

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

超速効型インスリンアナログ注射液
インスリン アスパルト(遺伝子組換え)

フィアスプ®注フレックスタッチ®

フィアスプ®注ペンフィル®

フィアスプ®注100単位/mL

Fiasp® FlexTouch®

Fiasp® Penfill®

Fiasp® 100 U/mL

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意-医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	フィアスプ®注 フレックスタッチ® フィアスプ®注 ペンフィル® 1筒/カートリッジ(3mL)中 日局インスリン アスパルト(遺伝子組換え):300単位 ^{注)} フィアスプ®注 100単位/mL 1バイアル(10mL)中 日局インスリン アスパルト(遺伝子組換え):1000単位 ^{注)} 注) 1単位は6nmolに相当。本剤の単位はインスリン アスパルト単位であるが、インスリン アスパルト1単位は、インスリン ヒト(遺伝子組換え)の1国際単位と同等である。
一般名	和名: インスリン アスパルト(遺伝子組換え) (JAN) 洋名: Insulin Aspart (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: 2019年9月20日 薬価基準収載年月日: 2019年11月19日 販売開始年月日: 2020年2月7日
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元: ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室 Tel 0120-180363(フリーダイヤル) 医療関係者向けホームページ URL https://www.novonordisk.co.jp

本IFは2023年7月改訂の電子添文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。

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か審査・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

略語表	5
I. 概要に関する項目	6
1. 開発の経緯	6
2. 製品の治療学的特性	6
3. 製品の製剤学的特性	6
4. 適正使用に関して周知すべき特性	6
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	6
6. RMPの概要	7
II. 名称に関する項目	8
1. 販売名	8
2. 一般名	8
3. 構造式又は示性式	8
4. 分子式及び分子量	8
5. 化学名(命名法)又は本質	8
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	8
III. 有効成分に関する項目	9
1. 物理化学的性質	9
2. 有効成分の各種条件下における安定性	9
3. 有効成分の確認試験法、定量法	9
IV. 製剤に関する項目	10
1. 剤形	10
2. 製剤の組成	11
3. 添付溶解液の組成及び容量	11
4. 力価	11
5. 混入する可能性のある夾雑物	11
6. 製剤の各種条件下における安定性	12
7. 調製法及び溶解後の安定性	13
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	13
9. 溶出性	13
10. 容器・包装	13
11. 別途提供される資材類	14
12. その他	14
V. 治療に関する項目	15
1. 効能又は効果	15
2. 効能又は効果に関連する注意	15
3. 用法及び用量	15
4. 用法及び用量に関連する注意	16
5. 臨床成績	18
VI. 薬効薬理に関する項目	23
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	23
2. 薬理作用	23
VII. 薬物動態に関する項目	24
1. 血中濃度の推移	24
2. 薬物速度論的パラメータ	26
3. 母集団(ポピュレーション)解析	26
4. 吸収	26
5. 分布	27
6. 代謝	28
7. 排泄(ラット及びイヌ)	28
8. トランスポーターに関する情報	28
9. 透析等による除去率	28
10. 特定の背景を有する患者	28
11. その他	29
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	30
1. 警告内容とその理由	30
2. 禁忌内容とその理由	30
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	30
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	30
5. 重要な基本的注意とその理由	30
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	32
7. 相互作用	34
8. 副作用	41
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	46
10. 過量投与	46
11. 適用上の注意	46
12. その他の注意	49
IX. 非臨床試験に関する項目	50
1. 薬理試験	50
2. 毒性試験	51
X. 管理的事項に関する項目	53
1. 規制区分	53
2. 有効期間	53
3. 包装状態での貯法	53
4. 取扱い上の注意点	53
5. 患者向け資材	53
6. 同一成分・同効薬	53
7. 国際誕生年月日	53
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	54
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	54
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	54
11. 再審査期間	54
12. 投薬期間制限に関する情報	54
13. 各種コード	54
14. 保険給付上の注意	54
XI. 文献	55
1. 引用文献	55
2. その他の参考文献	56
XII. 参考資料	57
1. 主な外国での発売状況	57
2. 海外における臨床支援情報	61
XIII. 備考	66
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	66
2. その他の関連資料	66

略語表

略語	略語内容
ABS樹脂	アクリロニトリル、ブタジエン、スチレン共重合合成樹脂の総称
ACTH	副腎皮質刺激ホルモン
ATP	アデノシン三リン酸
AUC	血中濃度－時間曲線下面積
CCDS	企業中核データシート
CL	クリアランス
C _{max}	最高血中濃度
CSII	持続皮下インスリン注入
CYP	シトクロムP450
DPP-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
EU	欧州連合
GIR	グルコース注入速度
GLP-1	グルカゴン様ペプチド-1
HbA1c	ヘモグロビンA1c
ISPAD	国際小児思春期糖尿病学会
JAN	日本医薬品一般的名称
JIS	日本産業規格
MAO	モノアミン酸化酵素
MedDRA	ICH国際医薬用語集
OGTT	経口ブドウ糖負荷試験
Ph. Eur	欧州薬局方
PK	薬物動態
RMP	医薬品リスク管理計画
SGLT	ナトリウム・グルコース共輸送担体
ST合剤	スルファメキサゾールとトリメプリの配合剤
SU	スルホニルウレア剤
t _{1/2}	消失半減期
USP	米国薬局方

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

フィアスプ注(以下、本剤)は、既存の超速効型インスリン製剤による治療よりもさらに生理的な食事時のインスリン分泌パターンに近づくようにデンマークのノボ・ノルディスクA/S社が開発した製剤である。

本剤の有効成分は既承認のノボラピッド注と同一の、デンマークのノボ・ノルディスクA/S社が開発したヒトインスリンのB鎖28位のプロリン残基をアスパラギン酸に置換したインスリン アスパルト(遺伝組換え)であるが、血糖降下作用がより速く発現するよう処方を変更している。本剤の添加剤として配合したニコチン酸アミドは、インスリン アスパルトの初期の吸収が速くなることに寄与し、これにより食後血糖値の上昇を効果的に抑制し、食後血糖コントロールの改善をもたらす。本剤は、この作用特性により、食後開始後に投与しても良好な血糖コントロールが得られることが期待された。また、小児糖尿病患者を対象とした検証的試験も行い、小児における用法及び用量も設定することを考えた。バイアル製剤については、既承認の速効型/超速効型インスリン製剤と同様に、ポータブルインスリン用輸液ポンプを用いた投与や静脈内注射を行うことができるよう臨床的評価を行った。

海外では、EU及び米国において、2017年1月及び2017年9月に承認を取得し、それぞれ2017年2月及び2018年1月に発売が開始されている。

日本では、臨床試験成績に基づき、2019年9月20日に「インスリン療法が適応となる糖尿病」を効能・効果として承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- フィアスプ注は、皮下投与後速やかに吸収され、作用発現時間がノボラピッド注より速い。この薬物動態/薬理学的作用特性より食後血糖値の上昇を抑制し、血糖コントロールを改善する。(「VI. 薬効薬理に関する項目」及び「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照)
- フィアスプ注は、作用発現時間が速いことからBasal-Bolus療法を実施している患者に食事開始時(食事開始前の2分以内)に投与する製剤である。(「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績」の項参照)
- フィアスプ注は、患者の生活習慣や状態により必要な場合は食事開始後投与(食事開始から20分以内)を選択することができる製剤である。(「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績」の項参照)
- フィアスプ注は、小児においても必要な場合は食事開始後投与(食事開始から20分以内)が選択できる。(「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績」の項参照)
- フィアスプ注 100単位/mL(バイアル製剤)は、ポータブルインスリン用輸液ポンプを用いた投与や静脈内注射を行うことができる。(「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

- フィアスプ注は、ニコチン酸アミドを添加剤として加えることにより、皮下投与後初期のインスリン アスパルトの吸収が速くなり、ノボラピッド注よりインスリン作用が速く発現する。(「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

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	タイトル、参照先
RMP	有	「I.6. RMPの概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料 ・フィアスプ®の投与のタイミングにおける適正使用のお願い ・患者向け資料 ・フィアスプ®を使用する患者さんへ-注射のタイミングについての注意-
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	有	「X. 管理的事項に関する項目 14.保険給付上の注意」の項参照

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
低血糖	投与過誤	該当なし
全身性アレルギー反応		
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
製造販売後データベース調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け適正使用資材(フィアスプ®の投与のタイミングにおける適正使用のお願い)の作成と提供
患者向け適正使用資材(フィアスプ®を使用する患者さんへ-注射のタイミングについての注意-)の作成と提供

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すること。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

フィアスプ®注 フレックスタッチ®
フィアスプ®注 ペンフィル®
フィアスプ®注 100 単位/mL

(2) 洋名

Fiasp® Injection FlexTouch®
Fiasp® Injection Penfill®
Fiasp® Injection 100U/mL

(3) 名称の由来

Faster insulin aspart

インスリン アスパルト(遺伝子組換え)を有効成分とする既承認の製剤(ノボラピッド®注)より、作用発現が速いことに由来する。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

インスリン アスパルト(遺伝子組換え) (JAN)

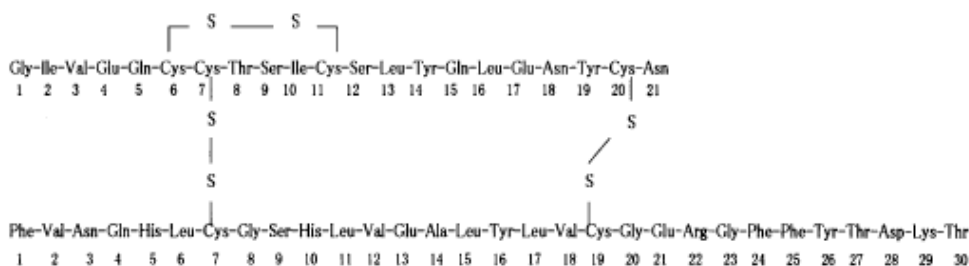
(2) 洋名(命名法)

Insulin Aspart (Genetical Recombination) (JAN)

(3) システム

該当しない

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{256}H_{381}N_{65}O_{79}S_6$

分子量 : 5825.54

5. 化学名(命名法)又は本質

本質: ヒトインスリン誘導体の前駆体の化学合成遺伝子の発現によって組換え体中で産生されるヒトインスリン誘導体の前駆体から得られるB鎖28位のプロリン残基をアスパラギン酸に置換したヒトインスリン誘導体で、51個のアミノ酸残基($C_{256}H_{381}N_{65}O_{79}S_6$;分子量:5825.54)からなるポリペプチド

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号 : NN1218

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である

(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

該当資料なし

(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:約 5.1

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
長期保存試験	-18℃±2℃、 成り行き湿度	60 箇月	高密度 ポリエチレン容器	純度試験(類縁物質) 純度試験(高分子タン パク質) 乾燥減量 含量(定量法)	評価基準内
加速試験	5℃±3℃、 成り行き湿度	12 箇月	高密度 ポリエチレン容器	純度試験(類縁物質) 純度試験(高分子タン パク質) 乾燥減量 含量(定量法)	高分子タンパク質がわ ずかに増加した。

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 アスパルト(遺伝子組換え)」の確認試験法による。

<測定項目>

溶出するピークの保持時間の比較

<試験条件>

液体クロマトグラフィー、試験条件は日局「インスリン アスパルト(遺伝子組換え)」の確認試験による。

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長:214nm)

カラム : 内径 4.6mm、長さ 10cm のステンレス管に 5 μm 以下の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度 : 40℃付近の一定温度

移動相 A : 水/硫酸アンモニウム緩衝液/液体クロマトグラフィー用アセトニトリル混液(7:2:1)

移動相 B : 水/液体クロマトグラフィー用アセトニトリル混液/硫酸アンモニウム緩衝液混液(2:2:1)

移動相の送液 : 移動相 A 及び移動相 B 混合比を変えて濃度勾配制御する。

流量 : 毎分 1mL

定量法

日局「インスリン アスパルト(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

〈フィアスプ注 フレックスタッチ〉

予め専用医薬品を封入したカートリッジと医薬品ペン型注入器(容量調整機能付き、販売名フレックスタッチ、一般的名称:インスリンペン型注入器、製造販売業者:ノボ ノルディスク ファーマ株式会社、承認番号22400BZX0035900、承認日平成24年9月28日)を組み合わせたコンビネーション製品である。

注射剤の区分: 溶液

(2) 製剤の外観及び性状

外観

〈フィアスプ注 フレックスタッチ〉



〈フィアスプ注 ペンフィル〉



〈フィアスプ注 100単位/mL〉



性状

無色澄明の液である

識別

〈フィアスプ注 フレックスタッチ〉

注入ボタンの色: コーラルレッド

〈フィアスプ注 ペンフィル〉

カラー帯の色: コーラルレッド、イエロー

〈フィアスプ注 100単位/mL〉

キャップの色: コーラルレッド

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH	7.1
浸透圧比 ^{注)}	約1

^{注)} 生理食塩液に対する比

(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

フィアスプ注 フレックスタッチ：1筒(3mL)中

フィアスプ注 ペンフィル：1カートリッジ(3mL)中

有効成分	日局インスリン アスパルト(遺伝子組換え) ^{注)}	300 単位
添加剤	フェノール	4.5mg
	m-クレゾール	5.16mg
	濃グリセリン	9.9mg
	酢酸亜鉛(亜鉛含量として)	58.8µg
	リン酸水素二ナトリウム二水和物	1.59mg
	L-アルギニン塩酸塩(L-アルギニン含量として)	10.44mg
	ニコチン酸アミド	62.28mg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量

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

フィアスプ注 100単位/mL：1バイアル(10mL)中

有効成分	日局インスリン アスパルト(遺伝子組換え) ^{注)}	1000 単位
添加剤	フェノール	15mg
	m-クレゾール	17.2mg
	濃グリセリン	33mg
	酢酸亜鉛(亜鉛含量として)	196µg
	リン酸水素二ナトリウム二水和物	5.3mg
	L-アルギニン塩酸塩(L-アルギニン含量として)	34.8mg
	ニコチン酸アミド	207.6mg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量

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

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

インスリン アスパルト関連不純物

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
長期保存試験	5±3℃ 遮光	30 ヶ月	密封容器	性状 pH 純度試験(類縁物質) 純度試験(高分子タンパク質) 亜鉛含量 フェノール m-クレゾール ニコチン酸アミド含量(定量法) 凝固点降下 防腐剤の有効性	類縁物質の増加傾向が認められたが、その他の品質特性に明確な変化は認められず、いずれも評価基準内であった。
加速試験	25±2℃ 遮光	6 ヶ月	密封容器	性状 pH 純度試験(類縁物質) 純度試験(高分子タンパク質) 亜鉛含量 フェノール m-クレゾール ニコチン酸アミド含量(定量法)	類縁物質等の増加傾向が認められたが、その他の品質特性に明確な変化は認められず、いずれも評価基準内であった。
光安定性試験	光安定性試験ガイドラインに準じて実施(総照度 143 万 lx・h 及び近紫外放射エネルギー 585W・h/m ²)		密封容器	性状 pH 純度試験(類縁物質) 純度試験(高分子タンパク質) フェノール m-クレゾール ニコチン酸アミド含量(定量法)	バイアル又はカートリッジのみで保存した場合は光に不安定であったが、バイアル又はカートリッジを紙箱に入れた場合、及びカートリッジを専用ペン型注入器に組み込んだ場合は曝光から保護された。

使用時の安定性

使用時を想定し、以下の条件において、一定時間毎にカートリッジの反転及びゴム栓の針刺しを行い、試験を実施した。また、USP及びPh.Eur.に従って、防腐剤の目標濃度及び有効期間における防腐剤の規格下限での微生物に対する保存効力について、防腐剤の有効性試験を実施した。

保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
30±2℃ 遮光	28 日	密封容器	性状 pH 純度試験(類縁物質) 純度試験(高分子タンパク質) 亜鉛含量 フェノール m-クレゾール ニコチン酸アミド含量(定量法)	全ての結果が使用時の安定性試験の評価基準に適合した。
			防腐剤の有効性	適合

<フィアスプ注 フレックスタッチ>

<フィアスプ注 100単位/mL>

保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
5±3℃及び 30±2℃ 遮光 (一定時間毎に 上記温度で保 存した)	28日	密封容器	性状 pH 純度試験(類縁物質) 純度試験(高分子タン パク質) 亜鉛含量 フェノール m-クレゾール ニコチン酸アミド 含量(定量法)	全ての結果が使用時の安定性試験 の評価基準に適合した。
			防腐剤の有効性	適合

※<フィアスプ注 ペンフィル>では当該条件での試験を実施していない。

<フィアスプ注 100単位/mL>

ポータブルインスリン用輸液ポンプの使用時を想定し、本剤を30±2℃で22日保存した後、ポンプリザーバーに移し替え、37±2℃動作(30±3osc/分、24時間/日、振幅 2±0.5cm)の条件下で、安定性試験を実施した。

保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
30±2℃	22日	バイアル	性状 pH 純度試験(類縁物質)	全ての結果が使用時の安定性試験の 評価基準に適合した。
↓	↓	↓	純度試験(高分子タン パク質) フェノール m-クレゾール 含量(定量法)	
37±2℃ 動作(30±3osc [§] /分、24時間/ 日、振幅 2± 0.5cm)	6日	ポンプリザ ーバー		

[§]osc: oscillation

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)

該当しない

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

<フィアスプ注 フレックスタッチ>

1筒3mL(100単位/mL):2本、取扱説明書を同梱

<フィアスプ注 ペンフィル>

1カートリッジ3mL(100単位/mL):2本

<フィアスプ注 100単位/mL>

1バイアル10mL(100単位/mL):1本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ファイアスプ注 フレックスタッチ

本体	カートリッジ	ガラス
	ゴム栓	ハロブチルゴム、ポリイソブレンゴム
	プランジャー(ゴムピストン)	ハロブチルゴム
	注入器部分	ポリプロピレン、ポリオキシメチレン、ポリカーボネート、ABS 樹脂

ファイアスプ注 ペンフィル

3mL カートリッジ	カートリッジ	ガラス
	ゴム栓	ハロブチルゴム、ポリイソブレンゴム
	プランジャー(ゴムピストン)	ハロブチルゴム

ファイアスプ注 100単位/mL

10mL バイアル	バイアル	ガラス
	ゴム栓	ハロブチルゴム、ポリイソブレンゴム

1 1. 別途提供される資材類

なし

1 2. その他

特になし

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。

(解説)

2型糖尿病患者においては、食事療法、運動療法が治療の基本であり、糖尿病用薬共通の注意事項として注意喚起している。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

製剤	用法・用量
フィアスプ®注 フレックスタッチ® フィアスプ®注 ペンフィル®	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、初期は1回2～20単位を毎食事開始時に皮下投与するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。投与量は、患者の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。 通常、小児では、毎食事開始時に皮下投与するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。投与量は、患者の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0.5～1.5単位/kgである。
フィアスプ®注 100単位/mL	通常、成人では、初期は1回2～20単位を毎食事開始時に皮下投与するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。また、持続型インスリン製剤と併用することがある。投与量は、患者の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。 通常、小児では、毎食事開始時に皮下投与するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。また、持続型インスリン製剤と併用することがある。投与量は、患者の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0.5～1.5単位/kgである。 必要に応じポータブルインスリン用輸液ポンプを用いて投与する。また、必要に応じ静脈内注射を行う。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

