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

（インスリン アスパルト（遺伝子組換え））に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はノボ ノルディスク ファーマ株式会社に
帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

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

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
略語一覧 3
1.5.1 起原又は発見の経緯 4
1.5.1.1 日本における糖尿病の実態及びインスリン療法の問題点 4
1.5.1.2 Fast-acting insulin aspart 5
1.5.2 開発の経緯 6
1.5.2.1 品質 6
1.5.2.2 非臨床試験 8
1.5.2.3 臨床試験 8
1.5.2.3.1 規制当局との協議 10
1.5.2.3.2 評価資料とした臨床試験の要約 12
1.5.2.3.2.1 3918 試験（第 1 相、臨床薬理試験） 12
1.5.2.3.2.2 3978 試験（第 1 相、臨床薬理試験） 12
1.5.2.3.2.3 4131 試験及び 4101 試験（第 3 相、検証的試験） 12
1.5.2.3.2.4 3854 試験（第 3 相、検証的試験） 13
1.5.2.3.2.5 3949 試験（第 1 相、臨床薬理試験） 14
1.5.3 本剤の臨床的位置づけ 15
1.5.4 申請する製剤、効能又は効果（案）、用法及び用量（案） 16
1.5.4.1 申請する製剤 16
1.5.4.2 販売名について 16
1.5.4.3 効能又は効果（案） 16
1.5.4.4 用法及び用量（案） 16
参考文献 18

略語一覧

CSII	:	continuous subcutaneous insulin infusion（持続皮下インスリン注入）
EMA	:	European Medicines Agency（欧州医薬品庁）
FIA	:	former abbreviation of 'fast-acting insulin aspart'（fast-acting insulin aspart の開発初期段階の略号）
FDA	:	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
HbA1c	:	glycosylated haemoglobin（糖化ヘモグロビン）
PMDA	:	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency（医薬品医療機器総合機構）
T1DM	:	type 1 diabetes mellitus（1 型糖尿病）
T2DM	:	type 2 diabetes mellitus（2 型糖尿病）

本剤の開発における臨床試験の試験番号は、プロジェクト名（NN1218）の後に 4 桁の固有の番号をつけた NN1218-XXXX としているが、本 Module では 4 桁の固有の番号を用いて「XXXX 試 験」と表記する。

1.5.1　起原又は発見の経緯

1.5.1.1　日本における糖尿病の実態及びインスリン療法の問題点

糖尿病とは、インスリン作用不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝疾患群である。1 型糖尿病では、インスリンを合成・分泌する膵ランゲルハンス島 β 細胞の破壊・消失がインスリン作用不足の主要な原因である。2 型糖尿病は、インスリン分泌低下やインスリン抵抗性をきたす素因を含む複数の遺伝因子に、過食、運動不足、肥満、ストレスなどの環境因子及び加齢が加わり発症する[1]。平成 28 年の国民健康・栄養調査[2]では、日本において、糖尿病が強く疑われる人（HbA1c が 6.5%以上又は質問票で「現在糖尿病の治療を受けている」と答えた人）の数は約 1000 万人と推定されており、その大部分（約 95%）は 2 型糖尿病に分類される[3]。

1 型糖尿病患者には、生命維持のためにインスリン治療が不可欠である。1 型糖尿病患者には、空腹時及び食後の血糖コントロールを推奨されている目標に到達させるために、通常、インスリン基礎分泌を補充するための持効型インスリン製剤の投与と食後血糖をコントロールするためのインスリン追加分泌を補充する速効型や超速効型インスリン製剤の投与を併用する Basal-Bosal 療法などの強化インスリン療法が用いられる。2 型糖尿病患者に対しては、経口血糖降下薬又はインスリン治療を含む様々な治療法がある。経口血糖降下薬の治療のみでコントロールが不十分な 2 型糖尿病患者では、インスリン製剤と経口血糖降下薬との併用療法、超速効型インスリンと中間型インスリンをさまざまな比率で混合した混合型（二相性）製剤や超速効型インスリンと持効型インスリンを配合したインスリン製剤による治療が広く行われている。さらに、より病態が進行した 2 型糖尿病患者では、通常、Basal-Bolus 療法を含む強化インスリン療法が推奨される。

速効型インスリン製剤は、その作用発現時間の特性から食事を開始する 30 分前に投与することが必要であったが、毎食約 30 分前にインスリン製剤を投与することは日常生活の中では困難であり、Basal-Bolus 療法を施行する上で大きな問題となっていた。そこでこの問題を解決すべく、作用発現時間が早く食直前に投与することができる超速効型インスリンアナログ製剤が開発され、本邦ではヒューマログ®注及びノボラピッド®注が 2001 年に、アピドラ®注が 2009 年に上市された。しかしながら、既承認の超速効型インスリンアナログ製剤では食後の速やかな生理的なインスリン分泌を完全には再現できず、その結果、十分な血糖コントロールが得られない場合がある[4]。

血糖コントロールは糖尿病管理の基本であり、長期的な血糖コントロールの改善は糖尿病患者の合併症の発症及び進展を抑制することが示されてきた[5]。空腹時血糖及び食後血糖ともに全般的な血糖コントロールの質に寄与し、食後血糖は HbA1c の改善に影響をもたらすと考えられている。特に HbA1c が正常範囲に近い場合、HbA1c に対する食後血糖の相対的な寄与は増加する。したがって、HbA1c の治療目標（7.0%未満）の達成には空腹時高血糖の改善に加え食後過血糖の是正も重要であり、糖尿病患者の血糖コントロールを最適化するための基本的な治療目標として、食後血糖のコントロールの必要性が認識されている[5, 6, 7, 8, 9, 10, 11]。

Bolus インスリン（速効型インスリン製剤及び超速効型インスリンアナログ製剤）を含むインスリン製剤は、すべての利用可能な糖尿病治療の中で最も強力な血糖降下作用を有する。しかしながら、インスリン治療は患者ごとに個別の対応が必要であるため、臨床現場では更なる改善の余地が残っている治療方法と考えられている。インスリン必要量は、食事の量及び食事の内容によっては食事ごとに、あるいは身体活動量によってはその日ごとに異なる。

インスリン治療中には、インスリンを食前に投与してから、何らかの理由で実際に食事を摂取する時間が遅れたり、あるいは食事の量又は内容が予定していたものと変わることによって低血糖を引き起こす可能性がある。そのため、インスリンを注射する前に何をどれくらい食べたかが正確にわかるまで、すなわち食事が終わるまで注射を待つこともある。インスリンを食前に投与することで良好な血糖コントロールが得られるにも関わらず、糖尿病患者は日常的に食事中又は食後に Bolus インスリンを投与している調査結果が得られている[12, 13]。したがって、食事前後の投与タイミングを柔軟に設定できる Bolus インスリンが臨床現場では強く求められている。現在使用されている Bolus インスリン製剤よりも、血糖降下作用の発現が速い Bolus インスリン製剤があれば、投与タイミングの柔軟性を実現し、そのことでより良い血糖コントロールを達成することができると考えられる。

また、インスリンポンプを用いた持続皮下インスリン注入（CSII）療法については、2016 年のデータ[14]では、成人日本人 1 型糖尿病患者の 7%が CSII 療法を実施していると推定される。CSII 療法を行っている患者数は増加しており、その増加は小児患者で特に顕著である。インスリンポンプは持続的な Basal インスリン注入に加えて、患者が投与したいときに Bolus 投与を追加できるため、CSII 療法は、インスリン頻回注射療法で必要とされる厳密な投与計画は不要である。したがって、超速効型インスリンアナログ製剤の用法に CSII 療法を含めることは重要であると考えられる。

1.5.1.2 Fast-acting insulin aspart

Fast-acting insulin aspart（以下、本剤）は、既承認の超速効型インスリンアナログ製剤であるノボラピッド®注の有効成分であるインスリン アスパルト（遺伝子組換え）（以下、インスリン アスパルト）を含有するが、血糖降下作用がより速く発現する Bolus インスリンとして開発された製剤である。ノボラピッド®注は 2001 年に販売され、2009 年 10 月に再審査期間を終了している。

本剤は、インスリン作用の発現がより速くなるようノボラピッド®注の処方を変更した製剤であり、薬剤学的特性はノボラピッド®注と異なる。添加剤として追加されたニコチン酸アミドは、インスリン アスパルトの皮下投与後初期の吸収が速くなることに寄与しており、これにより初期の血糖降下作用がノボラピッド®注より大きくなる。また、L-アルギニン塩酸塩は本剤の安定剤として追加されている。新たに追加されたこれら添加剤の安全性プロファイルはよく知られている。両添加剤は日本薬局方に収載されており、各添加剤の一日最大使用量は、日本で承認されている一日最大使用量を超えていない[15]。

1.5.2　開発の経緯

開発の経緯図を図 1.5. 2-1 に示す。

注：臨床試験は、評価資料とした試験のみを記載した。

図 1.5. 2-1　　開発の経緯図

1.5.2.1　　品質

原薬

本剤の原薬であるインスリン アスパルトは、既承認の製剤〔ノボラピッド®注フレックスペン®（承認番号：22000AMX02124000）等、計 10 製剤〕の原薬である。インスリン アスパルトはヒトインスリンの B 鎖 28 位のアミノ酸プロリンをアスパラギン酸に置き換えたヒトインスリンアナログであり、酵母（*Saccharomyces cerevisiae*）における遺伝子組換え技術を用いて製造される。

製剤の開発

期待する臨床プロファイル及び物理的化学的に安定した製剤を選定するため、[redacted]の濃度、[redacted]供給源、[redacted]の濃度、[redacted]及び[redacted]の濃度を変更し、非臨床試験及び臨床試験を実施した。探索に用いた製剤及び最終処方製剤の組成を表 1.5. 2-1 に示す。

臨床的プロファイルと製剤の安定性を最適化するため、FIA(A)、FIA(B)、FIA(C)、FIA(D)の製剤で非臨床試験及び臨床薬理試験を行った。検討の結果、FIA (R)及び FIA(Q)の開発に至り、これらの製剤で薬物動態／薬力学的作用プロファイルを検討する臨床薬理試験（第 1 相試験）を実施した。さらに、安定性試験の成績も考慮して、第 3 相臨床試験には FIA(Q)を用いることとした。市販する本剤の処方は第 3 相臨床試験に使用した製剤の処方と同一である。

表 1.5. 2-1　　非臨床試験及び臨床試験で用いた製剤の組成

製剤名	FIA（A）	FIA（B）	FIA（C）	FIA（D）	FIA（R）	FIA（Q） （最終製剤）
用途	非臨床試験	非臨床試験	非臨床試験	非臨床試験	非臨床試験 臨床薬理試験*	非臨床試験 臨床薬理試験* 第 3 相臨床試験
原薬（量/mL）						
インスリン アスパルト	600 nmol （100 U）	600 nmol （100 U）	600 nmol （100 U）	600 nmol （100 U）	600 nmol （100 U）	600 nmol （100 U）
添加剤（量/mL）						
フェノール	[redacted]					1.50 mg
m－クレゾール						1.72 mg
濃グリセリン						3.3 mg
[redacted]						-
[redacted]						-
亜鉛（酢酸亜鉛）						19.6 μg
リン酸水素二ナトリウム二水和物						0.53 mg
アルギニン（L-アルギニン塩酸塩）						3.48 mg
[redacted]						-
ニコチン酸アミド						20.76 mg
塩酸						適量 [A]
水酸化ナトリウム						適量 [A]
注射用水						1.00 mL とする
製剤溶液の pH						
pH						7.1

[A] pH 調整用。
*：本申請の臨床データパッケージに含めた臨床薬理試験

安定性

本剤の長期保存試験に基づき、プレフィルド製剤、カートリッジ製剤及びバイアル製剤の有効期間を、「2～8℃で保存するとき、製造後 30 ヵ月」と設定した。また、使用時の安定性試験から、プレフィルド製剤、カートリッジ製剤及びバイアル製剤のいずれも、30℃以下で 28 日間安定であることが確認された。

1.5.2.2 非臨床試験

本剤の原薬は、既承認品目であるノボラピッド®注と同じインスリン アスパルトであり、非臨床プロファイルはノボラピッド®注の初回製造販売承認申請時に行った非臨床試験により確認されている。したがって、本剤を新剤形医薬品の申請区分で申請するにあたり、薬物動態／薬力学的作用プロファイルを検討する試験、インスリン アスパルトの早期吸収増加に関する一連の作用機序の検討に関する試験及び局所刺激性試験を追加実施した。また、長期保存後及び製品の使用時条件後の容器及び施栓系の溶出物について安全性の評価を行った。

ブタを用いた薬物動態／薬力学的作用試験では、本剤の皮下投与後のインスリン アスパルト初期の吸収は速くなり、結果として本剤はノボラピッド®注と比較して初期の血糖降下作用がより大きくなることが確認された。添加剤のニコチン酸アミドの作用機序を検討した試験では、ニコチン酸アミドの添加により本剤は皮下投与後速やかにインスリン アスパルトモノマーに解離し、投与部位において局所的な一過性の血液灌流量の増加をもたらし、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する可能性が示唆された。

長期保存後及び製品の使用時条件後の容器及び施栓系からは 2 種類の溶出物が特定されたが、その量は安全上問題になるものではないと考えられた。ブタ、ラット及びウサギを用いた局所刺激性試験の結果、投与部位局所における忍容性が良好であることが示唆された。さらに、インスリンアスパルトを含む製剤の上市以降、査読付き雑誌に掲載されたインスリン アスパルトの非臨床試験を文献調査した結果、インスリン アスパルトの薬理及び毒性に係る新たな報告はなかった。

1.5.2.3 臨床試験

本剤の臨床開発は[redacted]年に開始した。開発初期には、臨床的プロファイルと製剤の安定性を最適化する目的で、探索的製剤で薬物動態／薬力学的作用プロファイルの検討を行った。[redacted]年に、臨床薬理試験の結果に基づき、第 3 相臨床試験で用いる製剤の処方を決定した。海外では、最終処方製剤を用いた第 3 相臨床試験（3852 試験、3853 試験及び 4049 試験）を検証的試験とし承認申請を行い、欧州医薬品庁（EMA）及び米国食品医薬品局（FDA）より、それぞれ 2017 年 1 月及び 2017 年 9 月に承認を取得している。

日本における臨床開発プログラムは、海外で実施した臨床試験を利用し、日本における承認申請に必要な日本人のデータを得るべく計画した。

3918 試験（第 1 相試験）は、本剤の日本人における薬物動態／薬力学的作用プロファイルを検討すること、及び国際共同試験に日本人が参加するにあたり、3978 試験で得られた白人における薬物動態／薬力学的作用プロファイルを日本人と比較するために実施した。

検証的試験については、欧州及び米国の承認申請のために実施した第 3 相臨床試験に日本は参加しなかったことから、海外で実施した成人 1 型糖尿病患者を対象として Basal-Bolus 療法において Basal

インスリン併用下での本剤の有効性及び安全性をノボラピッド®注と比較検討した 3852 試験のデザインを参考に、国際共同試験（4131 試験）を新たに計画し、日本人を当該試験に組み入れることとした。なお、3852 試験では Basal インスリンにインスリン デテミル（販売名：レベミル®注）を用いたが、4131 試験を開始する時点で、日本ではインスリン デグルデク（販売名：トレシーバ®注）が広く治療に用いられるようになっていたことから、Basal インスリンにはインスリン デグルデクを用いた。

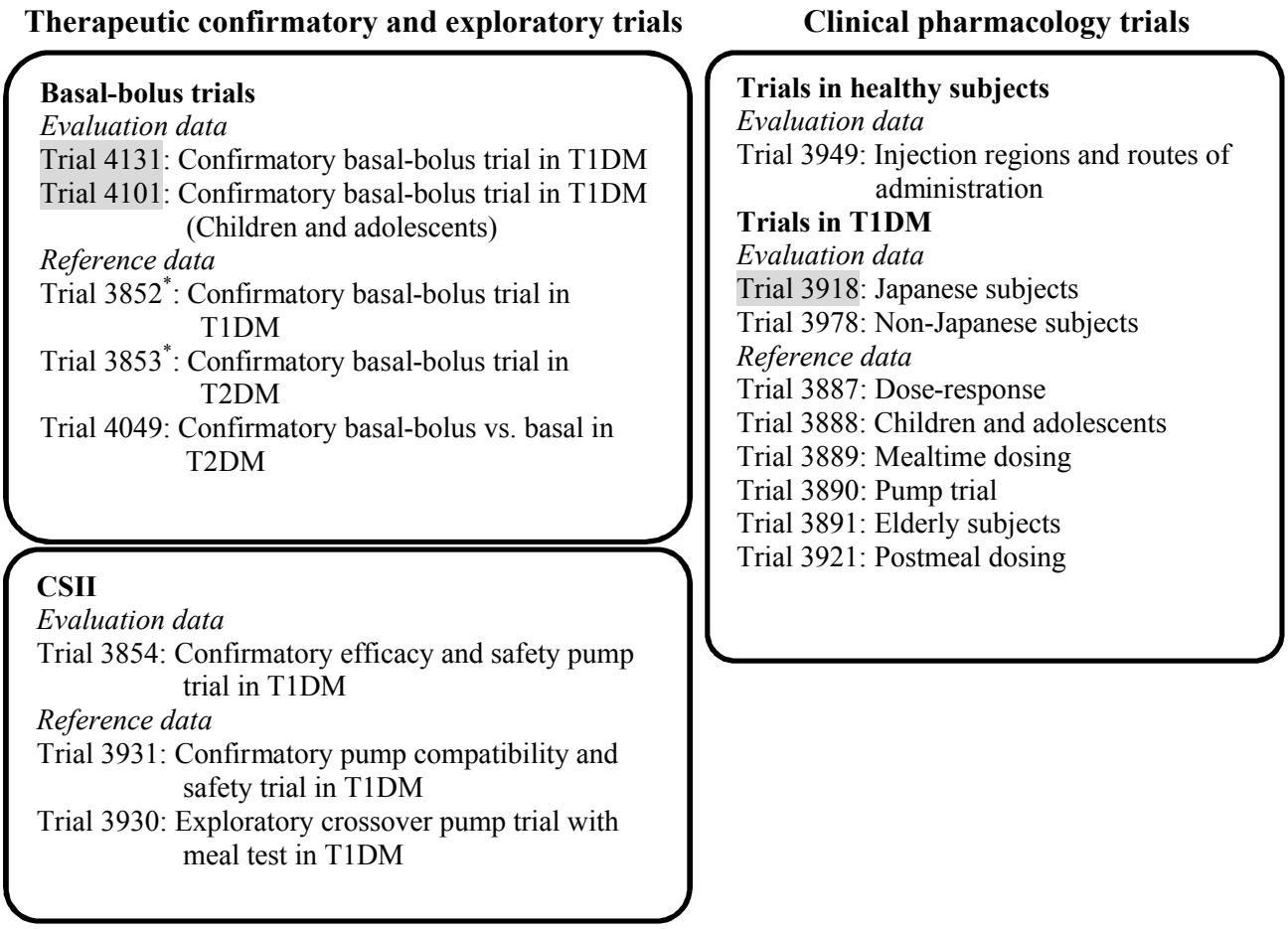
本剤の有効成分であるインスリン アスパルトを含有するノボラピッド®注は、日本において 15 年以上販売されておりインスリン アスパルトの長期安全性は十分に確立している。本剤はノボラピッド®注より作用発現が速いことから、低血糖の発現プロファイルが変わることが予想されたが、これは日本人 1 型糖尿病患者を組み入れる 26 週間の国際共同試験（4131 試験）において投与群間で比較することで十分に評価可能と考えた。したがって、日本人を対象とし本剤を 26 週を超えて投与する臨床試験は計画しなかった。なお、海外で実施した本剤を 52 週間投与した試験（3852 試験）は、長期安全性の評価を補完するため、参考資料として提出する。

また、海外では、第 3b 相臨床試験として 1 歳以上 18 歳未満の小児及び青年期 1 型糖尿病患者を対象とする Basal-Bolus 療法における 26 週間投与の第 3 相国際共同試験（4101 試験）を計画した。日本人小児患者における本剤の有効性及び安全性のエビデンスを得ることは重要であると考え、日本も本試験に参加することとした。

本剤は、主としてインスリンが高度に枯渇している病態を呈している糖尿病患者が Basal-Bolus 療法を行うときの Bolus インスリンとして用いる製剤である。日本人 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験は実施していないが、Basal-Bolus 療法を行う患者のインスリン投与量の調節方法及び目標血糖値は、1 型糖尿病及び 2 型糖尿病で変わることはなく、この患者集団においては病型の違いが本剤の有効性及び安全性の評価に影響することは考えにくい。したがって、Basal-Bolus 療法を実施する糖尿病患者の有効性及び安全性は、日本人 1 型糖尿病患者を対象とした 4131 試験及び 4101 試験の結果から評価することが可能であると考えた。海外では、食事時の Bolus インスリンの治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象とした 26 週間投与の第 3 相臨床試験（3853 試験）を実施したことから、本試験を参考資料とした。

さらに、本剤のバイアル製剤の「用法及び用量」に、インスリン輸液ポンプを用いた用法及び静脈内注射の投与経路を設定するために、海外で実施した 3854 試験（第 3 相試験）及び 3949 試験（臨床薬理試験）を臨床データパッケージに含めることとした。

日本での承認申請のための臨床データパッケージに含めた本剤の臨床試験の概要を図 1.5. 2-2 に示す。



Shaded text: trials including Japanese subjects.*: Supportive efficacy and safety data. T1DM: Type 1 diabetes mellitus; T2DM: Type 2 diabetes mellitus

図 1.5. 2-2　　本剤の臨床データパッケージの概要

1.5.2.3.1　　規制当局との協議

本剤は、承認申請までに、以下に示した対面助言を行っている。その概略を以下に示す（詳細はModule1.13.02 に添付した相談記録を参照のこと）。

[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）

当該相談では、新医薬品として[redacted]を含む目標とする[redacted]を設定することを企図して実施する[redacted]試験の[redacted]について相談した。[redacted]は医薬品医療機器総合機構（PMDA）の助言に基づき、本剤の[redacted]及び[redacted]を含む[redacted]試験とすることとした。

また、本剤の有効成分はノボラピッド®注と同じであるが、薬物動態／薬力学的作用プロファイルが異なる製剤であることから、[redacted]で承認申請を行うことの妥当性について PMDA の見解を確認した。その結果、「本剤において期待される試験成績が得られ承認申請する際、[redacted]は本剤と[redacted]の[redacted]や[redacted]を含めて検討する必要がある」旨の助言を得た。

[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）

[redacted]年[redacted]に、日本の承認申請おいて[redacted]試験と[redacted]の[redacted]試験（[redacted]試験、[redacted]）の結果が得られたことから、本試験の結果を提示し、[redacted]に[redacted]を含める場合の要件、及び[redacted]年の対面助言における助言に基づき計画した[redacted]試験の[redacted]（[redacted]、[redacted]）の適切性について相談した。当該相談では、PMDA から「[redacted]することを企図する場合には、[redacted]に加えて、[redacted]や安全性への影響も含めて本剤の[redacted]の適切性を総合的に判断する必要がある」との助言を得た。[redacted]については、「[redacted]と本剤の[redacted]については説明できるようにしておくこと」との機構の意見を受領したことから、対面助言で[redacted]と[redacted]に関する情報の収集方法について確認した。

また、[redacted]及び[redacted]を対象とした[redacted]試験（[redacted]試験）に[redacted]であることを説明し、[redacted]試験に[redacted]、ならびに提案した申請時の[redacted]について PMDA から了承を得た。

[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）

[redacted]相談では、[redacted]試験の結果を提示し、本剤の[redacted]に[redacted]を含めるにあたり、[redacted]試験データを用いた検討が適切であるか、追加すべき検討や評価方法はないかを相談した。その結果、本剤の[redacted]に[redacted]を含めて承認申請することは差し支えないとの見解のもと、CTD に記載すべき内容の助言を受けた。また、[redacted]で実施した[redacted]試験成績の取り扱いについて相談した結果、本邦における承認申請時までに得られる[redacted]試験成績を用いて、本剤の[redacted]に[redacted]を記載して承認申請することを勧められた。この助言を受けて、[redacted]の[redacted]には[redacted]を設定することとした。

[redacted]相談

本剤の承認申請においては、評価資料として提出する[redacted]試験のうち、[redacted]試験は[redacted]を提出する。したがって、[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び[redacted]年[redacted]月に[redacted]

[redacted]相談を実施し、[redacted]について説明し PMDA から助言を受けた（[redacted]月の相談は[redacted]相談）。

1.5.2.3.2 評価資料とした臨床試験の要約

1.5.2.3.2.1 3918 試験（第 1 相、臨床薬理試験）

3918 試験は、日本人 1 型糖尿病患者を対象とした、本剤及びノボラピッド®注の単回投与における薬物動態／薬力学的作用を検討する 2 期クロスオーバー試験であった。各被験者は、2 回の投与来院で構成される 2 通りの投与順序のうちいずれかの順序で、正常血糖クランプ施行下で予め規定された用量（0.2 単位/kg）の本剤又はノボラピッド®注の単回投与を受けるよう無作為割り付けされた。

本試験の結果、日本人 1 型糖尿病患者において、本剤はノボラピッド®注と比較してインスリン曝露の出現が速く、投与後初期のインスリン曝露量が大きかったが、総曝露量は製剤間で同様であった。また、血糖降下作用についても、本剤はノボラピッド®注と比較して作用の発現が速く、投与後初期の血糖降下作用が大きかったが、総血糖降下作用は製剤間で同様であった。また、本剤及びノボラピッド®注のいずれにおいても忍容性は良好であり、安全性に関する問題は認められなかった。

1.5.2.3.2.2 3978 試験（第 1 相、臨床薬理試験）

3978 試験は、白人 1 型糖尿病患者を対象とした、本剤、FIA(R)及びノボラピッド®注の単回投与における薬物動態／薬力学的作用特性を検討する 3 期クロスオーバー試験であった。各被験者は、3 回の投与来院で構成される投与順序のうちいずれかの順序で、正常血糖クランプ施行下で予め規定された用量（0.2 単位/kg）の本剤、FIA(R)あるいはノボラピッド®注の単回投与を受けるよう無作為割り付けされた。

本試験の結果は、日本人 1 型糖尿病患者と白人 1 型糖尿病患者の薬物動態／薬力学的作用の特性を比較するために用いた。3918 試験及び 3978 試験の結果から、本剤の薬物動態／薬力学的作用特性は日本人被験者と白人被験者で変わらないと考えられた。

1.5.2.3.2.3 4131 試験及び 4101 試験（第 3 相、検証的試験）

4131 試験は、成人 1 型糖尿病患者を対象とした、インスリン デグルデク併用下において本剤の有効性及び安全性を検討する 26 週間国際共同、並行群間試験であった。本試験には本剤（食前投与）群、ノボラピッド®注（食前投与）群、及び本剤（食後投与）群の 3 群を設定した。本試験では、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）〕が対象となった。本試験では、HbA1c のベースラインから 26 週の変化量を指標とした血糖コントロールについて、本剤の食前投与及び食後投与のいずれにお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%）。群差の推定値は、本剤食前投与群で-0.02%、本剤食後投与群で 0.10%であった。食事負荷試験における食後 1 時間の血糖増加量のベースラインから 26 週の変化量について、ノボラピッド®注に対する本剤食前投与の優越性が示された。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。

4101 試験は、小児及び青年期 1 型糖尿病患者を対象とした、インスリン デグルデク併用下において本剤の有効性及び安全性を検討する 26 週間国際共同、並行群間試験であった。本試験にも本剤（食前投与）群、ノボラピッド®注（食前投与）群、及び本剤（食後投与）群の 3 群を設定した。本試験は、小児（1～18 歳未満）1 型糖尿病患者 777 例〔本剤食前投与群：261 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®注群：258（日本人：23 例）〕が対象となった。本試験では、HbA1c のベースラインから 26 週の変化量を指標とした血糖コントロールについて、本剤の食前投与及び食後投与のいずれにお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%）。群差の推定値は、本剤食前投与群で-0.17%、本剤食後投与群で 0.13%であった。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。

4131 試験及び 4101 試験において、食前投与は、食事開始前 0～2 分前に投与することと定義した。また、食後投与の定義は、4131 試験では「食事終了時（食事が 20 分で終了しない場合は食事開始後 20 分）に投与する」とし、4101 試験では「食事開始後 20 分に投与する」とした。

1.5.2.3.2.4　　3854 試験（第 3 相、検証的試験）

インスリンポンプを用いた 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、個々の代謝コントロールの状況に応じて調節を行うため、食習慣等の違いにより生じる各地域間又は地域内での差は重要ではないと考えられた。さらに、本試験では、Medtronic pump〔Minimed 530G（551/751）、Paradigm Veo（554/754）、Paradigm Revel（523/723）又は Paradigm（522/722）〕を使用した。Medtronic 社のインスリンポンプは日本において最も汎用されている。

これらのことから、海外で非日本人を対象として実施した当該試験の結果に基づき、バイアル製剤の用法にインスリンポンプを用いた投与方法を設定することができると考えた。

3854 試験は、成人 1 型糖尿病患者を対象に、CSII 療法における本剤の有効性及び安全性を検討する 16 週間国際共同、並行群間試験であった（本剤群：236 例、ノボラピッド®注群：236 例）。本試験では、HbA1c のベースラインから 16 週の変化量を指標とした血糖コントロールについて、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%）。群差の推定値は 0.09%であった。食事負荷試験において、食後 1 時間の血糖増加量のベースラインから 16 週の変化量について、ノボラピッド®注に対する本剤の優越性が検証された。注入部位反応の発現は両群ともに少なかったが、本剤群の単位時間あたりの発現件数はノボラピッド®注群よりも多かった。週あたりの注入セットの交換回数及び被験者がカテーテル閉塞を認めたことによる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。有害事象及びその他の安全性評価項目に、投与群間で明らかな違いは認められなかった。

1.5.2.3.2.5　　3949 試験（第 1 相、臨床薬理試験）

3949 試験は、非日本人健康被験者を対象として異なる投与部位及び投与経路で本剤を投与した時の薬物動態特性の比較する非盲検、5 期、クロスオーバー試験であった。本試験は、本剤の静脈内投与による成績も得られていることから、本剤のバイアル製剤に静脈内投与による用法を設定するために評価資料として臨床データパッケージに含めた。

1.5.3　本剤の臨床的位置づけ

本剤は、その投与により現在利用できる治療法よりも生理的な食事時のインスリン分泌パターンを模倣することを目指して開発した製剤である。本剤は、インスリン アスパルトが血中により速く吸収されることで、ノボラピッド®注とは異なる薬物動態／薬力学的作用プロファイルを示し、血糖降下作用の発現がより速くなり、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を改善する。本剤投与後のインスリン作用の発現は速いことから、食直前又は食事開始後に投与可能という柔軟な投与方法を提供することができる。また、本剤の安全性プロファイルは、ノボラピッド®注と同様であることが 示されている。これらのことから、本剤はノボラピッド®注とは異なる、新しいカテゴリーに分類され得るインスリン製剤であると考える。

インスリン療法は、個々の患者の治療に対して最も適したインスリン製剤を選択し、適切に投与することにより、より高い治療効果を発揮する。したがって、実臨床において、作用発現、作用持続時間及び最大血糖降下作用を考慮して、様々な種類の Bolus インスリン製剤から最適な製剤を選ぶことができるという選択肢の存在は、医療従事者及び患者にとって理想的であると考えられる。処方を行う医師は、これまでの臨床経験及び患者それぞれの状態に基づいて、患者にとって最適な食事時インスリンを評価することができ、このことにより、低血糖発現のリスクを高めることなく食後血糖値や全般的な血糖コントロールを改善することができるというベネフィットを患者に対し提供することが可能となる。

本剤は、食事時の投与タイミングについて柔軟性をもたせることができ、ノボラピッド®注と比較して、血糖コントロールを悪化させることなくかつ低血糖発現のリスクを高めずに、各食直前又は食事開始後に投与できる製剤である。本剤は、成人、小児及び青年期糖尿病患者の治療において持効型インスリン製剤と併用する Basal-Bolus 療法、及びインスリンポンプを用いた CSII 療法で用いる製剤となる。さらに、必要に応じて医療従事者の監督下で静脈内投与を行うこともできる。本剤を用いることで、投与タイミングがより柔軟になり、低血糖に対する懸念を増加させることなく利便性が向上し、多くの糖尿病患者のニーズにより近づくと考えられる。

本剤は、その特色のある薬物動態プロファイルによって有効性がノボラピッド®注とは異なることから、両剤は明らかに異なる製剤であると考えられる。このために、臨床使用においてノボラピッド®注を完全に本剤に置き換えることはできない。本剤とノボラピッド®注が提供する臨床的に意味のある治療オプションはそれぞれ異なり、臨床的位置づけも同じではないと考えられる。

1.5.4　申請する製剤、効能又は効果（案）、用法及び用量（案）

1.5.4.1　　申請する製剤

販売名		含量
フィアスプ注 フレックスタッチ	（プレフィルド製剤）	300 単位/3mL
フィアスプ注 ペンフィル	（カートリッジ製剤）	300 単位/3mL
フィアスプ注 100 単位/mL	（バイアル製剤）	1000 単位/10mL

1.5.4.2　　販売名について

本剤の有効成分は既承認の超速効型インスリンアナログ製剤であるノボラピッド®注と同一のインスリン アスパルトであるが、血糖降下作用がより速く発現するようノボラピッド®注の処方を変更しており、本剤の薬剤学的特性はノボラピッド®注とは異なる。

このため、本剤をノボラピッド®注とは異なる販売名（ブランド名）を持つ新医薬品として市場に提供する方針とした。「ノボラピッド」を含まない新規の販売名にすることで、本剤を使用する糖尿病患者や医療従事者に本剤の作用特性はノボラピッド®注とは異なることを示すことができ、本剤とノボラピッド®注の取り違えを防止することができると考える。

添付文書の本剤の「用法及び用量」や「使用上の注意」は、本剤のもつ製剤特性に基づき設定される。よって、類似した販売名による処方ミスや製剤の取り違えを防ぐためには、新規のブランド名を含む販売名で上市することが必要であると考える。

2019 年 6 月 25 日現在、本剤は米国、欧州諸国、カナダ、スイス他、22 ヵ国で「Fiasp」の販売名で発売している。医薬品に関する情報は、今般、グローバル化しており、海外からデータや治療に関する情報が日本の診療の場に多く提供されていることから、医療現場における混乱を避ける観点からも可能な限り世界共通の販売名をつけることが望ましい。

このため、本剤の販売名は「フィアスプ」のブランド名を含む販売名で承認申請を行うこととした。

1.5.4.3　　効能又は効果（案）

インスリン療法が適応となる糖尿病

1.5.4.4　　用法及び用量（案）

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

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。

参考文献

1 日本糖尿病学会. 糖尿病治療ガイド 2018-2019. 文光堂; 2018.

2 厚生労働省健康局. 平成 28 年国民健康・栄養調査結果の概要. 平成 29 年 12 月.

3 糖尿病データベース構築委員会. 西村理明ら. 糖尿病合併症の実態とその抑制に関する大規模観察研究. 1 型糖尿病の登録時の臨床像：JDCP study 2: 糖尿病 2015；58 巻 6 号

4 IDF Guideline for Management of Postmeal Glucose, 2011.

5 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care. 2018;41 Suppl 1:S1-S159

6 International Diabetes Federation Guideline Development G. Guideline for management of postmeal glucose in diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2014;103(2):256-68.

7 Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients - Variations with increasing levels of HbA(1c). Diabetes Care. 2003;26(3):881-5.

8 Ceriello A. The glucose triad and its role in comprehensive glycaemic control: current status, future management. Int J Clin Pract. 2010;64(12):1705-11.

9 Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS, Brett EM, Cobin RH, Handelsman Y, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. Endocr Pract. 2007;13 Suppl 1:1-68.

10 Ceriello A, Colagiuri S, Gerich J, Tuomilehto J, * Guideline Development Group. Guideline for management of postmeal glucose. Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD. 2008;18(4):S17-S33.

11 Schrot RJ. Targeting plasma glucose: Preprandial versus postprandial. Clinical Diabetes. 2004;22(4):169-72

12 Tamborlane WV , Pfeiffer KM, Brod M, Nikolajsen A, Sandberg A, Peters AL, Van Name M. Understanding bolus insulin dose timing: the characteristics and experiences of people with diabetes who take bolus insulin, Current Medical Research and Opinion, 2017, 33:4, 639-645

13 Simmons JH, Chen V, Miller KM, McGill JB, Bergenstal RM, Goland RS, et al. Differences in the management of type 1 diabetes among adults under excellent control compared with those under poor control in the T1D Exchange Clinic Registry. Diabetes Care. 2013;36(11):3573-7.

14 King AB, Kuroda A, Matsuhisa M and Hobbs T. A review of insulin-dosing formulas for continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) for adults with type 1 diabetes. Curr Diab Rep 2016; 16: 83.

15 日本医薬品添加剤協会.医薬品添加物事典. 薬事日報社. 2016.

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

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
1.6.1 外国における使用状況 3
1.6.2 企業中核データシート（CCDS） 9

1.6.1　外国における使用状況

本剤は、欧州連合（EU）及び米国にそれぞれ 2015 年 12 月 4 日及び 2017 年 3 月 29 日に承認申請を行い、2017 年 1 月 9 日及び 2017 年 9 月 29 日に承認された。

2019 年 6 月 25 日時点で、本剤は世界で 43 ヵ国（EU、米国、カナダ、スイス、オーストラリア等）で承認されており、そのうち 22 ヵ国で販売されている。

主要国における状況を表 1.6.1-1 に示す。

表 1.6.1-1　　主要国における状況

国・地域	承認申請日	承認日	発売日
EU	2015 年 12 月 4 日	2017 年 1 月 9 日	2017 年 2 月 27 日*
米国	2017 年 3 月 29 日	2017 年 9 月 29 日	2018 年 1 月 29 日
カナダ	2016 年 1 月 21 日	2017 年 1 月 6 日	2017 年 3 月 3 日
スイス	2016 年 1 月 26 日	2017 年 6 月 7 日	2017 年 9 月 1 日
オーストラリア	2016 年 5 月 12 日	2017 年 6 月 28 日	2019 年 4 月 3 日

* ：EU における最初の発売国（英国）の発売日を記載した。

また、小児に対する適応を EU 及び米国にそれぞれ[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、[redacted]に対する適応を[redacted]に[redacted]年[redacted]月[redacted]日に申請を行っている。

EU 及び米国における本剤の承認内容（販売名、剤型、含量、効能・効果及び用法・用量）を表 1.6.1-2 及び表 1.6.1-3 に示す（詳細は、別添とした EU 及び米国の添付文書参照）。また、企業中核データシート（CCDS）を 1.6.2 項に示す。

表 1.6.1-2　　EU における承認内容

販売名	Fiasp 100 units/mL solution for injection in pre-filled pen Fiasp 100 units/mL solution for injection in cartridge Fiasp 100 units/mL solution for injection in vial
承認年月日	2017 年 1 月 9 日
剤形・含量	注射剤 1 筒（3 mL）中にインスリン アスパルトを 300 単位含有する注射剤 1 カートリッジ（3 mL）中にインスリン アスパルトを 300 単位含有する注射剤 1 バイアル（10 mL）中にインスリン アスパルトを 1000 単位含有する注射剤
効能・効果	成人における糖尿病の治療
用法・用量	用量（Posology） 本剤は食事開始前（2 分以内）に皮下注射する食事時インスリンであるが、食事開始後 20 分以内に投与することもできる。 本剤は、患者個々の必要量に応じて投与する。本剤は皮下に注射し、中間型又は持効型インスリンを少なくとも 1 日 1 回併用すること。Basal-Bolus 療法を行う場合は、1 日総インスリン投与量の約 50%を本剤で投与し、残り 50%を中間型又は持効型インスリンを投与する。1 日に必要なインスリン量は、患者により異なるが、成人では通常 0.5～1.0 単位/kg/日である。 良好な血糖コントロールを達成するために、血糖値のモニタリングや用量調整が必要である。 運動量が増えた場合、食生活が変わった場合やシックデイには、用量調整が必要になることがある。このような場合は、血糖値のモニタリングを適切に行うこと。 本剤の作用の発現時間は、投与量、投与部位、血流、体温及び運動量により異なる。 Basal-Bolus 療法を行っている患者が食事時インスリンの投与を忘れた場合には、血糖値を確認した上で、追加でインスリン投与を行う必要があるかを判断するよう指導すること。患者は次の食事時から、通常の投与スケジュールに戻すよう指示すること。 本剤を含めインスリンアナログ製剤の力価は単位で表示される。 本剤 1 単位はヒトインスリンの 1 国際単位又は他の超速効型インスリンアナログ製剤の 1 単位と同等である。 *導入時* *1 型糖尿病患者* インスリン治療歴のない 1 型糖尿病患者では、1 日に投与する総インスリン投与量の約 50%を、食事の量や種類に基づき各食事時に分けて投与することが推奨される。残りの約 50%に当たる用量ついては、中間型又は持効型インスリンを投与する。一般的に、インスリン治療歴のない 1 型糖尿病患者では、0.2～0.4 単位/kg が初期の 1 日総インスリン投与量の目安となる。 *2 型糖尿病患者* 初期は、1 日 1 回以上、食事時に 4 単位投与することが推奨される。注射回数及びその後の用量調整は、個々の患者の目標血糖値や食事の量及び種類に応じて判断すること。 用量調整は Table 1 に従い、それ以前の日に測定した自己血糖測定値に基づいて行う。 ・朝食時の投与量は、それ以前の日に測定した昼食前血糖自己測定値に基づいて調整する。 ・昼食時の投与量は、それ以前の日に測定した夕食前血糖自己測定値に基づいて調整す

る。
・夕食時の投与量は、それ以前の日に測定した就寝前血糖自己測定値に基づいて調整する。

Table 1 用量調整

自己血糖測定値		用量調整
mmol/L	mg/dL	単位
＜4.0	＜71	-1
4.0 - 6.0	71 - 108	用量調整なし
＞6.0	＞108	+1

特別な集団
高齢者（65 歳以上）
65 歳から 75 歳までの高齢者における本剤の安全性及び有効性は確立されている。血糖コントロールのモニタリングを十分に行い、患者の状態に応じて投与量を調整すること。75 歳以上の高齢者における本剤の使用経験は限られている。

腎機能及び肝機能障害患者
腎機能障害や肝機能障害により、インスリン需要量は減少することがある。腎機能障害や肝機能障害のある患者では、血糖コントロールのモニタリングを十分に行い、患者の状態に応じて投与量を調整すること。

小児
小児及び 18 歳未満の青年における本剤の安全性及び有効性は確立していない。現時点で得られているデータは 5.2 項（Pharmacokinetic properties）に記載した通りであるが、推奨用法・用量は設定していない。

他のインスリン製剤からの切り替え
他の食事時インスリン製剤から本剤に切り替える場合、本剤の投与開始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。他の食事時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から投与を開始する。種類、ブランド又は製造販売業者の異なるインスリン製剤から本剤へ切り替えは医療従事者の管理下で行うこと。また、用量調整を行う必要が生じることもある。
中間型インスリン製剤や持効型インスリン製剤、又はその他併用している糖尿病治療薬の投与量及び投与タイミングは、調整の必要が生じることもある。

投与方法
皮下注射
皮下注射は腹部又は上腕に行うことが望ましい。同じ部位に注射を行う場合は、リポジストロフィーのリスクを軽減するために注射場所を毎回変えること。

プレフィルド製剤（100 units/mL）
プレフィルド製剤（フレックスタッチ）の投与
- プレフィルド製剤（フレックスタッチ）は NovoFine Plus、NovoFine 又は NovoTwist を用いて投与すること。プレフィルド製剤の投与は 1 単位刻みで 1-80 単位まで行うことができる。
- フレックスタッチは製剤ごとに色分けされており、使用時の詳細な説明事項が記載された患者説明文書が同封されている。

・ プレフィルド製剤は皮下注射により投与すること。注射器を用いた投与、静脈内注射、又はインスリンポンプを用いた投与を行う必要がある場合は、本剤のバイアル製剤を用いること。

カートリッジ製剤（100 units/mL）

再利用可能なペン型注入器を用いた投与

・ カートリッジ製剤（ペンフィル）はノボ ノルディスク社製の再利用可能なペン型注入器及び NovoFine Plus、NovoFine 又は NovoTwist を用いて皮下注射により投与すること。
・ 注射器を用いた投与、静脈内注射、又はインスリンポンプを用いた投与を行う必要がある場合は、本剤のバイアル製剤を用いること。

バイアル製剤（100 units/mL）

注射器を用いた投与方法

・ バイアル製剤は対応する目盛り単位（100 単位又は 100 単位/mL）の注射器を用いて投与すること。

持続皮下インスリン注入（CSII 療法）

本剤はインスリンポンプを使用した CSII 療法に用いることができ、Bolus インスリン需要（約 50%）及び Basal インスリン需要の両方を満たすことができる。インスリンポンプの取り扱い説明書に従って投与すること。投与部位は腹部が望ましい。また、同じ部位に注射を行う場合は、リポジストロフィーのリスクを軽減するために注入場所を毎回変えること。インスリンポンプを用いて投与する場合は、本剤を希釈したり他の薬剤と混合しないこと。

CSII 療法を行う場合は、インスリンポンプの使用方法及び器具やチューブの使用方法を患者に指導すること。注入器具（シリンジやチューブ等）の取り扱い説明書に従って、注入器具の交換を行うこと。

CSII 療法を行う患者には、インスリンポンプに不具合が生じた場合に備え、自己注射による投与方法を指導し、インスリン療法を継続できるようにすること。

静脈内注射

必要に応じ、医師等医療従事者により、静脈内注射を行うことができる。

静脈内に投与する場合は、ポリエチレン製の容器を用いて、0.5 単位/mL から 1.0 単位/mL に希釈して使用すること。本剤を 9 mg/mL（0.9%）の生理食塩水や 5%ブドウ糖溶液に混合し室温に放置したとき、24 時間後までは安定である。

持続静脈内注入は血糖値を観察しながら行うこと。インスリンが注入口ではなく容器の中に注入されていることを確認すること。

表 1.6.1-3　　米国における承認内容

販売名	FIASPFlexTouch FIASP
承認年月日	2017 年 9 月 29 日
剤形・含量	注射剤：100 単位/mL 10 mL のバイアル製剤 3mL のプレフィルド製剤
効能・効果	成人糖尿病患者における血糖コントロールの改善
用法・用量	**投与時の重要な注意** ・ 毎回注射する前に本剤のラベルを確認すること。 ・ 液中の浮遊物や変色の有無を確認すること。溶液が無色澄明である場合に限り、本剤を使用すること。 ・ 本剤の使用を開始する前に、適切な使用方法及び注射手技について患者に指導すること。 ・ 視覚障害のある患者はダイヤルを回す音を頼りに用量調整を行うことがあるので、フレックスタッチは注意深く使用すること。 ・ 本剤は筋肉内に注射しないこと。 ・ 本剤を希釈したり、他の薬剤（輸液は除く）と混合しないこと。 **投与時の一般的注意** ・ 代謝要求、血糖コントロールのモニタリング結果、目標血糖値に基づき、患者ごとに適切な用量調整を行うこと。 ・ 以下のような場合には用量調整が必要なことがある。 -他のインスリン製剤から切り替える場合 -運動量に変化があった場合 -食事のパターン（主要栄養素量や食事のタイミング等）が変化した場合 -腎機能や肝機能が変化した場合 -急性疾患に罹患し、低血糖や高血糖のリスクを減らす必要がある場合 <u>皮下注射</u> ・ 食事開始時又は食事開始後 20 分以内に、腹部、上腕、大腿に皮下注射すること。 ・ 同じ部位に注射を行う場合は、リポジストロフィーのリスクを軽減するために注射場所を毎回変えること。 ・ 本剤を皮下注射により投与する際は、通常、中間型インスリン製剤又は持効型インスリン製剤と併用すること。 ・ Basal-Bolus 療法を行っている患者が食事時インスリンの投与を忘れた場合には、血糖値を確認した上で、追加でインスリン投与を行う必要があるかを判断するよう指導すること。患者は次の食事時から、通常の投与スケジュールに戻すよう指示すること。 ・ フレックスタッチは 1 単位刻みで投与量を調節できる。 <u>静脈内投与</u> ・ 静脈内注射は、医師等の管理下で行うこと。また、低血糖や低カリウム血症予防のため、血糖値及びカリウムのモニタリングを十分に行うこと。 ・ ポリプロピレン製の容器を使用し、0.5 単位/mL から 1 単位/mL に調整した上で、医師等の管理下で持続静脈内注入を行うこと。 ・ 本剤を 0.9%生理食塩水や 5%ブドウ糖溶液に混合し室温に放置したとき、24 時間後ま

では安定である。

1 型又は 2 型糖尿病患者が他のインスリン製剤から本剤に切り替える場合

・ 他の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から投与を開始する。

1.6.2　企業中核データシート（CCDS）

CCDS を添付する。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

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

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

1 mL of the solution contains 100 units of insulin aspart* (equivalent to 3.5 mg).

Fiasp 100 units/mL solution for injection in pre-filled pen
One pre-filled pen contains 300 units of insulin aspart in 3 mL solution.

Fiasp 100 units/mL solution for injection in cartridge
One cartridge contains 300 units of insulin aspart in 3 mL solution.

Fiasp 100 units/mL solution for injection in vial
One vial contains 1,000 units of insulin aspart in 10 mL solution.

*Insulin aspart is produced in *Saccharomyces cerevisiae* by recombinant DNA technology.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Fiasp 100 units/mL solution for injection in pre-filled pen
Solution for injection (FlexTouch).

Fiasp 100 units/mL solution for injection in cartridge
Solution for injection (Penfill).

Fiasp 100 units/mL solution for injection in vial
Solution for injection.

Clear, colourless, aqueous solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Treatment of diabetes mellitus in adults.

4.2 Posology and method of administration

Posology

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).

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.

The individual total daily insulin requirement in adults may vary and is usually between 0.5 and 1.0 unit/kg/day.
Blood glucose monitoring and insulin dose adjustment are recommended to achieve optimal glycaemic control.

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.

The duration of action will vary according to the dose, injection site, blood flow, temperature and level of physical activity.

Patients on basal-bolus treatment who forget a mealtime dose are advised to monitor their blood 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.

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 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
<4.0	<71	-1
4.0–6.0	71–108	No adjustment
>6.0	>108	+1

Special populations
Elderly patients (≥ 65 years old)
The safety and efficacy of Fiasp has 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 and hepatic impairment
Renal or hepatic impairment may reduce the patient's insulin requirements. In patients with renal or hepatic impairment, glucose monitoring should be intensified and the dose adjusted on an individual basis (see section 5.2).

Paediatric population
The safety and efficacy of Fiasp in children and adolescents below 18 years of age have not been established. Currently available data are described in section 5.2, but no recommendation on a posology can be made.

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 medical supervision and may result in the need for a change in dosage.

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 in the abdominal wall or the upper arm (see section 5.2). Injection sites should be rotated within the same region in order to reduce the risk of lipodystrophy.

Fiasp 100 units/mL solution for injection in pre-filled pen
Administration with a pre-filled pen (FlexTouch)
The pre-filled pen (FlexTouch) is designed to be used with NovoFine Plus, NovoFine or NovoTwist injection needles. The pre-filled pen delivers 1–80 units in steps of 1 unit.
FlexTouch is colour-coded and accompanied by a package leaflet with detailed instructions for use to be followed.
The pre-filled pen is only suitable for subcutaneous injections. If administration by syringe, intravenous injection or infusion pump is necessary, a vial should be used.

Fiasp 100 units/mL solution for injection in cartridge
Administration with a reusable insulin pen
The cartridge (Penfill) is designed to be used with Novo Nordisk reusable insulin pens and NovoFine Plus, NovoFine or NovoTwist injection needles for subcutaneous injection only.
If administration by syringe, intravenous injection or infusion pump is necessary, a vial should be used.

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 (U-100 or 100 U/mL).

Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII)
Fiasp 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. Infusion site should be rotated within the same region to reduce the risk of lipodystrophy. 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.

Intravenous use
If necessary, Fiasp can be administered intravenously by health care professionals.
For intravenous use, it should be used at concentrations from 0.5 unit/mL to 1.0 unit/mL insulin aspart in infusion systems – using polypropylene infusion bags. Fiasp has been shown to be stable at room temperature for 24 hours in the infusion fluids such as sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution or 5% glucose solution.

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.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Hypoglycaemia

Omission of a meal or unplanned, strenuous physical exercise may lead to hypoglycaemia.

Hypoglycaemia may occur if the insulin dose is too high in relation to the insulin requirement (see sections 4.8 and 4.9).

Patients, whose blood glucose control is greatly improved, e.g. by intensified insulin therapy, may experience a change in their usual warning symptoms of hypoglycaemia, and should be advised accordingly. Usual warning symptoms may disappear in patients with long-standing diabetes.

The timing of hypoglycaemia usually reflects the time-action profile of the administered insulin formulation. Hypoglycaemia may occur earlier after an injection/infusion when compared to other mealtime insulins due to the earlier onset of action of Fiasp (see section 5.1).

Since Fiasp should be administered up to 2 minutes before the start of the meal with the option to administer up to 20 minutes after starting the meal, the time to onset of action must be taken into account when prescribing to patients with concomitant diseases or treatment where a delayed absorption of food might be expected.

Hyperglycaemia

The use of inadequate doses or discontinuation of treatment, especially in patients requiring insulin, may lead to hyperglycaemia and diabetic ketoacidosis; conditions which are potentially lethal.

Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII)
Pump or infusion set malfunctions can lead to a fast onset of hyperglycaemia and ketosis. Prompt identification and correction of the cause of hyperglycaemia or ketosis is necessary. Interim therapy with subcutaneous injection may be required.

Concomitant illness

Concomitant illness, especially infections and feverish conditions, usually increases the patient's insulin requirements. Concomitant diseases in the kidney, liver or affecting the adrenal, pituitary or thyroid gland may require changes in the insulin dose.

Combination of thiazolidinediones and insulin medicinal products

Cases of congestive heart failure have been reported when thiazolidinediones were used in combination with insulin, especially in patients with risk factors for development of congestive heart failure. This should be kept in mind if treatment with the combination of thiazolidinediones and insulin medicinal products is considered. If the combination is used, patients should be observed for signs and symptoms of congestive heart failure, weight gain and oedema. Thiazolidinediones should be discontinued if any deterioration in cardiac symptoms occurs.

Insulin initiation and glucose control intensification

Intensification or rapid improvement in glucose control has been associated with a transitory, reversible ophthalmologic refraction disorder, worsening of diabetic retinopathy, acute painful peripheral neuropathy, and peripheral oedema. However, long-term glycaemic control decreases the risk of diabetic retinopathy and neuropathy.

Insulin antibodies

Insulin administration may cause insulin antibodies to form. In rare cases, the presence of such insulin antibodies may necessitate adjustment of the insulin dose in order to correct a tendency to hyper- or hypoglycaemia.

Avoidance of accidental mix-ups/medication errors

Patients must be instructed to always check the insulin label before each injection to avoid accidental mix-ups between this medicinal product and other insulin medicinal products.

Patients must visually verify the units of the dose prior to administering. Therefore, the requirement for patients to self-administer is that they can read the dose scale. Patients, who are blind or have poor vision, must be instructed to always get assistance from another person who has good vision and is trained in administration of insulins.

Travelling between time zones

Before travelling between different time zones, the patient should seek the doctor's advice.

Excipients

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose i.e. essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

A number of medicinal products are known to interact with the glucose metabolism.

The following substances may reduce insulin requirement:
Oral antidiabetics, monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), beta-blockers, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, salicylates, anabolic steroids, sulphonamides and GLP-1 receptor agonist.

The following substances may increase insulin requirement:
Oral contraceptives, thiazides, glucocorticoids, thyroid hormones, sympathomimetics, growth hormone and danazol.

Beta-blocking agents may mask the symptoms of hypoglycaemia.

Octreotide/lanreotide may either increase or decrease the insulin requirement.

Alcohol may intensify or reduce the hypoglycaemic effect of insulin.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Fiasp can be used in pregnancy.

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.

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.

Breast-feeding

There are no restrictions on treatment with Fiasp during breast-feeding. Insulin treatment of the nursing mother presents no risk to the baby. However, the dosage may need to be adjusted.

Fertility

Animal reproduction studies have not revealed any differences between insulin aspart and human insulin regarding fertility.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

The patient's ability to concentrate and react may be impaired as a result of hypoglycaemia. This may constitute a risk in situations where these abilities are of special importance (e.g., driving a car or using machines).

Patients should be advised to take precautions to avoid hypoglycaemia while driving. This is particularly important in those who have reduced or absent awareness of the warning signs of hypoglycaemia or have frequent episodes of hypoglycaemia. The advisability of driving should be considered in these circumstances.

4.8 Undesirable effects

Summary of safety profile

The most frequently reported adverse reaction during treatment is hypoglycaemia (see section 'Description of selected adverse reactions' below).

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions listed below (Table 2) are based on clinical trial data from phase 3 trials consisting of 4 completed therapeutic confirmatory trials. Frequency categories are defined according to the following convention: Very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000) and not known (cannot be estimated from the available data).

Table 2 Adverse reactions from clinical trials

MedDRA System Organ Class	Very common	Common	Uncommon	Not known
Immune system disorders			Hypersensitivity	Anaphylactic reactions

Metabolism and nutrition disorders	Hypoglycaemia			
Skin and subcutaneous tissue disorders		Allergic skin manifestations	Lipodystrophy	
General disorders and administration site conditions		Injection/infusion site reactions		

Description of selected adverse reactions

Allergic reactions
Allergic skin manifestations reported with Fiasp (1.5% vs. 1.4% for comparator) include eczema, rash, rash pruritic, urticaria and dermatitis.

With Fiasp generalised hypersensitivity reactions (manifested by generalised skin rash and facial oedema) was reported uncommonly (0.2% vs. 0.1% for comparator).

Hypoglycaemia
Hypoglycaemia may occur if the insulin dose is too high in relation to the insulin requirement. Severe hypoglycaemia may lead to unconsciousness and/or convulsions and may result in temporary or permanent impairment of brain function or even death. The symptoms of hypoglycaemia usually occur suddenly. They may include cold sweats, cool pale skin, fatigue, nervousness or tremor, anxiousness, unusual tiredness or weakness, confusion, difficulty in concentration, drowsiness, excessive hunger, vision changes, headache, nausea and palpitation (see section 4.4 and 5.1). Hypoglycaemia may occur earlier after an injection/infusion of Fiasp compared to other mealtime insulins due to the earlier onset of action.

Lipodystrophy
Lipodystrophy (including lipohypertrophy, lipoatrophy) was reported at the injection/infusion site in patients treated with Fiasp (0.2% vs. 0% in comparator). Continuous rotation of the injection site within the particular injection area may help to reduce the risk of developing these reactions.

Injection/infusion site reactions
Injection/infusion site reactions (including rash, redness, inflammation, bruising, and itching) was reported in patients treated with Fiasp (1.0% vs. 0.7% in comparator). These reactions are usually mild and transitory and they normally disappear during continued treatment.

Special populations

Based on results from clinical trials with insulin aspart in general, the frequency, type and severity of adverse reactions observed in elderly patients and in patients with renal or hepatic impairment do not indicate any differences to the broader experience in the general population. The safety profile in very elderly patients (≥ 75 years) or patients with moderate to severe renal impairment or hepatic impairment is limited. Fiasp has been administered to elderly patients for the investigation of pharmacokinetic properties (see section 5.2).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

A specific overdose for insulin cannot be defined, however, hypoglycaemia may develop over sequential stages if a patient is dosed with more insulin than required:

- Mild hypoglycaemic episodes can be treated by oral administration of glucose or other products containing sugar. It is therefore recommended that the diabetic patient always carries glucose-containing products.

- Severe hypoglycaemic episodes, where the patient is not able to treat him/herself, can be treated with glucagon (0.5 to 1 mg) given intramuscularly or subcutaneously by a trained person, or with glucose given intravenously by a healthcare professional. Glucose must be given intravenously if the patient does not respond to glucagon within 10 to 15 minutes. Upon regaining consciousness, administration of oral carbohydrate is recommended for the patient in order to prevent a relapse.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Drugs used in diabetes. Insulins and analogues for injection, fast-acting
ATC code A10AB05.

Mechanism of action

Fiasp is a fast-acting insulin aspart formulation.
The primary activity of Fiasp is the regulation of glucose metabolism. Insulins, including insulin aspart, the active ingredient in Fiasp, exert their specific action through binding to insulin receptors. Receptor-bound insulin lowers blood glucose by facilitating cellular uptake of glucose into skeletal muscle and adipose tissue and by inhibiting the output of glucose from the liver. Insulin inhibits lipolysis in the adipocyte, inhibits proteolysis, and enhances protein synthesis.

Pharmacodynamic effects

Fiasp is a mealtime insulin aspart formulation in which the addition of nicotinamide (vitamin B_3) results in a faster initial absorption of insulin compared to NovoRapid.

The onset of action was 5 minutes earlier and time to maximum glucose infusion rate was 11 minutes earlier with Fiasp than with NovoRapid. The maximum glucose-lowering effect of Fiasp occurred between 1 and 3 hours after injection. The glucose–lowering effect during the first 30 minutes ($AUC_{GIR,\ 0–30\ min}$) was 51 mg/kg with Fiasp and 29 mg/kg with NovoRapid (Fiasp/NovoRapid ratio: 1.74 $[1.47;2.10]_{95\%\ CI}$). The total glucose–lowering effect and maximum (GIR_{max}) glucose–lowering effect were comparable between Fiasp and NovoRapid. Total and maximum glucose–lowering effect of Fiasp increase linearly with increasing dose within the therapeutic dose range.

The duration of action was shorter for Fiasp compared to that of NovoRapid, and lasts for 3–5 hours.

The day-to-day variability within-patients in glucose-lowering effect was low for Fiasp both for early ($AUC_{GIR,\ 0\text{-}1h}$, CV~26%), total ($AUC_{GIR,\ 0\text{-}12h}$, CV~18%) and maximum glucose–lowering effect (GIR_{max}, CV~19%).

Clinical efficacy and safety

Fiasp has been studied in 2,068 randomised adult patients with type 1 diabetes mellitus (1,143 patients) and type 2 diabetes mellitus (925 patients) in 3 efficacy and safety trials (18–26 weeks of treatment).

