2026年4月改訂（第4版）

日本標準商品分類番号
872492

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

超速効型インスリンアナログ注射液

インスリン　アスパルトBS注ソロスター® NR「サノフィ」
インスリン　アスパルトBS注カート NR「サノフィ」
インスリン　アスパルトBS注100単位/mL NR「サノフィ」

インスリン　アスパルト（遺伝子組換え）［インスリン　アスパルト後続1］注射液

Insulin Aspart BS Injection SoloStar® NR「Sanofi」
Insulin Aspart BS Injection Cart NR「Sanofi」
Insulin Aspart BS Injection 100 I.U./mL NR「Sanofi」

剤形	注射剤
製剤の規制区分	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
規格・含量	インスリン　アスパルトBS注ソロスターNR「サノフィ」： 1筒3mL中 インスリン　アスパルト（遺伝子組換え）［インスリン　アスパルト後続1］300単位含有 インスリン　アスパルトBS注カートNR「サノフィ」： 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）［インスリン　アスパルト後続1］300単位含有 インスリン　アスパルトBS注100単位/mL NR「サノフィ」： 1バイアル10mL中 インスリン　アスパルト（遺伝子組換え）［インスリン　アスパルト後続1］1000単位含有
一般名	和名：インスリン　アスパルト（遺伝子組換え）［インスリン　アスパルト後続1］（JAN） 洋名：Insulin Aspart（Genetical Recombination）［Insulin Aspart Biosimilar1］（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年 3月23日 薬価基準収載年月日：2021年 5月26日 販売開始年月日：2021年 5月31日
製造販売(輸入)･提携・販売会社名	製造販売：**サノフィ株式会社**
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	サノフィ株式会社 医療関係者向け製品Q＆A、Webフォームによる問い合わせ SANOFI MEDICAL INFORMATION 医薬品関連:くすり相談室(平日9:00～17:00) TEL:0120－109－905 医療関係者向け製品情報サイト:サノフィ キャンパス https://pro.campus.sanofi/jp

本ＩＦは2026年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

――日本病院薬剤師会――

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第３小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領2008以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「ＩＦ記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．IFとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたＩＦは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．IFの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ.５．臨床成績」や「Ⅻ．参考資料」、「ⅩⅢ．備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目
1．開発の経緯……1
2．製品の治療学的特性……1
3．製品の製剤学的特性……2
4．適正使用に関して周知すべき特性……2
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項……2
(1) 承認条件……2
(2) 流通・使用上の制限事項……2
6．ＲＭＰの概要……2

Ⅱ．名称に関する項目
1．販売名……3
(1) 和名……3
(2) 洋名……3
(3) 名称の由来……3
2．一般名……3
(1) 和名（命名法）……3
(2) 洋名（命名法）……3
(3) ステム（stem）……3
3．構造式又は示性式……3
4．分子式及び分子量……3
5．化学名(命名法)又は本質……4
6．慣用名、別名、略号、記号番号……4

Ⅲ．有効成分に関する項目
1．物理化学的性質……5
(1) 外観・性状……5
(2) 溶解性……5
(3) 吸湿性……5
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点……5
(5) 酸塩基解離定数……5
(6) 分配係数……5
(7) その他の主な示性値……5
2．有効成分の各種条件下における安定性……6
3．有効成分の確認試験法、定量法……6

Ⅳ．製剤に関する項目
1．剤形……7
(1) 剤形の区別……7
(2) 製剤の外観及び性状……7
(3) 識別コード……7
(4) 製剤の物性……7
(5) その他……7
2．製剤の組成……7
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤……7
(2) 電解質等の濃度……8
(3) 熱量……8
3．添付溶解液の組成及び容量……8
4．力価……8
5．混入する可能性のある夾雑物……8
6．製剤の各種条件下における安定性……8
7．調製法及び溶解後の安定性……9
8．他剤との配合変化（物理化学的変化）……9
9．溶出性……9
10．容器・包装……9
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報……9
(2) 包装……9
(3) 予備容量……10
(4) 容器の材質……10
11．別途提供される資材類……10
12．その他……10