用法の設定根拠

成人及び小児1型糖尿病患者を対象とした国際共同第III相臨床試験(4131試験、4101試験)^{1,2}の結果から、本剤の用法を設定した。これらの試験では、本剤の食前投与群及び食後投与群を設定し、Basal-Bolus療法における本剤の効果及び安全性をノボラピッド注食前投与群と比較検討した。その結果、いずれの試験においても、ベースラインから投与26週時までのHbA1c変化量について、本剤食前投与群及び本剤食後投与群のノボラピッド注食前投与群に対する非劣性が示され、低血糖の発現状況も本剤食前投与群及び本剤食後投与群とノボラピッド注食前投与群との間で臨床的に問題となるような違いは認められなかった。ベースラインから投与26週時までのHbA1c変化量は、いずれの試験においても本剤食前投与群は、本剤食後投与群と比較すると良好な結果であった。しかしながら、本剤の食後投与は、全般的な有効性に影響を与えることなく、かつ低血糖の発現リスクを高めることはなかったことから、本剤の用法は、通常は「食事開始時(食事開始前の2分以内)の投与」とし、「必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる」と設定した。

バイアル製剤におけるCSII療法及び静脈内投与の設定根拠

CSII療法を実施する糖尿病患者は、日本人及び非日本人に関わらず同様の病態を呈していると考えられる。また、インスリン投与量は、血糖値や低血糖の発現状況に応じて調節を行う。これらのことは食習慣等の違い等の日本人と非日本人の間に存在する外因性要因よりも考慮すべき点であると考えられることから、海外で実施した臨床試験(3854試験)³の結果に基づ

き、バイアル製剤の用法にCSII療法の用法を設定した。この試験では、成人1型糖尿病患者において、HbA1cのベースラインから無作為割り付け後16週までの変化量については、本剤のノボラピッド注に対する非劣性が検証された。また、有害事象及びその他の安全性評価項目に、群間で明らかな違いは認められなかった。したがって、バイアル製剤には、インスリンポンプを用いたCSII療法の用法を設定した。

静脈内投与は、ノボラピッド注のバイアル製剤の用法として承認されている。本剤は、皮下投与した際にノボラピッド注よりも血糖降下作用が速く発現する特長を有するが、静脈内投与した場合の作用発現プロファイルはノボラピッド注と変わらないと考えられる。したがって、本剤も静脈内注射を行うことは可能である。

成人における用量の設定根拠

国際共同第III相臨床試験(4131試験)¹の結果において、ノボラピッド注と同量で本剤に切り替えた際の切替え前後のBolusインスリン投与量は本剤群とノボラピッド群で同程度であり、切替え後の低血糖の発現状況は、導入期からノボラピッドを継続投与したノボラピッド群と比較して多い傾向は認められなかった。また、投与26週時の1日総インスリン投与量も本剤群とノボラピッド群で違いはなかった。以上のことから、本剤の成人における用量はノボラピッド注と同様に設定した。

小児における用量の設定根拠

小児の用量は、国際小児思春期糖尿病学会(ISPAD)ガイドライン⁶、日本糖尿病学会のガイダンス⁷を含む治療ガイドライン及び小児1型糖尿病患者を対象とした国際共同第III相臨床試験(4101試験)²の結果を踏まえ、Basalインスリン製剤の投与量を含めた維持用量を1日あたり0.5~1.5単位/kgと設定した。初期用量は、ISPADや本邦のガイドラインにおいて明記されておらず、小児に対するインスリン投与量は、年齢、糖尿病罹病期間、思春期の段階、体重、食事、身体活動及び血糖コントロール等を考慮して決定されることから、既承認のインスリン製剤のうち小児の用法・用量が設定されているトレスーバ注と同様に、用法・用量に初期用量を設定しないこととした。

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 本剤は、ノボラピッド注より作用発現が速いため、食事開始時(食事開始前の2分以内)に投与すること。また、食事開始後の投与の場合は、食事開始から20分以内に投与すること。なお、食事開始後の投与については、血糖コントロールや低血糖の発現に関する臨床試験成績を踏まえた上で、患者の状況に応じて判断すること。[16.1、16.8.1、17.1.1、17.1.2参照]

(解説)

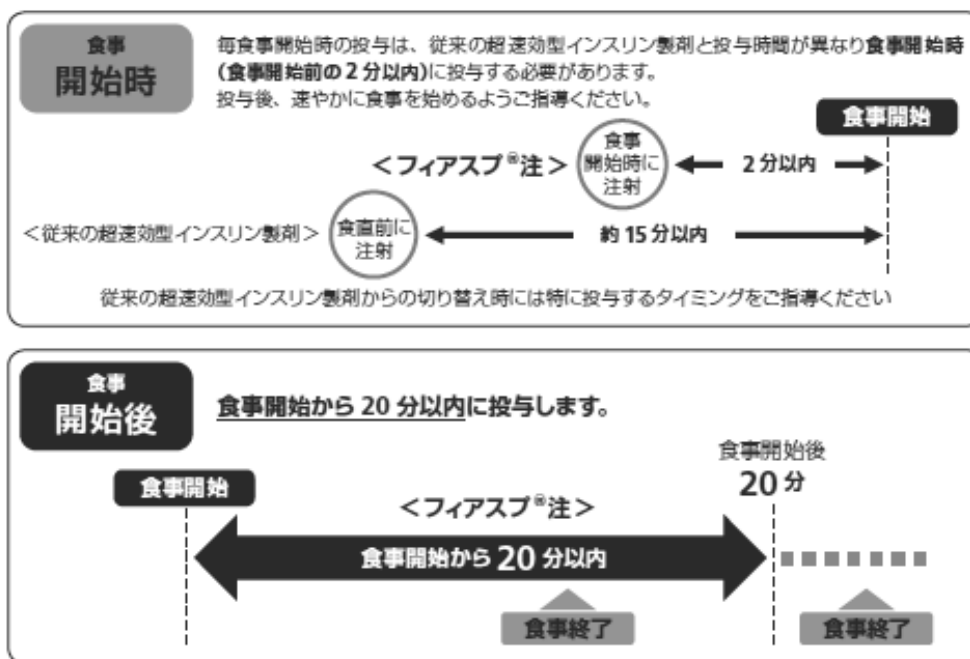
Basal-Bolus療法によるインスリン治療は複雑であり、個々の患者の疾患及びライフスタイルの多様性に適応するよう、個別の対応を継続的に行い、日々の生活習慣にあわせてインスリン投与量を調整する必要がある。また、生活サイクルに大きな変化がある際や、食事の摂取量が予測できない場合等に、Bolusインスリンの食後の投与が適している状況も存在する。

本剤の投与タイミングは、薬物動態及び薬力学的作用を検討した国内第I相試験(3918試験)⁴と成人及び小児患者を対象とした国際共同第III相試験(4131試験、4101試験)^{1,2}の成績に基づき設定した(各試験の成績は、「5. 臨床成績」の項参照)。4131試験及び4101試験の結果、ベースラインから投与26週時までのHbA1c変化量について、本剤食前投与群及び本剤食後投与群のノボラピッド食前投与群に対する非劣性が示され、本剤の全般的な血糖コントロールに対する有効性が示された。しかし、本剤食前投与群の血糖コントロールは本剤食後投与群に比べて良好であったことから、本剤の用法として推奨する投与タイミングは食事開始時(食事開始前の2分以内)とし、必要な場合は食事開始後(食事開始から20分以内)に投与とすることとした。

本剤は、従来の超速効型インスリンより速く効き目があらわれるので、低血糖を回避するため、投与するタイミングに注意が必要である。また、食事開始後の投与については、血糖コントロールや低血糖の発現に関する臨床試験成績を踏まえた上で、患者の状況(生活習慣、食事の種類など)に応じて判断する必要がある。

なお、小児患者へ夕食開始後に投与する場合は、夜間低血糖の発現に注意するように指導すること。

本剤の投与のタイミングについては、以下のイラスト⁵を参考に検討し、患者へ指導すること。



7. 用法及び用量に関連する注意

7.2 他の追加インスリン製剤から本剤へ切り替える場合、前治療で使用していた製剤と同じ単位数を目安として投与を開始し、本剤への切替え時及びその後の数週間は血糖コントロールのモニタリングを十分に行うこと。

（解説）

インスリン製剤には、濃度、効果発現時間や持続時間の異なるいろいろな種類のものがあり、製剤の変更により用量を調節する必要が生じることがある。製剤の切り替え当初は注意深く観察を行うこと。

■ ノボラピッド注からの切り替えに関する検討

成人1型糖尿病患者を対象とした国際共同第III相試験(4131試験)¹では、無作為割り付け直後にノボラピッド注群はノボラピッド注の投与を継続、本剤の食前投与群及び食後投与群はノボラピッド注から本剤に同単位で切り替えられた。また、治験薬の投与開始前に基礎インスリンの投与量を調整する8週間のrun-in期間終了時と無作為割り付け4週後の平均投与量の違いは、本剤の食前投与群及び食後投与群のいずれにおいても約2単位であり、1対1での用量切り替え（同単位数での切り替え）から大きく外れることはなかった。

切替前後におけるBolusインスリン投与量(単位/日)

投与群	全集団		
	本剤食前投与群	本剤食後投与群	ノボラピッド注群
投与前1週時	26.0±15.6 (315例)	25.9±14.6 (310例)	27.1±15.2 (316例)
ベースライン時	25.5±15.4 (339例)	25.4±14.3 (336例)	26.6±14.8 (335例)
投与後1週時	26.6±15.9 (313例)	25.9±14.3 (311例)	27.0±15.4 (324例)
投与後2週時	26.9±16.8 (313例)	26.4±14.5 (311例)	27.5±15.6 (316例)
投与後3週時	27.4±17.4 (315例)	27.0±14.9 (313例)	28.3±15.8 (319例)
投与後4週時	28.6±18.1 (314例)	27.6±14.8 (312例)	27.7±15.5 (317例)

平均値±標準偏差

投与群を通じて、切り替え後1週及びそれ以降の重大な又は血糖値確定低血糖*の発現に明らかな違いはみられなかった。投与後最初の4週間で、重大な低血糖を発現した被験者は少なく、食前投与群で6例（7件）、食後投与群で7例（7件）、ノボラピッド注群で7例（9件）だった。

* 重大な低血糖：「第三者による処置（糖質の摂取、グルカゴンの投与又はその他の処置）が必要な低血糖、血糖値確定低血糖：低血糖症状の有無に関わらず血糖値が56mg/dL未満と確認された低血糖

7. 用法及び用量に関連する注意

7.3 小児では、インスリン治療開始時の初期投与量は、患者の状態により個別に決定すること。

(解説)

医療現場では、小児に対するインスリン投与量は、様々な要因（年齢、体重、思春期の状態、糖尿病の罹病期間及び段階、注射部位の状態、栄養摂取量及びその組成、運動のパターン、毎日の行動、血糖モニタリングの結果及び糖化ヘモグロビン、併発疾患など）を考慮して個々の患者の状態により個別に決定される。また、国際小児思春期糖尿病学会（ISPAD）⁶や日本糖尿病学会のガイドライン⁷でも初期投与量は明記されていないことから、用法・用量に初期用量は設定せず、投与量は患者の状態により個別に決定することとした。

<フィアスプ®注 100単位/mL>

7. 用法及び用量に関連する注意

7.4 静脈内注射は、自己注射では行わず、医師等の管理下で行うこと。

(解説)

静脈内に投与すると血糖降下作用が直ちに現れる（フィアスプ注 フレックスタッチ及びフィアスプ注 ペンフィルの14.1.2投与部位の解説中の表参照）。糖尿病ケトアシドーシス及び高血糖高浸透昏睡の治療や糖尿病患者の外科手術時及び経静脈栄養時の血糖管理等に静脈内注射が要求されるため、医療機関での対処が必要となる。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

臨床試験の種類	試験番号	対象 (被験者数)	評価/ 参考	概要
国内臨床薬理試験	NN1218-3918	日本人1型糖尿病患者 (43例)	◎	単回皮下投与したときの薬物動態、薬力学的作用及び安全性を検討 無作為化二重盲検2期クロスオーバー試験
海外臨床薬理試験	NN1218-3978	外国人1型糖尿病患者 (52例)	◎	単回皮下投与したときの薬物動態、薬力学的作用及び安全性を検討 無作為化二重盲検3期クロスオーバー試験
海外臨床薬理試験	NN1218-3949	外国人健康被験者 (21例)	◎	投与部位別及び投与経路別の薬物動態を検討 無作為化非盲検5期クロスオーバー試験
海外臨床薬理試験	NN1218-3887	外国人1型糖尿病患者 (52例)	○	単回皮下投与したときの薬物動態、薬力学的作用及び安全性を検討 無作為化二重盲検2期クロスオーバー試験
海外臨床薬理試験	NN1218-3888	外国人1型糖尿病患者 (6～11歳12例、 13～17歳13例、 18歳～25歳15例)	○	小児、青少年及び成人被験者に単回皮下投与したときの薬物動態、薬力学的作用及び安全性を検討 無作為化二重盲検2期クロスオーバー試験
海外臨床薬理試験	NN1218-3889	外国人1型糖尿病患者 (36例)	○	食直前に単回皮下投与したときの薬物動態、薬力学的作用及び安全性を検討 無作為化二重盲検2期クロスオーバー試験
海外臨床薬理試験	NN1218-3890	外国人1型糖尿病患者 (48例)	○	CSII療法における薬物動態、薬力学的作用及び安全性を検討 無作為化二重盲検2期クロスオーバー試験
海外臨床薬理試験	NN1218-3891	外国人1型糖尿病患者 (22～34歳37例、 65～73歳30例)	○	非高齢及び高齢被験者に単回皮下投与したときの薬物動態、薬力学的作用及び安全性を検討 無作為化二重盲検2期クロスオーバー試験
海外臨床薬理試験	NN1218-3921	外国人1型糖尿病患者 (33例)	○	本剤食事開始後20分又はノボラピッド注食直前に単回皮下投与したときの薬物動態、薬力学的作用及び安全性を検討 無作為化非盲検2期クロスオーバー試験
国際共同 第III相試験	NN1218-4131	Basal-Bolus療法を 実施中の 成人1型糖尿病患者 (1025例、 うち日本人245例)	◎	Basal-Bolus療法における本剤の有効性及び安全性を検討 無作為化部分的二重盲検並行群間比較試験

国際共同 第III相試験	NN1218-4101	Basal-Bolus療法を 実施中の 小児1型糖尿病 患者 (777例、 うち日本人66例)	◎	Basal-Bolus療法における本剤の有効性及び安全性を検討 無作為化部分的二重盲検並行群間比較試験
国際共同 第III相試験	NN1218-3854	CSII療法を 実施中の 外国人成人1型 糖尿病患者 (472例)	◎	CSII療法における本剤の有効性及び安全性を検討 無作為化二重盲検並行群間比較試験
海外 第III相試験	NN1218-3852	Basal-Bolus療法を 実施中の 外国人成人1型 糖尿病患者 (1143例)	○	Basal-Bolus療法における本剤の有効性及び安全性を検討 無作為化部分的二重盲検並行群間比較試験
海外 第III相試験	NN1218-3853	外国人成人2型 糖尿病患者 (682例)	○	Basal-Bolus療法における本剤の有効性及び安全性を検討 無作為化二重盲検並行群間比較試験
海外 第III相試験	NN1218-4049	外国人成人2型 糖尿病患者 (235例)	○	Basal-Bolus療法における本剤の有効性及び安全性を検討 無作為化非盲検並行群間比較試験
海外 第III相試験	NN1218-3931	CSII療法を 実施中の 外国人成人1型 糖尿病患者 (37例)	○	CSII療法における本剤の適合性及び安全性を検討 無作為化二重盲検並行群間比較試験
海外 第I相試験	NN1218-3930	CSII療法を 実施中の 外国人成人1型 糖尿病患者 (43例)	○	CSII療法における本剤の有効性及び安全性を検討 無作為化二重盲検クロスオーバー試験

◎:評価資料 ○:参考資料

(2) 臨床薬理試験

「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照。

(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

①成人1型糖尿病患者における試験: Basal-Bolus療法(国際共同第III相試験)(NN1218-4131試験)¹

対 象 :	Basal-Bolus療法実施中の成人1型糖尿病患者1025例〔本剤食前投与群:342例(日本人:73例)、本剤食後投与群:341例(日本人:89例)、ノボラピッド注食前投与群:342例(日本人:83例)〕
試験方法 :	本剤の有効性及び安全性を検討する、無作為化部分的二重盲検並行群間比較試験。試験期間は、26週間であり、治験薬の投与開始前に基礎インスリンの投与量を調整する8週間のrun-in期間を設定した。
投与方法 :	盲検下で本剤もしくはノボラピッド注を1日3回食前(食事開始前0～2分前)、又は非盲検下で本剤を1日3回食後(食事終了時又は食事が20分で終了しない場合は食事開始後20分)に皮下投与し、投与量は食前もしくは就寝前の自己血糖測定値又はカーボカウントに基づいて調節した。また、基礎インスリンとしてインスリン デグルデクを1日1回皮下投与した。
主 要 :	HbA1cのベースラインから26週の変化量
評価項目	

主 　　な 　　： 食後1時間の血糖増加量(食事負荷試験)のベースラインから26週の変化量							
副 次 的 評 価 項 目							
結 果 　　： 主要評価項目であるHbA1cのベースラインから26週の変化量について、本剤の食前投与及び食後投与いずれについてもノボラピッド注に対する非劣性が検証された(非劣性マージン:0.4%)。低血糖、有害事象及びその他の安全性評価項目に群間で明らかな違いは認められなかった。							
		本剤 食前投与群		本剤 食後投与群		ノボラピッド注 食前投与群	
N		342		341		342	
HbA1c(%)							
ベースライン (平均値±SD)	試験終了時 (平均値±SD)	7.46 ±0.68	7.33 ±0.79	7.40 ±0.60	7.41 ±0.75	7.41 ±0.79	7.31 ±0.81
変化量(平均値±SD)		-0.12±0.64		0.002±0.64		-0.10±0.66	
差(本剤-ノボラピッド注) [95%信頼区間] ^a		-0.02 [-0.11; 0.07]		0.10 [0.004; 0.19]		-	
食後1時間の血糖増加量(食事負荷試験)(mg/dL)							
ベースライン (平均値±SD)	試験終了時 (平均値±SD)	94.16 ±64.29	74.57 ±53.22	88.38 ±61.26	107.05 ±62.95	93.21 ±65.21	90.52 ±56.61
変化量(平均値±SD)		-20.30±72.86		18.75±63.67		-2.74±68.18	
差(本剤-ノボラピッド注) [95%信頼区間] ^a		-16.24 [-24.42; -8.05]		18.26 [10.08; 26.45]		-	
重大な又は血糖値確定低血糖 ^b							
患者あたりの年間発現件数 (件/人・年)及び低血糖を発現した 被験者の割合(%)		34.09 (88.9)		39.40 (86.5)		40.08 (88.3)	
比(本剤/ノボラピッド注) [95%信頼区間] ^c		0.84 [0.70; 1.01]		0.97 [0.81; 1.16]		-	
a: 共分散分析(HbA1cは多重補完法により欠測値を補完。投与の中止又は補助的治療の有無に関わらず、得られた観測値に基づく)。							
b: 米国糖尿病学会の低血糖の分類における重大な低血糖又は低血糖症状の有無に関わらず血糖値が56 mg/dL未満と確認された低血糖。							
c: 負の二項分布回帰モデル。							

②小児1型糖尿病患者における試験: Basal-Bolus療法(国際共同第III相試験)(NN1218-4101試験)²

対 象 　　：	Basal-Bolus療法実施中の小児(1～18歳未満)1型糖尿病患者777例〔本剤食前投与群:260例(日本人:24例)、本剤食後投与群:259例(日本人:19例)、ノボラピッド注食前投与群:258例(日本人:23例)〕
試験方法 　：	本剤の有効性及び安全性を検討する、無作為化部分的二重盲検並行群間比較試験。試験期間は、26週間であり、治験薬の投与開始前に基礎インスリンの投与量を調整する12週間のrun-in期間を設定した。
投与方法 　：	盲検下で本剤もしくはノボラピッド注を1日3回食前(食事開始前0～2分前)、又は非盲検下で本剤を1日3回食後(食事開始後20分)に皮下投与し、投与量は食前もしくは就寝前の自己血糖測定値又はカーボカウントに基づいて調節した。また、基礎インスリンとしてインスリン デグルデクを1日1回皮下投与した。
主 要 　　：	HbA1cのベースラインから26週の変化量
評 価 項 目	
主 　　な 　　：	食後1時間の血糖増加量(8点血糖自己測定)のベースラインから26週の変化量
副 次 的 評 価 項 目	

