

フィアスプ®注 インスリンポンプでの適正使用のお願い(続報)

フィアスプ®注100単位/mL(以下、フィアスプ®注バイアル製剤)は、持続皮下インスリン注入(CSII)で使用可能な製剤です。

日本国内でフィアスプ®注使用時に、インスリンポンプにセットされた注射液にゲル化がみられ、重篤な高血糖に至った事例が1例報告されたため、2022年3月に「フィアスプ®注 インスリンポンプでの適正使用のお願い」の注意喚起を行いました。注意喚起以降、同年12月31日までに国内でフィアスプ®注バイアル製剤の注射液にゲル化がみられたという事例は2例(いずれも高血糖発現あり(非重篤))報告されています。

今般、ゲル化について原因調査した結果及びフィアスプ®注投与時の注意点についてお知らせいたします。

ゲル化については、これまで機械的攪拌や37℃以上の温度でインスリンのゲル化がみられるという報告^{1,2,3,4)}、ポンプ使用下でインスリンのゲル化がみられたという報告があるため^{1,5,6)}、ゲル化の原因究明を目的にフィアスプ®注の物理的安定性試験を行いました。

物理的安定性試験の結果から、インスリンポンプでの使用時に、温度の上昇が加わり、機械的振動に相当するストレスが加わった場合、ゲル化が生じる可能性が考えられました(物理的安定性試験の結果は裏面を参照ください)。また、リザーバーに充填されたフィアスプ®注は6日以内であれば安定であることが確認されております^{7,8)}。

ゲル化が生じると、ポンプ内に閉塞が生じ、適切に投与が行われず、重篤な高血糖関連事象をきたす可能性がありますので、フィアスプ®注をインスリンポンプで使用する場合は、下記の点について十分注意してください。

1. インスリンポンプに充填して使用する際は、37℃を超える高温を避けるよう(例:ポンプを暖房器具、カイロ等の熱源に近づけない等)指導してください。
2. インスリンポンプのリザーバーに充填されたインスリンは6日以内、またはポンプの取扱説明書に従って、いずれか短い方の期間で交換するように指導してください。
3. インスリンポンプの動作状況及び患者自身の血糖コントロール状況を確認するように指導してください。
4. インスリンポンプ内の注射液中に変化(付着物、浮遊物など)がみられた場合は、ポンプの部品(リザーバー又はチューブ)を交換し、これまで使用していたフィアスプ®注バイアル製剤は使用せず新しいフィアスプ®注バイアル製剤に変更するように指導してください。また、適切に動作しない場合に備え、他のインスリン注射手段(ペン型インスリン注入器製剤等)を携帯するように指導してください。
5. フィアスプ®注ペンフィル®及びフィアスプ®注フレックスタッチ®は、インスリンポンプでは使用できません。患者に対してペンフィル®及びフレックスタッチ®に充填された注射液をシリンジで抜き取らないように指導してください。

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 0120-180-363(月曜日から金曜日 午前9時～午後5時:祝日・会社休日を除く)

【物理的安定性試験の結果】

フィアスプ®注および同一有効成分のノボラピッド®注100単位/mL(以下、ノボラピッド®注バイアル製剤)を用い、ゲル化(粘度増加)に影響する要因(室温を超える温度:40°C, 50°C, 振動)による影響及びゲル化を引き起こすインスリンの構造変化について調査を行いました。

高温の条件下(40°C, 50°C)では、両製剤とも同等にゲル化する傾向があり、高温がゲル化の主な要因で、機械的攪拌の増加によりゲル化が促進されることが確認されましたが、フィアスプ®注バイアル製剤とノボラピッド®注バイアル製剤との間で差異はみられませんでした。インスリンポンプでの使用時に、温度の上昇が加わり、機械的振動に相当するストレスが加わった場合、ゲル化が生じる可能性が考えられました。

【引用文献】

1. Hutchison KG. Assessment of gelling in insulin solutions for infusion pumps. The Journal of pharmacy and pharmacology. 1985;37(8):528-31.
2. Jiménez JL, Nettleton EJ, Bouchard M, Robinson CV, Dobson CM, Saibil HR. The protofilament structure of insulin amyloid fibrils. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99(14):9196-201.
3. Nielsen L, Frokjaer S, Carpenter JF, Brange J. Studies of the structure of insulin fibrils by Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy and electron microscopy. J Pharm Sci. 2001;90(1):29-37.
4. Selivanova OM, Galzitskaya OV. Structural polymorphism and possible pathways of amyloid fibril formation on the example of insulin protein. Biochemistry (Mosc). 2012;77(11):1237-47.
5. Blumer I. Gelling of insulin within an insulin pump reservoir. Diabet Med. 2008;25(9):1131.
6. Irsigler K, Kritz H. Long-term continuous intravenous insulin therapy with a portable insulin dosage-regulating apparatus. Diabetes. 1979;28(3):196-203.
7. Fiasp US PI, Dec-2019, SUPPL-11,
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/208751s010s011lbl.pdf
(accessed on 10-Jan-2023)
8. Fiasp SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS, Sep-2021,
https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/fiasp-epar-product-information_en.pdf (accessed on 10-Jan-2023)