

ファイアスプ[®]注 フレックスタッチ[®]
ファイアスプ[®]注 ペンフィル[®]
ファイアスプ[®]注 100 単位/mL
に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はノボ ノルディスク ファーマ株式会社にあります。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®注に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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	有効成分	インスリン アスパルト (遺伝子組換え)
製造販売業者	ノボ ノルディスク ファーマ 株式会社	薬効分類	872492
提出年月		2019年11月	

1. 1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
低血糖	3	投薬過誤	5	該当なし	5
全身性アレルギー反応	4				
1. 2. 有効性に関する検討事項					頁
該当なし					6

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	6
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	6
製造販売後データベース調査	6
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
該当なし	7

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	7
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	7
医療従事者向け資材の作成と提供	7
患者向け資材の作成と提供	7

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

2019年11月26日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都千代田区丸の内 2-1-1

氏名：ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

代表取締役社長 オーレ・ムルスコウ・ベック 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	①②③2019年9月20日	薬効分類	872492
再審査期間	4年(2023年9月18日まで)	承認番号	①30100AMX00234000 ②30100AMX00235000 ③30100AMX00294000
国際誕生日	1999年9月30日		
販売名	①フィアスプ®注 フレックスタッチ® ②フィアスプ®注 ペンフィル® ③フィアスプ®注 100単位/mL		
有効成分	インスリン アスパルト(遺伝子組換え)		
含量及び剤型	①1筒(3mL)中にインスリン アスパルト(遺伝子組換え)を300単位含有する水性注射剤 ②1カートリッジ(3mL)中にインスリン アスパルト(遺伝子組換え)を300単位含有する水性注射剤 ③1バイアル(10mL)中にインスリン アスパルト(遺伝子組換え)を1000単位含有する水性注射剤		
用法及び用量	<p>①② 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。</p> <p>③ 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。</p>		

	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。
効 能 又 は 効 果	インスリン療法が適応となる糖尿病
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。
備 考	

変更の履歴	
前回提出日：	該当なし
変更内容の概要：	該当なし
変更理由：	該当なし

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
低血糖	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由: 低血糖は、他のインスリン製剤と同様に本剤でも最も多く報告される副作用であり、インスリン必要量に対してインスリンが過量に投与された際に発現することがある。重大な低血糖では意識消失や痙攣をもたらし、結果として脳に一時的或いは永続的な障害が生じることや、死に至ることもある。このため、低血糖を重要な特定されたリスクとした。 日本人が参加した臨床試験の結果を以下に示した。</p> <p>4131 試験 (26 週間の Basal-Bolus 療法、18 歳以上の 1 型糖尿病患者) 重大な低血糖 (米国糖尿病学会 (ADA) による定義) を発現した被験者の割合は、本剤食前投与群で 9.4% (32/342 例)、本剤食後投与*群で 5.6% (19/341 例) 及びノボラピッド®注投与群で 9.1% (31/342 例) であった。3 つの投与群における単位時間あたりの発現件数は、それぞれ順に 27、17 及び 28 件/100 人・年であった。 *: 食後投与の定義は、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</p> <p>4101 試験 (26 週間の Basal-Bolus 療法、1 歳以上 18 歳未満の 1 型糖尿病患者) 重大な低血糖 (国際小児思春期糖尿病学会 (ISPAD) による定義) を発現した被験者の割合は、本剤食前投与群で 1.1% (3/261 例)、本剤食後投与*群で 3.1% (8/258 例) 及びノボラピッド®注投与群で 1.6% (4/258 例) であった。3 つの投与群における単位時間あたりの発現件数は、それぞれ順に 2、6 及び 3 件/100 人・年であった。 *: 食後投与の定義は、食事開始後 20 分に投与</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由: [内容] - 通常の医薬品安全性監視活動 - 追加の医薬品安全性監視活動 ・製造販売後データベース調査</p> <p>[選択理由] 1 型糖尿病、2 型糖尿病、CSII 療法患者それぞれにおいて、日常診療における本剤による重大な低血糖のリスクを評価するため、製造販売後データベース調査を行う。本剤及び比較対照薬の処方や重大な低血糖の情報はメディカル・データ・ビジョン株式会社 (MDV) のデータベースを用いて収集可能である。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由: [内容] - 通常のリスク最小化活動 医療従事者: 添付文書において、低血糖に関して重要な基本的注意及び重大な副作用の項に記載している。 患者: 患者向医薬品ガイドに記載している。</p> <p>[選択理由] 医療従事者に対して低血糖に関する情報提供を行い、本剤使用における注意喚起及び適正使用に関する理解を促すため。また、患者に対して低血糖に関する注意を促すため。</p>

全身性アレルギー反応

重要な特定されたリスクとした理由:

本剤はタンパク製剤であることから、免疫原性に関連する有害事象（アレルギー反応）の潜在的リスクがある。アレルギー反応には局所性反応及び全身性反応があるが、アナフィラキシー反応を含む全身性の過敏症反応は死に至ることもある。