結果： 主要評価項目であるHbA1cのベースラインから26週の変化量について、本剤の食前投与及び食後投与いずれについてもノボラピッド注に対する非劣性が検証された(非劣性マージン:0.4%)。夜間低血糖の患者あたりの年間発現件数は、本剤食前投与群で3.08件/人・年、本剤食後投与群で3.74件/人・年、ノボラピッド注食前投与群で2.45件/人・年であった。全般的な低血糖、有害事象及びその他の安全性評価項目に群間で明らかな違いは認められなかった。

		本剤 食前投与群		本剤 食後投与群		ノボラピッド注 食前投与群	
N		260		259		258	
HbA1c (%)							
ベースライン (平均値±SD)	試験終了時 (平均値±SD)	7.57 ±0.80	7.63 ±0.89	7.58 ±0.84	7.93 ±0.97	7.53 ±0.83	7.77 ±1.05
変化量(平均値±SD)		0.05±0.80		0.35±0.83		0.23±0.82	
差(本剤-ノボラピッド注) [95%信頼区間] ^a		-0.17 [-0.30; -0.03]		0.13 [-0.01; 0.26]		-	
食後1時間の血糖増加量(8点血糖自己測定)(mg/dL)							
ベースライン (平均値±SD)	試験終了時 (平均値±SD)	21.64 ±48.70	6.91 ±35.64	18.14 ±44.73	29.14 ±40.97	17.40 ±45.91	21.93 ±41.56
変化量(平均値±SD)		-16.24±52.30		10.47±52.23		3.88±48.82	
差(本剤-ノボラピッド注) [95%信頼区間] ^a		-16.79 [-24.27; -9.30]		7.84 [0.29; 15.38]		-	
重大な又は血糖値確定低血糖 ^b							
患者あたりの年間発現件数 (件/人・年)及び低血糖を発現した 被験者の割合(%)		27.91 (87.4)		28.15 (88.0)		25.66 (84.1)	
比(本剤/ノボラピッド注) [95%信頼区間] ^c		1.11 [0.90; 1.37]		1.11 [0.90; 1.37]		-	

a: 共分散分析(多重補完法により欠測値を補完。投与の中止又は補助的治療の有無に関わらず、得られた観測値に基づく。)

b: 国際小児・若年者糖尿病学会(2014)の低血糖の分類における重大な低血糖又は低血糖症状の有無に関わらず血糖値が56 mg/dL未満と確認された低血糖。

c: 負の二項分布回帰モデル。

③成人1型糖尿病患者における試験: 持続皮下インスリン注入療法(海外第III相試験)(NN1218-3854試験)³

対 象	持続皮下インスリン注入療法実施中の成人1型糖尿病患者472例(本剤群:236例、ノボラピッド注群:236例)
試験方法	CSII療法における本剤の有効性及び安全性を検討する、無作為化二重盲検並行群間比較試験。試験期間は、16週間であり、治験薬の投与開始前に4週間のrun-in期間を設定した。
投与方法	盲検下で本剤もしくはノボラピッド注を食前(食事開始前0~2分前)にインスリンポンプを用いて注入し、投与量はカーボカウントに基づいて調節した。空腹時及び夜間の血糖値が71~108 mg/dLとなるよう基礎レートの調節を行った。
主 要 評価項目	HbA1cのベースラインから16週の変化量
主 な 副 次 的 評価項目	食後1時間の血糖増加量(食事負荷試験)のベースラインから16週の変化量
結 果	主要評価項目であるHbA1cのベースラインから16週の変化量について、本剤のノボラピッド注に対する非劣性が検証された(非劣性マージン:0.4%)。注入部位反応の単位時間あたりの発現件数は本剤投与群で60.5件/100人・年、ノボラピッド注投与群で44.6件/100人・年であった。週あたりの注入セットの交換回数及びカテーテル閉塞による予定外の注入セットの交換回数は、本剤群及びノボラピッド注群

で同様であった。低血糖、有害事象及びその他の安全性評価項目に、群間で明らかな違いは認められなかった。

		本剤投与群		ノボラピッド注投与群	
N		236		236	
HbA1c(%)					
ベースライン (平均値±SD)	試験終了時 (平均値±SD)	7.49±0.55	7.43±0.57	7.49±0.53	7.34±0.54
変化量(平均値±SD)		-0.05±0.49		-0.15±0.44	
差(本剤-ノボラピッド注) [95%信頼区間] ^a		0.09 [0.01; 0.17]			
食後1時間の血糖増加量(食事負荷試験)(mg/dL)					
ベースライン (平均値±SD)	試験終了時 (平均値±SD)	84.10±55.64	67.44±56.06	83.31±54.02	84.66±54.40
変化量(平均値±SD)		-15.99±61.99		0.98±60.65	
差(本剤-ノボラピッド注) [95%信頼区間] ^a		-16.39 [-25.73; -7.06]			
重大な又は血糖値確定低血糖 ^b					
患者あたりの年間発現件数 (件/人・年)及び低血糖を発現した 被験者の割合(%)		45.07 (97.9)		45.29 (96.6)	
比(本剤/ノボラピッド注) [95%信頼区間] ^c		1.00 [0.85; 1.16]			

a: 共分散分析(多重補完法により欠測値を補完。投与の中止又は補助的治療の有無に関わらず、得られた観測値に基づく。)

b: 米国糖尿病学会の低血糖の分類における重大な低血糖又は低血糖症状の有無に関わらず血糖値が ≥ 56 mg/dL未満と確認された低血糖。

c: 負の二項分布回帰モデル。

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

本剤と本剤以外のBolusインスリン製剤が投与された糖尿病患者における重大な低血糖の発現状況を比較検討することを目的とした製造販売後データベース調査を実施中である。

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

該当なし

(7)その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

インスリン製剤、広義にはその他の糖尿病用薬(スルホニルウレア系薬剤等)

注意: 関連のある化合物の効能又は効果は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

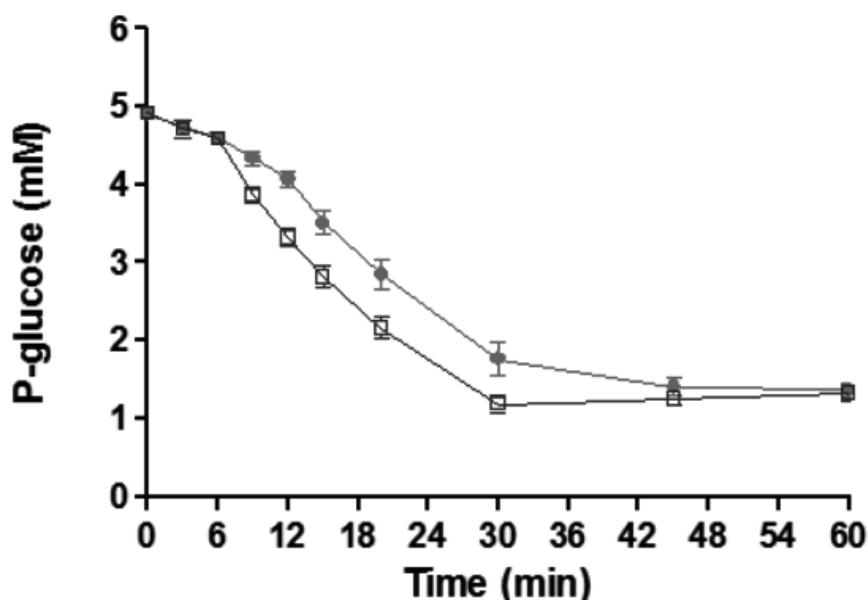
(1) 作用部位・作用機序

本剤は、ニコチン酸アミドを添加することにより、インスリン アスパルトの初期吸収を速めた製剤である。インスリン アスパルトは、インスリンB鎖28位のプロリン残基をアスパラギン酸に置換したインスリンアナログであり、インスリンレセプターと結合することにより、作用を発現する^{8,9,10}。インスリンレセプターに結合したインスリンは、筋肉・脂肪組織における糖の取り込みを促進し、肝臓におけるグルコース産生を阻害することにより、血糖値を低下させる。インスリンは、脂肪細胞における脂肪分解を阻害し、蛋白分解を阻害するとともに、蛋白合成を促進する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 血糖降下作用

正常ブタに本剤又はノボラピッド注を皮下投与し、血糖降下作用を比較した結果、本剤投与後9～30分では、ノボラピッド注よりも血漿中グルコース濃度の急速な低下が認められた¹¹。



(mean ± SEM; n=2x8) ■ 本剤 ● ノボラピッド注

正常ブタにおける本剤及びノボラピッド注のPDプロファイル

2) 初期吸収促進メカニズムに関する検討

- ① ヒト皮膚微小血管内皮細胞単層膜を用いて、ニコチン酸アミド(230 mmol/L)を含有する処方における本剤(0.6 mmol/L)の透過性を*in vitro*で検討した結果、ニコチン酸アミド非含有処方と比較して試験開始後0～15分と0～60分の各累積透過量の比[0-15分/0-60分(%)]が増加し、初期吸収の促進が認められた。さらに、ニコチン酸アミド存在下では試料中のモノマー画分の割合が非存在下に対して約35%増加した^{12,13}。
- ② 前収縮させた単離ブタ皮下動脈にニコチン酸アミドを段階的に増加又は減少させて、血管セグメントの収縮力を測定した結果、ニコチン酸アミドが前収縮させた皮下動脈の血管弛緩を増加させることが示唆された¹⁴。
- ③ ニコチン酸アミドをブタに皮下投与15分後までの皮膚血液灌流量を、レーザーベックルコントラスト(LASCA、皮膚血液灌流マーカー)解析を用いて測定した結果、100 mmol/L以上のニコチン酸アミド製剤では、陰性対照である生理食塩水と比較して皮膚血液灌流量の有意な増加が認められ、170 mmol/Lニコチン酸アミド製剤による血液灌流量は、10 μg/mLプロスタグランジン(陽性対照)と生理食塩水との間であった¹⁵。レーザードップラー測定法(局所での血液灌流量推定法)を用いた検討においても、ニコチン酸アミドのブタ皮下投与部位での局所的な血液灌流量が、生理食塩水と比較して有意に増加した¹⁵。

(3) 作用発現時間・持続時間¹⁶

「VII. 薬物動態に関する項目、1. 血中濃度の推移、(2) 臨床試験で確認された血中濃度」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

該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 皮下投与 (NN1218-3918試験)

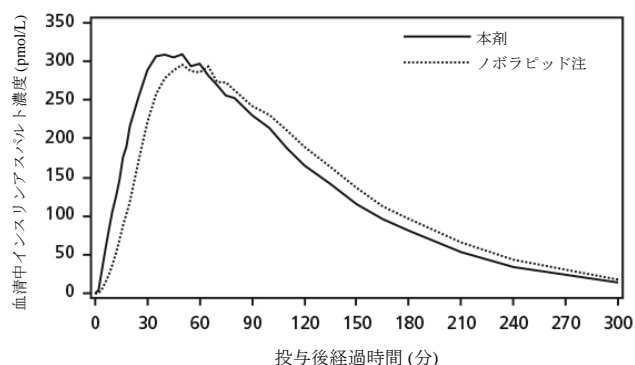
日本人1型糖尿病患者43例を対象に、グルコースクランプ施行下で本剤又はノボラピッド注0.2単位/kgを単回皮下投与したときの血清中インスリン アスパルトの薬物動態パラメータ及び濃度推移は、以下のとおりであった。ノボラピッド注と比較して本剤投与後ではインスリン アスパルトは血中に速く検出され、投与後初期における曝露量(AUC_{0-15min}、AUC_{0-30min}及びAUC_{0-1h})は大きかった。本剤及びノボラピッド注の終末相半減期(平均値)は、52.00分及び46.89分であった⁵。

	onset of appearance (min)	t _{50%C_{max}} (min)	t _{max} (min)
本剤 (41 例)	2.98±1.13	19.12±5.74	53.41±18.66
ノボラピッド注 (41 例)	7.05±3.22	29.27±7.66	68.54±27.46
差(本剤-ノボラピッド注) [95%信頼区間]	-4.08 [-4.99; -3.18]	-10.15 [-12.33; -7.98]	-15.37 [-24.13; -6.61]

平均値±SD、onset of appearance: 投与から血清中インスリン アスパルト濃度が定量下限値に最初に達するまでの時間、t_{50%C_{max}}: 血清中インスリン アスパルト濃度がC_{max}の50%を超えた最初の時点までの時間

	AUC _{0-15min} (pmol*h/L)	AUC _{0-30min} (pmol*h/L)	AUC _{0-1h} (pmol*h/L)
本剤 (41 例)	15.80	65.82	201.11
ノボラピッド注 (41 例)	4.83	33.95	154.04
比(本剤/ノボラピッド注) [95%信頼区間]	3.26 [2.65; 4.02]	1.94 [1.68; 2.25]	1.31 [1.17; 1.47]
	AUC _{0-12h} (pmol*h/L)	C _{max} (pmol/L)	
本剤 (41 例)	641.13	318.97	
ノボラピッド注 (41 例)	644.41	298.93	
比(本剤/ノボラピッド注) [95%信頼区間]	0.99 [0.96; 1.02]	1.07 [0.96; 1.19]	

幾何平均値、AUC_{0-12h}は90%信頼区間



平均血清中インスリン アスパルト濃度の投与後5時間までの推移

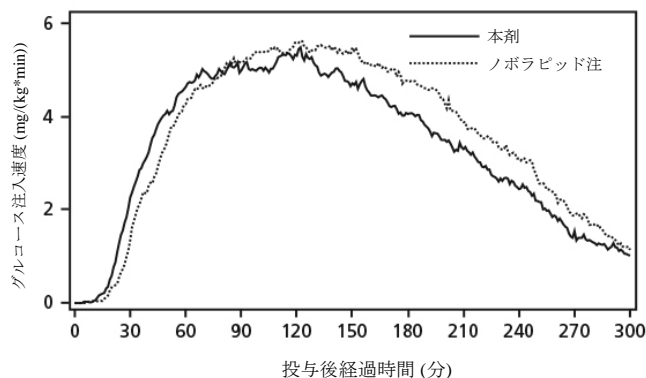
薬力学パラメータ及びグルコース注入速度の推移は、以下のとおりであった。ノボラピッド注と比較して本剤で投与後初期に速やかに血糖降下作用が現れた⁵。

	onset of action (min)	t _{50%GIR_{max}} (min)	t _{GIR_{max}} (min)
本剤 (43 例)	20.19±6.93	37.49±7.57	119.42±30.62
ノボラピッド注 (42 例)	25.45±8.04	47.31±12.20	137.98±40.95
差(本剤-ノボラピッド注) [95%信頼区間]	-5.29 [-8.42; -2.16]	-9.97 [-12.78; -7.15]	-18.54 [-32.88; -4.20]

平均値±SD、onset of action: 投与から血糖値がベースラインより5 mg/dL以上低下するまでの時間、t_{50%GIR_{max}}: グルコース注入速度(GIR)が最大値(GIR_{max})の50%を超えた最初の時点までの時間、t_{GIR_{max}}: GIR_{max}到達時間

	AUC _{GIR0-30min} (mg/kg)	AUC _{GIR0-1h} (mg/kg)	AUC _{GIR0-12h} (mg/kg)	GIR _{max} (mg/kg/min)
本剤 (43 例)	15.45 ± 11.88	117.19	1026.23	5.34
ノボラピッド注 (42 例)	7.37 ± 10.64	85.84	1093.73	5.57
比(本剤/ノボラピッド注) [95%信頼区間]	2.10 [1.32; 4.08]	1.36 [1.20; 1.54]	0.93 [0.87; 0.99]	0.95 [0.89; 1.02]

幾何平均値、AUC_{GIR0-30min}は平均値±SD



平均グルコース注入速度の投与後5時間までの推移

2) ポータブルインスリン輸液ポンプを用いた投与 (NN1218-3890試験)

外国人1型糖尿病患者48例を対象に、最初に本剤又はノボラピッド注0.08単位/kgを単回投与 (priming dose) した後、基礎レート0.02単位/kg/hで本剤又はノボラピッド注を27時間注入した。追加インスリンとして、最初の投与から13時間後に本剤又はノボラピッド注0.15単位/kgを単回投与した。グルコースクランプは、最初の本剤又はノボラピッド注の投与前30分から開始し、投与後27時間まで施行した。

追加インスリンとして本剤又はノボラピッド注0.15単位/kgを単回投与したときの血清中インスリン アスパルトの薬物動態パラメータ及び濃度推移は、以下のとおりであった¹⁷。

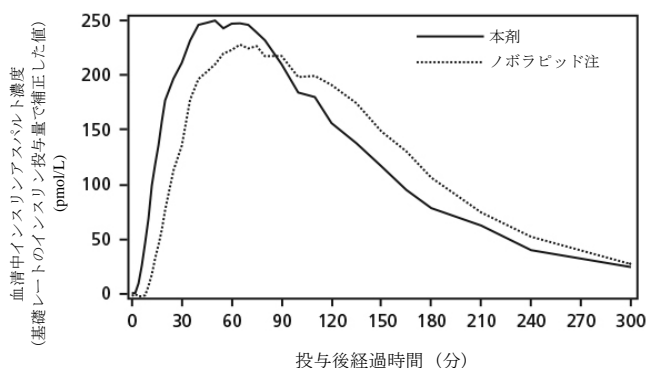
	t _{early50%C_{max}} (min)	t _{max} (min)	t _{late50%C_{max}} (min)
本剤 (44 例)	20.86 ± 7.30	56.93 ± 19.48	138.44 ± 39.05
ノボラピッド注 (46 例)	32.41 ± 7.31	82.07 ± 28.37	172.69 ± 47.21
差(本剤-ノボラピッド注) [95%信頼区間]	-11.78 [-14.38; -9.17]	-25.68 [-34.31; -17.05]	-35.42 [-47.02; -23.82]

平均値±SD、t_{early50%C_{max}}: 血清中インスリン アスパルト濃度がC_{max}の50%を超えた最初の時点までの時間、

t_{late50%C_{max}}: 血清中インスリン アスパルト濃度がC_{max}の50%を超えた最後の時点までの時間

	AUC _{0-15min} (pmol*h/L)	AUC _{0-30min} (pmol*h/L)	AUC _{0-1h} (pmol*h/L)
本剤 (44 例)	12.49 ± 7.46	50.33	160.11
ノボラピッド注 (46 例)	1.82 ± 3.39	17.50	107.89
比(本剤/ノボラピッド注) [95%信頼区間]	7.05 [3.73; 136.57]	2.95 [2.32; 3.73]	1.52 [1.37; 1.69]
	AUC _{0-12h} (pmol*h/L)	C _{max} (pmol/L)	
本剤 (44 例)	606.52	276.67	
ノボラピッド注 (46 例)	623.75	253.10	
比(本剤/ノボラピッド注) [95%信頼区間]	0.97 [0.90; 1.05]	1.11 [1.03; 1.19]	

幾何平均値、AUC_{0-15min}は平均値±SD



平均血清中インスリン アスパルト濃度の投与後5時間までの推移

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

食事と投与のタイミング (NN1218-3921試験)

外国人1型糖尿病患者 (33例) を対象に、本剤0.2単位/kgを標準食摂取食開始後20分又はノボラピッド注0.2単位/kgを標準食摂取直前に、腹部に単回皮下投与した。

その結果、本剤は食事開始後20分の投与においてもノボラピッド注と比較して、投与後のインスリン アスパルトの血中における検出が速く、投与後初期のインスリン暴露量は大きかった。一方、食後に測定した投与初期の血糖値の平均値はノボラピッド注と比較して高かった¹⁸。