Patients with type 1 diabetes mellitus
The treatment effect of Fiasp in achieving glycaemic control was assessed when administered at mealtime or postmeal. Fiasp administered at mealtime was non-inferior to NovoRapid in reducing

HbA_{1c}, and the improvement in HbA_{1c} was statistically significant in favour of Fiasp. Fiasp administered postmeal achieved similar HbA_{1c} reduction as NovoRapid dosed at mealtime (Table 3).

Table 3 Results from 26 week basal-bolus clinical trial in patients with type 1 diabetes

	Fiasp mealtime + insulin detemir	**Fiasp postmeal + insulin detemir**	**NovoRapid mealtime + insulin detemir**
N	381	382	380
HbA_{1c} (%)			
Baseline → End of trial	7.6 → 7.3	7.6 → 7.5	7.6 → 7.4
Adjusted change from baseline	-0.32	-0.13	-0.17
Estimated treatment difference	*-0.15 [-0.23;-0.07]*[CE]	*0.04 [-0.04;0.12]*[D]	
HbA_{1c} (mmol/mol)			
Baseline → End of trial	59.7 → 56.4	59.9 → 58.6	59.3 → 57.6
Adjusted change from baseline	-3.46	-1.37	-1.84
Estimated treatment difference	*-1.62 [-2.50;-0.73]*[CE]	*0.47[-0.41;1.36]*[D]	
2-hour postmeal glucose increment (mmol/L)[A]			
Baseline → End of trial	6.1 → 5.9	6.1 → 6.7	6.2 → 6.6
Adjusted change from baseline	-0.29	0.67	0.38
Estimated treatment difference	*-0.67 [-1.29;-0.04]*[CE]	*0.30 [-0.34;0.93]*[D]	
1-hour postmeal glucose increment (mmol/L)[A]			
Baseline → End of trial	5.4 → 4.7	5.4 → 6.6	5.7 → 5.9
Adjusted change from baseline	-0.84	1.27	0.34
Estimated treatment difference	*-1.18[-1.65;-0.71]*[CE]	*0.93[0.46;1.40]*[D]	
Bodyweight (kg)			
Baseline → End of trial	78.6 → 79.2	80.5 → 81.2	80.2 → 80.7
Adjusted change from baseline	0.67	0.70	0.55
Estimated treatment difference	*0.12 [-0.30;0.55]*[C]	*0.16 [-0.27;0.58]*[D]	
Observed rate of severe or BG confirmed hypoglycaemia[B] **per patient year of exposure (percentage of patients)**	59.0 (92.7)	54.4 (95.0)	58.7 (97.4)
Estimated rate ratio	*1.01 [0.88;1.15]*[C]	*0.92 [0.81;1.06]*[D]	

Baseline, End of trial values are based on the mean of the observed last available values. The 95% confidence interval is stated in '[]'
[A] Meal test
[B] Severe hypoglycaemia (episode requiring assistance of another person) or blood glucose (BG) confirmed hypoglycaemia defined as episodes confirmed by plasma glucose < 3.1 mmol/L irrespective of symptoms
[C] The difference is for Fiasp mealtime – NovoRapid mealtime
[D] The difference is for Fiasp postmeal – NovoRapid mealtime
[E] Statistically significant in favour of Fiasp mealtime

33.3% of patients treated with mealtime Fiasp reached a target HbA_{1c} of < 7% compared to 23.3% of patients treated with postmeal Fiasp and 28.2% of patients treated with mealtime NovoRapid. The estimated odds of achieving HbA_{1c} < 7% were statistically significantly greater with mealtime Fiasp than with mealtime NovoRapid (odds ratio: 1.47 $[1.02; 2.13]_{95\% CI}$). No statistical significant difference was shown between postmeal Fiasp and mealtime NovoRapid.

Fiasp administered at mealtime provided significantly lower 1-hour and 2-hour postmeal glucose increment compared to NovoRapid administrated at mealtime. Fiasp administered postmeal resulted in higher 1-hour postmeal glucose increment and comparable 2-hour postmeal glucose increment to NovoRapid dosed at mealtime (Table 3).

Median total bolus insulin dose at trial end was similar for mealtime Fiasp, postmeal Fiasp and mealtime NovoRapid (change from baseline to end of trial: mealtime Fiasp: 0.33→0.39 units/kg/day; postmeal Fiasp: 0.35→0.39 units/kg/day; and mealtime NovoRapid: 0.36→0.38 units/kg/day). Changes in median total basal insulin dose from baseline to end of trial were comparable for mealtime Fiasp (0.41→0.39 units/kg/day), postmeal Fiasp (0.43→0.42 units/kg/day) and mealtime NovoRapid (0.43→0.43 units/kg/day).

Patients with type 2 diabetes mellitus

The reduction in HbA_{1c} from baseline to end of trial was confirmed to be non-inferior to that obtained with NovoRapid (Table 4).

Table 4 Results from 26 week basal-bolus clinical trial in patients with type 2 diabetes

	Fiasp + insulin glargine		**NovoRapid + insulin glargine**
N	345		344
HbA_{1c} (%)			
Baseline → End of trial	8.0 → 6.6		7.9 → 6.6
Adjusted change from baseline	-1.38		-1.36
Estimated treatment difference		*-0.02[-0.15;0.10]*	
HbA_{1c} (mmol/mol)			
Baseline → End of trial	63.5 → 49.0		62.7 →48.6
Adjusted change from baseline	-15.10		-14.86
Estimated treatment difference		*-0.24 [-1.60;1.11]*	
2-hour postmeal glucose increment (mmol/L)[A]			
Baseline → End of trial	7.6 → 4.6		7.3 → 4.9
Adjusted change from baseline	-3.24		-2.87
Estimated treatment difference		*-0.36 [-0.81;0.08]*	
1-hour postmeal glucose increment (mmol/L)[A]			
Baseline → End of trial	6.0 → 4.1		5.9 → 4.6
Adjusted change from baseline	-2.14		-1.55
Estimated treatment difference		*-0.59 [-1.09;-0.09]*[C]	
Bodyweight (kg)			
Baseline → End of trial	89.0 → 91.6		88.3 → 90.8
Adjusted change from baseline	2.68		2.67
Estimated treatment difference		*0.00 [-0.60;0.61]*	
Observed rate of severe or BG confirmed hypoglycaemia[B] per patient year of exposure (percentage of patients)	17.9 (76.8)		16.6 (73.3)
Estimated rate ratio		*1.09 [0.88;1.36]*	

Baseline, End of trial values are based on the mean of the observed last available values. The 95% confidence interval is stated in '[]'
[A] Meal test
[B] Severe hypoglycaemia (episode requiring assistance of another person) or blood glucose (BG) confirmed hypoglycaemia defined as episodes confirmed by plasma glucose < 3.1 mmol/L irrespective of symptoms
[C] Statistically significant in favour of Fiasp

Postmeal dosing has not been investigated in patients with type 2 diabetes mellitus.

74.8% of patients treated with Fiasp reached a target HbA_{1c} of < 7% compared to 75.9% of patients treated with NovoRapid. There was no statistical significant difference between Fiasp and NovoRapid in the estimated odds of achieving HbA_{1c} < 7%.

Median total bolus insulin dose at trial end was similar for Fiasp and NovoRapid (change from baseline to end of trial: Fiasp: 0.21→0.49 units/kg/day and NovoRapid: 0.21→0.51 units/kg/day). Changes in median total basal insulin dose from baseline to end of trial were comparable for Fiasp (0.56→0.53 units/kg/day) and NovoRapid (0.52→0.48 units/kg/day).

Elderly
In the three controlled clinical studies, 192 of 1,219 (16%) Fiasp treated patients with type 1 diabetes mellitus or type 2 diabetes mellitus were ≥ 65 years of age and 24 of 1,219 (2%) were ≥ 75 years of age. No overall differences in safety or effectiveness were observed between elderly patients and younger patients.

Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII)

A 6-week, randomised (2:1), double-blind, parallel-group, active controlled trial evaluated compatibility of Fiasp and NovoRapid administered via CSII system in adult patients with type 1 diabetes. There were no microscopically confirmed episodes of infusion set occlusions in either the Fiasp (N=25) or NovoRapid (N=12) groups. There were two patients from the Fiasp group who each reported two treatment-emergent infusion site reactions.

In a 2-week cross-over trial, Fiasp showed a greater postmeal glucose–lowering effect after a standardised meal test with regard to 1-hour and 2-hour postmeal glucose response (treatment difference: -0.50 mmol/L $[-1.07; 0.07]_{95\% CI}$ and -0.99 mmol/L $[-1.95; -0.03]_{95\% CI}$), respectively compared to NovoRapid in a CSII setting.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Fiasp is a mealtime insulin aspart formulation in which the addition of nicotinamide (vitamin B_3) results in a faster initial absorption of insulin. Insulin appeared in the circulation approximately 4 minutes after administration (Figure 1). The onset of appearance was twice as fast (corresponding to 5 minutes earlier), time to 50% maximum concentration was 9 minutes shorter with Fiasp compared to NovoRapid with four times as much insulin available during first 15 minutes and with twice as much insulin available during the first 30 minutes.

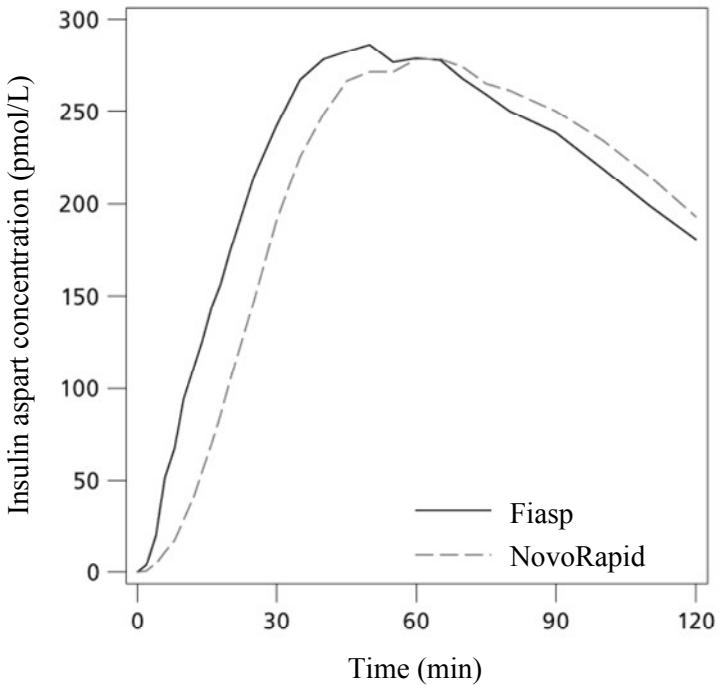


Figure 1 Mean insulin profile in patients with type 1 diabetes after subcutaneous injection.

The total insulin exposure was comparable between Fiasp and NovoRapid. The mean C_{max} for a dose of 0.2 units/kg body weight is 298 pmol/L and comparable to NovoRapid.

Total exposure and maximum insulin concentration increases proportionally with increasing subcutaneous dose of Fiasp within the therapeutic dose range.

The absolute bioavailability of insulin aspart after subcutaneous administration of Fiasp in the abdomen, deltoid and thigh was approximately 80%.

After administration of Fiasp, the fast onset of appearance is maintained regardless of injection site. Time to maximum concentration and total insulin aspart exposure were all comparable between the

abdomen, upper arm and the thigh. Early insulin exposure and maximum concentration were comparable for the abdomen and upper arm regions, but lower for the thigh.

Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII)

The onset of exposure in a CSII setting (time to reach maximum concentration) was 26 minutes shorter with Fiasp compared to NovoRapid resulting in approximately three times as much insulin available during the first 30 minutes (Figure 2).

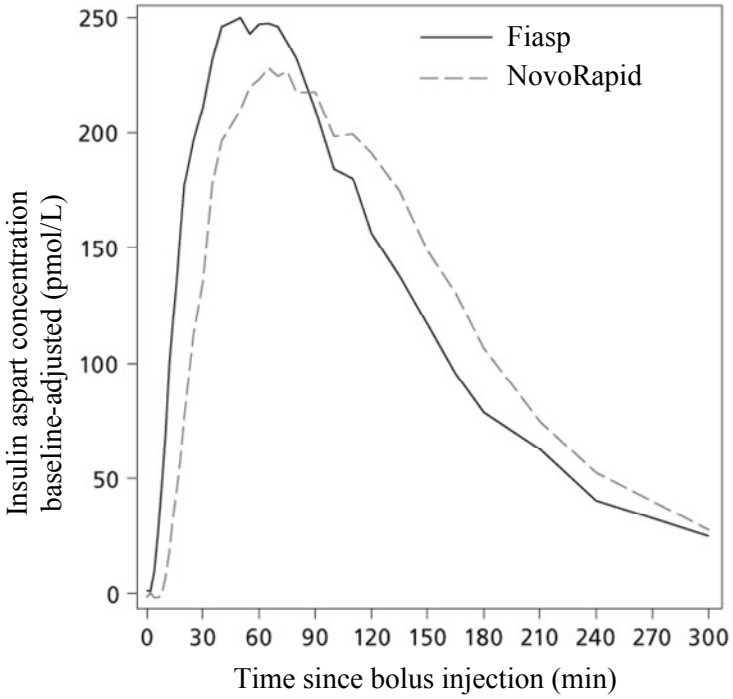


Figure 2 Mean insulin profiles in patients with type 1 diabetes in a CSII setting (0–5 hours) corrected for basal insulin infusion

Distribution

Insulin aspart has a low binding affinity to plasma proteins (< 10%), similar to that seen with regular human insulin.

Volume of distribution (V_d) after intravenous administration was 0.22 L/kg (e.g., 15.4 L for a 70 kg subject) corresponding to the extracellular fluid volume in the body.

Biotransformation

Degradation of insulin aspart is similar to that of human insulin; all metabolites formed are inactive.

Elimination

Half-life after subcutaneous administration of Fiasp is 57 minutes and comparable to NovoRapid.

Following intravenous administration of Fiasp, clearance was rapid (1.0 L/h/kg) and the elimination half-life was 10 minutes.

Special populations

Elderly

In elderly patients with type 1 diabetes 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.

Total insulin aspart exposure and maximum concentration following administration of Fiasp was 30% higher in elderly subjects compared to younger adult subjects.

Gender
The effect of gender on the pharmacokinetics of Fiasp was examined in an across-trial analysis of the pharmacokinetic studies. Fiasp showed a comparable earlier onset of exposure and a higher early insulin exposure whilst maintaining a similar total exposure and maximum concentration compared to NovoRapid for both females and male patients with type 1 diabetes.

The early and maximum insulin exposure of Fiasp was comparable for female and male patients with type 1 diabetes. However, total insulin exposure was larger in female compared to male patients with type 1 diabetes.

Obesity
The initial absorption rate was slower with increasing BMI while the total exposure was similar across different BMI levels. Compared to NovoRapid, the influence of BMI on the absorption was less pronounced for Fiasp leading to relatively higher initial exposure.

Race and Ethnicity
The effect of race and ethnicity (Blacks versus Whites and Hispanics versus non-Hispanics) on the total insulin exposure of Fiasp was based on results from a population pharmacokinetic analysis in patients with type 1 diabetes. For Fiasp no difference in exposure was found between the racial and ethnic groups investigated.

Hepatic impairment
A single dose pharmacokinetic study of insulin aspart was performed with NovoRapid in 24 subjects with hepatic function ranging from normal to severely impaired. In subjects with hepatic impairment, absorption rate was decreased and more variable.

Renal impairment
A single dose pharmacokinetic study of insulin aspart was performed with NovoRapid in 18 subjects with renal function ranging from normal to severely impaired. No apparent effect of creatinine clearance values on AUC, C_{max}, CL/F and T_{max} of insulin aspart was found. Data were limited in patients with moderate and severe renal impairment. Patients with renal failure necessitating dialysis treatment were not investigated.

Paediatric population
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.

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.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity and toxicity to reproduction after exposure to insulin aspart. In *in vitro* tests, including binding to insulin and IGF-1 receptor sites and effects on cell growth, insulin aspart behaved in a manner that closely resembled human insulin. Studies also

demonstrate that the dissociation of binding to the insulin receptor of insulin aspart is equivalent to human insulin.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Phenol
Metacresol
Glycerol
Zinc acetate
Disodium phosphate dihydrate
Arginine hydrochloride
Nicotinamide (vitamin B_3)
Hydrochloric acid (for pH adjustment)
Sodium hydroxide (for pH adjustment)
Water for injections

6.2 Incompatibilities

The medicinal product must not be diluted or mixed with any other medicinal products except infusion fluids as described in section 4.2.

6.3 Shelf life

30 months.

Fiasp 100 units/mL solution for injection in pre-filled pen
After first opening or carried as a spare, the medicinal product may be stored for a maximum of 4 weeks. Do not store above 30°C. Can be stored in the refrigerator (2°C–8°C). Do not freeze. Keep the cap on the pen in order to protect from light.

Fiasp 100 units/mL solution for injection in cartridge
After first opening or carried as a spare, the medicinal product may be stored for a maximum of 4 weeks. Do not store above 30°C. Do not refrigerate. Do not freeze. If cartridge is carried as a spare and unused, the cartridge should be kept in the outer carton in order to protect from light.

Fiasp 100 units/mL solution for injection in vial
After first opening, the medicinal product may be stored for a maximum of 4 weeks (including time in a pump reservoir, see section 6.6). Do not store above 30°C. Can be stored in the refrigerator (2°C–8°C). Do not freeze. Keep the vial in outer carton in order to protect from light.

6.4 Special precautions for storage

Fiasp 100 units/mL solution for injection in pre-filled pen
Store in a refrigerator (2°C–8°C). Do not freeze. Keep away from the freezing element. Keep the cap on the pen in order to protect from light.

Fiasp 100 units/mL solution for injection in cartridge
Store in a refrigerator (2°C–8°C). Do not freeze. Keep away from the freezing element. Keep the cartridge in the outer carton in order to protect from light.

Fiasp 100 units/mL solution for injection in vial
Store in a refrigerator (2°C–8°C). Do not freeze. Keep away from the freezing element. Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

After first opening or carried as a spare, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Fiasp 100 units/mL solution for injection in pre-filled pen
Cartridge (type 1 glass) with a plunger (halobutyl) and a stopper (halobutyl/polyisoprene) contained in a pre-filled multidose disposable pen made of polypropylene, polyoxymethylene, polycarbonate and acrylonitrile butadiene styrene.
Each pre-filled pen contains 3 mL of solution.
Pack sizes of 1 (with and without needles) pre-filled pen, 5 (without needles) pre-filled pens and multipack containing 10 (2 packs of 5) (without needles) pre-filled pens.

Fiasp 100 units/mL solution for injection in cartridge
Cartridge (type 1 glass), with a plunger (halobutyl) and a stopper (halobutyl/polyisoprene) in a carton.
Each cartridge contains 3 mL of solution.
Pack sizes of 5 and 10 cartridges.

Fiasp 100 units/mL solution for injection in vial
Vial (type 1 glass) closed with a halobutyl/polyisoprene rubber disc and a protective plastic cap in order to obtain a tamper-proof container in a carton.
Each vial contains 10 mL of solution.
Pack sizes of 1 vial, 5 vials and a multipack containing 5 (5 packs of 1) vials.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Fiasp must not be used if the solution does not appear clear and colourless.

Fiasp which has been frozen must not be used.

The patient should discard the needle after each injection.

Fiasp 100 units/mL solution for injection in pre-filled pen
Needles and pre-filled pens must not be shared. The cartridge must not be refilled.

Fiasp 100 units/mL solution for injection in cartridge
Needles and cartridges must not be shared. The cartridge must not be refilled.

Fiasp 100 units/mL solution for injection in vial
Needles and syringes must not be shared.

Fiasp may be used in an infusion pump (CSII) for a maximum of 6 days, as described in section 4.2 and in the package leaflet. Tubings in which the inner surface materials are made of polyethylene or polyolefin have been evaluated and found compatible with pump use.

Disposal
Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Denmark

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

EU/1/16/1160/001
EU/1/16/1160/002
EU/1/16/1160/003
EU/1/16/1160/004
EU/1/16/1160/005
EU/1/16/1160/006
EU/1/16/1160/007
EU/1/16/1160/008
EU/1/16/1160/009
EU/1/16/1160/010
EU/1/16/1160/011

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 09 January 2017

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu

ANNEX II

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer of the biological active substance

Novo Nordisk A/S
Hallas Alle
4400 Kalundborg
DENMARK

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Novo Nordisk A/S
Novo Alle 1
2880 Bagsværd
DENMARK

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to medical prescription.

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- Periodic safety update reports

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- Risk Management Plan (RMP)

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:
- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON (Pre-filled pen (FlexTouch))

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

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

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE

One pre-filled pen contains 300 units of insulin aspart in 3 mL solution
1 mL solution contains 100 units of insulin aspart (equivalent to 3.5 mg)

3. LIST OF EXCIPIENTS

phenol, metacresol, glycerol, zinc acetate, disodium phosphate dihydrate, arginine hydrochloride, nicotinamide (vitamin B_3), hydrochloric acid/sodium hydroxide (for pH adjustment) and water for injections

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection
FlexTouch

1 x 3 mL
1 x 3 mL + 7 NovoFine Plus needles
1 x 3 mL + 7 NovoFine needles
1 x 3 mL + 7 NovoTwist needles
5 x 3 mL

5. METHOD AND ROUTES OF ADMINISTRATION

Needles are not included
Read the package leaflet before use
Subcutaneous use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children

7. OTHER SPECIAL WARNINGS, IF NECESSARY

Use only clear, colourless solution
Single patient use only
Designed to be used with NovoFine Plus, NovoFine or NovoTwist disposable needles up to a length of 8 mm

8. EXPIRY DATE

EXP
During use: Use within 4 weeks

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Before opening: Store in a refrigerator. Do not freeze
During use: Can be stored in the refrigerator. Store below 30°C. Do not freeze. Keep the cap on the pen in order to protect from light

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Discard the needle after each injection

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Denmark

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

EU/1/16/1160/001 1 pen of 3 mL
EU/1/16/1160/002 1 pen of 3 mL and 7 NovoFine Plus needles
EU/1/16/1160/003 1 pen of 3 mL and 7 NovoFine needles
EU/1/16/1160/004 1 pen of 3 mL and 7 NovoTwist needles
EU/1/16/1160/005 5 pens of 3 mL

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Fiasp

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

PEN LABEL (Pre-filled pen (FlexTouch))

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTES OF ADMINISTRATION

Fiasp 100 units/mL solution for injection
insulin aspart
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

FlexTouch

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Batch

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

3 mL

6. OTHER

Novo Nordisk A/S

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON FOR MULTIPACK (Pre-filled pen (FlexTouch) - with blue box)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

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

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE

One pre-filled pen contains 300 units of insulin aspart in 3 mL solution
1 mL solution contains 100 units of insulin aspart (equivalent to 3.5 mg)

3. LIST OF EXCIPIENTS

phenol, metacresol, glycerol, zinc acetate, disodium phosphate dihydrate, arginine hydrochloride, nicotinamide (vitamin B_3), hydrochloric acid/sodium hydroxide (for pH adjustment) and water for injections

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection
FlexTouch

Multipack: 10 (2 packs of 5 x 3 mL)

5. METHOD AND ROUTES OF ADMINISTRATION

Needles are not included
Read the package leaflet before use
Subcutaneous use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children

7. OTHER SPECIAL WARNINGS, IF NECESSARY

Use only clear, colourless solution
Single patient use only
Designed to be used with NovoFine Plus, NovoFine or NovoTwist disposable needles up to a length of 8 mm

8. EXPIRY DATE

EXP
During use: Use within 4 weeks

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Before opening: Store in a refrigerator. Do not freeze
During use: Can be stored in the refrigerator. Store below 30°C. Do not freeze. Keep the cap on the pen in order to protect from light

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Discard the needle after each injection

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Denmark

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

EU/1/16/1160/006 10 pens of 3 mL

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Fiasp

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:

SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE INNER PACKAGING

CARTON FOR MULTIPACK (Pre-filled pen (FlexTouch) – without blue box)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

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

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE

One pre-filled pen contains 300 units of insulin aspart in 3 mL solution
1 mL solution contains 100 units of insulin aspart (equivalent to 3.5 mg)

3. LIST OF EXCIPIENTS

phenol, metacresol, glycerol, zinc acetate, disodium phosphate dihydrate, arginine hydrochloride, nicotinamide (vitamin B_3), hydrochloric acid/sodium hydroxide (for pH adjustment) and water for injections

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection
FlexTouch

5 x 3 mL. Component of a multipack, cannot be sold separately

5. METHOD AND ROUTES OF ADMINISTRATION

Needles are not included
Read the package leaflet before use
Subcutaneous use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children

7. OTHER SPECIAL WARNINGS, IF NECESSARY

Use only clear, colourless solution
Single patient use only
Designed to be used with NovoFine Plus, NovoFine or NovoTwist disposable needles up to a length of 8 mm

8. EXPIRY DATE

EXP
During use: Use within 4 weeks

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Before opening: Store in a refrigerator. Do not freeze
During use: Can be stored in the refrigerator. Store below 30°C. Do not freeze. Keep the cap on the pen in order to protect from light

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Discard the needle after each injection

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Denmark

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/16/1160/006 10 pens of 3 mL

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Fiasp

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:

SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON (Cartridge (Penfill))

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Fiasp 100 units/mL solution for injection in cartridge
insulin aspart

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE

One cartridge contains 300 units of insulin aspart in 3 mL solution
1 mL solution contains 100 units of insulin aspart (equivalent to 3.5 mg)

3. LIST OF EXCIPIENTS

phenol, metacresol, glycerol, zinc acetate, disodium phosphate dihydrate, arginine hydrochloride, nicotinamide (vitamin B_3), hydrochloric acid/sodium hydroxide (for pH adjustment) and water for injections

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection
Penfill

5 x 3 mL
10 x 3 mL

5. METHOD AND ROUTES OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use
Subcutaneous use
Designed to be used with Novo Nordisk reusable pens

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children

7. OTHER SPECIAL WARNINGS, IF NECESSARY

Use only clear, colourless solution
Single patient use only

8. EXPIRY DATE

EXP

During use: Use within 4 weeks

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Before opening: Store in a refrigerator. Do not freeze
During use: Do not refrigerate. Store below 30°C. Do not freeze. Keep the cartridge in the outer carton in order to protect from light

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Discard the needle after each injection

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Denmark

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

EU/1/16/1160/010 5 cartridges of 3 mL
EU/1/16/1160/011 10 cartridges of 3 mL

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Fiasp

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:

SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

LABEL (Cartridge (Penfill))

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTES OF ADMINISTRATION

Fiasp 100 units/mL solution for injection
insulin aspart
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Penfill

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Batch

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

3 mL

6. OTHER

Novo Nordisk A/S

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON (VIAL)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Fiasp 100 units/mL solution for injection in vial
insulin aspart

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE

One vial contains 1,000 units of insulin aspart in 10 mL solution
1 mL solution contains 100 units of insulin aspart (equivalent to 3.5 mg)

3. LIST OF EXCIPIENTS

phenol, metacresol, glycerol, zinc acetate, disodium phosphate dihydrate, arginine hydrochloride, nicotinamide (vitamin B_3), hydrochloric acid/sodium hydroxide (for pH adjustment) and water for injections

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection

1 x 10 mL
5 x 10 mL

5. METHOD AND ROUTES OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use
Subcutaneous or intravenous use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children

7. OTHER SPECIAL WARNING, IF NECESSARY

Use only clear, colourless solution

8. EXPIRY DATE

EXP
During use: Use within 4 weeks (including time in a pump reservoir)

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Before opening: Store in a refrigerator. Do not freeze
During use: Can be stored in the refrigerator. Store below 30°C. Do not freeze. Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Discard the needle after each injection

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Denmark

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

EU/1/16/1160/007 1 vial of 10 mL
EU/1/16/1160/008 5 vials of 10 mL

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Fiasp

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

LABEL (VIAL)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTES OF ADMINISTRATION

Fiasp 100 units/mL solution for injection
insulin aspart
SC, IV

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Batch

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

10 mL

6. OTHER

Novo Nordisk A/S

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER WRAPPER LABEL ON MULTIPACKS (VIAL – with blue box)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Fiasp 100 units/mL solution for injection in vial
insulin aspart

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE

One vial contains 1,000 units of insulin aspart in 10 mL solution
1 mL solution contains 100 units of insulin aspart (equivalent to 3.5 mg)

3. LIST OF EXCIPIENTS

phenol, metacresol, glycerol, zinc acetate, disodium phosphate dihydrate, arginine hydrochloride, nicotinamide (vitamin B_3), hydrochloric acid/sodium hydroxide (for pH adjustment) and water for injections

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection

Multipack: 5 (5 packs of 1 x 10 mL)

5. METHOD AND ROUTES OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use
Subcutaneous or intravenous use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children

7. OTHER SPECIAL WARNING, IF NECESSARY

Use only clear, colourless solution

8. EXPIRY DATE

EXP
During use: Use within 4 weeks (including time in a pump reservoir)

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Before opening: Store in a refrigerator. Do not freeze
During use: Can be stored in the refrigerator. Store below 30°C. Do not freeze. Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Discard the needle after each injection

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Denmark

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

EU/1/16/1160/009 5 vials of 10 mL

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Fiasp

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE INNER PACKAGING

CARTON FOR MULTIPACK (VIAL - without blue box)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Fiasp 100 units/mL solution for injection in vial
insulin aspart

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE

One vial contains 1,000 units of insulin aspart in 10 mL solution
1 mL solution contains 100 units of insulin aspart (equivalent to 3.5 mg)

3. LIST OF EXCIPIENTS

phenol, metacresol, glycerol, zinc acetate, disodium phosphate dihydrate, arginine hydrochloride, nicotinamide (vitamin B_3), hydrochloric acid/sodium hydroxide (for pH adjustment) and water for injections

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection

1 x 10 mL.
Component of a multipack, cannot be sold separately

5. METHOD AND ROUTES OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use
Subcutaneous or intravenous use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children

7. OTHER SPECIAL WARNING, IF NECESSARY

Use only clear, colourless solution

8. EXPIRY DATE

EXP
During use: Use within 4 weeks (including time in a pump reservoir)

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Before opening: Store in a refrigerator. Do not freeze
During use: Can be stored in the refrigerator. Store below 30°C. Do not freeze. Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Discard the needle after each injection

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Denmark

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

EU/1/16/1160/009 5 vials of 10 mL

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Fiasp

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

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

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1 What Fiasp is and what it is used for
2 What you need to know before you use Fiasp
3 How to use Fiasp
4 Possible side effects
5 How to store Fiasp
6 Contents of the pack and other information

1. What Fiasp is and what it is used for

Fiasp is a mealtime insulin with a fast-acting blood sugar lowering effect. Fiasp is a solution for injection containing insulin aspart and is used to treat diabetes mellitus in adults. Diabetes is a disease where your body does not produce enough insulin to control the level of blood sugar. Treatment with Fiasp helps to prevent complications from your diabetes.

Fiasp should be injected up to 2 minutes before the start of the meal, with an option to inject up to 20 minutes after starting the meal.

This medicine has its maximum effect between 1 and 3 hours after the injection and the effect lasts for 3 to 5 hours.

This medicine should normally be used in combination with intermediate-acting or long-acting insulin preparations.

2. What you need to know before you use Fiasp

Do not use Fiasp
- if you are allergic to insulin aspart, or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions
Talk to your doctor, pharmacist or nurse before using Fiasp. Be especially aware of the following:
- Low blood sugar (hypoglycaemia) - If your blood sugar is too low, follow the guidance for low blood sugar in section 4 ‘Possible side effects’. Fiasp starts to lower blood sugar faster compared to other mealtime insulins. If hypoglycaemia occurs, you may experience it earlier after an injection with Fiasp.

- High blood sugar (hyperglycaemia) - If your blood sugar is too high, follow the guidance for high blood sugar in section 4 'Possible side effects'.
- Switching from other insulin medicinal products - The insulin dose may need to be changed if you switch from another insulin.
- Pioglitazone used together with insulin - This may increase the risk of heart failure, see under 'Other medicines and Fiasp' below.
- Eye disorder - Fast improvements in blood sugar control may lead to a temporary worsening of diabetic eye disorder.
- Pain due to nerve damage - If your blood sugar level improves very fast, you may get nerve related pain, this is usually temporary.
- Swelling around your joints - When you first start using your medicine, your body may keep more water than it should. This causes swelling around your ankles and other joints. This is usually only short-lasting.

If you have poor eyesight, please see section 3 'How to use Fiasp'.

Some conditions and activities can affect how much insulin you need. Talk to your doctor:
- if you have trouble with your kidneys or liver, or with your adrenal, pituitary or thyroid glands.
- if you exercise more than usual or if you want to change your usual diet, as this may affect your blood sugar level.
- if you are ill, carry on taking your insulin and talk to your doctor.

Children and adolescents
This medicine should not be used in children or adolescents, since there is no experience with this medicine in children and adolescents under 18 years of age.

Other medicines and Fiasp
Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. Some medicines affect your blood sugar level - this may mean your insulin dose has to change.

Listed below are the most common medicines which may affect your insulin treatment.

Your blood sugar level may fall (hypoglycaemia) if you take:
- other medicines for diabetes (oral and injectable)
- sulphonamides - for infections
- anabolic steroids - such as testosterone
- beta-blockers - for e.g., high blood pressure or angina. They may make it harder to recognise the warning signs of low blood sugar (see section 4 'Warning signs of low blood sugar')
- acetylsalicylic acid (and other salicylates) - for pain and mild fever
- monoamine oxidase (MAO) inhibitors - for depression
- angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors - for some heart problems or high blood pressure.

Your blood sugar level may rise (hyperglycaemia) if you take:
- danazol - for endometriosis
- oral contraceptives (birth control pills)
- thyroid hormones - for thyroid problems
- growth hormone - for growth hormone deficiency
- glucocorticoids such as 'cortisone' - for inflammation
- sympathomimetics such as epinephrine (adrenaline), salbutamol or terbutaline - for asthma
- thiazides - for high blood pressure or if your body is keeping too much water (water retention).

Octreotide and lanreotide - used to treat a rare condition involving too much growth hormone (acromegaly). They may increase or decrease your blood sugar level.

Pioglitazone - oral anti-diabetic medicine used to treat type 2 diabetes. Some patients with long-standing type 2 diabetes and heart disease or previous stroke who were treated with pioglitazone and insulin developed heart failure. Tell your doctor immediately if you have signs of heart failure such as unusual shortness of breath, rapid increase in weight or localised swelling (oedema).

If any of the above applies to you (or you are not sure), talk to your doctor or pharmacist.

Fiasp with alcohol
If you drink alcohol, your need for insulin may change as your blood sugar level may either rise or fall. You should therefore monitor your blood sugar level more often than usual.

Pregnancy and breast-feeding
If you are pregnant, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before taking this medicine. Your insulin dose may need to be changed during pregnancy and after delivery. Careful control of your diabetes is needed in pregnancy. Avoiding low blood sugar (hypoglycaemia) is particularly important for the health of your baby.

There are no restrictions on treatment with Fiasp during breast–feeding.

Driving and using machines
Having low blood sugar can affect your ability to drive or use any tools or machines. If your blood sugar is low, your ability to concentrate or react might be affected. This could be dangerous to yourself or others. Ask your doctor whether you can drive if:
- you often get low blood sugar
- you find it hard to recognise low blood sugar.

Important information about some of the ingredients of Fiasp
This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose. This means that this medicine is essentially 'sodium-free'.

3. How to use Fiasp

Always use this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

If you are blind or have poor eyesight and cannot read the dose counter on the pen, do not use this pen without help. Get help from a person with good eyesight who is trained to use the FlexTouch pre-filled pen.

The pre-filled pen can provide a dose of 1–80 units in one injection in steps of 1 unit.

When to use Fiasp
Fiasp is a mealtime insulin.

Fiasp should be injected up to 2 minutes before the start of the meal, with an option to inject up to 20 minutes after starting the meal.

This medicine has its maximum effect between 1 and 3 hours after the injection and the effect lasts for 3 to 5 hours.

Fiasp dose
Dose for type 1 and type 2 diabetes
Your doctor will decide together with you:
- how much Fiasp you will need at each meal
- when to check your blood sugar level and if you need a higher or lower dose.

If you want to change your usual diet, check with your doctor, pharmacist or nurse first as a change in diet may alter your need for insulin.

When using other medicines, ask your doctor if your treatment needs to be adjusted.

Dose adjustment for type 2 diabetes
The daily dose should be based on your blood sugar level at mealtimes and bedtime from the previous day.
- Before breakfast - dose should be adjusted according to the blood sugar level before lunch the previous day.
- Before lunch - dose should be adjusted according to the blood sugar level before dinner the previous day.
- Before dinner - dose should be adjusted according to the bedtime blood sugar level the previous day.

Table 1 Dose adjustment		
Mealtime or bedtime blood sugar		**Dose adjustment**
mmol/L	mg/dL	
less than 4.0	less than 71	Reduce dose by 1 unit
4.0–6.0	71–108	No dose adjustment
more than 6.0	more than 108	Increase dose by 1 unit

Use in elderly patients (65 years or older)
This medicine can be used in elderly patients. Talk to your doctor about changes in your dose.

If you have kidney or liver problems
If you have kidney or liver problems you may need to check your blood sugar level more often. Talk to your doctor about changes in your dose.

Injecting Fiasp
This medicine is only suitable for injection under the skin (subcutaneous injection).
Before you use Fiasp for the first time, your doctor or nurse will show you how to use the pre-filled pen. Speak to your doctor if you need to inject your insulin by another method.

Where to inject
- The best places to inject are the front of your waist (abdomen) or upper arms.
- Do not inject into a vein or muscle.
- Change the place within the area where you inject each day to reduce the risk of developing changes under the skin (see section 4).

Do not use Fiasp
- if the pen is damaged or if it has not been stored correctly (see section 5 ‘How to store Fiasp’).
- if the insulin does not appear clear (e.g., cloudy) and colourless.

Detailed instructions for use are provided on the other side of this leaflet.

If you use more Fiasp than you should
If you use too much insulin your blood sugar may get too low (hypoglycaemia), see advice in section 4 under ‘Low blood sugar’.

If you forget to use Fiasp
If you forget to use your insulin your blood sugar may get too high (hyperglycaemia). See section 4 under ‘High blood sugar’.

Three simple steps to avoid low or high blood sugar are:
- Always keep a spare pen in case you lose your pen or it gets damaged.

- Always carry something to show you have diabetes.
- Always carry products containing sugar with you. See section 4 under ‘What to do if you get low blood sugar’.

If you stop using Fiasp
Do not stop using your insulin without speaking to your doctor. If you stop using your insulin this could lead to a very high blood sugar level (severe hyperglycaemia) and ketoacidosis (a condition with too much acid in the blood which is potentially life threatening). See symptoms and advice in section 4 under ‘High blood sugar’.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Low blood sugar (hypoglycaemia) is very common with insulin treatment (may affect more than 1 in 10 people). It can be very serious. If your blood sugar level falls too much you may become unconscious. Serious hypoglycaemia may cause brain damage and may be life-threatening. If you have symptoms of low blood sugar, take actions **immediately** to increase your blood sugar level. See advice in ‘Low blood sugar’ below.

If you have a serious allergic reaction to insulin or any of the ingredients in Fiasp, stop using this medicine and contact emergency medical service straight away.

Signs of a serious allergic reaction may include:
- local reactions (e.g., rash, redness and itching) spread to other parts of your body
- you suddenly feel unwell with sweating
- you start being sick (vomiting)
- you experience difficulty in breathing
- you experience rapid heartbeat or feeling dizzy.

Allergic reactions such as generalised skin rash and facial swelling may occur. These are uncommon and may affect up to 1 in 100 people. See a doctor if the symptoms worsen or you see no improvement in a few weeks.

Other side effects include:

Common *(may affect up to 1 in 10 people)*
Reaction at administration site: Local reactions at the place you inject yourself may occur. The signs may include: rash, redness, inflammation, bruising and itching. The reactions usually disappear after a few days.
Skin reactions: Signs of allergy on the skin such as eczema, rash, itching, hives and dermatitis may occur.

Uncommon *(may affect up to 1 in 100 people)*
Changes under the skin where you use the injection (lipodystrophy): Fatty tissue under the skin may shrink (lipoatrophy) or get thicker (lipohypertrophy). Changing where you inject each time may reduce the risk of developing these skin changes. If you notice these skin changes, tell your doctor or nurse. If you keep injecting in the same place, these reactions can become more severe and affect the amount of medicine your body gets.

General effects from insulin treatment including Fiasp

- ***Low blood sugar (hypoglycaemia)*** (very common)

Low blood sugar may happen if you:
Drink alcohol; use too much insulin; exercise more than usual; eat too little or miss a meal.

Warning signs of low blood sugar – these may come on suddenly:
- Headache
- slurred speech
- fast heartbeat
- cold sweat
- cool pale skin
- feeling sick
- feeling very hungry
- tremor or feeling nervous or worried
- feeling unusually tired, weak and sleepy
- feeling confused
- difficulty in concentrating
- short-lasting changes in your sight.

What to do if you get low blood sugar
- If you are conscious, treat your low blood sugar immediately with 15–20 g of fast–acting carbohydrate: eat glucose tablets or another high sugar snack, like fruit juice, sweets or biscuits (always carry glucose tablets or a high sugar snack, just in case).
- It is recommended that you retest your blood glucose levels after 15–20 minutes and re–treat if your blood glucose levels are still less than 4 mmol/L.
- Wait until the signs of low blood sugar have gone or when your blood sugar level has settled. Then carry on with your insulin treatment as usual.

What others need to do if you pass out
Tell everyone you spend time with that you have diabetes. Tell them what could happen if your blood sugar gets too low, including the risk of passing out.

Let them know that if you pass out, they must:
- turn you on your side to avoid choking
- get medical help straight away
- **not** give you any food or drink because you may choke.

You may recover more quickly from passing out with an injection of glucagon. This can only be given by someone who knows how to use it.
- If you are given glucagon you will need sugar or a sugary snack as soon as you come round.
- If you do not respond to a glucagon injection, you will have to be treated in a hospital.

If severe low blood sugar is not treated over time, it can cause brain damage. This can be short or long-lasting. It may even cause death.

Talk to your doctor if:
- your blood sugar got so low that you passed out
- you have been given an injection of glucagon
- you have had too low blood sugar a few times recently.

This is because the dosing or timing of your insulin injections, food or exercise may need to be changed.

- ***High blood sugar (hyperglycaemia)*** frequency not known (cannot be estimated from the available data)

High blood sugar may happen if you:
Eat more or exercise less than usual; drink alcohol; get an infection or a fever; have not used enough insulin; keep using less insulin than you need; forget to use your insulin or stop using insulin.

Warning signs of high blood sugar – these normally appear gradually:
- Flushed
- dry skin

- feeling sleepy or tired
- dry mouth
- fruity (acetone) breath
- urinating more often
- feeling thirsty
- losing your appetite
- feeling or being sick (nausea or vomiting).

These may be signs of a very serious condition called ketoacidosis. This is a build-up of acid in the blood because the body is breaking down fat instead of sugar. If not treated, this could lead to diabetic coma and eventually death.

What to do if you get high blood sugar
- Test your blood sugar level.
- Give a correction dose of insulin if you have been taught how to do this.
- Test your urine for ketones.
- If you have ketones, seek medical help straight away.

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Fiasp

Keep this medicine out of the sight and reach of children.
Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label and carton, after 'EXP'. The expiry date refers to the last day of that month.

Before first use:
Store in a refrigerator (2°C-8°C). Do not freeze. Keep away from the freezing element. Keep the cap on the pen in order to protect from light.

After first opening or if carried as a spare: You can carry your pre-filled pen (FlexTouch) with you and keep it at room temperature (not above 30°C) or in a refrigerator (2°C-8°C) for up to 4 weeks. Always keep the cap on the pen when you are not using it in order to protect from light.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Fiasp contains
- The active substance is insulin aspart. 1 mL solution contains 100 units of insulin aspart. One pre–filled pen contains 300 units of insulin aspart in 3 mL solution.
- The other ingredients are phenol, metacresol, glycerol, zinc acetate, disodium phosphate dihydrate, arginine hydrochloride, nicotinamide (vitamin B_3), hydrochloric acid (for pH adjustment), sodium hydroxide (for pH adjustment) (see end of section 2 under 'Important information about some of the ingredients of Fiasp') and water for injections.

What Fiasp looks like and contents of the pack
Fiasp is presented as a clear, colourless and aqueous solution for injection in pre-filled pen.

Pack sizes of 1, 5 or a multipack with 2 x 5 pre–filled pens of 3 mL. Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

Novo Nordisk A/S,
Novo Allé,
DK-2880 Bagsværd, Denmark

Now turn over for information on how to use your FlexTouch.

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency website: http://www.ema.europa.eu.

Instructions on how to use Fiasp FlexTouch

Please read these instructions carefully before using your FlexTouch pre-filled pen. If you do not follow the instructions carefully, you may get too little or too much insulin, which can lead to high or low blood sugar level.

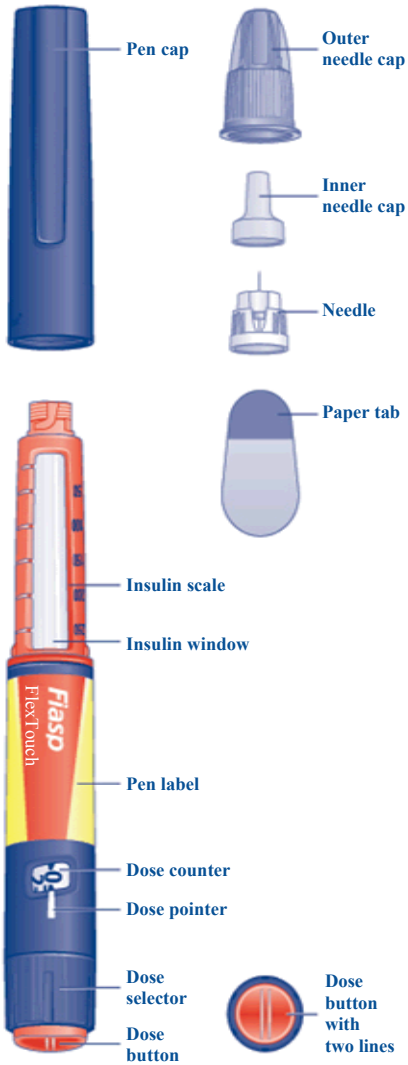
Do not use the pen without proper training from your doctor or nurse.
Start by checking your pen to **make sure that it contains Fiasp 100 units/mL,** then look at the illustrations below to get to know the different parts of your pen and needle.

If you are blind or have poor eyesight and cannot read the dose counter on the pen, do not use this pen without help. Get help from a person with good eyesight who is trained to use the FlexTouch pre-filled pen.

Your pen is a pre-filled dial-a-dose insulin pen containing 300 units of insulin. You can select a **maximum of 80 units per dose, in steps of 1 unit.** Your pen is designed to be used with NovoTwist, NovoFine or NovoFine Plus single-use, disposable needles up to a length of 8 mm. Needles are not included in the pack.

Important information
Pay special attention to these notes as they are important for correct use of the pen.

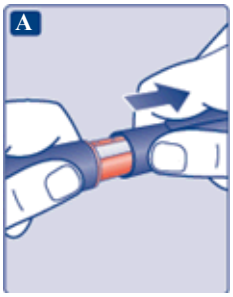
Fiasp pre-filled pen and needle (example) (FlexTouch)



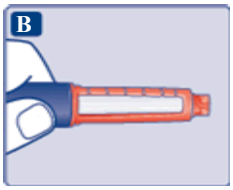
1 Prepare your pen with a new needle

- **Check the name and strength on the label** of your pen, to make sure that it contains Fiasp 100 units/mL. This is especially important if you take more than one type of insulin. If you take a wrong type of insulin, your blood sugar level may get too high or too low.

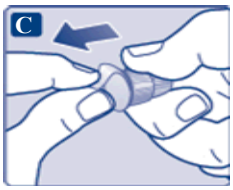
- **Pull off the pen cap.**



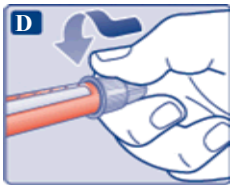
- **Check that the insulin in your pen is clear** and colourless.
  Look through the insulin window. If the insulin looks cloudy, do not use the pen.



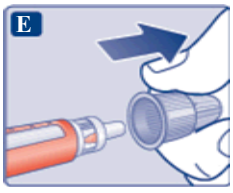
- **Take a new needle** and tear off the paper tab.



- **Push the needle straight onto the pen. Turn until it is on tight.**



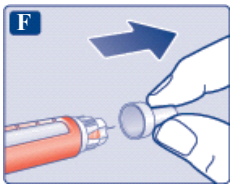
- **Pull off the outer needle cap and keep it for later.** You will need it after the injection, to safely remove the needle from the pen.



- **Pull off the inner needle cap and throw it away.** If you try to put it back on, you may accidentally prick or injure yourself with the needle.

A drop of insulin may appear at the needle tip. This is normal, but you must still check the insulin flow.

Do not attach a new needle to your pen until you are ready for your injection.



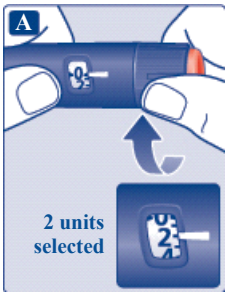
⚠ **Always use a new needle for each injection.**
This reduces the risk of contamination, infection, leakage of insulin, blocked needles and inaccurate dosing.

⚠ **Never use a bent or damaged needle.**

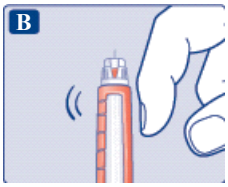
2 Check the insulin flow

- **Always check the insulin flow before you start.**
  This helps you to ensure that you get your full insulin dose.

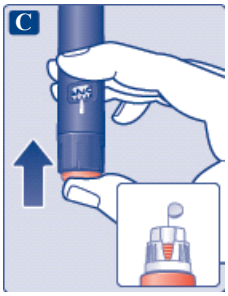
- Turn the dose selector to **select 2 units. Make sure the dose counter shows 2.**



- Hold the pen with the needle pointing up.
  Tap the top of the pen gently a few times to let any air bubbles rise to the top.



- **Press and hold in the dose button** until the dose counter returns to 0.
  The 0 must line up with the dose pointer.
  A drop of insulin should appear at the needle tip.



A small air bubble may remain at the needle tip, but it will not be injected.

If no drop appears, repeat steps 2**A** to 2**C** up to 6 times. If there is still no drop, change the needle and repeat steps 2**A** to 2**C** once more.

If a drop of insulin still does not appear, dispose of the pen and use a new one.

⚠ **Always make sure that a drop appears** at the needle tip before you inject. This makes sure that the insulin is flowing properly.

If no drop appears, no insulin will be injected, even though the dose counter may move. This may indicate a blocked or damaged needle.

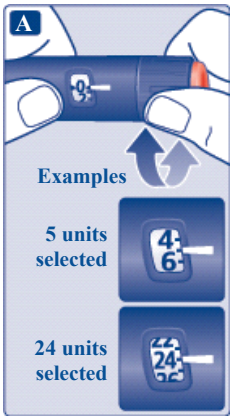
⚠ **Always check the flow before you inject.** If you do not check the flow, you may get too little insulin or no insulin at all. This may lead to high blood sugar level.

3 Select your dose

- **Make sure the dose counter shows 0 before you start.**
  The 0 must line up with the dose pointer.
- **Turn the dose selector to select the dose you need,** as directed by your doctor or nurse.

  If you select a wrong dose, you can turn the dose selector forwards or backwards to the correct dose.

  The pen can dial up to a maximum of 80 units.



The dose selector changes the number of units. Only the dose counter and dose pointer will show how many units you select per dose.

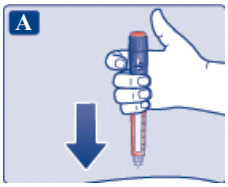
You can select up to 80 units per dose. When your pen contains less than 80 units, the dose counter stops at the number of units left.

⚠ **Always use the dose counter and the dose pointer to see how many units you have selected before injecting the insulin.**
Do **not** count the pen clicks to set the dose. If you select and inject the wrong dose, your blood sugar level may get too high or too low.
Do not use the insulin scale, it only shows approximately how much insulin is left in your pen.
The dose selector clicks differently when turned forwards, backwards or past the number of units left.

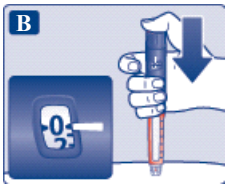
4 Inject your dose

- **Insert the needle into your skin** as your doctor or nurse has shown you.

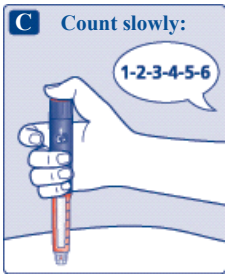
- **Make sure you can see the dose counter.**
  Do not touch the dose counter with your fingers. This could interrupt the injection.



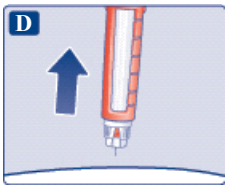
- **Press and hold down the dose button until the dose counter shows 0.**
  The 0 must line up with the dose pointer. You may then hear or feel a click.



- **Keep the needle in your skin after** the dose counter has returned to 0 and **count slowly to 6.**
- If the needle is removed earlier, you may see a stream of insulin coming from the needle tip. If so, the full dose will not be delivered, and you should increase the frequency of checking your blood sugar level.



- **Remove the needle from your skin.** If blood appears at the injection site, press lightly on the skin for a few minutes to stop the bleeding. Do not rub the area.



You may see a drop of insulin at the needle tip after injecting. This is normal and does not affect your dose.

⚠ **Always watch the dose counter to know how many units you inject.** Hold the dose button down until the dose counter shows 0. If the dose counter does not return to 0, the full dose has not been delivered, which may lead to high blood sugar level.

How to identify a blocked or damaged needle?

- If 0 does not appear in the dose counter after continuously pressing the dose button, you may have used a blocked or damaged needle.

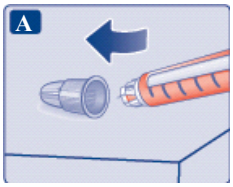
- In this case - you have **not** received **any** medicine - even though the dose counter has moved from the original dose that you have set.

How to handle a blocked needle?
Remove the needle as described in section 5 and repeat all steps starting with section 1: Prepare your pen with a new needle. Make sure you select the full dose you need.

Never touch the dose counter when you inject.
This can interrupt the injection.

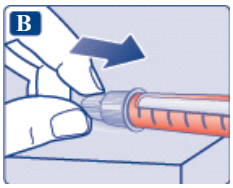
5 After your injection

- **Lead the needle tip into the outer needle cap** on a flat surface without touching the needle or the outer cap.

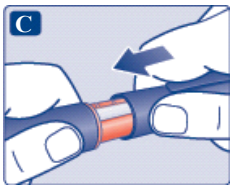


- Once the needle is covered, **carefully push the outer needle cap completely on.**

- **Unscrew the needle** and dispose of it as instructed by your doctor, nurse, pharmacist or local authorities.



- **Put the pen cap on** your pen after each use to protect the insulin from light.



Always dispose of the needle after each injection. This reduces the risk of contamination, infection, leakage of insulin, blocked needles and inaccurate dosing. If the needle is blocked, you will **not** inject any insulin.

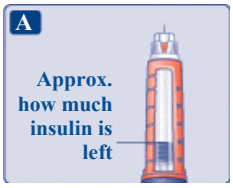
When the pen is empty, throw it away **without** a needle on as instructed by your doctor, nurse, pharmacist or local authorities.

⚠ **Never try to put the inner needle cap back on the needle.** You may prick or injure yourself with the needle.

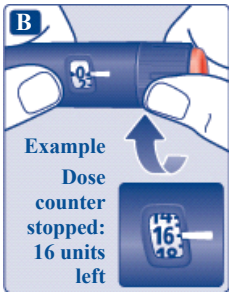
⚠ **Always remove the needle from your pen after each injection** and store your pen without the needle attached. This reduces the risk of contamination, infection, leakage of insulin, blocked needles and inaccurate dosing.

6 How much insulin is left?

- The **insulin scale** shows you **approximately** how much insulin is left in your pen.



- **To see precisely how much insulin is left,** use the dose counter:
  Turn the dose selector until the **dose counter stops**.
  If it shows 80, **at least 80** units are left in your pen.
  If it shows **less than 80,** the number shown is the number of units left in your pen.



- Turn the dose selector back until the dose counter shows 0.
- If you need more insulin than the units left in your pen, you can split your dose between two pens.

⚠ **Be very careful to calculate correctly if splitting your dose.**
If in doubt, take the full dose with a new pen. If you split the dose wrong, you will inject too little or too much insulin, which can lead to high or low blood sugar levels.

⚠ **Further important information**

- **Always keep your pen with you.**
- **Always carry an extra pen and new needles** with you, in case of loss or damage.
- Always keep your pen and needles **out of sight and reach of others,** especially children.
- **Never share** your pen or your needles with other people. It might lead to cross-infection.
- **Never share** your pen with other people. Your medicine might be harmful to them.
- Caregivers must **be very careful when handling used needles** – to reduce the risk of needle injury and cross-infection.

Caring for your pen

- Treat your pen with care. Rough handling or misuse may cause inaccurate dosing, which can lead to high or low blood sugar levels.
- **Do not leave the pen in a car** or other place where it can get too hot or too cold.

- **Do not expose your pen to dust, dirt or liquid.**

- **Do not wash, soak or lubricate your pen.** If necessary, clean it with mild detergent on a moistened cloth.

- **Do not drop your pen** or knock it against hard surfaces.
  If you drop it or suspect a problem, attach a new needle and check the insulin flow before you inject.

- **Do not try to refill your pen.** Once empty, it must be disposed of.

- **Do not try to repair your pen** or pull it apart.

Package leaflet: Information for the patient

Fiasp 100 units/mL solution for injection in cartridge
insulin aspart

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1 What Fiasp is and what it is used for
2 What you need to know before you use Fiasp
3 How to use Fiasp
4 Possible side effects
5 How to store Fiasp
6 Contents of the pack and other information

1. What Fiasp is and what it is used for

Fiasp is a mealtime insulin with a fast-acting blood sugar lowering effect. Fiasp is a solution for injection containing insulin aspart and is used to treat diabetes mellitus in adults. Diabetes is a disease where your body does not produce enough insulin to control the level of blood sugar. Treatment with Fiasp helps to prevent complications from your diabetes.

Fiasp should be injected up to 2 minutes before the start of the meal, with an option to inject up to 20 minutes after starting the meal.

This medicine has its maximum effect between 1 and 3 hours after the injection and the effect lasts for 3 to 5 hours.

This medicine should normally be used in combination with intermediate-acting or long-acting insulin preparations.

2. What you need to know before you use Fiasp

Do not use Fiasp
- if you are allergic to insulin aspart, or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions
Talk to your doctor, pharmacist or nurse before using Fiasp. Be especially aware of the following:
- Low blood sugar (hypoglycaemia) - If your blood sugar is too low, follow the guidance for low blood sugar in section 4 ‘Possible side effects’. Fiasp starts to lower blood sugar faster compared to other mealtime insulins. If hypoglycaemia occurs, you may experience it earlier after an injection with Fiasp.

- High blood sugar (hyperglycaemia) - If your blood sugar is too high, follow the guidance for high blood sugar in section 4 'Possible side effects'.
- Switching from other insulin medicinal products - The insulin dose may need to be changed if you switch from another insulin.
- Pioglitazone used together with insulin - This may increase the risk of heart failure, see under 'Other medicines and Fiasp' below.
- Eye disorder - Fast improvements in blood sugar control may lead to a temporary worsening of diabetic eye disorder.
- Pain due to nerve damage - If your blood sugar level improves very fast, you may get nerve related pain, this is usually temporary.
- Swelling around your joints - When you first start using your medicine, your body may keep more water than it should. This causes swelling around your ankles and other joints. This is usually only short-lasting.

If you have poor eyesight, please see section 3 'How to use Fiasp'.

Some conditions and activities can affect how much insulin you need. Talk to your doctor:
- if you have trouble with your kidneys or liver, or with your adrenal, pituitary or thyroid glands.
- if you exercise more than usual or if you want to change your usual diet, as this may affect your blood sugar level.
- if you are ill, carry on taking your insulin and talk to your doctor.

Children and adolescents
This medicine should not be used in children or adolescents, since there is no experience with this medicine in children and adolescents under 18 years of age.

Other medicines and Fiasp
Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. Some medicines affect your blood sugar level - this may mean your insulin dose has to change.

Listed below are the most common medicines which may affect your insulin treatment.

Your blood sugar level may fall (hypoglycaemia) if you take:
- other medicines for diabetes (oral and injectable)
- sulphonamides - for infections
- anabolic steroids - such as testosterone
- beta-blockers - for e.g., high blood pressure or angina. They may make it harder to recognise the warning signs of low blood sugar (see section 4 'Warning signs of low blood sugar')
- acetylsalicylic acid (and other salicylates) - for pain and mild fever
- monoamine oxidase (MAO) inhibitors - for depression
- angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors - for some heart problems or high blood pressure.

Your blood sugar level may rise (hyperglycaemia) if you take:
- danazol - for endometriosis
- oral contraceptives (birth control pills)
- thyroid hormones - for thyroid problems
- growth hormone - for growth hormone deficiency
- glucocorticoids such as 'cortisone' - for inflammation
- sympathomimetics such as epinephrine (adrenaline), salbutamol or terbutaline - for asthma
- thiazides - for high blood pressure or if your body is keeping too much water (water retention).

Octreotide and lanreotide - used to treat a rare condition involving too much growth hormone (acromegaly). They may increase or decrease your blood sugar level.

Pioglitazone - oral anti-diabetic medicine used to treat type 2 diabetes. Some patients with long-standing type 2 diabetes and heart disease or previous stroke who were treated with pioglitazone and insulin developed heart failure. Tell your doctor immediately if you have signs of heart failure such as unusual shortness of breath, rapid increase in weight or localised swelling (oedema).

If any of the above applies to you (or you are not sure), talk to your doctor or pharmacist.

Fiasp with alcohol
If you drink alcohol, your need for insulin may change as your blood sugar level may either rise or fall. You should therefore monitor your blood sugar level more often than usual.

Pregnancy and breast-feeding
If you are pregnant, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before taking this medicine. Your insulin dose may need to be changed during pregnancy and after delivery. Careful control of your diabetes is needed in pregnancy. Avoiding low blood sugar (hypoglycaemia) is particularly important for the health of your baby.

There are no restrictions on treatment with Fiasp during breast–feeding.