代表的なアレルギー反応である蕁麻疹や皮疹は全身性の過敏症反応となる場合がある。その他の全身性の過敏症反応には、全身性発疹、そう痒、発汗、胃腸不良、血管神経性浮腫、呼吸困難、動悸及び血圧低下がある。これらは生命を脅かす重篤な状態となる可能性も考えられることから、全身性アレルギー反応を重要な特定されたリスクとした。

日本人が参加した臨床試験の結果を以下に示した。

4131 試験（26 週間の Basal-Bolus 療法、18 歳以上の 1 型糖尿病患者）

報告されたアレルギー反応はいずれも非重篤であった。アレルギー反応を発現した被験者の割合は、本剤食前投与群で 2.6%（9/342 例）、本剤食後投与*群で 4.1%（14/341 例）及びノボラピッド®注投与群で 3.2%（11/342 例）であった。3 つの投与群における単位時間あたりの発現件数は、それぞれ順に 7.6、9.4 及び 6.5 件/100 人・年であった。

*：食後投与の定義は、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

4101 試験（26 週間の Basal-Bolus 療法、1 歳以上 18 歳未満の 1 型糖尿病患者）

報告されたアレルギー反応はいずれも非重篤であった。アレルギー反応を発現した被験者の割合は、本剤食前投与群で 5.0%（13/261 例）、本剤食後投与*群で 3.1%（8/258 例）及びノボラピッド®注投与群で 3.5%（9/258 例）であった。3 つの投与群における単位時間あたりの発現件数は、それぞれ順に 13.2、6.3 及び 10.2 件/100 人・年であった。

*：食後投与の定義は、食事開始後 20 分に投与

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:

[内容]

- 通常の医薬品安全性監視活動

[選択理由]

本剤によるアレルギー反応は、本剤の臨床試験で十分な情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動でのモニターが適切である。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由:

[内容]

- 通常のリスク最小化活動

医療従事者：添付文書において、重大な副作用の項に“アナフィラキシーショック”、その他の副作用の項に“過敏症及びアレルギー性皮膚疾患”を記載している。

患者：患者向医薬品ガイドに記載している。

[選択理由]

医療従事者に対してアレルギー反応に関する情報提供を行い、本剤使用における注意喚起及び適正使用に関する理解を促すため。また、患者に対してアレルギー反応に関する注意を促すため。

重要な潜在的リスク

投薬過誤

重要な潜在的リスクとした理由:

Basal-Bolus 療法を行っている糖尿病患者には投薬過誤が生じる潜在的リスクがある。投薬過誤は低血糖や高血糖を引き起こす可能性がある。

本剤の臨床試験では投薬過誤（主に誤った薬剤の投与）が確認されている。臨床試験で用いられた製剤とは異なり、市販される製剤は他剤との取り違いによる投薬過誤を最小限にするために最適化された製剤外観となるが、この製剤を使用する市販後においても、本剤が誤って投与される可能性がある。また、食事開始時（食事開始前の2分以内）よりも早いタイミングに誤って皮下注射を行うと、食事を摂取する前に本剤の作用が発現し、重大な食前低血糖が生じる可能性がある。このため、投薬過誤を重要な潜在的リスクとした。

日本人が参加した臨床試験の結果を以下に示した。

4131 試験（26週間の Basal-Bolus 療法、18歳以上の1型糖尿病患者）

投薬過誤を発現した被験者の割合は、本剤食前投与群で2.3%（8/342例）、本剤食後投与*群で3.8%（13/341例）及びノボラピッド®注投与群で1.8%（6/342例）であった。3つの投与群における単位時間あたりの発現件数は、それぞれ順に5.3、9.4及び3.5件/100人・年であった。

投薬過誤の多くは Basal と Bolus のインスリンの取り違いであった（共にプレフィルド製剤使用）。

*：食後投与の定義は、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

4101 試験（26週間の Basal-Bolus 療法、1歳以上18歳未満の1型糖尿病患者）

投薬過誤を発現した被験者の割合は、本剤食前投与群で1.1%（3/261例）、本剤食後投与*群で0.8%（2/258例）及びノボラピッド®注投与群で0.4%（1/258例）であった。3つの投与群における単位時間あたりの発現件数は、それぞれ順に2.3、1.6及び0.8件/100人・年であった。

投薬過誤として、偶発的過量投与や誤用量投与が発現した（Basal はプレフィルド製剤、Bolus はカートリッジ製剤使用）。

*：食後投与の定義は、食事開始後20分に投与

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:

[内容]

- 通常の医薬品安全性監視活動

[選択理由]

日常診療下における投薬過誤の情報をモニターするため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由:

[内容]

- 通常のリスク最小化活動

医療従事者：添付文書において、重要な基本的注意の項に記載している。

患者：患者向医薬品ガイドに記載している。

- 追加のリスク最小化活動

医療従事者向け資材の作成、配布

患者向け資材の作成、配布

[選択理由]