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

「4. 吸収」の項参照。

(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

1) 投与部位別及び投与経路別の薬物動態 (NN1218-3949試験)

外国人健康成人被験者 (21例) を対象に、グルコースクランプ施行下で本剤0.2単位/kgを腹部、上腕部、大腿部に単回皮下投与又は本剤0.02単位/kgを単回静脈内投与した。

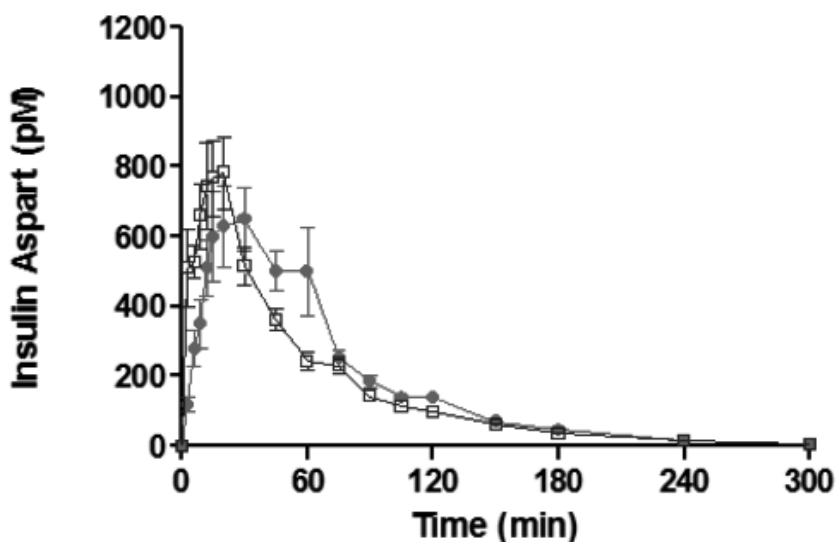
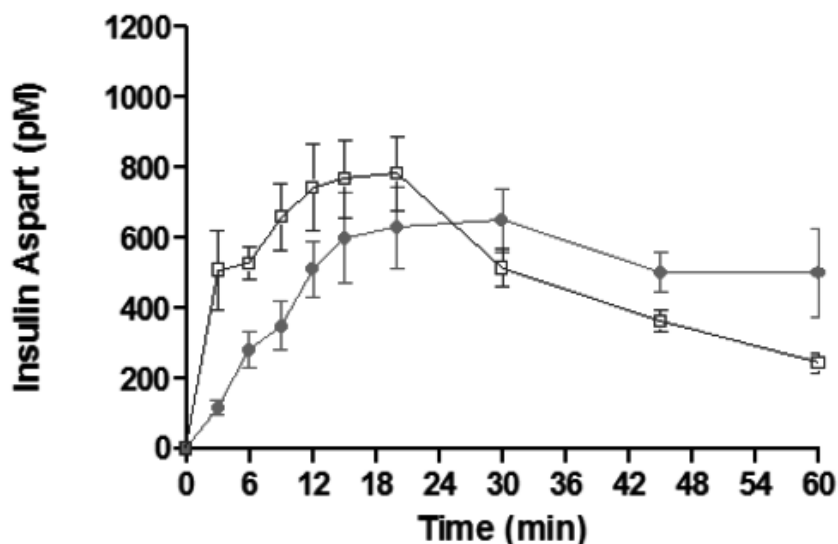
皮下投与について、それぞれの投与部位での総曝露量 ($AUC_{0-12\text{ h}}$) 及び最高血中濃度 (C_{max}) の幾何平均値の比とその95%信頼区間は、上腕/腹部で0.92[0.84; 1.01]及び0.92[0.74; 1.14]、大腿部/腹部で0.93[0.85; 1.01]及び0.70[0.56; 0.87]、大腿部/上腕で1.00[0.92; 1.09]及び0.76[0.61; 0.95]であった。

腹部、上腕部及び大腿部投与後、それぞれ3.07、2.64及び3.33分にインスリン アスパルトが血中に検出された (onset of appearanceの平均値)。絶対的バイオアベイラビリティ (平均値) は腹部、上腕部及び大腿部投与後でそれぞれ83、77及び77%

であった。静脈内投与時におけるクリアランス(平均値)は1.13 L/h/kgであり、終末相半減期(平均値)は9.28分であった¹⁹。

2) 皮下投与時の薬物動態(ブタ)

正常ブタに皮下投与時の本剤のPKプロファイルをノボラピッド注と比較した結果、本剤投与後のインスリン アスパルトAUC_{0-15min}/AUC_{0-60min}比は、ノボラピッド注と比較して増加した。インスリン アスパルトのAUC_{0-15min}/AUC_{0-60min}比は、本剤では27%、ノボラピッド注では15%であった。本剤投与後のインスリン アスパルトの総曝露量(AUC_{inf})は、ノボラピッド注と同様であった¹¹。



(mean ± SEM; n=2x8) ■ 本剤 ● ノボラピッド注

正常ブタにおける本剤及びノボラピッド注の PK プロファイル

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性 (ラット)

¹²⁵I標識インスリン アスパルト1.0単位/kgを妊娠15日目の雌性ラットに単回皮下投与したとき、投与後0.5時間の母動物の腎臓を除き、胎児、母動物の臓器及び組織内放射能濃度は母動物の血漿中濃度より低く、母動物の脳、羊水及び胎児では著しく低い値を示した²⁰。

(3) 乳汁への移行性 (ラット)

¹²⁵I標識インスリン アスパルト1.0単位/kgを分娩後7日以内の雌性ラットに単回皮下投与したとき、投与後0.5時間では乳汁中濃度は血漿中濃度より低く、投与後4時間で最高となり、血漿中濃度の約50倍の値を示した。AUC_{0-24h}の乳汁/血漿比は約30であった²¹。

(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 (イヌ及びラット)

¹²⁵I標識インスリン アスパルト1.0単位/kgをイヌ及びラットに単回皮下投与したとき、多くの組織で投与後0.5時間又は2時間で最高濃度に達し、投与後イヌでは72時間、ラットでは168時間までに大きく減衰した。血漿よりも高い放射能を示した臓器及び組織は、甲状腺、投与部位、消化管壁(特に胃)及び内容物、大動脈(ラット)、大静脈(ラット)であった。²²

(6) 血漿蛋白結合率 (ラット、イヌ、ブタ、ウサギ及びヒト)

ラット、イヌ、ブタ、ウサギ及びヒトにおいて、¹²⁵I標識インスリン アスパルトの*in vitro*における血漿たん白結合率(非結合型薬物濃度と総薬物濃度の比)は、それぞれ0.71~1.21, 0.98~1.07, 0.77~0.89, 0.74~0.82及び0.90~1.01であり、高いたん白結合は認められなかった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 (ラット及びイヌ)

ラット及びイヌに¹²⁵I標識インスリン アスパルト1.0単位/kgを単回皮下投与したときの血漿、尿、糞(イヌのみ)、臓器及び組織中の代謝物をラジオクロマトグラフィーにて検討した結果、主要な放射能ピークは、遊離¹²⁵I又は¹²⁵I標識インスリン アスパルト、さらに遊離¹²⁵Iを取り込んだ内因性たん白が異化されたペプチド又はアミノ酸と考えられ、ラット及びイヌにおいてはインスリン アスパルトが速やかに代謝されることが示された。

(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

(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 (ラット及びイヌ)

¹²⁵I標識インスリン アスパルト1.0単位/kgをラット及びイヌに単回皮下投与したとき、尿中排泄率はラットでは77~88%、イヌでは76~77%であった。糞中排泄率はラットでは9~10%、イヌでは11~12%であった²³。

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

(1) 腎機能障害被験者における薬物動態

該当資料なし

(2) 肝機能障害被験者における薬物動態

該当資料なし

(3) 小児等における薬物動態

小児、青少年及び成人1型糖尿病患者における薬物動態(NN1218-3888試験)

小児12例(9~11歳:平均年齢10.4歳)、青少年13例(13~17歳:平均年齢15.1歳)及び成人15例(18~25歳:平均年齢20.2歳)の外国人1型糖尿病患者を対象に、本剤又はノボラピッド注0.2単位/kgを単回皮下投与した。

本剤の成人に対する小児又は青少年のAUC_{0-12h}及びC_{max}の幾何平均値の比とその95%信頼区間は、小児/成人で0.59 [0.50; 0.69]及び0.91 [0.70; 1.17]、青少年/成人で0.78 [0.67; 0.90]及び0.99 [0.77; 1.26]であった。小児に対し本剤及びノボラピッド注投与後、それぞれ5.22及び9.83分にインスリン アスパルトが血中に検出され(onset of appearanceの平均

値)、投与後15分までの初期における曝露量($AUC_{0-15 \text{ min}}$)は7.31及び2.26 pmol・h/L、投与後30分までの曝露量($AUC_{0-30 \text{ min}}$)は40.64及び22.79 pmol・h/Lであった(幾何平均値)。青少年では、本剤又はノボラピッド注投与後のonset of appearance(平均値)はそれぞれ5.35及び10.96分、 $AUC_{0-15 \text{ min}}$ (幾何平均値)は7.24及び1.69 pmol・h/L、 $AUC_{0-30 \text{ min}}$ (幾何平均値)は39.88及び20.23 pmol・h/Lであった²⁴。

(4) 高齢者等における薬物動態

高齢及び非高齢1型糖尿病患者における薬物動態(NN1218-3891試験)

高齢者30例(65~73歳:平均年齢68.1歳)、若年成人37例(22~34歳:平均年齢27.4歳)の外国人1型糖尿病患者を対象に、グルコースランブ施行下で本剤又はノボラピッド注0.2単位/kgを単回皮下投与した。

本剤の若年成人に対する高齢者の $AUC_{0-12 \text{ h}}$ 及び C_{max} の幾何平均値の比(高齢者/若年成人)とその95%信頼区間は1.30 [1.07, 1.57]及び1.28 [1.02; 1.61]であった。高齢者に対し本剤及びノボラピッド注投与後、それぞれ2.38及び5.22分にインスリン アスパルトが血中に検出された(onset of appearanceの平均値)。本剤又はノボラピッド注投与後15分までの初期における曝露量($AUC_{0-15 \text{ min}}$)は23.92及び7.68 pmol・h/L、投与後30分までの曝露量($AUC_{0-30 \text{ min}}$)は86.82及び47.20 pmol・h/Lであった(幾何平均値)²⁵。

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]

（解説）

低血糖症状を呈している患者に本剤を投与した場合、低血糖の重症化または遷延が起きるおそれがあるので、低血糖症状を呈している患者に対しては投与を避ける必要がある。

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤の成分又は本剤と同じ有効成分を含むノボラピッド注に対し、過敏症の既往歴のある患者に対しては重篤な過敏症症状が発現する可能性が考えられるため、投与を避ける必要がある。

ノボラピッド注ではアナフィラキシーショックの報告がある（11.1.2 の解説参照）。

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」参照

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」参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。本剤は、作用発現が速いため、ノボラピッド注と比べて低血糖が速く発現する可能性がある。[9.1.2、11.1.1、16.1、16.8.1 参照]

（解説）

本剤の投与により低血糖を起こすことがある。低血糖に関する注意及びその対処法について、患者及びその家族に十分指導すること。

成人日本人1型糖尿病患者を対象として、薬物動態及び薬力学的作用を検討した国内第I相試験（3918 試験）において、本剤とノボラピッド注の血糖降下作用は同様であったが、本剤の血糖降下作用の発現はノボラピッド注より速く、投与後初期の血糖降下作用が大きいことが示されている。そのため、ノボラピッド注と比べて低血糖が速く発現する可能性がある。薬物動態及び薬力学的作用については、16.1、16.8.1 を参照すること。

8.2 低血糖症状を起こすことがあるので、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には注意すること。[11.1.1 参照]

（解説）

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すること。

8.3 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。

（解説）

インスリン治療中の糖尿病患者において、インスリンアレルギー、肝へのグリコーゲンの蓄積等による、肝機能異常があらわれることがある²⁶²⁶。

観察を十分に行い、異常が認められた場合は他の糖尿病用薬へ変更するなどの処置を行うこと。

8.4 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、末梢浮腫、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。

（解説）

血糖コントロールの長期不良例では、急激な血糖降下により、網膜症、眼の屈折異常や神経障害が悪化する可能性がある。なお、これは平成13年8月21日付のインスリン製剤に対する厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡により指示された注意である。

8.5 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上で、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。

<ファイアスプ注 フレックスタッチ>

- ・添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

<ファイアスプ注 ペンフィル>

- ・専用のインスリンペン型注入器の取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

(解説)

自己注射を行う場合は、患者さんのお住まいの地域における廃棄ルールに従って適切に器具を廃棄されるよう、指導すること。

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を確認するよう患者に十分指導すること。

(解説)

インスリン製剤の注意である。毎回注射する前に本剤のラベル等を確認するよう、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、少なくとも前回の投与箇所から2～3cm 離すこと。
[ファイアスプ注 フレックスタッチ/ペンフィル:14.1.2 参照、ファイアスプ注 100 単位/mL: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。

(解説)

令和2年5月19日付厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知により指示された注意である。国内において、インスリン含有製剤との関連性が否定できない皮膚アミロイドーシス又はリポジストロフィーが報告されている。これらの報告において、皮膚アミロイドーシス及びリポジストロフィーに続発して血糖コントロール不良に至った症例や、血糖コントロール不良の結果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症例も確認された。また、皮膚アミロイドーシス及びリポジストロフィーの血糖コントロールへの影響に関しては、国内外での公表文献でも同様の報告が確認されている。これらの副作用報告及び公表文献から、インスリン含有製剤の投与により皮膚アミロイドーシス及びリポジストロフィーを引き起こし、血糖コントロール不良や低血糖が続発する可能性があるかと判断された。上記を踏まえ、インスリン含有製剤投与時における患者指導事項として、本注意が設定された。

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)

令和2年5月19日付厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知により指示されたもので、皮膚アミロイドーシス及びリポジストロフィーが発現した際の措置に関する周知を行うための注意である。上記8.7の解説を参照すること。

<ファイアスプ注 100単位/mL>

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。ただし、持続皮下インスリン注入療法 (CSII 療法) に用いる場合は、ポータブルインスリン用輸液ポンプの取扱説明書に記載された器具を用いること。

(解説)

令和2年5月19日付厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知により指示された注意である。インスリンバイアル製剤の薬剤調整時にインスリンバイアル専用注射器を使用せず、汎用注射器を使用した際に、過量投与に至った例等が複数報告されたため、誤投与防止のため、インスリンバイアル専用注射器を使用すること。

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. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 手術、外傷、感染症等の患者

インスリン需要の変動が激しい。

(解説)

外科手術に際し、糖尿病患者では糖、蛋白、脂質代謝異常とともに侵襲に対する生体反応が重なり、しかも全身的な血管性病変に基づく臓器障害も併存することがあるため、常にこれらの併存病変や合併症の存在を念頭においた管理が必要となる。術前、術中、術後にわたりインスリンを用いた適切な血糖管理を行いつつ、高カロリー輸液等により手術侵襲と全身状態の回復・維持に必要なエネルギー投与を行うことが重要である。特に術前インスリン治療例では、術後は外科的侵襲のため同じブドウ糖投与量であってもインスリン必要量が増加するといわれている。なお、糖尿病患者においては、手術侵襲、肺炎や腹腔内膿瘍等の感染、高カロリー輸液等を契機として糖尿病性昏睡等の術後合併症を発生しやすいための確な血糖管理が必要である。

また外傷等のストレスによりストレスホルモン(コルチゾール、グルカゴン等)が分泌され、血糖を上昇させることが知られている。感染症で食事が摂れない場合でもストレスホルモンの上昇により糖新生が促進され、また発熱によりインスリン抵抗性が増すために高血糖傾向となる。さらに、脂肪分解も促進されケトosisとなることがある。したがってインスリンを中断してはならず、水分を十分に補給しながらの確な血糖管理が必要である。

9.1.2 低血糖を起こすおそれがある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者

[8.1、11.1.1 参照]。

(解説)

- ・脳下垂体前葉から分泌される副腎皮質刺激ホルモンや成長ホルモン、副腎皮質から分泌されるコルチゾールなどに血糖を上昇させる作用があるため、これらの分泌不全により低血糖が起こりやすくなる。
- ・下痢、嘔吐のような急性疾患の場合、食事摂取量の減少により低血糖が起こりやすくなる。
- ・食事摂取量の減少や食事時間の遅れは、相対的なインスリンの過剰をもたらす、低血糖を起こすおそれがある。
- ・筋肉での糖利用が肝臓からの糖放出を上回ると、低血糖を起こすおそれがある。
- ・アルコールの過度の摂取は単独でも低血糖を引き起こし、また低血糖の回復を遷延させることもある。アルコールは肝臓におけるグリコーゲン生成及び糖新生を抑制する作用がある。一方、アルコールはカテコールアミンの血中濃度を上昇させ、肝臓のグリコーゲン分解を促進する。

9.1.3 食物の吸収遅延が予測される疾患を有する患者又は食物の吸収を遅延させる薬剤を服用中の患者

本剤は作用発現が速いことから低血糖を起こすおそれがある。[11.1.1 参照]

(解説)

胃アトニー等により胃運動機能が低下していると、胃から栄養吸収の主な場である小腸への栄養物の流入低下が起こる。したがって、胃排出遅延のある患者では食後の血糖上昇の割合が少なく、胃から少量ずつの排出が続くことになる。胃排出遅延の極端な患者では、食後 2 時間以上経っても胃から排出が起こらないこともあり、食事開始時に投与したインスリンが相対的に過剰となって食後であっても血糖が低下することがある。

α -グルコシダーゼ阻害剤は、十二指腸や小腸粘膜上に局在する α -グルコシダーゼの活性を阻害することにより、糖質の吸収を遅らせ、食後の血糖上昇を抑制する。

本剤の作用発現時間は速いため、胃排出遅延を有する患者や α -グルコシダーゼ阻害剤等を投与中の患者への適用にあたっては、十分注意すること。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者

低血糖を起こすおそれがある。[11.1.1 参照]

(解説)

重度の腎機能障害患者では一般的に、インスリンクリアランスの減少、半減期の延長などにより、インスリン製剤の血糖降下作用が増強され、低血糖を起こしやすい状況になる。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者

低血糖を起こすおそれがある。[11.1.1 参照]

(解説)

肝臓は糖代謝に重要な役割を果たしている。重度な肝機能障害の患者では一般的に、インスリンの分解能が低下し、インスリンの作用が遷延しやすくなるなど、インスリン製剤の血糖降下作用が増強され、低血糖を起こしやすい状況になる。

(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)

妊娠中の糖尿病患者では、インスリン需要量が増加しやすいため、注意することが必要である。

(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ため。

(解説)

母体のインスリン必要量が増加しやすいため、患者個々の状態にあわせた用量の調節が望まれる。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 定期的に検査を行い投与量を調整すること。成長、思春期及び活動性によりインスリンの需要量が増加する。

(解説)

小児のインスリン必要量は年齢、体重、思春期の状態、糖尿病の罹病期間及び段階、注射部位の状態、栄養摂取量及びその組成、運動のパターン、毎日の行動、血糖モニタリングの結果及び糖化ヘモグロビン、併発疾患などの多数の因子に影響される²⁷ことから、個々の患者の状態に応じて投与量の調節を行うこと。

思春期にある患者では、生理的なインスリン抵抗性の増大により、インスリン必要量が増加することが知られている。

9.7.2 夕食開始後に投与する場合は、夜間低血糖の発現に注意するよう指導すること。[17.1.2 参照]

(解説)

小児 1 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験(4101 試験)²で、夜間(23:00~7:00)に発現した血糖値確定低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、以下のとおり、本剤食後投与群では他の群と比べて高い傾向にあった。夕食開始後に投与する場合は、夜間低血糖の発現に注意するよう指導すること。