Driving and using machines
Having low blood sugar can affect your ability to drive or use any tools or machines. If your blood sugar is low, your ability to concentrate or react might be affected. This could be dangerous to yourself or others. Ask your doctor whether you can drive if:
- you often get low blood sugar
- you find it hard to recognise low blood sugar.

Important information about some of the ingredients of Fiasp
This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose. This means that this medicine is essentially 'sodium-free'.

3. How to use Fiasp

Always use this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

If you are blind or have poor eyesight and cannot read the dose counter on the pen, do not use this insulin medicinal product without any help. Get help from a person with good eyesight who is trained to use the pen.

When to use Fiasp
Fiasp is a mealtime insulin.

Fiasp should be injected up to 2 minutes before the start of the meal, with an option to inject up to 20 minutes after starting the meal.

This medicine has its maximum effect between 1 and 3 hours after the injection and the effect lasts for 3 to 5 hours.

Fiasp dose
Dose for type 1 and type 2 diabetes
Your doctor will decide together with you:
- how much Fiasp you will need at each meal
- when to check your blood sugar level and if you need a higher or lower dose.

If you want to change your usual diet, check with your doctor, pharmacist or nurse first as a change in diet may alter your need for insulin.

When using other medicines, ask your doctor if your treatment needs to be adjusted.

Dose adjustment for type 2 diabetes
The daily dose should be based on your blood sugar level at mealtimes and bedtime from the previous day.
- Before breakfast - dose should be adjusted according to the blood sugar level before lunch the previous day.
- Before lunch - dose should be adjusted according to the blood sugar level before dinner the previous day.
- Before dinner - dose should be adjusted according to the bedtime blood sugar level the previous day.

Table 1 Dose adjustment		
Mealtime or bedtime blood sugar		**Dose adjustment**
mmol/L	mg/dL	
less than 4.0	less than 71	Reduce dose by 1 unit
4.0–6.0	71–108	No dose adjustment
more than 6.0	more than 108	Increase dose by 1 unit

Use in elderly patients (65 years or older)
This medicine can be used in elderly patients. Talk to your doctor about changes in your dose.

If you have kidney or liver problems
If you have kidney or liver problems you may need to check your blood sugar level more often. Talk to your doctor about changes in your dose.

Injecting Fiasp
This medicine is only suitable for injection under the skin (subcutaneous injection) from a reusable pen.
Before you use Fiasp for the first time, your doctor or nurse will show you how to use it. Speak to your doctor if you need to inject your insulin by another method.

Where to inject
- The best places to inject are the front of your waist (abdomen) or upper arms.
- Do not inject into a vein or muscle.
- Change the place within the area where you inject each day to reduce the risk of developing changes under the skin (see section 4).

Do not use Fiasp
- if the cartridge or the reusable pen you are using is damaged. Take it back to your supplier. See your reusable pen manual for further instructions.
- if the cartridge has not been stored correctly (see section 5 ‘How to store Fiasp’).
- if the insulin does not appear clear (e.g., cloudy) and colourless.

How to inject Fiasp
- Read the manual that comes with your reusable pen.
- Check the name and strength on the label of the cartridge (Penfill) to make sure it is Fiasp.
- Always use a new needle for each injection to prevent contamination.
- Needles must not be shared.

If you use more Fiasp than you should
If you use too much insulin your blood sugar may get too low (hypoglycaemia), see advice in section 4 under ‘Low blood sugar’.

If you forget to use Fiasp

If you forget to use your insulin your blood sugar may get too high (hyperglycaemia). See section 4 under ‘High blood sugar’.

Three simple steps to avoid low or high blood sugar are:
- Always keep spare cartridges of Fiasp.
- Always carry something to show you have diabetes.
- Always carry products containing sugar with you. See section 4 under ‘What to do if you get low blood sugar’.

If you stop using Fiasp
Do not stop using your insulin without speaking to your doctor. If you stop using your insulin this could lead to a very high blood sugar level (severe hyperglycaemia) and ketoacidosis (a condition with too much acid in the blood which is potentially life threatening). See symptoms and advice in section 4 under ‘High blood sugar’.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Low blood sugar (hypoglycaemia) is very common with insulin treatment (may affect more than 1 in 10 people). It can be very serious. If your blood sugar level falls too much you may become unconscious. Serious hypoglycaemia may cause brain damage and may be life-threatening. If you have symptoms of low blood sugar, take actions **immediately** to increase your blood sugar level. See advice in ‘Low blood sugar’ below.

If you have a serious allergic reaction to insulin or any of the ingredients in Fiasp, stop using this medicine and contact emergency medical service straight away.

Signs of a serious allergic reaction may include:
- local reactions (e.g., rash, redness and itching) spread to other parts of your body
- you suddenly feel unwell with sweating
- you start being sick (vomiting)
- you experience difficulty in breathing
- you experience rapid heartbeat or feeling dizzy.

Allergic reactions such as generalised skin rash and facial swelling may occur. These are uncommon and may affect up to 1 in 100 people. See a doctor if the symptoms worsen or you see no improvement in a few weeks.

Other side effects include:

Common *(may affect up to 1 in 10 people)*
Reaction at administration site: Local reactions at the place you inject yourself may occur. The signs may include: rash, redness, inflammation, bruising and itching. The reactions usually disappear after a few days.
Skin reactions: Signs of allergy on the skin such as eczema, rash, itching, hives and dermatitis may occur.

Uncommon *(may affect up to 1 in 100 people)*
Changes under the skin where you use the injection (lipodystrophy): Fatty tissue under the skin may shrink (lipoatrophy) or get thicker (lipohypertrophy). Changing where you inject each time may reduce the risk of developing these skin changes. If you notice these skin changes, tell your doctor or nurse. If you keep injecting in the same place, these reactions can become more severe and affect the amount of medicine your body gets.

General effects from insulin treatment including Fiasp

- ***Low blood sugar (hypoglycaemia)*** (very common)

Low blood sugar may happen if you:
Drink alcohol; use too much insulin; exercise more than usual; eat too little or miss a meal.

Warning signs of low blood sugar – these may come on suddenly:
- Headache
- slurred speech
- fast heartbeat
- cold sweat
- cool pale skin
- feeling sick
- feeling very hungry
- tremor or feeling nervous or worried
- feeling unusually tired, weak and sleepy
- feeling confused
- difficulty in concentrating
- short-lasting changes in your sight.

What to do if you get low blood sugar
- If you are conscious, treat your low blood sugar immediately with 15–20 g of fast–acting carbohydrate: eat glucose tablets or another high sugar snack, like fruit juice, sweets or biscuits (always carry glucose tablets or a high sugar snack, just in case).
- It is recommended that you retest your blood glucose levels after 15–20 minutes and re–treat if your blood glucose levels are still less than 4 mmol/L.
- Wait until the signs of low blood sugar have gone or when your blood sugar level has settled. Then carry on with your insulin treatment as usual.

What others need to do if you pass out
Tell everyone you spend time with that you have diabetes. Tell them what could happen if your blood sugar gets too low, including the risk of passing out.

Let them know that if you pass out, they must:
- turn you on your side to avoid choking
- get medical help straight away
- **not** give you any food or drink because you may choke.

You may recover more quickly from passing out with an injection of glucagon. This can only be given by someone who knows how to use it.
- If you are given glucagon you will need sugar or a sugary snack as soon as you come round.
- If you do not respond to a glucagon injection, you will have to be treated in a hospital.

If severe low blood sugar is not treated over time, it can cause brain damage. This can be short or long-lasting. It may even cause death.

Talk to your doctor if:
- your blood sugar got so low that you passed out
- you have been given an injection of glucagon
- you have had too low blood sugar a few times recently.

This is because the dosing or timing of your insulin injections, food or exercise may need to be changed.

- ***High blood sugar (hyperglycaemia)*** frequency not known (cannot be estimated from the available data)

High blood sugar may happen if you:

Eat more or exercise less than usual; drink alcohol; get an infection or a fever; have not used enough insulin; keep using less insulin than you need; forget to use your insulin or stop using insulin.

Warning signs of high blood sugar – these normally appear gradually:
- Flushed
- dry skin
- feeling sleepy or tired
- dry mouth
- fruity (acetone) breath
- urinating more often
- feeling thirsty
- losing your appetite
- feeling or being sick (nausea or vomiting).

These may be signs of a very serious condition called ketoacidosis. This is a build-up of acid in the blood because the body is breaking down fat instead of sugar. If not treated, this could lead to diabetic coma and eventually death.

What to do if you get high blood sugar
- Test your blood sugar level.
- Give a correction dose of insulin if you have been taught how to do this.
- Test your urine for ketones.
- If you have ketones, seek medical help straight away.

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Fiasp

Keep this medicine out of the sight and reach of children.
Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label and carton, after 'EXP'. The expiry date refers to the last day of that month.

Before first use:
Store in a refrigerator (2°C-8°C). Do not freeze. Keep away from the freezing element. Keep the cartridge in the carton in order to protect from light.

After first opening or if carried as a spare: Do not refrigerate. You can carry your cartridge (Penfill) with you and keep it at room temperature (not above 30°C) for up to 4 weeks. Always keep the cartridge in the carton in order to protect from light.

Throw away the needle after each injection.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Fiasp contains
- The active substance is insulin aspart. 1 mL solution contains 100 units of insulin aspart. One cartridge contains 300 units of insulin aspart in 3 mL solution.
- The other ingredients are phenol, metacresol, glycerol, zinc acetate, disodium phosphate dihydrate, arginine hydrochloride, nicotinamide (vitamin B_3), hydrochloric acid (for pH

adjustment), sodium hydroxide (for pH adjustment) (see end of section 2 under 'Important information about some of the ingredients of Fiasp') and water for injections.

What Fiasp looks like and contents of the pack
Fiasp is presented as a clear, colourless and aqueous solution for injection in cartridge.

Pack sizes of 5 and 10 cartridges of 3 mL. Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

Novo Nordisk A/S,
Novo Allé,
DK-2880 Bagsværd, Denmark

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency website: http://www.ema.europa.eu.

Package leaflet: Information for the patient

Fiasp 100 units/mL solution for injection in vial
insulin aspart

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

– Keep this leaflet. You may need to read it again.
– If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
– This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
– If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet
1 What Fiasp is and what it is used for
2 What you need to know before you use Fiasp
3 How to use Fiasp
4 Possible side effects
5 How to store Fiasp
6 Contents of the pack and other information

1. What Fiasp is and what it is used for

Fiasp is a mealtime insulin with a fast-acting blood sugar lowering effect. Fiasp is a solution for injection containing insulin aspart and is used to treat diabetes mellitus in adults. Diabetes is a disease where your body does not produce enough insulin to control the level of blood sugar. Treatment with Fiasp helps to prevent complications from your diabetes.

Fiasp should be injected up to 2 minutes before the start of the meal, with an option to inject up to 20 minutes after starting the meal.

This medicine has its maximum effect between 1 and 3 hours after the injection and the effect lasts for 3 to 5 hours.

This medicine should normally be used in combination with intermediate-acting or long-acting insulin preparations.

This medicine can also be used for continuous infusion in a pump system.

2. What you need to know before you use Fiasp

Do not use Fiasp
• if you are allergic to insulin aspart, or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions
Talk to your doctor, pharmacist or nurse before using Fiasp. Be especially aware of the following:
• Low blood sugar (hypoglycaemia) - If your blood sugar is too low, follow the guidance for low blood sugar in section 4 ‘Possible side effects’. Fiasp starts to lower blood sugar faster

compared to other mealtime insulins. If hypoglycaemia occurs, you may experience it earlier after an injection with Fiasp.
- High blood sugar (hyperglycaemia) - If your blood sugar is too high, follow the guidance for high blood sugar in section 4 'Possible side effects'.
- Switching from other insulin medicinal products - The insulin dose may need to be changed if you switch from another insulin.
- Pioglitazone used together with insulin - This may increase the risk of heart failure, see under 'Other medicines and Fiasp' below.
- Eye disorder - Fast improvements in blood sugar control may lead to a temporary worsening of diabetic eye disorder.
- Pain due to nerve damage - If your blood sugar level improves very fast, you may get nerve related pain, this is usually temporary.
- Swelling around your joints - When you first start using your medicine, your body may keep more water than it should. This causes swelling around your ankles and other joints. This is usually only short-lasting.

Some conditions and activities can affect how much insulin you need. Talk to your doctor:
- if you have trouble with your kidneys or liver, or with your adrenal, pituitary or thyroid glands.
- if you exercise more than usual or if you want to change your usual diet, as this may affect your blood sugar level.
- if you are ill, carry on taking your insulin and talk to your doctor.

Children and adolescents
This medicine should not be used in children or adolescents, since there is no experience with this medicine in children and adolescents under 18 years of age.

Other medicines and Fiasp
Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. Some medicines affect your blood sugar level - this may mean your insulin dose has to change.

Listed below are the most common medicines which may affect your insulin treatment.

<u>Your blood sugar level may fall (hypoglycaemia) if you take:</u>
- other medicines for diabetes (oral and injectable)
- sulphonamides - for infections
- anabolic steroids - such as testosterone
- beta-blockers - for e.g., high blood pressure or angina. They may make it harder to recognise the warning signs of low blood sugar (see section 4 'Warning signs of low blood sugar')
- acetylsalicylic acid (and other salicylates) - for pain and mild fever
- monoamine oxidase (MAO) inhibitors - for depression
- angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors - for some heart problems or high blood pressure.

<u>Your blood sugar level may rise (hyperglycaemia) if you take:</u>
- danazol - for endometriosis
- oral contraceptives (birth control pills)
- thyroid hormones - for thyroid problems
- growth hormone - for growth hormone deficiency
- glucocorticoids such as 'cortisone' - for inflammation
- sympathomimetics such as epinephrine (adrenaline), salbutamol or terbutaline - for asthma
- thiazides - for high blood pressure or if your body is keeping too much water (water retention).

<u>Octreotide and lanreotide</u> - used to treat a rare condition involving too much growth hormone (acromegaly). They may increase or decrease your blood sugar level.

Pioglitazone - oral anti-diabetic medicine used to treat type 2 diabetes. Some patients with long-standing type 2 diabetes and heart disease or previous stroke who were treated with pioglitazone and insulin developed heart failure. Tell your doctor immediately if you have signs of heart failure such as unusual shortness of breath, rapid increase in weight or localised swelling (oedema).

If any of the above applies to you (or you are not sure), talk to your doctor or pharmacist.

Fiasp with alcohol
If you drink alcohol, your need for insulin may change as your blood sugar level may either rise or fall. You should therefore monitor your blood sugar level more often than usual.

Pregnancy and breast-feeding
If you are pregnant, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before taking this medicine. Your insulin dose may need to be changed during pregnancy and after delivery. Careful control of your diabetes is needed in pregnancy. Avoiding low blood sugar (hypoglycaemia) is particularly important for the health of your baby.

There are no restrictions on treatment with Fiasp during breast–feeding.

Driving and using machines
Having low blood sugar can affect your ability to drive or use any tools or machines. If your blood sugar is low, your ability to concentrate or react might be affected. This could be dangerous to yourself or others. Ask your doctor whether you can drive if:
- you often get low blood sugar
- you find it hard to recognise low blood sugar.

Important information about some of the ingredients of Fiasp
This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose. This means that this medicine is essentially 'sodium-free'.

3. How to use Fiasp

Always use this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

When to use Fiasp
Fiasp is a mealtime insulin.

Fiasp should be injected up to 2 minutes before the start of the meal, with an option to inject up to 20 minutes after starting the meal.

This medicine has its maximum effect between 1 and 3 hours after the injection and the effect lasts for 3 to 5 hours.

Fiasp dose
Dose for type 1 and type 2 diabetes
Your doctor will decide together with you:
- how much Fiasp you will need at each meal
- when to check your blood sugar level and if you need a higher or lower dose.

If you want to change your usual diet, check with your doctor, pharmacist or nurse first as a change in diet may alter your need for insulin.

When using other medicines, ask your doctor if your treatment needs to be adjusted.

Dose adjustment for type 2 diabetes

The daily dose should be based on your blood sugar level at mealtimes and bedtime from the previous day.

- Before breakfast - dose should be adjusted according to the blood sugar level before lunch the previous day.
- Before lunch - dose should be adjusted according to the blood sugar level before dinner the previous day.
- Before dinner - dose should be adjusted according to the bedtime blood sugar level the previous day.

Table 1 Dose adjustment		
Mealtime or bedtime blood sugar		**Dose adjustment**
mmol/L	mg/dL	
less than 4.0	less than 71	Reduce dose by 1 unit
4.0–6.0	71–108	No dose adjustment
more than 6.0	more than 108	Increase dose by 1 unit

Use in elderly patients (65 years or older)
This medicine can be used in elderly patients. Talk to your doctor about changes in your dose.

If you have kidney or liver problems
If you have kidney or liver problems you may need to check your blood sugar level more often. Talk to your doctor about changes in your dose.

Injecting Fiasp
This medicine is for injection under the skin (subcutaneous injection) or for continuous infusion in pumps. Administration in a pump will require a comprehensive instruction by your healthcare professional.

Where to inject

- The best places to inject are the front of your waist (abdomen) or upper arms.
- Do not inject into a vein or muscle.
- Change the place within the area where you inject each day to reduce the risk of developing changes under the skin (see section 4).

Do not use Fiasp

- if the protective cap on the vial is loose or missing. The vial contains a protective plastic cap in order to obtain a tamper-proof container. If the vial is not in perfect condition when you get it, return the vial to your supplier.
- if the vial has not been stored correctly (see section 5 ‘How to store Fiasp’).
- if the insulin does not appear clear (e.g., cloudy) and colourless.

How to inject Fiasp
Before you use Fiasp for the first time, your doctor or nurse will show you how to use it.

1 Check the name and strength on the label of the vial to make sure it is Fiasp.
2 Remove the protective cap from the vial.
3 Always use a new needle for each injection to prevent contamination. Needles and syringes must not be shared.
4 Draw into the syringe the same amount of air as the dose of insulin you are going to inject. Inject the air into the vial.
5 Turn the vial and syringe upside down and draw the correct insulin dose into the syringe. Pull the needle out of the vial. Push the air out of the syringe and check that the dose is correct.
6 Inject the insulin under the skin. Use the injection technique advised by your doctor or nurse.
7 Throw away the needle after each injection.

For use in an infusion pump system

Follow the instructions and recommendations from your doctor regarding the use of Fiasp in a pump. Before using Fiasp in the pump system, you must have received a comprehensive instruction in the use and information about any actions to be taken in case of illness, high or low blood sugar or failure of the pump system.

Filling the pump
- Fiasp should never be diluted or mixed with any other insulin.
- Before inserting the needle, use soap and water to clean your hands and the skin where the needle is inserted to avoid any infection at the infusion site.
- When you fill a new reservoir, do not leave large air bubbles in either the syringe or the tubing.
- Changing of the infusion set (tubing and needle) must be done according to the instructions in the product information supplied with the infusion set.

To get the benefit of insulin infusion, and to detect possible malfunction of the insulin pump, it is recommended that you measure your blood sugar level regularly.

What to do if the pump system fails
You should always have an alternative delivery method for your insulin available for injection under the skin (for example, a pen injector or syringes) in case the pump system fails.

If you use more Fiasp than you should
If you use too much insulin your blood sugar may get too low (hypoglycaemia), see advice in section 4 under ‘Low blood sugar’.

If you forget to use Fiasp
If you forget to use your insulin your blood sugar may get too high (hyperglycaemia). See section 4 under ‘High blood sugar’.

Three simple steps to avoid low or high blood sugar are:
- Always keep spare syringes and a spare vial of Fiasp.
- Always carry something to show you have diabetes.
- Always carry products containing sugar with you. See section 4 under ‘What to do if you get low blood sugar’.

If you stop using Fiasp
Do not stop using your insulin without speaking to your doctor. If you stop using your insulin this could lead to a very high blood sugar level (severe hyperglycaemia) and ketoacidosis (a condition with too much acid in the blood which is potentially life threatening). See symptoms and advice in section 4 under ‘High blood sugar’.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Low blood sugar (hypoglycaemia) is very common with insulin treatment (may affect more than 1 in 10 people). It can be very serious. If your blood sugar level falls too much you may become unconscious. Serious hypoglycaemia may cause brain damage and may be life-threatening. If you have symptoms of low blood sugar, take actions **immediately** to increase your blood sugar level. See advice in ‘Low blood sugar’ below.

If you have a serious allergic reaction to insulin or any of the ingredients in Fiasp, stop using this medicine and contact emergency medical service straight away.

Signs of a serious allergic reaction may include:
- local reactions (e.g., rash, redness and itching) spread to other parts of your body
- you suddenly feel unwell with sweating

- you start being sick (vomiting)
- you experience difficulty in breathing
- you experience rapid heartbeat or feeling dizzy.

Allergic reactions such as generalised skin rash and facial swelling may occur. These are uncommon and may affect up to 1 in 100 people. See a doctor if the symptoms worsen or you see no improvement in a few weeks.

Other side effects include:

Common *(may affect up to 1 in 10 people)*
Reaction at administration site: Local reactions at the place you inject yourself may occur. The signs may include: rash, redness, inflammation, bruising and itching. The reactions usually disappear after a few days.
Skin reactions: Signs of allergy on the skin such as eczema, rash, itching, hives and dermatitis may occur.

Uncommon *(may affect up to 1 in 100 people)*
Changes under the skin where you use the injection (lipodystrophy): Fatty tissue under the skin may shrink (lipoatrophy) or get thicker (lipohypertrophy). Changing where you inject each time may reduce the risk of developing these skin changes. If you notice these skin changes, tell your doctor or nurse. If you keep injecting in the same place, these reactions can become more severe and affect the amount of medicine your body gets.

General effects from insulin treatment including Fiasp

- ***Low blood sugar (hypoglycaemia)*** (very common)

Low blood sugar may happen if you:
Drink alcohol; use too much insulin; exercise more than usual; eat too little or miss a meal.

Warning signs of low blood sugar – these may come on suddenly:
- Headache
- slurred speech
- fast heartbeat
- cold sweat
- cool pale skin
- feeling sick
- feeling very hungry
- tremor or feeling nervous or worried
- feeling unusually tired, weak and sleepy
- feeling confused
- difficulty in concentrating
- short-lasting changes in your sight.

What to do if you get low blood sugar
- If you are conscious, treat your low blood sugar immediately with 15–20 g of fast–acting carbohydrate: eat glucose tablets or another high sugar snack, like fruit juice, sweets or biscuits (always carry glucose tablets or a high sugar snack, just in case).
- It is recommended that you retest your blood glucose levels after 15–20 minutes and re–treat if your blood glucose levels are still less than 4 mmol/L.
- Wait until the signs of low blood sugar have gone or when your blood sugar level has settled. Then carry on with your insulin treatment as usual.

What others need to do if you pass out
Tell everyone you spend time with that you have diabetes. Tell them what could happen if your blood sugar gets too low, including the risk of passing out.

Let them know that if you pass out, they must:
- turn you on your side to avoid choking
- get medical help straight away
- **not** give you any food or drink because you may choke.

You may recover more quickly from passing out with an injection of glucagon. This can only be given by someone who knows how to use it.
- If you are given glucagon you will need sugar or a sugary snack as soon as you come round.
- If you do not respond to a glucagon injection, you will have to be treated in a hospital.

If severe low blood sugar is not treated over time, it can cause brain damage. This can be short or long-lasting. It may even cause death.

Talk to your doctor if:
- your blood sugar got so low that you passed out
- you have been given an injection of glucagon
- you have had too low blood sugar a few times recently.

This is because the dosing or timing of your insulin injections, food or exercise may need to be changed.

- ***High blood sugar (hyperglycaemia)*** frequency not known (cannot be estimated from the available data)

High blood sugar may happen if you:
Eat more or exercise less than usual; drink alcohol; get an infection or a fever; have not used enough insulin; keep using less insulin than you need; forget to use your insulin or stop using insulin.

Warning signs of high blood sugar – these normally appear gradually:
- Flushed
- dry skin
- feeling sleepy or tired
- dry mouth
- fruity (acetone) breath
- urinating more often
- feeling thirsty
- losing your appetite
- feeling or being sick (nausea or vomiting).

These may be signs of a very serious condition called ketoacidosis. This is a build-up of acid in the blood because the body is breaking down fat instead of sugar. If not treated, this could lead to diabetic coma and eventually death.

What to do if you get high blood sugar
- Test your blood sugar level.
- Give a correction dose of insulin if you have been taught how to do this.
- Test your urine for ketones.
- If you have ketones, seek medical help straight away.

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Fiasp

Keep this medicine out of the sight and reach of children.
Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label and carton, after 'EXP'. The expiry date refers to the last day of that month.

Before first use:
Store in a refrigerator (2°C-8°C). Do not freeze. Keep away from the freezing element. Keep the vial in the carton in order to protect from light.

After first opening or if carried as a spare: You can carry your vial with you and keep it at room temperature (not above 30°C) or in a refrigerator (2°C-8°C) for up to 4 weeks (including time in a pump reservoir). Always keep the vial in the carton in order to protect from light.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Fiasp contains
- The active substance is insulin aspart. 1 mL solution contains 100 units of insulin aspart. One vial contains 1,000 units of insulin aspart in 10 mL solution.
- The other ingredients are phenol, metacresol, glycerol, zinc acetate, disodium phosphate dihydrate, arginine hydrochloride, nicotinamide (vitamin B_3), hydrochloric acid (for pH adjustment), sodium hydroxide (for pH adjustment) (see end of section 2 under 'Important information about some of the ingredients of Fiasp') and water for injections.

What Fiasp looks like and contents of the pack
Fiasp is presented as a clear, colourless and aqueous solution for injection in a vial.
Each vial contains 10 mL solution.

Pack sizes of 1, 5 or a multipack with 5 x (1 x 10 mL) vials. Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

Novo Nordisk A/S,
Novo Allé,
DK-2880 Bagsværd, Denmark

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency website: http://www.ema.europa.eu.

Annex IV

Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSUR(s) for insulin aspart, the scientific conclusions of CHMP are as follows:

Based on the post-marketing data submitted within this PSUR, the PRAC concludes that anaphylactic reactions should be added to section 4.8 of the SmPC for Fiasp, in line with the SmPC for NovoRapid and NovoMix. Following 7 new reported cases of medically confirmed systemic allergic reactions for Fiasp and the already established evidence suggesting a causal relationship between insulin aspart and anaphylactic reactions, the updates to the section 4.8 of SmPC for Fiasp are justified.

The CHMP agrees with the scientific conclusions made by the PRAC.

Grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s)

On the basis of the scientific conclusions for insulin aspart the CHMP is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing insulin aspart is unchanged subject to the proposed changes to the product information

The CHMP recommends that the terms of the marketing authorisation(s) should be varied.

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use FIASP safely and effectively. See full prescribing information for FIASP.

FIASP® (insulin aspart injection) for subcutaneous or intravenous use
Initial U.S. Approval: 2000

----------INDICATIONS AND USAGE----------

- FIASP is a rapid-acting human insulin analog indicated to improve glycemic control in adults with diabetes mellitus (1).

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- Individualize and adjust the dosage of FIASP based on route of administration, individual's metabolic needs, blood glucose monitoring results and glycemic control goal (2.2).
- Dosage adjustments may be needed when switching from another insulin, with changes in physical activity, changes in concomitant medications, changes in meal patterns, changes in renal or hepatic function or during acute illness (2.2).
- *Subcutaneous injection (2.2):*
  - Inject at the start of a meal or within 20 minutes after starting a meal into the abdomen, upper arm, or thigh.
  - Rotate injection sites within the same region.
  - Should generally be used in regimens with an intermediate- or long-acting insulin.
- *Intravenous Infusion*: Administer only under medical supervision after diluting to concentrations from 0. 5 to 1 unit/mL insulin aspart in infusion systems using polypropylene infusion bags (2.2).

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Injection: 100 units/mL (U-100):

- 10 mL multiple-dose vial (3)
- 3 mL single-patient-use FIASP FlexTouch® pen (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

- During episodes of hypoglycemia (4).
- Hypersensitivity to insulin aspart or one of the excipients in FIASP (4).

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- *Never share* a FIASP FlexTouch pen between patients, even if the needle is changed (5.1).
- *Hyper- or hypoglycemia with changes in insulin regimen*: Carry out under close medical supervision and increase frequency of blood glucose monitoring (5.2).
- *Hypoglycemia*: May be life-threatening. Increase frequency of glucose monitoring with changes to: insulin dosage, co-administered glucose lowering medications, meal pattern, physical activity; and in patients with renal impairment or hepatic impairment or hypoglycemia unawareness (5.3).
- *Hypoglycemia due to medication errors*: Accidental mix-ups between insulin products can occur. Instruct patients to check insulin labels before injection (5.4).
- *Hypokalemia*: May be life-threatening. Monitor potassium levels in patients at risk for hypokalemia and treat if indicated (5.5).
- *Hypersensitivity reactions*: Severe, life-threatening, generalized allergy, including anaphylaxis, can occur. Discontinue FIASP, monitor and treat if indicated (5.6).
- *Fluid retention and heart failure with concomitant use of thiazolidinediones (TZDs)*: Observe for signs and symptoms of heart failure; consider dosage reduction or discontinuation if heart failure occurs (5.7).

----------ADVERSE REACTIONS----------

Adverse reactions observed with FIASP include: hypoglycemia, allergic reactions, hypersensitivity, injection site reactions, lipodystrophy, and weight gain (6.1).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Novo Nordisk Inc. at 1-800-727-6500 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------

- *Drugs that Increase Hypoglycemia Risk or Increase or Decrease Blood Glucose Lowering Effect:* Adjustment of dosage may be needed; closely monitor blood glucose (7).
- *Drugs that Blunt Hypoglycemia Signs and Symptoms (e.g., beta-blockers, clonidine, guanethidine, and reserpine)*: Increased frequency of glucose monitoring may be required (7).

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 09/2018

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Important Administration Instructions
2.2 General Dosing Instructions
2.3 Converting to FIASP from Other Insulins in Patients with Either Type 1 or Type 2 Diabetes
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Never Share a FIASP FlexTouch PenBetween Patients
5.2 Hyperglycemia or Hypoglycemia with Changes in Insulin Regimen
5.3 Hypoglycemia
5.4 Hypoglycemia Due to Medication Errors
5.5 Hypokalemia
5.6 Hypersensitivity and Allergic Reactions
5.7 Fluid Retention and Heart Failure with Concomitant Use of PPAR-Gamma Agonists
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trial Experience
6.2 Immunogenicity
7 DRUG INTERACTIONS
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Overview of Clinical Studies
14.2 Type 1 Diabetes - Adults
14.3 Type 2 Diabetes - Adults
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Recommended Storage
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

FIASP is indicated to improve glycemic control in adults with diabetes mellitus.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Administration Instructions

- Always check insulin label before administration *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.
- Inspect visually for particulate matter and discoloration. Only use FIASP if the solution appears clear and colorless.
- Train patients on proper use and injection technique before initiating FIASP.
- Use FIASP FlexTouch pen with caution in patients with visual impairment that may rely on audible clicks to dial their dose.
- DO NOT administer FIASP intramuscularly.
- DO NOT dilute or mix FIASP with any other insulin products or solutions, except infusion fluids.

2.2 General Dosing Instructions

- Individualize the dosage of FIASP based on the patient's metabolic needs, blood glucose monitoring results, and glycemic control goal.
- Dose adjustments may be needed when switching from another insulin, with changes in physical activity, changes in concomitant medications, changes in meal patterns (i.e., macronutrient content or timing of food intake), changes in renal or hepatic function or during acute illness to minimize the risk of hypoglycemia or hyperglycemia *[see Warnings and Precautions (5.2, 5.3) and Drug Interactions (7)]*.

Subcutaneous Injection:

- 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 *[see Adverse Reactions (6.1)]*.
- 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.

Intravenous Administration:

- Administer FIASP intravenously only under medical supervision with close monitoring of blood glucose and potassium levels to avoid hypoglycemia and hypokalemia *[see Warnings and Precautions (5.3, 5.5)]*.
- 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 [*see How Supplied/Storage and Handling (16.2)*]

2.3 Converting to FIASP from Other Insulins in Patients with Either Type 1 or Type 2 Diabetes

If converting from another mealtime insulin to FIASP, the change can be done on a unit-to-unit basis *[see Clinical Studies (14)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 100 units of insulin aspart per mL (U-100) is available as a clear and colorless solution in:

- 10 mL multiple-dose vial
- 3 mL single-patient-use FIASP FlexTouch pen

4 CONTRAINDICATIONS

FIASP is contraindicated

- During episodes of hypoglycemia *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.
- In patients with known hypersensitivity to insulin aspart or one of the excipients in FIASP. *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Never Share a FIASP FlexTouch Pen Between Patients

FIASP FlexTouch disposable prefilled pen should never be shared between patients, even if the needle is changed. Patients using FIASP vials should never share needles or syringes with another person. Sharing poses a risk for transmission of blood-borne pathogens.

5.2 Hyperglycemia or Hypoglycemia with Changes in Insulin Regimen

Changes in insulin, insulin strength, manufacturer, type, or method of administration may affect glycemic control and predispose to hypoglycemia or hyperglycemia. These changes should be made cautiously and only under close medical supervision and the frequency of blood glucose monitoring should be increased. For patients with type 2 diabetes, dosage adjustments in concomitant oral anti-diabetic treatment may be needed.

5.3 Hypoglycemia

Hypoglycemia is the most common adverse reaction of all insulin therapies, including FIASP *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Severe hypoglycemia can cause seizures, may lead to unconsciousness, may be life-threatening, or cause death. Hypoglycemia can impair concentration ability and reaction time; this may place an individual and others at risk in situations where these abilities are important (e.g. driving or operating other machinery). FIASP, or any insulin, should not be used during episodes of hypoglycemia *[see Contraindications (4)]*.

Hypoglycemia can happen suddenly and symptoms may differ in each individual and change over time in the same individual. Symptomatic awareness of hypoglycemia may be less pronounced in patients with longstanding diabetes, in patients with diabetic nerve disease, in

patients using medications that block the sympathetic nervous system (e.g., beta-blockers) *[see Drug Interactions (7)]*, or in patients who experience recurrent hypoglycemia.

Risk Factors for Hypoglycemia

The risk of hypoglycemia after an injection is related to the duration of action of the insulin and, in general, is highest when the glucose lowering effect of the insulin is maximal. The timing of hypoglycemia usually reflects the time-action profile of the administered insulin formulation. As with all insulin preparations, the glucose lowering effect time course of FIASP may vary in different individuals or at different times in the same individual and depends on many conditions, including the area of injection as well as the injection site blood supply and temperature *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*.

Other factors which may increase the risk of hypoglycemia include changes in meal pattern (e.g., macronutrient content or timing of meals), changes in level of physical activity, or changes to co-administered medication *[see Drug Interactions (7)]*. Patients with renal or hepatic impairment may be at higher risk of hypoglycemia *[see Use in Specific Populations (8.6, 8.7)]*.

Risk Mitigation Strategies for Hypoglycemia

Patients and caregivers must be educated to recognize and manage hypoglycemia. Self-monitoring of blood glucose plays an essential role in the prevention and management of hypoglycemia. In patients at higher risk for hypoglycemia and patients who have reduced symptomatic awareness of hypoglycemia, increased frequency of blood glucose monitoring is recommended.

5.4 Hypoglycemia Due to Medication Errors

Accidental mix-ups between insulin products have been reported. To avoid medication errors between FIASP and other insulins, instruct patients to always check the insulin label before each injection.

5.5 Hypokalemia

All insulin products, including FIASP, can cause a shift in potassium from the extracellular to intracellular space, possibly leading to hypokalemia. Untreated hypokalemia may cause respiratory paralysis, ventricular arrhythmia and death. Monitor potassium levels in patients at risk for hypokalemia if indicated (e.g., patients using potassium-lowering medications, patients taking medications sensitive to potassium concentrations).

5.6 Hypersensitivity and Allergic Reactions

Severe, life-threatening, generalized allergy, including anaphylaxis, can occur with insulin products, including FIASP *[see Adverse Reactions (6.1)]*. If hypersensitivity reactions occur, discontinue FIASP; treat per standard of care and monitor until symptoms and signs resolve. FIASP is contraindicated in patients who have had hypersensitivity reactions to insulin aspart, or one of the excipients in FIASP *[see Contraindications (4)]*.

5.7 Fluid Retention and Heart Failure with Concomitant Use of PPAR-Gamma Agonists

Thiazolidinediones (TZDs), which are peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-gamma agonists, can cause dose-related fluid retention, particularly when used in combination with insulin. Fluid retention may lead to or exacerbate heart failure. Patients treated with insulin, including FIASP, and a PPAR-gamma agonist should be observed for signs and symptoms of heart failure. If heart failure develops, it should be managed according to current standards of care, and discontinuation or dose reduction of the PPAR-gamma agonist must be considered.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are also discussed elsewhere:

- Hypoglycemia *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Hypokalemia *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Hypersensitivity and allergic reactions *[see Warnings and Precautions (5.6)]*

6.1 Clinical Trial Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug, and may not reflect the rates actually observed in clinical practice.

The data in Table 1 reflect the exposure of 763 patients with type 1 diabetes to FIASP in one clinical trial with a mean exposure duration of 25 weeks *[see Clinical Studies (14)]*. The mean age was 44.4 years and the mean duration of diabetes was 19.9 years. 59% were male, 93% were Caucasian, 2% were Black or African American and 7% were Hispanic. The mean BMI was 26.7 kg/m^2 and the mean HbA_{1c} at baseline was 7.6%.

The data in Table 2 reflect the exposure of 341 patients with type 2 diabetes to FIASP in one clinical trial with a mean exposure duration of 24 weeks *[see Clinical Studies (14)]*. The mean age was 59.6 years and the mean duration of diabetes was 13.2 years. 47% were male, 80% were Caucasian, 6% were Black or African American and 8% were Hispanic. The mean BMI was 31.5 kg/m^2 and the mean HbA_{1c} at baseline was 8.0%.

Common adverse reactions, excluding hypoglycemia, were defined as events occurring in ≥5% and occurring at the same rate or greater for FIASP-treated subjects than comparator-treated subjects.

Table 1. Adverse Reactions (%*) in Patients with Type 1 Diabetes

	Mealtime FIASP + Insulin detemir (N=386)	**Postmeal FIASP + Insulin detemir (N=377)**
Nasopharyngitis	20.2	23.9
Upper respiratory tract infection	9.1	7.4
Nausea	4.9	5.0
Diarrhea	5.4	3.2
Back pain	5.2	4.0

*Incidence ≥ 5% and occurring at the same rate or greater with FIASP than comparator

Table 2. Adverse Reactions (%*) in Patients with Type 2 Diabetes

	FIASP + Insulin glargine (N=341)
Urinary tract infection	5.9

*Incidence ≥ 5% and occurring at the same rate or greater with FIASP than comparator

Hypoglycemia

Hypoglycemia is the most commonly observed adverse reaction in patients using insulin, including FIASP *[see Warnings and Precautions (5.3)]*. The rates of reported hypoglycemia depend on the definition of hypoglycemia used, diabetes type, insulin dose, intensity of glucose control, background therapies, and other intrinsic and extrinsic patient factors. For these reasons, comparing rates of hypoglycemia in clinical trials for FIASP with the incidence of hypoglycemia for other products may be misleading and also, may not be representative of hypoglycemia rates that occur in clinical practice.

Incidence rates for severe hypoglycemia in adults with type 1 and type 2 diabetes mellitus treated with FIASP in clinical trials are shown in Table 3 *[see Clinical Studies (14)]*.

Table 3. Proportion (%) of Patients with Type 1 Diabetes and Type 2 Diabetes Experiencing at Least One Episode of Severe Hypoglycemia in Adult Clinical Trials

	Study A (Type 1)		Study B (Type 2)
	Mealtime FIASP + Insulin detemir (N=386)	Postmeal FIASP + Insulin detemir (N=377)	FIASP + Insulin glargine (N=341)
Severe hypoglycemia*	6.7	8.0	3.2

*Severe hypoglycemia: an episode requiring assistance of another person to actively administer carbohydrate, glucagon, or other resuscitative actions

Allergic Reactions

Severe, life-threatening, generalized allergy, including anaphylaxis, generalized skin reactions, angioedema, bronchospasm, hypotension, and shock may occur with any insulin, including FIASP, and may be life threatening *[see Warnings and Precautions (5.6)]*. In the clinical program, generalized hypersensitivity reactions (manifested by generalized skin rash and facial edema) was reported in 0.4% of patients treated with FIASP. Allergic skin manifestations reported with FIASP in 1.7% of patients from the clinical program include eczema, rash, rash pruritic, urticaria and dermatitis.

Lipodystrophy

Administration of insulin, including FIASP, has resulted in lipohypertrophy (enlargement or thickening of tissue) and lipoatrophy (depression in the skin). In the clinical program, lipodystrophy was reported in 0.4% of patients treated with FIASP [*see Dosage and Administration (2.2)*].

Injection Site Reactions
As with other insulin therapy, patients may experience rash, redness, inflammation, bruising or itching at the site of FIASP injection. These reactions usually resolve in a few days to a few weeks, but in some occasions, may require discontinuation of FIASP. In the clinical program, injection site reactions occurred in 1.6% of patients treated with FIASP. In Study A, patients with type 1 diabetes treated with FIASP reported 2.2% injection site reactions.

Weight Gain
Weight gain can occur with insulin therapy, including FIASP, and has been attributed to the anabolic effects of insulin and the decrease in glucosuria. In Study A, patients with type 1 diabetes treated with FIASP gained an average of 0.7 kg and in Study B, patients with type 2 diabetes treated with FIASP gained an average of 2.7 kg.

Peripheral Edema
Insulin, including FIASP, may cause sodium retention and edema, particularly if previous poor metabolic control is improved by intensified insulin therapy. In the clinical program, peripheral edema occurred in 0.8% of patients treated with FIASP.

6.2 Immunogenicity
As with all therapeutic proteins, there is a potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay and may be influenced by several factors such as: assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medication, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to FIASP in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies or to other products may be misleading.

In a 26-week study in adult subjects with type 1 diabetes (Study A *[see Clinical Studies (14)]*), among the 763 subjects who received FIASP, 97.2% were positive for cross-reacting anti-insulin antibodies (AIA) at least once during the study, including 90.3% that were positive at baseline. A total of 24.8% of patients who received FIASP were positive for anti-drug (insulin aspart) antibodies (ADA) at least once during the study, including 17.3% that were positive at baseline.

7 DRUG INTERACTIONS
Table 4 includes clinically significant drug interactions with FIASP.

Table 4. Clinically Significant Drug Interactions with FIASP

Drugs That May Increase the Risk of Hypoglycemia	
Drugs:	Antidiabetic agents, ACE inhibitors, angiotensin II receptor blocking agents, disopyramide, fibrates, fluoxetine, monoamine oxidase inhibitors, pentoxifylline, pramlintide, salicylates, somatostatin analogs (e.g., octreotide), and sulfonamide antibiotics.
Intervention:	Dose reductions and increased frequency of glucose monitoring may be required when FIASP is co-administered with these drugs.
Drugs That May Decrease the Blood Glucose Lowering Effect of FIASP	
Drugs:	Atypical antipsychotics (e.g., olanzapine and clozapine),

	corticosteroids, danazol, diuretics, estrogens, glucagon, isoniazid, niacin, oral contraceptives, phenothiazines, progestogens (e.g., in oral contraceptives), protease inhibitors, somatropin, sympathomimetic agents (e.g., albuterol, epinephrine, terbutaline), and thyroid hormones.
Intervention:	Dose increases and increased frequency of glucose monitoring may be required when FIASP is co-administered with these drugs.
Drugs That May Increase or Decrease the Blood Glucose Lowering Effect of FIASP	
Drugs:	Alcohol, beta-blockers, clonidine, and lithium salts. Pentamidine may cause hypoglycemia, which may sometimes be followed by hyperglycemia.
Intervention:	Dose adjustment and increased frequency of glucose monitoring may be required when FIASP is co-administered with these drugs.
Drugs That May Blunt Signs and Symptoms of Hypoglycemia	
Drugs:	Beta-blockers, clonidine, guanethidine, and reserpine.
Intervention:	Increased frequency of glucose monitoring may be required when FIASP is co-administered with these drugs.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

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 HbA_{1c} >7% and has been reported to be as high as 20-25% in women with a HbA_{1c} >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, stillbirth and delivery complications. Poorly controlled diabetes increases the fetal risk for major birth defects, still birth, 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 secondary to maternal hypoglycemia.

8.2 Lactation

Risk Summary

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.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of FIASP in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

In the three controlled clinical studies, 192 of 1219 (16%) FIASP treated patients with type 1 or type 2 diabetes were ≥ 65 years of age and 24 of 1219 (2%) were ≥ 75 years of age. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these elderly patients and younger adult patients.

Nevertheless, caution should be exercised when FIASP is administered to geriatric patients. In elderly patients with diabetes, the initial dosing, dose increments, and maintenance dosage should be conservative to avoid hypoglycemia *[see Warnings and Precautions (5.3), Adverse Reactions (6.1) and Clinical Studies (14)]*.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic study to assess the effect of age on the onset of FIASP action has been performed *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.6 Renal Impairment

Patients with renal impairment may be at increased risk of hypoglycemia and may require more frequent FIASP dose adjustment and more frequent blood glucose monitoring *[see Warnings and Precautions (5.3) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.7 Hepatic Impairment

Patients with hepatic impairment may be at increased risk of hypoglycemia and may require more frequent FIASP dose adjustment and more frequent blood glucose monitoring *[see Warnings and Precautions (5.3) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

10 OVERDOSAGE

Excess insulin administration may cause hypoglycemia and hypokalemia *[see Warnings and Precautions (5.3, 5.5)]*. Mild episodes of hypoglycemia usually can be treated with oral glucose. Adjustments in drug dosage, meal patterns, or exercise, may be needed. More severe episodes with coma, seizure or neurologic impairment may be treated with intramuscular/subcutaneous glucagon or concentrated intravenous glucose. Sustained carbohydrate intake and observation may be necessary because hypoglycemia may recur after apparent clinical recovery. Hypokalemia must be corrected appropriately.

11 DESCRIPTION

FIASP (insulin aspart injection) is a rapid-acting insulin analog for subcutaneous or intravenous administration used to lower blood glucose. Insulin aspart is homologous with regular human insulin with the exception of a single substitution of the amino acid proline by aspartic acid in position B28, and is produced by recombinant DNA technology utilizing *Saccharomyces cerevisiae*. Insulin aspart has the empirical formula $C_{256}H_{381}N_{65}0_{79}S_6$ and a molecular weight of 5825.8 daltons.

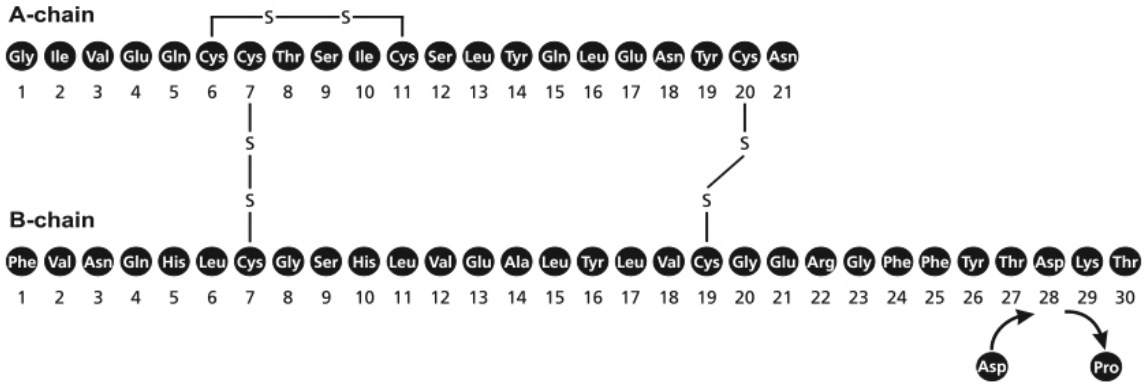


Figure 1. Structural Formula of Insulin Aspart

FIASP is an aqueous, sterile, clear and colorless solution that contains insulin aspart 100 units/mL, glycerol, phenol, metacresol, zinc, disodium phosphate dihydrate, arginine hydrochloride, niacinamide (vitamin B_3), and water for injections. FIASP has a pH of 7.1. Hydrochloric acid and/or sodium hydroxide may be added to adjust pH.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

The primary activity of FIASP is the regulation of glucose metabolism. Insulins, including insulin aspart, the active ingredient in FIASP, exert their specific action through binding to insulin receptors. Receptor-bound insulin lowers blood glucose by facilitating cellular uptake of glucose into skeletal muscle and adipose tissue and by inhibiting the output of glucose from the liver. Insulin inhibits lipolysis in the adipocyte, inhibits proteolysis, and enhances protein synthesis.

12.2 Pharmacodynamics

The time course of insulin action (i.e., glucose lowering) may vary considerably in different individuals or within the same individual. The average pharmacodynamic profile [i.e., glucose lowering effect measured as glucose infusion rate (GIR) in a euglycemic clamp study] for subcutaneous administration of 0.1, 0.2, and 0.4 unit/kg of FIASP in 46 patients with Type 1 diabetes is shown in Figure 2 and key characteristics of the timing of the effect are described in Table 5 below.

Table 5. Timing of insulin effect (i.e., mean pharmacodynamic effect) after subcutaneous administration of 0.1, 0.2 and 0.4 unit/kg of FIASP in patients (N=46) with Type 1 Diabetes and corresponding to the data shown in Figure 2

Parameter for Insulin Effect	FIASP 0.1 unit/kg	FIASP 0.2 unit/kg	FIASP 0.4 unit/kg
Time to first measurable effect	~20 minutes	~17 minutes	~16 minutes
Time to peak effect	~91 minutes	~122 minutes	~133 minutes
Time for effect to return to baseline	~5 hours	~6 hours	~7 hours

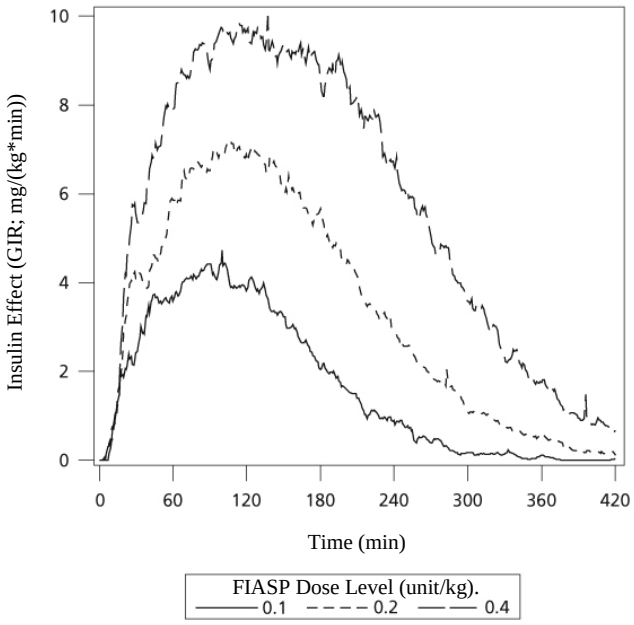


Figure 2. Mean insulin effect (i.e., mean pharmacodynamic effect) over time after subcutaneous administration of 0.1, 0.2 and 0.4 unit/kg of FIASP in patients (N=46) with Type 1 diabetes

On average, the pharmacodynamic effects of FIASP, measured as area under the glucose infusion rate-time curve (AUC_{GIR}), was 697 mg/kg, 1406 mg/kg, and 2427 mg/kg following administration of 0.1, 0.2, and 0.4 unit/kg of FIASP.

The day-to-day variability in glucose-lowering-effect of FIASP within patients was ~18% for total glucose lowering ($AUC_{GIR, 0\text{-}12h}$) and ~19% for maximum glucose lowering effect (GIR_{max}).

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

Pharmacokinetic results from a euglycemic clamp study in adult patients with type 1 diabetes (N=51) showed that insulin aspart appeared in the circulation ~2.5 minutes after administration of FIASP (Figure 3). Time to maximum insulin concentrations was achieved ~63 minutes after administration of FIASP.

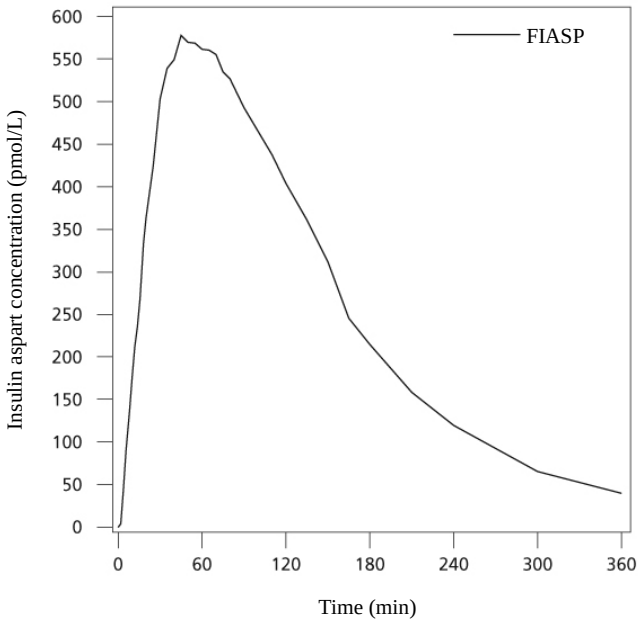


Figure 3. Mean Insulin Aspart Serum Concentration Profile in Adult Subjects with Type 1 Diabetes (N=51) following a single 0.2 unit/kg dose (subcutaneous) of FIASP

Total insulin exposure and maximum insulin concentration increase proportionally with increasing subcutaneous dose of FIASP within the therapeutic dose range.

Distribution
Insulin aspart has a low binding affinity to plasma proteins (<10%), similar to that seen with regular human insulin.

Elimination
The apparent terminal half-life after subcutaneous administration of FIASP is about 1.1 hours.

Specific Populations
Age (18 to ≥65 years), gender, BMI, and race did not meaningfully affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of FIASP.

Pregnant Women
The effect of pregnancy on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of FIASP has not been studied *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Patients with Renal and Hepatic Impairment
Based on studies conducted with insulin aspart, renal and hepatic impairment is not known to impact the pharmacokinetics of insulin aspart.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

In 52-week studies, Sprague-Dawley rats were dosed subcutaneously with insulin aspart at 10, 50, and 200 units/kg/day (approximately 2, 8, and 32 times the human subcutaneous dose of 1.0

units/kg/day, based on units/body surface area, respectively). At a dose of 200 units/kg/day, insulin aspart increased the incidence of mammary gland tumors in females when compared to untreated controls. The incidence of mammary tumors for insulin aspart was not significantly different than for regular human insulin. The relevance of these findings to humans is not known.

Insulin aspart was not genotoxic in the following tests: Ames test, mouse lymphoma cell forward gene mutation test, human peripheral blood lymphocyte chromosome aberration test, *in vivo* micronucleus test in mice, and in *ex vivo* UDS test in rat liver hepatocytes.

In fertility studies in male and female rats, at subcutaneous doses up to 200 units/kg/day (approximately 32 times the human subcutaneous dose, based on units/body surface area), no direct adverse effects on male and female fertility, or general reproductive performance of animals was observed.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Overview of Clinical Studies

The efficacy of FIASP was evaluated in 3 randomized, active-controlled trials of 18 to 26 weeks duration. In total 1224 adult subjects were randomized to FIASP (N=763 with type 1 diabetes; N=461 with type 2 diabetes). In adult patients with type 1 diabetes, mealtime FIASP and postmeal FIASP led to non-inferior glycemic control compared to mealtime NovoLog, both in combination with insulin detemir. In adult patients with type 2 diabetes, mealtime FIASP provided non-inferior glycemic control compared to mealtime NovoLog, both in combination with metformin. In addition, mealtime FIASP in a basal-bolus regimen with metformin also provided statistically significant improvement in the overall glycemic control compared to basal insulin therapy alone with metformin in adult patients with type 2 diabetes.

14.2 Type 1 Diabetes - Adults

Study A (NCT01831765): FIASP added to insulin detemir in patients with Type 1 DM inadequately controlled at baseline.

The efficacy of FIASP was evaluated in a 26-week, randomized, active controlled, treat-to-target, multicenter trial in 1143 adult patients with type 1 diabetes inadequately controlled at baseline. Patients were randomized to either blinded mealtime FIASP (N=381), blinded mealtime NovoLog (N=380), or open-label postmeal FIASP (N=382), all in combination with once or twice daily insulin detemir. At randomization, patients were switched to FIASP on a unit to unit basis. Mealtime FIASP or NovoLog was injected 0-2 minutes before the meal, and postmeal FIASP was injected 20 minutes after the start of the meal.

The mean age of the randomized subjects was 44.4 years and mean duration of diabetes was 19.9 years. 59% were male, 93% were White, 2% were Black or African American, and 7% were Hispanic. The mean BMI was 26.7 kg/m^2.

After 26 weeks of treatment, treatment difference in HbA_{1c} reduction from baseline between mealtime FIASP compared to mealtime NovoLog, and the treatment difference between postmeal FIASP compared to mealtime NovoLog met the pre-specified non-inferiority margin

(0.4%). See Table 6. Insulin doses were similar among study arms at baseline and at the end of the trial.

Table 6. Results from Study A: 26-Week Trial of Mealtime FIASP and Postmeal FIASP compared to Mealtime NovoLog Used in Combination with Insulin Detemir in Adults with Type 1 Diabetes

	Mealtime FIASP + insulin detemir	**Postmeal FIASP + insulin detemir**	**Mealtime NovoLog + insulin detemir**
Number of subjects randomized (N)	**381**	**382**	**380**
HbA_{1c} (%)			
Baseline (mean)	7.6	7.6	7.6
Adjusted mean change from baseline	-0.32	-0.13	-0.17
Estimated treatment difference vs. mealtime NovoLog [95% CI]*	-0.15 [-0.23;-0.07]		
Estimated treatment difference vs. mealtime NovoLog [95% CI]*		0.04 [-0.04;0.12]	

Baseline is based on the mean of the observed last available values prior to randomization.
*Tested for non-inferiority
7.6% of subjects on the Mealtime FIASP arm, 7.6% of subjects on the Postmeal FIASP arm, and 5.3% of subjects on the Mealtime NovoLog arm were missing the final HbA_{1c} assessment.

14.3 Type 2 Diabetes - Adults

Study B (NCT01819129): FIASP added to basal insulin and oral antidiabetics in patients with Type 2 DM inadequately controlled at baseline on basal insulin and oral antidiabetics

The efficacy of FIASP was evaluated in a 26-week randomized, double-blind, active controlled, treat-to-target, multicenter, multinational, parallel group trial in 689 adult patients with type 2 diabetes who were inadequately controlled at baseline on basal insulin and oral antidiabetic therapy and had been on these therapies for at least 6 months. Patients were randomized to either mealtime FIASP or to mealtime NovoLog, both in combination with insulin glargine and metformin in a basal-bolus regimen. Mealtime FIASP or mealtime NovoLog was injected 0-2 minutes before the meal.

The mean age of the randomized subjects was 59.5 years and the mean duration of diabetes was 12.7 years. 49% were male, 81% were White, 6% were Black or African American, and 6% were Hispanic. The mean BMI was 31.2 kg/m^2.

After 26 weeks of treatment, the treatment difference in HbA_{1c} reduction from baseline between mealtime FIASP and mealtime NovoLog, both in combination with insulin glargine and metformin, met the pre-specified non-inferiority margin (0.4%). See Table 7. Insulin doses were similar among study arms at the end of the trial.

Table 7. Results from Study B: 26-Week Trial of Mealtime FIASP Compared to Mealtime NovoLog, Both used in Combination with Insulin Glargine and Metformin, in Adults with Type 2 Diabetes

	Mealtime FIASP +insulin glargine +metformin	**Mealtime NovoLog +insulin glargine +metformin**
Number of subjects randomized (N)	**345**	**344**
HbA_{1c} (%)		
Baseline	8.0	7.9
Adjusted change from baseline	-1.38	-1.36
Estimated treatment difference vs. NovoLog [95%CI]*	-0.02 [-0.15;0.10]	

Baseline is based on the mean of the observed last available values prior to randomization.
*Tested for non-inferiority
11.9% of subjects on the Mealtime FIASP arm and 10.2% of subjects on the Mealtime NovoLog arm were missing the final HbA_{1c} assessment.

Study C (NCT01850615): FIASP added to basal insulin and metformin in patients with Type 2 DM inadequately controlled at baseline on basal insulin and metformin

The efficacy of FIASP was evaluated in an 18-week randomized, open-label, parallel group trial in 236 adult patients with type 2 diabetes who were inadequately controlled on basal insulin and metformin therapy, either with or without other oral antidiabetic therapy, for at least 3 months. Patients were randomized to either mealtime FIASP in addition to basal insulin and metformin or to continuing basal insulin and metformin therapy without FIASP. The basal insulins used in both treatment arms were insulin glargine, insulin detemir or NPH. All patients were also required to be on ≥1000 mg metformin treatment at baseline.

The mean age of the trial population was 57.4 years and the mean duration of diabetes was 11.3 years. 48% were male, 70% were White, 4% were Black or African American, and 37% were Hispanic. The mean BMI was 30.8 kg/m^2.

After 18 weeks of treatment, addition of FIASP to basal insulin and metformin statistically significantly reduced HbA_{1c} compared to continuing basal insulin and metformin therapy without addition of FIASP (Table 8).

Table 8. Results from Study C: 18-Week Trial of Mealtime FIASP in Adults with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled at Baseline on Basal Insulin and Metformin

	FIASP + basal insulin + metformin	**Basal insulin + metformin**
Number of subjects randomized (N)	**116**	**120**
HbA_{1c} (%)		
Baseline	7.9	7.9
Adjusted change from baseline	-1.16	-0.22
Estimated treatment difference vs. basal insulin+metformin [95%CI]	-0.94 [-1.17; -0.72]*	
Proportion of patients Achieving HbA_{1c} < 7% at Trial End	60.3%	18.3%

Baseline is based on the mean of the observed last available values prior to randomization.
*$p<0.0001$, 1-sided p-value evaluated at 2.5% level for superiority.
6.0% of subjects on the mealtime FIASP arm and 3.3% of subjects on the placebo arm were missing the final HbA_{1c} assessment.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

FIASP (insulin aspart injection) 100 units of insulin aspart per mL (U-100) is available as a clear and colorless solution in:

10 mL multiple-dose vials	NDC 0169-3201-11
3 mL single-patient use FIASP FlexTouch pen	NDC 0169-3204-15

The FIASP FlexTouch pen dials in 1 unit increments.

