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常1日4～100単位である。</p> <p>②： 通常、成人では1回2～20単位を毎食直前に皮下注射するが、持続型インスリン製剤を併用したり、ときに投与回数を増やす。 投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常1日4～100単位である。 必要に応じ持続皮下注入ポンプを用いて投与する。</p> <p>③⑦： 本剤は、超速効型インスリンアナログであるインスリンリスプロと中間型インスリンリスプロを25:75の割合で含有する混合製剤である。 通常、成人では1回4～20単位を1日2回、朝食直前と夕食直前に皮下注射する。 なお、1日1回投与の時は朝食直前に皮下注射する。 投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減するが、維持量としては通常1日4～80単位である。</p> <p>④⑧： 本剤は、超速効型インスリンアナログであるインスリンリスプロと中間型インスリンリスプロを50:50の割合で含有する混合製剤である。 通常、成人では1回4～20単位を1日2回、朝食直前と夕食直前に皮下注射する。 ときに投与回数を増減することができるが、その場合においても本剤は食直前に投与する。なお、1日1回投与の時は朝食直前に皮下注射する。 投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減するが、維持量としては通常1日4～80単位である。</p> <p>⑤⑨： 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。</p>

承認年月日	① : 平成13年6月20日
承認事項 一部変更 年月日	②** : 平成20年9月25日 ③～⑤ : 平成15年3月14日 ⑥～⑨ : 平成20年3月28日 ④⑧ : 平成21年8月20日 用法・用量の一部変更「ときに投与回数を増減することができるが、その場合においても本剤は食直前に投与する。」
再審査期間	① : 8年間*** ② : 平成20年9月25日～平成21年6月19日 ③～⑤ : 平成15年3月14日～平成21年6月19日 ⑥～⑨ : 平成20年3月28日～平成21年6月19日
備考	<p>* 原薬である「インスリン リスプロ（遺伝子組換え）」は薬事法の改正（平成16年7月9日薬食発第0709004等）に基づく製剤の承認書記載整備により平成21年12月10日に承認整理された。また、「ヒューマログ注キット」、「ヒューマログミックス25注キット」、「ヒューマログミックス50注キット」、及び「ヒューマログN注キット」については、平成22年5月31日に承認整理された。</p> <p>** 平成13年6月20日に販売名「ヒューマログ注バイアルU-100」として承認され、その後、医療事故防止の観点から販売名変更のための代替新規申請を行い、同年7月25日に「ヒューマログ注バイアル100単位/mL」として承認された。その後、「インスリン販売名命名の取扱いについて」（平成20年3月31日薬食審査発第0331001号・薬食安発第0331001号）及び「インスリン注射剤の医療事故防止のための販売名変更に係る代替新規申請の取扱いについて」（平成20年3月31日厚生労働省医薬食品局審査管理課・厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡）に基づき、販売名変更代替新規申請を行い、平成20年9月25日付けで承認された。</p> <p>*** 「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」（平成19年4月1日薬食発第0401001号）に基づき再審査期間は6年から8年に延長された。</p>

1. 製造販売後調査全般

申請者は、以下の1件の使用成績調査及び3件の特定使用成績調査を実施した。なお、製造販売後臨床試験は実施していない。

特定使用成績調査（ヒューマログ注 ¹ ）					
目的	本剤の注目すべき副作用である低血糖のうち、安全性上問題となる重症低血糖の発現状況を使用実態下において把握し、その発現率に影響を与える要因を探索的に検討した。 ①重症低血糖の発現状況、②α-グルコシダーゼ阻害剤併用時の低血糖の発現状況 ③小児における有害事象発現状況、④抗体産生状況				
調査方式	中央登録方式	調査期間	①②③：2001年9月～2005年6月 ④：2001年9月～2004年11月	観察期間	①②③：24週間 ④：96週間
調査予定症例数	3,000例	解析対象	安全性：3,026例		
回収症例数	3,084例	症例数	有効性：2,546例		
特定使用成績調査（ヒューマログミックス注・N注 ² ）－抗体調査－					
目的	インスリン療法が適応となる糖尿病患者に対するヒューマログミックス注、ヒューマログN注の使用実態下での有効性、安全性、及び抗体価の推移を確認した。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	2005年3月～2006年12月	観察期間	24週間
調査予定症例数	125例	解析対象	安全性：320例		
回収症例数	328例	症例数	有効性：295例		
特定使用成績調査（ヒューマログミックス注・N注 ² ）－特別な背景を有する患者に対する調査－					
目的	インスリン療法が適応となる糖尿病患者のうち、特別な背景を有する患者集団（腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、胃排出遅延を有する自律神経障害患者）におけるヒューマログミックス注、ヒューマログN注の使用実態下での有効性及び安全性を確認した。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	2005年3月～2006年12月	観察期間	36週間
調査予定症例数	300例	解析対象	安全性：699例		
回収症例数	703例	症例数	有効性：627例		
使用成績調査（ヒューマログN注 ³ ）					
目的	インスリン療法が適応となる糖尿病患者に対するヒューマログN注の使用実態下での有効性及び安全性、特に低血糖の発現率を把握した。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	2007年8月～2009年3月	観察期間	24週間
調査予定症例数	300例	解析対象	安全性：382例		
回収症例数	383例	症例数	有効性：323例		