Ⅴ．治療に関する項目
1．効能又は効果……11
2．効能又は効果に関連する注意……11
3．用法及び用量……11
(1) 用法及び用量の解説……11
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠……11
4．用法及び用量に関連する注意……12
5．臨床成績……12
(1) 臨床データパッケージ……12
(2) 臨床薬理試験……13
(3) 用量反応探索試験……15
(4) 検証的試験……15
1) 有効性検証試験……15
2) 安全性試験……20
(5) 患者・病態別試験……20
(6) 治療的使用……20
1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容……20
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要……20
(7) その他……20

Ⅵ．薬効薬理に関する項目
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……21
2．薬理作用……21
(1) 作用部位・作用機序……21
(2) 薬効を裏付ける試験成績……21
(3) 作用発現時間・持続時間……27

Ⅶ．薬物動態に関する項目
1．血中濃度の推移……28
(1) 治療上有効な血中濃度……28
(2) 臨床試験で確認された血中濃度……28
(3) 中毒域……30
(4) 食事・併用薬の影響……30
2．薬物速度論的パラメータ……30
(1) 解析方法……30

(2) 吸収速度定数…… 30
(3) 消失速度定数…… 30
(4) クリアランス…… 30
(5) 分布容積…… 30
(6) その他…… 30
3．母集団（ポピュレーション）解析…… 30
(1) 解析方法…… 30
(2) パラメータ変動要因…… 30
4．吸収…… 31
5．分布…… 31
(1) 血液－脳関門通過性…… 31
(2) 血液－胎盤関門通過性…… 31
(3) 乳汁への移行性…… 31
(4) 髄液への移行性…… 31
(5) その他の組織への移行性…… 31
(6) 血漿蛋白結合率…… 31
6．代謝 …… 31
(1) 代謝部位及び代謝経路…… 31
(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率…… 31
(3) 初回通過効果の有無及びその割合… 31
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率…… 31
7．排泄…… 32
8．トランスポーターに関する情報…… 32
9．透析等による除去率…… 32
10．特定の背景を有する患者…… 32
11．その他…… 32

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目
1．警告内容とその理由…… 33
2．禁忌内容とその理由…… 33
3．効能又は効果に関連する注意とその理由…… 33
4．用法及び用量に関連する注意とその理由…… 33
5．重要な基本的注意とその理由…… 33
6．特定の背景を有する患者に関する注意… 34
(1) 合併症・既往歴等のある患者…… 34
(2) 腎機能障害患者…… 35
(3) 肝機能障害患者…… 35
(4) 生殖能を有する者…… 35
(5) 妊婦…… 35
(6) 授乳婦…… 35
(7) 小児等…… 36
(8) 高齢者…… 36
7．相互作用…… 36
(1) 併用禁忌とその理由…… 36
(2) 併用注意とその理由…… 36
8．副作用…… 38
(1) 重大な副作用と初期症状…… 38
(2) その他の副作用…… 39
9．臨床検査結果に及ぼす影響…… 39
10．過量投与…… 39
11．適用上の注意…… 40
12．その他の注意…… 41
(1) 臨床使用に基づく情報…… 41
(2) 非臨床試験に基づく情報…… 41

Ⅸ．非臨床試験に関する項目
1．薬理試験…… 42
(1) 薬効薬理試験…… 42
(2) 安全性薬理試験…… 42
(3) その他の薬理試験…… 42
2．毒性試験…… 42
(1) 単回投与毒性試験…… 42
(2) 反復投与毒性試験…… 42
(3) 遺伝毒性試験…… 43
(4) がん原性試験…… 43
(5) 生殖発生毒性試験…… 43
(6) 局所刺激性試験…… 43
(7) その他の特殊毒性…… 43