16.2 Recommended Storage

Unused FIASP vials should be stored between 2° to 8°C (36° to 46°F) in a refrigerator, but not in or near a freezing compartment. FIASP should not be exposed to excessive heat or light and must never be frozen. **Do not freeze FIASP and do not use FIASP if it has been frozen.** FIASP should not be drawn into a syringe and stored for later use. Only use the product if it has a clear and almost colorless appearance.

Keep the cap on the pen in order to protect from light. Keep unused vials and FIASP FlexTouch in the carton so they will stay clean and protected from light.

Always remove the needle after each injection and store FIASP FlexTouch without a needle attached. This prevents contamination and/or infection, or leakage of insulin, and will ensure accurate dosing. Always use a new needle for each injection to prevent contamination.

The storage conditions for vials and FIASP FlexTouch pens are summarized in Table 9:

Table 9. Storage Conditions for Vialand FIASP FlexTouch

FIASP presentation	**Not in-use (unopened)**		**In-use (opened)**	
	Room Temperature (below 30°C)	Refrigerated (2°C to 8°C)	Room Temperature (below 30°C)	Refrigerated (2°C to 8°C)
10 mL vial	28 days	Until expiration date	28 days	28 days
3 mL FIASP FlexTouch	28 days	Until expiration date	28 days	28 days

Storage of FIASP in Intravenous Infusion Fluids:
Infusion bags prepared as indicated under *Dosage and Administration (2.2)* are stable at room temperature for 24 hours.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-Approved Patient Labeling (Patient Information and Instructions for Use).

Never Share a FIASP FlexTouch Pen Device Between Patients
Advise patients that they should never share a FIASP FlexTouch pen device with another person, even if the needle is changed, because doing so carries a risk for transmission of blood-borne pathogens. Advise patients using FIASP vials not to share needles or syringes with another person. Sharing poses a risk for transmission of blood-borne pathogens *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Hypoglycemia
Inform patients that hypoglycemia is the most common adverse reaction with insulin. Instruct patients on self-management procedures including glucose monitoring, proper injection technique, and management of hypoglycemia and hyperglycemia, especially at initiation of FIASP therapy. Instruct patients on handling of special situations such as intercurrent conditions (illness, stress, or emotional disturbances), an inadequate or skipped insulin dose, inadvertent administration of an increased insulin dose, inadequate food intake, and skipped meals. Instruct patients on the management of hypoglycemia *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Inform patients that their ability to concentrate and react may be impaired as a result of hypoglycemia. Advise patients who have frequent hypoglycemia or reduced or absent warning signs of hypoglycemia to use caution when driving or operating machinery.

Hypersensitivity Reactions
Advise patients that hypersensitivity reactions have occurred with FIASP. Inform patients on the symptoms of hypersensitivity reactions *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

Hypoglycemia due to Medication Errors
Instruct patients to always check the insulin label before each injection to avoid mix-ups between insulin products.

Women of Reproductive Potential
Advise patients to inform their health care professional if they are pregnant or are contemplating pregnancy.

Administration

FIASP must only be used if the solution is clear and colorless with no particles visible. Patients must be advised that FIASP must NOT be diluted or mixed with any other insulin or solution *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

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.

Date of Issue: 09/2018
Version: 2

Novo Nordisk®, FIASP®, NovoLog®, FlexTouch®, NovoFine®, and NovoTwist® are registered trademarks of Novo Nordisk A/S.

PATENT Information: http://novonordisk-us.com/patients/products/product-patents.html

© 2017 Novo Nordisk A/S
Manufactured by:
Novo Nordisk A/S
DK-2880 Bagsvaerd, Denmark

For information about FIASP contact:
Novo Nordisk Inc.
800 Scudders Mill Road
Plainsboro, New Jersey 08536
1-800-727-6500
www.novonordisk-us.com

Patient Information
FIASP® (fee' asp)
(insulin aspart injection)
for subcutaneous or intravenous use

Do not share your FIASP with other people, even if the needle has been changed. You may give other people a serious infection, or get a serious infection from them.

What is FIASP?

- FIASP is a man-made insulin that is used to control high blood sugar in adults with diabetes mellitus.
- It is not known if FIASP is safe and effective in children.

Who should not take FIASP?

Do not take FIASP if you:

- are having an episode of low blood sugar (hypoglycemia).
- have an allergy to insulin aspart or any of the ingredients in FIASP.

Before taking FIASP, tell your healthcare provider about all your medical conditions including, if you:

- have kidney problems.
- have liver problems.
- are pregnant or plan to become pregnant. Talk with your healthcare provider about the best way to control your blood sugar if you plan to become pregnant or while you are pregnant.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if FIASP passes into your breast milk. Talk with your healthcare provider about the best way to feed your baby while using FIASP.
- are taking new prescription or over-the-counter medicines, vitamins, or herbal supplements.

Before you start taking FIASP, talk to your healthcare provider about low blood sugar and how to manage it.

How should I take FIASP?

- **Read the Instructions for Use** that come with your FIASP.
- Take FIASP exactly as your healthcare provider tells you to.
- **FIASP starts acting fast.** You should take your dose of FIASP at the beginning of the meal or within 20 minutes after starting a meal.
- Know the type and strength of insulin you take. **Do not** change the type of insulin you take unless your healthcare provider tells you to. The amount of insulin and the best time for you to take your insulin may need to change if you take different types of insulin.
- If you miss a dose of FIASP, monitor your blood sugar levels to decide if an insulin dose is needed. Continue with your regular dosing schedule at the next meal.
- **Check your blood sugar levels.** Ask your healthcare provider what your blood sugars should be and when you should check your blood sugar levels.
- **Do not reuse or share needles with other people. You may give other people a serious infection or get a serious infection from them.**

What should I avoid while taking FIASP?

While taking FIASP do not:

- Drive or operate heavy machinery until you know how FIASP affects you.
- Drink alcohol or use prescription or over-the-counter medicines that contain alcohol.

What are the possible side effects of FIASP?

FIASP may cause serious side effects that can lead to death, including:

- **low blood sugar (hypoglycemia).** Signs and symptoms that may indicate low blood sugar include:
  - dizziness or light-headedness
  - sweating
  - confusion
  - headache
  - blurred vision
  - slurred speech
  - shakiness
  - fast heart beat
  - anxiety, irritability, or mood changes
  - hunger

Your insulin dose may need to change because of:

- change in level of physical activity or exercise
- weight gain or loss
- increased stress
- illness
- change in diet

- **low potassium in your blood (hypokalemia).**
- **serious allergic reactions (whole body reactions).** Get emergency medical help right away, if you have any of these signs or symptoms of a severe allergic reaction:
  - a rash over your whole body, trouble breathing, a fast heartbeat, swelling of your face, tongue or throat, sweating, extreme drowsiness, dizziness, confusion.
- **heart failure.** Taking certain diabetes pills called TZDs (thiazolidinediones) with FIASP may cause heart failure in some people. This can happen even if you have never had heart failure or heart problems before. If you already have heart failure it may get worse while you take TZDs with FIASP. Your healthcare provider

should monitor you closely while you are taking TZDs with FIASP. Tell your healthcare provider if you have any new or worse symptoms of heart failure including:

- Shortness of breath, swelling of your ankles or feet, sudden weight gain.

Treatment with TZDs and FIASP may need to be adjusted or stopped by your healthcare provider if you have new or worse heart failure.

Common side effects of FIASP may include:

- skin problems such as eczema, rash, itching, redness and swelling of your skin (dermatitis)
- reactions at the injection site such as itching, rash
- skin thickening or pits at the injection site (lipodystrophy)
- weight gain

These are not all the possible side effects of FIASP. Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

General information about the safe and effective use of FIASP.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about FIASP that is written for health professionals. Do not use FIASP for a condition for which it was not prescribed. Do not give FIASP to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them.

What are the ingredients in FIASP?

Active Ingredient: insulin aspart

Inactive Ingredients: glycerol, phenol, metacresol, zinc, disodium phosphate dihydrate, arginine hydrochloride, niacinamide and water for injections

Manufactured by:
Novo Nordisk A/S
DK-2880 Bagsvaerd, Denmark
For more information, go to www.novonordisk-us.com or call 1-800-727-6500.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: 09/2017

Instructions for Use

FIASP (fee' asp)

(insulin aspart injection)

10 mL vial (100 units/mL, U-100)

Read this Instructions for Use before you start taking FIASP and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking to your healthcare provider about your medical condition or your treatment. The vial is not recommended for use by the blind or visually impaired without the assistance of a person trained in the proper use of the product and insulin syringe.

Do not reuse or share syringes or needles with other people. You may give other people a serious infection or get a serious infection from them.

Supplies you will need to give your FIASP injection:

- a 10 mL FIASP vial
- a U-100 insulin syringe and needle
- 2 alcohol swabs
- 1 sharps container for throwing away used needles and syringes. See "Disposing of your used needles and syringes" at the end of these instructions.

Preparing your FIASP dose:

- **Do not** roll or shake the FIASP vial. Shaking the FIASP vial right before the dose is drawn into the syringe may cause bubbles or foam. This can cause you to draw up the wrong dose of insulin.
- The tamper-resistant cap should not be loose or damaged before the first use. **Do not** use if the tamper-resistant cap is loose or damaged before using FIASP for the first time.
- Wash your hands with soap and water.
- **Before you start to prepare your injection, check the FIASP label to make sure that you are taking the right type of insulin. This is especially important if you use more than 1 type of insulin.**
- Check that the FIASP vial is not cracked or damaged. **Do not** use if the FIASP vial is cracked or damaged.
- FIASP should look clear and colorless. **Do not** use FIASP if it is thick, cloudy, or is colored.
- **Do not** use FIASP past the expiration date printed on the label.

Step 1: Pull off the tamper-resistant cap (See Figure A). **Step 2:** Wipe the rubber stopper with an alcohol swab (See Figure B).	 (Figure A Figure B)
Step 3: Hold the syringe with the needle pointing up. Pull down on the plunger until the tip of the plunger reaches the line for the number of units for your prescribed dose (See Figure C).	 (Figure C)
Step 4: Push the needle through the rubber stopper of the FIASP vial (See Figure D).	 (Figure D)
Step 5: Push the plunger all the way in. This puts air into the FIASP vial (See Figure E).	 (Figure E)
Step 6: Turn the FIASP vial and syringe upside down and slowly pull the plunger down until the tip of the plunger is a few units past the line for your dose (See Figure F). If there are air bubbles, tap the syringe gently a few times to let any air bubbles rise to the top (See Figure G).	 (Figure F) (Figure G)
Step 7: Slowly push the plunger up until the tip of the plunger reaches the line for your prescribed FIASP dose (See Figure H).	 (Figure H)
Step 8: Check the syringe to make sure you have the right dose of FIASP.	

Step 9: Pull the syringe out of the rubber stopper on the vial (See Figure I).	(Figure I)

Giving your FIASP injection:

- Inject your FIASP exactly as your healthcare provider has shown you. Your healthcare provider should tell you if you need to pinch the skin before injecting.
- You should take your dose of FIASP at the start of a meal or within 20 minutes after starting a meal.
- FIASP can be injected under the skin (subcutaneously) of your stomach area, upper legs, or upper arms. **Do not** inject FIASP into your muscle.
- Change (rotate) your injection site for each injection. **Do not** use the same injection site for each injection.
- **Do not** dilute or mix FIASP with any other type of insulin products or solutions.

Step 10: Choose your injection site and wipe the skin with an alcohol swab (See Figure J). Let the injection site dry before you inject your dose.	(Figure J)
Step 11: Insert the needle into your skin. Push down on the plunger to inject your dose (See Figure K). Make sure you have injected all the insulin in the syringe.	(Figure K)
Step 12: Pull the needle out of your skin. After your injection you may see a drop of FIASP at the needle tip. This is normal and does not affect the dose you just received (See Figure L). • If you see blood after you take the needle out of your skin, press the injection site lightly with a piece of gauze or an alcohol swab. **Do not** rub the area.	(Figure L)

After your injection:

- **Do not** recap the needle. Recapping the needle can lead to needle stick injury.

Disposing of your used needles and syringes:

Put your used insulin needles and syringes in a FDA-cleared sharps disposal container right away after use. Do not throw away (dispose of) loose needles and syringes in your household trash.

If you do not have a FDA-cleared sharps disposal container, you may use a household container that is:

- made of a heavy-duty plastic;
- can be closed with a tight-fitting, puncture-resistant lid, without sharps being able to come out;
- upright and stable during use;
- leak-resistant, and
- properly labeled to warn of hazardous waste inside the container.

- When your sharps disposal container is almost full, you will need to follow your community guidelines for the right way to dispose of your sharps disposal container. There may be state or local laws about how you should throw away used needles and syringes. Do not reuse or share needles or syringes with another person. For more information about safe sharps disposal, and for specific information about sharps disposal in the state that you live in, go to the FDA's website at: http://www.fda.gov/safesharpsdisposal**.**
- Do not dispose of your used sharps disposal container in your household trash unless your community guidelines permit this. Do not recycle your used sharps disposal container.

How should I store FIASP?

- **Do not** freeze FIASP. **Do not** use FIASP if it has been frozen.
- Keep FIASP away from excessive heat or light.
- Store unopened FIASP vials in the refrigerator at 36˚F to 46˚F (2˚C to 8˚C) or at room temperature below 86˚F (30˚C).
- Store opened FIASP vials in the refrigerator at 36˚F to 46˚F (2˚C to 8˚C) or at room temperature below 86˚F (30˚C).
- Unopened FIASP vials may be used until the expiration date printed on the label, if they are kept in the refrigerator.
- If FIASP vials are stored at room temperature prior to first use, they should be used or thrown away within 28 days.
- Opened FIASP vials should be thrown away after 28 days, even if they still have insulin left in them.

General information about the safe and effective use of FIASP

- Always use a new syringe and needle for each injection to help ensure sterility and prevent blocked needles.
- **Do not** reuse or share syringes or needles with other people. You may give other people a serious infection or get a serious infection from them.
- Keep FIASP vials, syringes, and needles out of the reach of children.

This Instructions for Use has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Manufactured by:
Novo Nordisk A/S
DK-2880 Bagsvaerd, Denmark

FIASP® is a registered trademark of Novo Nordisk A/S.

PATENT Information: http://novonordisk-us.com/patients/products/product-patents.html

© 2017 Novo Nordisk

For information about FIASP® contact:
Novo Nordisk Inc.
800 Scudders Mill Road
Plainsboro, New Jersey 08536
1-800-727-6500
www.novonordisk-us.com

Revised: 09/2017

Instructions for Use

FIASP® (fee' asp) FlexTouch® Pen

(insulin aspart injection)

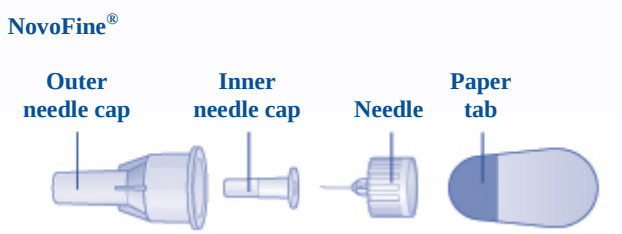
- **Do not** share your FIASP FlexTouch Pen with other people, even if the needle is changed. You may give other people a serious infection, or get a serious infection from them.
- **FIASP FlexTouch Pen ("Pen") is a prefilled disposable pen** containing 300 units of U-100 FIASP (insulin aspart injection). You can inject from 1 to 80 units in a single injection. The units can be increased by 1 unit at a time.
- People who are blind or have vision problems should not use the Pen without help from a person trained to use the Pen.
- **Do not** use a syringe to remove FIASP from the FlexTouch Pen.

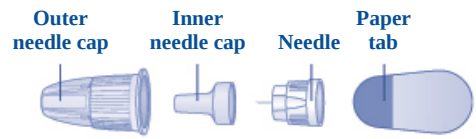
Supplies you will need to give your FIASP injection:

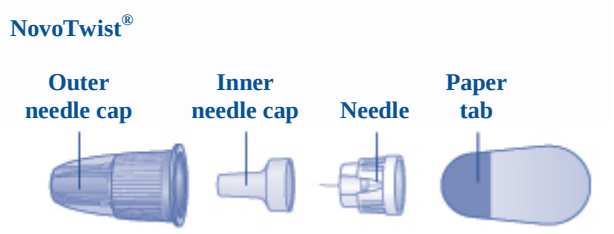
- FIASP FlexTouch Pen
- a new NovoFine, NovoFine Plus or NovoTwist needle
- alcohol swab
- a sharps container for throwing away used Pens and needles. **See "After your injection" at the end of these instructions.**

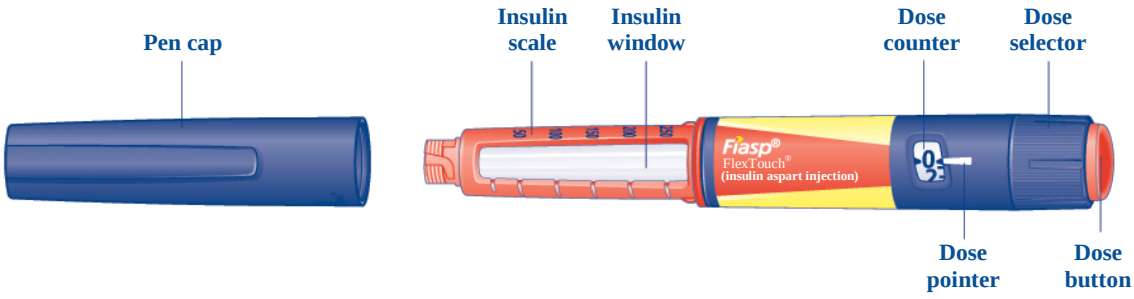
Preparing your FIASP FlexTouch Pen:

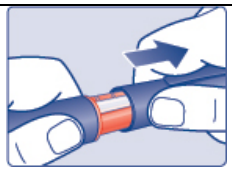
- Wash your hands with soap and water.
- Before you start to prepare your injection, check the FIASP FlexTouch Pen label to make sure you are taking the right type of insulin. This is especially important if you take more than 1 type of insulin.
- FIASP should look clear and colorless. **Do not** use FIASP if it is thick, cloudy, or is colored.
- **Do not** use FIASP past the expiration date printed on the label or 28 days after you start using the Pen.
- **Always** use a new needle for each injection to help ensure sterility and prevent blocked needles. **Do not** reuse or share needles with another person. You may give other people a serious infection, or get a serious infection from them.

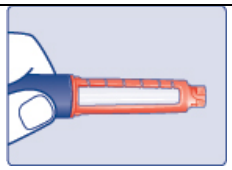
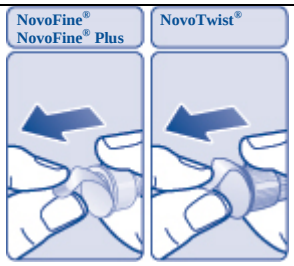
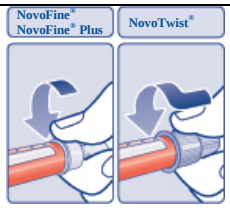
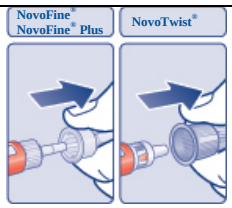
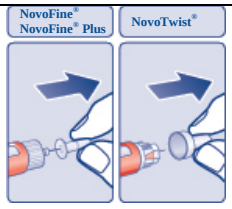




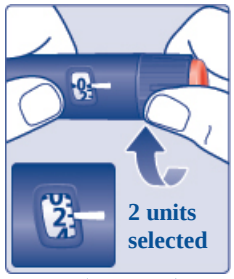
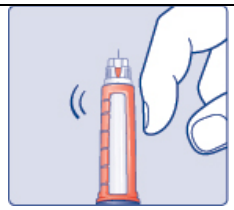
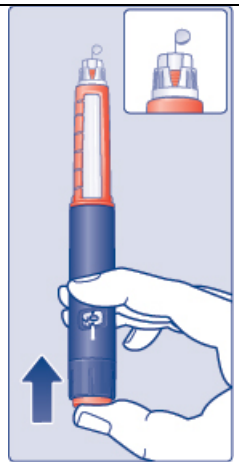




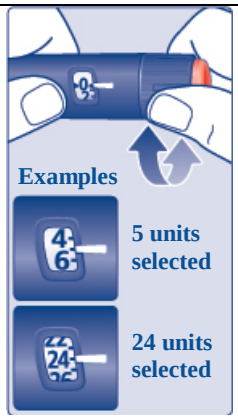
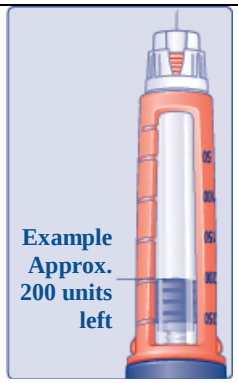
Step 1: • Pull Pen cap straight off (See Figure B).	 (Figure B)

Step 2: • **Check the liquid in the Pen** (See Figure C). FIASP should look clear and colorless. **Do not** use it if it looks cloudy or colored.	 (Figure C)
Step 3: • **Select a new needle.** • Pull off the paper tab from the outer needle cap (See Figure D).	 (Figure D)
Step 4: • Push the capped needle straight onto the Pen and twist the needle on until it is tight (See Figure E).	 (Figure E)
Step 5: • Pull off the outer needle cap. **Do not** throw it away (See Figure F).	 (Figure F)
Step 6: • Pull off the inner needle cap and throw it away (See Figure G).	 (Figure G)

Priming your FIASP FlexTouch Pen:

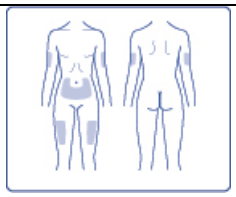
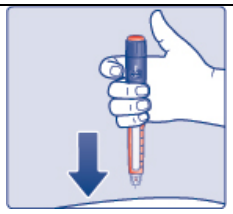
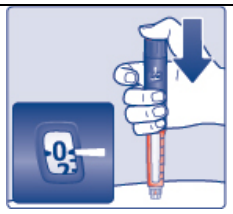
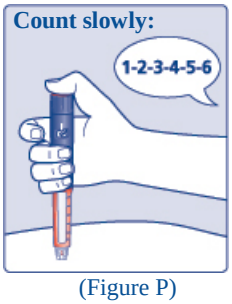
Step 7: • Turn the dose selector to **select 2 units** (See Figure H).	 (Figure H)
Step 8: • Hold the Pen with the needle pointing up. Tap the top of the Pen gently a few times to let any air bubbles rise to the top (See Figure I).	 (Figure I)
Step 9: • **Hold the Pen with the needle pointing up.** Press and hold in the dose button until the dose counter shows “0”. The “0” must line up with the dose pointer. • A drop of insulin should be seen at the needle tip (See Figure J). o If you **do not** see a drop of insulin, repeat steps 7 to 9, no more than 6 times. o If you **still do not** see a drop of insulin, change the needle and repeat steps 7 to 9.	 (Figure J)

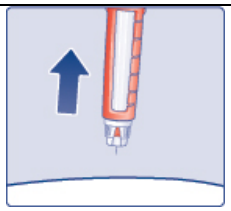
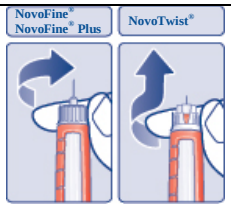
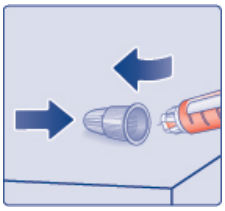
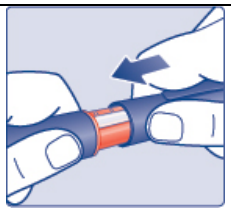
Selecting your dose:

Step 10: **Check to make sure the dose selector is set at 0.** • **Turn the dose selector to select the number of units you need to inject.** The dose pointer should line up with your dose (See Figure K). o If you select the wrong dose, you can turn the dose selector forwards or backwards to the correct dose. o The **even** numbers are printed on the dial. o The **odd** numbers are shown as lines.	 (Figure K)
• The FIASP FlexTouch Pen insulin scale will show you how much insulin is left in your Pen (See Figure L).	 (Figure L)
• **To see how much insulin is left in your FIASP FlexTouch Pen:** o Turn the dose selector until it stops. The dose counter will line up with the number of units of insulin that is left in your Pen. If the dose counter shows 80, there are **at least 80** units left in your Pen. o If the dose counter shows **less than 80,** the number shown in the dose counter is the number of units left in your Pen.	

Giving your injection:

- Inject your FIASP exactly as your healthcare provider has shown you. Your healthcare provider should tell you if you need to pinch the skin before injecting.
- You should take your dose of FIASP at the start of a meal or within 20 minutes after starting a meal.
- FIASP can be injected under the skin (subcutaneously) of your stomach area (abdomen), upper legs (thighs) or upper arms. **Do not** inject FIASP into your muscle.
- Change (rotate) your injection sites within the area you choose for each dose. **Do not** use the same injection site for each injection.

Step 11: • Choose your injection site and wipe the skin with an alcohol swab. Let the injection site dry before you inject your dose (See Figure M).	 (Figure M)
Step 12: • **Insert the needle into your skin** (See Figure N). o **Make sure you can see the dose counter. Do not** cover it with your fingers; this can stop your injection.	 (Figure N)
Step 13: • **Press and hold down the dose button until the dose counter shows "0"** (See Figure O). o The "0" must line up with the dose pointer. You may then hear or feel a click. • **Keep the needle in your skin after** the dose counter has returned to "0" and **slowly count to 6** (See Figure P). o **When the dose counter returns to "0", you will not get your full dose until 6 seconds later.** o **If the needle is removed before you count to 6, you may see a stream of insulin coming from the needle tip.**	 (Figure O)  (Figure P)

o **If you see a stream of insulin coming from the needle tip you will not get your full dose. If this happens you should check your blood sugar levels more often because you may need more insulin.**	
Step 14: • **Pull the needle out of your skin** (See Figure Q). o If you see blood after you take the needle out of your skin, press the injection site lightly with a piece of gauze or an alcohol swab. **Do not** rub the area.	 (Figure Q)
Step 15: • **Carefully remove the needle from the Pen and throw it away** (See Figure R). o **Do not** recap the needle. Recapping the needle can lead to needle stick injury. • If you **do not** have a sharps container, carefully slip the needle into the outer needle cap (See Figure S). Safely remove the needle and throw it away as soon as you can. o **Do not** store the Pen with the needle attached. Storing without the needle attached helps prevent leaking, blocking of the needle, and air from entering the Pen.	 (Figure R)  (Figure S)
Step 16: • Replace the Pen cap by pushing it straight on (See Figure T).	 (Figure T)

After your injection:

- Put your used FIASP FlexTouch Pen and needles in a FDA-cleared sharps disposal container right away after use. Do not throw away (dispose of) loose needles and Pens in your household trash.
- If you do not have a FDA-cleared sharps disposal container, you may use a household container that is:
  - made of a heavy-duty plastic
  - can be closed with a tight-fitting, puncture-resistant lid, without sharps being able to come out
  - upright and stable during use
  - leak-resistant
  - properly labeled to warn of hazardous waste inside the container
- When your sharps disposal container is almost full, you will need to follow your community guidelines for the right way to dispose of your sharps disposal container. There may be state or local laws about how you should throw away used needles and syringes. Do not reuse or share needles or syringes with another person. For more information about safe sharps disposal, and for specific information about sharps disposal in the state that you live in, go to the FDA's website at: http://www.fda.gov/safesharpsdisposal.
- Do not dispose of your used sharps disposal container in your household trash unless your community guidelines permit this. Do not recycle your used sharps disposal container.

How should I store my FIASP FlexTouch Pen?

Before use:

- Store unused FIASP FlexTouch Pens in the refrigerator at 36°F to 46°F (2°C to 8°C) or at room temperature below 86°F (30°C).
- **Do not** freeze FIASP. **Do not** use FIASP if it has been frozen.
- Unused Pens may be used until the expiration date printed on the label, if kept in the refrigerator.
- If FIASP FlexTouch Pens are stored at room temperature prior to first use, it should be used or thrown away within 28 days.

Pen in use:

- Store the Pen you are currently using without the needle attached at room temperature below 86°F (30°C) or in the refrigerator at 36°F to 46°F (2°C to 8°C) for up to 28 days.
- Keep FIASP away from excessive heat or light.
- The FIASP FlexTouch Pen you are using is to be thrown away after 28 days, even if it still has insulin left in it and the expiration date has not passed.

General Information about the safe and effective use of FIASP

- **Keep FIASP FlexTouch Pens and needles out of the reach of children.**
- **Always** use a new needle for each injection.
- **Do not** share FIASP FlexTouch Pens or needles with other people. You may give other people a serious infection, or get a serious infection from them.

This Instructions for Use has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Manufactured by:

Novo Nordisk A/S

DK-2880 Bagsvaerd, Denmark

Revised: 09/2018

For more information go to

www.FIASPflextouch.com

© 2018 Novo Nordisk

Company Core Data Sheet (CCDS)

Fiasp®

CCDS

[redacted]

*2ページから最終までを削除

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

1.7 同種同効品一覧表

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
表目次 2
1.7.1 同種同効品一覧表 3
1.7.2 同種同効品の添付文書 4
1.7.2.1 ノボラピッド注 フレックスタッチ 4
1.7.2.2 ノボラピッド注 ペンフィルの添付文書 9
1.7.2.3 ノボラピッド注 100 単位/mL の添付文書 14
1.7.2.4 アピドラ注ソロスターの添付文書 19
1.7.2.5 アピドラ注カートの添付文書 26
1.7.2.6 アピドラ注 100 単位/mL の添付文書 33
1.7.2.7 ヒューマログ注カート／ヒューマログ注ミリオペン／ヒューマログ注ミリオペン HD の添付文書 40
1.7.2.8 ヒューマログ注 100 単位/mL の添付文書 47

表目次

ページ

表 1.7.1- 1 同種同効品一覧 3

1.7.1　同種同効品一覧表

本剤の同種同効品として、現在日本で市販されている超速効型インスリン アナログ製剤に分類されるノボラピッド注（インスリン アスパルト）、アピドラ注（インスリン グルリジン）及びヒューマログ注（インスリン リスプロ）を表 1.7.1- 1 に示し、添付文書を 1.7.2.1、1.7.2.2、1.7.2.3、1.7.2.4、1.7.2.5、1.7.2.6、1.7.2.7 及び 1.7.2.8 にそれぞれ添付する。

表 1.7.1- 1　　同種同効品一覧

販売名	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	ノボラピッド注 フレックスタッチ[1]／ノボラピッド注 ペンフィル[2]／ノボラピッド注 100 単位/mL[2]	アピドラ注ソロスター／アピドラ注カート／アピドラ注 100 単位/mL	ヒューマログ注カート[1]／ヒューマログ注 ミリオペン[1]／ヒューマログ注ミリオペン HD[1]／ヒューマログ注 100 単位/mL[2]
一般的名称	インスリン アスパルト（遺伝子組換え）	インスリン アスパルト（遺伝子組換え）	インスリン グルリジン（遺伝子組換え）	インスリン リスプロ（遺伝子組換え）
会社名	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社	サノフィ株式会社	日本イーライリリー株式会社
効能又は効果	インスリン療法が適応となる糖尿病	インスリン療法が適応となる糖尿病	インスリン療法が適応となる糖尿病	インスリン療法が適応となる糖尿病
添付文書改訂日	－	1. 2018 年 8 月改訂（第 13 版） 2. 2018 年 8 月改訂（第 12 版）	2018 年 10 月改訂（第 6 版）	1. 2018 年 8 月改訂（第 17 版） 2. 2018 年 12 月改訂（第 14 版）

1.7.2　同種同効品の添付文書

1.7.2.1　ノボラピッド注 フレックスタッチ

ノボラピッド注 フレックスタッチの添付文書を添付する。

最新の添付文書を参照すること

novo nordisk®

日本標準商品分類番号	872492

** 2018年8月改訂(第13版)
* 2013年11月改訂

製剤	承認番号	薬価収載	販売開始	再審査結果
ノボラピッド注 フレックスタッチ	22500AMX00848000	2013年6月	2013年9月	-
ノボラピッド注 フレックスペン	22000AMX02124000	2008年12月	2002年4月	2010年12月
ノボラピッド注 イノレット	22100AMX00429000	2009年9月	2009年9月	2010年12月

劇薬
処方箋医薬品注)

ノボラピッド®注 フレックスタッチ® NovoRapid® FlexTouch®
ノボラピッド®注 フレックスペン® NovoRapid® FlexPen®
ノボラピッド®注 イノレット® NovoRapid® InnoLet®

超速効型インスリンアナログ注射液

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

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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

【組成・性状】

1筒(3mL)

インスリン アスパルト(遺伝子組換え)		300単位注1)
添加物	酸化亜鉛	58.8μg注2)
	フェノール	4.50mg
	m-クレゾール	5.16mg
	濃グリセリン	48mg
	リン酸水素二ナトリウム二水和物	3.75mg
	塩化ナトリウム	1.74mg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
識別 (注入ボタン)	色	オレンジ
	刻み	
** 剤形・性状	注射剤 無色澄明の液である。微細な沈殿物をわずかに認めることがある。	
pH	7.20~7.60	

注1) 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、ヒトインスリン(遺伝子組換え)の1国際単位と同等である。
注2) 亜鉛含量として

【効能・効果】

インスリン療法が適応となる糖尿病

<効能・効果に関連する使用上の注意>
糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)があることに留意すること。

【用法・用量】

本剤は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単位を毎食直前に皮下注射する。なお、投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1日4~100単位である。

<用法・用量に関連する使用上の注意>
(1) 本剤は、速効型ヒトインスリン製剤より作用発現が速いため、食直前に投与すること(**【薬物動態】**の項参照)。
(2) 適用にあたっては本剤の作用時間、1mLあたりのインスリン アスパルト含有単位と患者の病状に留意し、その製剤的特徴に適する場合に投与すること。

【使用上の注意】

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

2. 重要な基本的注意
* (1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。さらに、本剤の使用にあたっては、必ず添付の使用説明書を読むよう指導すること。また、すべての器具の安全な廃棄方法についても十分指導すること。
(2) 急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行ったうえで適用を考慮すること。
(3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態で続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰(中枢神経系の不可逆的障害、死亡等)をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること(「**4. 副作用**」の項参照)。
(4) インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。
高血糖が無処置の状態で続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渇、頻尿、脱水、食欲減退、呼気のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるので、適切な処置を行うこと。
(5) 食物の吸収の遅延が予測される疾患のある患者や薬物療法中の患者への適用に際しては、本剤の作用発現が速いことを考慮すること。
(6) 肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合はインスリン製剤を変更するなど適切な処置を行うこと。
(7) 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害(主として有痛性)があらわれることがあるので注意すること。

(8) 他のインスリン製剤から本剤への変更により、インスリン用量の変更が必要になる可能性がある。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヵ月間必要になることがある。

3. 相互作用

[併用注意]併用に注意すること

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害薬 GLP-1受容体作動薬 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(「**4. 副作用**」の項参照)。	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩 等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明
クロラムフェニコール		機序不明
ベザフィブラート		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩水和物		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド シクロペンチアジド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある(「**2. 重要な基本的注意**」の項参照)。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾロン トリアムシノロン		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。
アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシンナトリウム水和物 乾燥甲状腺		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
成長ホルモン ソマトロピン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬		
ニコチン酸		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
イソニアジド		炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。
ダナゾール		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
蛋白同化ステロイド メスタノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状(「**4. 副作用**」の項参照)、又は減弱による高血糖症状(「**2. 重要な基本的注意**」の項参照)があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明
＊ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩 ランレオチド酢酸塩		インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。

4. 副作用

国内で実施した臨床試験において、総症例178例中、本剤との関連性が疑われる副作用(臨床検査値異常を含む)が78例573件(発現症例率43.8%)認められた。このうち主なものは低血糖で、61例417件(発現症例率34.3%)であった(承認時)。

製造販売後調査において、総症例2030例中、本剤との関連性が疑われる副作用(臨床検査値異常を含む)が616例3039件(発現症例率30.3%)認められた。主なものは低血糖症578例(28.5%)、低血糖昏睡23例(1.13%)、低血糖痙攣6例(0.27%)であった(再審査終了時)。

(1)重大な副作用

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

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

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

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

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

(2)その他の副作用

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

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

本剤の妊婦への使用経験は少ない。

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

7. 小児等への投与

成長及び活動性に応じてインスリンの需要量が変化するので、定期的に検査を行うなどして投与すること。

8. 過量投与

(1) 徴候・症状

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

(2) 処置

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

9. 適用上の注意

＊(1) 保存時

使用中は冷蔵庫に入れず、室温に保管し、4週間以内に使用すること。

(2) 投与経路

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

(3) 投与部位

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

＊(4) その他

1) 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。]

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

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。

5) 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。

6) 1本のフレックスタッチ、フレックスペン及びイノレットを複数の患者に使用しないこと。

10. その他の注意

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

【薬物動態】

健康成人男子12例にノボラピッド注又は速効型ヒトインスリン0.05単位/kgを皮下注射したときの外因性血中インスリン濃度(ΔIRI;ノボラピッド注投与時はインスリン アスパルト濃度に相当)の薬物動態パラメータ及びΔ血糖値(投与前値からの血糖降下量)の薬力学的パラメータを示す。

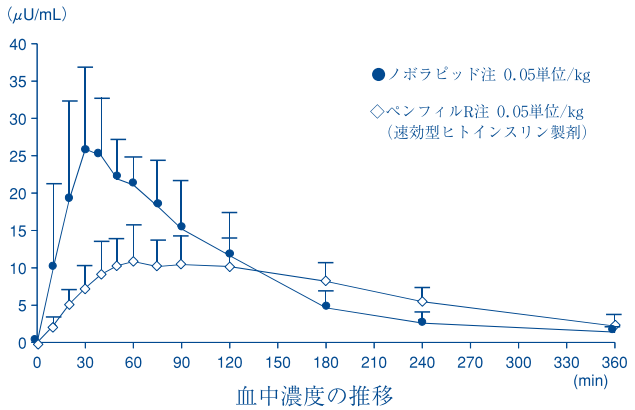
1. 皮下注射後の血中濃度[2]

ノボラピッド注投与後のΔIRIのC_{max}は速効型ヒトインスリン投与後の約2倍であり、T_{max}は約1/2であった。

外因性血中インスリン濃度の薬物動態パラメータ

投与量(0.05単位/kg)	n	C_{max} (μU/mL)	T_{max} (min)	AUC (μU・min/mL)
ノボラピッド注	12	30.9±9.2	39.2±18.8	3164±515
速効型ヒトインスリン	12	13.3±4.1	99.2±53.8	2941±530

(平均±SD)



血中濃度の推移

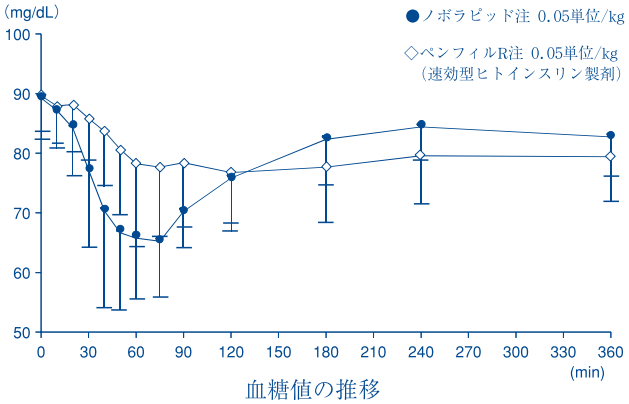
2. 皮下注射後の血糖値[3]

ノボラピッド注の投与により、速やかな血糖降下作用が認められ、最大血糖降下量(Δ血糖値のC_{max})は速効型ヒトインスリンに比較して大きいことが示された。

Δ血糖値の薬力学的パラメータ

投与量(0.05単/kg)	n	C_{max} (mg/dL)	T_{max} (min)	AUC (mg・min/dL)
ノボラピッド注	12	29.6±12.1	69.6±22.2	2897±1073
速効型ヒトインスリン	12	17.3±9.3	124.2±53.7	2552±1654

(平均±SD)



血糖値の推移

血糖降下作用のおよその目安

作用発現時間	最大作用発現時間	作用持続時間
10~20分	1~3時間	3~5時間

【臨床成績】

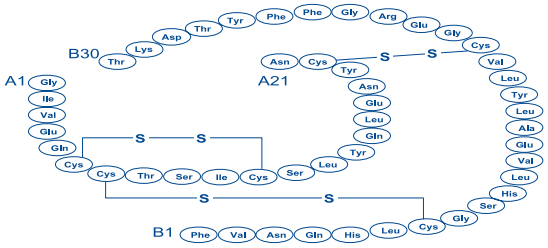
1. **国内試験**[4)]
Basal-Bolus療法を実施中のインスリン依存型糖尿病患者を対象とした比較試験(ノボラピッド注群:143例、速効型ヒトインスリン群:62例)において、ノボラピッド注の24週間の食直前投与によりHbA1cは投与開始時7.91%、投与終了時7.76%と低下が認められたが、速効型ヒトインスリン群(以下対照群)ではそれぞれ7.97%及び8.00%とほぼ同様の値を示した。HbA1cの変化量(投与終了時-投与開始時)を両群で比較した結果、本剤の対照群に対する非劣性が示された。また、食後90分血糖値の変化量については、本剤投与群では対照群に比較して有意な低下が認められた(本剤投与群:投与開始時205mg/dL、投与終了時156mg/dL)。インスリン投与量の変化量(投与終了時-前治療期)は、本剤投与群で高値を示したが、投与量の増加により低血糖症状の発現が増加することはなく、速効型ヒトインスリンで得られた血糖コントロールが維持された。抗体産生については、特記すべき変動は認められなかった。
2. **海外試験**[5)6)]
1型糖尿病患者を対象に、Basal-Bolus療法においてノボラピッド注を毎食直前に6ヵ月間あるいは12ヵ月間皮下注射した比較試験(ノボラピッド注投与計1,303例)において、ノボラピッド注の投与によりHbA1cの改善が認められ、良好な血糖コントロールが得られた。また、低血糖発現リスクは増加することはなく、第三者の処置あるいはグルカゴン又はグルコース投与を要した夜間における低血糖の発現は、速効型ヒトインスリン群より低頻度であった。抗体産生について検討した結果、投与開始後3ヵ月にヒトインスリン-インスリン アスパルト交叉抗体の上昇が認められたが、その後抗体価は減少し、投与開始後12ヵ月にはほぼ前値に復し、抗体の上昇は血糖コントロール及びインスリン投与量に影響を及ぼすことはなかった。

【薬効薬理】

1. **血糖降下作用**
正常ブタに皮下投与したとき、血漿中インスリン濃度は速やかに上昇し[7)]、同用量のヒトインスリンの投与よりも速やかに血糖降下作用を発現した。
2. **作用機序**
インスリン アスパルトは、インスリンB鎖28位のプロリン残基をアスパラギン酸に置換したインスリンアナログであり、二量体形成を阻害する性質を有する。製剤中では亜鉛イオンあるいはフェノール等の作用により弱く結合した六量体を形成しているが、皮下注射後は、体液で希釈されることにより、六量体から急速に二量体、単量体へと解離して速やかに血中に移行し、インスリンレセプターに結合し[8)9)10)]、インスリンで認められる次の作用により短時間で血糖降下作用を発現する。
(1) 筋肉・脂肪組織における糖の取込み促進
(2) 肝臓における糖新生の抑制
(3) 肝臓・筋肉におけるグリコーゲン合成の促進
(4) 肝臓における解糖系の促進
(5) 脂肪組織における脂肪合成促進

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: インスリン アスパルト(遺伝子組換え)　[命名法: JAN]
Insulin Aspart (Genetical Recombination)　[命名法: JAN]
分子式: $C_{256}H_{381}N_{65}O_{79}S_6$
分子量: 5825.54
構造式:



**性状: 白色の粉末である。
水又はエタノール(95)にほとんど溶けない。0.01mol/L塩酸試液に溶ける。吸湿性である。

【包　装】

1筒 3mL(100単位/mL)
ノボラピッド注 フレックスタッチ: 2本
ノボラピッド注 フレックスペン: 2本、5本
ノボラピッド注 イノレット: 2本

【主要文献】

1) Herings, R.M.C. et al.: Lancet, **345**, 1195 (1995)
2) Kaku, K. et al.: Diabetes Res Clin Pract, **49**, 119 (2000)
3) 健常成人男子を対象とした絶食下単回投与試験(海外)(社内資料)
4) 岩本 安彦 ほか: 糖尿病, **44**, 799 (2001)
5) Raskin, P. et al.: Diabetes Care, **23**, 583 (2000)
6) Home, P.D. et al.: Diabet Med, **17**, 762 (2000)
7) 正常ブタにおける血糖降下作用(社内資料)
8) Drejer, K. et al.: Diabetes, **40**, 1488 (1991)
9) Drejer, K.: Diabetes Metab Rev, **8**, 259 (1992)
10) Hansen, B.F. et al.: Biochem J, **315**, 271 (1996)

【文献請求先及び問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室
〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1
Tel 0120-180363(フリーダイアル)

ノボラピッド®、NovoRapid®、フレックスタッチ®、FlexTouch®、フレックスペン®、FlexPen®、イノレット®、InnoLet®及びペンニードル®はNovo Nordisk A/Sの登録商標です。

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

004887920　1.0

1.7.2.2　ノボラピッド注 ペンフィルの添付文書

ノボラピッド注 ペンフィルの添付文書を添付する。

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号	872492

承認番号	22000AMX02123000
薬価収載	2008年12月
販売開始	2001年12月
再審査結果	2010年12月

** 2018年8月改訂(第12版)
* 2013年11月改訂

劇薬
処方箋医薬品注)

ノボラピッド®注 ペンフィル®

NovoRapid® Penfill®

超速効型インスリンアナログ注射液

貯　　法：凍結を避け、2~8℃に遮光して保存する。
使用期限：外箱及びカートリッジに表示の使用期限内に使用すること
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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

【組成・性状】

1カートリッジ中

容量		3mL
インスリン アスパルト(遺伝子組換え)		300単位注1)
添加物	酸化亜鉛	58.8μg注2)
	フェノール	4.50mg
	m-クレゾール	5.16mg
	濃グリセリン	48mg
	リン酸水素二ナトリウム二水和物	3.75mg
	塩化ナトリウム	1.74mg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
識別(カラー帯の色)		オレンジ
** 剤形・性状		注射剤 無色澄明の液である。微細な沈殿物をわずかに認めることがある。
pH		7.20~7.60

注1) 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、ヒトインスリン(遺伝子組換え)の1国際単位と同等である。
注2) 亜鉛含量として

【効能・効果】

インスリン療法が適応となる糖尿病

<効能・効果に関連する使用上の注意>
糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)があることに留意すること。

【用法・用量】

本剤は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単位を毎食直前に、専用のインスリン注入器を用いて皮下注射する。なお、投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1日4~100単位である。

<用法・用量に関連する使用上の注意>
(1) 本剤は、速効型ヒトインスリン製剤より作用発現が速いため、食直前に投与すること(**【薬物動態】**の項参照)。
(2) 適用にあたっては本剤の作用時間、1mLあたりのインスリン アスパルト含有単位と患者の病状に留意し、その製剤的特徴に適する場合に投与すること。

【使用上の注意】

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

2. 重要な基本的注意
* (1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。さらに、本剤の使用にあたっては、必ず専用のインスリンペン型注入器の使用説明書を読むよう指導すること。また、すべての器具の安全な廃棄方法についても十分指導すること。
(2) 急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行ったうえで適用を考慮すること。
(3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態で続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰(中枢神経系の不可逆的障害、死亡等)をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること(「**4. 副作用**」の項参照)。
(4) インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。
高血糖が無処置の状態で続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渇、頻尿、脱水、食欲減退、呼気のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるので、適切な処置を行うこと。
(5) 食物の吸収の遅延が予測される疾患のある患者や薬物療法中の患者への適用に際しては、本剤の作用発現が速いことを考慮すること。
(6) 肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合はインスリン製剤を変更するなど適切な処置を行うこと。
(7) 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害(主として有痛性)があらわれることがあるので注意すること。
(8) 他のインスリン製剤から本剤への変更により、インスリン用量の変更が必要になる可能性がある。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヵ月間必要になることがある。

3. 相互作用

[併用注意]併用に注意すること

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害薬 GLP-1受容体作動薬 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(「**4. 副作用**」の項参照)。	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩 等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明
クロラムフェニコール		機序不明
ベザフィブラート		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩水和物		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド シクロペンチアジド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある(「**2. 重要な基本的注意**」の項参照)。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾロン トリアムシノロン		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。
アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシンナトリウム水和物 乾燥甲状腺		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
成長ホルモン ソマトロピン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬		
ニコチン酸		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
イソニアジド		炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。
ダナゾール		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
蛋白同化ステロイド メスタノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状(「**4. 副作用**」の項参照)、又は減弱による高血糖症状(「**2. 重要な基本的注意**」の項参照)があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明
＊ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩 ランレオチド酢酸塩		インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。

4. 副作用

国内で実施した臨床試験において、総症例178例中、本剤との関連性が疑われる副作用(臨床検査値異常を含む)が78例573件(発現症例率43.8%)認められた。このうち主なものは低血糖で、61例417件(発現症例率34.3%)であった(承認時)。

製造販売後調査において、総症例2030例中、本剤との関連性が疑われる副作用(臨床検査値異常を含む)が616例3039件(発現症例率30.3%)認められた。主なものは低血糖症578例(28.5%)、低血糖昏睡23例(1.13%)、低血糖痙攣6例(0.27%)であった(再審査終了時)。

(1)重大な副作用

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

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

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

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

(2)その他の副作用

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

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

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与
本剤の妊婦への使用経験は少ない。
妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるよう指導すること。妊娠中、周産期、授乳期等にはインスリンの需要量が変化しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。

7. 小児等への投与
成長及び活動性に応じてインスリンの需要量が変化するので、定期的に検査を行うなどして投与すること。

8. 過量投与
(1)徴候・症状
低血糖が起こることがある(「**2. 重要な基本的注意**」の項(3)及び「**4. 副作用**」の項参照)。
(2)処置
低血糖の起こる時間はインスリンの種類、量等により異なるため、低血糖が発現しやすい時間帯に特に経過を観察し、適切な処置を行うこと(「**4. 副作用**」の項参照)。

9. 適用上の注意
(1)投与時
1)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。]
2)本剤とA型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。

＊(2)保存時
使用中は冷蔵庫に入れず、室温に保管し、4週間以内に使用すること。
(3)投与経路
静脈内に投与しないこと。ただし、皮下注射したとき、まれに注射針が血管内に入り、注射後直ちに低血糖があらわれることがあるので注意すること。
(4)投与部位
皮下注射は、上腕、大腿、腹部、臀部等に行う。投与部位により吸収速度が異なるので部位を決め、その中で注射場所を毎回変えること。前回の注射場所より2~3cm離して注射すること。
＊(5)その他
1)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。
2)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。
3)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。
4)1本のインスリンカートリッジを複数の患者に使用しないこと。

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

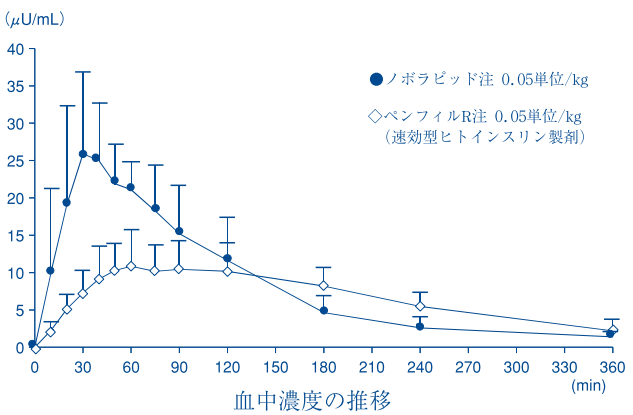
【薬物動態】
健康成人男子12例にノボラピッド注又は速効型ヒトインスリン0.05単位/kgを皮下注射したときの外因性血中インスリン濃度(ΔIRI;ノボラピッド注投与時はインスリン アスパルト濃度に相当)の薬物動態パラメータ及びΔ血糖値(投与前値からの血糖降下量)の薬力学的パラメータを示す。

1. 皮下注射後の血中濃度[2]
ノボラピッド注投与後のΔIRIのC_{max}は速効型ヒトインスリン投与後の約2倍であり、T_{max}は約1/2であった。

外因性血中インスリン濃度の薬物動態パラメータ

投与量(0.05単位/kg)	n	C_{max} (μU/mL)	T_{max} (min)	AUC (μU･min/mL)
ノボラピッド注	12	30.9±9.2	39.2±18.8	3164±515
速効型ヒトインスリン	12	13.3±4.1	99.2±53.8	2941±530

(平均±SD)



血中濃度の推移

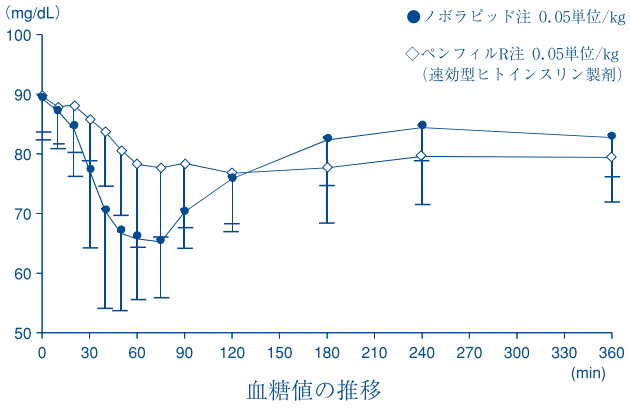
2. 皮下注射後の血糖値[3)]

ノボラピッド注の投与により、速やかな血糖降下作用が認められ、最大血糖降下量(Δ血糖値のC_{max})は速効型ヒトインスリンに比較して大きいことが示された。

Δ血糖値の薬力学的パラメータ

投与量 (0.05単位/kg)	n	C_{max} (mg/dL)	T_{max} (min)	AUC (mg•min/dL)
ノボラピッド注	12	29.6±12.1	69.6±22.2	2897±1073
速効型 ヒトインスリン	12	17.3±9.3	124.2±53.7	2552±1654

(平均±SD)



血糖値の推移

血糖降下作用のおよその目安

作用発現時間	最大作用発現時間	作用持続時間
10~20分	1~3時間	3~5時間

【臨床成績】

1. 国内試験[4)]

Basal-Bolus療法を実施中のインスリン依存型糖尿病患者を対象とした比較試験(ノボラピッド注群:143例、速効型ヒトインスリン群:62例)において、ノボラピッド注の24週間の食直前投与によりHbA1cは投与開始時7.91%、投与終了時7.76%と低下が認められたが、速効型ヒトインスリン群(以下対照群)ではそれぞれ7.97%及び8.00%とほぼ同様の値を示した。HbA1cの変化量(投与終了時-投与開始時)を両群で比較した結果、本剤の対照群に対する非劣性が示された。また、食後90分血糖値の変化量については、本剤投与群では対照群に比較して有意な低下が認められた(本剤投与群:投与開始時205mg/dL、投与終了時156mg/dL)。インスリン投与量の変化量(投与終了時-前治療期)は、本剤投与群で高値を示したが、投与量の増加により低血糖症状の発現が増加することはなく、速効型ヒトインスリンで得られた血糖コントロールが維持された。抗体産生については、特記すべき変動は認められなかった。

2. 海外試験[5)6)]

1型糖尿病患者を対象に、Basal-Bolus療法においてノボラピッド注を毎食直前に6ヵ月間あるいは12ヵ月間皮下注射した比較試験(ノボラピッド注投与計1,303例)において、ノボラピッド注の投与によりHbA1cの改善が認められ、良好な血糖コントロールが得られた。また、低血糖発現リスクは増加することはなく、第三者の処置あるいはグルカゴン又はグルコース投与を要した夜間における低血糖の発現は、速効型ヒトインスリン群より低頻度であった。抗体産生について検討した結果、投与開始後3ヵ月にヒトインスリン-インスリン アスパルト交叉抗体の上昇が認められたが、その後抗体価は減少し、投与開始後12ヵ月にはほぼ前値に復し、抗体の上昇は血糖コントロール及びインスリン投与量に影響を及ぼすことはなかった。

【薬効薬理】

1. 血糖降下作用

正常ブタに皮下投与したとき、血漿中インスリン濃度は速やかに上昇し[7)]、同用量のヒトインスリンの投与よりも速やかに血糖降下作用を発現した。

2. 作用機序

インスリン アスパルトは、インスリンB鎖28位のプロリン残基をアスパラギン酸に置換したインスリンアナログであり、二量体形成を阻害する性質を有する。製剤中では亜鉛イオンあるいはフェノール等の作用により弱く結合した六量体を形成しているが、皮下注射後は、体液で希釈されることにより、六量体から急速に二量体、単量体へと解離して速やかに血中に移行し、インスリンレセプターに結合し[8)9)10)]、インスリンで認められる次の作用により短時間で血糖降下作用を発現する。

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

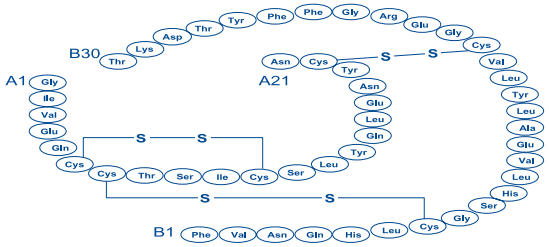
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: インスリン アスパルト(遺伝子組換え) [命名法: JAN]
Insulin Aspart (Genetical Recombination) [命名法: JAN]

分子式: $C_{256}H_{381}N_{65}O_{79}S_6$

分子量: 5825.54

構造式:



**性状: 白色の粉末である。

水又はエタノール(95)にほとんど溶けない。0.01mol/L塩酸試液に溶ける。吸湿性である。

【包 装】

1カートリッジ 3mL(100単位/mL): 2本、5本

【主要文献】

1) Herings, R.M.C. et al.: Lancet, **345**, 1195 (1995)
2) Kaku, K. et al.: Diabetes Res Clin Pract, **49**, 119 (2000)
3) 健常成人男子を対象とした絶食下単回投与試験(海外)(社内資料)
4) 岩本 安彦 ほか: 糖尿病, **44**, 799 (2001)
5) Raskin, P. et al.: Diabetes Care, **23**, 583 (2000)
6) Home, P.D. et al.: Diabet Med, **17**, 762 (2000)
7) 正常ブタにおける血糖降下作用(社内資料)
8) Drejer, K. et al.: Diabetes, **40**, 1488 (1991)
9) Drejer, K.: Diabetes Metab Rev, **8**, 259 (1992)
10) Hansen, B.F. et al.: Biochem J, **315**, 271 (1996)

【文献請求先及び問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室
〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1
Tel 0120-180363(フリーダイアル)

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

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

004887921 1.0

1.7.2.3　ノボラピッド注 100 単位/mL の添付文書

ノボラピッド注 100 単位/mL の添付文書を添付する。

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号	872492

承認番号	22000AMX02125000
薬価収載	2008年12月
販売開始	2001年12月
再審査結果	2010年12月

＊＊ 2018年8月改訂(第12版)
＊ 2013年11月改訂

劇薬
処方箋医薬品注)

ノボラピッド®注 100単位/mL

NovoRapid® 100 U/mL

超速効型インスリンアナログ注射液

貯　　法：凍結を避け、2~8℃に遮光して保存する。
使用期限：外箱及びバイアルに表示の使用期限内に使用すること
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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

【組成・性状】

1バイアル(10mL)中

インスリン アスパルト(遺伝子組換え)		1000単位注1)
添加物	酸化亜鉛	196μg注2)
	フェノール	15.0mg
	m-クレゾール	17.2mg
	濃グリセリン	160mg
	リン酸水素二ナトリウム二水和物	12.5mg
	塩化ナトリウム	5.8mg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
＊＊ 剤形・性状		注射剤 無色澄明の液である。微細な沈殿物をわずかに認めることがある。
pH		7.20~7.60

注1) 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、ヒトインスリン(遺伝子組換え)の1国際単位と同等である。
注2) 亜鉛含量として

【効能・効果】

インスリン療法が適応となる糖尿病

<効能・効果に関連する使用上の注意>
糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)があることに留意すること。

【用法・用量】

通常、成人では、初期は1回2~20単位を毎食直前に皮下注射するが、持続型インスリン製剤と併用することがある。なお、投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1日4~100単位である。
必要に応じ静脈内注射、持続静脈内注入又は筋肉内注射を行う。

<用法・用量に関連する使用上の注意>
(1) 本剤は、速効型ヒトインスリン製剤より作用発現が速いため、食直前に投与すること(**【薬物動態】**の項参照)。
(2) 適用にあたっては本剤の作用時間、1mLあたりのインスリン アスパルト含有単位と患者の病状に留意し、その製剤的特徴に適する場合に投与すること。
(3) 静脈内注射、持続静脈内注入又は筋肉内注射は、医師等の管理下で行うこと。

【使用上の注意】

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

2. 重要な基本的注意
＊(1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。さらに、本剤の使用にあたっては、器具(針等)の安全な廃棄方法について十分指導すること。
(2) 急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行ったうえで適用を考慮すること。
(3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態で続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰(中枢神経系の不可逆的障害、死亡等)をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること(「**4. 副作用**」の項参照)。
(4) インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。
高血糖が無処置の状態で続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渇、頻尿、脱水、食欲減退、呼気のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるので、適切な処置を行うこと。
(5) 食物の吸収の遅延が予測される疾患のある患者や薬物療法中の患者への適用に際しては、本剤の作用発現が速いことを考慮すること。
(6) 肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合はインスリン製剤を変更するなど適切な処置を行うこと。
(7) 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害(主として有痛性)があらわれることがあるので注意すること。
(8) 他のインスリン製剤から本剤への変更により、インスリン用量の変更が必要になる可能性がある。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヵ月間必要になることがある。

3. 相互作用

[併用注意]併用に注意すること

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害薬 GLP-1受容体作動薬 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(「**4. 副作用**」の項参照)。	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩 等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明
クロラムフェニコール		機序不明
ベザフィブラート		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩水和物		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド シクロペンチアジド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある(「**2. 重要な基本的注意**」の項参照)。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾロン トリアムシノロン		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。
アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシンナトリウム水和物 乾燥甲状腺		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
成長ホルモン ソマトロピン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬		
ニコチン酸		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
イソニアジド		炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。
ダナゾール		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
蛋白同化ステロイド メスタノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状(「**4. 副作用**」の項参照)、又は減弱による高血糖症状(「**2. 重要な基本的注意**」の項参照)があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明
＊ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩 ランレオチド酢酸塩		インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。