2. 特定使用成績調査の概要

2-1. 特定使用成績調査（ヒューマログ注）

2-1-1. 安全性

調査票を収集した3,084例中計58例（登録違反症例45例、調査対象薬剤が1回も投与されなかった症例7例、初回処方後来院せず中止の症例6例）を除外し、3,026例が安全性解析対象症例とされた。

副作用発現症例率は25.8%（782/3,026例）であった。発現した主な副作用は、「低血糖症」23.6%（714/3,026例）、「高血糖」0.5%（14/3,026例）、「血中ブドウ糖増加」0.4%（11/3,026例）、「グリコヘモグロビン増加」0.2%（7/3,026例）であった。患者背景、投与期間、臨床検査の実施方法等が異なるため直接比較は困難であるが、承認時までの臨床試験における副作用発現症例率は29.0%（105/362例）であり、うち「低血糖」*が26.0%（94/362例）と、本調査の副作用発現状況は承認時までの成績と同程度であった（*「低血糖症」と「血中ブドウ糖減少」の合算）。

安全性解析対象症除外症例中、調査対象薬剤が1回も投与されなかった症例7例、初回処方後来院せず中止の症例6例を除く45例のうち、16例に18件の副作用が認められた。発現した副作用は、「低血糖症」15件、「グリコヘモグロビン増加」1件、「血中トリグリセリド増加」1件、「血中クレアチニン増加」1件であった。

申請者は、安全性に影響を与えると考えられる要因（表1）については、「低血糖症」と「低血糖症以外」の副作用に分けて検討した。解析の結果、有意差の認められた要因は、「低血糖症」に関しては、「年齢」、「性別」、「調査開始時BMI」、「糖尿病病型」、「糖尿病罹病期間」、「インスリン治療歴」、「インスリン治療期間」、「アレルギー歴」、「開始前12週間の重症低血糖の有

¹ 「ヒューマログ注（カート・キット）」及び「ヒューマログ注 100 単位/mL」を対象とした調査である。

² 「ヒューマログミックス 25 注（カート・キット）」、「ヒューマログミックス 50 注（カート・キット）」、及び「ヒューマログ N 注（カート・キット）」を対象とした調査である。

³ 「ヒューマログ N 注（カート・キット・ミリオペン）」を対象とした調査である。

無」、「併用薬の有無」、「前治療薬の有無」、「ヒューマログ注剤形」の12要因であり、「低血糖症以外」に関しては、「性別」、「合併症」の2要因であった。

「低血糖症」の副作用発現に与えた要因に関して、「年齢」が低い層ほど低血糖症の発現症例率が高く、「女性」が「男性」より発現症例率が高かった。「BMI」が小さいほど低血糖症の発現症例率が高かった。一般に肥満はインスリン感受性を低下させる（ジョスリン糖尿病学、メディカル・サイエンス・インターナショナル、東京、1995: 257）といわれており、「BMI」が小さいほどインスリン感受性が高く、「BMI」が大きい層に比べ低血糖が起りやすいと申請者は考察した。「糖尿病病型」別では、1型が2型に比べ発現症例率が高かった。1型糖尿病患者の低血糖の発現率は2型糖尿病患者の3倍との報告（Clinical Therapeutics 1997; 19: 62-72）があり、一般に1型糖尿病患者では内因性インスリンが枯渇しているため、血糖変動が起きやすく低血糖症の発現率が高くなると結論付けられている。今回の結果も同様の結果と申請者は考察した。「糖尿病罹病期間」別では、「1年未満」と「20年以上」の層での発現症例率が高かった。「インスリン治療歴」の有無別では、「有」群が「無」群より発現症例率が高かった。「インスリン治療期間」別では、治療期間が長い層での発現症例率が高かった。インスリン治療期間が長期にわたる糖尿病患者においては、2型糖尿病でも病態的に内因性インスリン分泌の残存の程度が1型に近いことが考えられ、これらの患者は血糖変動が起きやすいことから、低血糖症の発現症例率が高くなったと申請者は考察した。「アレルギー歴」の有無別では、「有」群が「無」群より発現症例率が高かった。「開始前12週間の重症低血糖」の有無別では、「有」群が「無」群より発現症例率が高かった。「併用薬」の有無別では、「有」群が「無」群より発現症例率が高かった。併用薬の種類別では、「インスリン製剤」併用群や「 α -グルコシダーゼ阻害剤（以下、「 α -GI」と略す）」併用群における発現症例率が「その他の薬剤」併用群より高く、血糖低下作用を有する薬剤の併用により低血糖の発現が増強されたものと申請者は考察した。「前治療薬」の有無別では、「有」群が「無」群より発現症例率が高かった。使用されていた前治療薬の多くはインスリン製剤であった。「ヒューマログ注剤形」別では、「バイアル」での低血糖発現症例率が高かった。