事象名	4101試験		
	本剤食前投与群 (261例)	本剤食後投与群 (258例)	ノボラピッド注群 (258例)
夜間の血糖値確定低血糖 ^{a)}	42.9 (112)	48.4 (125)	40.3 (104)
	308 [396]	374 [477]	245 [313]

上段:発現割合%(発現例数)、下段:100人・年あたりの発現件数[発現件数]

a) 血糖値確定低血糖:「重大な低血糖(低血糖が通常昏睡や発作となり非経口の治療(グルカゴン又はグルコースの静脈内投与)が要求される重大な神経的糖欠乏症に関連する低血糖)」または「低血糖症状の有無に関わらず血糖値が 56mg/dL 未満と確認された低血糖」

(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、低血糖が発現しやすい。

[11.1.1 参照]

(解説)

一般的に高齢者では肝機能、腎機能等の生理機能が低下していることが多いことから医薬品の副作用が発現しやすくなる。また神経障害等の合併症により低血糖症状の発見が遅れる危険性が高いことから、注意喚起が必要なため設定した。4131 試験における高齢者(65 歳以上)と非高齢者(65 歳未満)のベースラインから投与 26 週時の HbA1c 変化量、有害事象の発現状況と低血糖の発現状況を以下に示した。HbA1c の変化量は、3 つの投与群いずれにおいても若年の年齢グループよりも高齢の年齢グループで大きいことが示されている。65 歳以上の集団の低血糖の発現状況は 18~64 歳の集団と比較して大きく上昇するような傾向はみられなかった¹。

ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量の比較(4131 試験:FAS)

項目		全集団		
		本剤食前投与群 (342例)	本剤食後投与群 (341例)	ノボラピッド注群 (342例)
年齢	65歳未満	-0.10±0.65 (322例)	-0.01±0.63 (319例)	-0.08±0.66 (322例)
	65歳以上	-0.39±0.43 (20例)	-0.08±0.81 (22例)	-0.32±0.55 (19例)

平均値±標準偏差、LOCF

有害事象の発現状況(4131 試験:安全性解析対象集団)

項目		全集団		
		本剤食前投与群 (342例)	本剤食後投与群 (341例)	ノボラピッド注群 (342例)
年齢	65歳未満	68.9 (222/322)	69.9 (223/319)	72.8 (235/323)
	65歳以上	90.0 (18/20)	63.6 (14/22)	68.4 (13/19)

発現割合%(発現例数/評価例数)

低血糖の発現状況(4131 試験:安全性解析対象集団)

事象名	18~64歳			65歳以上		
	本剤食前投与群 (322例)	本剤食後投与群 (319例)	ノボラピッド注群 (323例)	本剤食前投与群 (20例)	本剤食後投与群 (22例)	ノボラピッド注群 (19例)
すべての低血糖 ^{a)}	96.9 (312)	95.0 (303)	96.0 (310)	100 (20)	95.5 (21)	100 (19)
	9090 [14675]	9765 [15579]	9789 [15722]	11030 [1085]	9370 [1000]	8344 [798]
重大な低血糖 ^{b)}	9.0 (29)	6.0 (19)	9.0 (29)	15.0 (3)	0 (0)	10.5 (2)
	27 [43]	18 [29]	28 [45]	30 [3]	0 [0]	21 [2]
血糖値確定低血糖 ^{c)}	88.5 (285)	86.2 (275)	87.9 (284)	95.0 (19)	90.9 (20)	94.7 (18)
	3413 [5510]	3990 [6366]	4066 [6530]	3344 [329]	3195 [341]	3032 [290]

上段:発現割合%(発現例数)、下段:100人・年あたりの発現件数[発現件数]

a) 「重大な低血糖」、「確定症候性低血糖」、「無症候性低血糖」、「推定症候性低血糖」、「疑似低血糖」及びデータの不足等による分類不可の事象

b) 第三者による処置(糖質の摂取、グルカゴンの投与又はその他の処置)が必要な低血糖

c) 「重大な低血糖」又は「低血糖症状の有無に関わらず血糖値が 56mg/dl 未満と確認された低血糖」

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10. 相互作用		
10.2 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド薬 スルホニルウレア薬 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン薬 DPP-4 阻害薬 GLP-1 受容体作動薬 SGLT2 阻害薬 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)

糖尿病用薬との併用により、本剤による血糖降下作用に加え、それぞれの薬剤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]。	インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。

(解説)

うつ病患者 6 名、スルホニルウレア系薬剤(SU 剤)で治療中の糖尿病患者 5 名に MAO 阻害剤を投与したところ、インスリン感受性を亢進させたとの報告がある²⁸。

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との併用による低血糖の発現が報告されている^{29,29)}。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³⁰。

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]。	糖に対する β 細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。

(解説)

大量のサリチル酸系薬剤投与では、その血糖降下作用によりインスリンの作用が増強される可能性がある。一般的な鎮痛目的での少量のサリチル酸系薬剤投与ではインスリン作用に与える影響は軽微だと考えられるが、経静脈的に多量に投与する場合は血糖値に注意が必要である³¹。

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)

インスリン及びカルブタミド投与中の糖尿病患者にシクロホスファミドを投与したところ急激な低血糖がみられたとの報告がある³²。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
β -遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール	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)

低血糖では頻脈、動悸、発汗、不安、低体温、飢餓感、振戦、収縮期血圧上昇、拡張期血圧低下等の症状が出現するが、 β -遮断剤はこれらの随伴症状を隠蔽することがある。例えばプロプラノロールはこのうち頻脈、動悸の発現を抑制する。 β_1 選択性、非選択性に関わらず β -遮断剤は発汗をむしろ増強するとの報告もある一方、振戦、飢餓感、不安等の症状には影響しないといわれている。

β -遮断剤により血糖の回復が遅れ、低血糖が遷延したとの報告が多くみられる。また低血糖で出現する反応性高血圧の程度も β -遮断剤服用患者では増強され、この作用は非選択性 β -遮断剤のほうが β_1 選択性 β -遮断剤より強いとされている³¹。

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]。	機序不明

(解説)

動物実験(ラット)において、高用量のワルファリンは血漿グルコース及びインスリン濃度をわずかに上昇させたが、膵 β 細胞からのインスリン分泌に対する直接作用ははっきりと認められなかったとの報告がある³³。

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]。	機序不明

(解説)

クロラムフェニコールの肝代謝酵素阻害作用により、経口血糖降下剤や血糖降下作用を有するサルファ剤、サリチル酸誘導体等の半減期が延長されるため、血糖降下作用も延長されると考えられる。

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)

ベザフィブラートとインスリンの併用により、低血糖症状が発現する可能性がある³⁴。

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)

SU 剤はサルファ剤が血糖値を下げることから誘導された薬剤である。ST 合剤(スルファメトキサゾールとトリメトプリムの配合剤)による低血糖の発現が報告されており³⁵、サルファ剤が低血糖を起こす機序は SU 剤と同様に膵インスリン分泌を増加するためと考えられている。低血糖を起こすリスクとして、腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が挙げられるとの報告があり³⁵、サルファ剤の使用上の注意にも化学構造の類似している SU 剤との併用によりこれらの血糖降下作用を増強する旨の記載がある。

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]	インスリン分泌作用を認め たとの報告がある。

(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⁺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³⁶。特に高齢者や腎機能の低下した患者では、これらの抗不整脈薬が体内に蓄積し、低血糖を助長するとの報告がある^{37,38}。

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)

高血圧を合併している糖尿病患者にチアジド系利尿剤を投与すると低カリウム血症を起こし、インスリン分泌が低下することが報告されている。これらチアジド系利尿剤の影響は軽症からインスリン治療患者までみられることから、チアジド系利尿剤の使用時、原因不明の血糖コントロール不良になった場合は特に低カリウム血症の有無を評価し、カリウムの補充又はカリウム保持作用のあるアルドステロン拮抗薬の併用等を考慮すること³⁹。

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。	糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
ACTH テトラコサクチド酢酸塩		副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。

(解説)

副腎皮質から分泌される糖質コルチコイド(コルチゾール)は、血糖ホメオスタシスに関わるインスリン拮抗ホルモンのひとつであるステロイド様化合物である。コルチゾールの分泌は、視床下部から放出される ACTH(副腎皮質刺激ホルモン)によって刺激される。副腎皮質ステロイドは大部分がコルチゾール誘導体で、投与期間や投与量によっても異なるが、2~18%に耐糖能異常を起こすといわれている(ステロイド糖尿病)。ステロイドによる耐糖能低下の初期では、空腹時血糖は必ずしも高くなく、ブドウ糖負荷試験で血中インスリンの過剰反応がみられるという、インスリン抵抗性の状態が認められる。ステロイドの耐糖能に対する作用は短時間的なものと考えられており、通常ステロイドの投与を中止すれば耐糖能異常も軽快する。

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。	糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。

(解説)

アドレナリンは末梢でのグルコースの取り込み抑制、肝での糖新生を促進し、血糖値を上昇させると考えられている。また、インスリン分泌抑制作用も考えられる⁴⁰。

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。	糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。

(解説)

血糖ホメオスタシスに関わるインスリン拮抗ホルモンのひとつである。

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 レボチロキシシンナトリウム水和物	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。	糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。

(解説)

血糖ホメオスタシスに関わるインスリン拮抗ホルモンのひとつである。甲状腺機能亢進症患者では、比較的高率に耐糖能異常が認められる。また健康な人への甲状腺ホルモン投与は肝での糖新生を増加させ⁴¹、インスリン非依存型糖尿病患者における肝の糖新生も甲状腺ホルモン投与によって増加し、インスリンによる糖新生抑制作用は減弱する⁴²などの報告がある。

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)

血糖ホメオスタシスに関わるインスリン拮抗ホルモンのひとつである。

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 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)

卵胞ホルモンは耐糖能を低下させるといわれている。

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。	末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。

(解説)

ニコチン酸は末梢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といわれている。健康な人ではインスリン分泌が増加するため耐糖能障害にまでは至らないが、β細胞の予備能が低下している患者や既に糖尿病である患者では、著明な高血糖と耐糖能の悪化を起こすといわれている⁴³。

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)

糖尿病患者にグリセロールを投与したところ、高血糖を発現したとの報告がある⁴⁴。

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することによる血糖上昇作用を有する。

(解説)

糖尿病を合併する結核患者にイソニアジド 5mg/kg を投与したところ、インスリン投与量が増加し、イソニアジド投与前、併用3日、6日後の空腹時血糖値の平均はそれぞれ 255mg/dL、357mg/dL、307mg/dL と上昇していたとの報告がある⁴⁵。

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。	インスリン抵抗性を増強するおそれがある。

(解説)

患者6名にダナゾールを3ヵ月間投与したところ、慢性的グルカゴン過剰状態となり、末梢及び肝でのインスリン作用が減弱し、インスリン分泌が増加した⁴⁶、ダナゾールはグルコースに対する膵臓からのインスリンやグルカゴン分泌の感受性を増大させることから、インスリンやグルカゴンの過剰分泌を起こし、受容体のダウンレギュレーションによりダナゾール誘発性インスリン/グルカゴン抵抗性が起こる⁴⁷などの報告がある。

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)

フェニトインの使用により高血糖や糖尿病性ケトアシドーシスを起こした症例が報告されている^{48, 49}。

In vivo の実験結果から膵β細胞におけるカルシウムの透過性を低下させ、これがインスリン分泌の低下を起こすものと考えられている⁵⁰。

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 メテロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状 [11.1. 1 参照]、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。	機序不明

(解説)

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⁴⁰。また蛋白同化ステロイド剤は経口血糖降下剤の代謝を抑制する可能性があるといわれている⁴⁰。フェニプロピオン酸ナンドロロン 25mg/週を筋注されている 20 名とデカン酸ナンドロロン 50mg を週 3 回筋注されている 34 名の糖尿病患者ではインスリン投与量を平均 36% (平均 11.7 単位、4~56 単位) 減量しなければならなかったとの報告がある⁵¹。

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 [11.1. 1 参照]、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。	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)

グリベンクラミドでコントロールされている糖尿病患者において、オクトレオチド投与前後で 75gOGTT を施行したところ、オクトレオチド投与時には血糖値が高くなり、インスリンレベルは低くなったとの報告がある⁵²。

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、 β -遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合には、低血糖の初期の自覚症状 (冷汗、振戦等) が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないうちに、低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。

症状が認められた場合には糖質を含む食品を摂取する等、適切な処置を行うこと。 α -グルコシダーゼ阻害薬との併用時にはブドウ糖を投与すること。経口摂取が不可能な場合は、ブドウ糖を静脈内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、8.1、8.2、9.1.2、9.1.3、9.2.1、9.3.1、9.8、10.2 参照]

(解説)

成人及び小児 1 型糖尿病患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (4131 試験及び 4101 試験)^{1,2}における低血糖の発現状況を以下に示す。

低血糖の発現状況(安全性解析対象集団)^{1,2}

事象名	4131 試験(成人)			4101 試験(小児)		
	本剤食前投与群 (342 例)	本剤食後投与群 (341 例)	ノボラピッド注群 (342 例)	本剤食前投与群 (261 例)	本剤食後投与群 (258 例)	ノボラピッド注群 (258 例)
すべての 低血糖 ^{a)}	97.1 (332) 9201 [15760]	95.0 (324) 9740 [16579]	96.2 (329) 9708 [16520]	96.2 (251) 7556 [9701]	96.9 (250) 7481 [9550]	96.5 (249) 6973 [8902]
重大な 低血糖 ^{b)}	9.4 (32) 27 [46]	5.6 (19) 17 [29]	9.1 (31) 28 [47]	1.1 (3) 2 [3]	3.1 (8) 6 [8]	1.6 (4) 3 [4]
確定症候性 低血糖 ^{c)}	90.1 (308) 5458 [9348]	84.8 (289) 6127 [10429]	84.2 (288) 5925 [10083]	80.5 (210) 4199 [5391]	82.6 (213) 4475 [5712]	80.2 (207) 4050 [5170]
無症候性 低血糖 ^{d)}	78.4 (268) 3563 [6102]	76.0 (259) 3419 [5820]	77.2 (264) 3593 [6114]	82.4 (215) 3314 [4255]	82.9 (214) 2962 [3781]	81.8 (211) 2864 [3656]
推定症候性 低血糖 ^{e)}	14.6 (50) 71 [121]	12.3 (42) 124 [211]	16.4 (56) 108 [184]	3.1 (8) 9 [12]	2.3 (6) 8 [10]	3.5 (9) 19 [24]
擬似低血糖 ^{f)}	2.9 (10) 9 [15]	4.4 (15) 31 [52]	3.2 (11) 14 [24]	7.3 (19) 27 [35]	3.5 (9) 29 [37]	5.0 (13) 37 [47]
血糖値確定 低血糖 ^{g)}	88.9 (304) 3409 [5839]	86.5 (295) 3940 [6707]	88.3 (302) 4008 [6820]	87.4 (228) 2791 [3583]	88.0 (227) 2815 [3594]	84.1 (217) 2566 [3276]
日中の血糖値 確定低血糖 ^{h)}	88.9 (304) 3074 [5265]	85.3 (291) 3584 [6100]	88.0 (301) 3624 [6167]	86.6 (226) 2482 [3187]	86.8 (224) 2442 [3117]	84.1 (217) 2321 (2963)
夜間の血糖値 確定低血糖 ⁱ⁾	49.1 (168) 335 [574]	49.9 (170) 357 [607]	47.1 (161) 384 [653]	42.9 (112) 308 [396]	48.4 (125) 374 [477]	40.3 (104) 245 [313]

上段:発現割合%(発現件数)、下段:100人・年あたりの発現件数[発現件数]

a) 「重大な低血糖」、「確定症候性低血糖」、「無症候性低血糖」、「推定症候性低血糖」、「擬似低血糖」及びデータの不足等による分類不可の事象

b) 4131 試験:第三者による処置(糖質の摂取、グルカゴンの投与又はその他の処置)が必要な低血糖、4101 試験:低血糖が通常昏睡や発作となり非経口の治療(グルカゴン又はグルコースの静脈内投与)が要求される重大な神経的糖欠乏症に関連する低血糖

c) 低血糖症状が認められ、かつ血糖値が70mg/dL以下の場合

d) 低血糖症状が認められないが、血糖値が70mg/dL以下の場合

e) 低血糖症状が認められるが、血糖値が測定されていない場合

f) 被験者により低血糖症状が報告され、低血糖症が認められると解釈するが、血糖値は70mg/dL超の場合

g) 「重大な低血糖」又は「低血糖症状の有無に関わらず血糖値が56mg/dL未満と確認された低血糖」

h) 日中(4131 試験では6:00~24:00、4101 試験では7:01~22:59)に発現した「血糖値確定低血糖」

i) 夜間(4131 試験では24:01~5:59、4101 試験では23:00~7:00)に発現した「血糖値確定低血糖」

4131 試験及び 4101 試験において、各低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、投与群間で大きな違いは認められなかった。重篤な有害事象として報告された低血糖は、4131 試験では、本剤食前投与群で8例8件、本剤食後投与群で3例6件、ノボラピッド注群で6例6件、4101 試験では、本剤食前投与群で1例1件、本剤食後投与群で2例2件、ノボラピッド注群で1例1件認められ、4131 試験のノボラピッド注群の1例1件及び4101 試験の本剤食後投与群の2例2件を除き、副作用と判断された。低血糖の発現時刻について、4131 試験及び4101 試験において大部分は日中(4131 試験では6:00~24:00、4101 試験では07:01~22:59)に発現し、投与群間で日中の血糖値確定低血糖の発現状況に大きな違いはなかった。夜間(4131 試験では24:01~5:59、4101 試験では23:00~7:00)に発現した血糖値確定低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数について、4101 試験の本剤食後投与群では他の群と比べて高い傾向にあったが、夜間の重大な低血糖の発現は少なかった。

また、インスリンポンプを使用して Basal-Bolus 療法を実施中の海外 1 型糖尿病患者を対象に、ノボラピッド注を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験(3854 試験)の低血糖の発現状況は、以下のとおりであり、本剤群とノボラピッド注群で明らかな違いは認められなかった。

低血糖の発現状況(3854試験:安全性解析対象集団)³

	本剤群(236例)	本剤群(236例)
血糖値確定低血糖 ^{a)}	97.9 (231) 4507 [3279]	96.6 (228) 4529 [3247]
重大な低血糖 ^{b)}	4.7 (11) 29 [21]	2.1 (5) 10 [7]

上段:発現割合%(発現件数)、下段:100人・年あたりの発現件数[発現件数]

a) 「重大な低血糖」または「低血糖症状の有無にかかわらず、血糖値が56mg/dL未満と確認された低血糖」

b) 第三者による処置(糖質の摂取、グルカゴンの投与又はその他の処置)が必要な低血糖

11.1.2 アナフィラキシーショック(頻度不明)

呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹、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)

フィアスプ注は、他のインスリン製剤と同様にタンパク質製剤であるため、免疫原性に関連する副作用(アレルギー反応)の潜在的リスクがある。アレルギー反応は、局所性反応及び全身性反応が考えられ、アナフィラキシー反応を含む過敏症反応は、死に至ることもあるため設定した。

1型糖尿病患者を対象とした3つの第III相臨床試験(日本人被験者も参加した4131試験及び4101試験、ならびに海外試験である3854試験)において、アナフィラキシーショックの報告はなかった。フィアスプ注の有効成分であるインスリンアスパルトを含む他のインスリン製剤では、アナフィラキシー関連事象を示した症例が報告されている。

【関連項目】

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.2～3%未満	頻度不明
免疫系障害		過敏症
代謝及び栄養障害		抗インスリン抗体産生に伴う血糖コントロール不良
眼障害	糖尿病網膜症の顕在化又は増悪	
皮膚及び皮下組織障害	リポジストロフィー(皮下脂肪の萎縮・肥厚等)、アレルギー性皮膚疾患(発疹、じん麻疹、そう痒等)	皮膚アミロイドーシス
全身障害及び投与部位状態	注射部位/注入部位反応	