Ⅹ．管理的事項に関する項目
1．規制区分…… 44
2．有効期間…… 44
3．包装状態での貯法…… 44
4．取扱い上の注意…… 44
5．患者向け資材…… 44
6．同一成分・同効薬…… 44
7．国際誕生年月日…… 45
8．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日…… 45
9．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容…… 45
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容…… 45
11．再審査期間…… 45
12．投薬期間制限に関する情報…… 45
13．各種コード…… 45
14．保険給付上の注意…… 45

Ⅺ．文献
1．引用文献…… 46
2．その他の参考文献…… 46

Ⅻ．参考資料
1．主な外国での発売状況…… 47
2．海外における臨床支援情報…… 48

ⅩⅢ．備考
1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報…… 49
(1) 粉砕…… 49
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性…… 49
2．その他の関連資料…… 49

略語表

略語	略語内容
ADA	American Diabetes Association（米国糖尿病学会）
AIA	anti-insulin aspart antibody（抗インスリン　アスパルト抗体）
ANCOVA	analysis of covariance（共分散分析）
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
C_{max}	Maximum plasma concentration（最高血漿中濃度）
CHO	Chinese hamster ovary（チャイニーズハムスター卵巣）
CI	confidence interval（信頼区間）
CV	coefficient of variation（変動係数）
EC_{50}	Half maximal effective concentration（50%有効濃度）
FPG	fasting plasma glucose（空腹時血漿グルコース）
GIR_{max}	maximum smoothed body weight standardized GIR／スムージングした体重基準化グルコース注入率（GIR）の最大値
G6PC	Glucose 6-phosphatase, catalytic subunit（グルコース 6-ホスファターゼ触媒サブユニット）
HbA1c	glycated hemoglobin A1c（ヘモグロビン A1c）
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration（50%阻害濃度）
IGF-1R	Insulin-like growth factor-1 receptor（インスリン様成長因子-1 受容体）
IR-A	Insulin receptor, subtype A（インスリン受容体サブタイプ A）
IR-B	Insulin receptor, subtype B（インスリン受容体サブタイプ B）
INN	International Nonproprietary Name（国際一般的名称）
ITT	intent-to-treat
JAN	Japanese Accepted Name（医薬品一般的名称）
ka	Association constant（結合定数）
kd	Dissociation constant（解離定数）
NOAEL	No observed adverse effect level（無毒性量）
PD	pharmacodynamic(s)（薬力学）
PK	pharmacokinetic(s)（薬物動態）
RH	Relative Humidity（相対湿度）
SMPG	self-measured plasma glucose（血糖自己測定）
SPR	Surface Plasmon Resonance（表面プラズモン共鳴）
T_{max}	Time of maximum observed concentration（最高濃度到達時間）

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

インスリン　アスパルトは、Novo Nordisk A/S 社（デンマーク）により創製された、ヒトインスリンの B 鎖 28 位のプロリン残基をアスパラギン酸に置換した超速効型インスリンアナログである。

本邦では、このインスリン　アスパルト（遺伝子組換え）を有効成分として含有する超速効型製剤として、2001 年 10 月にノボラピッド注フレックスペン（ペン型製剤）、ノボラピッド注ペンフィル（カートリッジ製剤）及びノボラピッド注 100 単位/mL（バイアル製剤）が承認された（販売名変更：2008 年 9 月承認）。また、2009 年 2 月及び 2013 年 2 月にはノボラピッド注の新たなペン型製剤（各 1 種）が承認された。さらに、2019 年 9 月、インスリン　アスパルト（遺伝子組換え）を有効成分とし、血糖降下作用がより速く発現するよう処方を変更された製剤（フィアスプ注）が承認されている。

インスリン　アスパルト BS 注 ソロスター NR「サノフィ」、インスリン　アスパルト BS 注カート NR「サノフィ」、インスリン　アスパルト BS 注 100 単位/mL NR「サノフィ」（以下、本剤）は、インスリン　アスパルト（遺伝子組換え）100 単位/mL を含有するノボラピッド注を先行バイオ医薬品とするバイオシミラーとして開発が進められた。