「低血糖症以外」の副作用発現に与えた要因に関して、「性別」では、「女性」が「男性」より発現症例率が高かった。「合併症」の有無別では、「有」群が「無」群より発現症例率が高かった。合併症の種類別の「低血糖症以外」の副作用発現症例率を比較したが、特定の合併症で副作用発現症例率が高まる傾向は認められなかった。

表1 安全性に影響を与えると考えられる要因

入院・外来	糖尿病病型	アレルギー歴	前治療薬の有無、前治療内容
年齢	糖尿病罹病期間（年）	既往歴	ヒューマログ注剤形
性別	インスリン治療歴	合併症	ヒューマログ注1日平均投与量
妊娠の有無	インスリン治療期間（年）	開始前12週間の重症低血糖の有無	ヒューマログ注総投与量（累積）
調査開始時BMI	医薬品副作用歴	併用薬の有無、種類	ヒューマログ注投与日数（累積）

2-1-2. 重点調査項目

2-1-2-1. 使用実態下における重症低血糖の発現状況の把握とその発現症例率に与える要因の検討

安全性解析対象症例3,026例中、「重症低血糖」⁴の有害事象発現を認めたのは46例（うち、本剤との因果関係あり41例）であった。その内訳は、1型糖尿病29例、2型糖尿病16例、その他（二次性糖尿病）1例であり、1型での「重症低血糖」の発現例が多かった。本剤投与開始前12週間に「重症低血糖」を認めたのは28例（0.9%）、投与開始後12週間では27例（0.9%）で、本剤投与前後の「重症低血糖」の発現症例率に差はなかった。

申請者は、「重症低血糖」の発現に影響を与えると考えられる要因について解析したが、症例が少なかつたため、発現に影響する要因は検出されなかった。個別症例について検討を行ったところ、「食事時間や食事量に起因（食事の時間が遅れた・食べ損ねた・摂食量の不足）10例」、「睡眠前の中間型（以下、「NPH」という。）投与に起因（睡眠前にNPH投与後、早朝

⁴ 重症低血糖の定義：下記①～③のいずれかに該当する場合を重症低血糖とした。

- ① 昏睡（意識消失）に陥った場合（痙攣発作を伴う場合を含む）
- ② グルカゴンを投与した場合
- ③ グルコースを静注した場合

時に重症低血糖を誘発) 3例]、「誤投与(投与量を間違えた・睡眠前にNPHを投与するところを誤ってリスプロを投与した) 2例]、「食後の過度な運動2例」など、患者の素因以外の理由も多くあった。

なお、「低血糖症」については、承認時より「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に記載し、注意を喚起していることから、更なる対応は必要ないと申請者は考察した。

2-1-2-2. α -GI併用時の低血糖等の有害事象の発現状況

安全性解析対象症例3,026例中、 α -GI併用例は402例(13.3%)であった。 α -GI併用例における有害事象の発現症例率は30.9%、非併用例では33.0%であった。主な有害事象は「低血糖症」であり、 α -GI併用例は25.9%、非併用例は25.5%であった。本結果より、 α -GI併用による有害事象及び「低血糖症」の発現症例率の上昇は認められなかった。

2-1-2-3. 小児(18歳未満)に対する検討

安全性解析対象症例3,026例中、小児(18歳未満)例は104例(3.4%)であった。患者背景は、年齢別では、「3歳~7歳未満」7例、「7歳~15歳未満」54例、「15歳~18歳未満」43例であった。性別では、男性が37例(35.6%)、女性が67例(64.4%)であり、安全性解析対象症例全体の男女比(男性51.7%、女性48.4%)に比し、女性が多かった。調査開始時BMIは、「25未満」71例(68.3%)、「25以上」12例(11.5%)、「不明」21例(20.2%)であり、安全性解析対象症例全体の比率(25未満48.5%、25以上19.5%、不明32.0%)に比し、「25未満」が多かった。糖尿病の病型は、「1型」が97例(93.3%)、「2型」が6例(5.8%)、「その他」が1例(1.0%)であり、安全性解析対象症例全体の比率(「1型」28.0%、「2型」68.8%、「その他」3.1%、「不明」0.1%)に比し、「1型」が多かった。全インスリン1日投与量(本剤と他の併用インスリンの合算)の平均値±標準偏差は、24週時が 50.1 ± 25.3 U(うち、本剤 25.7 ± 18.3 U)であった。安全性解析対象症例全体の 33.5 ± 24.6 U(うち、本剤 23.0 ± 20.4 U)よりも多かった。

小児(18歳未満)における有害事象の発現症例率は52.9%、18歳以上が32.0%であった。主な有害事象は「低血糖症」であり、小児(18歳未満)51.0%、18歳以上24.6%であった。「低血糖症」の有害事象発現症例率が小児において高かった原因については、「安全性に影響を与えると考えられる要因」の項で述べたとおり、小児例での1型糖尿病患者の比率が成人に比して高かったことが一因であると申請者は考察した。