医療従事者に対して投薬過誤に関する注意喚起及び適正使用に関する理解を促すため。また、患者に対して投薬過誤に関する注意を促すため。

重要な不足情報

該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要: 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始から 6 か月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内
製造販売後データベース調査	
	<p>【安全性検討事項】 低血糖</p> <p>【目的】 本調査の目的は、Basal-Bolus 療法又は CSII 療法に本剤を使用開始した患者（他の Bolus インスリンからの切替え患者を含む、本剤投与群）と、Basal-Bolus 療法又は CSII 療法にノボラピッド®注を含む他の Bolus インスリンを使用している患者（その他 Bolus インスリン投与群）を比較し、重大な低血糖の発現リスクを評価する。さらに、本剤投与群及びその他 Bolus インスリン投与群をそれぞれ 1 型糖尿病患者（T1DM）群、2 型糖尿病患者（T2DM）群、CSII 療法の患者群（T1DM 及び T2DM 含む）に層別し、各層における本剤投与群/その他 Bolus インスリン投与群の重大な低血糖発現リスクを評価する。</p> <p>【実施計画】 データベース：MDV 調査期間：本剤発売後 4 年間（独立行政法人医薬品医療機器総合機構（機構）との疫学相談の内容を踏まえて検討する） 調査デザイン：コホートデザイン 対象集団：Bolus インスリンの投与を受けた糖尿病患者 曝露群：本剤を使用した糖尿病患者 対照群：Basal-Bolus 療法または CSII 療法として本剤以外の Bolus インスリンを使用した糖尿病患者 アウトカム：低血糖：傷病名／薬剤処方（検討中） （アウトカムの定義は機構との疫学相談の内容を踏まえて検討する）</p> <p>【実施計画の根拠】 重大な低血糖はインスリン治療における起こり得る副作用であり、重要な評価項目の一つである。MDV データベースには十分な数のインスリン治療を行っている糖尿病患者が含まれており、本剤や本剤以外の Bolus インスリンの使用状況、重大な低血糖に関する情報が収集可能なデータベースなため、本調査を計画した。本データベースには、1 型糖尿病、2 型糖尿病及び持続型皮下インスリン注入（CSII）療法患者が含まれる。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none">安全性定期報告時 <p>但し、疫学相談の内容を踏まえて検討し、事前に実施計画書にて定める。</p>

<ul style="list-style-type: none"> 最終調査報告書作成時（安全性情報について最終的な評価を行う） <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>得られた結果を踏まえ、必要な追加の安全性監視活動、リスク最小化策の実施要否を検討する。</p>
--

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要: 添付文書、患者向医薬品ガイド、取扱説明書（使用説明書）	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	
実施期間：販売開始後 6 か月間	評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内
医療従事者向け資材（フィアスプ®の投与のタイミングにおける適正使用のお願い）の作成と提供	
<p>【安全性検討事項】</p> <p>投薬過誤</p> <p>【目的】</p> <p>食事開始時（食事開始前の 2 分以内）よりも早いタイミングに誤って皮下注射を行うと、食事を摂取する前に本剤の作用が発現し、重大な食前低血糖を生じる可能性があることから、医療従事者に対して、本剤の適切な投与タイミングについて注意を促す。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・納入施設に対し、医薬情報担当者が配布、説明し、資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <p>定期報告作成時期に収集された安全性情報の検討結果からリスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合には資材の改訂、追加の資材等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>	
患者向け資材（フィアスプ®を使用する患者さんへ-注射のタイミングについての注意-）の作成と提供	
<p>【安全性検討事項】</p> <p>投薬過誤</p> <p>【目的】</p>	

<p>食事開始時（食事開始前の2分以内）よりも早いタイミングに誤って皮下注射を行うと、食事を摂取する前に本剤の作用が発現し、重大な食前低血糖を生じる可能性があることから、患者に対して、本剤の適切な投与タイミングについて注意を促す。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・納入施設に対し、医薬情報担当者が配布、説明し、資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <p>定期報告作成時期に収集された安全性情報の検討結果からリスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合には資材の改訂、追加の資材等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>
--

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当なし	販売開始から 6ヵ月後	販売開始時より 実施予定	販売開始から 8ヵ月以内
製造販売後 データベース調査	該当なし	検討中	検討中	検討中

5.2 有効性に関する調査・試験計画の一覧

該当なし

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書、患者向医薬品ガイド、取扱説明書（使用説明書）		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から6ヵ月後	販売開始時より実施予定

医療従事者向け資材（フィアスプ [®] の投与のタイミングにおける適正使用のお願い）の作成と提供	安全性定期報告書提出時	販売開始時より実施予定
患者向け資材（フィアスプ [®] を使用する患者さんへ-注射のタイミングについての注意-）の作成と提供	安全性定期報告書提出時	販売開始時より実施予定