(解説)

第III相試験(4131試験、4101試験、3854試験)^{1,2,3}で認められた副作用は下表のとおり、安全性評価対象症例1438例中177例(12.3%)に239件の副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。

0.2～3%未満の頻度で発現した事象は、注入部位反応9例(0.6%)、注射部位反応4例(0.3%)、糖尿病網膜症7例(0.5%)、脂肪肥大症7例(0.5%)であった。なお、「頻度不明」には、本剤のCCDS*に記載されているものの日本人では発現していない事象を示した。

* CCDS(CompanyCoreDataSheet:企業中核データシート):

各国の添付文書を作成する際に基準としている製品情報文書である。世界中の安全性情報を集積、評価し、最新の情報が反映されるように逐次改訂される。

本剤の第Ⅲ相臨床試験(4131試験、4101試験、3854試験)^{1,2,3}にて報告された副作用一覧

全症例

調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率(%)	副作用の発現件数
1438例	177例	12.3%	239件

MedDRA: Version20.0

器官別大分類 基本語	例数(%)	件数
臨床検査	67 (4.7)	85
血中ブドウ糖減少	62 (4.3)	80
体重増加	2 (0.1)	2
肝機能検査値上昇	1 (0.1)	1
肝酵素上昇	1 (0.1)	1
血中1.5-アンヒドログルシトール減少	1 (0.1)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	35 (2.4)	45
注入部位反応	9 (0.6)	12
注射部位反応	4 (0.3)	4
注射部位血腫	2 (0.1)	3
注射部位内出血	3 (0.2)	3
注射部位肥厚	3 (0.2)	3
注入部位疼痛	2 (0.2)	3
注射部位腫脹	2 (0.1)	2
注入部位丘疹	1 (0.1)	2
適用部位そう痒感	1 (0.1)	2
注射部位過敏反応	1 (0.1)	1
注射部位結節	1 (0.1)	1
注射部位発疹	1 (0.1)	1
注射部位浮腫	1 (0.1)	1
注射部位変色	1 (0.1)	1
注射部位疼痛	1 (0.1)	1
注入部位そう痒感	1 (0.1)	1
注入部位紅斑	1 (0.1)	1
投与部位硬結	1 (0.1)	1
発熱	1 (0.1)	1
肥大	1 (0.1)	1
代謝および栄養障害	27 (1.9)	31
低血糖	24 (1.9)	28
高血糖	2 (0.1)	2
無自覚性低血糖	1 (0.1)	1
傷害、中毒および処置合併症	22 (1.5)	24
誤薬投与	13 (0.9)	15
偶発的過量投与	5 (0.3)	5
誤用量投与	1 (0.1)	1
挫傷	1 (0.1)	1
擦過傷	1 (0.1)	1
用量算出過誤	1 (0.1)	1

器官別大分類 基本語	例数(%)	件数
皮膚および皮膚組織障害	16 (1.1)	19
脂肪肥大症	7 (0.5)	8
紅斑	2 (0.1)	2
発疹	2 (0.1)	2
蕁麻疹	2 (0.1)	2
そう痒症	1 (0.1)	1
光線角化症	1 (0.1)	1
紅斑性皮膚疹	1 (0.1)	1
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.1)	1
薬疹	1 (0.1)	1
神経系障害	16 (1.1)	17
低血糖性意識消失	8 (0.6)	8
低血糖性痙攣	3 (0.2)	3
記憶障害	1 (0.1)	1
頸動脈硬化症	1 (0.1)	1
頭痛	1 (0.1)	1
片頭痛	1 (0.1)	1
末梢性ニューロパチー	1 (0.1)	1
嗜眠	1 (0.1)	1
眼障害	8 (0.6)	8
糖尿病網膜症	7 (0.5)	7
網膜裂孔	1 (0.1)	1
感染症および寄生虫症	3 (0.2)	3
ウイルス性上気道感染	1 (0.1)	1
カテーテル留置部位感染	1 (0.1)	1
胃腸炎	1 (0.1)	1
胃腸障害	2 (0.1)	2
悪心	1 (0.1)	1
慢性胃炎	1 (0.1)	1
肝胆道系障害	1 (0.1)	1
肝炎	1 (0.1)	1
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.1)	1
背部痛	1 (0.1)	1
血管障害	1 (0.1)	1
血腫	1 (0.1)	1
呼吸器、胸部および縦隔障害	1 (0.1)	1
咳嗽	1 (0.1)	1
精神障害	1 (0.1)	1
睡眠障害	1 (0.1)	1

日本人サブグループ

調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率(%)	副作用の発現件数
205例	50例	24.4%	73件

MedDRA: Version20.0

器官別大分類 基本語	例数(%)	件数
臨床検査	34 (16.6)	50
血中ブドウ糖減少	34 (16.6)	50
代謝および栄養障害	5 (2.4)	6
低血糖	5 (2.4)	6
眼障害	5 (2.4)	5
糖尿病網膜症	4 (2.0)	4
網膜裂孔	1 (0.5)	1
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.5)	3
偶発的過量投与	2 (1.0)	2
誤薬投与	1 (0.5)	1
神経系障害	3 (1.5)	3
低血糖性意識消失	2 (1.0)	2

器官別大分類 基本語	例数(%)	件数
頸動脈硬化症	1 (0.5)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.0)	2
注射部位反応	1 (0.5)	1
投与部位硬結	1 (0.5)	1
皮膚および皮下組織障害	2 (1.0)	2
脂肪肥大症	1 (0.5)	1
蕁麻疹	1 (0.5)	1
感染症および寄生虫症	1 (0.5)	1
ウイルス性上気道感染	1 (0.5)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.5)	1
咳嗽	1 (0.5)	1

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

14. 適用上の注意

〈ファイアスプ注 フレックスタッチ〉および〈ファイアスプ注 ペンフィル〉

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 投与時

- (1) 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十分患者に指導すること。
- (2) 1 本の本剤を複数の患者に使用しないこと。
- (3) 本剤をポータブルインスリン用輸液ポンプで使用しないこと。
- (4) 本剤のカートリッジ内に充填された注射液をシリンジで抜き取って使用しないこと。

〈ファイアスプ注 フレックスタッチ〉

本剤は JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて使用すること。本剤は A 型専用注射針との適合性の確認をペンニードルで行っている。

〈ファイアスプ注 ペンフィル〉

本剤は専用のインスリンペン型注入器、また JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて使用すること。本剤は A 型専用注射針との適合性の確認をペンニードルで行っている。

(解説)

注射時にカートリッジ内へ血液などが逆流することがある。感染のリスクがあるため、1 本の本剤を複数の患者で共用しないこと。

ファイアスプ注 フレックスタッチは、JIS A 型専用注射針との組み合わせで使用すること。

ファイアスプ注 ペンフィルはカートリッジ製剤である。専用のインスリンペン型注入器(ノボペン®4、ノボペンエコー®、ノボペン®6、ノボペンエコー®プラス)に取り付けて使用すること。ノボペン®4、ノボペンエコー®、ノボペン®6、ノボペンエコー®プラスは、JIS A 型専用注射針との組み合わせで使用すること。

本剤のカートリッジ内に充填された注射液をシリンジで抜き取り、ポータブルインスリン用輸液ポンプに充填した時、注射液のゲル化がみられたとの報告がある。注射液にゲル化が生じると、インスリンポンプ内に閉塞が生じ必要量のインスリンが投与されない状態となり、重篤な高血糖関連事象をきたす可能性がある。そのため、本剤から抜き取った注射液をインスリン用輸液ポンプを用いた投与に使用をしないこと。

14.1.2 投与部位

皮下注射は、腹部、上腕、大腿に行う。同じ部位に注射を行う場合は、その中で注射場所を毎回変えること。前回の注射場所より 2~3 cm 離して注射すること。[8.7 参照]

(解説)

インスリン製剤において同じ場所に繰り返し注射すると、皮膚アミロイドーシス又はリポジストロフィーが起こるとの報告がある。(8.7 項参照)

リポジストロフィーに関連する事象は、以下のとおり認められ^{1,2}、4101 試験の本剤食前投与群 1 例 1 件(脂肪肥大症、中等度)を除き、重症度は軽度であった。

注射部位を毎回 2~3cm ずつ移動させることにより予防することができる。

事象名	4131 試験			4101 試験		
	本剤食前投与群	本剤食後投与群	ノボラビット注群	本剤食前投与群	本剤食後投与群	ノボラビット注群
脂肪肥大症	2 例 2 件	3 例 3 件	0 例	7 例 8 件	3 例 3 件	4 例 4 件
後天性リポジストロフィー	1 例 1 件	0 例	0 例	0 例	1 例 2 件	0 例

外国人健康成人に本剤を異なる投与部位(腹部、上腕部又は大腿部)に異なる投与経路(皮下、静脈内)で投与したときの薬物動態、薬力学的作用及び安全性を検討した第 I 相試験¹⁹⁾の結果を基に設定した。

それぞれの投与部位での C_{max} 及び AUC_{0-12h} の幾何平均値の比とその 95% 信頼区間は、上腕部/腹部で 0.92 [0.74, 1.14] 及び 0.92 [0.84, 1.01]、大腿部/腹部で 0.70 [0.56, 0.87] 及び 0.93 [0.85, 1.01]、大腿部/上腕部で 0.76 [0.61, 0.95] 及び 1.00 [0.92, 1.09] であった。

本剤 0.2 単位/kg を単回皮下投与若しくは本剤 0.02 単位/kg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	皮下投与			静脈内投与 (18 例)
	腹部 (20 例)	上腕部 (20 例)	大腿部 (20 例)	
Onset of appearance (min)	2.79 [1.25, 5.03]	2.30 [1.12, 5.27]	3.44 [1.80, 5.92]	—
Time to 50% C _{max} (min)	25.00 [12.00, 35.00]	18.00 [8.00, 30.00]	20.00 [12.00, 40.00]	—
t _{max} (min)	55.00 [30.00, 100.00]	50.00 [30.00, 100.00]	57.50 [20.00, 210.00]	—
AUC _{0-8h} (pmol·h/L)	—	—	—	128.66±41.67
AUC _{0-12h} (pmol·h/L)	1042.17±282.67	950.40±235.40	957.93±212.24	—
AUC _{0-inf} (pmol·h/L)	1043.95±282.85	955.88±237.09	963.20±213.97	128.66±41.67
C ₀ (pmol/L)	—	—	—	2541.42±1025.35
C _{max} (pmol/L)	439.77±208.50	404.62±200.00	310.89±173.90	—
t _{1/2} (min)	60.38±17.96	77.00±28.02	81.40±17.68	9.28±2.38 ^{a)}
CL (L/h/kg)	—	—	—	1.13±0.74

平均値±標準偏差、Onset of appearance、Time to 50% C_{max}及びt_{max}は中央値[範囲]、—:未算出

Onset of appearance: 治療薬投与後の血清中インスリン アスパルト濃度が最初に検出可能となるまでの時間

Time to 50% C_{max}: 最高血清中インスリン アスパルト濃度の50%の濃度に到達する時間、t_{max}: 最高血清中インスリン アスパルト濃度に到達する時間、

AUC_{0-8h}及びAUC_{0-12h}: 投与後0~8時間又は12時間までの血清中インスリン アスパルト濃度—時間曲線下面積

AUC_{0-inf}: 投与後0~無限大時間までの血清中インスリン アスパルト濃度—時間曲線下面積

C₀: 投与直後の血清中インスリン アスパルト濃度、C_{max}: 最高血清中インスリン アスパルト濃度、t_{1/2}: 血清中インスリン アスパルトの終末相半減期、CL: クリアランス

a) 20 例(静脈内投与に関して、t_{1/2}以外の薬物動態パラメータについては、データ取得不十分 2 例を除く 18 例が解析対象とされた。)

本剤 0.2 単位/kg を腹部、上腕部、大腿部に単回皮下投与したときの薬力学的作用パラメータは、以下のとおりであった。

本剤 0.2 単位/kg を単回皮下投与若しくは本剤 0.02 単位/kg を単回静脈内投与したときの薬力学的作用パラメータ

パラメータ	皮下投与			静脈内投与 (20 例)
	腹部 (20 例)	上腕部 (20 例)	大腿部 (20 例)	
tGIR _{max} (min)	141.00 [79.00, 304.00]	169.00 [68.00, 360.00]	169.00 [79.00, 293.00]	23.00 [7.00, 30.00]
AUC _{GIR,0-8h} (mg/kg)	—	—	—	445.55±176.12
AUC _{GIR,0-12h} (mg/kg)	2507.70±639.00	2389.52±659.26	2418.68±641.53	—
GIR _{max} (mg/kg/min)	9.37±3.20	8.07±2.86	7.93±2.60	4.49±2.02

平均値±標準偏差、tGIR_{max}は中央値[範囲]、—:未算出

tGIR_{max}: 最大グルコース注入速度に到達する時間

AUC_{GIR,0-8h}、AUC_{GIR,0-12h}: 投与後0~8時間又は12時間までのグルコース注入速度—時間曲線下面積

GIR_{max}: 最大グルコース注入速度

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、腹部皮下投与時で 15.0% (3/20 例) 及び 15.0% (3/20 例)、上腕部皮下投与時で 5.0% (1/20 例) 及び 5.0% (1/20 例)、大腿部皮下投与時で 10.0% (2/20 例) 及び 10.0% (2/20 例) であった。

14.1.3 投与経路

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

(解説)

フィアスプ注 フレックスタッチ及びフィアスプ注 ペンフィルは皮下注射専用である。静脈内に投与すると血糖降下作用が直ちにあらわれ低血糖を起こすおそれがある。

静脈内に投与する場合はフィアスプ注 100 単位/mL を使用すること。(7.4 項参照)

14.1.4 その他

- (1) 本剤と他の薬剤を混合しないこと。他の薬剤との混合に関するデータはない。
- (2) 注射後、注射針は廃棄すること。注射針は毎回新しいものを、必ず注射直前に取り付けること。
- (3) インスリンカートリッジにインスリン製剤を補充してはならない。
- (4) インスリンカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。
- (5) インスリンカートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられることがある。また、使用中に液が変色することがある。これらのような場合は使用しないこと。

(解説)

(1) 他の薬剤との混合により、本剤の速効性が損なわれる可能性があるため、他の薬剤と混合しないこと。

(2) 注射針を本剤に装着したままの状態、携帯もしくは保管した場合や、注射針を複数回使用した場合、薬液が針先から漏れる可能性がある。そのために、“ゴムピストン”と“ピストン棒”の間に隙間が生じたり、“ワッシャー(円盤)”が外れたり、カートリッジ内に気泡ができてきたりする。この結果、設定単位量の薬液が出なかったり、また、薬液が漏れることにより、薬液濃度が変化する場合がある。また、注射針の中で薬液が固まり、針詰まりをおこすことがある。注射針の複数回使用により針の強度

が低下し、破損のおそれがあったり、針先が変形し、痛みの原因となることがある。感染の原因となることがある。

(4) カートリッジにひびが入っていると、注射操作の際に薬液が漏れる可能性がある。使用前に必ずカートリッジにひびが入っていないことを確認すること。特に、落としたり衝撃を与えてしまった場合には、必ず確認すること。

(5) 本剤は無色澄明で濁りのない製剤であるが、高温にさらす、凍結させるなど適切に保管されなかった場合に、液中に固まりが生じたり、変色したりすることがある。また、インスリンカートリッジ内に血液が逆流し、変色する場合もある。

液に濁りが生じる、変色しているなどの事象が認められた場合は、使用せず、新しい製品に交換すること。

〈フィアスプ注 100 単位/mL〉

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 調製時・調製方法

(1) 本剤を 0.9%生理食塩水又は 5%ブドウ糖溶液に混合し、0.5 単位/mL から 1.0 単位/mL の範囲の濃度に調製し、ポリエチレン製の容器中で放置したとき、24 時間後までは安定である。インスリン製剤は混合した直後に容器への吸着が起きるので持続静脈内注入は血糖値を観察しながら行うこと。

(2) 本剤と他の薬剤を混合しないこと。他の薬剤との混合に関するデータはない。

(3) ポータブルインスリン用輸液ポンプを用いる際は、本剤を希釈液や他のインスリン製剤と混合しないこと。

(解説)

(1) 本剤を持続静脈内注入する場合の調製方法である。一般にインスリン製剤は輸液バッグや輸液チューブの内壁に吸着されることが知られているため⁵³、持続静脈内注入時は血糖値を観察しながら行うこと。

(2) 他の薬剤との混合により、本剤の速効性が損なわれる可能性があるため、希釈液や他のインスリン製剤と混合しないこと。また、汚染や針刺し事故の可能性があるため、バイアル中にインスリン製剤を補充しないこと。

(3) ポータブルインスリン用輸液ポンプを用いる際は、本剤を希釈液や他のインスリン製剤と混合せず、処方されたインスリンバイアル製剤を使用すること。

14.1.2 投与時

ポータブルインスリン用輸液ポンプを用いて投与する際は、以下の点について留意し、患者にも指導すること。また、ポータブルインスリン用輸液ポンプや注入器具(チューブやシリンジ等)が正常に機能しない場合に備えて、他のインスリン注射手段(ペン型インスリン注入器製剤等)を常に携帯するよう患者に指導すること。

・注入器具(シリンジやチューブ等)の取扱説明書に従って、注入器具の交換を行うこと。

・インスリンポンプの内部を確認し、注射液の外観に変化がみられた場合は使用しないこと。

(解説)

ポータブルインスリン用輸液ポンプや注入器具(チューブやシリンジ等)を用いて使用する際の注意である。上述の通り、注意すること。

14.1.3 投与部位

皮下注射は、腹部、上腕、大腿に行う。同じ部位に注射を行う場合は、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]

(解説)

フィアスプ注 フレックスタッチ及びフィアスプ注 ペンフィルの 14.1.2 投与部位の項を参照すること。

14.1.4 投与経路

本剤の投与を皮下注射にて行う場合、まれに注射針が血管内に入り、注射後直ちに低血糖があらわれることがあるので注意すること。

(解説)

インスリンバイアル製剤を皮下注射にて行う場合の注意である。フィアスプ注 フレックスタッチ及びフィアスプ注 ペンフィルの 14.1.3 投与部位の項を参照すること。

14.1.5 その他

バイアルの底や壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられることがある。また、使用中に液が変色することがある。これらのような場合は使用しないこと。

(解説)

本剤は無色澄明で濁りのない製剤であるが、高温にさらす、凍結させるなど適切に保管されなかった場合に、液中に塊が生じたり、変色したりすることがある。液に濁りが生じる、変色しているなどの事象が認められた場合は、使用せず、新しい製品に交換すること。

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糖尿病薬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つとの報告がある⁵⁴。

(解説)

平成8年2月21日付の厚生省薬務局安全課事務連絡に基づき設定した。

インスリンあるいは経口血糖降下剤で治療中の糖尿病患者でアンジオテンシン変換酵素阻害剤を服用している症例では低血糖で入院する率が高かったとの報告⁵⁵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)

海外で実施された Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events Study においては、インスリン単独群 [18.2% (163/896 例)] に比べてインスリンとピオグリタゾンの併用群 [30.8% (266/864 例)] において「浮腫」の有害事象発現率が高いことが報告されている⁵⁶。ピオグリタゾンの日本の添付文書でも、インスリン製剤とピオグリタゾンを併用した場合に浮腫の発現が多いと報告されている。インスリン製剤共通の注意喚起として設定した。