2-1-3. 抗体産生状況

申請者は、抗体調査を実施した安全性解析対象症例134例におけるインスリン抗体価、インスリンリスプロ抗体価、インスリン-インスリンリスプロ交差抗体価(以下、「交差抗体価」という。)の「開始時」、「24週時」、「48週時」、「72週時」、「96週時」における開始時からの変化量について、要約統計量を算出し、開始時との比較を行った。各時点の開始時からの変化量について、インスリン抗体では「24週時」に有意な増加が認められ、「96週時」に有意な減少が認められた。インスリンリスプロ抗体では「24週時」に有意な増加が認められた。インスリン-インスリンリスプロ交差抗体については有意な変化を認めなかった。

次に申請者は、投与開始前後の検査値がある症例での個々の抗体価の変動について検討した。皮下投与されたインスリンに対して産生された殆どの抗体は多種のインスリンとも交差反応を示す(Diabetologia 1994; 37: 1178-1185)ため、抗体価の評価には交差抗体価が最も有益であると申請者は考察した。一般に、インスリン抗体価が10%以上の場合にインスリン抗体陽性とされている(日本臨床1991; 49(増刊号): 570-575)。本剤投与後に交差抗体価で10%を超える上昇が認められた症例は11例あったが、インスリン投与量増大等の処置を要する临床上問題となる事象は認められなかった。また、個別の患者について調査開始時から「96週時」までの「交差抗体価の変化量」と「1日総インスリン投与量の変化量」を比較したところ、いずれの時点においても、両者の間に有意な相関関係は認められなかった。

2-1-4. 有効性

安全性解析対象症例3,026例中計480例(投与開始時及び投与開始後のHbA_{1c}値、食後2時間血糖値とも欠損の症例)を除外し、2,546例が有効性解析対象症例とされた。

有効性の評価は、HbA_{1c}値及び食後2時間血糖値を指標として行われた。HbA_{1c}値の「12週時」、「24週時」及び「最終時」における開始時からの変化量に有意な低下が認められた（表2、一標本Wilcoxon検定）。食後2時間血糖値についても「12週時」、「24週時」及び「最終時」における開始時からの変化量に有意な低下が認められた（表2、一標本Wilcoxon検定）。

有効性に影響を与えると考えられる要因については、表3の項目に関してHbA_{1c}値及び食後2時間血糖値の推移が検討された。検討の結果、いずれの患者層においてもHbA_{1c}値及び食後2時間血糖値の低下が認められ、特に有効性に影響を及ぼす因子はないと申請者は考察した。

表2 有効性の推移

HbA _{1c} 値の推移						
測定時期	特定使用成績調査			承認時までの臨床試験（参考）		
	例数	HbA _{1c} 値（%）*	開始時からの変化量	例数	HbA _{1c} 値（%）*	開始時からの変化量
開始時	2,463	8.54±1.83		196	7.53±1.07	
12週時	2,287	7.79±1.51	-0.72±1.65 ¹⁾	195	7.61±1.18	0.07±0.73
24週時	2,116	7.77±1.50	-0.74±1.66 ¹⁾	197	7.52±1.15	0.02±0.83
最終時	2,463	7.79±1.53	-0.76±1.70 ¹⁾			
食後2時間血糖値の推移						
測定時期	特定使用成績調査			承認時までの臨床試験（参考）		
	例数	食後2時間血糖値（mg/dL）*	開始時からの変化量	例数	食後2時間血糖値（mg/dL）*	開始時からの変化量
開始時	1,335	239.3±99.8		207	162.6±83.1	
12週時	1,219	182.0±81.2	-57.3±112.7 ¹⁾	203	141.1±76.9	21.6±97.5
24週時	1,047	179.0±76.1	-57.4±112.8 ¹⁾	203	141.1±76.2	20.1±101.0
最終時	1,335	180.1±77.7	-59.3±113.4 ¹⁾			

*平均値±標準偏差；1) p<0.001（一標本Wilcoxon検定）

表3 有効性に影響を与えると考えられる要因

入院・外来	糖尿病罹病期間（年）	既往歴	前治療薬の有無、前治療内容
年齢	インスリン治療歴	合併症、内容	ヒューマログ注射剤形
性別	インスリン治療期間（年）	併用薬の有無、種類	インスリン投与回数
調査開始時BMI		糖尿病病型	

2-1-5. 特別な背景を有する患者

申請者は、特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）について、特定使用成績調査から該当する症例を抽出し、安全性及び有効性の検討を行った。HbA_{1c}値の推移を表4に示した。なお、妊産婦については全ての調査で収集された症例について「4. 妊産婦」の項にて詳述する。