本剤は、先行バイオ医薬品（国内承認品目、海外承認品である米国上市品及び欧州上市品）を対照薬として、品質試験、非臨床試験、及び臨床試験を実施し、総合的に本剤と先行バイオ医薬品の同等性／同質性が確認されたことから、製造販売承認申請を行い、2021 年 3 月にインスリンアスパルト BS 注 NR「サノフィ」として製造販売承認を取得した。

本剤は、欧州で 2020 年 6 月に承認され、欧州加盟 27 か国及びオーストラリア、カナダにおいて承認されている。（2021 年 2 月現在）

２．製品の治療学的特性

1. インスリン療法が適応となる糖尿病に用いる超速効型インスリンアナログ製剤である。
2. 毎食直前※の皮下注射により、皮下から血中へ速やかに移行し、血糖降下作用を示す。
   （P13～15 参照）
3. 1 型及び 2 型糖尿病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験で、ヘモグロビン A1c（HbA1c）のベースラインからの変化量について、本剤の標準製剤（先行バイオ医薬品）に対する非劣性及び標準製剤の本剤に対する非劣性が示された。また、本試験において本剤と標準製剤の安全性プロファイルは同様であった。（P15～20 参照）
4. 本剤の投与により、重大な副作用として、低血糖、アナフィラキシーショックが発現するおそれがある。

   詳細は、「Ⅴ．治療に関する項目－5．臨床成績（4）検証的試験」の項の安全性の結果、及び「Ⅷ．安全性（使用上の注意）に関する項目－8．副作用」の項を参照

※臨床成績には国内承認外の投与量及び一時的な食直後投与を使用した症例が含まれる。

Ⅰ．概要に関する項目

３．製品の製剤学的特性

1.インスリン　アスパルト（遺伝子組換え）［インスリン　アスパルト後続 1］100 単位/mL を含有する超速効型インスリンアナログ製剤のバイオシミラーである。

2.カートリッジ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製剤（ソロスター)、カートリッジ製剤（カート）及びバイアル製剤の 3 剤形がある。

3.品質特性の同等性／同質性を評価した結果、本剤と先行バイオ医薬品との類似性が認められた。

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
ＲＭＰ	無	－
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無	－
最適使用推進ガイドライン	無	－
保険適用上の留意事項通知	無	－

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

安全性情報を検討の結果、2026 年 3 月承認条件が解除となった。

「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。」

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

６．ＲＭＰの概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1) 和名

インスリン　アスパルト BS 注ソロスター NR「サノフィ」
インスリン　アスパルト BS 注カート NR「サノフィ」
インスリン　アスパルト BS 注 100 単位/mL NR「サノフィ」

(2) 洋名

Insulin Aspart BS Injection SoloStar® NR「Sanofi」
Insulin Aspart BS Injection Cart NR「Sanofi」
Insulin Aspart BS Injection 100 I.U./mL NR「Sanofi」

(3) 名称の由来

「バイオ後続品に係る一般的名称及び販売名の取扱いについて（薬食審査発 0214 第 1 号、平成 25 年 2 月 14 日）」に準拠した。

２．一般名

(1) 和名（命名法）

インスリン　アスパルト（遺伝子組換え）［インスリン　アスパルト後続 1］（JAN）

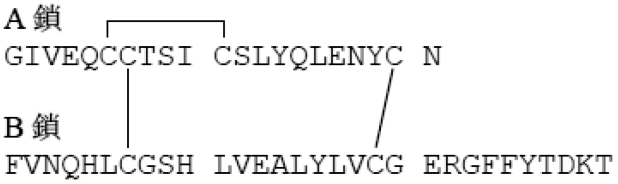
(2) 洋名（命名法）

Insulin Aspart（Genetical Recombination）［Insulin Aspart Biosimilar1］（JAN）
insulin aspart（INN）

(3) ステム（stem）

該当しない

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{256}H_{381}N_{65}O_{79}S_6$
分子量：5,825.54