4. 副作用

国内で実施した臨床試験において、総症例178例中、本剤との関連性が疑われる副作用(臨床検査値異常を含む)が78例573件(発現症例率43.8%)認められた。このうち主なものは低血糖で、61例417件(発現症例率34.3%)であった(承認時)。製造販売後調査において、総症例2030例中、本剤との関連性が疑われる副作用(臨床検査値異常を含む)が616例3039件(発現症例率30.3%)認められた。主なものは低血糖症578例(28.5%)、低血糖昏睡23例(1.13%)、低血糖痙攣6例(0.27%)であった(再審査終了時)。

(1)重大な副作用

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

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

(2)その他の副作用

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

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

本剤の妊婦への使用経験は少ない。

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

7. 小児等への投与

成長及び活動性に応じてインスリンの需要量が変化するので、定期的に検査を行うなどして投与すること。

8. 過量投与

(1)徴候・症状

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

(2)処置

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

9. 適用上の注意

(1)調製時・調製方法

1)本剤はリン酸緩衝液を含む製剤である。

本剤と他のインスリン製剤との混合に際しては、各製剤の1mLあたりのインスリン含有単位に注意し、混合後直ちに皮下注射すること。その際、各製剤ごとに付された注意を守ること。

2)本剤を生理食塩水、5%ブドウ糖溶液または10%ブドウ糖溶液に塩化カリウム40mmol/Lを加えた溶液に混合し、0.05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)保存時

使用中は冷蔵庫に入れず、室温に保管し、4週間以内に使用すること。

(3)投与部位

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

(4)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。

004887922　1.0

10. その他の注意

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

【薬物動態】

健康成人男子12例にノボラピッド注又は速効型ヒトインスリン0.05単位/kgを皮下注射したときの外因性血中インスリン濃度(ΔIRI;ノボラピッド注投与時はインスリン アスパルト濃度に相当)の薬物動態パラメータ及びΔ血糖値(投与前値からの血糖降下量)の薬力学的パラメータを示す。

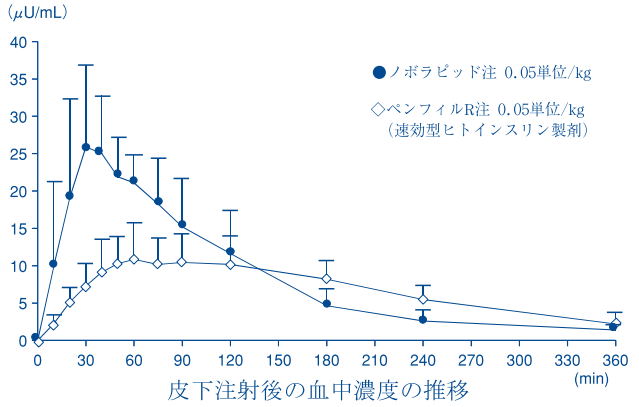
1. 皮下注射後の血中濃度[2]

ノボラピッド注投与後のΔIRIのC_{max}は速効型ヒトインスリン投与後の約2倍であり、T_{max}は約1/2であった。

外因性血中インスリン濃度の薬物動態パラメータ

投与量(0.05単位/kg)	n	C_{max}(μU/mL)	T_{max}(min)	AUC(μU•min/mL)
ノボラピッド注	12	30.9±9.2	39.2±18.8	3164±515
速効型ヒトインスリン	12	13.3±4.1	99.2±53.8	2941±530

(平均±SD)



皮下注射後の血中濃度の推移

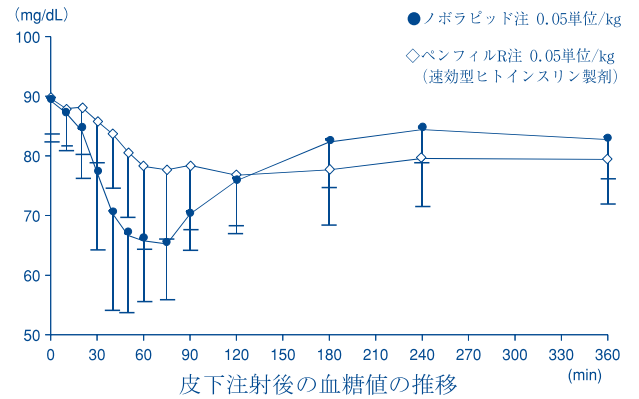
2. 皮下注射後の血糖値[3]

ノボラピッド注の投与により、速やかな血糖降下作用が認められ、最大血糖降下量(Δ血糖値のC_{max})は速効型ヒトインスリンに比較して大きいことが示された。

Δ血糖値の薬力学的パラメータ

投与量(0.05単位/kg)	n	C_{max}(mg/dL)	T_{max}(min)	AUC(mg•min/dL)
ノボラピッド注	12	29.6±12.1	69.6±22.2	2897±1073
速効型ヒトインスリン	12	17.3±9.3	124.2±53.7	2552±1654

(平均±SD)



皮下注射後の血糖値の推移

血糖降下作用のおよその目安

作用発現時間	最大作用発現時間	作用持続時間
10~20分	1~3時間	3~5時間

3. 持続静脈内注入後の血中濃度[4]

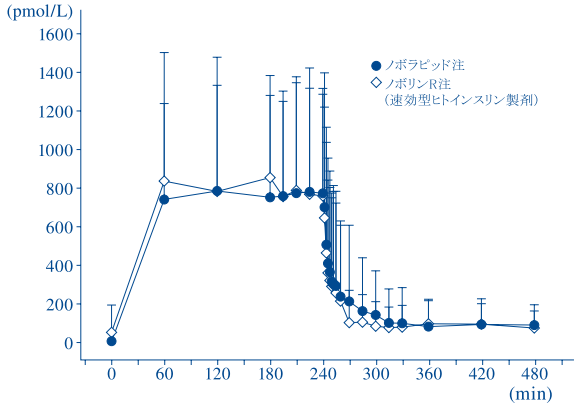
日本人1型糖尿病患者7例にノボラピッド注又は速効型ヒトインスリンを持続静脈内注入したときの薬物動態パラメータを示す。ノボラピッド注又はヒトインスリンの投与は、最初の1分間は初回負荷用量として注入速度3.56m単位/kg/minで持続静脈内注入し、続く9分間は1分間隔で段階的に注入速度を調節、その後は1.25m単位/kg/minの一定速度で240分まで注入を継続した。

持続静脈内注入時及び注入終了後の薬物動態パラメータ

	n	CLss(L/h)	$t_{1/2}$ (4.0~4.5h)(h)	$t_{1/2}$ (4.5h~)(h)*
ノボラピッド注	7	42.919	0.142	0.900
速効型ヒトインスリン	7	41.025	0.134	1.213
比 [95%信頼区間]	7	1.046 [0.967;1.132]	1.059 [0.914;1.227]	0.741 [0.540;1.019]

幾何平均値及び幾何平均値の比(ノボラピッド注/速効型ヒトインスリン)
CLss:定常状態(注入開始後180~240分)におけるクリアランス
*n=6

ノボラピッド注と速効型ヒトインスリンの持続静脈内注入時(0~240分)及び注入終了後の血清中濃度は同様のプロファイルを示した。ノボラピッド注とヒトインスリンの血清中濃度はともに持続注入開始直後から上昇し、注入終了時まで定常状態を維持した。注入終了後はともに二相性の消失プロファイルを示し、注入終了後30分までは急速に、その後は緩やかに減少した。



持続静脈内注入時(0~240分)及び注入終了後の血中濃度の推移

4. 筋肉内注射後の血中濃度[4)]

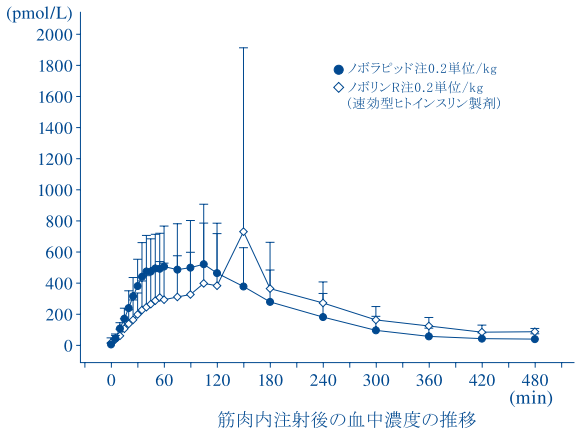
日本人1型糖尿病患者6例にノボラピッド注又は速効型ヒトインスリン0.2単位/kgを単回筋肉内投与したときの薬物動態パラメータを示す。

筋肉内注射後の薬物動態パラメータ

投与量 (0.2単位/kg)	n	C_{max} (pmol/L)	T_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}480min}$ (h•pmol/L)
ノボラピッド注	6	538.201	1.222	1509.190
速効型ヒトインスリン	6	451.734	2.542	1543.517
比又は差 [95%信頼区間]	6	1.191 [0.557;2.546]	-1.319 [-2.378;-0.261]	0.978 [0.825;1.159]

C_{max}及び$AUC_{0\text{-}480min}$は幾何平均値及び幾何平均値の比(ノボラピッド注/速効型ヒトインスリン)
T_{max}は平均値及び平均値の差(ノボラピッド注-速効型ヒトインスリン)

ノボラピッド注の単回筋肉内投与後の血清中濃度推移からは、その吸収及び消失が速効型ヒトインスリンと比べてわずかに速い傾向がみられた。



筋肉内注射後の血中濃度の推移

【臨床成績】

1. 国内試験[5)]

Basal-Bolus療法を実施中のインスリン依存型糖尿病患者を対象とした比較試験(ノボラピッド注群:143例、速効型ヒトインスリン群:62例)において、ノボラピッド注の24週間の食直前投与によりHbA1cは投与開始時7.91%、投与終了時7.76%と低下が認められたが、速効型ヒトインスリン群(以下対照群)ではそれぞれ7.97%及び8.00%とほぼ同様の値を示した。HbA1cの変化量(投与終了時-投与開始時)を両群で比較した結果、本剤の対照群に対する非劣性が示された。また、食後90分血糖値の変化量については、本剤投与群では対照群に比較して有意な低下が認められた(本剤投与群:投与開始時205mg/dL、投与終了時156mg/dL)。インスリン投与量の変化量(投与終了時-前治療期)は、本剤投与群で高値を示したが、投与量の増加により低血糖症状の発現が増加することはなく、速効型ヒトインスリンで得られた血糖コントロールが維持された。抗体産生については、特記すべき変動は認められなかった。

2. 海外試験[6)7)]

1型糖尿病患者を対象に、Basal-Bolus療法においてノボラピッド注を毎食直前に6ヵ月間あるいは12ヵ月間皮下注射した比較試験(ノボラピッド注投与計1,303例)において、ノボラピッド注の投与によりHbA1cの改善が認められ、良好な血糖コントロールが得られた。また、低血糖発現リスクは増加することはなく、第三者の処置あるいはグルカゴン又はグルコース投与を要した夜間における低血糖の発現は、速効型ヒトインスリン群より低頻度であった。抗体産生について検討した結果、投与開始後3ヵ月にヒトインスリン-インスリン アスパルト交叉抗体の上昇が認められたが、その後抗体価は減少し、投与開始後12ヵ月にはほぼ前値に復し、抗体の上昇は血糖コントロール及びインスリン投与量に影響を及ぼすことはなかった。

【薬効薬理】

1. 血糖降下作用

正常ブタに皮下投与したとき、血漿中インスリン濃度は速やかに上昇し[8)]、同用量のヒトインスリンの投与よりも速やかに血糖降下作用を発現した。

2. 作用機序

インスリン アスパルトは、インスリンB鎖28位のプロリン残基をアスパラギン酸に置換したインスリンアナログであり、二量体形成を阻害する性質を有する。製剤中では亜鉛イオンあるいはフェノール等の作用により弱く結合した六量体を形成しているが、皮下注射後は、体液で希釈されることにより、六量体から急速に二量体、単量体へと解離して速やかに血中に移行し、インスリンレセプターに結合し[9)10)11)]、インスリンで認められる次の作用により短時間で血糖降下作用を発現する。

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

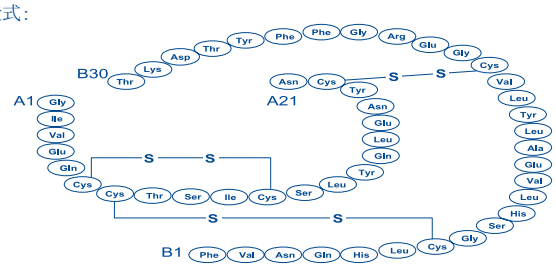
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: インスリン アスパルト(遺伝子組換え) [命名法: JAN]
Insulin Aspart (Genetical Recombination) [命名法: JAN]

分子式: $C_{256}H_{381}N_{65}O_{79}S_6$

分子量: 5825.54

構造式:



**性状: 白色の粉末である。
水又はエタノール(95)にほとんど溶けない。0.01mol/L塩酸試液に溶ける。吸湿性である。

【包　装】

1バイアル 10mL(100単位/mL): 1本

【主要文献】

1) Herings, R.M.C. et al.: Lancet, **345**, 1195 (1995)
2) Kaku, K. et al.: Diabetes Res Clin Pract, **49**, 119 (2000)
3) 健常成人男子を対象とした絶食下単回投与試験(海外)(社内資料)
4) A Trial Comparing the Pharmacokinetic Properties of Insulin Aspart with Fast-acting Insulin Human Following Intravenous Infusion or Intramuscular Injection in Japanese Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus (社内資料)
5) 岩本 安彦 ほか: 糖尿病, **44**, 799 (2001)
6) Raskin, P. et al.: Diabetes Care, **23**, 583 (2000)
7) Home, P.D. et al.: Diabet Med, **17**, 762 (2000)
8) 正常ブタにおける血糖降下作用(社内資料)
9) Drejer, K. et al.: Diabetes, **40**, 1488 (1991)
10) Drejer, K.: Diabetes Metab Rev, **8**, 259 (1992)
11) Hansen, B.F. et al.: Biochem J, **315**, 271 (1996)

【文献請求先及び問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室
〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1
Tel 0120-180363(フリーダイアル)

ノボラピッド®、NovoRapid®、ペンフィル®及びノボリン®はNovo Nordisk A/Sの登録商標です。

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

004887922 1.0

1.7.2.4　アピドラ注ソロスターの添付文書

アピドラ注ソロスターの添付文書を添付する。

**2018年10月改訂（第６版）
*2014年10月改訂

最新の添付文書を参照すること

貯　　法：凍結を避け、２～８℃に遮光して保存
使用期限：外箱に表示

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

超速効型インスリンアナログ製剤

アピドラ®注ソロスター®
Apidra®

インスリン グルリジン（遺伝子組換え）注射液

日本標準商品分類番号
８７２４９２

	承認番号	22100AMX00658
	薬価収載	2009年６月
	販売開始	2009年６月
	国際誕生	2004年４月
**	再審査結果	2018年６月

1018-12609　D0304209

SANOFI

D0304209

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

【 組成・性状 】

販　売　名	アピドラ注ソロスター	
成　　分		１キット（３mL）中の分量
有効成分	インスリン グルリジン（遺伝子組換え）	300単位
添加物	*m*-クレゾール トロメタモール 塩化ナトリウム ポリソルベート20 pH調節剤	9.45mg 18mg 15mg 0.03mg 適量
性状・剤形	無色澄明の液（注射剤）	
pH	7.0～7.8	
浸透圧比	0.9～1.1（生理食塩液に対する比）	

【 効能又は効果 】

インスリン療法が適応となる糖尿病

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉
糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。
糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）があることに留意すること。

【 用法及び用量 】

通常、成人では１回２～20単位を毎食直前に皮下注射するが、中間型又は持効型溶解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、中間型又は持効型溶解インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常１日４～100単位である。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉
(1)本剤の血糖降下作用は速効型インスリンと同等であるが、作用発現は速効型インスリン製剤より速い。本剤は食直前（15分以内）に投与すること［**【薬物動態】**の項及び**【臨床成績】**の項3. 参照］。
(2)経口血糖降下剤から本剤に変更する場合及び経口血糖降下剤と併用する場合：
1)投与にあたっては低用量から開始するなど、本剤の作用特性［**【薬物動態】**の項及び**【臨床成績】**の項2. 参照］を考慮の上投与すること。
2)経口血糖降下剤と併用する場合は、経口血糖降下剤の投与量及び投与スケジュールの調整が必要になることがある。

【 使用上の注意 】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)インスリン需要の変動が激しい患者
1)手術、外傷、感染症等の患者
2)妊婦［「**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**」の項参照］
(2)次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態
1)重篤な肝又は腎機能障害
2)脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
3)下痢、嘔吐等の胃腸障害
4)飢餓状態、不規則な食事摂取
5)激しい筋肉運動
6)過度のアルコール摂取者
7)高齢者［「**5. 高齢者への投与**」の項参照］
8)血糖降下作用を増強する薬剤との併用［「**3. 相互作用**」の項参照］
(3)低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者（高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等）
(4)自律神経障害のある患者［低血糖の自覚症状が明確でないことがある］

2. 重要な基本的注意

*(1)インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。さらに、本剤の使用にあたっては、必ず添付の取扱説明書を読むよう指導すること。また、すべての器具の安全な廃棄方法についても十分指導すること。
(2)２型糖尿病においては急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行ったうえで適用を考慮すること。
(3)低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行っ

た場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態で続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰（中枢神経系の不可逆的障害、死亡等）をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。[「**4. 副作用**」の項参照]

(4)インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。高血糖が無処置の状態で続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渇、頻尿、脱水、食欲減退、呼気のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるので、適切な処置を行うこと。

(5)急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害（主として有痛性）があらわれることがあるので注意すること。

(6)他のインスリン製剤から本剤への変更により、インスリン用量の変更が必要になる可能性がある。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヵ月間必要になることがある。

(7)本剤は無色澄明な液剤であるため、持効型溶解インスリンアナログ製剤等と間違えないよう患者に十分な指導を行うこと。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
* 糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害薬 GLP-1受容体作動薬 SGLT2阻害剤　等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[「**4. 副作用**」の項参照]	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩　等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明
クロラムフェニコール		
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。[「**4. 副作用**」の項参照]	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。
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		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。
フィブラート系薬剤 ベザフィブラート		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
レセルピン		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。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド ループ利尿剤 フロセミド	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。[「**2. 重要な基本的注意**」の項参照] 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾロン トリアムシノロン		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。
アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシンナトリウム水和物 乾燥甲状腺		
成長ホルモン ソマトロピン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬		
ニコチン酸		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。

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。[「2. **重要な基本的注意**」の項参照] 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。
ダナゾール		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
ブセレリン酢酸塩		機序不明 耐糖能を悪化させることがある。
フェノチアジン誘導体		機序不明であるが、動物実験（ラット）において、インスリン分泌が低下したとの報告がある。
蛋白同化ステロイド メスタノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状[「4. **副作用**」の項参照]、又は減弱による高血糖症状[「2. **重要な基本的注意**」の項参照]があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明
＊ ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩　等		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。
ペンタミジンイセチオン酸塩		膵臓のβ細胞に作用し、初期に低血糖、それに引き続いて高血糖を起こすことがある。
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 セリプロロール塩酸塩　等		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。また、インスリン感受性は薬剤により増強あるいは減弱することが報告されている。
炭酸リチウム		機序不明 インスリン分泌が減少したとの報告、逆に低血糖が発現したとの報告がある。
クロニジン		機序不明 血糖値が低下したとの報告、逆に血糖値を上昇させたとの報告がある。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。

4. 副作用

国内における臨床試験での安全性評価対象症例264例中20例（7.6%）に34件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、重篤な低血糖9例(3.4%)、糖尿病性網膜症の顕在化又は増悪6例(2.3%)であった。

(1)重大な副作用

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

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

低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、α-グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース等）との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。

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

＊2) **ショック、アナフィラキシー(頻度不明**注)**)**…ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、全身性皮膚反応、血管神経性浮腫、気管支痙攣、低血圧等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注）海外で自発報告されている副作用のため頻度不明。

(2)その他の副作用

	頻度不明注)	0.1～5%未満
	眼		糖尿病性網膜症の顕在化又は増悪
＊＊	**注射部位**	注射部位反応（発赤、腫脹、そう痒感等）、リポディストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等）	
＊＊	**過敏症**	発疹、全身性そう痒症	

＊＊注）海外又は国内市販後で自発報告されている副作用のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

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

＊＊7. 小児等への投与

成長及び活動性に応じてインスリンの需要量が変化するので、定期的に検査を行うなどして投与すること。[小児の臨床試験成績は**【臨床成績】**の項4. 参照]

8. 過量投与

(1)徴候・症状

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

(2)処置

以下を参考に、速やかに適切な処置を行うこと。[「4. **副作用**」の項参照]

1)ショ糖を経口摂取する。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤を併用中の場合は、必ずブドウ糖を経口摂取すること。
2)ブドウ糖を静脈内投与する。
3)グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与する。

9. 適用上の注意

＊(1)投与時
1)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。
2)本剤とA型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。
3)本剤のカートリッジ中にインスリン製剤を補充したり、他のインスリン製剤を混合しないこと。
4)本剤の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た場合、又は液が変色した場合は使用しないこと。
5)本剤の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。
6)1本を複数の患者に使用しないこと。

(2)投与部位
皮下注射は、腹部、上腕部、大腿部等に行うが、同一部位内で投与する場合は前回の注射場所より2～3cm離して注射すること。

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

(4)保存時
1)使用前は凍結を避け､2～8℃で遮光保存すること。
2)使用中は本剤を冷蔵庫に保存しないこと。

(5)その他
使用開始後4週間は安定である。[使用時の安定性試験（25℃）に基づく。]

10. その他の注意

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

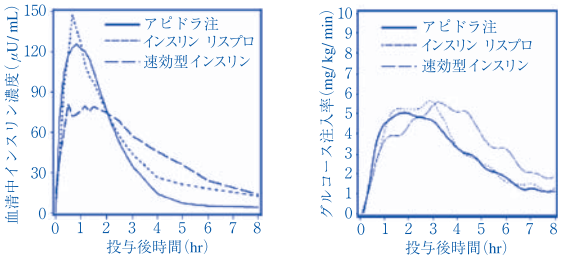
(2)ピオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。

【 薬物動態 】

1. 単回皮下投与後の血清中濃度および血糖降下作用

(1)成人1型糖尿病患者[2]

日本人の成人1型糖尿病患者男女15例に、本剤、インスリン リスプロ又は速効型インスリン0.2単位/kgを腹部に単回皮下投与し、血清中インスリン濃度及び血糖降下作用（正常血糖クランプ法によるグルコース注入率）の経時的推移について検討した。本剤及びインスリン リスプロは、速効型インスリンに比べて吸収（$T_{20\%\text{-AUC}}$：20%血清中インスリン濃度時間曲線下面積到達時間）及び作用発現（$T_{20\%\text{-AUC}}$：20%グルコース利用量到達時間）が速く、最高血清中インスリン濃度（C_{max}）及び投与後2時間の区間グルコース利用量（$AUC_{(0\text{-}2h)}$）が大きいこと、並びに、作用持続時間（GIRが2mg/min/kg以上の値を維持した時間）が短いことが示された。



日本人成人1型糖尿病患者にアピドラ注、インスリン リスプロ又は速効型インスリンを単回皮下投与したときの血清中インスリン濃度（左図：平均値）及び血糖降下作用（右図：平均値）の経時的推移

血清中インスリン濃度	C_{max} (μU/mL)※1	$AUC_{(0\text{-clamp end})}$ (μU·min/mL)※1	$T_{20\%\text{-AUC}}$ (min)※2※4	T_{max} (min)※3※5	
アピドラ注	131.7(19.5%)	17354.2(8.7%)	41.5(±7.3)	50	
インスリン リスプロ	159.5(27.1%)	21325.7(20.5%)	49.6(±11.6)	40	
速効型インスリン	110.0(33.9%)	21402.5(19.2%)	71.1(±13.8)	40	
グルコース注入率	$AUC_{(0\text{-}2h)}$ (mg/kg)※2	$AUC_{(0\text{-clamp end})}$ (mg/kg)※2	$T_{20\%\text{-AUC}}$ (min)※2※4	T_{max} (min)※3	Duration of action (min)※3
アピドラ注	428.7(±153.2)	1399.5(±357.6)	93.0(±16.8)	110	304
インスリン リスプロ	417.3(±201.0)	1470.8(±390.9)	101.0(±17.5)	177	286
速効型インスリン	344.8(±155.9)	1717.4(±487.0)	124.3(±21.0)	198	393

※1：幾何平均（CV%）、※2：算術平均（±SD）、※3：中央値、
※4：$AUC_{(0\text{-clamp end})}$に対して20%相当のAUCに到達するまでの時間（被験者毎に分単位で算出）
※5：投与後10、20、30、40、50、60、70、80、90、120、150、180、240、300、360、480分時点の測定値に基づく

本剤1モルと速効型インスリン1モルの血糖降下作用は同等であり、同一用量単位は等価であることが示されている[3]。

(2)小児1型糖尿病患者（外国人データ）[4]

外国人の小児1型糖尿病患者男女20例（7～11歳の児童10例、12～16歳の青少年10例）に、本剤又は速効型インスリン0.15単位/kgを、標準食の食直前（食事開始前2分以内）に、腹部に単回皮下投与し、血清中インスリン濃度及び食後血糖値の経時的推移について検討した。本剤は、速効型インスリンに比べて最高血清中インスリン濃度到達時間（T_{max}）が短く、最高血清中インスリン濃度（C_{max}）が高いこと、本剤投与下の食後血糖値は、速効型インスリン投与下に比べて全般的に低く推移することが示された。

血清中インスリン濃度	C_{max} (μU/mL)※1	$AUC_{(0\text{-}6h)}$ (μU·min/mL)※1	T_{max} (min)※3		
アピドラ注	57.8(32.2%)	8361.2(28.2%)	54		
速効型インスリン	32.7(49.9%)	7051.8(38.7%)	66		
食後血糖値	GLU_{max} (mg/dL)※2※4	$AUC_{(0\text{-}2h)}$ (mg·h/dL)※2※5	$AUC_{(0\text{-}6h)}$ (mg·h/dL)※2※5	T_{max} (min)※3※4	
アピドラ注	298.1±82.6	178.7±102.7	640.9±421.3	120.0	
速効型インスリン	351.8±69.8	262.9±88.4	800.9±316.3	120.0	

※1：幾何平均（CV%）、※2：算術平均（±SD）、※3：中央値、
※4：投与後4時間までのデータ、※5：ベースラインによる補正値

(3)腎機能障害を有する非糖尿病被験者（外国人データ）[5]

外国人の腎機能の程度が異なる非糖尿病成人被験者男女24例に、本剤又は速効型インスリン0.15単位/kgを、それぞれ標準食の食直前（食事開始前2分以内）及び食前（食事開始15分前）に腹部に単回皮下投与し、血清中インスリン濃度及び食後血糖値の経時的推移について検討した。本剤の血清中インスリン濃度推移及び本剤投与下の食後血糖値の経時的推移は、腎機能の程度によらず同様であることが示された。

血清中インスリン濃度	C_{max} (μU/mL)※1	$AUC_{(0\text{-}5h)}$ (μU·min/mL)※1	T_{max} (min)※3
アピドラ注			
腎機能正常[A]	107.8(29.8%)	13120.1(29.1%)	55.9
中等度腎機能障害[B]	131.1(29.2%)	18412.2(19.4%)	57.5
重度腎機能障害[C]	107.8(15.1%)	16911.9(15.6%)	67.8
速効型インスリン			
腎機能正常[A]	112.1(46.7%)	16081.0(43.9%)	71.8
中等度腎機能障害[B]	103.1(42.3%)	17514.3(30.0%)	80.3
重度腎機能障害[C]	116.3(33.7%)	19437.4(28.9%)	76.5

食後血糖値	GLU_{max} (mg/dL)※2※4	$AUC_{(0\text{-}2h)}$ (mg·h/dL)※2※4	$AUC_{(0\text{-}5h)}$ (mg·h/dL)※2※4	T_{max} (min)※3
アピドラ注				
腎機能正常[A]	114.0±14.2	173.5±32.9	320.8±130.3	45.0
中等度腎機能障害[B]	128.0±20.2	197.1±27.8	424.3±51.7	37.5
重度腎機能障害[C]	131.3±23.6	194.8±30.4	409.5±105.1	45.0
速効型インスリン				
腎機能正常[A]	115.0±24.0	180.8±39.5	352.8±115.7	60.0
中等度腎機能障害[B]	135.0±30.6	205.0±21.3	439.6±82.8	90.0
重度腎機能障害[C]	139.3±38.2	212.3±49.9	410.8±126.4	82.5

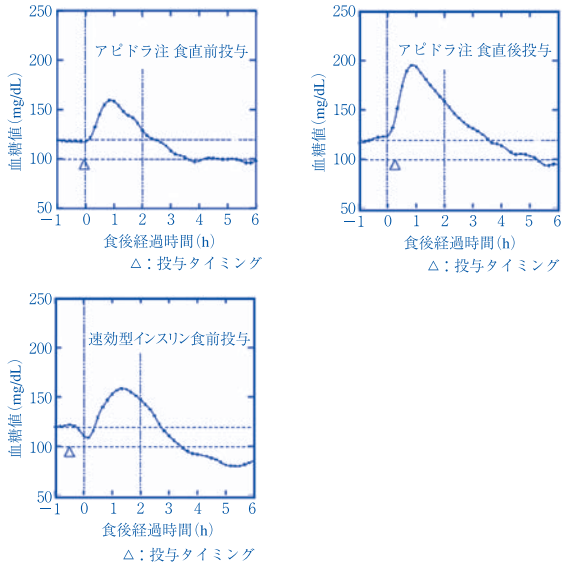
※1：幾何平均（CV%）、※2：算術平均（±SD）、※3：中央値、
※4：血糖値の換算：mg/dL＝mmol/L×18
A：クレアチニンクリアランス＞80mL/min
B：クレアチニンクリアランス30～50mL/min
C：クレアチニンクリアランス＜30mL/min

(4)投与部位による比較（外国人データ）[6]

外国人の健康成人男性16例に、本剤0.1単位/kgを腹部、上腕部又は大腿部に単回皮下投与、並びに本剤0.1単位/kgを静脈内投与した。本剤の皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、それぞれ腹部73%、上腕部71%及び大腿部68%であり、正常血糖クランプに要した総グルコース利用量は皮下投与部位によらず同様であることが示された。

2. 食事と投与のタイミング（外国人データ）[7]

外国人の成人１型糖尿病患者男女21例に、本剤0.15単位/kgを標準食の食直前（食事開始前２分以内）又は食直後（食事開始15分後）に、速効型インスリン0.15単位/kgを食前（食事開始30分前）に、それぞれ腹部に単回皮下投与したところ、食後血糖値がピークに到達するまでの時間は、本剤の食直前投与で48分、食直後投与で45分、速効型インスリンの食前投与で115分であった。



外国人成人１型糖尿病患者にアピドラ注を食直前（左上図）又は食直後（右上図）に単回皮下投与あるいは速効型インスリンを食前（左下図）に単回皮下投与したときの食後血糖値の経時的推移

【 臨床成績 】

1. １型糖尿病試験成績[8]

国内における１型糖尿病試験（１日４回頻回注射法、毎食直前投与、インスリン リスプロ比較、28週間：インスリン グラルギンとの併用）は本剤群（132例）、インスリン リスプロ群（135例）を対象に行われた。その結果、インスリン リスプロと比べHbA1c値（JDS値）の変化量において本剤の非劣性が検証された。有害事象、重篤な低血糖及び抗体産生において群間に注目すべき差は認められなかった。

評価項目	アピドラ注		インスリン リスプロ		調整平均の群間差（信頼区間）※
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
HbA1c（JDS値）(%)	7.44±0.932 [132]	7.54±0.974 [132]	7.50±0.960 [134]	7.54±0.978 [134]	0.06 (−0.09；0.21)
追加インスリン投与量(単位)	29.59±12.980 [131]	29.92±12.934 [131]	31.70±13.589 [135]	31.89±13.538 [135]	0.00 (−1.10；1.11)
基礎インスリン投与量(単位)	15.69±6.392 [131]	15.18±6.176 [131]	16.26±8.011 [135]	16.50±8.175 [135]	−0.79 (−1.42；−0.17)

[ ] の数字は、解析対象例数　（平均値±標準偏差）
※開始時から終了時における変化量の調整平均の群間差（アピドラ注－インスリン リスプロ）、95%信頼区間

2. ２型糖尿病試験成績[9]

日本人及び外国人（韓国人）における２型糖尿病試験（１日３回頻回注射、毎食直前投与、経口血糖降下剤療法比較、16週間：本剤単独又は経口血糖降下剤との併用）は本剤＋経口血糖降下剤併用療法群（130例）、本剤単独療法群（127例）、経口血糖降下剤療法群（130例）を対象に行われた。その結果、経口血糖降下剤療法と比べHbA1c値（JDS値）の変化量において本剤の優越性が検証された（$p<0.0001$）。本剤は経口血糖降下剤療法と比べ食後２時間血糖値を有意に低下させた。また、有害事象及び重篤な低血糖において群間に注目すべき差は認められず、抗体産生においては特記すべき変動は認められなかった。

評価項目	アピドラ注 経口血糖降下剤併用		アピドラ注 単独		経口血糖降下剤		調整平均の群間差（信頼区間）※※
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
HbA1c（JDS値）(%)	8.99±0.805 [128]	6.93±0.888* [128]	9.02±0.938 [124]	7.76±1.151* [124]	9.04±0.848 [128]	8.42±1.268 [128]	−1.46 (−1.69；−1.22) −0.64 (−0.88；−0.41)
食後２時間血糖値(mg/dL)	308.8±60.63 [122]	204.2±66.75* [122]	324.7±62.60 [122]	214.2±81.81* [122]	306.2±68.49 [127]	285.7±73.49 [127]	−82.3 (−100.1；−64.5) −77.5 (−95.4；−59.6)
追加インスリン投与量(単位)	13.32±2.299 [127]	22.54±12.475 [127]	14.15±3.036 [123]	38.03±16.655 [123]	−	−	−

[ ] の数字は、解析対象例数　（平均値±標準偏差）
※開始時からの変化量での経口血糖降下剤療法群との比較：$p<0.0001$、共分散分析
※※HbA1cは開始時から終了時における変化量の調整平均、食後２時間血糖値は終了時値の調整平均、95%信頼区間、上段：アピドラ注 経口血糖降下剤 併用－経口血糖降下剤、下段：アピドラ注 単独－経口血糖降下剤

3. 食直後投与による成績（海外臨床試験）[10]

海外における１型糖尿病試験（１日４回頻回注射法、食直前（0～15分前）又は食直後（食事終了直後又は食事開始後20分のいずれか早い時点）、速効型インスリン食前（30～45分前）比較、12週間：インスリン グラルギンとの併用）は本剤食直前群（286例）、本剤食直後群（296例）、速効型インスリン群（278例）を対象に行われた。その結果、本剤食直前投与及び速効型インスリン食前投与と比べGHb値の変化量において本剤食直後投与の非劣性が検証された。また、有害事象及び重篤な低血糖において群間に注目すべき差は認められなかった。

評価項目	アピドラ注(食直前)		アピドラ注(食直後)		速効型インスリン		調整平均の群間差(信頼区間)*
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
GHb(%)	7.72±0.923 [268]	7.45±0.930 [268]	7.70±0.905 [276]	7.58±0.992 [276]	7.65±0.921 [257]	7.53±1.025 [257]	0.02(−0.11 : 0.16) −0.13(−0.26 : 0.01) 0.15(0.02 : 0.29)
追加インスリン投与量(単位)	29.21±16.041 [281]	28.40±16.927 [281]	28.31±15.548 [283]	28.06±15.909 [283]	27.34±16.742 [269]	29.27±18.749 [269]	−2.22(−3.87 : −0.58) −2.63(−4.28 : −0.99) 0.41(−1.21 : 2.03)
基礎インスリン投与量(単位)	28.60±13.552 [280]	29.45±14.967 [280]	28.59±13.073 [285]	28.77±14.370 [285]	27.99±13.880 [270]	28.49±14.452 [270]	−0.43(−1.50 : 0.64) 0.30(−0.78 : 1.37) −0.73(−1.78 : 0.33)

[ ]の数字は、解析対象例数　　(平均値±標準偏差)

※開始時から終了時における変化量の調整平均の群間差、98.33%信頼区間、上段：アピドラ注(食直後)−速効型インスリン、中段：アピドラ注(食直前)−速効型インスリン、下段：アピドラ注(食直後)−アピドラ注(食直前)

4. 小児における臨床試験成績(海外臨床試験)[11)]

海外における小児(4〜17歳)の1型糖尿病試験(1日4回頻回注射法、毎食直前投与、インスリン リスプロ比較、26週間：インスリン グラルギン又はNPHインスリンとの併用)は本剤群(277例)、インスリン リスプロ群(295例)を対象に行われた。その結果、インスリン リスプロと比べGHb値の変化量において本剤の非劣性が検証された。有害事象、重篤な低血糖及び抗体産生において群間に注目すべき差は認められなかった。

評価項目	アピドラ注		インスリン リスプロ		調整平均の群間差(信頼区間)*
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
GHb(%)	8.20±1.046 [271]	8.31±1.374 [271]	8.17±1.023 [291]	8.37±1.322 [291]	−0.06 (−0.24 : 0.12)
追加インスリン投与量(単位)	24.3±14.64 [274]	25.5±14.93 [274]	24.3±14.72 [294]	27.0±16.29 [294]	−1.35 (−2.67 : −0.02)
基礎インスリン投与量(単位)	27.2±13.96 [275]	28.4±14.40 [275]	26.6±14.14 [294]	28.9±14.82 [294]	−1.13 (−1.96 : −0.29)

[ ]の数字は、解析対象例数　　(平均値±標準偏差)

※：開始時から終了時における変化量の調整平均の群間差(アピドラ注−インスリン リスプロ)、95%信頼区間

【 薬効薬理 】

1. 血糖降下作用

イヌを用いた正常血糖クランプ試験において、本剤を皮下投与したとき、同用量のヒトインスリンの投与よりも速やかに血糖降下作用を発現した[12)]。

2. 作用機序

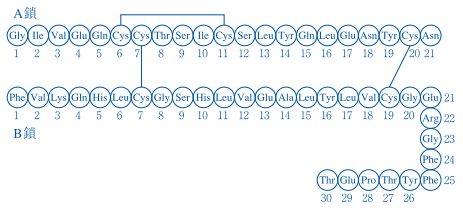
インスリン グルリジンは、ヒトインスリンのB鎖3番目のアスパラギン残基をリジンに、また、B鎖29番目のリジン残基をグルタミン酸に置換したヒトインスリン誘導体である。これらのアミノ酸の置換により、インスリン グルリジンは、単量体としてより安定的に存在し、かつ、単量体から二量体へ、更に二量体から六量体への会合形成も抑制されている。また、インスリン グルリジンは製剤中において単量体として存在する割合が大きいため、皮下投与後、これらの単量体がそのまま速やかに血流に到達し、超速効型のプロファイルを示す。

インスリン及びインスリン グルリジンを含むその誘導体の主要な活性は、グルコース代謝の調節にある。インスリン及びその誘導体は、末梢におけるグルコースの取り込み、特に骨格筋及び脂肪による取り込みを促進し、また肝におけるグルコース産生を阻害することによって血糖値を降下させる。更に、蛋白分解を阻害し、蛋白合成を促進するとともに、脂肪細胞における脂肪分解を阻害する。

【 有効成分に関する理化学的知見 】

一般名：インスリン グルリジン(遺伝子組換え)
Insulin Glulisine (Genetical Recombination)

構造式：



分子式：$C_{258}H_{384}N_{64}O_{78}S_6$

分子量：5822.58

性　状：白色の粉末である。
希酸あるいは希アルカリによく溶ける。水、エタノール及びメタノールにはほとんど溶けない。
吸湿性である。

等電点：pH5.12

【 包　装 】

300単位/3 mL×2本

【 主要文献 】

1) Herings, R.M.C., et al.：Lancet, **345**, 1195, 1995 [API0001]
2) 社内資料：日本人成人1型糖尿病患者 単回皮下投与試験 [API−01]
3) Becker, R.H., et al.：Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, **113**(5), 292, 2005 [API0002]
4) Danne, T., et al.：Diabetes Care, **28**(9), 2100, 2005 [API0003]
5) 社内資料：腎機能障害を有する非糖尿病被験者 単回皮下投与試験 [API−02]
6) 社内資料：健康成人被験者(投与部位の検討) [API−03]
7) Rave, K., et al.：Diabetes Care, **29**(8), 1812, 2006 [API0004]
8) 社内資料：1型糖尿病患者対象第Ⅲ相試験 [API−04]
9) 社内資料：2型糖尿病患者対象第Ⅲ相試験 [API−05]
10) Garg, S.K., et al.：Endocrine Practice, **11**(1), 11, 2005 [API0005]
11) 社内資料：小児1型糖尿病患者対象第Ⅲ相試験 [API−06]
12) 社内資料：薬理試験 血糖降下作用(イヌ) [API−07]

【 文献請求先 】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

サノフィ株式会社
コールセンター　くすり相談室
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905　FAX(03)6301-3010

製造販売：
サノフィ株式会社
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

1.7.2.5　アピドラ注カートの添付文書

アピドラ注カートの添付文書を添付する。

**2018年10月改訂（第６版）
＊2014年10月改訂

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
８７２４９２

	承認番号	22100AMX00656
	薬価収載	2009年６月
	販売開始	2009年６月
	国際誕生	2004年４月
**	再審査結果	2018年６月

1018-12508　D0305208

貯　　法：凍結を避け、２～８℃に遮光して保存
使用期限：外箱に表示

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

超速効型インスリンアナログ製剤

アピドラ®注カート
Apidra®

インスリン グルリジン（遺伝子組換え）注射液

SANOFI

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

【 組成・性状 】

販　売　名	アピドラ注カート	
成　　分		１カートリッジ（３mL）中の分量
有効成分	インスリン グルリジン（遺伝子組換え）	300単位
添加物	*m*-クレゾール トロメタモール 塩化ナトリウム ポリソルベート20 pH調節剤	9.45mg 18mg 15mg 0.03mg 適量
性状・剤形	無色澄明の液（注射剤）	
pH	7.0～7.8	
浸透圧比	0.9～1.1（生理食塩液に対する比）	

【 効能又は効果 】
インスリン療法が適応となる糖尿病

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉
糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。
糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）があることに留意すること。

【 用法及び用量 】
通常、成人では１回２～20単位を毎食直前にインスリンペン型注入器を用いて皮下注射するが、中間型又は持効型溶解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、中間型又は持効型溶解インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常１日４～100単位である。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉
(1)本剤の血糖降下作用は速効型インスリンと同等であるが、作用発現は速効型インスリン製剤より速い。本剤は食直前（15分以内）に投与すること［**【薬物動態】**の項及び**【臨床成績】**の項3. 参照］。
(2)経口血糖降下剤から本剤に変更する場合及び経口血糖降下剤と併用する場合：
1)投与にあたっては低用量から開始するなど、本剤の作用特性［**【薬物動態】**の項及び**【臨床成績】**の項2. 参照］を考慮の上投与すること。
2)経口血糖降下剤と併用する場合は、経口血糖降下剤の投与量及び投与スケジュールの調整が必要になることがある。

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

2. 重要な基本的注意
＊(1)インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。さらに、本剤の使用にあたっては、必ず専用のインスリンペン型注入器の取扱説明書を読むよう指導すること。また、すべての器具の安全な廃棄方法についても十分指導すること。
(2)２型糖尿病においては急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行ったうえで適用を考慮すること。
(3)低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、

＊D0305208＊

食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態で続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰（中枢神経系の不可逆的障害、死亡等）をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。[「**4. 副作用**」の項参照]

(4)インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。高血糖が無処置の状態で続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渇、頻尿、脱水、食欲減退、呼気のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるので、適切な処置を行うこと。

(5)急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害（主として有痛性）があらわれることがあるので注意すること。

(6)他のインスリン製剤から本剤への変更により、インスリン用量の変更が必要になる可能性がある。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヵ月間必要になることがある。

(7)本剤は無色澄明な液剤であるため、持効型溶解インスリンアナログ製剤等と間違えないよう患者に十分な指導を行うこと。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
＊糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害薬 GLP-1受容体作動薬 SGLT2阻害剤　等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[「**4. 副作用**」の項参照]	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩　等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明
クロラムフェニコール		

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。[「**4. 副作用**」の項参照]	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。
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		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。
フィブラート系薬剤 ベザフィブラート		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
レセルピン		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。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド ループ利尿剤 フロセミド	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。[「**2. 重要な基本的注意**」の項参照] 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾロン トリアムシノロン		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。
アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシンナトリウム水和物 乾燥甲状腺		
成長ホルモン ソマトロピン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬		
ニコチン酸		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。

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。[「2. **重要な基本的注意**」の項参照] 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。
ダナゾール		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
ブセレリン酢酸塩		機序不明 耐糖能を悪化させることがある。
フェノチアジン誘導体		機序不明であるが、動物実験（ラット）において、インスリン分泌が低下したとの報告がある。
蛋白同化ステロイド メスタノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状[「4. **副作用**」の項参照]、又は減弱による高血糖症状[「2. **重要な基本的注意**」の項参照]があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明
＊ ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩　等		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。
ペンタミジンイセチオン酸塩		膵臓のβ細胞に作用し、初期に低血糖、それに引き続いて高血糖を起こすことがある。
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 セリプロロール塩酸塩　等		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。また、インスリン感受性は薬剤により増強あるいは減弱することが報告されている。
炭酸リチウム		機序不明 インスリン分泌が減少したとの報告、逆に低血糖が発現したとの報告がある。
クロニジン		機序不明 血糖値が低下したとの報告、逆に血糖値を上昇させたとの報告がある。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。

4. 副作用

国内における臨床試験での安全性評価対象症例264例中20例（7.6%）に34件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、重篤な低血糖9例(3.4%)、糖尿病性網膜症の顕在化又は増悪6例(2.3%)であった。

(1)重大な副作用

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

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

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

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

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

＊2) **ショック、アナフィラキシー（頻度不明**[注)]**）**…ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、全身性皮膚反応、血管神経性浮腫、気管支痙攣、低血圧等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注）海外で自発報告されている副作用のため頻度不明。

(2)その他の副作用

	頻度不明[注)]	0.1～5%未満
眼		糖尿病性網膜症の顕在化又は増悪
＊＊ **注射部位**	注射部位反応（発赤、腫脹、そう痒感等）、リポディストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等）	
＊＊ **過敏症**	発疹、全身性そう痒症	

＊＊注）海外又は国内市販後で自発報告されている副作用のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

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

＊＊ 7. 小児等への投与

成長及び活動性に応じてインスリンの需要量が変化するので、定期的に検査を行うなどして投与すること。[小児の臨床試験成績は**【臨床成績】**の項4. 参照]

8. 過量投与

(1)徴候・症状

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

(2)処置

以下を参考に、速やかに適切な処置を行うこと。[「4. **副作用**」の項参照]

1)ショ糖を経口摂取する。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤を併用中の場合は、必ずブドウ糖を経口摂取すること。
2)ブドウ糖を静脈内投与する。
3)グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与する。

9. 適用上の注意

＊(1)投与時
1)本剤は専用のインスリンペン型注入器を用いて使用すること。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。
2)本剤とA型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。
3)本剤のカートリッジ中にインスリン製剤を補充したり、他のインスリン製剤を混合しないこと。
4)本剤の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た場合、又は液が変色した場合は使用しないこと。
5)本剤の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。
6)1本のカートリッジを複数の患者に使用しないこと。

(2)投与部位
皮下注射は、腹部、上腕部、大腿部等に行うが、同一部位内で投与する場合は前回の注射場所より2～3cm離して注射すること。

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

(4)保存時
1)専用のインスリンペン型注入器に装着する前は、凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。
2)本剤をインスリンペン型注入器に装着したまま冷蔵庫に保存しないこと。

(5)その他
使用開始後4週間は安定である。[使用時の安定性試験（25℃）に基づく。]

10. その他の注意

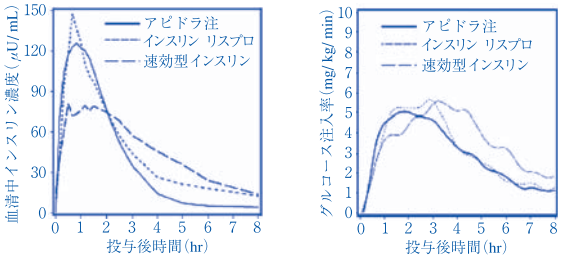
(1)インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある[1]。
(2)ピオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。

【 薬物動態 】

1. 単回皮下投与後の血清中濃度および血糖降下作用

(1)成人1型糖尿病患者[2]

日本人の成人1型糖尿病患者男女15例に、本剤、インスリン リスプロ又は速効型インスリン0.2単位/kgを腹部に単回皮下投与し、血清中インスリン濃度及び血糖降下作用（正常血糖クランプ法によるグルコース注入率）の経時的推移について検討した。本剤及びインスリン リスプロは、速効型インスリンに比べて吸収（$T_{20\%\text{-AUC}}$：20%血清中インスリン濃度時間曲線下面積到達時間）及び作用発現（$T_{20\%\text{-AUC}}$：20%グルコース利用量到達時間）が速く、最高血清中インスリン濃度（C_{max}）及び投与後2時間の区間グルコース利用量（$AUC_{(0\text{-}2h)}$）が大きいこと、並びに、作用持続時間（GIRが2mg/min/kg以上の値を維持した時間）が短いことが示された。



日本人成人1型糖尿病患者にアビドラ注、インスリン リスプロ又は速効型インスリンを単回皮下投与したときの血清中インスリン濃度（左図；平均値）及び血糖降下作用（右図；平均値）の経時的推移

血清中インスリン濃度	C_{max} (μU/mL)※1	$AUC_{(0\text{-clamp end})}$ (μU·min/mL)※1	$T_{20\%\text{-AUC}}$ (min)※2※4	T_{max} (min)※3※5
アビドラ注	131.7(19.5%)	17354.2(8.7%)	41.5(±7.3)	50
インスリン リスプロ	159.5(27.1%)	21325.7(20.5%)	49.6(±11.6)	40
速効型インスリン	110.0(33.9%)	21402.5(19.2%)	71.1(±13.8)	40

グルコース注入率	$AUC_{(0\text{-}2h)}$ (mg/kg)※2	$AUC_{(0\text{-clamp end})}$ (mg/kg)※2	$T_{20\%\text{-AUC}}$ (min)※2※4	T_{max} (min)※3	Duration of action (min)※3
アビドラ注	428.7(±153.2)	1399.5(±357.6)	93.0(±16.8)	110	304
インスリン リスプロ	417.3(±201.0)	1470.8(±390.9)	101.0(±17.5)	177	286
速効型インスリン	344.8(±155.9)	1717.4(±487.0)	124.3(±21.0)	198	393

※1：幾何平均（CV%）、※2：算術平均（±SD）、※3：中央値、
※4：$AUC_{(0\text{-clamp end})}$に対して20%相当のAUCに到達するまでの時間（被験者毎に分単位で算出）
※5：投与後10、20、30、40、50、60、70、80、90、120、150、180、240、300、360、480分時点の測定値に基づく

本剤1モルと速効型インスリン1モルの血糖降下作用は同等であり、同一用量単位は等価であることが示されている[3]。

(2)小児1型糖尿病患者（外国人データ）[4]

外国人の小児1型糖尿病患者男女20例（7～11歳の児童10例、12～16歳の青少年10例）に、本剤又は速効型インスリン0.15単位/kgを、標準食の食直前（食事開始前2分以内）に、腹部に単回皮下投与し、血清中インスリン濃度及び食後血糖値の経時的推移について検討した。本剤は、速効型インスリンに比べて最高血清中インスリン濃度到達時間（T_{max}）が短く、最高血清中インスリン濃度（C_{max}）が高いこと、本剤投与下の食後血糖値は、速効型インスリン投与下に比べて全般的に低く推移することが示された。

血清中インスリン濃度	C_{max} (μU/mL)※1	$AUC_{(0\text{-}6h)}$ (μU·min/mL)※1	T_{max} (min)※3
アビドラ注	57.8(32.2%)	8361.2(28.2%)	54
速効型インスリン	32.7(49.9%)	7051.8(38.7%)	66

食後血糖値	GLU_{max} (mg/dL)※2※4	$AUC_{(0\text{-}2h)}$ (mg·h/dL)※2※5	$AUC_{(0\text{-}6h)}$ (mg·h/dL)※2※5	T_{max} (min)※3※4
アビドラ注	298.1±82.6	178.7±102.7	640.9±421.3	120.0
速効型インスリン	351.8±69.8	262.9±88.4	800.9±316.3	120.0

※1：幾何平均（CV%）、※2：算術平均（±SD）、※3：中央値、
※4：投与後4時間までのデータ、※5：ベースラインによる補正値

(3)腎機能障害を有する非糖尿病被験者（外国人データ）[5]

外国人の腎機能の程度が異なる非糖尿病成人被験者男女24例に、本剤又は速効型インスリン0.15単位/kgを、それぞれ標準食の食直前（食事開始前2分以内）及び食前（食事開始15分前）に腹部に単回皮下投与し、血清中インスリン濃度及び食後血糖値の経時的推移

について検討した。本剤の血清中インスリン濃度推移及び本剤投与下の食後血糖値の経時的推移は、腎機能の程度によらず同様であることが示された。

血清中インスリン濃度	C_{max} (μU/mL)※1	$AUC_{(0\text{-}5h)}$ (μU·min/mL)※1	T_{max} (min)※3
アピドラ注			
腎機能正常[A]	107.8(29.8%)	13120.1(29.1%)	55.9
中等度腎機能障害[B]	131.1(29.2%)	18412.2(19.4%)	57.5
重度腎機能障害[C]	107.8(15.1%)	16911.9(15.6%)	67.8
速効型インスリン			
腎機能正常[A]	112.1(46.7%)	16081.0(43.9%)	71.8
中等度腎機能障害[B]	103.1(42.3%)	17514.3(30.0%)	80.3
重度腎機能障害[C]	116.3(33.7%)	19437.4(28.9%)	76.5

食後血糖値	GLU_{max} (mg/dL)※2※4	$AUC_{(0\text{-}2h)}$ (mg·h/dL)※2※4	$AUC_{(0\text{-}5h)}$ (mg·h/dL)※2※4	T_{max} (min)※3
アピドラ注				
腎機能正常[A]	114.0±14.2	173.5±32.9	320.8±130.3	45.0
中等度腎機能障害[B]	128.0±20.2	197.1±27.8	424.3±51.7	37.5
重度腎機能障害[C]	131.3±23.6	194.8±30.4	409.5±105.1	45.0
速効型インスリン				
腎機能正常[A]	115.0±24.0	180.8±39.5	352.8±115.7	60.0
中等度腎機能障害[B]	135.0±30.6	205.0±21.3	439.6±82.8	90.0
重度腎機能障害[C]	139.3±38.2	212.3±49.9	410.8±126.4	82.5

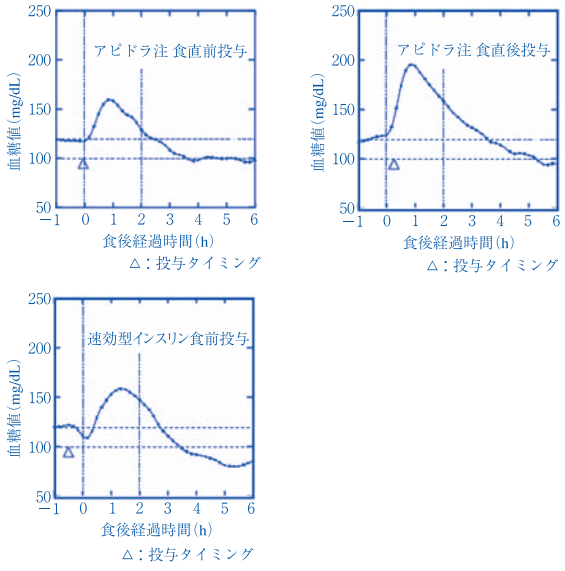
※1：幾何平均（CV%）、※2：算術平均（±SD）、※3：中央値、
※4：血糖値の換算：mg/dL＝mmol/L×18
A：クレアチニンクリアランス＞80mL/min
B：クレアチニンクリアランス30～50mL/min
C：クレアチニンクリアランス＜30mL/min

(4)投与部位による比較（外国人データ）[6]

外国人の健康成人男性16例に、本剤0.1単位/kgを腹部、上腕部又は大腿部に単回皮下投与、並びに本剤0.1単位/kgを静脈内投与した。本剤の皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、それぞれ腹部73%、上腕部71%及び大腿部68%であり、正常血糖クランプに要した総グルコース利用量は皮下投与部位によらず同様であることが示された。

2. 食事と投与のタイミング（外国人データ）[7]

外国人の成人１型糖尿病患者男女21例に、本剤0.15単位/kgを標準食の食直前（食事開始前２分以内）又は食直後（食事開始15分後）に、速効型インスリン0.15単位/kgを食前（食事開始30分前）に、それぞれ腹部に単回皮下投与したところ、食後血糖値がピークに到達するまでの時間は、本剤の食直前投与で48分、食直後投与で45分、速効型インスリンの食前投与で115分であった。



外国人成人１型糖尿病患者にアピドラ注を食直前（左上図）又は食直後（右上図）に単回皮下投与あるいは速効型インスリンを食前（左下図）に単回皮下投与したときの食後血糖値の経時的推移

【 臨床成績 】

1. １型糖尿病試験成績[8]

国内における１型糖尿病試験（１日４回頻回注射法、毎食直前投与、インスリン リスプロ比較、28週間：インスリン グラルギンとの併用）は本剤群（132例）、インスリン リスプロ群（135例）を対象に行われた。その結果、インスリン リスプロと比べHbA1c値（JDS値）の変化量において本剤の非劣性が検証された。有害事象、重篤な低血糖及び抗体産生において群間に注目すべき差は認められなかった。

評価項目	アピドラ注		インスリン リスプロ		調整平均の群間差（信頼区間）※
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
HbA1c（JDS値）（%）	7.44±0.932 ［132］	7.54±0.974 ［132］	7.50±0.960 ［134］	7.54±0.978 ［134］	0.06 （−0.09；0.21）
追加インスリン投与量（単位）	29.59±12.980 ［131］	29.92±12.934 ［131］	31.70±13.589 ［135］	31.89±13.538 ［135］	0.00 （−1.10；1.11）
基礎インスリン投与量（単位）	15.69±6.392 ［131］	15.18±6.176 ［131］	16.26±8.011 ［135］	16.50±8.175 ［135］	−0.79 （−1.42；−0.17）

［ ］の数字は、解析対象例数　（平均値±標準偏差）
※開始時から終了時における変化量の調整平均の群間差（アピドラ注－インスリン リスプロ）、95%信頼区間

2. ２型糖尿病試験成績[9]

日本人及び外国人（韓国人）における２型糖尿病試験（１日３回頻回注射、毎食直前投与、経口血糖降下剤療法比較、16週間：本剤単独又は経口血糖降下剤との併用）は本剤＋経口血糖降下剤併用療法群（130例）、本剤単独療法群（127例）、経口血糖降下剤療法群（130例）を対象に行われた。その結果、経口血糖降下剤療法と比べHbA1c値（JDS値）の変化量において本剤の優越性が検証された（p＜0.0001）。本剤は経口血糖降下剤療法と比べ食後２時間血糖値を有意に低下させた。また、有害事象及び重篤な低血糖において群間に注目すべき差は認められず、抗体産生においては特記すべき変動は認められなかった。

評価項目	アピドラ注 経口血糖降下剤併用		アピドラ注 単独		経口血糖降下剤		調整平均の群間差（信頼区間）※※
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
HbA1c（JDS値）（%）	8.99±0.805 ［128］	6.93±0.888※ ［128］	9.02±0.938 ［124］	7.76±1.151※ ［124］	9.04±0.848 ［128］	8.42±1.268 ［128］	−1.46（−1.69；−1.22） −0.64（−0.88；−0.41）
食後２時間血糖値（mg/dL）	308.8±60.63 ［122］	204.2±66.75※ ［122］	324.7±62.60 ［122］	214.2±81.81※ ［122］	306.2±68.49 ［127］	285.7±73.49 ［127］	−82.3（−100.1；−64.5） −77.5（−95.4；−59.6）
追加インスリン投与量（単位）	13.32±2.299 ［127］	22.54±12.475 ［127］	14.15±3.036 ［123］	38.03±16.655 ［123］	−	−	−

［ ］の数字は、解析対象例数　（平均値±標準偏差）
※開始時からの変化量での経口血糖降下剤療法群との比較：p＜0.0001、共分散分析
※※HbA1cは開始時から終了時における変化量の調整平均、食後２時間血糖値は終了時値の調整平均、95%信頼区間、上段：アピドラ注 経口血糖降下剤 併用－経口血糖降下剤、下段：アピドラ注 単独－経口血糖降下剤

3. 食直後投与による成績（海外臨床試験）[10]

海外における１型糖尿病試験（１日４回頻回注射法、食直前（0～15分前）又は食直後（食事終了直後又は食事開始後20分のいずれか早い時点）、速効型インスリン食前（30～45分前）比較、12週間：インスリン グラルギンとの併用）は本剤食直前群（286例）、本剤食直後群（296例）、速効型インスリン群（278例）を対象に行われた。その結果、本剤食直前投与及び速効型インスリン食前投与と比べGHb値の変化量において本剤食直後投与の非劣性が検証された。また、有害事象及び重篤な低血糖において群間に注目すべき差は認められなかった。

評価項目	アピドラ注(食直前)		アピドラ注(食直後)		速効型インスリン		調整平均の群間差(信頼区間)*
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
GHb(%)	7.72±0.923 [268]	7.45±0.930 [268]	7.70±0.905 [276]	7.58±0.992 [276]	7.65±0.921 [257]	7.53±1.025 [257]	0.02(−0.11：0.16) −0.13(−0.26：0.01) 0.15(0.02：0.29)
追加インスリン投与量(単位)	29.21±16.041 [281]	28.40±16.927 [281]	28.31±15.548 [283]	28.06±15.909 [283]	27.34±16.742 [269]	29.27±18.749 [269]	−2.22(−3.87：−0.58) −2.63(−4.28：−0.99) 0.41(−1.21：2.03)
基礎インスリン投与量(単位)	28.60±13.552 [280]	29.45±14.967 [280]	28.59±13.073 [285]	28.77±14.370 [285]	27.99±13.880 [270]	28.49±14.452 [270]	−0.43(−1.50：0.64) 0.30(−0.78：1.37) −0.73(−1.78：0.33)