表4 特別な背景を有する患者におけるHbA_{1c}値の推移

測定時期	小児（18歳未満）			高齢者（65歳以上）		
	例数	HbA _{1c} 値（%）*	開始時からの変化量	例数	HbA _{1c} 値（%）*	開始時からの変化量
開始時	86	9.07±2.31		680	8.30±1.72	
12週時	81	7.90±2.06	-1.20±2.68 ³⁾	638	7.51±1.26	-0.77±1.52 ³⁾
24週時	77	8.02±1.99	-1.08±2.69 ²⁾	597	7.43±1.29	-0.84±1.54 ³⁾
最終時	86	7.96±1.97	-1.10±2.65 ²⁾	680	7.48±1.33	-0.82±1.59 ³⁾
測定時期	腎機能障害を有する患者			肝機能障害を有する患者		
	例数	HbA _{1c} 値（%）*	開始時からの変化量	例数	HbA _{1c} 値（%）*	開始時からの変化量
開始時	615	8.52±1.90		221	8.83±2.09	
12週時	571	7.77±1.52	-0.68±1.62 ³⁾	200	7.65±1.63	-1.09±1.90 ³⁾
24週時	531	7.83±1.62	-0.67±1.67 ³⁾	188	7.78±1.71	-0.97±1.68 ³⁾
最終時	615	7.85±1.63	-0.67±1.70 ³⁾	221	7.78±1.73	-1.06±1.95 ³⁾

*平均値±標準偏差；1) p≤0.05、2) p≤0.01、3) p≤0.001（一標本Wilcoxon検定）

- **小児（18歳未満）**：小児の副作用発現症例率は「低血糖症」が42.3%（44/104例）、「低血糖症」以外の副作用が1.9%（2/104例）であり、「低血糖症」は成人（18歳以上）の発現症例率22.9%（670/2,922例）より高かった。小児の年齢層別の副作用発現症例率に大きな違いはなかった。小児において「低血糖症」の発現症例率が高かった理由は、「2-1-2. 重点調査

項目」の項で記載したように、小児では1型糖尿病の占める比率が高いことが一因であると申請者は考察した。

- **高齢者（65歳以上）**：高齢者の副作用発現症例率は「低血糖症」が21.7%（186/859例）、「低血糖症」以外の副作用が3.4%（29/859例）であった。
- **腎機能障害を有する患者**：「有」の副作用発現症例率は「低血糖症」が21.9%（166/757例）、「低血糖症」以外の副作用が4.1%（31/757例）であった。
- **肝機能障害を有する患者**：「有」の副作用発現症例率は「低血糖症」が18.8%（55/292例）、「低血糖症」以外の副作用が5.8%（17/292例）であった。

2-2. 特定使用成績調査（ヒューマログミックス注・N注）－抗体調査－

2-2-1. 安全性

調査票を収集した328例中計8例（調査対象薬剤が1回も投与されなかった症例3例、初回処方後来院せず中止の症例5例）を除外し、320例が安全性解析対象症例とされた。

副作用発現症例率は18.8%（60/320例）であり、発現した主な副作用は「低血糖症」17.8%（57/320例）であった。また、製剤の種類による副作用の発現症例率に違いは認められなかった。承認時までの臨床試験における副作用発現症例率は、ヒューマログミックス25注及び同50注が10.2%（23/226例、「低血糖症」は除く）、「低血糖症」が75.7%（171/226例）であった。本剤の承認時までの成績は、低血糖症については有害事象として評価しており、本調査に比べ観察期間（承認申請までのデータ：48週間、試験期間延長データ：最長156週間）が長いことから、比較することはできなかった。

なお、甲状腺機能障害を有する症例は9例収集され、3例に「低血糖症」が発現した。高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者の副作用発現症例率及び副作用の種類はヒューマログ注の特定使用成績調査と同様であった。小児（18歳未満）は安全性解析対象症例として1例収集されたが、副作用の発現はなかった。

2-2-2. 抗体産生状況

申請者が抗体調査を実施した安全性解析対象症例は313例であり、ヒューマログ注の特定使用成績調査と同一の方法にて検討した。インスリン抗体、インスリンリスプロ抗体、インスリン-インスリンリスプロ交差抗体のいずれにおいても抗体価に有意な変化を認めなかった。

個別の患者について、「交差抗体の開始時からの変化量」と「全インスリン1日投与量の変化量」を比較したところ、両者の間に有意な相関関係は認められなかった。

2-2-3. 有効性

安全性解析対象症例320例中計25例（投与開始時又は投与開始後のHbA_{1c}値が欠損の症例）を除外し、295例が有効性解析対象症例とされた。有効性の評価は、HbA_{1c}値を指標として行われた。いずれの時点においても有意なHbA_{1c}値の低下が認められた（表5）。また、いずれの製剤においても、開始時からのHbA_{1c}値の変化量は、経時的に有意な低下を示した。

表5 HbA_{1c}値の推移

測定時期	特定使用成績調査 (ミックス25注、ミックス50注、N注)		
	例数	HbA _{1c} 値 (%) *	開始時からの変化量
開始時	295	8.49±1.92	
12週時	255	7.73±1.35	-0.81±1.88 ¹⁾
24週時	258	7.66±1.29	-0.78±1.91 ¹⁾
最終時	295	7.70±1.38	-0.79±1.93 ¹⁾

*平均値±標準偏差； 1)p<0.001（一標本Wilcoxon検定）

2-3. 特定使用成績調査（ヒューマログミックス注・N注）

－特別な背景を有する患者に対する調査－

腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、胃排出遅延を有する自律神経障害患者は、それぞれの病態から血糖コントロールに影響し、低血糖或いは高血糖を呈しやすいと考えられるため、本剤の承認審査時の審査側からの指示に基づき、申請者は本調査を実施した。併