Ⅱ．名称に関する項目

５．化学名（命名法）又は本質

化学名：28^{B} -L-aspartic acid insulin（human）

本　質：インスリン　アスパルト［インスリン　アスパルト後続 1］（以下、インスリン　アスパルト後続 1）は、遺伝子組換えヒトインスリン類縁体であり、B 鎖 28 番目のアミノ酸残基が Asp に置換されている。インスリン　アスパルト後続 1 は、21 個のアミノ酸残基からなる A 鎖及び 30 個のアミノ酸残基からなる B 鎖から構成されるペプチドである。

６．慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：SAR341402

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・性状

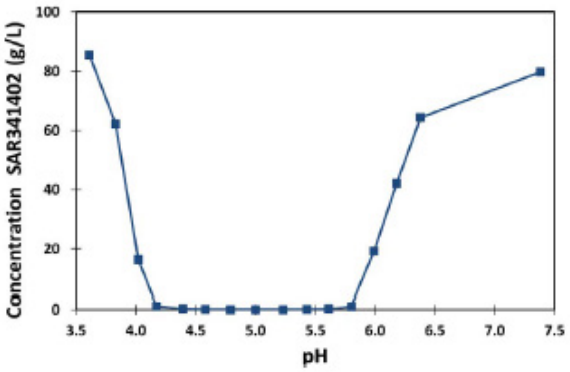
白色の粉末である。

(2) 溶解性

無機酸の水溶液に溶けるが、水又はエタノール及びメタノールにほとんど溶けない。

<u>各種 pH 溶媒に対する溶解度</u>

塩酸溶液又は水酸化ナトリウム溶液を用いて pH を約 3.6～7.4 に調整し、溶解性を検討した結果、溶解性が低い pH 領域は 4.4～5.8 であった。また、製剤の pH である pH 7.4（目標値）では、1000 単位（約 35 mg/mL 相当）を超える溶解性を示した。



水系溶媒中での溶解性に及ぼす pH の影響

(3) 吸湿性

吸湿性である。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

等電点：約 pH 5.5

Ⅲ．有効成分に関する項目

２．有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	-20±5℃	60 ヵ月	ステンレス製ドラム及び蓋	規格に適合した。
加速試験	5±3℃	12 ヵ月		
苛酷試験	25±2℃/60±5%RH	6 ヵ月		不純物及び乾燥減量の増加傾向が認められた。
光安定性試験	総照度 120 万 lx･hr 以上、総近紫外放射エネルギー 200 W･h/m^2		ペトリ皿	光に不安定であった。

試験項目；性状、純度（類縁物質等)、乾燥減量／水分、インスリン　アスパルト含量

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：液体クロマトグラフィー及びペプチドマップ法による。

定量法：液体クロマトグラフィーによる。

Ⅳ. 製剤に関する項目

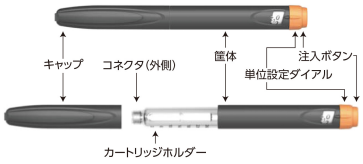
1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

外観及び性状

	インスリン　アスパルト BS 注 ソロスター NR「サノフィ」	インスリン　アスパルト BS 注 カート NR「サノフィ」	インスリン　アスパルト BS 注 100 単位/mL NR「サノフィ」
外観	ペン型製剤[注)]  	3 mL ガラスカートリッジ	10 mL バイアル
性状	無色澄明の液		

注）薬液が充填・密封された 3 mL ガラスカートリッジを使い捨てタイプの専用注入器にあらかじめ装着したキット

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：7.0～7.8

浸透圧比：約 0.8～1.0 (生理食塩液に対する比)