[ ]の数字は、解析対象例数　　(平均値±標準偏差)

※開始時から終了時における変化量の調整平均の群間差、98.33%信頼区間、上段：アピドラ注(食直後)−速効型インスリン、中段：アピドラ注(食直前)−速効型インスリン、下段：アピドラ注(食直後)−アピドラ注(食直前)

4. 小児における臨床試験成績(海外臨床試験)[11)]

海外における小児(4〜17歳)の1型糖尿病試験(1日4回頻回注射法、毎食直前投与、インスリン リスプロ比較、26週間：インスリン グラルギン又はNPHインスリンとの併用)は本剤群(277例)、インスリン リスプロ群(295例)を対象に行われた。その結果、インスリン リスプロと比べGHb値の変化量において本剤の非劣性が検証された。有害事象、重篤な低血糖及び抗体産生において群間に注目すべき差は認められなかった。

評価項目	アピドラ注		インスリン リスプロ		調整平均の群間差(信頼区間)*
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
GHb(%)	8.20±1.046 [271]	8.31±1.374 [271]	8.17±1.023 [291]	8.37±1.322 [291]	−0.06 (−0.24：0.12)
追加インスリン投与量(単位)	24.3±14.64 [274]	25.5±14.93 [274]	24.3±14.72 [294]	27.0±16.29 [294]	−1.35 (−2.67：−0.02)
基礎インスリン投与量(単位)	27.2±13.96 [275]	28.4±14.40 [275]	26.6±14.14 [294]	28.9±14.82 [294]	−1.13 (−1.96：−0.29)

[ ]の数字は、解析対象例数　　(平均値±標準偏差)

※：開始時から終了時における変化量の調整平均の群間差(アピドラ注−インスリン リスプロ)、95%信頼区間

【 薬効薬理 】

1. 血糖降下作用

イヌを用いた正常血糖クランプ試験において、本剤を皮下投与したとき、同用量のヒトインスリンの投与よりも速やかに血糖降下作用を発現した[12)]。

2. 作用機序

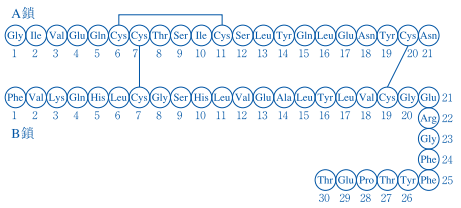
インスリン グルリジンは、ヒトインスリンのB鎖3番目のアスパラギン残基をリジンに、また、B鎖29番目のリジン残基をグルタミン酸に置換したヒトインスリン誘導体である。これらのアミノ酸の置換により、インスリン グルリジンは、単量体としてより安定的に存在し、かつ、単量体から二量体へ、更に二量体から六量体への会合形成も抑制されている。また、インスリン グルリジンは製剤中において単量体として存在する割合が大きいため、皮下投与後、これらの単量体がそのまま速やかに血流に到達し、超速効型のプロファイルを示す。

インスリン及びインスリン グルリジンを含むその誘導体の主要な活性は、グルコース代謝の調節にある。インスリン及びその誘導体は、末梢におけるグルコースの取り込み、特に骨格筋及び脂肪による取り込みを促進し、また肝におけるグルコース産生を阻害することによって血糖値を降下させる。更に、蛋白分解を阻害し、蛋白合成を促進するとともに、脂肪細胞における脂肪分解を阻害する。

【 有効成分に関する理化学的知見 】

一般名：インスリン グルリジン(遺伝子組換え)
Insulin Glulisine (Genetical Recombination)

構造式：



分子式：$C_{258}H_{384}N_{64}O_{78}S_6$
分子量：5822.58
性　状：白色の粉末である。
希酸あるいは希アルカリによく溶ける。水、エタノール及びメタノールにはほとんど溶けない。
吸湿性である。
等電点：pH5.12

【 包　装 】

300単位/3 mL×2本

【 主要文献 】

1) Herings, R.M.C., et al.：Lancet, **345**, 1195, 1995 [API0001]
2) 社内資料：日本人成人1型糖尿病患者 単回皮下投与試験 [API−01]
3) Becker, R.H., et al.：Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, **113**(5), 292, 2005 [API0002]
4) Danne, T., et al.：Diabetes Care, **28**(9), 2100, 2005 [API0003]
5) 社内資料：腎機能障害を有する非糖尿病被験者 単回皮下投与試験 [API−02]
6) 社内資料：健康成人被験者(投与部位の検討) [API−03]
7) Rave, K., et al.：Diabetes Care, **29**(8), 1812, 2006 [API0004]
8) 社内資料：1型糖尿病患者対象第Ⅲ相試験 [API−04]
9) 社内資料：2型糖尿病患者対象第Ⅲ相試験 [API−05]
10) Garg, S.K., et al.：Endocrine Practice, **11**(1), 11, 2005 [API0005]
11) 社内資料：小児1型糖尿病患者対象第Ⅲ相試験 [API−06]
12) 社内資料：薬理試験 血糖降下作用(イヌ) [API−07]

【 文献請求先 】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

サノフィ株式会社
コールセンター　くすり相談室
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905　FAX(03)6301-3010

製造販売：
サノフィ株式会社
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

1.7.2.6　アピドラ注 100 単位/mL の添付文書

アピドラ注 100 単位/mL の添付文書を添付する。

**2018年10月改訂（第６版）
*2014年10月改訂

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
８７２４９２

	承認番号	22100AMX00659
	薬価収載	2009年６月
	販売開始	2009年６月
	国際誕生	2004年４月
**	再審査結果	2018年６月

1018-12708　D0306508

貯　　法：凍結を避け、２～８℃に遮光して保存
使用期限：外箱に表示

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

超速効型インスリンアナログ製剤

アピドラ®注100単位/mL
Apidra®

インスリン グルリジン（遺伝子組換え）注射液

SANOFI

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

【 組成・性状 】

販　売　名	アピドラ注100単位/mL	
成　　分		１バイアル（10mL）中の分量
有効成分	インスリン グルリジン（遺伝子組換え）	1000単位
添　加　物	*m*-クレゾール トロメタモール 塩化ナトリウム ポリソルベート20 pH調節剤	31.5mg 60mg 50mg 0.1mg 適量
性状・剤形	無色澄明の液（注射剤）	
pH	7.0～7.8	
浸透圧比	0.9～1.1（生理食塩液に対する比）	

【 効能又は効果 】
インスリン療法が適応となる糖尿病

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉
糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。
糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）があることに留意すること。

【 用法及び用量 】
通常、成人では１回２～20単位を毎食直前に皮下注射するが、中間型又は持効型溶解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、中間型又は持効型溶解インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常１日４～100単位である。
必要に応じポータブルインスリン用輸液ポンプを用いて投与する。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉
(1)本剤の血糖降下作用は速効型インスリンと同等であるが、作用発現は速効型インスリン製剤より速い。本剤は食直前（15分以内）に投与すること［**【薬物動態】**の項及び**【臨床成績】**の項3. 参照］。
(2)経口血糖降下剤から本剤に変更する場合及び経口血糖降下剤と併用する場合：
1)投与にあたっては低用量から開始するなど、本剤の作用特性［**【薬物動態】**の項及び**【臨床成績】**の項2. 参照］を考慮の上投与すること。
2)経口血糖降下剤と併用する場合は、経口血糖降下剤の投与量及び投与スケジュールの調整が必要になることがある。
(3)ポータブルインスリン用輸液ポンプを用いる場合、本剤を希釈液や他のインスリン製剤と混合しないこと。

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

2. 重要な基本的注意
*(1)インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。さらに、本剤の使用にあたっては、器具（針等）の安全な廃棄方法について十分指導すること。
(2)２型糖尿病においては急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行ったうえで適用を考慮すること。
(3)低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、

D0306508

食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態で続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰（中枢神経系の不可逆的障害、死亡等）をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。[「**4. 副作用**」の項参照]

(4)インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。高血糖が無処置の状態で続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渇、頻尿、脱水、食欲減退、呼気のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるので、適切な処置を行うこと。

(5)急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害（主として有痛性）があらわれることがあるので注意すること。

(6)他のインスリン製剤から本剤への変更により、インスリン用量の変更が必要になる可能性がある。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヵ月間必要になることがある。

(7)本剤は無色澄明な液剤であるため、持効型溶解インスリンアナログ製剤等と間違えないよう患者に十分な指導を行うこと。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
＊糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害薬 GLP-1受容体作動薬 SGLT2阻害剤　等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[「**4. 副作用**」の項参照]	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩　等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明
クロラムフェニコール		

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。[「**4. 副作用**」の項参照]	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。
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		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。
フィブラート系薬剤 ベザフィブラート		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
レセルピン		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。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド ループ利尿剤 フロセミド	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。[「**2. 重要な基本的注意**」の項参照] 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾロン トリアムシノロン		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。
アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシンナトリウム水和物 乾燥甲状腺		
成長ホルモン ソマトロピン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬		
ニコチン酸		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。

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。[「2. **重要な基本的注意**」の項参照] 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。
ダナゾール		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
ブセレリン酢酸塩		機序不明 耐糖能を悪化させることがある。
フェノチアジン誘導体		機序不明であるが、動物実験（ラット）において、インスリン分泌が低下したとの報告がある。
蛋白同化ステロイド メスタノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状[「4. **副作用**」の項参照]、又は減弱による高血糖症状[「2. **重要な基本的注意**」の項参照]があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明
＊ ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩　等		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。
ペンタミジンイセチオン酸塩		膵臓のβ細胞に作用し、初期に低血糖、それに引き続いて高血糖を起こすことがある。
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 セリプロロール塩酸塩　等		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。また、インスリン感受性は薬剤により増強あるいは減弱することが報告されている。
炭酸リチウム		機序不明 インスリン分泌が減少したとの報告、逆に低血糖が発現したとの報告がある。
クロニジン		機序不明 血糖値が低下したとの報告、逆に血糖値を上昇させたとの報告がある。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。

4. 副作用

国内における臨床試験での安全性評価対象症例264例中20例（7.6%）に34件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、重篤な低血糖9例(3.4%)、糖尿病性網膜症の顕在化又は増悪6例(2.3%)であった。

(1)重大な副作用

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

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

低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、α-グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース等）との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。

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

＊2) **ショック、アナフィラキシー(頻度不明**注)**)**…ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、全身性皮膚反応、血管神経性浮腫、気管支痙攣、低血圧等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注）海外で自発報告されている副作用のため頻度不明。

(2)その他の副作用

	頻度不明注)	0.1～5%未満
眼		糖尿病性網膜症の顕在化又は増悪
＊＊ **注射部位**	注射部位反応（発赤、腫脹、そう痒感等）、リポディストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等）	
＊＊ **過敏症**	発疹、全身性そう痒症	

＊＊注）海外又は国内市販後で自発報告されている副作用のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

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

＊＊7. 小児等への投与

成長及び活動性に応じてインスリンの需要量が変化するので、定期的に検査を行うなどして投与すること。[小児の臨床試験成績は**【臨床成績】**の項4. 参照]

8. 過量投与

(1)徴候・症状

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

(2)処置

以下を参考に、速やかに適切な処置を行うこと。[「4. **副作用**」の項参照]

1)ショ糖を経口摂取する。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤を併用中の場合は、必ずブドウ糖を経口摂取すること。
2)ブドウ糖を静脈内投与する。
3)グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与する。

9. 適用上の注意

(1)調製時
本剤とNPHインスリン製剤を混合する場合は、本剤を最初にシリンジに取り、NPHインスリン製剤と混合後、直ちに皮下注射すること。NPHインスリン製剤以外のインスリン製剤と混合しないこと。

(2)投与時
1)本剤のバイアル中にインスリン製剤を補充したり、他のインスリン製剤を混合しないこと。
2)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た場合、又は液が変色した場合は使用しないこと。

(3)投与部位
皮下注射は、腹部、上腕部、大腿部等に行うが、同一部位内で投与する場合は前回の注射場所より２～３cm離して注射すること。

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

(5)保存時
凍結を避け、２～８℃で遮光保存すること。なお、使用開始後、冷蔵庫に保存できない場合は、遮光して保存すること。ポータブルインスリン用輸液ポンプを使用する際は、注入セット（シリンジやチューブ等）及びシリンジ内の本剤を48時間以内に交換すること。

10. その他の注意

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

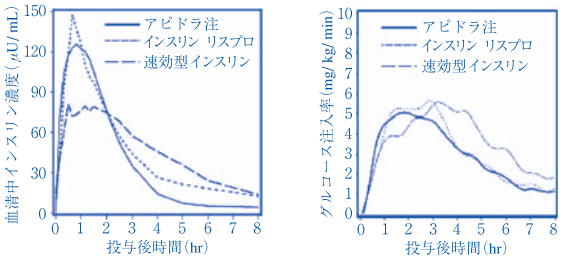
(2)ピオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。

【 薬物動態 】

1. 単回皮下投与後の血清中濃度および血糖降下作用

(1)成人１型糖尿病患者[2]

日本人の成人１型糖尿病患者男女15例に、本剤、インスリン リスプロ又は速効型インスリン0.2単位/kgを腹部に単回皮下投与し、血清中インスリン濃度及び血糖降下作用（正常血糖クランプ法によるグルコース注入率）の経時的推移について検討した。本剤及びインスリン リスプロは、速効型インスリンに比べて吸収（$T_{20\%\text{-AUC}}$：20％血清中インスリン濃度時間曲線下面積到達時間）及び作用発現（$T_{20\%\text{-AUC}}$：20％グルコース利用量到達時間）が速く、最高血清中インスリン濃度（C_{max}）及び投与後２時間の区間グルコース利用量（$AUC_{(0\text{-}2h)}$）が大きいこと、並びに、作用持続時間（GIRが２mg/min/kg以上の値を維持した時間）が短いことが示された。



日本人成人１型糖尿病患者にアピドラ注、インスリン リスプロ又は速効型インスリンを単回皮下投与したときの血清中インスリン濃度（左図；平均値）及び血糖降下作用（右図；平均値）の経時的推移

血清中インスリン濃度	C_{max}（μU/mL）※1	$AUC_{(0\text{-clamp end})}$（μU･min/mL）※1	$T_{20\%\text{-AUC}}$（min）※2※4	T_{max}（min）※3※5
アピドラ注	131.7(19.5%)	17354.2(8.7%)	41.5(±7.3)	50
インスリン リスプロ	159.5(27.1%)	21325.7(20.5%)	49.6(±11.6)	40
速効型インスリン	110.0(33.9%)	21402.5(19.2%)	71.1(±13.8)	40

グルコース注入率	$AUC_{(0\text{-}2h)}$（mg/kg）※2	$AUC_{(0\text{-clamp end})}$（mg/kg）※2	$T_{20\%\text{-AUC}}$（min）※2※4	T_{max}（min）※3	Duration of action（min）※3
アピドラ注	428.7(±153.2)	1399.5(±357.6)	93.0(±16.8)	110	304
インスリン リスプロ	417.3(±201.0)	1470.8(±390.9)	101.0(±17.5)	177	286
速効型インスリン	344.8(±155.9)	1717.4(±487.0)	124.3(±21.0)	198	393

※１：幾何平均（CV％）、※２：算術平均（±SD）、※３：中央値、
※４：$AUC_{(0\text{-clamp end})}$に対して20％相当のAUCに到達するまでの時間（被験者毎に分単位で算出）
※５：投与後10、20、30、40、50、60、70、80、90、120、150、180、240、300、360、480分時点の測定値に基づく

本剤１モルと速効型インスリン１モルの血糖降下作用は同等であり、同一用量単位は等価であることが示されている[3]。

(2)小児１型糖尿病患者（外国人データ）[4]

外国人の小児１型糖尿病患者男女20例（７～11歳の児童10例、12～16歳の青少年10例）に、本剤又は速効型インスリン0.15単位/kgを、標準食の食直前（食事開始前２分以内）に、腹部に単回皮下投与し、血清中インスリン濃度及び食後血糖値の経時的推移について検討した。本剤は、速効型インスリンに比べて最高血清中インスリン濃度到達時間（T_{max}）が短く、最高血清中インスリン濃度（C_{max}）が高いこと、本剤投与下の食後血糖値は、速効型インスリン投与下に比べて全般的に低く推移することが示された。

血清中インスリン濃度	C_{max}（μU/mL）※1	$AUC_{(0\text{-}6h)}$（μU･min/mL）※1	T_{max}（min）※3
アピドラ注	57.8(32.2%)	8361.2(28.2%)	54
速効型インスリン	32.7(49.9%)	7051.8(38.7%)	66

食後血糖値	GLU_{max}（mg/dL）※2※4	$AUC_{(0\text{-}2h)}$（mg･h/dL）※2※5	$AUC_{(0\text{-}6h)}$（mg･h/dL）※2※5	T_{max}（min）※3※4
アピドラ注	298.1±82.6	178.7±102.7	640.9±421.3	120.0
速効型インスリン	351.8±69.8	262.9±88.4	800.9±316.3	120.0

※１：幾何平均（CV％）、※２：算術平均（±SD）、※３：中央値、
※４：投与後４時間までのデータ、※５：ベースラインによる補正値

(3)腎機能障害を有する非糖尿病被験者（外国人データ）[5]

外国人の腎機能の程度が異なる非糖尿病成人被験者男女24例に、本剤又は速効型インスリン0.15単位/kgを、それぞれ標準食の食直前（食事開始前２分以内）及び食前（食事開始15分前）に腹部に単回皮下投与し、血清中インスリン濃度及び食後血糖値の経時的推移について検討した。本剤の血清中インスリン濃度推移及び本剤投与下の食後血糖値の経時的推移は、腎機能の程度によらず同様であることが示された。

血清中インスリン濃度	C_{max} (μU/mL)※1	$AUC_{(0\text{-}5h)}$ (μU·min/mL)※1	T_{max} (min)※3
アピドラ注			
腎機能正常A	107.8(29.8%)	13120.1(29.1%)	55.9
中等度腎機能障害B	131.1(29.2%)	18412.2(19.4%)	57.5
重度腎機能障害C	107.8(15.1%)	16911.9(15.6%)	67.8
速効型インスリン			
腎機能正常A	112.1(46.7%)	16081.0(43.9%)	71.8
中等度腎機能障害B	103.1(42.3%)	17514.3(30.0%)	80.3
重度腎機能障害C	116.3(33.7%)	19437.4(28.9%)	76.5

食後血糖値	GLU_{max} (mg/dL)※2※4	$AUC_{(0\text{-}2h)}$ (mg·h/dL)※2※4	$AUC_{(0\text{-}5h)}$ (mg·h/dL)※2※4	T_{max} (min)※3
アピドラ注				
腎機能正常A	114.0±14.2	173.5±32.9	320.8±130.3	45.0
中等度腎機能障害B	128.0±20.2	197.1±27.8	424.3±51.7	37.5
重度腎機能障害C	131.3±23.6	194.8±30.4	409.5±105.1	45.0
速効型インスリン				
腎機能正常A	115.0±24.0	180.8±39.5	352.8±115.7	60.0
中等度腎機能障害B	135.0±30.6	205.0±21.3	439.6±82.8	90.0
重度腎機能障害C	139.3±38.2	212.3±49.9	410.8±126.4	82.5

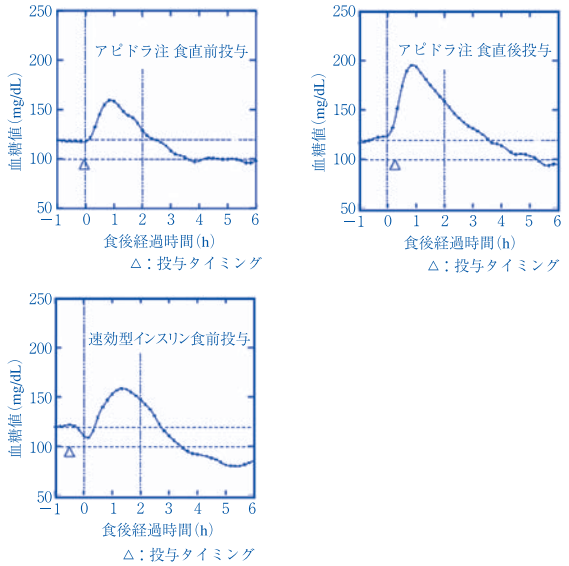
※1：幾何平均（CV%）、※2：算術平均（±SD）、※3：中央値、
※4：血糖値の換算：mg/dL＝mmol/L×18
A：クレアチニンクリアランス＞80mL/min
B：クレアチニンクリアランス30～50mL/min
C：クレアチニンクリアランス＜30mL/min

(4)投与部位による比較（外国人データ）[6]

外国人の健康成人男性16例に、本剤0.1単位/kgを腹部、上腕部又は大腿部に単回皮下投与、並びに本剤0.1単位/kgを静脈内投与した。本剤の皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、それぞれ腹部73%、上腕部71%及び大腿部68%であり、正常血糖クランプに要した総グルコース利用量は皮下投与部位によらず同様であることが示された。

2. 食事と投与のタイミング（外国人データ）[7]

外国人の成人１型糖尿病患者男女21例に、本剤0.15単位/kgを標準食の食直前（食事開始前２分以内）又は食直後（食事開始15分後）に、速効型インスリン0.15単位/kgを食前（食事開始30分前）に、それぞれ腹部に単回皮下投与したところ、食後血糖値がピークに到達するまでの時間は、本剤の食直前投与で48分、食直後投与で45分、速効型インスリンの食前投与で115分であった。



外国人成人１型糖尿病患者にアピドラ注を食直前（左上図）又は食直後（右上図）に単回皮下投与あるいは速効型インスリンを食前（左下図）に単回皮下投与したときの食後血糖値の経時的推移

【 臨床成績 】

1. １型糖尿病試験成績[8]

国内における１型糖尿病試験（１日４回頻回注射法、毎食直前投与、インスリン リスプロ比較、28週間：インスリン グラルギンとの併用）は本剤群（132例）、インスリン リスプロ群（135例）を対象に行われた。その結果、インスリン リスプロと比べHbA1c値（JDS値）の変化量において本剤の非劣性が検証された。有害事象、重篤な低血糖及び抗体産生において群間に注目すべき差は認められなかった。

評価項目	アピドラ注		インスリン リスプロ		調整平均の群間差（信頼区間）※
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
HbA1c（JDS値）(%)	7.44±0.932 [132]	7.54±0.974 [132]	7.50±0.960 [134]	7.54±0.978 [134]	0.06 (−0.09；0.21)
追加インスリン投与量(単位)	29.59±12.980 [131]	29.92±12.934 [131]	31.70±13.589 [135]	31.89±13.538 [135]	0.00 (−1.10；1.11)
基礎インスリン投与量(単位)	15.69±6.392 [131]	15.18±6.176 [131]	16.26±8.011 [135]	16.50±8.175 [135]	−0.79 (−1.42；−0.17)

[ ] の数字は、解析対象例数　（平均値±標準偏差）
※開始時から終了時における変化量の調整平均の群間差（アピドラ注－インスリン リスプロ）、95%信頼区間

2. ２型糖尿病試験成績[9]

日本人及び外国人（韓国人）における２型糖尿病試験（１日３回頻回注射、毎食直前投与、経口血糖降下剤療法比較、16週間：本剤単独又は経口血糖降下剤との併用）は本剤＋経口血糖降下剤併用療法群（130例）、本剤単独療法群（127例）、経口血糖降下剤療法群（130例）を対象に行われた。その結果、経口血糖降下剤療法と比べHbA1c値（JDS値）の変化量において本剤の優越性が検証された（$p<0.0001$）。本剤は経口血糖降下剤療法と比べ食後２時間血糖値を有意に低下させた。また、有害事象及び重篤な低血糖において群間に注目すべき差は認められず、抗体産生においては特記すべき変動は認められなかった。

評価項目	アピドラ注 経口血糖降下剤併用		アピドラ注 単独		経口血糖降下剤		調整平均の群間差（信頼区間）※※
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
HbA1c（JDS値）(%)	8.99±0.805 [128]	6.93±0.888* [128]	9.02±0.938 [124]	7.76±1.151* [124]	9.04±0.848 [128]	8.42±1.268 [128]	−1.46 (−1.69；−1.22) −0.64 (−0.88；−0.41)
食後２時間血糖値(mg/dL)	308.8±60.63 [122]	204.2±66.75* [122]	324.7±62.60 [122]	214.2±81.81* [122]	306.2±68.49 [127]	285.7±73.49 [127]	−82.3 (−100.1；−64.5) −77.5 (−95.4；−59.6)
追加インスリン投与量(単位)	13.32±2.299 [127]	22.54±12.475 [127]	14.15±3.036 [123]	38.03±16.655 [123]	−	−	−

[ ] の数字は、解析対象例数　（平均値±標準偏差）
※開始時からの変化量での経口血糖降下剤療法群との比較：$p<0.0001$、共分散分析
※※HbA1cは開始時から終了時における変化量の調整平均、食後２時間血糖値は終了時値の調整平均、95%信頼区間、上段：アピドラ注 経口血糖降下剤 併用－経口血糖降下剤、下段：アピドラ注 単独－経口血糖降下剤

3. 食直後投与による成績（海外臨床試験）[10]

海外における１型糖尿病試験（１日４回頻回注射法、食直前（0～15分前）又は食直後（食事終了直後又は食事開始後20分のいずれか早い時点）、速効型インスリン食前（30～45分前）比較、12週間：インスリン グラルギンとの併用）は本剤食直前群（286例）、本剤食直後群（296例）、速効型インスリン群（278例）を対象に行われた。その結果、本剤食直前投与及び速効型インスリン食前投与と比べGHb値の変化量において本剤食直後投与の非劣性が検証された。また、有害事象及び重篤な低血糖において群間に注目すべき差は認められなかった。

評価項目	アビドラ注(食直前)		アビドラ注(食直後)		速効型インスリン		調整平均の群間差(信頼区間)*
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
GHb(%)	7.72±0.923 [268]	7.45±0.930 [268]	7.70±0.905 [276]	7.58±0.992 [276]	7.65±0.921 [257]	7.53±1.025 [257]	0.02(−0.11 : 0.16) −0.13(−0.26 : 0.01) 0.15(0.02 : 0.29)
追加インスリン投与量(単位)	29.21±16.041 [281]	28.40±16.927 [281]	28.31±15.548 [283]	28.06±15.909 [283]	27.34±16.742 [269]	29.27±18.749 [269]	−2.22(−3.87 : −0.58) −2.63(−4.28 : −0.99) 0.41(−1.21 : 2.03)
基礎インスリン投与量(単位)	28.60±13.552 [280]	29.45±14.967 [280]	28.59±13.073 [285]	28.77±14.370 [285]	27.99±13.880 [270]	28.49±14.452 [270]	−0.43(−1.50 : 0.64) 0.30(−0.78 : 1.37) −0.73(−1.78 : 0.33)

[ ]の数字は、解析対象例数　　(平均値±標準偏差)

※開始時から終了時における変化量の調整平均の群間差、98.33%信頼区間、上段：アビドラ注（食直後）−速効型インスリン、中段：アビドラ注（食直前）−速効型インスリン、下段：アビドラ注（食直後）−アビドラ注（食直前）

4. 小児における臨床試験成績（海外臨床試験）[11)]

海外における小児（4〜17歳）の1型糖尿病試験（1日4回頻回注射法、毎食直前投与、インスリン リスプロ比較、26週間：インスリン グラルギン又はNPHインスリンとの併用）は本剤群（277例）、インスリン リスプロ群（295例）を対象に行われた。その結果、インスリン リスプロと比べGHb値の変化量において本剤の非劣性が検証された。有害事象、重篤な低血糖及び抗体産生において群間に注目すべき差は認められなかった。

評価項目	アビドラ注		インスリン リスプロ		調整平均の群間差(信頼区間)*
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
GHb(%)	8.20±1.046 [271]	8.31±1.374 [271]	8.17±1.023 [291]	8.37±1.322 [291]	−0.06 (−0.24 : 0.12)
追加インスリン投与量(単位)	24.3±14.64 [274]	25.5±14.93 [274]	24.3±14.72 [294]	27.0±16.29 [294]	−1.35 (−2.67 : −0.02)
基礎インスリン投与量（単位）	27.2±13.96 [275]	28.4±14.40 [275]	26.6±14.14 [294]	28.9±14.82 [294]	−1.13 (−1.96 : −0.29)

[ ]の数字は、解析対象例数　　(平均値±標準偏差)

※：開始時から終了時における変化量の調整平均の群間差（アビドラ注−インスリン リスプロ）、95%信頼区間

5. ポータブルインスリン用輸液ポンプ投与による成績（海外臨床試験）[12)]

海外における1型糖尿病試験（持続皮下注入法、インスリン　アスパルト比較、12週間）はポータブルインスリン用輸液ポンプを用いて本剤群（29例）、インスリン　アスパルト群（30例）を対象に行われた。血糖コントロールパラメータ、有害事象及び重篤な低血糖において、群間に注目すべき差は認められなかった。また、1ヵ月間におけるカテーテル閉塞の頻度及びカテーテル交換の頻度は両群でほぼ同程度であった。

【 薬効薬理 】

1. 血糖降下作用

イヌを用いた正常血糖クランプ試験において、本剤を皮下投与したとき、同用量のヒトインスリンの投与よりも速やかに血糖降下作用を発現した[13)]。

2. 作用機序

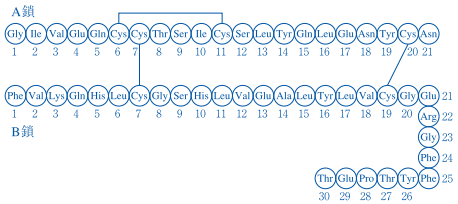
インスリン グルリジンは、ヒトインスリンのB鎖3番目のアスパラギン残基をリジンに、また、B鎖29番目のリジン残基をグルタミン酸に置換したヒトインスリン誘導体である。これらのアミノ酸の置換により、インスリン グルリジンは、単量体としてより安定的に存在し、かつ、単量体から二量体へ、更に二量体から六量体への会合形成も抑制されている。また、インスリン グルリジンは製剤中において単量体として存在する割合が大きいため、皮下投与後、これらの単量体がそのまま速やかに血流に到達し、超速効型のプロファイルを示す。

インスリン及びインスリン グルリジンを含むその誘導体の主要な活性は、グルコース代謝の調節にある。インスリン及びその誘導体は、末梢におけるグルコースの取り込み、特に骨格筋及び脂肪による取り込みを促進し、また肝におけるグルコース産生を阻害することによって血糖値を降下させる。更に、蛋白分解を阻害し、蛋白合成を促進するとともに、脂肪細胞における脂肪分解を阻害する。

【 有効成分に関する理化学的知見 】

一般名：インスリン グルリジン（遺伝子組換え）
Insulin Glulisine（Genetical Recombination）

構造式：



分子式：$C_{258}H_{384}N_{64}O_{78}S_6$
分子量：5822.58
性　状：白色の粉末である。
希酸あるいは希アルカリによく溶ける。水、エタノール及びメタノールにはほとんど溶けない。
吸湿性である。
等電点：pH5.12

【 包　装 】

1000単位/10mL×1バイアル

【 主要文献 】

1）Herings, R.M.C., et al.：Lancet, **345**, 1195, 1995　[API0001]
2）社内資料：日本人成人1型糖尿病患者 単回皮下投与試験　[API−01]
3）Becker, R.H., et al.：Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, **113**(5), 292, 2005　[API0002]
4）Danne, T., et al.：Diabetes Care, **28**(9), 2100, 2005[API0003]
5）社内資料：腎機能障害を有する非糖尿病被験者 単回皮下投与試験　[API−02]
6）社内資料：健康成人被験者（投与部位の検討）　[API−03]
7）Rave, K., et al.：Diabetes Care, **29**(8), 1812, 2006 [API0004]
8）社内資料：1型糖尿病患者対象第Ⅲ相試験　[API−04]
9）社内資料：2型糖尿病患者対象第Ⅲ相試験　[API−05]
10）Garg, S.K., et al.：Endocrine Practice, **11**(1), 11, 2005[API0005]
11）社内資料：小児1型糖尿病患者対象第Ⅲ相試験　[API−06]
12）Hoogma, R. P. L. M., et al.：Horm. Metab. Res., **38**, 429, 2006　[API0006]
13）社内資料：薬理試験 血糖降下作用（イヌ）　[API−07]

【 文献請求先 】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
サノフィ株式会社
コールセンター　くすり相談室
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905　FAX(03)6301-3010

製造販売：
サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

1.7.2.7　ヒューマログ注カート／ヒューマログ注ミリオペン／ヒューマログ注ミリオペン HD の添付文書

ヒューマログ注カート、ヒューマログ注ミリオペン及びヒューマログ注ミリオペン HD の添付文書を添付する。

Lilly

最新の添付文書を参照すること

※※2018年8月改訂(第17版)
※2018年1月改訂

日本標準商品分類番号
87 2492

0658

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)

抗糖尿病剤

ヒューマログ® 注カート①
ヒューマログ® 注ミリオペン®②
ヒューマログ® 注ミリオペン® HD③※

Humalog®

インスリン　リスプロ(遺伝子組換え)注射液

貯　　法:遮光、2～8℃で保存
使用期限:外箱等に表示

※※※

	①	②	③
承認番号	21300AMY00276	22000AMX01545	23000AMX00137
薬価収載	2001年8月	2008年6月	2018年6月
販売開始	2001年8月	2008年6月	**2018年7月**
再審査結果	2010年10月	2010年10月	—
用法追加	2016年12月	2016年12月	—

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

【組成・性状】※

販売名		ヒューマログ注カート	ヒューマログ注ミリオペン	ヒューマログ注ミリオペンHD
形態		カートリッジ	キット(カートリッジ製剤をあらかじめインスリンペン型注入器に装填した使い捨て型キット)	
注入器の最小設定単位			1単位	0.5単位
成分・含量(1カートリッジ又は1キット中)		インスリン　リスプロ(遺伝子組換え)300単位		
	添加物	濃グリセリン	48.0mg	
		m-クレゾール	9.45mg	
		リン酸水素二ナトリウム七水和物	5.64mg	
		酸化亜鉛	適量	
		pH調節剤	適量	
性状・剤形		無色澄明の液(注射剤)		
pH		7.0～7.8		
浸透圧比(生理食塩液に対する比)		約0.9		

【効能・効果】
インスリン療法が適応となる糖尿病

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

【用法・用量】
通常、成人では1回2～20単位を毎食直前に皮下注射するが、ときに回数を増やしたり、持続型インスリン製剤と併用したりすることがある。
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としては通常1日4～100単位である。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
本剤は、速効型インスリン製剤に比べ、皮下からより迅速に吸収され、血糖降下作用は同等(本剤1モルと速効型インスリン製剤1モルは、同等の血糖降下作用を有する)である。したがって、その作用の発現はより速やかで作用持続の時間が短い(投与後約5時間まで)ので、速効型インスリン製剤(通常食事の30分前に投与)と異なり食直前(15分以内)に投与を行うこと。

＜投与時間＞

	食前
本剤	15分以内
速効型インスリン製剤	30分前

また、他のインスリン製剤から本剤に変更する場合にも、その作用特性や薬物動態[「薬物動態」1. 血清中濃度、血糖値の項参照]を考慮し、必要に応じて投与量を増減するなど、慎重に行うこと。
持続型インスリン製剤を併用している患者では、持続型インスリン製剤の投与量及び投与スケジュールの調節が必要となる場合があるので注意すること。

【使用上の注意】※

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
(1) インスリン需要の変動が激しい患者
1) 手術、外傷、感染症等の患者
2) 妊婦[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
(2) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態
1) 重篤な肝又は腎機能障害
2) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
3) 下痢、嘔吐等の胃腸障害
4) 飢餓状態、不規則な食事摂取
5) 激しい筋肉運動
6) 過度のアルコール摂取者
7) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
8) 血糖降下作用を増強する薬剤との併用[「相互作用」の項参照]
(3) 低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者(高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等)
(4) 自律神経障害の患者[胃内容排出の遅延がある場合、食前投与により低血糖を引き起こすおそれがある。また、アドレナリンの欠乏により低血糖の自覚症状が明確でないことがある。]

2. 重要な基本的注意
(1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。

＜カート＞
本剤の使用にあたっては、必ず専用のインスリンペン型注入器の取扱説明書を読むよう指導すること。また、すべての器具の安全な廃棄方法についても十分指導すること。

＜ミリオペン／ミリオペンHD＞
本剤の使用にあたっては、必ず添付の取扱説明書を読むよう指導すること。また、すべての器具の安全な廃棄方法についても十分指導すること。

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

(3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態で続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰（中枢神経系の不可逆的障害、死亡等）をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。[「副作用」の項参照]

(4) インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。
高血糖が無処置の状態で続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渇、頻尿、脱水、食欲減退、呼気のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるので、適切な処置を行うこと。

(5) 肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、倦怠感等の肝障害を示唆する症状が認められた場合は肝機能検査を行うこと。異常が認められた場合はインスリン製剤を変更するなど適切な処置を行うこと。

(6) 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害（主として有痛性）があらわれることがあるので注意すること。

(7) 他のインスリン製剤から本剤への変更により、インスリン用量の変更が必要になる可能性がある。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヵ月間必要になることがある。

(8) 本剤は無色澄明な液剤であるため、持効型インスリンアナログ製剤と間違えないよう患者に十分な指導を行うこと。

3．相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害薬 GLP-1受容体作動薬 SGLT2阻害剤等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[「副作用」の項参照]	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤		インスリンの分泌を促進し、糖新生を阻害する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		β細胞の糖に対する感受性の亢進、インスリン分泌促進により血糖降下作用を示す。また末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明
クロラムフェニコール		機序不明
ベザフィブラート		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
サルファ剤	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[「副作用」の項参照]	膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩水和物		動物実験においてインスリンの分泌を促進するとの報告があり、血糖降下作用が増強される可能性がある。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。[「重要な基本的注意」の項参照] 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾロン トリアムシノロン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗し、また糖新生を促進する。
ACTH テトラコサクチド酢酸塩		糖質コルチコイドの産生を促し、血糖上昇作用を示す。
アドレナリン		肝での糖新生の促進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制により血糖を上昇させる。
グルカゴン		肝グリコーゲン分解促進、糖新生の亢進により血糖を上昇させる。
甲状腺ホルモン レボチロキシンナトリウム水和物 乾燥甲状腺		肝での糖新生を亢進させる可能性がある。
成長ホルモン ソマトロピン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
ニコチン酸		末梢でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
イソニアジド		炭水化物代謝を阻害し、血糖値を上昇させる。
ダナゾール		抗インスリン作用を有する。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
蛋白同化ステロイド メスタノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状[「副作用」の項参照]、又は減弱による高血糖症状[「重要な基本的注意」の項参照]があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明
ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩 ランレオチド酢酸塩		インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。

4．副作用

承認時までに実施された長期試験を含む国内臨床試験の安全性評価対象例362例中105例（29.0%）に副作用が報告され、主なものは低血糖性反応（88例：24.3%）、低血糖（9例：2.5%）、血糖値上昇（3例：0.8%）、高血糖（3例：0.8%）であった。臨床検査値の異常変動が報告されたのは評価対象例362例中51例（14.1%）で、主なものはAST（GOT）上昇（355例中9例：2.5%）、ALT（GPT）上昇（355例中8例：2.3%）、ALP上昇（353例中8例：2.3%）、LDH上昇（354例中7例：2.0%）、γ-GTP上昇（350例中5例：1.4%）、中性脂肪上昇（353例中5例：1.4%）、総コレステロール上昇（354例中4例：1.1%）、白血球数増加（345例中4例：1.2%）、好酸球増加（322例中3例：0.9%）、リンパ球増加（323例中3例：0.9%）、総ビリルビン上昇（347例中3例：0.9%）、総蛋白減少（356例中3例：0.8%）であった。

また、使用成績調査の結果、安全性評価対象症例3026症例の副作用発現症例率は25.8%（782/3026例）であった。主な副作用は、低血糖症714例（23.6%）、高血糖14例（0.5%）、血中ブドウ糖増加11例（0.4%）であった[1]。（再審査期間終了時）

(1) 重大な副作用

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

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

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

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

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

(2) その他の副作用

副作用分類	頻度不明	0.1～5%未満
過敏症	アレルギー、発疹、そう痒感	蕁麻疹
代謝異常		高血糖、血糖値上昇
神経系	治療後神経障害（主に有痛性）	
眼	糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、屈折異常	
注射部位	局所反応（腫脹、そう痒感、疼痛、硬結、発赤等）[注)]、リポディストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等）	
肝臓	肝機能異常	
その他	浮腫	

注）通常軽微であり、数日から数週間で回復する。

5．高齢者への投与

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

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるように指導すること。妊娠中、周産期、授乳期等にはインスリンの需要量が変化しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。本剤のヒト母乳移行は不明であるが、ヒトインスリンは、ヒト母乳に移行する。

7．小児等への投与

成長及び活動性に応じてインスリンの需要量が変化するので、定期的に検査を行うなどして投与すること。[小児の臨床成績は「臨床成績」の項参照]

8．過量投与

(1) 徴候・症状

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

(2) 処置

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

9．適用上の注意

(1) 交付時

設定できる単位は、ミリオペンは1単位刻み、ミリオペンHDは0.5単位刻みと異なるため、両製剤の取り違えに注意すること。

(2) 投与時

＜カート＞

a 本剤は必ず専用のインスリンペン型注入器を用いて使用すること。

また本剤のカートリッジにインスリン製剤を補充したり、他のインスリン製剤と混合してはならない。

b 1本を複数の患者に使用しないこと。

＜ミリオペン／ミリオペンHD＞

a 本剤のカートリッジにインスリン製剤を補充したり、他のインスリン製剤と混合してはならない。

b 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。

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

d 1本を複数の患者に使用しないこと。

(3) 投与部位

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

(4) 投与経路

静脈内に投与しないこと。

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

(5) 保存時

＜カート＞

a 凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。

b 本剤をインスリンペン型注入器に装着したまま冷蔵庫に保存しないこと。

c 使用開始後28日以内に使用すること。

＜ミリオペン／ミリオペンHD＞

a 凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。

b 使用開始後は本剤を冷蔵庫に保存しないこと。

c 使用開始後28日以内に使用すること。

10．その他の注意

(1) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある[2]。

(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。

【薬物動態】

1．血清中濃度、血糖値[3)]

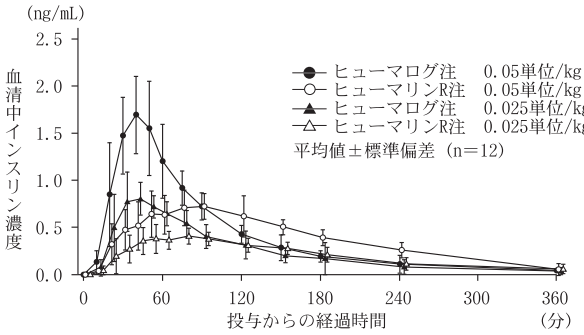
健康成人12例にヒューマログ注及びヒューマリンR注を0.05単位/kg又は0.025単位/kg単回皮下投与した時の血清中インスリン濃度及び血糖値の結果を以下に示す。

(1) 単回皮下投与後の血清中インスリン濃度

ヒューマログ注はヒューマリンR注に比べ有意な差をもってC_{max}はより高く、T_{max}、$T_{1/2}$はより速かった。$AUC_{0-\infty}$は両製剤間で差を認めなかった。

記号	薬剤	投与量（単位/kg）	n	C_{max}（ng/mL）	T_{max}（min）	$T_{1/2}$（min）	$AUC_{0-\infty}$（ng·min/mL）
—●—	ヒューマログ注	0.05	12	1.78	40.83	43.67	146.61
—○—	ヒューマリンR注	0.05	12	0.80	78.33	108.43	157.32
—▲—	ヒューマログ注	0.025	12	0.87	36.67	52.55	89.38
—△—	ヒューマリンR注	0.025	12	0.48	85.42	96.88	82.91

（平均値）

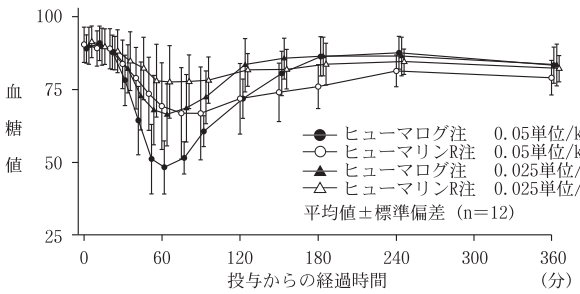


(2) 単回皮下投与後の血糖値

ヒューマログ注の血糖降下作用は、ヒューマリンR注に比し、より速やかで作用は強くその消失も速やかであった。△血糖値のAUC_{0-360}は両製剤間で差を認めなかった。

記号	薬剤	投与量（単位/kg）	n	C_{min}（mg/dL）	C_{max}（mg/dL）	T_{max}（min）	AUC_{0-360}（mg·min/dL）
—●—	ヒューマログ注	0.05	12	44.83	44.83	61.67	4168.96
—○—	ヒューマリンR注	0.05	12	62.58	28.25	136.25	4998.96
—▲—	ヒューマログ注	0.025	12	63.08	27.17	63.75	2912.08
—△—	ヒューマリンR注	0.025	12	73.50	17.79	110.83	3152.92

C_{min}は血糖値の実測値、その他は△血糖値（投与前値－投与後値）のデータを用いた。（平均値）



2．食事後の血糖値[4)]

外国で1型糖尿病患者において、ヒューマログ注は、ヒューマリンR注に比べて食事後の血糖を速やかに低下させた。

3．投与部位による吸収速度[5)]

外国で健康成人12例にヒューマログ注及びヒューマリンR注を腹部、大腿部、上腕部に0.2単位/kg単回皮下投与を行ったところ、腹部、大腿部、上腕部の順に吸収が速く、ヒューマログ注は、投与部位による吸収速度についてヒューマリンR注と同様の傾向を認めた。

【臨床成績】

1．食直前投与による成績[6),7)]

インスリン製剤で治療中の糖尿病患者を対象として行われた臨床試験におけるヒューマログ注とヒューマリンR注の成績概要は以下のとおりである。症例数はヒューマログ注213例（単独投与27例（2型糖尿病26例、1型糖尿病1例）、基礎インスリン製剤との併用投与186例（2型糖尿病65例、1型糖尿病121例））、ヒューマリンR注213例（単独投与23例（2型糖尿病19例、1型糖尿病4例）、基礎インスリン製剤との併用投与190例（2型糖尿病75例、1型糖尿病115例））の総計426例である。投与量は血糖コントロールに要する量とした。

ヒューマログ注は食直前、ヒューマリンR注は食事30分前に投与した。1型及び2型患者においてヒューマログ注がヒューマリンR注に比べ12及び24週時にて食後2時間血糖値を有意に低下させた。HbA1c（JDS）値については、ヒューマリンR注に比べ12及び24週時にて非劣性が検証された。また、開始時点から24週時までの間でヒューマログ注で下降傾向が認められ、上昇傾向であったヒューマリンR注と有意な差を認めた（投与期間に対する一次対比：P＝0.0162）。投与量については、ヒューマログ注及びヒューマリンR注ともに開始時からの明らかな変化はなく、薬剤間差は認められなかった。

評価方法	開始時		12週時		24週時	
	ヒューマログ注	ヒューマリンR注	ヒューマログ注	ヒューマリンR注	ヒューマログ注	ヒューマリンR注
食後2時間血糖値（mg/dL）	162.6（196例）	160.1（195例）	141.1[注1)]（195例）	166.7（200例）	141.1[注2)]（197例）	162.9（202例）
HbA1c（JDS）値（%）	7.53（207例）	7.51（206例）	7.61（203例）	7.54（204例）	7.52（203例）	7.57（204例）

注1）開始時からの変化量での薬剤間比較（P＜0.01）
注2）開始時からの変化量での薬剤間比較（P＜0.05）

ヒューマログ注の単独投与と基礎インスリン製剤との併用投与について、開始時及び24週時のHbA1c（JDS）値は単独投与で7.26%及び7.50%、基礎インスリン製剤との併用投与で7.51%及び7.46%、食後2時間血糖値は単独投与で164.5mg/dL及び168.7mg/dL、基礎インスリン製剤との併用投与で160.3mg/dL及び135.4mg/dLであった。

2．小児（思春期を含む）における成績[8)]

6～16歳の糖尿病患者43例に、ヒューマログ注を食直前投与した24週間の臨床試験において、食後血糖コントロールの有意な改善が認められ、安全性は成人と変わらなかった。

また、外国で3～11歳の糖尿病患者60例を対象に行った臨床試験（インスリンR製剤対照、9ヵ月のクロスオーバー試験）及び9～19歳の糖尿病患者463例を対象に行った臨床試験（インスリンR製剤対照、8ヵ月のクロスオーバー試験）では、ヒューマログ注の食直前投与により、インスリンR製剤食前投与と比較して良好な血糖コントロールが得られ、安全性において差は認められなかった。

3．低血糖の軽減[9)～11)]

外国でヒューマログ注使用時において、低血糖全般、夜間低血糖及び重症低血糖の発現頻度が、ヒューマリンR注使用時と比較して有意に低下することが認められた。

4．抗体[12)]

長期投与臨床試験の試験期間を通じてインスリン抗体、インスリンリスプロ抗体、インスリン－インスリンリスプロ交差抗体の上昇は認められなかった。

5．クオリティー・オブ・ライフ（QOL）[13)]

糖尿病患者を対象として行われた臨床試験において、インスリン治療が患者のQOLに与える影響を調査したところ、食直前に投与可能なヒューマログ注がヒューマリンR注に比べ有意に患者のQOLを改善した。また糖尿病治療に対する満足度についても、ヒューマログ注において、ヒューマリンR注に比べ有意に改善した。

【薬効薬理】

1．血糖降下作用

(1) インスリンリスプロ1モルは、ヒトインスリン1モルと同等の活性をもつ[14),15)]。

(2) 健康成人12例にヒューマログ注及びヒューマリンR注を0.05単位/kg又は0.025単位/kg単回皮下投与した結果、両剤ともに血糖降下作用が認められた[3)]。

(3) グリコヘモグロビン（HbA1c）に対する作用

外国の長期試験で、基礎インスリンも含む投与量の適切な調整を行えば有意にHbA1cの改善が可能であること[16),17)]、1型糖尿病患者30例を対象に持続皮下注入ポンプにてヒューマログ注を3ヵ月間投与した場合、ヒューマリンR注を投与した時に比べ有意にHbA1cを低下させることが示された。また国内においてもヒューマログ注で、開始時点から下降傾向が認められ、上昇傾向であったヒューマリンR注と有意な差を認めた[6)]。

2．作用機序

インスリンリスプロは製剤中では六量体として存在するが、皮下注射後速やかに単量体へと解離するため、皮下から血中への移行が速い[18)]。その血中移行後、生体内における本剤を含むあらゆるインスリン製剤の主薬理作用は、グルコース代謝調節である。また、インスリン製剤は生体内組織での蛋白同化作用と抗異化作用を示す。筋肉と脳以外の臓器において、インスリン製剤は速やかなグルコース/アミノ酸細胞内輸送を引き起こし、同化作用を促進し、蛋白異化作用を阻害する。肝臓において、インスリン製剤はグルコース取り込みとグリコーゲン貯蔵を促進し、糖新生を阻害し、過剰なグルコースの脂肪への変換を促進する。

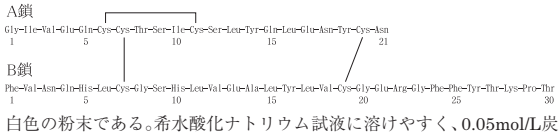
【有効成分に関する理化学的知見】

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

分子式：　$C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$

分子量：　5807.57

構造式：



性　状：　白色の粉末である。希水酸化ナトリウム試液に溶けやすく、0.05mol/L炭酸塩緩衝液及び0.01mol/L塩酸試液にやや溶けにくく、水及びエタノール（99.5）にほとんど溶けない。吸湿性である。

等電点：　約5.6

【包装】※

注射剤　3mL（100単位/mL）：2カートリッジ
注射剤　3mL（100単位/mL）：2キット（ミリオペン）
注射剤　3mL（100単位/mL）：2キット（ミリオペンHD）

【主要文献及び文献請求先】※※

1）繁田浩史 他：Prog. Med., 26, 698（2006）
2）Herings, R. M. C. et al.：Lancet, 345, 1195（1995）
3）浦江明憲 他：臨床医薬, 16(11), 1601（2000）
4）Heinemann, L. et al.：Diabetic Medicine, 13, 625（1996）
5）Edith, W. et al.：Diabetes Care, 19(12), 1437（1996）
6）葛谷健 他：臨床医薬, 16(11), 1613（2000）
7）社内資料：ヒューマログ注の単独投与と基礎インスリン製剤との併用投与データ
8）松浦信夫 他：臨床医薬, 16(11), 1665（2000）
9）Anderson, J. H. et al.：Diabetes, 46, 265（1997）
10）Anderson, J. H. et al.：Arch. Intern. Med., 157, 1249（1997）
11）Brunelle, R. L. et al.：Diabetes Care, 21(10), 1726（1998）
12）葛谷健 他：臨床医薬, 16(11), 1649（2000）
13）石井均 他：臨床医薬, 16(11), 1631（2000）
14）Slieker, L. J. et al.：Diabetologia, 40, S54（1997）
15）Radziuk, J. M. et al.：Diabetes, 46, 548（1997）
16）Ebeling, P. et al.：Diabetes Care, 20(8), 1287（1997）
17）Jansson, P.-A. et al.：Diab. Nutr. Metab. 11, 194（1998）
18）中澤隆弘 他：日本臨床, 55, 糖尿病(2), 293（1997）

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日本イーライリリー株式会社
〒651-0086 神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

Lilly Answers リリーアンサーズ
日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口
0120-360-605※1（医療関係者向け）
受付時間　月曜日～金曜日 8:45～17:30※2
※1通話料は無料です。携帯電話、PHSからもご利用いただけます
※2祝祭日及び当社休日を除きます
www.lillymedical.jp

Ⓡ：登録商標

004887926　1.0

製造販売元※※
日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

PV0658JJAP

004887926　1.0

1.7.2.8　ヒューマログ注 100 単位/mL の添付文書

ヒューマログ注 100 単位/mL の添付文書を添付する。

Lilly

最新の添付文書を参照すること

※※2018年12月改訂（第14版）
※2018年 8 月改訂

日本標準商品分類番号
87 2492

0625

抗糖尿病剤

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）

ヒューマログ® 注100単位/mL

Humalog®

インスリン　リスプロ（遺伝子組換え）注射液

貯　　法：遮光、2～8℃で保存
使用期限：外箱等に表示

承認番号	22000AMX02118
薬価収載	2008年12月
販売開始	2001年8月
再審査結果	2010年10月

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

【組成・性状】

販売名		ヒューマログ注100単位/mL	
成分・含量（1バイアル中）		インスリン　リスプロ（遺伝子組換え）1000単位	
	添加物	濃グリセリン	160mg
		m-クレゾール	31.5mg
		リン酸水素二ナトリウム七水和物	18.8mg
		酸化亜鉛	適量
		pH調節剤	適量
性状・剤形		無色澄明の液（注射剤）	
pH		7.0～7.8	
浸透圧比（生理食塩液に対する比）		約0.9	

【効能・効果】

インスリン療法が適応となる糖尿病

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

【用法・用量】

通常、成人では1回2～20単位を毎食直前に皮下注射するが、持続型インスリン製剤を併用したり、ときに投与回数を増やす。
投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常1日4～100単位である。
必要に応じ持続皮下注入ポンプを用いて投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
本剤は、速効型インスリン製剤に比べ、皮下からより迅速に吸収され、血糖降下作用は同等（本剤1モルと速効型インスリン製剤1モルは、同等の血糖降下作用を有する）である。したがって、その作用の発現はより速やかで作用持続の時間が短い（投与後約5時間まで）ので、速効型インスリン製剤（通常食事の30分前に投与）と異なり食直前（15分以内）に投与を行うこと。

＜投与時間＞

	食前
本剤	15分以内
速効型インスリン製剤	30分前

また、他のインスリン製剤から本剤に変更する場合にも、その作用特性や薬物動態［「薬物動態」1.血清中濃度、血糖値の項参照］を考慮し、必要に応じて投与量を増減するなど、慎重に行うこと。持続型インスリン製剤を併用している患者では、持続型インスリン製剤の投与量及び投与スケジュールの調節が必要となる場合があるので注意すること。

【使用上の注意】※※

1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1) インスリン需要の変動が激しい患者
1) 手術、外傷、感染症等の患者
2) 妊婦［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］
(2) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態
1) 重篤な肝又は腎機能障害
2) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
3) 下痢、嘔吐等の胃腸障害
4) 飢餓状態、不規則な食事摂取
5) 激しい筋肉運動
6) 過度のアルコール摂取者
7) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］
8) 血糖降下作用を増強する薬剤との併用［「相互作用」の項参照］
(3) 低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者（高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等）
(4) 自律神経障害の患者［胃内容排出の遅延がある場合、食前投与により低血糖を引き起こすおそれがある。また、アドレナリンの欠乏により低血糖の自覚症状が明確でないことがある。］

2．重要な基本的注意
(1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。
(2) 急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行ったうえで適用を考慮すること。
(3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態で続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰（中枢神経系の不可逆的障害、死亡等）をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。［「副作用」の項参照］
(4) インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。
高血糖が無処置の状態で続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渇、頻尿、脱水、食欲減退、呼気のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるので、適切な処置を行うこと。
(5) 肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、倦怠感等の肝障害を示唆する症状が認められた場合は肝機能検査を行うこと。異常が認められた場合はインスリン製剤を変更するなど適切な処置を行うこと。
(6) 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害（主として有痛性）があらわれることがあるので注意すること。
(7) 他のインスリン製剤から本剤への変更により、インスリン

用量の変更が必要になる可能性がある。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヵ月間必要になることがある。

3．相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害薬 GLP-1受容体作動薬 SGLT2阻害剤等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[「副作用」の項参照]	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤		インスリンの分泌を促進し、糖新生を阻害する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		β細胞の糖に対する感受性の亢進、インスリン分泌促進により血糖降下作用を示す。また末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明
クロラムフェニコール		機序不明
ベザフィブラート		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩水和物		動物実験においてインスリンの分泌を促進するとの報告があり、血糖降下作用が増強される可能性がある。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。[「重要な基本的注意」の項参照]併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾロン トリアムシノロン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗し、また糖新生を促進する。
ACTH テトラコサクチド酢酸塩		糖質コルチコイドの産生を促し、血糖上昇作用を示す。
アドレナリン		肝での糖新生の促進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制により血糖を上昇させる。
グルカゴン		肝グリコーゲン分解促進、糖新生の亢進により血糖を上昇させる。
甲状腺ホルモン レボチロキシンナトリウム水和物 乾燥甲状腺		肝での糖新生を亢進させる可能性がある。
成長ホルモン ソマトロピン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール結合型エストロゲン	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。[「重要な基本的注意」の項参照]併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
ニコチン酸		末梢でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
イソニアジド		炭水化物代謝を阻害し、血糖値を上昇させる。
ダナゾール		抗インスリン作用を有する。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
蛋白同化ステロイド メスタノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状[「副作用」の項参照]、又は減弱による高血糖症状[「重要な基本的注意」の項参照]があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明
ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩 ランレオチド酢酸塩		インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。

4．副作用

承認時までに実施された長期試験を含む国内臨床試験の安全性評価対象例362例中105例（29.0%）に副作用が報告され、主なものは低血糖性反応（88例：24.3%）、低血糖（9例：2.5%）、血糖値上昇（3例：0.8%）、高血糖（3例：0.8%）であった。臨床検査値の異常変動が報告されたのは評価対象例362例中51例（14.1%）で、主なものはAST（GOT）上昇（355例中9例：2.5%）、ALT（GPT）上昇（355例中8例：2.3%）、ALP上昇（353例中8例：2.3%）、LDH上昇（354例中7例：2.0%）、γ-GTP上昇（350例中5例：1.4%）、中性脂肪上昇（353例中5例：1.4%）、総コレステロール上昇（354例中4例：1.1%）、白血球数増加（345例中4例：1.2%）、好酸球増加（322例中3例：0.9%）、リンパ球増加（323例中3例：0.9%）、総ビリルビン上昇（347例中3例：0.9%）、総蛋白減少（356例中3例：0.8%）であった。

また、使用成績調査の結果、安全性評価対象症例3026症例の副作用発現症例率は25.8%（782/3026例）であった。主な副作用は、低血糖症714例（23.6%）、高血糖14例（0.5%）、血中ブドウ糖増加11例（0.4%）であった[1)]。（再審査期間終了時）

（1）重大な副作用

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

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

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

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

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

(2) その他の副作用

副作用分類	頻度不明	0.1～5%未満
過敏症	アレルギー、発疹、そう痒感	蕁麻疹
代謝異常		高血糖、血糖値上昇
神経系	治療後神経障害（主に有痛性）	
眼	糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、屈折異常	
注射部位	局所反応（腫脹、そう痒感、疼痛、硬結、発赤等）[注)]、リポディストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等）	
肝臓	肝機能異常	
その他	浮腫	

注）通常軽微であり、数日から数週間で回復する。

5．高齢者への投与

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

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるように指導すること。妊娠中、周産期、授乳期等にはインスリンの需要量が変化しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。本剤のヒト母乳移行は不明であるが、ヒトインスリンは、ヒト母乳に移行する。

7．小児等への投与

成長及び活動性に応じてインスリンの需要量が変化するので、定期的に検査を行うなどして投与すること。[小児の臨床成績は「臨床成績」の項参照]

8．過量投与

(1) 徴候・症状

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

(2) 処置

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

9．適用上の注意

(1) 調製時

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

(2) 投与部位

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

(3) 投与経路

静脈内に投与しないこと。

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

10．その他の注意

(1) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある[2)]。

(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。

【薬物動態】

1．血清中濃度、血糖値[3)]

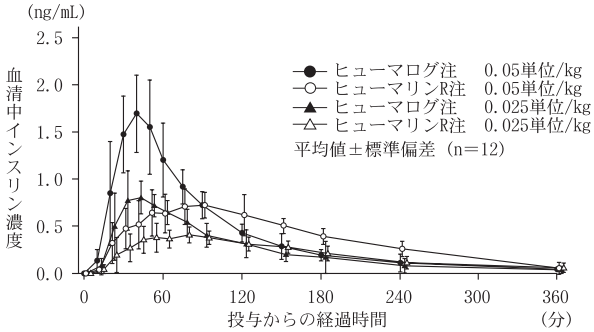
健康成人12例にヒューマログ注及びヒューマリンR注を0.05単位/kg又は0.025単位/kg単回皮下投与した時の血清中インスリン濃度及び血糖値の結果を以下に示す。