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」参照

(2) 安全性薬理試験（ノボラピッド注承認時資料）

項目	試験方法または測定項目	動物	適用経路	投与量 (単位/kg)	結果	
一般症状および行動	Irwin試験	マウス	静脈内	1,10,100	自発運動量の軽度低下が100単位/kg群で認められた	
中枢神経系	自発運動量	運動量測定器	ラット	静脈内	1,10,100	影響なし
	協調運動	回転棒法	マウス	静脈内	1,10,100	影響なし
	麻酔作用	ヘキソバルビタール誘発睡眠	マウス	静脈内	1,10,100	睡眠時間の延長が10、100単位/kg群で認められた。
		エタノール誘発睡眠	マウス	静脈内	1,10,100	全投与群で睡眠時間の延長傾向及び死亡率の上昇が認められた。
	抗痙攣作用	ベンチレンテトラゾール誘発痙攣	マウス	静脈内	1,10,100	影響なし
	痙攣協力作用	ベンチレンテトラゾール誘発痙攣	マウス	静脈内	1,10,100	影響なし
	鎮痛作用	酢酸ライジング法	マウス	静脈内	1,10,100	影響なし
	体温	直腸温	マウス	静脈内	1,10,100	影響なし
自律神経系	摘出回腸	インスリン アスパルト単独	モルモット	<i>in vitro</i>	3.6,36,360 (m単位/mL)	影響なし
		アセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン、塩化バリウムによる収縮				影響なし
呼吸・循環器系		血圧、心拍数、心電図、呼吸深度、呼吸数	ラット	静脈内	1,10,100	影響なし
		血圧、心拍数、心電図、呼吸量、呼吸数、血液ガス、両側総頸動脈閉塞及びノルアドレナリン投与に対する応答	ネコ	静脈内	0.4,1,4	影響なし
		血圧、肺動脈圧、肺動脈抵抗、中心静脈圧、心拍数、心拍出量、心電図、頸動脈血流量、頸動脈抵抗、血液ガス	ブタ	静脈内	0.4,1,4	心拍数の軽度減少が1.0単位/kg群で、血圧の軽度低下が4.0単位/kg群で認められた。
消化管系	腸管内輸送能	炭末輸送	マウス	静脈内	1,10,100	影響なし
水及び電解質代謝	尿量、尿中Na ⁺ 、K ⁺ 、Cl ⁻ 、総タンパク量、クレアチニン、pH、尿比重、潜血	マウス	静脈内	1,10,100	総タンパク、クレアチニン排泄量増加が10及び100単位/kg群で、Na ⁺ 、Cl ⁻ 排泄量増加及び投与後4、5、24時間に尿量の増加が100単位/kg群で認められた。	

(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 (ノボラピッド注承認時資料)

動物種	投与経路	概略の致死量(単位/kg)	
		雄	雌
マウス(NMRI系)	皮下	>4000	1000
ラット(SD系)	皮下	>4000	>4000
イヌ(ビーグル)	皮下	>64	>64

(2) 反復投与毒性試験 (ノボラピッド注承認時資料)

動物種	投与期間	投与経路	投与量(単位/kg/日)	無毒性量(単位/kg/日)	
				雄	雌
ラット(SD系)	4週間	皮下	10,50,200	50	200
イヌ(ビーグル)	4週間	皮下	0.5,1.0,2.0	2.0	2.0
ラット(Wistar系)	13週間	皮下	12.5,50,200	<12.5	12.5
イヌ(ビーグル)	13週間	皮下	1.0,4.0	4.0	1.0
ラット(SD系)	52週間	皮下	10,50,200	<10	<10
イヌ(ビーグル)	52週間	皮下	0.5,1.0,2.0	1.0	2.0

ラット52週間反復投与毒性試験では、全ての投与群でインスリン アスパルトの薬理作用による低血糖が原因の死亡例が認められた。その他に体重増加量、摂餌量、飲水量の増加、カウンターレギュレーションによる血中グルコースの上昇、尿量の増加、精細管の変化が観察されたが、いずれも対照群(ヒトインスリン)でも認められた変化であり、薬理作用である低血糖に起因するものと考えられた。また、高用量の雌に乳腺腫瘍発生率のわずかな増加が認められたが、対照群(ヒトインスリン)と比較して統計学的に有意な差は認められなかった。乳腺腫瘍については試験動物であるSD系ラットにおいて自然発生することが知られており、インスリン アスパルト投与に起因する特異的な腫瘍の発生は認められなかった。

イヌ52週間反復投与毒性試験では、インスリン アスパルトの薬理作用に起因する低血糖症状以外に特記すべき毒性所見は認められなかった。

(3) 遺伝毒性試験 (ノボラピッド注承認時資料)

細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞(L5178Y)を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験及び不定期DNA合成試験結果は陰性であった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験 (ノボラピッド注承認時資料)

試験項目	動物種	投与期間	投与経路	投与量(単位/kg/日)	無毒性量(単位/kg/日)	
					親動物	胎児
受胎能及び胚・胎児発生	ラット(SD系)	雄: 交配前4週間、交配期間中、雌動物屠殺終了まで 雌: 交配前2週間～妊娠15日	皮下	10,50,200	一般毒性: 雄、雌: 50 生殖能: 雄、雌: 200	<10
胚・胎児発生	ウサギ(New Zealand White)	妊娠6～18日	皮下	1,3,10	一般毒性: 3 生殖能: 3	10
出生前及び出生後の発生ならびに母動物の機能	ラット(SD系)	妊娠6～分娩後21日	皮下	10,50,200	一般毒性: 10 生殖能: 200	200

(6) 局所刺激性試験

動物種	投与経路	試験方法	主な所見
雌雄ラット (SD系)	皮下	生理食塩液、ノボラピッド注又は本剤0.17 mLを単回又は1日1回28日間反復投与後及び休薬2週間後の投与部位局所反応を評価	発赤、線維化、筋繊維変性・再生、壊死、炎症出血 回復性:あり
雌性ウサギ (New Zealand White)	筋肉内	生理食塩液又は本剤0.1 mLを単回投与4日後の投与部位局所反応を評価	筋繊維壊死・再生、炎症
	静脈内		壊死、炎症
	動脈内		壊死、炎症、出血

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤 : 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
有効成分 : 劇薬

2. 有効期間

30ヵ月

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃に保存

4. 取扱い上の注意点

20. 取扱い上の注意

<フィアスプ注 フレックスタッチ>

使用中は室温にキャップ等により遮光して保管し、4週間以内に使用すること。冷蔵庫保管(2～8℃)も可能であるが、凍結を避けること。残った場合は廃棄すること。

<フィアスプ注 ペンフィル>

使用中は冷蔵庫に入れず、室温にキャップ等により遮光して保管し、4週間以内に使用すること。残った場合は廃棄すること。

<フィアスプ注 100単位/mL>

20.1 使用中は室温に遮光して保管し、4週間以内に使用すること。冷蔵庫保管(2～8℃)も可能であるが、凍結を避けること。残った場合は廃棄すること。

20.2 ポータブルインスリン用輸液ポンプを使用する際は、ポンプリザーバー内の本剤を6日以内、またはポンプの取扱説明書に従って、いずれか短い方の期間で交換すること。ポンプリザーバー内の本剤を37℃を超える高温にさらさないこと。

(解説)

「IV.製剤に関する項目 6. 各種条件下の安定性の項の使用時の安定性」の項を参照

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド:有り

くすりのしおり:有り

その他の患者向け資料

- 取扱説明書/患者用注意文書

「XIII. 備考 2. その他の関連資料」の項参照

- フィアスプ®を使用する患者さんへ-注射のタイミングについての注意- (RMPのリスク最小化活動のために作成された資料)

「I. 概要に関する項目 4. 適正使用に関して周知すべき特性」「XIII. 備考 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

ノボラピッド®注(ノボラピッド®注 フレックスタッチ®、ノボラピッド®注 ペンフィル®、ノボラピッド®注 100単位/mL)

インスリン アスパルトBS注(インスリン アスパルトBS注カート NR「サノフィ」、インスリン アスパルトBS注100単位/mL NR「サノフィ」)

7. 国際誕生年月日

1999年9月30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
フィアスプ®注 フレックスタッチ®	2019年9月20日	30100AMX00234000	2019年11月19日	2020年2月7日
フィアスプ®注 ペンフィル®		30100AMX00235000		
フィアスプ®注 100単位/mL		30100AMX00294000		

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

該当しない

11. 再審査期間

4年(2019年9月20日から2023年9月19日)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード	HOT(9桁)番号
フィアスプ®注 フレックスタッチ®	2492415G7021	629905601	199056001
フィアスプ®注 ペンフィル®	2492415A6022	629905701	199057701
フィアスプ®注 100単位/mL	2492415A5026	629905801	199058401

14. 保険給付上の注意

- ① 本製剤は、インスリン製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、「診療報酬の算定方法」(平成20年厚生労働省告示第59号)別表第一医科診療報酬点数表(以下「医科点数表」という。)区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。
- ② フィアスプ注 フレックスタッチについては注射器の一体型のキットであるため、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算は算定できないものであること。

(令和元年11月18日 保医発1118第1号)

X I. 文献

1. 引用文献

1	社内資料:第Ⅲ相臨床試験(NN1218-4131)(2019年9月20日承認、CTD 2.7.3.3 及び2.7.4.2)
2	社内資料:第Ⅲ相臨床試験(NN1218-4101)(2019年9月20日承認、CTD 2.7.3.3 及び2.7.4.2)
3	社内資料:第Ⅲ相臨床試験(NN1218-3854)(2019年9月20日承認、CTD 2.7.3.3.及び2.7.4.5)
4	社内資料:第Ⅰ相臨床試験(NN1218-3918)(2019年9月20日承認、CTD 2.7.2.3)
5	社内資料:フィアスプ®の注射のタイミングにおける適正使用のお願い(医薬品リスク管理計画書の追加のリスク最小化活動の資材)
6	ISPAD: Clinical Practice Consensus Guidelines. 2018
7	日本糖尿病学会:糖尿病診療ガイドライン 2016
8	Drejer K. et al.:Diabetes, 40(11), 1488-95, 1991 (PMID:1657669)
9	Drejer K.:Diabetes Metab Rev, 8(3), 259-85, 1992 (PMID:1338040)
10	Hansen B. F. et al.:Biochem J, 315, 271-279, 1996 (PMID:8670118)
11	社内資料:フィアスプ注 正常ブタにおけるPK/PD 試験
12	社内資料:フィアスプ注 内皮細胞を通過するインスリンアスパルトの吸収に対するニコチン酸アミドの効果
13	社内資料:フィアスプ注 X線小角散乱法を用いたインスリンアスパルトの自己会合の測定
14	社内資料:フィアスプ注 ブタ皮下動脈の血管弛緩に対するニコチン酸アミドの効果
15	社内資料:フィアスプ注 ニコチン酸アミド製剤を皮下投与後の皮膚血液灌流量
16	社内資料:ノボラピッド注 IGF-1R 親和性
17	社内資料:第Ⅰ相臨床試験(NN1218-3890)(2019年9月20日承認、CTD 2.7.2.3)
18	社内資料:第Ⅰ相臨床試験(NN1218-3921)(2019年9月20日承認、CTD 2.7.6.6)
19	社内資料:第Ⅰ相臨床試験(NN1218-3949)(2019年9月20日承認、CTD 2.7.2.3)
20	社内資料:ノボラピッド注 分布 胎盤・胎児移行性
21	社内資料:ノボラピッド注 排泄 乳汁中移行
22	社内資料:ノボラピッド注 単回投与組織分布
23	社内資料:ノボラピッド注 尿及び糞中排泄
24	社内資料:第Ⅰ相臨床試験(NN1218-3888)(2019年9月20日承認、CTD 2.7.2.3)
25	社内資料:第Ⅰ相臨床試験(NN1218-3891)(2019年9月20日承認、CTD 2.7.2.3)
26	Van den Brand M. et al.:Neth J Med. 2009; 67(11):394-396 (PMID:20009116)
27	ISPAD: Clinical Practice Consensus Guidelines 2018:127
28	Adnitt, P.I.:Diabetes.1968; 17(10):628-33 (PMID:5681080)
29	True, B.L. et al.:Am J Psychiatry. 1987; 144(9):1220-1 (PMID:3631324)
30	Shrivastava, R.K. et al.:Biol Psychiatry. 1983(12); 18:1509-10 (PMID:6661479)
31	この薬の多剤併用副作用:医歯薬出版:第1版:6-11
32	Stockley, I.H.:Drug Interactions. Blackwell Scientific Publications:557
33	Bailey, C.J. et al.:Gen Pharmacol. 1976; 7(1): 63-5 (PMID:971800)
34	Zambrana, J.L. et al.:Am J Cardiol. 1997; 80(7):836-40 (PMID:9381994)
35	Lee, A.J. et al.:Ann Pharmacother. 1997; 31(6):727-32 (PMID:9184713)
36	Bertrand, G. et al.:Eur J Pharmacol. 1992; 214(2-3):159-63 (PMID:1516637)
37	Gachot, B.A. et al.:Lancet. 1988 July 30; 2(8605):280 (PMID:2899265)
38	Croxson, M.S. et al.:N Z Medical J. 1987; 100(827):407-8 (PMID:3330586)
39	Conn, J.W.:N Engl J Med. 1965; 273(21):1135-43 (PMID:5841677)
40	医薬品相互作用:医薬ジャーナル社:第2版:632-637
41	Karlander, S.G. et al.:J Clin Endocrinol Metab.1989; 68(4):780-6 (PMID:2537842)
42	Bratusch-Marrain, P.R. et al.:J Clin Endocrinol Metab. 1985; 60(6):1063-8 (PMID:3889028)
43	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:第27章:545 ページ
44	Hurwitz, B.J. et al.:Lancet. 1975 August 23, 2(7930), 369 (PMID:511177)
45	Luntz, G.R.W.N. et al.:BMJ. 1953 February 7; 1(4805):296-9 (PMID:13009181)
46	Kotzmann, H. et al.:Eur J Clin Invest.1995; 25:(12):942-7 (PMID:8719935)
47	Bruce, R. et al.: Clinical Science. 1992; 82(2):211-7 (PMID:1311660)
48	Britton, H.L. et al.:Drug Intell Clin Pharm. 1980; 14:544-547
49	Carter, B.L. et al.:Am J Hosp Pharm. 1981; 38(10):1508-12 (PMID:7294047)

50	Pace, C.S. et al.:Diabetes. 1979; 28(12):1077-82 (PMID:389714)
51	Houtsmuller, A.J.:Acta Endocrinol. 1961; 39 (suppl 63) :154-74 (PMID:14449334)
52	Lee P.E. et al.:Diabetes Metabolism (Paris) .1999; 25(4):347-9 (PMID:10566126)
53	日本糖尿病学会編糖尿病専門医研修ガイドブック 改訂第7版:392-3
54	Herings RM et al.: Lancet, 1995; 345(8959): 1195-8 (PMID:7739305)
55	HeiseT., et al.:Diabetes Obes.Metab. 2007; 9 (5) :746-753 (PMID:17593235)
56	Bernard Charbonnel et al.:The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2010; 95(5):2163-2171 (PMID:20237169)

2. その他の参考文献

該当なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2023年5月31日現在、米国、英国、ドイツ、フランス、カナダ、オーストラリアを含む世界約50カ国で発売されている。

(1) 米国の添付文書(2022年9月)

会社名	Novo Nordisk Inc	発売年	2018年1月
販売名	FIASP FIASP FlexTouch FIASP Penfill	剤形規格	Injection: 100 units of insulin aspart per mLmL (U-100): ・ 10 mL multiple-dose vial ・ 3 mL single-patient-use FIASP® FlexTouch® pen ・ 3 mL single-patient-use PenFill® cartridges for use in a PenFill® cartridge delivery device
効能又は効果	1 INDICATIONS AND USAGE FIASP® is a rapid-acting human insulin analog indicated to improve glycemic control in adult and pediatric patients with diabetes mellitus.		
用法及び用量	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Important Administration Instructions <ul style="list-style-type: none"> ・ Always check insulin label before administration [see Warnings and Precautions (5.4)]. ・ Inspect FIASP® visually before use. It should appear clear and colorless. Do not use FIASP® if particulate matter or coloration is seen. ・ Do not mix FIASP® with any other insulin. 2.2 Route of Administration Instructions <u>Subcutaneous Injection:</u> <ul style="list-style-type: none"> ・ Inject FIASP® at the start of a meal or within 20 minutes after starting a meal subcutaneously into the abdomen, upper arm, or thigh. ・ Rotate injection sites within the same region from one injection to the next to reduce the risk of lipodystrophy and localized cutaneous amyloidosis. Do not inject into areas of lipodystrophy or localized cutaneous amyloidosis [see Adverse Reactions (6.1, 6.3)]. ・ FIASP® given by subcutaneous injection should generally be used in regimens with intermediate or long-acting insulin [see Warnings and Precautions (5.2)]. ・ Instruct patients on basal-bolus treatment who forget a mealtime dose to monitor their blood glucose level to decide if an insulin dose is needed, and to resume their usual dosing schedule at the next meal. ・ The FIASP® FlexTouch® pen dials in 1 unit increments. ・ Use FIASP® FlexTouch® pen with caution in patients with visual impairment that may rely on audible clicks to dial their dose. <u>Continuous Subcutaneous Infusion (Insulin Pump):</u> <ul style="list-style-type: none"> ・ Refer to the continuous subcutaneous insulin infusion pump user manual to see if FIASP® can be used with the insulin pump. Use FIASP® in accordance with the insulin pump system's instructions for use. ・ Administer FIASP® by continuous subcutaneous infusion in a region recommended in the instructions from the pump manufacturer. Rotate infusion sites within the same region to reduce the risk of lipodystrophy and localized cutaneous amyloidosis. Do not inject into areas of lipodystrophy or localized cutaneous amyloidosis [see Adverse Reactions (6.1)]. ・ Train patients using continuous subcutaneous insulin infusion therapy to administer insulin by injection and have alternate insulin therapy available in case of insulin pump failure [see Warnings and Precautions (5.8)]. ・ Change FIASP® in the pump reservoir at least every 6 days, or according to the pump user manual, 		

	<p>whichever is shorter. Follow the FIASP®-specific information for in-use time because FIASP®-specific information may differ from general insulin pump user manual instructions.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Change the infusion sets and the infusion set insertion site according to the manufacturers user manual. • Do not mix with other insulins or diluents in the insulin pump. • Do not expose FIASP® in the pump reservoir to temperatures greater than 98.6° F (37° C). <p><u>Intravenous Administration:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Administer FIASP® intravenously only under medical supervision with close monitoring of blood glucose and potassium levels to avoid hypoglycemia and hypokalemia [<i>see Warnings and Precautions (5.3, 5.5)</i>]. • Dilute FIASP® to concentrations from 0.5 unit/mL to 1 unit/mL insulin aspart in infusion systems using polypropylene infusion bags. • FIASP® is stable at room temperature for 24 hours in 0.9% sodium chloride or 5% dextrose infusion fluids [<i>see How Supplied/Storage and Handling (16.2)</i>]
--	--

(2) 欧州連合の添付文書 (SPC) (2021 年 9 月)

会社名	Novo Nordisk A/S	発売年	2017年2月
販売名	<ul style="list-style-type: none"> • Fiasp 100 units/mL FlexTouch solution for injection in pre-filled pen • Fiasp 100 units/mL Penfill solution for injection in cartridge • Fiasp 100 units/mL solution for injection in vial • Fiasp 100 units/mL PumpCart solution for injection in cartridge 	剤形規格	<ul style="list-style-type: none"> • Each pre-filled pen contains 300 units of insulin aspart in 3 mL solution. • Each cartridge contains 300 units of insulin aspart in 3 mL solution. • Each vial contains 1,000 units of insulin aspart in 10 mL solution. • Each cartridge contains 160 units of insulin aspart in 1.6 mL solution.
効能又は効果	<p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>Treatment of diabetes mellitus in adults, adolescents and children aged 1 year and above.</p>		
用法及び用量	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Posology</u></p> <p>Fiasp is a mealtime insulin for subcutaneous administration up to 2 minutes before the start of the meal, with the option to administer up to 20 minutes after starting the meal (see section 5.1).</p> <p>Dosing with Fiasp is individual and determined in accordance with the needs of the patient. Fiasp given by subcutaneous injection should be used in combination with intermediate-acting or long-acting insulin given at least once a day. In a basal-bolus treatment regimen approximately 50% of this requirement may be provided by Fiasp and the remaining by intermediate-acting or long-acting insulin.</p> <p>The individual total daily insulin requirement in adults, adolescents and children may vary and is usually between 0.5 and 1 unit/kg/day.</p> <p>Blood glucose monitoring and insulin dose adjustment are recommended to achieve optimal glycaemic control.</p> <p>Adjustment of dose may be necessary if patients undertake increased physical activity, change their usual diet or during concomitant illness. Blood glucose levels should be monitored adequately under these conditions.</p> <p>The duration of action will vary according to the dose, injection site, blood flow, temperature and level of physical activity.</p> <p>Patients on basal-bolus treatment who forget a mealtime dose are advised to monitor their blood</p>		

glucose level to decide if an insulin dose is needed. Patients should resume their usual dosing schedule at the next meal.