(5) その他

特になし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分及び添加剤

販　売　名	インスリン　アスパルト BS 注 ソロスター NR「サノフィ」	インスリン　アスパルト BS 注　カート NR「サノフィ」	インスリン　アスパルト BS 注 100 単位/mL　NR「サノフィ」
単位	1 筒(3 mL)中	1 カートリッジ(3 mL)中	1 バイアル(10 mL)中
有効成分	インスリン　アスパルト（遺伝子組換え）［インスリン　アスパルト後続 1］300 単位		インスリン　アスパルト（遺伝子組換え）［インスリン　アスパルト後続 1］1000 単位
添　加　剤	m-クレゾール、フェノール、塩化ナトリウム、塩化亜鉛、ポリソルベート 20、水酸化ナトリウム、塩酸、注射用水		

本剤は大腸菌を用いて製造される。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当資料なし

5. 混入する可能性のある夾雑物

目的物質由来不純物、製造工程由来不純物

6. 製剤の各種条件下における安定性

インスリン　アスパルト BS 注（ソロスター及びカート） NR「サノフィ」の安定性

試験の種類	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5±3℃	30 ヵ月	ゴム栓及びフランジキャップ付無色ガラスカートリッジ及びガラスカートリッジをペン型注入器に装着	規格内であった。
加速試験	25±2℃ / 60±5%RH	6 ヵ月		6 ヵ月後に類縁物質が増加し規格外となったが、その他の項目は規格に適合した。3 ヵ月後までは全ての試験項目が規格に適合した。
苛酷試験	37±2℃	1 ヵ月		類縁物質が増加し、規格外となったが、その他の項目は規格に適合した。
光安定性試験	総照度：120 万 lx･hr 以上、総近紫外放射エネルギー：200 W･h/m² 以上			曝光により規格外となったが、遮光下では、全ての試験項目が規格に適合した。 ＜遮光条件＞ カート：紙箱 ソロスター：キャップ有
使用時安定性	30±2℃ / 65±5%RH	28 日間	ゴム栓及びフランジキャップ付無色ガラスカートリッジをペン型注入器に装着	規格に適合した。

測定項目：性状、pH、純度（類縁物質等）、インスリン　アスパルト含量等

Ⅳ. 製剤に関する項目

インスリン　アスパルト BS 注 100 単位/mL NR「サノフィ」の安定性

試験の種類	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5±3℃	30 ヵ月	ゴム栓及びフリップオフ付キャップ付き無色ガラスバイアル	規格内であった。
加速試験	25±2℃ / 60±5%RH	6 ヵ月		6 ヵ月後に類縁物質が増加し規格外となったが、その他の項目は規格に適合した。3 ヵ月後までは全ての試験項目が規格に適合した。
苛酷試験	37±2℃	1 ヵ月		類縁物質が増加し、規格外となった。その他の項目は規格に適合した。
光安定性試験	総照度：120 万 lx･hr 以上、総近紫外放射エネルギー：200 W･h/m² 以上			曝光により規格外となったが、遮光下では、全ての試験項目が規格に適合した。 ＜遮光条件＞ 紙箱
使用時安定性	30±2℃ / 65±5%RH	28 日間		規格に適合した。

測定項目：性状、pH、純度（類縁物質等）、インスリン　アスパルト含量等

7. 調製法及び溶解後の安定性

「Ⅷ. －11. 適用上の注意＜100 単位/mL＞14.1.1 調製時・調製方法」の項参照

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

特になし

(2) 包装

インスリン　アスパルト BS 注ソロスター NR「サノフィ」：3 mL×2 筒
インスリン　アスパルト BS 注カート NR「サノフィ」　：3 mL×2 カートリッジ
インスリン　アスパルト BS 注 100 単位/mL NR「サノフィ」：10 mL×1 バイアル