(1) 単回皮下投与後の血清中インスリン濃度

ヒューマログ注はヒューマリンR注に比べ有意な差をもってC_{max}はより高く、T_{max}、$T_{1/2}$はより速かった。$AUC_{0-\infty}$は両製剤間で差を認めなかった。

記号	薬剤	投与量（単位/kg）	n	C_{max}（ng/mL）	T_{max}（min）	$T_{1/2}$（min）	$AUC_{0-\infty}$（ng·min/mL）
●—	ヒューマログ注	0.05	12	1.78	40.83	43.67	146.61
○—	ヒューマリンR注	0.05	12	0.80	78.33	108.43	157.32
▲—	ヒューマログ注	0.025	12	0.87	36.67	52.55	89.38
△—	ヒューマリンR注	0.025	12	0.48	85.42	96.88	82.91

（平均値）



なお、外国で健康成人男子18例にヒューマログ注及びヒューマリンR注を0.1単位/kg及び0.2単位/kgを単回静脈内投与した結果、ヒューマログ注の血清中インスリン濃度の推移はヒューマリンR注とほぼ同様であった。

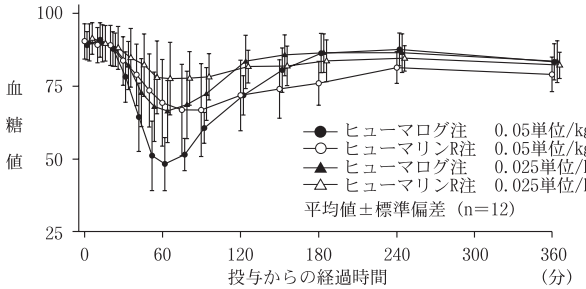
注）本剤の用法用量は皮下及び持続皮下注入ポンプによる投与である。

(2) 単回皮下投与後の血糖値

ヒューマログ注の血糖降下作用は、ヒューマリンR注に比し、より速やかで作用は強くその消失も速やかであった。△血糖値のAUC_{0-360}は両製剤間で差を認めなかった。

記号	薬剤	投与量（単位/kg）	n	C_{min}（mg/dL）	C_{max}（mg/dL）	T_{max}（min）	AUC_{0-360}（mg·min/dL）
●—	ヒューマログ注	0.05	12	44.83	44.83	61.67	4168.96
○—	ヒューマリンR注	0.05	12	62.58	28.25	136.25	4998.96
▲—	ヒューマログ注	0.025	12	63.08	27.17	63.75	2912.08
△—	ヒューマリンR注	0.025	12	73.50	17.79	110.83	3152.92

Cminは血糖値の実測値、その他は△血糖値（投与前値－投与後値）のデータを用いた。（平均値）



2．食事後の血糖値[4)]

外国で1型糖尿病患者において、ヒューマログ注は、ヒューマリンR注に比べて食事後の血糖を速やかに低下させた。

3．投与部位による吸収速度[5)]

外国で健康成人12例にヒューマログ注及びヒューマリンR注を腹部、大腿部、上腕部に0.2単位/kg単回皮下投与を行ったところ、腹部、大腿部、上腕部の順に吸収が速く、ヒューマログ注は、投与部位による吸収速度についてヒューマリンR注と同様の傾向を認めた。

【臨床成績】

1．食直前投与による成績[6]

糖尿病患者を対象として行われた臨床試験におけるヒューマログ注とヒューマリンR注の成績概要は以下のとおりである。症例数はヒューマログ注213例、ヒューマリンR注213例の総計426例である。投与量は血糖コントロールに要する量とした。ヒューマログ注は食直前、ヒューマリンR注は食事30分前に投与した。1型及び2型患者においてヒューマログ注がヒューマリンR注に比べ12及び24週時にて食後2時間血糖値を有意に低下させた。HbA1c（JDS）値については、ヒューマリンR注に比べ12及び24週時にて非劣性が検証された。また、開始時点から24週時までの間でヒューマログ注で下降傾向が認められ、上昇傾向であったヒューマリンR注と有意な差を認めた（投与期間に対する一次対比：P＝0.0162）。投与量については、ヒューマログ注及びヒューマリンR注ともに開始時からの明らかな変化はなく、薬剤間差は認められなかった。

評価方法	開始時		12週時		24週時	
	ヒューマログ注	ヒューマリンR注	ヒューマログ注	ヒューマリンR注	ヒューマログ注	ヒューマリンR注
食後2時間血糖値（mg/dL）	162.6（196例）	160.1（195例）	141.1[注1)]（195例）	166.7（200例）	141.1[注2)]（197例）	162.9（202例）
HbA1c（JDS）値（%）	7.53（207例）	7.51（206例）	7.61（203例）	7.54（204例）	7.52（203例）	7.57（204例）

注1）開始時からの変化量での薬剤間比較（P＜0.01）
注2）開始時からの変化量での薬剤間比較（P＜0.05）

2．小児（思春期を含む）における成績[7]

6～16歳の糖尿病患者43例に、ヒューマログ注を食直前投与した24週間の臨床試験において、食後血糖コントロールの有意な改善が認められ、安全性は成人と変わらなかった。

また、外国で3～11歳の糖尿病患者60例を対象に行った臨床試験（インスリンR製剤対照、9ヵ月のクロスオーバー試験）及び9～19歳の糖尿病患者463例を対象に行った臨床試験（インスリンR製剤対照、8ヵ月のクロスオーバー試験）では、ヒューマログ注の食直前投与により、インスリンR製剤食前投与と比較して良好な血糖コントロールが得られ、安全性において差は認められなかった。

3．持続皮下注入ポンプ投与による成績

外国でヒューマログ注を持続皮下注入ポンプにて投与した場合、従来のヒューマリンR注と比較してHbA1c[注]値（平均値：ヒューマログ注；7.66%、ヒューマリンR注；8.00%（P＝0.0041））及び朝食後1時間血糖値（平均値：ヒューマログ注：152mg/dL、ヒューマリンR注：177mg/dL（P＝0.0498））の有意な低下が認められ、血糖コントロールが改善することが示された。安全性において差は認められなかった。

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

4．低血糖の軽減[8)～10)]

外国でヒューマログ注使用時において、低血糖全般、夜間低血糖及び重症低血糖の発現頻度が、ヒューマリンR注使用時と比較して有意に低下することが認められた。

5．抗体[11)]

長期投与臨床試験の試験期間を通じてインスリン抗体、インスリンリスプロ抗体、インスリン－インスリンリスプロ交差抗体の上昇は認められなかった。

6．クオリティー・オブ・ライフ（QOL）[12)]

糖尿病患者を対象として行われた臨床試験において、インスリン治療が患者のQOLに与える影響を調査したところ、食直前に投与可能なヒューマログ注がヒューマリンR注に比べ有意に患者のQOLを改善した。また糖尿病治療に対する満足度についても、ヒューマログ注において、ヒューマリンR注に比べ有意に改善した。

【薬効薬理】

1．血糖降下作用

(1) インスリンリスプロ1モルは、ヒトインスリン1モルと同等の活性をもつ[13),14)]。

(2) 健康成人12例にヒューマログ注及びヒューマリンR注を0.05単位/kg又は0.025単位/kg単回皮下投与した結果、両剤ともに血糖降下作用が認められた[3)]。

(3) グリコヘモグロビン（HbA1c）に対する作用

外国の長期試験で、基礎インスリンも含む投与量の適切な調整を行えば有意にHbA1cの改善が可能であること[15),16)]、1型糖尿病患者30例を対象に持続皮下注入ポンプにてヒューマログ注を3ヵ月間投与した場合、ヒューマリンR注を投与した時に比べ有意にHbA1cを低下させることが示された。また国内においてもヒューマログ注で、開始時点から下降傾向が認められ、上昇傾向であったヒューマリンR注と有意な差を認めた[6)]。

2．作用機序

インスリンリスプロは製剤中では六量体として存在するが、皮下注射後速やかに単量体へと解離するため、皮下から血中への移行が速い[17)]。その血中移行後、生体内における本剤を含むあらゆるインスリン製剤の主薬理作用は、グルコース代謝調節である。また、インスリン製剤は生体内組織での蛋白同化作用と抗異化作用を示す。筋肉と脳以外の臓器において、インスリン製剤は速やかなグルコース/アミノ酸細胞内輸送を引き起こし、同化作用を促進し、蛋白異化作用を阻害する。肝臓において、インスリン製剤はグルコース取り込みとグリコーゲン貯蔵を促進し、糖新生を阻害し、過剰なグルコースの脂肪への変換を促進する。

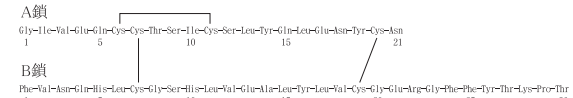
【有効成分に関する理化学的知見】

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

分子式：$C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$

分子量：5807.57

構造式：



性　状：白色の粉末である。希水酸化ナトリウム試液に溶けやすく、0.05mol/L炭酸塩緩衝液及び0.01mol/L塩酸試液にやや溶けにくく、水及びエタノール（99.5）にほとんど溶けない。吸湿性である。

等電点：約5.6

【取扱い上の注意】※※

1．使用開始後は、凍結を避け、遮光して2～8℃で冷蔵保存すること。冷蔵保存できない場合は、遮光して30℃以下で保存すること。

2．使用開始後は、28日以内に使用すること。

【包装】

注射剤　10mL（100単位/mL）：1バイアル

【主要文献及び文献請求先】※

1）繁田浩史 他：Prog. Med., 26, 698（2006）
2）Herings, R. M. C. et al.：Lancet, 345, 1195（1995）
3）浦江明憲 他：臨床医薬, 16(11), 1601（2000）
4）Heinemann, L. et al.：Diabetic Medicine, 13, 625（1996）
5）Edith, W. et al.：Diabetes Care, 19(12), 1437（1996）
6）葛谷健 他：臨床医薬, 16(11), 1613（2000）
7）松浦信夫 他：臨床医薬, 16(11), 1665（2000）
8）Anderson, J. H. et al.：Diabetes, 46, 265（1997）
9）Anderson, J. H. et al.：Arch. Intern. Med., 157, 1249（1997）
10）Brunelle, R. L. et al.：Diabetes Care, 21(10), 1726（1998）
11）葛谷健 他：臨床医薬, 16(11), 1649（2000）
12）石井均 他：臨床医薬, 16(11), 1631（2000）
13）Slieker, L. J. et al.：Diabetologia, 40, S54（1997）
14）Radziuk, J. M. et al.：Diabetes, 46, 548（1997）
15）Ebeling, P. et al.：Diabetes Care, 20(8), 1287（1997）
16）Jansson, P. A.et al.：Diab. Nutr. Metab., 11, 194（1998）
17）中澤隆弘 他：日本臨床, 55, 糖尿病(2), 293（1997）

日本イーライリリー株式会社
〒651-0086　神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

Lilly Answers リリーアンサーズ
日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口
0120-360-605※1（医療関係者向け）
受付時間　月曜日～金曜日 8:45～17:30※2
※1通話料は無料です。携帯電話、PHSからもご利用いただけます
※2祝祭日及び当社休日を除きます
www.lillymedical.jp

Ⓡ：登録商標

製造販売元※
日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

PV0625JJAP

004887927　1.0

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

1.8 添付文書（案）

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
略語一覧 3
1.8.1 添付文書（案） 4
1.8.2 概説 16
1.8.3 「効能又は効果」及びその設定根拠 17
1.8.3.1 効能又は効果（案） 17
1.8.3.2 設定根拠 17
1.8.4 「用法及び用量」及びその設定根拠 18
1.8.4.1 用法及び用量（案） 18
1.8.4.2 設定根拠 19
1.8.4.2.1 用法に関する設定根拠 19
1.8.4.2.2 用量に関する設定根拠 24
1.8.4.2.2.1 成人におけるインスリン投与量 24
1.8.4.2.2.2 小児におけるインスリン投与量 26
1.8.4.2.3 2型糖尿病における用法及び用量 27
1.8.5 「使用上の注意」及びその設定根拠 28
参考文献 38

略語一覧

ADA	:	American Diabetes Association（米国糖尿病学会）
CCDS	:	Company Core Data Sheet（企業中核データシート）
CSII	:	continuous subcutaneous insulin infusion（持続皮下インスリン注入）
HbA1c	:	glycosylated haemoglobin（糖化ヘモグロビン）
ISPAD	:	International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes（国際小児思春期糖尿病学会）
PPG	:	postprandial glucose（食後血糖値）
SD	:	standard deviation（標準偏差）

本剤の開発における臨床試験の試験番号は、プロジェクト名（NN1218）の後に 4 桁の固有の番号をつけた NN1218-XXXX としているが、本 Module では 4 桁の固有の番号を用いて「XXXX 試験」と表記する。

1.8.1　添付文書（案）

フィアスプ注 フレックスタッチ/フィアスプ注 ペンフィル及びフィアスプ注 100 単位/mL の添付文書（案）を添付する。

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
872492

2019年7月19日作成（案）

	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
承認番号		
販売開始		

貯法：凍結を避け、2～8℃に保存
有効期間：製造後30ヵ月

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®
Fiasp® Injection FlexTouch®
フィアスプ® 注ペンフィル®
Fiasp® Injection Penfill®

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

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

3. 組成・性状
3.1 組成
フィアスプ注 フレックスタッチ：1筒（3 mL）中
フィアスプ注 ペンフィル：1カートリッジ（3 mL）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	4.5 mg
	m-クレゾール	5.16 mg
	濃グリセリン	9.9 mg
	酢酸亜鉛（亜鉛含量として）	58.8 μg
	リン酸水素二ナトリウム二水和物	1.59 mg
	L-アルギニン塩酸塩（L-アルギニン含量として）	10.44 mg
	ニコチン酸アミド	62.28 mg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量

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

本剤は出芽酵母を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

剤形・性状	注射剤 無色澄明の液である。
pH	7.1
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）	約1
識別 フレックスタッチ：注入ボタンの色 ペンフィル：カラー帯の色	 コーラルレッド コーラルレッド、イエロー

4. 効能又は効果
インスリン療法が適応となる糖尿病

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。

6. 用法及び用量
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。

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］
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。
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。

8. 重要な基本的注意
<製剤共通>
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。［11.1.1、16.1、16.8.1参照］
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］
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。
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。
8.5
<フィアスプ注 フレックスタッチ>
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。
・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。
<フィアスプ注 ペンフィル>
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。
・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。
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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

004386180　7.0

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 手術、外傷、感染症等の患者

インスリン需要の変動が激しい。

9.1.2 低血糖を起こ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］

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］

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］

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］

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変化しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。

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変化しやすい。

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が変化するため、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］

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。

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薬 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。
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩　等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明
クロラムフェニコール		機序不明
ベザフィブラート		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩水和物		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾロン トリアムシノロン		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。
アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシンナトリウム水和物		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
成長ホルモン ソマトロピン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬		
ニコチン酸		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
イソニアジド		炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。
ダナゾール		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
蛋白同化ステロイド メテノロン	血糖降下作用の増強による低血	機序不明

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	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。

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。

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。無処置の状態で続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰（中枢神経系の不可逆的障害、死亡等）をとるおそれがある。

また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、β-遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合では、低血糖の初期の自覚症状（冷汗、振戦等）が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないまま、低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。

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に、グルカゴンを筋肉内に投与する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、10.2参照］

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。

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
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）	
全身障害及び投与部位状態	注射部位/注入部位反応	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 投与時

<製剤共通>

(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。

<フィアスプ注 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。

<フィアスプ注 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。

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。

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。

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。

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との報告がある[1)]。

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

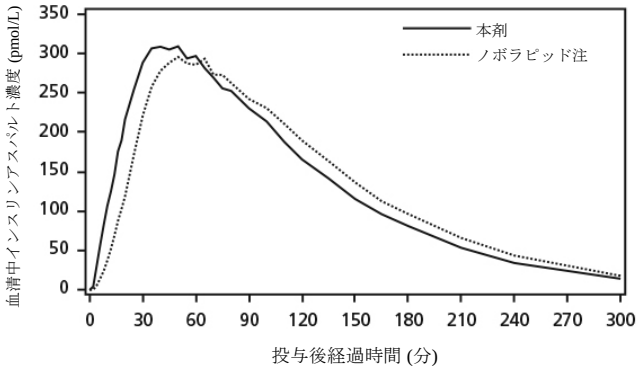
1型糖尿病患者43例を対象に、グルコースクランプ施行下で本剤又はノボラピッド注0.2単位/kgを単回皮下投与したときの血清中インスリン アスパルトの薬物動態パラメータ及び濃度推移は、以下のとおりであった。ノボラピッド注と比較して本剤投与後ではインスリン アスパルトは血中に速く検出され、投与後初期における曝露量（$AUC_{0\text{-}15min}$、$AUC_{0\text{-}30min}$及び$AUC_{0\text{-}1h}$）は大きかった。本剤及びノボラピッド注の終末相半減期（平均値）は、52.00分及び46.89分であった[2)]。

	onset of appearance (min)	$t_{50\%Cmax}$ (min)	t_{max} (min)
本剤 (41例)	2.98 ±1.13	19.12±5.74	53.41±18.66
ﾉﾎﾞﾗﾋﾟｯﾄﾞ注 (41例)	7.05±3.22	29.27±7.66	68.54±27.46
差(本剤-ﾉﾎﾞﾗﾋﾟｯﾄﾞ注)［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、$t_{50\%Cmax}$：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

	$AUC_{0\text{-}15min}$ (pmol*h/L)	$AUC_{0\text{-}30min}$ (pmol*h/L)	$AUC_{0\text{-}1h}$ (pmol*h/L)
本剤 (41例)	15.80	65.82	201.11
ﾉﾎﾞﾗﾋﾟｯﾄﾞ注 (41例)	4.83	33.95	154.04
比(本剤/ﾉﾎﾞﾗﾋﾟｯﾄﾞ注)［95%信頼区間］	3.26 [2.65; 4.02]	1.94 [1.68; 2.25]	1.31 [1.17; 1.47]
	$AUC_{0\text{-}12h}$ (pmol*h/L)	C_{max} (pmol/L)	
本剤 (41例)	641.13	318.97	
ﾉﾎﾞﾗﾋﾟｯﾄﾞ注 (41例)	644.41	298.93	
比(本剤/ﾉﾎﾞﾗﾋﾟｯﾄﾞ注)［95%信頼区間］	0.99 [0.96; 1.02]	1.07 [0.96; 1.19]	

幾何平均値、$AUC_{0\text{-}12h}$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

16.2 吸収

健康成人 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（$AUC_{0\text{-}12\,h}$）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[3]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 高齢者

高齢者 30 例（65～73 歳：平均年齢 68.1 歳）及び若年成人 37 例（22～34 歳：平均年齢 27.4 歳）の 1 型糖尿病患者を対象に、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。

本剤の若年成人に対する高齢者の $AUC_{0\text{-}12\,h}$ 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（$AUC_{0\text{-}15\,min}$）は 23.92 及び 7.68 pmol･h/L、投与後 30 分までの曝露量（$AUC_{0\text{-}30\,min}$）は 86.82 及び 47.20 pmol･h/L であった（幾何平均値）[4]（外国人データ）。

16.6.2 小児

小児 12 例（9～11 歳：平均年齢 10.4 歳）、青年期 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 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 $AUC_{0\text{-}12\,h}$ 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（$AUC_{0\text{-}15\,min}$）は 7.31 及び 2.26 pmol･h/L、投与後 30 分までの曝露量（$AUC_{0\text{-}30\,min}$）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、$AUC_{0\text{-}15\,min}$（幾何平均値）は 7.24 及び 1.69 pmol･h/L、$AUC_{0\text{-}30\,min}$（幾何平均値）は 39.88 及び 20.23 pmol･h/L であった[5]（外国人データ）。

16.8 その他

16.8.1 薬力学的特性

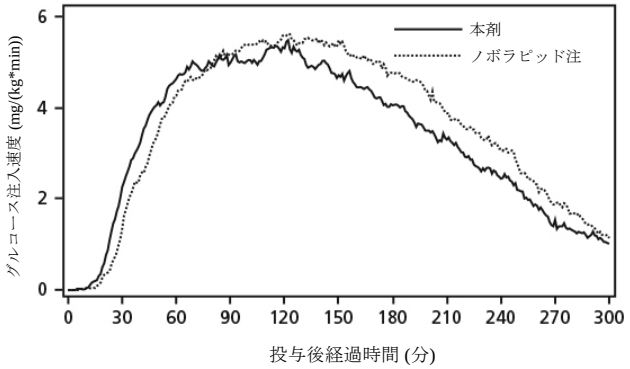
1 型糖尿病患者 43 例を対象に、グルコースクランプ施行下で本剤又はノボラピッド注 0.2 単位/kg を単回皮下投与したときの薬力学パラメータ及びグルコース注入速度の推移は、以下のとおりであった。ノボラピッド注と比較して本剤で投与後初期に速やかに血糖降下作用が現れることが認められた[2]。

	onset of action (min)	$t_{50\%GIRmax}$ (min)	t_{GIRmax} (min)
本剤 (43 例)	20.19±6.93	37.49±7.57	119.42±30.62
ﾉﾎﾞﾗﾋﾟｯﾄﾞ注 (42 例)	25.45±8.04	47.31±12.20	137.98±40.95
差(本剤-ﾉﾎﾞﾗﾋﾟｯﾄﾞ注) ［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、$t_{50\%GIRmax}$：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_{GIRmax}：GIR_{max} 到達時間

	$AUC_{GIR0\text{-}30min}$ (mg/kg)	$AUC_{GIR0\text{-}1h}$ (mg/kg)	$AUC_{GIR0\text{-}12h}$ (mg/kg)	GIR_{max} (mg/kg/min)
本剤 (43 例)	15.45±11.88	117.19	1026.23	5.34
ﾉﾎﾞﾗﾋﾟｯﾄﾞ注 (42 例)	7.37±10.64	85.84	1093.73	5.57
比(本剤/ﾉﾎﾞﾗﾋﾟｯﾄﾞ注) ［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、$AUC_{GIR0\text{-}30min}$ 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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 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）

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）〕を対象とし、26 週間試験を実施した（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 期間を設定）。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[6]。

		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。

17.1.2 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）

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：261 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）〕を対象とし、26 週間試験を実施した（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 12 週間の run-in 期間を設定）。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[7]。

		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。

18. 薬効薬理

18.1 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。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。

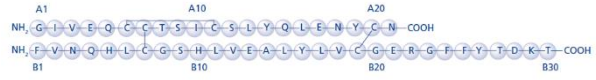
19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：インスリン アスパルト（遺伝子組換え）[命名法: JAN]
Insulin Aspart（Genetical Recombination）[命名法: JAN]

分子式: $C_{256}H_{381}N_{65}O_{79}S_6$

分子量: 5825.54

構造式:



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

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。

21. 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。

22. 包装

<フィアスプ注フレックスタッチ>
1 筒 3 mL（100 単位/mL）：2 本

<フィアスプ注ペンフィル>
1 カートリッジ 3 mL（100 単位/mL）：2 本

23. 主要文献

1) Herings RM et al.: Lancet, 1995; 345: 1195-8
2) 社内資料、第 I 相臨床試験（NN1218-3918）（xxxx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.2.3）
3) 社内資料、第 I 相臨床試験（NN1218-3949）（xxxx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.2.3）
4) 社内資料、第 I 相臨床試験（NN1218-3891（xxxx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.2.3）
5) 社内資料、第 I 相臨床試験（NN1218-3888）（xxxx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.2.3）
6) 社内資料、第 III 相臨床試験（NN1218-4131）（xxxx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.3.3 及び 2.7.4.2）
7) 社内資料、第 III 相臨床試験（NN1218-4101）（xxxx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.3.3 及び 2.7.4.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社ノボケア相談室
〒100-0005 東京都千代田区丸の内 2-1-1
Tel 0120-180363（フリーダイアル）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

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®は Novo Nordisk A/S の登録商標です。

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
872492

2019年7月19日作成（案）

承認番号	
販売開始	

貯法：凍結を避け、2～8℃に保存
有効期間：製造後30ヵ月

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）

劇薬
処方箋医薬品注)

フィアスプ®注 100単位/mL
Fiasp® Injection 100U/mL

注） 注意－医師等の処方箋により使用すること

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

3. 組成・性状
3.1 組成
1バイアル（10 mL）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	15 mg
	m-クレゾール	17.2 mg
	濃グリセリン	33 mg
	酢酸亜鉛（亜鉛含量として）	196 μg
	リン酸水素二ナトリウム二水和物	5.3 mg
	L-アルギニン塩酸塩（L-アルギニン含量として）	34.8 mg
	ニコチン酸アミド	207.6 mg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量

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

本剤は出芽酵母を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

剤形・性状	注射剤 無色澄明の液である。
pH	7.1
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1

4. 効能又は効果
インスリン療法が適応となる糖尿病

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。

6. 用法及び用量
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。

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］
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。
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。
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。

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。
［11.1.1、16.1、16.8.1参照］
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］
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。
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。
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。
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。

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。
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］
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］
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］
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重度の肝機能障害患者

004386181 6.0

低血糖を起こすおそれがある。［11.1.1 参照］

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変化しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。

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変化しやすい。

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が変化するため、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］

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。

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。
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩　等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明
クロラムフェニコール		機序不明
ベザフィブラート		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩水和物		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾロン トリアムシノロン		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。
アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシンナトリウム水和物		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
成長ホルモン ソマトロピン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬		
ニコチン酸		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
イソニアジド		炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。
ダナゾール		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
蛋白同化ステロイド メテノロン	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
ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩 ランレオチド酢酸塩		インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。

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。

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。無処置の状態で続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰（中枢神経系の不可逆的障害、死亡等）をとるおそれがある。

また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、β-遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合では、低血糖の初期の自覚症状（冷汗､振戦等）が通常と異なる場合や､自覚症状があらわれないまま、低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。
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剤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に､グルカゴンを筋肉内に投与する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、10.2 参照］

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。

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
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）	
全身障害及び投与部位状態	注射部位/注入部位反応	

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。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。

14.1.2 投与時
(1) ポータブルインスリン輸液ポンプを用いて投与する際は、本剤を希釈液や他のインスリン製剤と混合しないこと。
(2) ポータブルインスリン輸液ポンプを用いて投与する際は、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。

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。

14.1.4 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。

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との報告がある [1]。

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

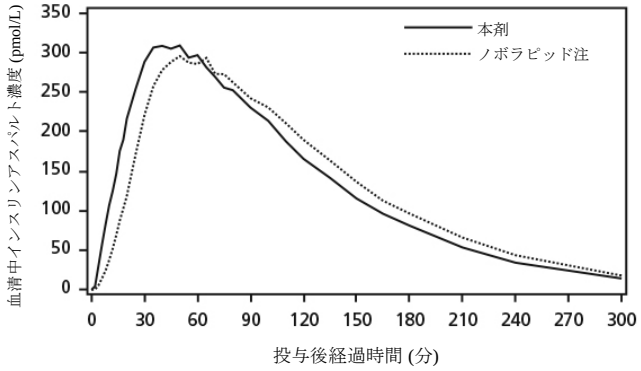
16.1.1 皮下投与
1 型糖尿病患者 43 例を対象に、グルコースクランプ施行下で本剤又はノボラピッド注 0.2 単位/kg を単回皮下投与したときの血清中インスリン アスパルトの薬物動態パラメータ及び濃度推移は、以下のとおりであった。ノボラピッド注と比較して本剤投与後ではインスリン アスパルトは血中に速く検出され、投与後初期における曝露量（$AUC_{0\text{-}15min}$、$AUC_{0\text{-}30min}$ 及び $AUC_{0\text{-}1h}$）は大きかった。本剤及びノボラピッド注の終末相半減期（平均値）は、52.00 分及び 46.89 分であった [2]。

	onset of appearance (min)	$t_{50\%Cmax}$ (min)	t_{max} (min)
本剤 (41 例)	2.98 ±1.13	19.12±5.74	53.41±18.66
ﾉﾎﾞﾗﾋﾟｯﾄﾞ注 (41 例)	7.05±3.22	29.27±7.66	68.54±27.46
差(本剤-/ﾎﾞﾗﾋﾟｯﾄﾞ注) ［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、$t_{50\%Cmax}$：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

	$AUC_{0\text{-}15min}$ (pmol*h/L)	$AUC_{0\text{-}30min}$ (pmol*h/L)	$AUC_{0\text{-}1h}$ (pmol*h/L)
本剤 (41 例)	15.80	65.82	201.11
ﾉﾎﾞﾗﾋﾟｯﾄﾞ注 (41 例)	4.83	33.95	154.04
比(本剤/ﾉﾎﾞﾗﾋﾟｯﾄﾞ注) ［95%信頼区間］	3.26 [2.65; 4.02]	1.94 [1.68; 2.25]	1.31 [1.17; 1.47]
	$AUC_{0\text{-}12h}$ (pmol*h/L)	C_{max} (pmol/L)	
本剤 (41 例)	641.13	318.97	
ﾉﾎﾞﾗﾋﾟｯﾄﾞ注 (41 例)	644.41	298.93	
比(本剤/ﾉﾎﾞﾗﾋﾟｯﾄﾞ注) ［95%信頼区間］	0.99 [0.96; 1.02]	1.07 [0.96; 1.19]	

幾何平均値、$AUC_{0\text{-}12h}$ 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

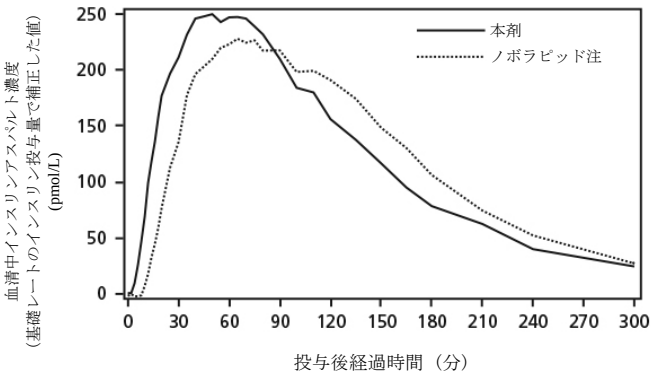
16.1.2 ポータブルインスリン輸液ポンプを用いた投与
1 型糖尿病患者 48 例を対象に、最初に本剤又はノボラピッド注 0.08 単位/kg を単回投与（priming dose）した後、基礎レート 0.02 単位/kg/h で本剤又はノボラピッド注を 27 時間注入した。追加インスリンとして、最初の投与から 13 時間後に本剤又はノボラピッド注 0.15 単位/kg を単回投与した。グルコースクランプは、最初の本剤又はノボラピッド注の投与前 30 分から開始し、投与後 27 時間まで施行した。
追加インスリンとして本剤又はノボラピッド注 0.15 単位/kg を単回投与したときの血清中インスリン 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 [3]（外国人データ）。

	$t_{early50\%Cmax}$ (min)	t_{max} (min)	$t_{late50\%Cmax}$ (min)
本剤 (44 例)	20.86 ±7.30	56.93±19.48	138.44±39.05
ﾉﾎﾞﾗﾋﾟｯﾄﾞ注 (46 例)	32.41±7.31	82.07±28.37	172.69±47.21
差(本剤-/ﾎﾞﾗﾋﾟｯﾄﾞ注) ［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、$t_{early50\%Cmax}$：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、$t_{late50\%Cmax}$：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

	$AUC_{0\text{-}15min}$ (pmol*h/L)	$AUC_{0\text{-}30min}$ (pmol*h/L)	$AUC_{0\text{-}1h}$ (pmol*h/L)
本剤 (44 例)	12.49±7.46	50.33	160.11
ﾉﾎﾞﾗﾋﾟｯﾄﾞ注 (46 例)	1.82±3.39	17.50	107.89
比(本剤/ﾉﾎﾞﾗﾋﾟｯﾄﾞ注) ［95%信頼区間］	7.05 [3.73; 136.57]	2.95 [2.32; 3.73]	1.52 [1.37; 1.69]
	$AUC_{0\text{-}12h}$ (pmol*h/L)	C_{max} (pmol/L)	
本剤 (44 例)	606.52	276.67	
ﾉﾎﾞﾗﾋﾟｯﾄﾞ注 (46 例)	623.75	253.10	
比(本剤/ﾉﾎﾞﾗﾋﾟｯﾄﾞ注) ［95%信頼区間］	0.97 [0.90; 1.05]	1.11 [1.03; 1.19]	

幾何平均値、$AUC_{0\text{-}15min}$ 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

16.2 吸収

健康成人 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（$AUC_{0\text{-}12\,h}$）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 [4]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 高齢者

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 1 型糖尿病患者を対象に、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。

本剤の若年成人に対する高齢者の $AUC_{0\text{-}12\,h}$ 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（$AUC_{0\text{-}15\,min}$）は 23.92 及び 7.68 pmol･h/L、投与後 30 分までの曝露量（$AUC_{0\text{-}30\,min}$）は 86.82 及び 47.20 pmol･h/L であった（幾何平均値）[5]（外国人データ）。

16.6.2 小児

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 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 $AUC_{0\text{-}12\,h}$ 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（$AUC_{0\text{-}15\,min}$）は 7.31 及び 2.26 pmol･h/L、投与後 30 分までの曝露量（$AUC_{0\text{-}30\,min}$）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、$AUC_{0\text{-}15\,min}$（幾何平均値）は 7.24 及び 1.69 pmol･h/L、$AUC_{0\text{-}30\,min}$（幾何平均値）は 39.88 及び 20.23 pmol･h/L であった [6]（外国人データ）。

16.8 その他

16.8.1 薬力学的特性

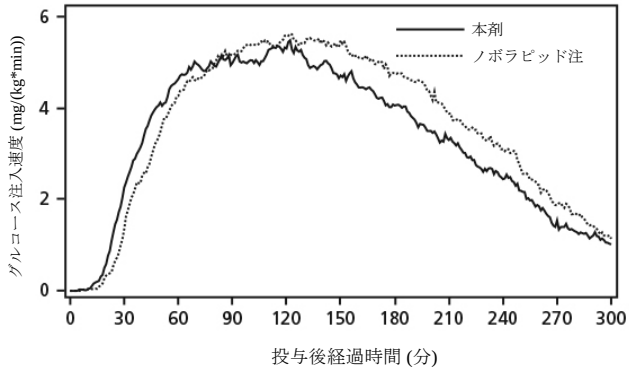
1 型糖尿病患者 43 例を対象に、グルコースクランプ施行下で本剤又はノボラピッド注 0.2 単位/kg を単回皮下投与したときの薬力学パラメータ及びグルコース注入速度の推移は、以下のとおりであった。ノボラピッド注と比較して本剤で投与後初期に速やかに血糖降下作用が現れることが認められた [2]。

	onset of action (min)	$t_{50\%GIRmax}$ (min)	t_{GIRmax} (min)
本剤 (43 例)	20.19±6.93	37.49±7.57	119.42±30.62
ﾉﾎﾞﾗﾋﾟｯﾄﾞ注 (42 例)	25.45±8.04	47.31±12.20	137.98±40.95
差(本剤-ﾉﾎﾞﾗﾋﾟｯﾄﾞ注) ［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、$t_{50\%GIRmax}$：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_{GIRmax}：GIR_{max} 到達時間

	$AUC_{GIR0\text{-}30min}$ (mg/kg)	$AUC_{GIR0\text{-}1h}$ (mg/kg)	$AUC_{GIR0\text{-}12h}$ (mg/kg)	GIR_{max} (mg/kg/min)
本剤 (43 例)	15.45±11.88	117.19	1026.23	5.34
ﾉﾎﾞﾗﾋﾟｯﾄﾞ注 (42 例)	7.37±10.64	85.84	1093.73	5.57
比(本剤/ﾉﾎﾞﾗﾋﾟｯﾄﾞ注) ［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、$AUC_{GIR0\text{-}30min}$ 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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 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）

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）〕を対象とし、26 週間試験を実施した（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 期間を設定）。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。

主要評価項目である HbA1c のベースラインから 26 週の変化量を指標について、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 [7]。

		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。

17.1.2 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）

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：261 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）〕を対象とし、26 週間試験を実施した（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 12 週間の run-in 期間を設定）。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。

主要評価項目である HbA1c のベースラインから 26 週の変化量を指標とした血糖コントロールについて、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[8]。

		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。

17.1.3 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）

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）を対象とし、16 週間試験を実施した（治験薬の投与開始前に 4 週間の run-in 期間を設定）。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[9]。

		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。

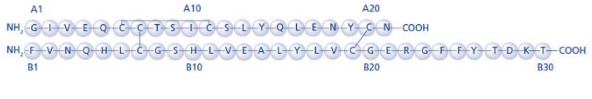
18. 薬効薬理

18.1 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。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。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：インスリン アスパルト（遺伝子組換え） [命名法: JAN]
Insulin Aspart (Genetical Recombination) [命名法: JAN]
分子式: $C_{256}H_{381}N_{65}O_{79}S_6$
分子量: 5825.54
構造式:



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

20. 取扱い上の注意

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。

21. 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。

22. 包装

1バイアル 10mL(100 単位/mL)：1本

23. 主要文献

1) Herings RM et al.: Lancet, 1995; 345: 1195-8
2) 社内資料、第 I 相臨床試験 (NN1218-3918) （xxxx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.2.3）
3) 社内資料、第 I 相臨床試験 (NN1218-3890)（xxxx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.2.3）
4) 社内資料、第 I 相臨床試験 (NN1218-3949)（xxxx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.2.3）
5) 社内資料、第 I 相臨床試験 (NN1218-3891)（xxxx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.2.3）
6) 社内資料、第 I 相臨床試験 (NN1218-3888)（xxxx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.2.3）
7) 社内資料、第 III 相臨床試験 (NN1218-4131)（xxxx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.3.3 及び 2.7.4.2）
8) 社内資料、第 III 相臨床試験 (NN1218-4101)（xxxx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.3.3 及び 2.7.4.2）
9) 社内資料、第 III 相臨床試験 (NN1218-3854)（xxxx 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.3.3.及び 2.7.4.5）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社ノボケア相談室
〒100-0005 東京都千代田区丸の内 2-1-1
Tel 0120-180363(フリーダイアル)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

フィアスプ®、Fiasp®、ノボラピッド®は Novo Nordisk A/S の登録商標です。

1.8.2　概説

本剤は、既承認の超速効型インスリンアナログ製剤であるノボラピッド®注と同様にインスリン アスパルト（遺伝子組換え）を有効成分として含有するが、血糖降下作用がより速く発現するよう処方を変更した新規の Bolus インスリン製剤である。

本剤の「効能又は効果」、「用法及び用量」及び「使用上の注意」は、臨床試験成績、企業中核データシート（Company Core Data Sheet; CCDS）及び既承認のインスリン製剤の添付文書を参考に、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について（平成 29 年 6 月 8 日付、薬生発 0608 第 1 号、厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）」及び「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について（平成 29 年 6 月 8 日付、薬生安発 0608 第 1 号、厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知）」に準拠し、設定した。

設定にあたり使用した臨床試験は、第 1 相試験（3918 試験）、第 3 相検証的試験 2 試験（4131 試験及び 4101 試験、いずれも国際共同試験）、ならびに海外で実施した第 3 相検証的試験（3854 試験）及び臨床薬理試験（3949 試験）である（表 1.8.2-1）。

表 1.8.2-1　「効能又は効果」及び「用法及び用量」及び「使用上の注意」の設定に用いた臨床試験

試験	試験対象集団	投与期間及び投与方法	無作為割り付け被験者数	主要目的及び試験デザイン
3918 試験 (第 1 相 臨床薬理、 国内試験)	成人日本人 1 型糖尿病患者	単回投与 正常血糖クランプ	50	日本人 1 型糖尿病患者を対象として本剤及びノボラピッド®注の薬物動態及び薬力学的作用の特性を検討する、無作為割り付け、1 施設、二重盲検、単回投与、2 期、クロスオーバー試験
4131 試験 (第 3 相、 検証的試験、国際共同試験)	成人 1 型糖尿病患者	26 週 Basal-Bolus 療法 本剤の食後投与群を含む 3 群	1025 (日本人被験者 245 例)	成人 1 型糖尿病患者を対象としてインスリン デグルデク併用下での本剤及びノボラピッド®注の効果及び安全性を比較する、多施設、多国籍、無作為割り付け、部分的二重盲検*、実薬対照、3 群並行群間、treat-to-target 試験 食前投与：食事開始の 0～2 分前に投与することと定義 食後投与：食事終了時（食事が 20 分で終了しない場合は食事開始後 20 分）に投与することと定義

試験	試験対象集団	投与期間及び投与方法	無作為割り付け被験者数	主要目的及び試験デザイン
4101 試験 (第 3 相、検証的試験、国際共同試験)	小児（1 歳から 17 歳）1 型糖尿病患者	26 週 Basal-Bolus 療法 本剤の食後投与群を含む 3 群	777 (日本人被験者 66 例)	小児及び青年期 1 型糖尿病患者を対象としてインスリン デグルデク併用下での本剤及びノボラピッド®注の効果及び安全性を比較する、多施設、多国籍、無作為割り付け、部分的二重盲検*、実薬対照、3 群並行群間、treat-to-target 試験 食前投与：食事開始の 0～2 分前に投与することと定義 食後投与：食事開始後 20 分に投与することと定義
3854 試験 (第 3 相、検証的試験、海外試験)	成人非日本人 1 型糖尿病患者	16 週 持続皮下インスリン注入 (CSII)療法	472	成人 1 型糖尿病患者を対象として、インスリンポンプを使用して投与した本剤とノボラピッド®注の効果及び安全性を比較する、多施設、多国籍、二重盲検、無作為割り付け、実薬対照、2 群並行群間、treat-to-target 試験
3949 試験 (第 1 相、臨床薬理、海外試験)	成人非日本人健康被験者	単回投与 正常血糖クランプ	22	健康被験者を対象として本剤を異なる投与部位（腹部、大腿部及び上腕）に皮下投与あるいは筋肉内投与及び静脈内投与したときの薬物動態特性を検討する、無作為割り付け、1 施設、非盲検、単回投与、5 期、クロスオーバー試験

*: 2 つの二重盲検の投与群（本剤及びノボラピッド®注を食前投与する群）と 1 つの非盲検の投与群（本剤を食後投与する群）を含めた。

1.8.3 「効能又は効果」及びその設定根拠

1.8.3.1 効能又は効果（案）

インスリン療法が適応となる糖尿病

1.8.3.2 設定根拠

「効能又は効果」は、インスリン療法が必要な糖尿病患者を対象に実施した、第 3 相検証的試験 3 試験（4131 試験、4101 試験及び 3854 試験）の成績より設定した。

Basal-Bolus 療法を実施中の成人又は小児及び青年期 1 型糖尿病患者を対象とした第 3 相検証的試験（4131 試験及び 4101 試験）では、プライマリーエンドポイントである HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量について、本剤の食前投与及び食後投与の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%）。両試験において安全性上の懸念は認められず、本剤の全般的な安全性プロファイルはインスリン アスパルトを含有する製剤として予測されるものでありノボラピッド®注と同様であった。

成人 1 型糖尿病患者を対象として、インスリンポンプを使用して本剤を投与した 3854 試験では、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、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の件数は本剤投与群で多かったが、その他の安全性上の問題は認められなかった。

以上のように、本剤はインスリン療法を必要とする糖尿病患者に対して有用であることが示されたことから、本剤の「効能又は効果」は既承認のインスリン製剤と同様に「インスリン療法が適応となる糖尿病」とした。

各試験の結果の詳細は、Module 2.5 及び 2.7 を参照のこと。

1.8.4 「用法及び用量」及びその設定根拠

1.8.4.1 用法及び用量（案）

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
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。

- フィアスプ注 フレックスタッチ：予めカートリッジが注入器に装着されたプレフィルド製剤
- フィアスプ注 ペンフィル：カートリッジ製剤
- フィアスプ注 100 単位/mL：バイアル製剤

1.8.4.2 設定根拠

1.8.4.2.1 用法に関する設定根拠

- 「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」（プレフィルド製剤及びカートリッジ製剤）／「持続型インスリン製剤と併用することがある」（バイアル製剤）と設定した根拠

本剤は、インスリンが高度に枯渇している又はインスリン抵抗性を有している糖尿病患者が Basal-Bolus 療法を行うときの Bolus インスリンとして用いる製剤と位置づけており、この治療法における本剤の効果及び安全性を 4131 試験及び 4101 試験で検討した。また、CSII 療法における本剤の効果及び安全性は 3854 試験で検討した。

したがって、プレフィルド製剤及びカートリッジ製剤の「用法及び用量」には「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」と記載することとした。また、バイアル製剤はポータブル用輸液ポンプで単独使用も行われることから、「持続型インスリン製剤と併用することがある」と設定した。

- 「毎食事開始時に皮下投与する」と設定した根拠

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 3918 試験において、本剤とノボラピッド®注の総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かった。

Basal-Bolus 療法における本剤の効果及び安全性を検討した 2 つの臨床試験（4131 試験及び 4101 試験）には本剤の食前投与群を設定し、食事開始の 0～2 分前に投与を行った。

成人 1 型糖尿病患者を対象とした 4131 試験では、本剤の食前投与はノボラピッド®注と同様の血糖コントロールを提供できることが示された。HbA1c のベースラインからの変化量を指標とした本剤のノボラピッド®注に対する非劣性が検証され、全般的な血糖コントロールについて本剤の食前投与の有用性が示された。4101 試験では、小児及び青年期 1 型糖尿病患者においても、HbA1c のベースラインからの変化量を指標としたノボラピッド®注に対する非劣性が検証され、本剤の食前投与の有用性が示された。また、本試験では HbA1c のベースラインからの変化量を指標とした本剤の食前投与のノボラピッド®注に対する優越性も示された。

さらに、4131 試験では、標準食事負荷試験における食後 1 時間の血糖増加量のコントロール改善について、ノボラピッド®注に対する本剤の食前投与の優越性が示された。4101 試験では、本剤の食前投与とノボラピッド®注の比較において、食後血糖増加量のコントロールは 4131 試験でみられた結果と同様の結果が得られている。4101 試験では 8 点血糖自己測定値プロファイルの測定に基づいて食事開始後 1 時間の血糖値を評価した際に、ノボラピッド®注と比較して本剤の食前投与で血糖コントロール

が改善されることが示された。4131 試験及び 4101 試験でのこれらの結果は、初期の血糖降下作用が本剤でより大きくなるという臨床薬理試験での結果が、検証的臨床試験における食後血糖コントロールの改善に反映されていることを示しており、薬力学的作用の結果と一致していた。また、本剤及びノボラピッド®注の全体的な安全性プロファイルは同様であり、本剤の食前投与群に安全性上、問題となる所見は認められなかった。

ノボラピッド®注の用法及び用量では「食直前に投与する」ように設定しているが、本剤の作用発現は、ノボラピッド®注より速いため、「毎食事開始時に皮下投与する」に投与する用法を設定した。

- 「必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる」と設定した根拠

4131 試験及び 4101 試験では、本剤の食後投与群を設定し、本剤を食事開始後に投与した場合の効果及び安全性を検討した。食後投与の定義は、4131 試験では「食事終了時（食事が 20 分で終了しない場合は食事開始後 20 分）に投与する」とし、4101 試験では「食事開始後 20 分に投与する」とした。

4131 試験では、食事に要した時間の平均は投与群を通じて同様であり、日常生活での食事に要する時間を反映したものと考えることができる。本剤食後投与群の大部分の被験者は、食事開始後 10～20 分に本剤を投与していた。

4131 試験における血糖コントロールに関するエンドポイントの概要を表 1.8.4-1 に示す。

表 1.8.4-1　　血糖コントロールに関するエンドポイントーin-trial 観察期間ー最大の解析対象集団（4131 試験）

	本剤 (食前投与)		本剤 (食後投与)		ノボラピッド®注(食前投与)	
HbA1c (%)	**N**	**Mean (SD)**	**N**	**Mean (SD)**	**N**	**Mean (SD)**
At baseline	342	7.46 (0.68)	341	7.40 (0.60)	342	7.41 (0.79)
Last in-trial value	342	7.33 (0.79)	341	7.41 (0.75)	341	7.32 (0.81)
Change from baseline	342	-0.12 (0.64)	341	0.005 (0.64)	341	-0.09 (0.65)
1-hour PPG increment (meal test) (mg/dL)						
At baseline	341	94.16 (64.29)	341	88.38 (61.26)	339	93.21 (65.21)
Last in-trial value	333	74.57 (53.22)	332	107.05 (62.95)	329	90.52 (56.61)
Change from baseline	332	-20.30 (72.86)	332	18.75 (63.67)	326	-2.74 (68.18)
2-hour PPG increment (meal test) (mg/dL)						
At baseline	339	102.93 (82.24)	340	96.91 (88.28)	336	103.16 (87.22)
Last in-trial value	331	95.69 (74.49)	332	104.51 (84.86)	328	101.67 (83.47)
Change from baseline	328	-8.51 (85.40)	331	7.55 (90.31)	323	-0.15 (92.72)
1,5-AG (ug/ml)						
At baseline	341	4.72 (3.28)	336	4.59 (2.75)	339	4.71 (2.86)
Last in-trial value	342	4.93 (3.30)	341	4.45 (3.10)	341	4.91 (3.62)
Change from baseline	341	0.22 (2.23)	336	-0.15 (2.10)	338	0.22 (2.25)

当該試験では、HbA1c のベースラインから 26 週までの変化量について、ノボラピッド®注（食前投与）に対する本剤（食後投与）の非劣性が検証され、本剤を食事開始後 20 分以内に投与した場合（食後投与した場合）の有用性が示された。このことは、本剤が全般的な血糖コントロールに影響を与えることなく、患者に対し柔軟な投与タイミングを提供することが可能であることを支持している。標準食事負荷試験では、初期の食後血糖値について、本剤の食後投与とノボラピッド®注で統計的に有意な差がみられており、ノボラピッド®注で良好な結果であった。一方、7-9-7 点血糖自己測定値プロファイルに基づく食後血糖増加量の投与群間の差は標準食事負荷試験でみられた投与群間の差と比較して顕著に小さかった。食事負荷試験での結果は、厳格な時間設定の条件下で食後投与を実施した状況での結果である〔本剤（食後投与）群の被験者は、可能な限り早くかつ 12 分以内で標準食の摂取を完了した上で、食後投与は食事開始後 20 分に実施した。〕。すなわち、この設定では実地医療における食後投与の利点は十分に反映されにくかったと考えられる。

治験薬投与下で発現した低血糖の単位時間あたりの発現件数については、重大な又は血糖値確定低血糖※、ならびに食事時間に関連した重大な又は血糖値確定低血糖いずれについても、本剤（食後投与）群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差はみられなかった。

4131 試験において、本剤を食前投与と食後投与したときの血糖コントロールは、食前投与で良好な結果が得られた。これは、同じ製剤で投与タイミングを 20 分遅らせた際に得られる血糖コントロールとして予測されるものであった。以上のように、本試験において、本剤の食後投与は、HbA1c を指標とした全般的な血糖コントロールに大きな影響を及ぼすことはなかった。

4101 試験における血糖コントロールに関するエンドポイントの概要を表 1.8.4-2 に示す。

表 1.8.4-2　血糖コントロールに関するエンドポイントーin-trial 観察期間ー最大の解析対象集団（4101 試験）

	本剤 (食前投与)		本剤 (食後投与)		ノボラピッド®注(食前投与)	
HbA1c (%)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
At baseline	260	7.57 (0.80)	259	7.58 (0.84)	258	7.53 (0.83)
Last in-trial value	259	7.63 (0.91)	259	7.91 (0.97)	258	7.76 (1.04)
Change from baseline	259	0.06 (0.80)	259	0.33 (0.83)	258	0.23 (0.82)
1-hour PPG increment for “all meals” (8-8-point SMPG profile) (mg/dL)						
At baseline	210	21.64 (48.70)	219	18.14 (44.73)	213	17.40 (45.91)
Last in-trial value	226	6.03 (36.94)	224	28.80 (40.56)	229	20.52 (41.87)
Change from baseline	196	-16.60 (52.62)	197	10.01 (51.96)	202	2.48 (49.49)

4101 試験では、HbA1c のベースラインからの変化量を指標としたノボラピッド®注に対する本剤の食後投与の非劣性が検証された。8-8 点血糖自己測定値プロファイルの評価に基づくと、3 食すべての食後 1 時間の血糖増加量のベースラインからの変化量に本剤（食後投与）群とノボラピッド®注（食前投与）群間で統計的な有意差がみられ、ノボラピッド®注群で良好な結果であったが、各食事時では統計的な有意差はみられなかった。

治験薬投与下で発現した低血糖の単位時間あたりの発現件数については、重大な又は血糖値確定低血糖、ならびに食事時間に関連した重大な又は血糖値確定低血糖いずれについても、食事開始後 1 時間以内に発現した低血糖を除き、本剤（食後投与）群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差はみられなかった。

※ 重大な低血糖： ADA（4131 試験）又は ISPAD（2014）（4101 試験）の低血糖の分類における重大な低血糖
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 56 mg/dL 未満と確認された低血糖

Basal-Bolus 療法によるインスリン治療は複雑であり、疾患及び個々の患者の多様性に適応するよう、患者ごとの個別の対応を継続的に行い、日々の生活習慣にあわせて調整する必要がある。生活サイクルの大きな変化や、食事の量が予測できないことから、インスリンを食事開始後に投与しているケースもある。臨床試験では、食後投与群に割り付けられた被験者は、試験期間を通じてすべての食事時に本剤を食後に投与するよう指導されていた。これは、実地医療上では想定されにくい状況であり、実際には最適と考えられる状況にあわせて柔軟に投与できることが期待される。したがって、4131 試験及び 4101 試験で行ったようにすべての食事時に毎回同じように食後投与を行うことは、全般的な血糖コントロールが悪くなる可能性のある、極めて厳格な状況であったと考えられる。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。

以上のことから、本剤の「用法及び用量」に「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。

- インスリンポンプを用いた CSII 療法の用法を設定した根拠（バイアル製剤のみ）

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。したがって、海外で非日本人を対象として実施した 3854 試験（第 3 相検証的試験）の結果に基づき、バイアル製剤の用法に CSII 療法の用法を設定することとした。

3854 試験では、成人 1 型糖尿病患者において、本剤の CSII 療法における効果及び安全性を検討した。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、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の変化量については、ノボラピッド®注に対する本剤の優越性が示された。注入部位反応の発現は両群ともに少なかったが、単位時間あたりの発現の件数はノボラピッド®注群よりも本剤群で多かった。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。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。

本試験の結果から、本剤のバイアル製剤の「用法及び用量」には、「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」と設定した。

- 静脈内注射の用法を設定した根拠（バイアル製剤のみ）

インスリン治療において、医療従事者の管理下で速効型／超速効型インスリン製剤の静脈内注射を行うことがある。

静脈内注射が要求される状況としては、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があげられる。ノボラピッド®注のバイアル製剤は、日本人 1 型糖尿病患者を対象とした静脈内投与時の薬物動態を検討し、静脈内投与の用法の承認を取得した（平成 24 年 6 月 22 日承認時資料; Module 1.13.1-3 参照）。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製剤であるが、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®注と変わることはない。本剤の静脈内投与によるデータは 3949 試験（非日本人を対象とした臨床薬理試験）により得られている。

以上のことから、本剤のバイアル製剤の「用法及び用量」には、「必要に応じ静脈内注射を行う」と設定した。

1.8.4.2.2 用量に関する設定根拠

実地医療において、インスリン投与量は、血糖コントロール及び低血糖のリスクのバランスを考慮して個々の必要量に基づいて決定される。本剤の推奨初期用量及び維持用量は、既承認の超速効型インスリン製剤（ノボラピッド®注及び他の超速効型インスリン製剤）の「用法及び用量」を考慮して、第 3 相検証的試験（4131 試験及び 4101 試験）の結果を検討し、設定した。

1.8.4.2.2.1 成人におけるインスリン投与量

既承認の超速効型インスリン製剤の推奨初期用量は 1 回 2～20 単位である。また、持効型インスリン製剤の投与量を含めた維持用量は、通常 1 日 4～100 単位である。本剤の推奨用量は、4131 試験における日本人集団の結果を用いて検討した。

成人における初期用量

4131 試験では、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本剤に同単位で切り替え、Bolus インスリンとして run-in 期間終了時と同投与量を投与した。4131 試験の日本人集団におけるインスリン切り替え前後（無作為割り付け 1 週間前～4 週間後）の 1 日 Bolus インスリン投与量を表 1.8.4-3 に示した。

表 1.8.4-3　日本人集団における無作為割り付け前後における 1 日 Bolus インスリン投与量（単位）－安全性解析対象集団（4131 試験）

	本剤(食前投与)			本剤(食後投与)			ノボラピッド®注(食前投与)		
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
1 日 Bolus インスリン投与量									
Visit 9 (Week -1)	68	24.8	9.9	87	23.2	10.0	81	23.2	11.1
Randomisation (Week0)	72	24.8	9.9	89	23.9	10.8	82	21.9	9.6
Visit 11(Week 1)	70	25.9	10.4	86	24.6	9.7	81	22.5	9.3
Visit 12(Week2)	69	25.3	10.4	86	24.4	9.3	79	22.8	10.2
Visit 13(Week3)	69	27.0	11.3	86	25.1	9.9	82	23.7	10.1
Visit 14(Week4)	71	26.9	11.1	86	25.6	10.2	82	23.8	10.5

N: Number of subjects, SD: Standard deviation

無作為割り付け後の初回 Bolus インスリン投与量は、run-in 期間終了時の Bolus インスリン投与量と一致していた。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。Bolus インスリンを同単位で切り替えたとき、日本人集団における最初の 4 週間の重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、ノボラピッド®注群と比較して本剤食前投与群及び本剤食後投与で増加することはなかった（重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数：本剤食前投与群 4092 件/100 人・年、本剤食後投与群 3429 件/100 人・年、ノボラピッド注 4212 件/100 人・年）。

したがって、Basal-Bolus 療法を実施していた患者において、他の Bolus インスリン製剤から本剤へ安全に 1 対 1（単位数）で切り替えを行うことができると考えられた。また、本剤の成人における推奨初期用量は、既承認の超速効型インスリン製剤の推奨初期用量と同様に、「2～20 単位」に設定することは妥当であると判断した。

成人における維持用量

持効型インスリン製剤の投与量を含めた維持用量は、4131 試験の投与終了時の 1 日インスリン投与量の分布から検討した。

4131 試験における日本人集団において、投与後 26 週の平均 1 日総インスリン（Basal インスリン及び Bolus インスリン）投与量は、本剤食前投与群で 49.1 単位（最小値～最大値：16.3～113.0 単位、中央値：47.0 単位）、本剤食後投与群で 48.8 単位（最小値～最大値：10.7～120.3 単位、中央値：44.3 単位）であった。日本人集団の大部分の被験者の 1 日総インスリン投与量は、既承認の超速効型インスリン製剤の持効型インスリン製剤の投与量を含む推奨 1 日維持投与量の上限である 100 単位以下であった（本剤食前投与群で 98.6%、本剤食後投与群で 98.9%及びノボラピッド®注群で 98.8%）（表 1.8.4-4）。

表 1.8.4-4　　日本人集団における 26 週の 1 日総インスリン投与量（単位、実投与量）の分布
－安全性解析対象集団（4131 試験）

	本剤 (食前投与)	本剤 (食後投与)	ノボラピッド®注 (食前投与)
Number of subjects	73	89	83
Week 26 (last on-treatment value), N (%)			
N	73 (100.0)	88 (100.0)	82 (100.0)
0 <= - <= 10 U	0	0	0
10 < - <= 20 U	4 (5.5)	2 (2.3)	2 (2.4)
20 < - <= 30 U	7 (9.6)	13 (14.8)	20 (24.4)
30 < - <= 40 U	12 (16.4)	20 (22.7)	16 (19.5)
40 < - <= 50 U	19 (26.0)	21 (23.9)	20 (24.4)
50 < - <= 60 U	13 (17.8)	10 (11.4)	11 (13.4)
60 < - <= 70 U	10 (13.7)	7 (8.0)	6 (7.3)
70 < - <= 80 U	3 (4.1)	7 (8.0)	3 (3.7)
80 < - <= 90 U	2 (2.7)	5 (5.7)	2 (2.4)
90 < - <= 100 U	2 (2.7)	2 (2.3)	1 (1.2)
> 100 U	1 (1.4)	1 (1.1)	1 (1.2)

%: Percentage of subjects, N: Number of subjects

4131 試験の結果、持効型インスリン製剤の投与量を含む本剤の維持用量は、既承認の超速効型インスリン製剤の維持用量と同様に 4～100 単位と設定するのが適切であると考えられた。しかしながら、本剤食前投与群及び本剤食後投与群で各 1 例の被験者の投与終了時の 1 日総インスリン投与量は、100 単位を超えていたことから、本剤の「用法及び用量」に、「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」と設定した。

1.8.4.2.2.2　　小児におけるインスリン投与量

4101 試験では、ノボラピッド®注から無作為割り付けされた Bolus インスリンへの切り替えに特別な規定は設けず、フレキシブルな Bolus インスリンの用量調節法（カーボカウント）もしくは Bolus インスリン投与量調節アルゴリズムを用いて食前血糖値が目標に到達するよう treat-to-target 法を用いて Bolus インスリンの投与量を調節した。

よって、小児においては切り替え時の初期用量は設定せず、「用法及び用量」には「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」と設定した。

臨床の現場において、小児に対するインスリン投与量は、様々な要因（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）を考慮して決定される[1]。本剤の小児における推奨用量は、既承認のトレシーバ®注と同様に「単位/kg」で提供することが適切である。これは、臨床現場の現状、ならびに国際小児思春期糖尿病学会（ISPAD）ガイドライン[1,2]及び日本糖尿病学会のガイダンスを含む治療ガイドライン[3,4]と一致している。

本剤の小児における持効型インスリン製剤の投与量を含む推奨維持用量（0.5～1.5 単位/kg）は、4101 試験の結果を考慮して設定した。2018 年の ISPAD のガイドラインでは、1 日総インスリン投与量の目安は、部分寛解期では 0.5 単位/kg 未満、部分寛解期以外の思春期前の患者では 0.7～1.0 単位/kg であり、思春期の患者では 1.0～2.0 単位/kg 必要になる場合もあるとされている[2]。また、日本のガイドラインには小児・思春期 1 型糖尿病患者の 1 日インスリン使用量はおよそ 0.5～1.5 単位/kg である[3,4]旨が記載されている。