せて、甲状腺機能障害を有する患者についても、収集した症例から該当症例を抽出して検討するよう審査側からの指示に基づき、申請者は検討した。

2-3-1. 安全性

調査票を収集した703例中計4例（調査対象薬剤が1回も投与されなかった症例2例、初回処方後来院せず中止の症例2例）を除外し、699例が安全性解析対象症例とされた。安全性解析対象症例全体の副作用発現症例率は14.3%（100/699例）であり、発現した主な副作用は「低血糖症」14.0%（98/699例）であった。

患者集団毎の副作用発現症例率は、腎機能障害群で14.3%（64/446例）、肝機能障害群で16.0%（46/287例）、胃排出遅延を有する自律神経障害群で10.5%（10/95例）であり、いずれの患者群においても、発現した主な副作用は「低血糖症」であり、発現症例率はそれぞれ14.3%（64/446例）、15.3%（44/287例）、10.5%（10/95例）であった。また、製剤の種類による副作用の発現症例率に違いは認められなかった。甲状腺機能障害を有する症例は20例収集され、3例（15.0%）に「低血糖症」の副作用が発現した。小児（18歳未満）は安全性解析対象症例として2例収集されたが、副作用の発現はなかった。高齢者（65歳以上）は安全性解析対象症例として311例収集され、副作用の発現症例率は「低血糖症」が16.4%（51/311例）、「低血糖症」以外の副作用が1.3%（4/311例）であった。

2-3-2. 有効性

安全性解析対象症例699例中計72例（投与開始時又は投与開始後のHbA_{1c}値が欠損の症例）を除外し、627例が有効性解析対象症例とされた。有効性の評価は、HbA_{1c}値を指標として行われた。全体のHbA_{1c}値はいずれの時点においても有意な低下が認められた（表6）。また、各患者集団及び各製剤においても、各時点における開始時からのHbA_{1c}値の変化量の平均値は低下を示したが、ヒューマログN注（有効性解析対象症例26例）のみ有意な低下が認められなかった。

表6 HbA_{1c}値の推移

測定時期	全体			胃排出遅延を有する自律神経障害患者		
	例数**	HbA _{1c} 値 (%) *	開始時からの変化量	例数	HbA _{1c} 値 (%) *	開始時からの変化量
開始時	627	8.43±1.84		87	8.24±1.79	
12週時	582	7.68±1.41	-0.75±1.59 ¹⁾	79	7.64±1.38	-0.64±1.68 ²⁾
24週時	522	7.59±1.43	-0.85±1.66 ¹⁾	72	7.62±1.37	-0.70±1.65 ²⁾
36週時	476	7.60±1.44	-0.83±1.72 ¹⁾	68	7.54±1.19	-0.76±1.76 ²⁾
最終時	627	7.59±1.47	-0.84±1.72 ¹⁾	87	7.59±1.26	-0.65±1.65 ²⁾
測定時期	腎機能障害を有する患者			肝機能障害を有する患者		
	例数	HbA _{1c} 値 (%) *	開始時からの変化量	例数	HbA _{1c} 値 (%) *	開始時からの変化量
開始時	397	8.38±1.90		264	8.70±1.88	
12週時	368	7.67±1.38	-0.73±1.60 ¹⁾	246	7.76±1.45	-0.91±1.67 ¹⁾
24週時	335	7.59±1.43	-0.81±1.67 ¹⁾	209	7.64±1.44	-1.05±1.81 ¹⁾
36週時	306	7.58±1.43	-0.82±1.72 ¹⁾	199	7.66±1.51	-0.98±1.93 ¹⁾
最終時	397	7.58±1.49	-0.80±1.73 ¹⁾	264	7.66±1.53	-1.04±1.87 ¹⁾

*平均値±標準偏差、**症例の重複あり；1) p<0.001（一標本Wilcoxon検定）

3. 使用成績調査の概要（ヒューマログN注）

3-1. 安全性

調査票を収集した383例中1例（初回処方後来院せず中止の症例）を除外して382例を安全性解析対象症例とした。副作用発現症例率は10.7%（41/382例）であり、発現した副作用は全て「低血糖症」（うち、重症低血糖1例）であった。

ヒューマログN注については、国内では糖尿病患者を対象とした臨床試験を申請者は実施しておらず、国内第I相試験及び外国の臨床試験成績をもって承認された。国内第I相試験において22例中2例（9.1%）に副作用が認められ、何れも低血糖症とその関連症状であり、本調査結果と大きな違いはなかった。また外国の臨床試験では、安全性解析対象症例86例中73例（84.9%）に有害事象が報告された。主な事象は低血糖症（65例：75.6%）、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。外国の臨床試験は、観察期間が本調査よりも長く（12カ月間）、治療レジメン等の条

件が異なること、及び有害事象として集計されていることから、本調査の結果を比較することはできなかった。

3-2. 有効性

安全性解析対象症例382例中計59例（投与開始時又は投与開始後のHbA_{1c}値が欠損の症例）を除外し、323例が有効性解析対象症例とされた。有効性の評価は、HbA_{1c}値を指標として行った。いずれの時点においても有意なHbA_{1c}値の低下が認められた（表7）。