Ⅳ. 製剤に関する項目

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

＜インスリン　アスパルト BS 注ソロスター NR「サノフィ」＞

カートリッジ容器：ガラス、ゴム栓：ブロモブチルゴム及びイソプレンゴム

キャップ：アルミニウム及びイソプレンゴム

注入器部分：ポリプロピレン、ポリオキシメチレン、ポリカーボネート、ポリブチルテレフタレート、ステンレス鋼

＜インスリン　アスパルト BS 注カート NR「サノフィ」＞

カートリッジ容器：ガラス、ゴム栓：ブロモブチルゴム及びイソプレンゴム

キャップ：アルミニウム及びイソプレンゴム

注入器ゴムピストン：ブロモブチルゴム

＜インスリン　アスパルト BS 注 100 単位/mL NR「サノフィ」＞

瓶：ガラス、ゴム栓：ブロモブチルゴム及びイソプレンゴム

キャップ：アルミニウム、ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

特になし

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

インスリン療法が適応となる糖尿病

２．効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

2 型糖尿病患者においては、急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行ったうえで適用を考慮すること。

（解説）

本剤は、先行バイオ医薬品であるノボラピッド注のバイオ後発品であり、ノボラピッド注及び既存のインスリン製剤を参考に設定した。

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

＜インスリン　アスパルト BS 注ソロスター NR「サノフィ」＞

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。

＜インスリン　アスパルト BS 注カート NR「サノフィ」＞

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。

＜インスリン　アスパルト BS 注 100 単位/mL NR「サノフィ」＞

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又は持続静脈内注入を行う。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

日本人健康被験者を対象とした第 I 相試験（PDY15287 試験）及び外国人 1 型糖尿病患者を対象とした海外第 I 相試験（PDY12695 試験）において、本剤及び先行バイオ医薬品（いずれも 0.3 単位/kg）を単回投与したときの体内動態及び薬力学（血糖降下作用）を比較した結果、両製剤間の同等性が確認された。

さらに日本人を含む 1 型及び 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（EFC15081 試験）において、本剤と先行バイオ医薬品（ノボラピッド注）を同様の用法及び用量で投与した結果、本剤の有効性及び安全性は先行バイオ医薬品と同程度であった。

以上より、本剤の推奨用法・用量を、上述の(1)に示す通りとした。

Ⅴ．治療に関する項目

４．用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

＜ソロスター、カート及び 100 単位/mL 共通＞

7.1 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。

7.2 適用にあたっては本剤の作用時間、1 mL 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。

7.3 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。

＜100単位/mL＞

7.4 静脈内注射又は持続静脈内注入は、医師等の管理下で行うこと。

（解説）

ソロスター製剤及びカート製剤は、先行バイオ医薬品であるノボラピッド注を参考に設定した。

バイアル製剤は、本剤の情報に基づき、ノボラピッド注を参考に設定した。

５．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

本剤の有効性及び安全性については、臨床データパッケージに示した評価資料2試験及び参考資料1試験の計3試験に基づき、既承認の先行バイオ医薬品（以下、標準製剤）と比較して評価した。評価資料は日本人健康成人被験者を対象とした国内第Ⅰ相試験（PDY15287試験）及び日本人を含む1型及び2型糖尿病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（EFC15081試験）とし、外国人1型糖尿病患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（PDY12695試験）を参考資料として用いた。

試験番号 実施地域	試験の Phase 試験デザイン	対象患者：割付例数 投与例数	概要（試験目的）
評価資料			
PDY15287 日本	第Ⅰ相 1:1 無作為化、二重盲検、2 投与順序、2 剤 2 期クロスオーバー	健康成人男性被験者：40 例 （本剤：39／標準製剤：40） 各投与期 0.3 単位/kg 単回	本剤を単回皮下投与したときの PK 及び PD（薬理活性）[a] の標準製剤 Jp との比較、並びに安全性及び忍容性の評価
EFC15081 [注1)] 日本及び海外 6 ヵ国	第Ⅲ相 1:1 無作為化、実薬対照、非盲検、2 群並行群間比較（非劣性）	1 型（497）及び 2 型（100）糖尿病患者[注2)]：597（日本人 65） 本剤：301（日本人 33） 標準製剤：296（日本人 32）	主要投与期間：本剤を 26 週間皮下投与したときの有効性、安全性及び免疫原性の標準製剤 EU/US [注3)]との比較評価 全投与期間：本剤を 52 週間投与した時の有効性、安全性、及び免疫原性の評価
参考資料			
PDY12695 ドイツ	第Ⅰ相 1:1:1 無作為化、二重盲検、6 投与順序、3 剤3期クロスオーバー	1 型糖尿病患者：30 例 本剤群：29／標準製剤：30 各投与期 0.3 単位/kg 単回	本剤を単回皮下投与したときの PK（曝露量）及び PD[a] の標準製剤 EU 及び US との比較、並びに安全性及び忍容性の評価