4101 試験では、日本人集団の大部分の被験者の持効型インスリンの投与量を含む 1 日総インスリン投与量は 0.5～1.5 単位/kg の範囲内であった（本剤食前投与群で 87.5%、本剤食後投与群で 84.2%及びノボラピッド®注群で 91.3%）（表 1.8.4-5）。

表 1.8.4-5　日本人集団における 26 週の 1 日総インスリン投与量（単位/kg、実投与量）の分布ー安全性解析対象集団（4101 試験）

	本剤 (食前投与)	本剤 (食後投与)	ノボラピッド®注 (食前投与)
Number of subjects	24	19	23
Week 26 (last on-treatment value), N (%)			
N	24 (100.0)	19 (100.0)	23 (100.0)
0.0 <= - < 0.5 U/kg	0	0	0
0.5 <= - <= 1.5 U/kg	21 (87.5)	16 (84.2)	21 (91.3)
> 1.5 U/kg	3 (12.5)	3 (15.8)	2 (8.7)

%: Percentage of subjects, N: Number of subjects

臨床現場において、インスリン投与量は、血糖コントロール及び低血糖のリスクのバランスを考慮して個々の必要量に基づいて決定される。小児及び思春期の患者における他のインスリン製剤の投与量を含めた 1 日総インスリン投与量は、国内ガイドラインに記載されている 1.5 単位/kg までの用量が多いが、稀に 1.5 単位/kg 超まで必要となる患者がいることもある。

したがって、「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。」を「用法及び用量」に加えた。

1.8.4.2.3　2 型糖尿病における用法及び用量

既承認のインスリン製剤の「用法及び用量」に病型（1 型又は 2 型糖尿病）を区別した記載はない。本剤は、インスリンが高度に枯渇している病態を呈している糖尿病患者が Basal-Bolus 療法を行うときの Bolus インスリンとして用いる製剤であり、この患者集団においては、1 型糖尿病あるいは 2 型糖尿病といった病型に関わらず、病態は同様である。したがって、本剤の 2 型糖尿病患者に対する「用法及び用量」を別に記載する必要はないと考える。

1.8.5　「使用上の注意」及びその設定根拠

本剤の使用上の注意は、非臨床試験及び評価資料とした臨床試験の成績、企業中核データシート（CCDS）、医薬品リスク管理計画書（Module 1.11）、国内で承認されている他のインスリン製剤の「使用上の注意」、ならびに「医療用医薬品添付文書等の記載要領について（平成 29 年 6 月 8 日付、薬生発 0608 第 1 号、厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）」及び「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について（平成 29 年 6 月 8 日付、薬生安発 0608 第 1 号、厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知」を踏まえて設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 低血糖症状を呈している患者［11.1.1 参照］ 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本項目は、平成 13 年 8 月 21 日付厚生労働省医薬局安全対策課発事務連絡に基づき設定した。
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。	市販されている他のインスリン製剤の使用上の注意を参考に注意喚起のため設定した。
7. 用法及び用量に関連する注意 <製剤共通＞ 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］ 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。 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。 <フィアスプ注 100 単位/mL>	7.1： 本剤の薬物動態/薬力学的作用プロファイル及び CCDS, 2.1 “Dosage”に基づき設定した。 7.2： 4131 試験及び 4101 試験の結果、ならびに CCDS, 2.1 “Dosage, Trasfer from other insulin medicinal product”に基づき設定した。 7.3： 4101 試験の結果に基づき設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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。	7.4： 静脈内注射は、院内にて医師等の管理下で行われるため、設定した。
8. 重要な基本的注意 <製剤共通＞ 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。［11.1.1、16.1、16.8.1 参照］ 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］ 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。 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。 8.5 <フィアスプ注 フレックスタッチ> 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。 ・投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、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。 ・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。 <フィアスプ注 ペンフィル> 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。 ・投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、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。 ・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	8.1: 本剤の薬物動態/薬力学的作用プロファイルを考慮して設定した。 8.2： 市販されている他のインスリン製剤の使用上の注意を参考に、基本的な注意事項として設定した。 8.3： 肝機能障害は本剤の臨床試験では報告されていないが、インスリン製剤では副作用として報告があることから、市販されている他のインスリン製剤の使用上の注意を参考に設定した。 8.4： 市販されている他のインスリン製剤の使用上の注意を参考に、基本的な注意事項として設定した。 8.5： 市販されている他のインスリン製剤の使用上の注意を参考に注意喚起を設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
すること。 <フィアスプ注 100 単位/mL> 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。 <製剤共通> 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。	8.6： 取り違えを防止し、医療従事者の指示に従って安全に本剤を使用することができるよう、基本的な注意事項として設定した。
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。 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］ 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］ 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］ 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］	9.1、9.2 及び 9.3：これらの患者に本剤を投与する際は注意の喚起が必要であるため、市販されている他のインスリン製剤の添付文書（旧記載要領の“慎重投与”項）及び CCDS を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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変化しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。 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変化しやすい。	9.5 及び 9.6： 市販されている他のインスリン製剤の使用上の注意を参考に設定した。本剤は妊婦での使用経験はない。
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が変化するため、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］	9.7： 年齢によりインスリン需要量が変化することは注意喚起が必要である。4101 試験の結果を考慮して、設定した。
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。	9.8： 年齢によりインスリン需要量が変化することは注意喚起が必要であるため、設定した。
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薬 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。
モノアミン酸化酵素 (MAO)阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩 等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率

市販されている他のインスリン製剤の使用上の注意を参考に設定した。

使用上の注意（案）			設定根拠
		の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。	
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。	
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。	
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明	
クロラムフェニコール		機序不明	
ベザフィブラート		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。	
サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。	
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩水和物		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。	
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。	
副腎皮質ステロイド プレドニゾロン トリアムシノロン		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	

使用上の注意（案）			設定根拠
		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。	
アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。	
グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。	
甲状腺ホルモン レボチロキシン ナトリウム水和物		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。	
成長ホルモン ソマトロピン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。	
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。	
経口避妊薬			
ニコチン酸		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。	
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。	
イソニアジド		炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。	
ダナゾール		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。	
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。	
蛋白同化ステロイド メテノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状[11.1.1	機序不明	

使用上の注意（案）			設定根拠
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	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。	

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。

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。無処置の状態で続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰（中枢神経系の不可逆的障害､死亡等）をとるおそれがある。

また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、β-遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合では、低血糖の初期の自覚症状（冷汗､振戦等）が通常と異なる場合や､自覚症状があらわれないまま、低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。

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に､グルカゴンを筋肉内に投与する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、10.2 参照]

11.1.1： インスリン療法を実施する際は、低血糖への注意は不可欠である。市販されている他のインスリン製剤の使用上の注意及びCCDSを参考に、低血糖に対する基本的な注意事項を設定した。

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。

11.1.2： アナフィラキシーショックは重要な副作用である。これらの副作用に対し、市販されている他のインスリン製剤の使用上の注意を参考

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td></td><td>に、注意喚起を設定した。</td></tr>
<tr><td>11.2 その他の副作用
<table>
<tr><td></td><td>0.2～3%未満</td><td>頻度不明</td></tr>
<tr><td>免疫系障害</td><td></td><td>過敏症</td></tr>
<tr><td>眼障害</td><td>糖尿病網膜症の顕在化又は増悪</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td>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）</td><td></td></tr>
<tr><td>全身障害及び投与部位状態</td><td>注射部位/注入部位反応</td><td></td></tr>
</table></td><td>0.2～3%未満の発現頻度とした事象は、1型糖尿病患者を対象とした評価資料3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）の結果に基づく（別添1参照）。「頻度不明」として含めた事象は、CCDS, 4.2, Adverse Reactions (Table 6) に記載された事象である。</td></tr>
<tr><td>14. 適用上の注意
<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>
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。
<フィアスプ注 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。
<フィアスプ注 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。
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。
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</td><td>14.1.1： ノボノルディスク社が販売しているインスリン製剤の添付文書、平成20年11月17日付薬食審査発第1117003号、薬食安発第1117001号通知及びCCDSを参考に設定した。

14.1.2： 臨床薬理試験（3949試験）の結果に基づき、市販されている他のインスリン製剤の使用上の注意を参考に設定した。
14.1.3： 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</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
ので注意すること。 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。	静脈内に投与してはならない。静脈内投与を行う場合はフィアスプ注100単位/mLを使用すること（7.4参照）。また、吸収に影響があるため、本剤は筋肉内に注射してはならない。 14.1.4 ： 市販されている他のインスリン製剤の使用上の注意、CCDS 6.3 “Incompatibilities”及び6.5 “Precautions for disposal”を参考に設定した。
14. 適用上の注意 <フィアスプ注100単位/mL> 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。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。 14.1.2 投与時 (1) ポータブルインスリン輸液ポンプを用いて投与する際は、本剤を希釈液や他のインスリン製剤と混合しないこと。 (2) ポータブルインスリン輸液ポンプを用いて投与する際は、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。 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。	14.1.1(1)： CCDS, 2.2 “Method of administration, Intravenous use”及びCMCデータ（M3.2.P.8.3）に基づき設定した。 14.1.1 (2)： CCDS, 6.3 “Incompatibilities”に基づき設定した。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。 14.1.2： CCDS, 2.2 “Method of administration, Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII)”及び6.3 “Incompatibilities”に基づき設定した。 14.1.3： 臨床薬理試験（3949試験）の結果に基づき、市販されている他

使用上の注意（案）	設定根拠
14.1.4 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。	のインスリン製剤の使用上の注意を参考に設定した。 14.1.4 市販されている他のインスリン製剤の使用上の注意を参考に設定した。
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との報告がある [1)] 。 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。	15.1.1： 市販されている他のインスリン製剤の使用上の注意を参考に設定した。 15.1.2： 浮腫は他のインスリン製剤にて副作用として報告されている。注意喚起のため、市販されている他のインスリン製剤の使用上の注意を参考に本項目を設定した。
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> 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： 安定性試験成績に基づいて設定した（CCDS 6.1 “Shelf-life”及び CCDS 6.2 “Storage condition”参照）

参考文献

[1] ISPAD Clinical Practice Concensus Guideline. 2018.
[2] ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018 Compendium. -Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes. 2018 Jul 12. doi: 10.1111/pedi.12718. [Epub ahead of print]
[3] 日本糖尿病学会. 糖尿病診療ガイドライン 2016. 南江堂.
[4] 日本糖尿病学会. 糖尿病専門医研修ガイドブック改訂第 7 版.診断と治療社

別添：評価資料として含めた検証的試験で報告された副作用

Table of contents

Page

1: Adverse events possibly or probably related to Faster aspart by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - Trials: 3854, 4101 and 4131 - on-treatment - safety analysis set 2

2: Adverse events possibly or probably related to Faster aspart by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - Trials: 4101 and 4131 - Region Japan - on-treatment - safety analysis set.....5

1: Adverse events possibly or probably related to Faster aspart by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - Trials: 3854, 4101 and 4131 - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart N	(%)	E	R
Number of subjects	1438			
Total exposure (yrs)	670.3			
Total events	177	(12.3)	239	35.7
臨床検査	67	(4.7)	85	12.7
血中ブドウ糖減少	62	(4.3)	80	11.9
体重増加	2	(0.1)	2	0.3
肝機能検査値上昇	1	(0.1)	1	0.1
肝酵素上昇	1	(0.1)	1	0.1
血中１，５－アンヒドログルシトール減少	1	(0.1)	1	0.1
一般・全身障害および投与部位の状態	35	(2.4)	45	6.7
注入部位反応	9	(0.6)	12	1.8
注射部位反応	4	(0.3)	4	0.6
注射部位血腫	2	(0.1)	3	0.4
注射部位内出血	3	(0.2)	3	0.4
注射部位肥厚	3	(0.2)	3	0.4
注入部位疼痛	2	(0.1)	3	0.4
注射部位腫脹	2	(0.1)	2	0.3
注入部位丘疹	1	(0.1)	2	0.3
適用部位そう痒感	1	(0.1)	2	0.3
注射部位過敏反応	1	(0.1)	1	0.1
注射部位結節	1	(0.1)	1	0.1
注射部位発疹	1	(0.1)	1	0.1
注射部位浮腫	1	(0.1)	1	0.1
注射部位変色	1	(0.1)	1	0.1
注射部位疼痛	1	(0.1)	1	0.1
注入部位そう痒感	1	(0.1)	1	0.1
注入部位紅斑	1	(0.1)	1	0.1
投与部位硬結	1	(0.1)	1	0.1
発熱	1	(0.1)	1	0.1
肥大	1	(0.1)	1	0.1
代謝および栄養障害	27	(1.9)	31	4.6
低血糖	24	(1.7)	28	4.2
高血糖	2	(0.1)	2	0.3
無自覚性低血糖	1	(0.1)	1	0.1
傷害、中毒および処置合併症	22	(1.5)	24	3.6
誤薬投与	13	(0.9)	15	2.2
偶発的過量投与	5	(0.3)	5	0.7

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years.
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
Faster aspart: combination of the mealtime, postmeal and CSII faster aspart treatment arms.
Relationship is based on investigators assessment.
Naive pooling of trials 3854, 4101 and 4131. MedDRA version 20.0

Adverse events possibly or probably related to Faster aspart by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - Trials: 3854, 4101 and 4131 - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart N	(%)	E	R
誤用量投与	1	(0.1)	1	0.1
挫傷	1	(0.1)	1	0.1
擦過傷	1	(0.1)	1	0.1
用量算出過誤	1	(0.1)	1	0.1
皮膚および皮下組織障害	16	(1.1)	19	2.8
脂肪肥大症	7	(0.5)	8	1.2
紅斑	2	(0.1)	2	0.3
発疹	2	(0.1)	2	0.3
蕁麻疹	2	(0.1)	2	0.3
そう痒症	1	(0.1)	1	0.1
光線角化症	1	(0.1)	1	0.1
紅斑性皮疹	1	(0.1)	1	0.1
皮脂欠乏性湿疹	1	(0.1)	1	0.1
薬疹	1	(0.1)	1	0.1
神経系障害	16	(1.1)	17	2.5
低血糖性意識消失	8	(0.6)	8	1.2
低血糖性痙攣	3	(0.2)	3	0.4
記憶障害	1	(0.1)	1	0.1
頚動脈硬化症	1	(0.1)	1	0.1
頭痛	1	(0.1)	1	0.1
片頭痛	1	(0.1)	1	0.1
末梢性ニューロパチー	1	(0.1)	1	0.1
嗜眠	1	(0.1)	1	0.1
眼障害	8	(0.6)	8	1.2
糖尿病網膜症	7	(0.5)	7	1.0
網膜裂孔	1	(0.1)	1	0.1
感染症および寄生虫症	3	(0.2)	3	0.4
ウイルス性上気道感染	1	(0.1)	1	0.1
カテーテル留置部位感染	1	(0.1)	1	0.1
胃腸炎	1	(0.1)	1	0.1
胃腸障害	2	(0.1)	2	0.3
悪心	1	(0.1)	1	0.1
慢性胃炎	1	(0.1)	1	0.1
肝胆道系障害	1	(0.1)	1	0.1
肝炎	1	(0.1)	1	0.1
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.1)	1	0.1
背部痛	1	(0.1)	1	0.1

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years.
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
Faster aspart: combination of the mealtime, postmeal and CSII faster aspart treatment arms.
Relationship is based on investigators assessment.
Naive pooling of trials 3854, 4101 and 4131. MedDRA version 20.0

Adverse events possibly or probably related to Faster aspart by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - Trials: 3854, 4101 and 4131 - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart			
	N	(%)	E	R
血管障害	1	(0.1)	1	0.1
血腫	1	(0.1)	1	0.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.1)	1	0.1
咳嗽	1	(0.1)	1	0.1
精神障害	1	(0.1)	1	0.1
睡眠障害	1	(0.1)	1	0.1

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years.
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
Faster aspart: combination of the mealtime, postmeal and CSII faster aspart treatment arms.
Relationship is based on investigators assessment.
Naive pooling of trials 3854, 4101 and 4131. MedDRA version 20.0
nn1218/exploratory/fsusot011_20180818_er
18AUG2018:13:18:52 - t_ae_socpt_sum_MERGE.sas/t_ae_te_rel_socpf_sum_all_on_sas_4101M.txt

2: Adverse events possibly or probably related to Faster aspart by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - Trials: 4101 and 4131 - Region Japan - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart			
	N	(%)	E	R
Number of subjects	205			
Total exposure (yrs)	101.4			
Total events	50	(24.4)	73	72.0
臨床検査	34	(16.6)	50	49.3
血中ブドウ糖減少	34	(16.6)	50	49.3
代謝および栄養障害	5	(2.4)	6	5.9
低血糖	5	(2.4)	6	5.9
眼障害	5	(2.4)	5	4.9
糖尿病網膜症	4	(2.0)	4	3.9
網膜裂孔	1	(0.5)	1	1.0
傷害、中毒および処置合併症	3	(1.5)	3	3.0
偶発的過量投与	2	(1.0)	2	2.0
誤薬投与	1	(0.5)	1	1.0
神経系障害	3	(1.5)	3	3.0
低血糖性意識消失	2	(1.0)	2	2.0
頚動脈硬化症	1	(0.5)	1	1.0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(1.0)	2	2.0
注射部位反応	1	(0.5)	1	1.0
投与部位硬結	1	(0.5)	1	1.0
皮膚および皮下組織障害	2	(1.0)	2	2.0
脂肪肥大症	1	(0.5)	1	1.0
蕁麻疹	1	(0.5)	1	1.0
感染症および寄生虫症	1	(0.5)	1	1.0
ウイルス性上気道感染	1	(0.5)	1	1.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.5)	1	1.0
咳嗽	1	(0.5)	1	1.0

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years.
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
Faster aspart: combination of the mealtime and postmeal faster aspart treatment arms.
Relationship is based on investigators assessment.
Naive pooling of the Japanese subgroup in trials 4131 and 4101. MedDRA version 20.0

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

1.9 一般的名称に係る文書

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
1.9 一般的名称に係る文書 3
1.9.1 医薬品一般的名称（JAN） 3
1.9.2 国際一般名（INN） 3

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　医薬品一般的名称（JAN）

医薬品一般的名称（JAN）は、医薬品名称調査会において以下のように決定され、医薬安全局審査管理課長通知「医薬品の一般的名称について（通知）」（平成 10 年 12 月 9 日付医薬審第 1142 号）により通知された。

登録番号: 10-3-B8
医薬品一般的名称
（日本名）: インスリン アスパルト（遺伝子組換え）
（英名）: Insulin Aspart（Genetical Recombination）

本質記載
（日本名）
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

（英名）
Polypeptide consisting of 51 amino acid residues ($C_{256}H_{381}N_{65}O_{79}S_6$; molecular weight: 5825.63), which is a human insulin analogue with substitution for proline at position 28 of B chain by aspartic acid, obtained from a human insulin derivative precursor produced in a recombinant cell by expression of a chemically synthesized human insulin derivative precursor gene
注：本質記載は平成 13 年 6 月に変更された。

1.9.2　国際一般名（INN）

Recommended INN は以下のとおりである。
insulin aspart
（List 38, WHO Drug Information Vol. 11, No. 3, 1997 に収載）

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

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

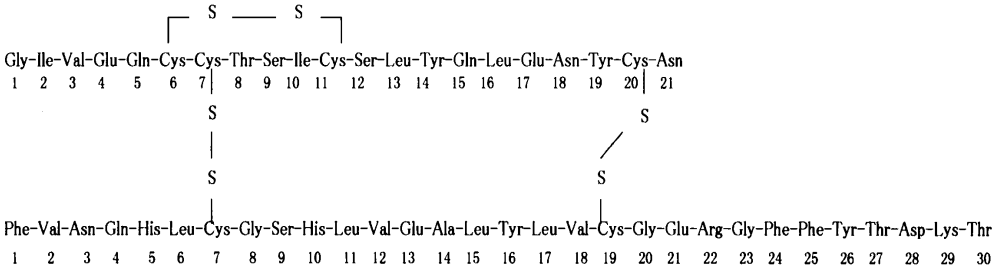
目次

ページ

目次 2
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3
1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行） 3
1.10.2 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（変更） 6

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1.10.1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行）

ノボラピッド注	
化学名・別名	［英名］ Polypeptide consisting of 51 amino acid residues ($C_{256}H_{381}N_{65}O_{79}S_6$; molecular weight: 5825.63), which is a human insulin analogue with substitution for proline at position 28 of B chain by aspartic acid, obtained from a human insulin derivative precursor produced in a recombinant cell by expression of a chemically synthesized human insulin derivative precursor gene. 〔一般名 insulin aspart (genetical recombination)〕 ［日本名］ 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：5825.63)からなるポリペプチド 〔一般名　インスリン アスパルト（遺伝子組換え）〕及びその製剤
構造式	
効能・効果	インスリン療法が適応となる糖尿病
用法・用量	ノボラピッド注 300 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単位を毎食直前に、専用のインスリン注入器を用いて皮下注射する。なお投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1日4～100単位である。 ノボラピッド注 300 フレックスペン ノボラピッド注 100 単位/mL バイアル 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単位を毎食直前に皮下注射する。なお、投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量は通常1日4～100単位である。 但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。

<table>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td>劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品</td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>原体：インスリン アスパルト ノボ・ノルディスク
製剤：
<u>ノボラピッド注 300</u>
1 カートリッジ(3 mL)中インスリン アスパルト（遺伝子組換え）300 単位含有

<u>ノボラピッド注 300 フレックスペン</u>
1 筒(3 mL)中インスリン アスパルト（遺伝子組換え）300 単位含有

<u>ノボラピッド注 100 単位/mL バイアル</u>
1 バイアル中インスリン アスパルト（遺伝子組換え）1000 単位含有

注）1 単位は、6 nmol に相当。本剤の単位はインスリン アスパルト単位であるが、インスリン アスパルト 1 単位は、ヒトインスリン（遺伝子組換え）の 1 国際単位と同等である。</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>
<table>
<tr><td>急性</td><td>ALD(単位/kg)</td><td colspan="2">皮下</td><td colspan="2">静脈内</td></tr>
<tr><td></td><td>マウス</td><td colspan="2">♂:＞4000 ♀:1000</td><td colspan="2">♂:＞4000 ♀:4000</td></tr>
<tr><td></td><td>ラット</td><td colspan="2">♂♀:＞4000</td><td colspan="2">♂♀:＞4000</td></tr>
<tr><td></td><td>イヌ</td><td colspan="2">♂♀:＞64</td><td colspan="2"></td></tr>
</table>
<table>
<tr><td>亜急性</td><td>動物種</td><td>投与期間(週)</td><td>投与経路</td><td>投与量(単位/kg/日)</td><td>無毒性量**(単位/kg/日)</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td></td><td>ラット</td><td>4</td><td>皮下</td><td>10,50,200</td><td>♂:50 ♀:200</td><td>薬理作用に起因する低血糖に関連する所見のみ</td></tr>
<tr><td></td><td>イヌ</td><td>4</td><td>皮下</td><td>0.5,1.0,2.0</td><td>♂♀:2.0</td><td>薬理作用に起因する低血糖に関連する所見のみ</td></tr>
</table>
<table>
<tr><td>慢性</td><td>動物種</td><td>投与期間(週)</td><td>投与経路</td><td>投与量(単位/kg/日)</td><td>無毒性量**(単位/kg/日)</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td></td><td>ラット</td><td>52</td><td>皮下</td><td>10,50,200*</td><td>♂♀:＜10</td><td>薬理作用に起因する低血糖に関連する所見
高用量群(♀)における乳腺腫瘍発生率の増加（ヒトインスリンと同程度）</td></tr>
<tr><td></td><td>イヌ</td><td>52</td><td>皮下</td><td>0.5,1.0,2.0</td><td>♂:1.0♀:2.0</td><td>薬理作用に起因する低血糖に関連する所見及び反復注射による局所損傷</td></tr>
</table>
* 本薬の薬理作用に起因した低血糖による高死亡率のため、投与期間中に 200→100→75(単位/kg/日)と漸減した。
** IAsp はインスリンと同様に同化作用及び血糖降下作用を有する。IAsp の過剰量を動物に投与した反復投与毒性試験においては、その薬理学的性質から低血糖症状を呈し、場合によっては死亡に至るといった直接的な薬理作用や重篤な低血糖の結果として起こる間接的な影響が認められた。これらの所見は対照としたヒトインスリン投与群でも認められていることからも、低血糖に起因する変化であり本薬の本質的な毒性を示すものではないと考えられた。しかしながら、死亡の発現は毒性学的に重要な変化で</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td colspan="2">あることから、死亡が発現しない用量を無毒性量と推定した。</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>副作用発現率：78／178＝43.8%

副作用の種類　件数
低血糖　417
食欲亢進　40
倦怠(感)　39***
多汗　27
振戦　17

***倦怠（感）39 件のうち、38 件については「低血糖症状」であることが医師より確認されている。</td><td>臨床検査異常発現率：2／178＝1.1%

臨床検査異常の種類　件数
尿糖　1
血清コレステロール上昇　1</td></tr>
<tr><td>会社</td><td colspan="2">ノボ ノルディスク ファーマ株式会社，製剤：輸入</td></tr>
</table>

1.10.2 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（変更）

化学名・別名	（日本名）：インスリン アスパルト（遺伝子組換え） （英　名）：Insulin Aspart (Genetical Recombination)
構造式	
効能・効果	
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、毎食直前又は直後に持続型インスリン製剤と併用して皮下注射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 単位を投与する。投与量は患者の状態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。 小児では、投与量は患者の状態により個別に決定し、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。 但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。 ［フィアスプ注 100 単位/mL］ 本剤は超速効型インスリンアナログ製剤である。毎食直前又は直後に皮下注射するが、持続型インスリン製剤と併用することがある。 通常、成人では、初期は 1 回 2～20 単位を投与する。投与量は患者の状態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。 小児では、投与量は患者の状態により個別に決定し、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。 但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。 本剤はポータブルインスリン輸液ポンプを用いて投与することができる。また、必要に応じ静脈内注射を行う。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：インスリン アスパルト（遺伝子組換え） 製剤： フィアスプ注フレックスタッチ：1 筒（3mL）中インスリン アスパルト（遺伝子組換え）300 単位含有 フィアスプ注ペンフィル：1 カートリッジ（3mL）中インスリン アスパルト（遺伝子組換え）300 単位含有 フィアスプ注 100 単位/mL： 1 バイアル（10mL）中インスリン アスパルト（遺伝子組換え）1000 単位含有
毒性	

副作用	副作用発現率：177 例/1438 例[注)] =12.3% 注：評価資料とした第 3 相検証的試験の全集団の症例数 副作用の種類　件数 注射部位/注入部位反応　43 重篤な低血糖　28 脂肪肥大症　8 低血糖性意識消失　8 糖尿病網膜症　7
会社	

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

項目		資料番号	表 題	評価／参考
3.2.S 原薬			該当資料なし	
3.2.P 製剤				
3.2.P.1	製剤及び処方	3.2.P.1-1	Description and Composition of the Drug Product	評価
3.2.P.2	製剤開発の経緯			
3.2.P.2.1	製剤成分	3.2.P.2.1-1	Components of the Drug Product	評価
3.2.P.2.2	製剤	3.2.P.2.2-1	Drug Product	評価
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯	3.2.P.2.3-1	Manufacturing Process Development	評価
3.2.P.2.4	容器及び施栓系	3.2.P.2.4-1	Container Closure System for 10 ml Vial	評価
		3.2.P.2.4-2	Container Closure System for 3 ml cartridge	評価
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴	3.2.P.2.5-1	Microbiological Attributes	評価
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	3.2.P.2.6-1	Compatibility for 3 ml cartridge	評価
		3.2.P.2.6-2	Compatibility for 10 ml Vial	評価
		3.2.P.2.6-3	Pump in-use leachables testing	評価
3.2.P.3	製造			
3.2.P.3.1	製造者	3.2.P.3.1-1	Manufacturers	評価
3.2.P.3.2	製造処方	3.2.P.3.2-1	Batch Formula	評価
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	3.2.P.3.3-1	Description of Manufacturing Process and Process Controls	評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	3.2.P.3.4-1	Controls of Critical Steps and Intermediates	評価
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	3.2.P.3.5-1	Process Justification Summary	評価
		3.2.P.3.5-2	Process Performance Qualification for 3 ml cartridge	評価
		3.2.P.3.5-3	Process Performance Qualification for 10 ml Vial	評価
3.2.P.4	添加剤の管理			
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	3.2.P.4.1-1	Excipient Specification	評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）		該当資料なし	
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション		該当資料なし	
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性		該当資料なし	
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤		該当資料なし	
3.2.P.4.6	新規添加剤		該当資料なし	
3.2.P.5	製剤の管理			
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	3.2.P.5.1-1	Specification for 3 ml cartridge	評価
		3.2.P.5.1-2	Specification for 10 ml Vial	評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	3.2.P.5.2-1	Overview of Analytical Procedures for Drug Product	評価
		3.2.P.5.2-2	Analytical Procedure [redacted]	評価

項目		資料番号	表 題	評価／参考
		3.2.P.5.2-3	Analytical Procedure [redacted]	評価
		3.2.P.5.2-4	Analytical P ocedu e [redacted]	評価
		3.2.P.5.2-5	Analytical P ocedure [redacted]	評価
		3.2.P.5.2-6	Analytical Procedure [redacted]	評価
		3.2.P.5.2-7	Analytical Procedure [redacted]	評価
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	3.2.P.5.3-1	Validation of Analytical Procedure [redacted]	評価
		3.2.P.5.3-2	Validation of Analytical Procedu e [redacted]	評価
		3.2.P.5.3-3	Validation of Analytical P ocedure [redacted]	評価
		3.2.P.5.3-4	Validation of Analytical Procedure [redacted]	評価
		3.2.P.5.3-5	Validation of Analytical Procedure [redacted]	評価
		3.2.P.5.3-6	Verification summary of Analytical Procedure [redacted]	評価
3.2.P.5.4	ロット分析	3.2.P.5.4-1	Batch Analyses	評価
		3.2.P.5.4-2	Batch analysis Addendum	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性	3.2.P.5.5-1	Characterisation of Impurities	評価
		3.2.P.5.5-2	Bioactivity of Degradation Products in Faster-acting Insulin Aspart Drug Product	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	3.2.P.5.6-1	Control strategy	評価
		3.2.P.5.6-2	Justification of Specifications	評価
3.2.P.6	標準品又は標準物質	3.2.P.6-1	Reference Standards or Materials	評価
3.2.P.7	容器及び施栓系	3.2.P.7-1	Rubber Plunger [redacted] Component report [redacted]	評価
		3.2.P.7-2	[redacted] Rubber Component report [redacted]	評価
		3.2.P.7-3	Cartridge 3 ml Component report [redacted]	評価
		3.2.P.7-4	Vial 10 ml [redacted] Component report [redacted]	評価
		3.2.P.7-5	Vial 10 ml [redacted] System Report [redacted]	評価
		3.2.P.7-6	Cartridge 3 ml System Report [redacted]	評価
3.2.P.8	安定性			
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	3.2.P.8.1-1	Stability Summary and Conclusion	評価
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	3.2.P.8.2-1	Stability Protocol and Commitment for On-going Stability	評価
3.2.P.8.3	安定性データ	3.2.P.8.3-1	Photostability Data for 10 ml Vial	評価
		3.2.P.8.3-2	Photostability Data for 3 ml cartridge	評価

項目		資料番号	表 題	評価／参考
		3.2.P.8.3-3	Stability Data for Process Performance Qualification Batches for 3 ml cartridge	評価
		3.2.P.8.3-4	Stability Data for Process Performance Qualification Batches for 10 ml Vial	評価
		3.2.P.8.3-5	Primary Stability Data for 3 ml cartridge	評価
		3.2.P.8.3-6	Primary Stability Data for 10 ml Vial	評価
		3.2.P.8.3-7	In-use Stability Data for 3 ml cartridge	評価
		3.2.P.8.3-8	In-use Stability Data for 10 ml Vial	評価
		3.2.P.8.3-9	In-vitro Pump In-use Stability Data	評価
		3.2.P.8.3-10	Intravenous Infusion Fluids	評価
3.2.A	その他			
3.2.A.1	製造施設及び設備	3.2.A.1-1	Facility for Formulation, Filling and Inspection of Injectables in Building [redacted]	評価
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価	3.2.A.2-1	Adventitious Agents Safety Evaluation, Drug Product	評価
3.2.A.3	添加剤		該当資料なし	
3.2.R	各極の要求資料		該当資料なし	
3.3	参考文献		該当資料なし	

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

項目		資料番号	表 題	評価／参考
4.2	非臨床試験報告書			
4.2.1	薬理試験			
4.2.1.1	効力を裏付ける試験	4.2.1.1-1	[redacted] Pharmacokinetic / pharmacodynamic profiles after subcutaneous dosing of insulin aspart in different formulations to LYD pigs	評価
4.2.1.2	副次的薬理試験		該当資料なし	
4.2.1.3	安全性薬理試験		該当資料なし	
4.2.1.4	薬理学的薬物相互作用試験		該当資料なし	
4.2.2	薬物動態試験			
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書		該当資料なし	
4.2.2.2	吸収	4.2.2.2-1	[redacted] Pharmacokinetic / pharmacodynamic profiles after subcutaneous dosing of insulin aspart in different formulations to LYD pigs	評価
4.2.2.3	分布		該当資料なし	
4.2.2.4	代謝		該当資料なし	
4.2.2.5	排泄		該当資料なし	
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）		該当資料なし	
4.2.2.7	その他の薬物動態試験	4.2.2.7-1	[redacted] Xenon 133 washout after SC injection with formulations of insulin aspart (NNC0121-0000-0014) and nicotinamide	参考
		4.2.2.7-2	[redacted] Effect of nicotinamide on vasorelaxation of isolated porcine subcutaneous arteries	参考
		4.2.2.7-3	[redacted] Laser Speckle Contrast analysis of nicotinamide formulations in LYD pigs	参考
		4.2.2.7-4	304585: Laser Doppler analysis of skin response after subcutaneous injection of niacinamide or prostaglandin	参考
4.2.3	毒性試験			
4.2.3.1	単回投与毒性試験		該当資料なし	
4.2.3.2	反復投与毒性試験		該当資料なし	
4.2.3.3	遺伝毒性試験			
4.2.3.3.1	*In Vitro* 試験		該当資料なし	
4.2.3.3.2	*In Vivo* 試験		該当資料なし	
4.2.3.4	がん原性試験			
4.2.3.4.1	長期がん原性試験		該当資料なし	
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験		該当資料なし	
4.2.3.4.3	その他の試験		該当資料なし	
4.2.3.5	生殖発生毒性試験			
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験		該当資料なし	

項目		資料番号	表 題	評価／参考
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験		該当資料なし	
4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験		該当資料なし	
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験		該当資料なし	
4.2.3.6	局所刺激性試験	4.2.3.6-1	212251: A 4-Week Multiple Dose Local Tolerance Study with a 2-Week Recovery in Sprague Dawley Rats	評価
		4.2.3.6-2	212147: Local Tolerance Study in Rabbits 4 Days after Intramuscular, Intravenous and Intraarterial Injection	評価
		4.2.3.6-3	209322: Local Toxicity 2 and 5 Days after subcutaneous Injection in Minipigs	参考
4.2.3.7	その他の毒性試験			
4.2.3.7.1	抗原性試験		該当資料なし	
4.2.3.7.2	免疫毒性試験		該当資料なし	
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験		該当資料なし	
4.2.3.7.4	依存性試験		該当資料なし	
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験		該当資料なし	
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験		該当資料なし	
4.2.3.7.7	その他の試験		該当資料なし	
4.3	参考文献	4.3-1	Andersen DN. Literature Search – Insulin Aspart. 2011.	－
		4.3-2	European Food Safety Authority (EFSA): Scientific Opinion on the re-evaluation of *溶出物A ([redacted]) as a food additive. EFSA J. [redacted]	－
		4.3-3	Forrester, K. R., et al. "Comparison of laser speckle and laser Doppler perfusion imaging: measurement in human skin and rabbit articular tissue." Medical and Biological Engineering and Computing 40.6 (2002): 687-697.	－
		4.3-4	ICH M7, Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk, 2014.	－
		4.3-5	ICH Q3C, Impurities: Guideline on residual solvents. 4 Feb 2011.	－
		4.3-6	Larsen OA, Lassen NA, Quaade F. Blood Flow Through Human Adipose Tissue Determined with Radioactive Xenon. Acta Physiol Scand. 1966;66(3):337-345.	－
		4.3-7	Powell ME, Hill SA, Saunders MI, Hoskin PJ, Chaplin DJ. Human Tumor Blood Flow is Enhanced by Nicotinamide and Carbogen Breathing. Cancer Res. 1997;57(23):5261-5264	－
		4.3-8	Roustit, M., et al. "Excellent reproducibility of laser speckle contrast imaging to assess skin microvascular reactivity." Microvascular research 80.3 (2010): 505-511.	－
		4.3-9	Schou TW. Literature Search – Insulin Aspart. 2015.	－
		4.3-10	Schou TW. Literature Search – Insulin Aspart. 2018.	－

*新薬承認情報提供時に置き換え

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	4.3-11	Williams G, Pickup JC, Collins ACG, Keen H. Prostaglandin E1 Accelerates Subcutaneous Insulin Absorption in Insulin‐Dependent Diabetic Patients. Diabet Med. 1984;1(2):109-113	－
	4.3-12	World Health Organisation (WHO) (1996): 833. *溶出物A . Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants in food. Prepared by the forty-fourth meeting of the Joint FAO_WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives [redacted]	－

*新薬承認情報提供時に置き換え

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

項目		資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.2	臨床試験一覧表	5.2	Tabular Listing of All Clinical Studies	－	－
5.3	臨床試験報告書及び関連情報				
5.3.1	生物薬剤学試験報告書				
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書	5.3.1.1-1	NN1218-3949: A trial comparing the pharmacokinetic properties of FIAsp after different injection regions and routes of administration in healthy subjects	評価	無
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書		該当資料なし		
5.3.1.3	*In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書		該当資料なし		
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書	5.3.1.4-1	960358: Validation of RIA used for determination of Insulin, X14 and NN304 antibodies	参考	無
		5.3.1.4-2	970145: Transfer of Analysis 878-LP-08002 to ANAWA (Insulin aspart (X14) antibody analysis)	参考	無
		5.3.1.4-3	571511: Validation of the RIA method for determination of specific human insulin antibodies, specific X14 antibodies and cross-reacting antibodies	参考	無
		5.3.1.4-4	AA96216: Validation of an ELISA method for the quantitative determination of free insulin aspart in precipitated human serum.	参考	無
		5.3.1.4-5	AA81208: Validation of an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method for the determination of insulin aspart in human serum.	参考	無
		5.3.1.4-6	ZZ29614: Cross-site validation of an ELISA method for the determination of insulin aspart in human serum.	参考	無
		5.3.1.4-7	ZZ33712: Partial validation of an existing ELISA method for the determination of insulin aspart in human serum – simplification of plate coating.	参考	無
		5.3.1.4-8	ZZ36951: Partial validation of and ELISA assay for determination of free and total insulin aspart: qualification of specific automation steps done by pipetting robot ([redacted]) and extension of coating procedure (at 4ºC).	参考	無
		5.3.1.4-9	ZZ41765: Partial validation to qualify specific automation steps done by pipetting robot (Hamilton STAR) in ELISA assays for the determination of free and total insulin aspart in human serum.	参考	無
		5.3.1.4-10	970046: Validation of Insulin Aspart specific ELISA ([redacted])	参考	無
		5.3.1.4-11	208206: Validation of Cross-Reactivity from Insulin 454, Insulin Glargine and Insulin LisPro in Insulin Aspart ELISA	参考	無
		5.3.1.4-12	CA10798: Partial validation of an ELISA method for the quantitative determination of free insulin aspart in human serum – lower LLOQ.	参考	無
		5.3.1.4-13	ZZ32463-01: Validation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Method for the Determination of Insulin Aspart in Human Serum	参考	無

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.3.1.4-14	215373: Validation to document assay sensitivity and normal ranges in an anti-insulin aspart antibody RIA method	参考	無
	5.3.1.4-15	CA10238: Determination of insulin aspart specific antibodies and cross-reacting antibodies to human insulin in human serum samples from “Efficacy and Safety of FIAsp compared to insulin aspart both in Combination with insulin detemir in Adults with Type 1 Diabetes” by a radioimmunoassay (RIA) method	参考	無
	5.3.1.4-16	CA17287: Determination of aspart specific antibodies and cross-reacting antibodies to human insulin in human serum samples from “Efficacy and Safety of Faster-acting Insulin Aspart compared to NovoRapid® both in combination with Insulin Degludec in Adults with Type 1 Diabetes” by RIP method	参考	無
	5.3.1.4-17	CA17290: Determination of aspart specific antibodies and cross-reacting antibodies to human insulin in human serum samples from “Efficacy and Safety of Faster-acting Insulin Aspart compared to NovoRapid® both in Combination with Insulin Degludec in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes” by RIP method	参考	無
	5.3.1.4-18	300053: Add-on Validation of the Radioimmunoprecipitation (RIP) Method for Determination of Anti-Insulin Aspart Antibodies in Human Serum Samples-Long-term Stability Test	参考	無
	5.3.1.4-19	301181: Validation of an ELISA for Determination of insulin aspart (NNC0121-0014) in Human Serum	参考	無
	5.3.1.4-20	CA21883: Partial validation of an existing ELISA method for the quantitative determination of insulin aspart in human serum – parallelism	参考	無
	5.3.1.4-21	CA20958: Partial validation of an existing ELISA method for the quantitative determination of total insulin aspart in human serum – Extension of long term and freeze/thaw stability	参考	無
	5.3.1.4-22	CA21882: Partial validation of an existing ELISA method for the quantitative determination of total insulin aspart in human serum – cross reactivity	参考	無
	5.3.1.4-23	200184: Validation of insulin detemir (NN304) cooperative effect on insulin aspart measurements with ELISA ([redacted])	参考	無
	5.3.1.4-24	216352: Additional validation of an anti-insulin aspart antibody RIA in human serum for documentation of drug tolerance and stability of positive control antibodies	参考	無
	5.3.1.4-25	300047: Add-on Validation of the Radioimmunoprecipitation (RIP) Method for Determination of Anti-Insulin Aspart Antibodies in Human Serum Samples	参考	無
	5.3.1.4-26	300084: Investigation of selectivity and specificity in the anti-insulin aspart antibody analysis assay	参考	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書				
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書		該当資料なし		
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書		該当資料なし		
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書	5.3.2.3-1	[redacted] Examining the impact of nicotinamide on the absorption of insulin aspart across capillary endothelial monolayers	参考	無

項目		資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書				
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書	5.3.3.1-1	該当資料なし		
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書		該当資料なし		
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書	5.3.3.3-1	NN1218-3888: A trial investigating the pharmacokinetic properties of FIAsp in children, adolescents and adults with type 1 diabetes	参考	無
		5.3.3.3-2	NN1218-3891: A trial investigating the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of FIAsp in geriatric and younger adult subjects with type 1 diabetes	参考	無
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書		該当資料なし		
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書		該当資料なし		
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書				
5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書		該当資料なし		
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書	5.3.4.2-1	NN1218-3918: A Trial Investigating the Pharmacokinetic Properties of FIAsp in Japanese Subjects with Type 1 Diabetes	評価	無
		5.3.4.2-2	NN1218-3978: A Trial Investigating the Pharmacodynamic Properties of NN1218 in Subjects with Type 1 Diabetes	評価	無
		5.3.4.2-3	NN1218-3887: A trial investigating the pharmacodynamic response of FIAsp in subjects with type 1 diabetes	参考	無
		5.3.4.2-4	NN1218-3889: A Trial Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of FIAsp in Subjects with Type 1 Diabetes	参考	無
		5.3.4.2-5	NN1218-3921: A randomised trial investigating the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of Faster-acting insulin aspart in subjects with type 1 diabetes	参考	無
		5.3.4.2-6	NN1218-3922: A Randomised Trial investigating the Postprandial Glucose Metabolism after treatment with Faster-acting Insulin Aspart in Subjects with Type 1 Diabetes	参考	無
		5.3.4.2-7	NN1218-3890: A trial investigating the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of FIAsp when administered as a bolus in a continuous subcutaneous infusion regimen in subjects with type 1 diabetes	参考	無
		5.3.4.2-8	NN1218-4349: A trial investigating the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of Faster-acting Insulin Aspart when administered as a bolus in a continuous subcutaneous infusion regimen in subjects with type 1 diabetes	参考	無
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書				
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書	5.3.5.1-1	NN1218-4131: Efficacy and Safety of Faster-acting Insulin Aspart compared to NovoRapid® both in combination with Insulin Degludec in Adults with Type 1 Diabetes	評価	有
		5.3.5.1-2	NN1218-4101: Efficacy and Safety of Faster-acting Insulin Aspart compared to NovoRapid® both in Combination with Insulin Degludec in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes	評価	無

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.3.5.1-3	NN1218-3852 (26w) : Efficacy and Safety of FIAsp compared to insulin aspart both in Combination with insulin detemir in Adults with Type 1 Diabetes	参考	無
	5.3.5.1-4	NN1218-3852 (52w) : Efficacy and Safety of FIAsp compared to insulin aspart both in Combination with insulin detemir in Adults with Type 1 Diabetes	参考	無
	5.3.5.1-5	NN1218-3853: Efficacy and Safety of FIAsp Compared to Insulin Aspart in Combination with Insulin Glargine and Metformin in Adults with Type 2 Diabetes	参考	無
	5.3.5.1-6	NN1218-4049: Efficacy and safety of FIAsp in a basal-bolus regimen versus basal insulin therapy, both in combination with metformin in adult subjects with type 2 diabetes	参考	無
	5.3.5.1-7	NN1218-3930: A Randomised Trial Evaluating Continuous Subcutaneous Infusion of formulations of NN1218 and NovoLog in Subjects with Type 1 Diabetes	参考	無
	5.3.5.1-8	NN1218-3931: A 6-week randomised, double-blind, parallel-group trial evaluating compatibility and safety of FIAsp and insulin aspart with an external continuous subcutaneous insulin infusion system in adult subjects with type 1 diabetes	参考	無
	5.3.5.1-9	NN1218-3854: Efficacy and Safety of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion of Faster-acting Insulin Aspart compared to NovoRapid® in Adults with Type 1 Diabetes	評価	無
	5.3.5.1-10	4131-JP-sec-14-1-demographic-data	－	－
	5.3.5.1-11	4131-JP-sec-14-2-efficacy-data	－	－
	5.3.5.1-12	4131-JP-sec-14-3-1-adverse-events	－	－
	5.3.5.1-13	4131-JP-sec-14-3-5-lab-displays	－	－
	5.3.5.1-14	4131-JP-sec-14-3-6-other-safety-observations-displays	－	－
	5.3.5.1-15	4101-JP-sec-14-1-demographic-data	－	－
	5.3.5.1-16	4101-JP-sec-14-2-efficacy-data	－	－
	5.3.5.1-17	4101-JP-sec-14-3-1-adverse-events	－	－
	5.3.5.1-18	4101-JP-sec-14-3-5-lab-displays	－	－
	5.3.5.1-19	4101-JP-sec-14-3-6-other-safety-observations-displays	－	－
	5.3.5.1-20	Statistical additional outputs: Efficacy appendix - Intrinsic-extrinsic-4131	－	－
	5.3.5.1-21	Statistical additional outputs: Safety appendix 1 - intrinsic-extrinsic-hypoglycaemia-4131-JP	－	－
	5.3.5.1-22	Statistical additional outputs: Safety appendix 2 - intrinsic-extrinsic-adverse-events-4131-JP	－	－
	5.3.5.1-23	Statistical additional outputs: Safety appendix 3 - miscellaneous-doses-hypoglycaemia-4131-4101	－	－
	5.3.5.1-24	Statistical additional outputs: Safety appendix 4 - antibodies-4131-4101	－	－
	5.3.5.1-25	Statistical additional outputs: Safety appendix 5 - adverse-events-additional-listings-4131-4101-3854	－	－
5.3.5.2 非対照試験報告書		該当資料なし		

項目		資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書		該当資料なし		
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書		該当資料なし		
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書	5.3.6-1	Periodic Safety Update Report (PSUR) insulin aspart (1 October 2016 – 30 September 2017)	－	－
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録		各試験報告書参照	－	－
5.4	参考文献	5.4-1	Akkus O, Oguz A, Uzunlulu M, Kizilgul M. Evaluation of skin and subcutaneous adipose tissue thickness for optimal insulin injection. J Diabetes Metab 2012; 3(216).	－	－
		5.4-2	American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care. 2018;41 Suppl 1:S1-S159.	－	－
		5.4-3	Arnqvist H, Olsson PO, von Schenck H. Free and total insulin as determined after precipitation with polyethylene glycol: analytical characteristics and effects of sample handling and storage. Clin. Chem. 1987; 33, 93–6.	－	－
		5.4-4	Bas VN, Cetinkaya S, Agladioglu SY, Kendirici HN, Bilgili H, Yildirim N et al. Insulin oedema in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2010; 2(1):46-48.	－	－
		5.4-5	Berger B, Stenström G & Sundkvist G. Randon C-peptide in the classification of diabetes. Scand J Clin Lab Invest. 2000; 60:687-694.	－	－
		5.4-6	Blonde L, Merilainen M, Karwe V, Raskin P. Patient-directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets -the TITRATE study. Diabetes Obes Metab 2009; 11(6):623-631.	－	－
		5.4-7	Booth B, Arnold ME, DeSilva B, Amaravadi L, Dudal S, Fluhler E, et al. Workshop report: Crystal City V--quantitative bioanalytical method validation and implementation: the 2013 revised FDA guidance. AAPS J. 2015;17(2):277-88.	－	－
		5.4-8	Bott S, Tusek C, Jacobsen LV, Endahl L, Draeger E, Kapitza C, et al. Insulin detemir under steady-state conditions: no accumulation and constant metabolic effect over time with twice daily administration in subjects with Type 1 diabetes. Diabetic Medicine. 2006;23(5):522-8.	－	－
		5.4-9	Ceriello A, Colagiuri S, Gerich J, Tuomilehto J.; Guideline Development Group. Guideline for management of postmeal glucose. Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD. 2008;18(4):S17-S33.	－	－
		5.4-10	Ceriello A. The glucose triad and its role in comprehensive glycaemic control: current status, future management. Int J Clin Pract. 2010;64(12):1705-11.	－	－
		5.4-11	Chen JW, Frystyk J, Lauritzen T, Christiansen JS. Impact of insulin antibodies on insulin aspart pharmacokinetics and pharmacodynamics after 12-week treatment with multiple daily injections of biphasic insulin aspart 30 in patients with type 1 diabetes. Eur J Endocrinol 2005; 153(6):907-913.	－	－
		5.4-12	Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16(1):31-41.	－	－
		5.4-13	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Adequacy of guidance on the elderly regarding medicinal products for human use (EMEA/498920/2006). 2006.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-14	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal products in the paediatric population. EMEA/CHMP/EWP/147013/2004 Corrigendum. 28 Jun 2006. London.	－	－
	5.4-15	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Note for guidance on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired renal function (CHMP/EWP/225/02). 23 Jun 2004.	－	－
	5.4-16	Cryer PE. Hypoglycemia: The limiting factor in the glycemic management of Type I and Type II diabetes. Diabetologia 2002; 45(7):937-948.	－	－
	5.4-17	DeSilva B, Smith W, Weiner R, Kelley M, Smolec J, Lee B et al. Recommendations for the bioanalytical method validation of ligand-binding assays to support pharmacokinetic assessments of macromolecules. Pharm Res 2003; 20(11):1885-1900.	－	－
	5.4-18	Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Arch Ophthalmol 1998; 116(7):874-886.	－	－
	5.4-19	EMEA-Committee for Proprietary Medicinal Products. EMEA/CPMP/EWP/1080/00 - Note for guidance on clinical investigations of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. 2002.	－	－
	5.4-20	European Medicines Agency. Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population - ICH Topic E 11, January 2001. [CPMP/ICH/2711/99].	－	－
	5.4-21	European Medicines Agency. Guideline on bioanalytical method validation. EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2**. 21 July 2011. 21 Jul 2011.	－	－
	5.4-22	European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 20 Jan 2010.	－	－
	5.4-23	European Medicines Agency. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins (EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006). 13 Dec 2007.	－	－
	5.4-24	European Medicines Agency. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins (EMEA/CHMP/BMPW/14327/2006 Rev. 1, draft. 24 Sep 2015.	－	－
	5.4-25	European Medicines Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues. [EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005]. 2015.	－	－
	5.4-26	Fineberg SE, Kawabata TT, Finco-Kent D, Fountaine RJ, Finch GL, Krasner AS. Immunological responses to exogenous insulin. Endocr Rev 2007; 28(6):625-652.	－	－
	5.4-27	Food and Drug Administration. General clinical pharmacology considerations for pediatric studies for drugs and biological products. Dec 2014.	－	－
	5.4-28	Food and Drug Administration. General considerations for pediatric pharmacokinetic studies for drugs and biological products; draft guidance. Nov 1998.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-29	Food and Drug Administration, CDER and CBER. Guidance for Industry. Assay Development for Immunogenicity Testing of Therapeutic Proteins, draft guidance. Dec 2009.	－	－
	5.4-30	Food and Drug Administration, CDER, CBER and CDRH. Guidance for Industry. Assay development and validation for immunogenicity testing of therapeutic protein products, draft guidance. Apr 2016.	－	－
	5.4-31	Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Verterinary Medicine (CVM). Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. 5/2001 2001.	－	－
	5.4-32	Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation. 2009	－	－
	5.4-33	Frier BM. How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes. Diabetes Metab Res Rev 2008; 24(2):87-92.	－	－
	5.4-34	Geller AI, Shehab N, Lovegrove MC, Kegler SR, Weidenbach KN, Ryan GJ et al. National estimates of insulin-related hypoglycemia and errors leading to emergency department visits and hospitalizations. JAMA Intern Med 2014; 174(5):678-686.	－	－
	5.4-35	Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358(24):2545-2559.	－	－
	5.4-36	Hanning I, Home PD, Alberti KG. Measurement of free insulin concentrations: the influence of the timing of extraction of insulin antibodies. Diabetologia. 1985;28(11):831-5.	－	－
	5.4-37	Heinemann L, Anderson JH, Jr. Measurement of insulin absorption and insulin action. Diabetes Technol Ther 2004; 6(5):698-718.	－	－
	5.4-38	Heinzerling L, Raile K, Rochlitz H, Zuberbier T, Worm M. Insulin allergy: clinical manifestations and management strategies. Allergy 2008; 63(2):148-155.	－	－
	5.4-39	Heise T, Hövelmann U, Nosek L, HermanskiL, Bøttcher SG & Haahr H. Comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of insulin degludec and insulin glargine. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. (2015) 11(8):1193-1201	－	－
	5.4-40	Heise T, Pieber TR, Danne T, Erichsen L, Haahr H. A Pooled Analysis of Clinical Pharmacology Trials Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Fast-Acting Insulin Aspart in Adults with Type 1 Diabetes. Clin Pharmacokinet. 2017;56(5):551-9.	－	－
	5.4-41	ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical Principles for Clinical Trials E9, Current step 4 version. 5 Feb 1998.	－	－
	5.4-42	International Conference on Harmonisation. Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population (ICH Topic 11), July 2000. ICH Harmonised Tripartite Guideline. 20 Jul 2000.	－	－
	5.4-43	International Conference on Harmonisation. ICH Topic E7, Studies in support of special populations: Geriatrics. 1 Mar 1994.	－	－
	5.4-44	International Conference on Harmonisation. ICH Topic E7, Studies in support of special populations: Geriatrics, Questions and Answers. 2010.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-45	International Diabetes Federation Guideline Development G. Guideline for management of postmeal glucose in diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2014;103(2):256-68.	—	—
	5.4-46	International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. Pediatr Diabetes. 2014;15 Suppl. 20:1-290.	—	—
	5.4-47	Jain L, Parks MH, Sahajwalla C. Determination of time to onset and rate of action of insulin products: importance and new approaches. J Pharm Sci 2013; 102(1):271-279.	—	—
	5.4-48	Jones AG & Hattersley AT. THe clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. Diabet Med. 2013; 30:803-817.	—	—
	5.4-49	King AB, Kuroda A, Matsuhisa M and Hobbs T. A review of insulin-dosing formulas for continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) for adults with type 1 diabetes. Curr Diab Rep 2016; 16: 83.	—	—
	5.4-50	Lindholm A, Jensen LB, Home PD, Raskin P, Boehm BO, Rastam J. Immune responses to insulin aspart and biphasic insulin aspart in people with type 1 and type 2 diabetes. Diabetes Care 2002; 25(5):876-882.	—	—
	5.4-51	Ludescher B, Rommel M, Willmer T, Fritsche A, Schick F, Machann J. Subcutaneous adipose tissue thickness in adults - correlation with BMI and recommendations for pen needle lengths for subcutaneous self-injection. Clin Endocrinol (Oxf) 2011; 75(6):786-790	—	—
	5.4-52	MacIsaac RJ, Jerums G. Intensive Glucose Control and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. HeartLung Circulation 2011,doi:10.1016/j.hlc.2010.07.013.	—	—
	5.4-53	Masanari Shiramoto, Tomoyuki Nishida, Ann Kathrine Hansen, Hanne Haahr: Fast-acting insulin aspart in Japanese patients with type 1 diabetes: Faster onset, higher early exposure and greater early glucose-lowering effect relative to insulin aspart. J of Diabetes Investig. Version of Record online: 7 JUL 2017 DOI: 10.1111/jdi.12697.	—	—
	5.4-54	Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, Koren E, Liu H, Maia M, et al. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. Journal of Immunological Methods. 2004;289(1-2):1-16.	—	—
	5.4-55	Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). Diabetes Care 2003; 26(3):881-885.	—	—
	5.4-56	Mudaliar SR, Lindberg FA, Joyce M, Beerdsen P, Strange P, Lin A et al. Insulin aspart (B28 asp-insulin): a fast-acting analog of human insulin: absorption kinetics and action profile compared with regular human insulin in healthy nondiabetic subjects. Diabetes Care 1999;22(9):1501-1506.	—	—
	5.4-57	Ohta A, Arai K, Nishine A, Sada Y, Kato H, Fukuda H, Asai S, Nagai Y, Katabami T, Tanaka Y. Comparison of daily glucose excursion by continuous glucose monitoring between type 2 diabetic patients receiving preprandial insulin aspart or postprandial insulin glulisine. Endocr J. 2013;60(2):173-7	—	—

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-58	Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358(24):2560-2572.	－	－
	5.4-59	Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS, Brett EM, Cobin RH, Handelsman Y, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. Endocr Pract. 2007;13 Suppl 1:1-68.	－	－
	5.4-60	Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di AE et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet 2010; 375(9733):2215-2222.	－	－
	5.4-61	Schrot RJ. Targeting plasma glucose: Preprandial versus postprandial. Clinical Diabetes. 2004;22(4):169-72.	－	－
	5.4-62	Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L et al. Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. Diabetes Care 2013; 36(5):1384-1395.	－	－
	5.4-63	Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2008;48(5):1267-81.	－	－
	5.4-64	Simmons JH, Chen V, Miller KM, McGill JB, Bergenstal RM, Goland RS, et al. Differences in the management of type 1 diabetes among adults under excellent control compared with those under poor control in the T1D. Exchange Clinic Registry. Diabetes Care. 2013;36(11):3573-7.	－	－
	5.4-65	Sindelka G, Heinemann L, Berger M, Frenck W, Chantelau E. Effect of insulin concentration, subcutaneous fat thickness and skin temperature on subcutaneous insulin absorption in healthy subjects. Diabetologia 1994; 37(4):377-380.	－	－
	5.4-66	Sprague JE, Arbelaez AM. Glucose counterregulatory responses to hypoglycemia. Pediatr Endocrinol Rev 2011; 9(1):463-473.	－	－
	5.4-67	Tamborlane WV , Pfeiffer KM, Brod M, Nikolajsen A, Sandberg A, Peters AL, Van Name M. Understanding bolus insulin dose timing: the characteristics and experiences of people with diabetes who take bolus insulin, Current Medical Research and Opinion, 2017, 33:4, 639-645.	－	－
	5.4-68	Tanner JM. Normal growth and techniques of growth assessment. Clin Endocrinol Metab. 1986;15(3):411-51	－	－
	5.4-69	ter Braak EW, Woodworth JR, Bianchi R, Cerimele B, Erkelens DW, Thijssen JH et al. Injection site effects on the pharmacokinetics and glucodynamics of insulin lispro and regular insulin. Diabetes Care 1996; 19(12):1437-1440.	－	－
	5.4-70	Tesfaye S, Malik R, Harris N, Jakubowski JJ, Mody C, Rennie IG et al. Arterio-venous shunting and proliferating new vessels in acute painful neuropathy of rapid glycaemic control (insulin neuritis). Diabetologia 1996; 39(3):329-335.	－	－
	5.4-71	Tomen America Inc. 1,5-anhydroglucitol (15AG) assay. 2003.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-72	T Urakami et al. A questionnaire survey on the use of quick-acting insulin analog in Japanese children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatrics International 2004; 46: 285–290	－	－
	5.4-73	U.S.Department of Health and Human Services FDA. Guidance for Industry: Pharmacokinetics in patients with impaired renal function - Study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. May 1998.	－	－
	5.4-74	Viswanathan CT, Bansal S, Booth B, DeStefano AJ, Rose MJ, Sailstad J et al. Quantitative bioanalytical methods validation and implementation: best practices for chromatographic and ligand binding assays. Pharm Res 2007; 24(10):1962-1973.	－	－
	5.4-75	Vora JP, Burch A, Peters JR, Owens DR. Relationship between absorption of radiolabeled soluble insulin, subcutaneous blood flow, and anthropometry. Diabetes Care 1992; 15(11):1484-1493.	－	－
	5.4-76	World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects - Last amended by the 59th WMA General Assembly, Seoul. 2008.	－	－
	5.4-77	Woerle HJ, Neumann C, Zschau S, Tenner S, Irsigler A, Schirra J et al. Impact of fasting and postprandial glycemia on overall glycemic control in type 2 diabetes. Importance of postprandial glycemia to achieve target HbA1c levels. Diabetes Res Clin Pract 2007;77:280-285	－	－
	5.4-78	Yamanouchi T, Ogata N, Tagaya T, Kawasaki T, Sekino N, Funato H et al. Clinical usefulness of serum 1,5-anhydroglucitol in monitoring glycaemic control. Lancet 1996; 347(9014):1514-1518.	－	－
	5.4-79	Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004; 364(9438):937-952.	－	－