表7 HbA_{1c}値の推移

測定時期	特定使用成績調査		
	例数	HbA _{1c} 値 (%) *	開始時からの変化量
開始時	323	8.38±1.98	
12週時	289	7.48±1.40	-0.88±1.77 ¹⁾
24週時	255	7.35±1.38	-0.95±1.78 ¹⁾
最終時	323	7.39±1.41	-0.99±1.92 ¹⁾

*平均値±標準偏差；1) p<0.001（一標本Wilcoxon検定）

4. 妊産婦

再審査期間中に本剤投与中に妊娠、或いは妊婦へ本剤投与が開始された症例は25例（ヒューマログ注特定使用成績調査：22例、ヒューマログミックス注・N注特定使用成績調査〔抗体調査〕：1例、ヒューマログN注使用成績調査：2例）あり、うち13例（52.0%）に妊娠中に妊婦に副作用が認められた。副作用は全て非重篤であり、主な副作用は、「低血糖症」10件、「高血糖」2件であった。出生児への影響については、25例何れも転帰が判明する前にプロスペクティブに追跡された症例であり、その状況は以下の通りであった。

- ① 出産まで確認された症例：15例
- ② 中絶手術が施された症例：2例
- ③ 追跡調査への協力が得られなかった症例：8例

出生児への影響が懸念される器官形成期に本剤が投与されていた症例は5例あった。出生が確認された5例中4例は異常が認められなかったが、1例には軽微な「新生児低血糖」が認められた。また、1例は新生児に関する情報が確認できず、②の2例は人工中絶手術施行のため追跡不能であった。器官形成期以降に投与が開始された10例中1例の新生児に「常染色体異常」が認められた。「常染色体異常」は親の配偶子形成期に起るものであること、また、本剤は器官形成期以降に投与されていたことから、本剤との因果関係はないと申請者は考察した。1例に「低出生体重児」が認められたが、他の9例については新生児への影響はなかった。

再審査期間中に自発報告を含めて本剤投与中に妊娠或いは出産した症例について125例の情報を申請者は入手した。37例は妊娠の転帰が判明する前に企業に報告され、34例は妊娠転帰について確認できたプロスペクティブな症例であったが、3例については妊娠転帰を確認できなかった。プロスペクティブな症例における奇形発現率は、生児出生30例中2例（6.7%）であった。このうち1例は上記の「常染色体異常」の症例であり、本剤との関連性はないと申請者は考察している。他の1例は自発報告であり、新生児に「尿道下裂」、「脳一部低形成」が認められた。「脳一部低形成」は発達には問題ないとされ、「尿道下裂」は2歳頃に泌尿器科にて手術を行う予定である。当該症例の母親の本剤投与開始は妊娠8～9週目であり、妊娠期間中も本剤を継続していたことから、本剤の関与を完全に否定することはできないが、原疾患及び妊娠初期の血糖コントロール不良の影響も否定できないと申請者は考察した。

一般に、糖尿病合併妊娠では胎児の異常及び死亡率も高くなる（Drug Safety 1998; 18: 209-220）。最も一般的に報告されている合併症には、自然流産、死産、巨大児、新生児代謝異常、先天性奇形、子宮内発育遅延及び呼吸窮迫症候群などがある（Drug Safety 1998; 18: 209-220, TEM 1999; 10: 179-182）。1型又は2型糖尿病の母親から生れた新生児における先天性の大奇形の頻度は6～10%と報告されており（Drug Safety 1998; 18: 209-220）、今回の再審査期間中においてプロスペクティブに調査できた本剤投与後の妊娠症例30例中2例の大奇形発現（6.7%）は予測の範囲である。また、発現した奇形についても一般に報告されているものであり、特異的なものではないと申請者は考察した。

以上の使用成績調査及び特定使用成績調査の結果において、安全性及び有効性に特段の問題が認められなかったことから、申請者は新たな対応の必要はないと考察した。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の有効性及び安全性に関して特段の対応が必要な問題点はないと判断した。なお、重篤な副作用及び未知の副作用については次項において詳述する。

5. 副作用及び感染症

5-1. 重篤な副作用

申請者が再審査期間中に国内規制当局へ報告した「使用上の注意」から予測できない（以下、「未知の」という。）重篤な副作用は79例であった。3例以上収集された未知の重篤な副作用は、「抗インスリン抗体陽性」11例、「抗インスリン抗体増加」6例、「意識消失」、「嘔吐」、「死亡」が各3例であった。その他、「癌」関連の副作用が4例収集された。申請者は、報告例数の多かった、「抗インスリン抗体」に関する副作用及び「癌」に関連する副作用について検討した。