The potency of insulin analogues, including Fiasp, is expressed in units. One (1) unit of Fiasp corresponds to 1 international unit of human insulin or 1 unit of other fast-acting insulin analogues. The early onset of action must be considered when prescribing Fiasp (see section 5.1).

Initiation

Patients with type 1 diabetes mellitus

The recommended starting dose in insulin naïve patients with type 1 diabetes is approximately 50% of the total daily insulin dose and should be divided between the meals based on the size and composition of the meals. The remainder of the total daily insulin dose should be administered as intermediate-acting or long-acting insulin. As a general rule, 0.2 to 0.4 units of insulin per kilogram of body weight can be used to calculate the initial total daily insulin dose in insulin naïve patients with type 1 diabetes.

Patients with type 2 diabetes mellitus

Suggested initial dose is 4 units at one or more meals. Number of injections and subsequent titration will depend on the individual glycaemic target and the size and composition of the meals.

Dose adjustment may be considered daily based on self-measured plasma glucose (SMPG) on the previous day(s) according to Table 1.

- Pre-breakfast dose should be adjusted according to the pre-lunch SMPG the previous day
- Pre-lunch dose should be adjusted according to the pre-dinner SMPG the previous day
- Pre-dinner dose should be adjusted according to the bedtime SMPG the previous day

Table 1 Dose adjustment

SMPG (see above)		Dose adjustment
mmol/L	mg/dL	Unit
< 4	< 71	-1
4-6	71-108	No adjustment
> 6	> 108	+1

Special populations

Elderly patients (≥ 65 years old)

The safety and efficacy of Fiasp have been established in elderly patients aged 65 to 75 years. Close glucose monitoring is recommended and the insulin dose should be adjusted on an individual basis (see section 5.1 and 5.2). The therapeutic experience in patients ≥ 75 years of age is limited.

Renal impairment

Renal impairment may reduce the patient’s insulin requirements. In patients with renal impairment, glucose monitoring should be intensified and the dose adjusted on an individual basis (see section 5.2).

Hepatic impairment

Hepatic impairment may reduce the patient’s insulin requirements. In patients with hepatic impairment, glucose monitoring should be intensified and the dose adjusted on an individual basis (see section 5.2).

Paediatric population

Fiasp can be used in adolescents and children from the age of 1 year (see section 5.1). There is no clinical experience with the use of Fiasp in children below the age of 2 years.

Fiasp is recommended to be administered prior to the meal (0-2 minutes), with the flexibility to

administer up to 20 minutes after starting the meal in situations, when there is uncertainty about the meal intake.

Transfer from other insulin medicinal products

Close glucose monitoring is recommended during the transfer from other mealtime insulins and in the initial weeks thereafter. Converting from another mealtime insulin can be done on a unit-to-unit basis.

Transferring a patient from another type, brand or manufacturer of insulin to Fiasp must be done under strict medical supervision and may result in the need for a change in dose.

Doses and timing of concurrent intermediate-acting or long-acting insulin medicinal products or other concomitant antidiabetic treatment may need to be adjusted.

Method of administration

Subcutaneous injection

Fiasp is recommended to be administered subcutaneously by injection in the abdominal wall or the upper arm (see section 5.2). Injection sites should always be rotated within the same region in order to reduce the risk of lipodystrophy and cutaneous amyloidosis (see sections 4.4 and 4.8).

Fiasp 100 units/mL FlexTouch solution for injection in pre-filled pen

The pre-filled pen (FlexTouch) delivers 1-80 units in steps of 1 unit.

FlexTouch is accompanied by a package leaflet with detailed instructions for use to be followed. For instructions on administration, see “Instructions for Use” at the end of the package leaflet.

The pre-filled pen is only suitable for subcutaneous injections. If administration by syringe or intravenous injection is necessary, a vial should be used. If administration by infusion pump is necessary, a vial or a PumpCart cartridge should be used.

Fiasp 100 units/mL Penfill solution for injection in cartridge

Administration with a reusable insulin pen

If administration by syringe or intravenous injection is necessary, a vial should be used. If administration by infusion pump is necessary, a vial or a PumpCart cartridge should be used (see section 6.6).

Fiasp 100 units/mL solution for injection in vial

Administration with a syringe

The vial is to be used with insulin syringes with the corresponding unit scale (units-100 or 100 units/mL).

Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII)

Fiasp solution for injection in vial can be used for CSII in pumps suitable for insulin infusion and will cover both the bolus insulin requirement (approximately 50%) and basal insulin. It can be administered in accordance with the instructions provided by the pump manufacturer, preferably in the abdomen. When used with an insulin infusion pump, it should not be diluted or mixed with any other insulin medicinal products.

Patients using CSII should be instructed in the use of the pump and use the correct reservoir and tubing for pump (see section 6.6). The infusion set (tubing and cannula) should be changed in accordance with the instructions in the product information supplied with the infusion set.

Patients administering Fiasp by CSII must be trained to administer insulin by injection and have alternate insulin therapy available in case of pump failure.

Fiasp 100 units/mL PumpCart solution for injection in cartridge

Administration via CSII

The cartridge (PumpCart) is only for use with an insulin infusion pump system designed to be used with this cartridge (see section 6.6).

	<p>Fiasp will cover both the bolus insulin requirement (approximately 50%) and basal insulin. It can be administered in accordance with the instructions provided by the pump manufacturer, preferably in the abdomen. Infusion site should be rotated within the same region to reduce the risk of lipodystrophy.</p> <p>Patients using CSII should be instructed in the use of the pump and use the correct tubing for pump (see section 6.6). The infusion set (tubing and cannula) should be changed in accordance with the instructions in the product information supplied with the infusion set.</p> <p>Patients administering Fiasp by CSII must be trained to administer insulin by injection and have alternate insulin therapy available in case of pump failure.</p> <p>The cartridge (PumpCart) is only suitable for CSII in pump systems suitable for insulin infusion. If administration by syringe or intravenous injection is necessary, a vial should be used.</p> <p><i>Intravenous use</i></p> <p><u><i>Fiasp 100 units/mL solution for injection in vial</i></u></p> <p>If necessary, Fiasp can be administered intravenously by health care professionals.</p> <p>For intravenous use, it should be used at concentrations from 0.5 unit/mL to 1 unit/mL insulin aspart in infusion systems - using polypropylene infusion bags.</p> <p>Fiasp must not be mixed with any other insulin or any other medicinal product except those mentioned in section 6.6. For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6</p> <p>Monitoring of blood glucose is necessary during insulin infusion. Care should be taken to ensure that the insulin is injected into the infusion bag and not simply the entry port.</p>
--	---

本邦における効能又は効果、用法及び用量

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	: <フィアスプ®注 フレックスタッチ®, フィアスプ®注 ペンフィル®> 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、初期は1回2～20単位を毎食事開始時に皮下投与するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。投与量は、患者の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。 通常、小児では、毎食事開始時に皮下投与するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。投与量は、患者の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0.5～1.5単位/kgである。 <フィアスプ®注 100単位/mL> 通常、成人では、初期は1回2～20単位を毎食事開始時に皮下投与するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。また、持続型インスリン製剤と併用することがある。投与量は、患者の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。 通常、小児では、毎食事開始時に皮下投与するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。また、持続型インスリン製剤と併用することがある。投与量は、患者の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0.5～1.5単位/kgである。 必要に応じポータブルインスリン用輸液ポンプを用いて投与する。また、必要に応じ静脈内注射を行う。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する情報

米国の添付文書	8.1 Pregnancy
---------	----------------------

(2022年9月)

Risk Summary

There are no available data with FIASP® in pregnant women to inform a drug-associated risk for major birth defects and miscarriage. Available information from published randomized controlled trials with insulin aspart use during the second trimester of pregnancy have not reported an association with insulin aspart and major birth defects or adverse maternal or fetal outcomes [see Data]. There are risks to the mother and fetus associated with poorly controlled diabetes in pregnancy [see Clinical Considerations].

In animal reproduction studies, administration of subcutaneous insulin aspart to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis did not cause adverse developmental effects at exposures 8- times and equal to the human subcutaneous dose of 1.0 unit/kg/day, respectively. Pre- and post-implantation losses and visceral/skeletal abnormalities were seen at higher exposures, which are considered secondary to maternal hypoglycemia. These effects were similar to those observed in rats administered regular human insulin [see Data].

The estimated background risk of major birth defects is 6-10% in women with pre-gestational diabetes with a HbA1c >7% and has been reported to be as high as 20-25% in women with a HbA1c >10%. The estimated background risk of miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and/or Embryo-Fetal Risk

Poorly controlled diabetes in pregnancy increases the maternal risk for diabetic ketoacidosis, preeclampsia, spontaneous abortions, preterm delivery, and delivery complications. Poorly controlled diabetes increases the fetal risk for major birth defects, stillbirth, and macrosomia related morbidity.

Data

Human Data

Published data from 5 randomized controlled trials of 441 pregnant women with diabetes mellitus treated with insulin aspart starting during the late 2nd trimester of pregnancy did not identify an association of insulin aspart with major birth defects or adverse maternal or fetal outcomes. However, these studies cannot definitely establish the absence of any risk because of methodological limitations, including a variable duration of treatment and small size of the majority of the trials.

Animal Data

Fertility, embryo-fetal and pre- and postnatal development studies have been performed with insulin aspart and regular human insulin in rats and rabbits. In a combined fertility and embryo-fetal development study in rats, insulin aspart was administered before mating, during mating, and throughout pregnancy. Further, in a pre- and postnatal development study insulin aspart was given throughout pregnancy and during lactation to rats. In an embryo fetal development study insulin aspart was given to female rabbits during organogenesis. The effects of insulin aspart did not differ from those observed with subcutaneous regular human insulin.

Insulin aspart, like human insulin, caused pre- and post-implantation losses and visceral/skeletal abnormalities in rats at a dose of 200 units/kg/day (approximately 32 times the human subcutaneous dose of 1.0 unit/kg/day, based on human exposure equivalents) and in rabbits at a dose of 10 units/kg/day (approximately three times the human subcutaneous dose of 1.0 unit/kg/day, based on human exposure equivalents). No significant effects were observed in rats at a dose of 50 units/kg/day and in rabbits at a dose of 3 units/kg/day. These doses are approximately 8 times the human subcutaneous dose of 1.0 unit/kg/day for rats and equal to the human subcutaneous dose of 1.0 unit/kg/day for rabbits, based on human exposure equivalents. The effects are considered

	<p>secondary to maternal hypoglycemia.</p> <p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data on the presence of FIASP® in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effect on milk production. One small published study reported that exogenous insulin, including insulin aspart, was present in human milk. However, there is insufficient information to determine the effects of insulin aspart on the breastfed infant and no available information on the effects of insulin aspart on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother’s clinical need for insulin, any potential adverse effects on the breastfed child from FIASP® or insulin aspart or from the underlying maternal condition.</p>
<p>欧州連合の添付 文書(SPC) (2021年9月)</p>	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>Fiasp can be used in pregnancy.</p> <p>Data from two randomised controlled clinical trials conducted with insulin aspart (322 + 27 exposed pregnancies) do not indicate any adverse effect of insulin aspart on pregnancy or on the health of the foetus/new born when compared to soluble human insulin.</p> <p>Intensified blood glucose control and monitoring of pregnant women with diabetes (type 1 diabetes, type 2 diabetes or gestational diabetes) are recommended throughout pregnancy and when contemplating pregnancy. Insulin requirements usually fall in the first trimester and increase subsequently during the second and third trimesters. After delivery, insulin requirements normally return rapidly to pre-pregnancy values.</p> <p><u>Breast-feeding</u></p> <p>There are no restrictions on treatment with Fiasp during breast-feeding. Insulin treatment of the breast-feeding mother presents no risk to the baby. However, the dose may need to be adjusted.</p> <p><u>Fertility</u></p> <p>Animal reproduction studies have not revealed any differences between insulin aspart and human insulin regarding fertility.</p>
<p>オーストラリアの 添付文書 (2021年12月)</p>	<p>4.6 Fertility, Pregnancy and Lactation</p> <p><u>Effects on fertility</u></p> <p>In reproductive toxicity studies, insulin aspart did not affect the fertility of male and female rats but caused a slight increase in pre-implantation loss at subcutaneous doses greater than 10U/kg/day. Similar effects were seen with human insulin.</p> <p><u>Use in pregnancy</u></p> <p>Pregnancy Category: A</p> <p>Fiasp can be used in pregnancy. Data from two randomised controlled clinical trials conducted with insulin aspart (157 + 14 insulin aspart-exposed pregnancies, respectively) do not indicate any adverse effect of insulin aspart on pregnancy or on the health of the foetus/new born when compared to soluble human insulin. Intensified blood glucose control and monitoring of pregnant women with diabetes (type 1 diabetes, type 2 diabetes or gestational diabetes) are recommended throughout pregnancy and when contemplating pregnancy. Insulin requirements usually fall in the first trimester and increase subsequently during the second and third trimesters. After delivery, insulin requirements normally return rapidly to pre-pregnancy values.</p> <p><u>Use in lactation</u></p> <p>Although no clinical trial data are available with insulin aspart products during lactation, there are no restrictions on treatment with Fiasp during breast-feeding. Insulin treatment of the nursing mother should not affect the baby. However, the Fiasp dosage may need to be adjusted.</p>

本邦における妊婦等への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

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。

(2) 小児等への投与に関する情報

<p>米国の添付文書 (2022年9月)</p>	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness of FIASP® have been established to improve glycemic control in pediatric patients with diabetes mellitus. Use of FIASP® for this indication is supported by evidence from an adequate and well-controlled study in 777 pediatric patients with type 1 diabetes mellitus aged 2 to 17 years, and from studies in adults with diabetes mellitus [see <i>Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14)</i>].</p> <p>Pediatric patients with type 1 diabetes treated with mealtime and postmeal FIASP® reported a higher rate of blood glucose confirmed hypoglycemic episodes compared to patients treated with NovoLog®; the imbalance was greater during the nocturnal period. Monitor blood glucose levels closely in pediatric patients [see <i>Warnings and Precautions (5.3), Clinical Trial Experience (6.1)</i>].</p>
<p>欧州連合の添付文書(SPC) (2021年9月)</p>	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><i>Special populations</i></p> <p><u><i>Paediatric population</i></u></p> <p>Fiasp can be used in adolescents and children from the age of 1 year (see section 5.1). There is no clinical experience with the use of Fiasp in children below the age of 2 years.</p> <p>Fiasp is recommended to be administered prior to the meal (0–2 minutes), with the flexibility to administer up to 20 minutes after starting the meal in situations, when there is uncertainty about the meal intake.</p> <p><i>Transfer from other insulin medicinal products</i></p> <p>Close glucose monitoring is recommended during the transfer from other mealtime insulins and in the initial weeks thereafter. Converting from another mealtime insulin can be done on a unit-to-unit basis. Transferring a patient from another type, brand or manufacturer of insulin to Fiasp must be done under strict medical supervision and may result in the need for a change in dose.</p> <p>Doses and timing of concurrent intermediate-acting or long-acting insulin medicinal products or other concomitant antidiabetic treatment may need to be adjusted.</p> <p>5.1 Pharmacodynamic properties</p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>The efficacy and safety of Fiasp have been studied in a 1:1:1 randomised active controlled clinical trial in children and adolescents with type 1 diabetes, aged 1 to 18 years, for a period of 26 weeks (N=777). In this trial the efficacy and safety of Fiasp administered at mealtime (0–2 minutes before meal) or postmeal (20 minutes after meal start) and NovoRapid administered at mealtime, both used in combination with insulin degludec, were compared.</p> <p>Patients in the Fiasp mealtime arm included 16 children aged 2–5 years, 100 children aged 6–11 years and 144 adolescents aged 12–17 years. Patients in the Fiasp postmeal arm included 16 children aged 2–5 years, 100 children aged 6–11 years and 143 adolescents aged 12–17 years.</p> <p>Fiasp administered at mealtime showed superior glycaemic control compared to NovoRapid mealtime with regards to change in HbA1c (ETD: -0.17% [-0.30; -0.03]_{95% CI}). Fiasp administered postmeal</p>

	<p>showed non-inferior glycaemic control compared to NovoRapid mealtime (ETD: 0.13% [-0.01; 0.26]_{95% CI}).</p> <p>Fiasp mealtime showed a statistically significant improvement in 1- hour postmeal glucose increment mean over all three main meals compared to NovoRapid (measured by SMPG). For Fiasp postmeal this comparison favoured NovoRapid mealtime.</p> <p>No overall increased risk of severe or blood glucose confirmed hypoglycaemia was observed compared to NovoRapid.</p> <p>The observed effects and the safety profiles were comparable between all age groups.</p> <p>5.2 Pharmacokinetic properties</p> <p><u>Special populations</u></p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>In children (6-11 years) and adolescents (12-18 years) Fiasp showed, an earlier onset of exposure and a higher early insulin exposure whilst maintaining a similar total exposure and maximum concentration compared to NovoRapid.</p> <p>Onset and early insulin exposure of Fiasp was similar in children and adolescents to that in adults. Total exposure of Fiasp was lower in children and adolescents compared to adults when dosed with 0.2 units/kg body weight, while the maximum serum insulin aspart concentration was similar between age groups.</p>
--	---

本邦における小児への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

9.7.1 成長、思春期及び活動性によりインスリンの需要量に変化するため、定期的に検査を行い投与量を調整すること。

9.7.2 夕食開始後に投与する場合は、夜間低血糖の発現に注意するよう指導すること。[17.1.2 参照]

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

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

- 患者用注意文書

<https://pro.novonordisk.co.jp/products/fiasp.html>

「フィアスプ」→「添付文書等の製品基本情報」→「製品基本情報」

注)フィアスプ®注 フレックスタッチ®のみ、「取扱説明書」に含まれている。

- フィアスプ®の投与のタイミングにおける適正使用のお願い（RMPのリスク最小化活動のために作成された資料）

<https://pro.novonordisk.co.jp/products/fiasp.html>

「フィアスプ」→「医療従事者専用資料」

- フィアスプ®を使用する患者さんへ-注射のタイミングについての注意-（RMPのリスク最小化活動のために作成された資料）

<https://pro.novonordisk.co.jp/products/fiasp.html>

「フィアスプ」→「患者向け資料」

- フィアスプ®注をインスリンポンプでご使用中の患者さん・ご家族の方へ

<https://pro.novonordisk.co.jp/products/fiasp/proper-use.html>

「フィアスプ」→「フィアスプ®注インスリンポンプでの適正使用のお願い」

MOS000152

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



フィアスプ®、Fiasp®、ノボラピッド®、フレックスタッチ®、FlexTouch®、ペンフィル®、Penfill®、ペンニードル®、ノボペン®4、ノボペンエコー®、ノボペン®6、ノボペンエコー®プラスは Novo Nordisk A/S の登録商標です。