再審査期間中に、「未知・重篤」な副作用として「抗インスリン抗体陽性」11件、「抗インスリン抗体増加」6件、「薬物特異性抗体陽性」1件が報告された。いずれの症例も時間的経過から報告された事象と本剤との因果関係は否定できないと考えられた。しかし、本剤投与開始前にインスリン抗体価が測定されている症例はわずかであり、これら事象が本剤投与開始後に発現したものであるかを評価するための十分なデータが得られていないことから、因果関係を判定することは困難であると申請者は考察した。また、これまで得られている海外及び国内の臨床試験、国内製造販売後調査の成績から、本剤と抗インスリン抗体の増加及び総インスリン投与量の増大の間に明らかな相関は認められておらず、現時点では本剤の「使用上の注意」の改訂等の対応は不要と申請者は考察した。

再審査期間中に、「未知・重篤」な副作用として「膵癌第4期」、「骨髄増殖性疾患」、「肝の悪性新生物」、「転移性肺癌」各1例が報告された。「膵癌第4期」と「転移性肺癌」については、本剤投与中に癌が発生、進行、悪化したことから時間的関連性からは、本剤との因果関係は否定できない。しかしながら、本剤は*in vitro*及び*in vivo*の変異原性試験で変異原性は認められておらず、更にこれまで本剤が発癌や癌発生リスクを高めるという疫学的報告も知られていない。したがって、本剤が発癌や癌の進行に関与した可能性は低く、偶発的なものと申請者は考察した。「骨髄増殖性疾患」については、本疾患は白血球数の増加による臨床症状を伴わず、本剤投与中の血液検査にて偶然発見された。しかしながら、本剤投与開始前の血液検査データはなく、本剤投与開始前から慢性骨髄性増殖性疾患が発現していた可能性もあると申請者は考察した。「肝の悪性新生物」（肝細胞癌）については、慢性C型肝炎を合併しており、本剤の投与開始前より既に肝生検にて小葉のひずみを伴うbridging fibrosis (F3) と中等度活動性 (A2) が認められていたことから、肝細胞癌は患者の素因による可能性が高いと申請者は考察した。以上より、これら癌に関する副作用について、現時点では本剤の「使用上の注意」の改訂等の対応は不要と申請者は考察した。

既知・重篤な副作用のうち、報告例数が多かった副作用は、肝機能障害関連（「肝機能異常」16例、「肝障害」9例、「肝損傷」2例等）、過敏症関連（「薬物過敏症」8例、「アナフィラキシー反応」、「蕁麻疹」が各3例等）、高血糖関連（「高血糖」22例、「糖尿病性ケトアシドーシス」、「ケトアシドーシス」が各2例）、低血糖関連（「低血糖症」71例、「低血糖昏睡」15例等）であった。いずれの副作用も、現在の「使用上の注意」の記載から予測できる範囲と考えられ、新たな対応の必要はないと申請者は考察した。

重篤な副作用を発現して転帰死亡の症例は7例（「死亡」3例、「腎不全」、「膵癌第4期」、「心肺停止」、「低血糖症」が各1例）であった。「膵癌第4期」の症例については前述したとおりである。

5-2. 非重篤な副作用

申請者は、再審査期間中に未知の非重篤な副作用として34例を収集した。発現例数の多かった副作用は、「頭痛」5例であった。他に、重篤な「頭痛」が1例収集された。「頭痛」について

は、「低血糖」に伴う発現は既知と判断しており、これらの症例については「低血糖」に伴うものではない、「低血糖」時に発現していない、「低血糖」に伴うものかどうか不明の場合であり、申請者は未知とした。重篤な1症例は、本剤投与約1時間後に激しい頭痛が4～5時間続くとの薬剤師からの情報のみで、その後の詳細なデータは入手されていない。他の非重篤な症例についても詳細な情報は得られておらず、本剤との関連性が明らかではないため、現時点では特別な対応は必要ないと申請者は考察した。

5-3. 本剤投与による又は投与によると思われる感染症の有無

再審査期間中に、感染症症例の報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性に関して特段の対応が必要な問題点はないと判断した。

6. 相互作用

再審査期間中に相互作用が疑われた有害事象症例の収集は5例であったが、新たな対応が必要と考えられるものはなかった。

7. 重大な措置、海外からの情報

2009年5月時点の外国における承認状況は以下の通りである。バイアル、カートリッジ、インスリンペン型注入器と組み合わせたキット型の製剤があり、取り扱う剤形は国によって異なる。

ヒューマログ注（カート、キット、バイアル）	112カ国	ヒューマログ注（ミリオペン）	34カ国
ヒューマログミックス25注（カート、キット）	101カ国	ヒューマログミックス25注（ミリオペン）	34カ国
ヒューマログミックス50注（カート、キット）	83カ国	ヒューマログミックス50注（ミリオペン）	34カ国
ヒューマログN注（カート、キット）	36カ国	ヒューマログN注（ミリオペン）	30カ国

再審査期間中に国内における重大な措置について該当事項はなかった。海外からの情報として措置報告を行ったものは2報であり、その内訳は、米国における個人用インスリンペン型注入器の併用による感染リスクについての注意喚起が1報、本邦で流通していないロットの異物混入が1報であった。

本剤に関して「使用上の注意」の改訂等を含む安全対策が必要と判断される報告はなかった。

8. 研究報告

再審査期間中及び期間後再審査資料提出までに本剤としての有効性又は安全性に関する研究報告はなかった。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない）と判断した。