標準製剤 Jp：国内上市品、標準製剤 US：米国上市品、標準製剤 EU：欧州上市品

注 1）主要投与 6 ヵ月+6 ヵ月の継続投与=12 ヵ月の全投与期間

注 2）2 型は米国のみ

注 3）日本を含む米国以外の地域では標準製剤 EU を用いた。

a：正常血糖クランプ法による血糖降下作用

Ⅴ. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

①日本人健康成人における国内第Ⅰ相試験（PDY15287 試験）[1)]

健康成人男子 40 例を対象とした二重盲検、2 期 2 剤クロスオーバー試験において、本剤及び標準製剤（いずれも 0.3 単位/kg）を単回皮下投与[注)]した。

休薬期間中（第 2 期前）に発現した有害事象により治験を中止した 1 例を除く本剤投与 39 例及び標準製剤投与 40 例いずれの投与時においても、低血糖事象や投与に起因する有害事象、死亡は報告されなかった。臨床検査値及び ECG パラメータの変動に差は認められなかった。

②外国人 1 型糖尿病患者における海外第Ⅰ相試験（PDY12695 試験）[2)]

外国人 1 型糖尿病患者 30 例を対象とした二重盲検、3 剤 3 期クロスオーバー試験にて、本剤、標準製剤 US 及び EU（いずれも 0.3 単位/kg）を単回皮下投与[注)]した。

第 2 期投与後に治験薬の逆流により試験を中止した 1 例を除く本剤投与 29 例中 3 例（鼻咽頭炎、頭痛、嘔吐、注射部位紅斑）、標準製剤 EU 投与後の 30 例中 4 例（鼻咽頭炎、浮動性めまい、頭痛、嘔吐、悪心、関節脱臼）、及び標準製剤 US 投与後の 30 例中 1 例（嘔吐）で有害事象が報告され、このうち治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（副作用）は本剤投与時の軽度の注射部位反応（注射部位紅斑 1 件）であった。標準製剤 EU 投与 1 日後に重篤有害事象（関節脱臼）が報告されたが、治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。死亡、投与中止に至る有害事象、低血糖事象は報告されなかった。臨床検査値及び ECG パラメータの変動に差は認められなかった。

2) 薬力学

①日本人健康成人における国内第Ⅰ相試験（PDY15287 試験）[1)]

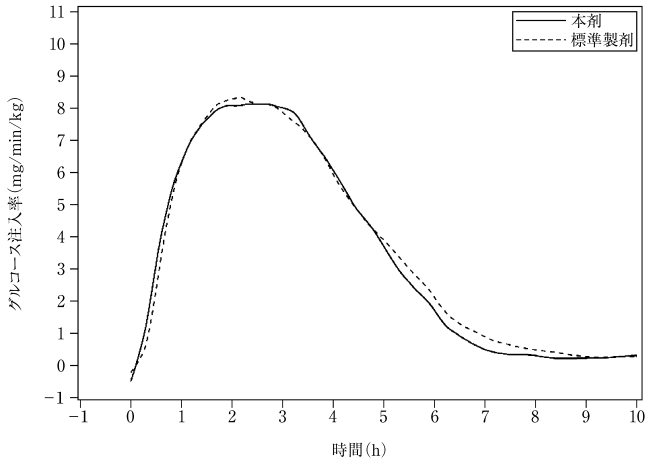
健康成人男子 40 例に本剤及び標準製剤 Jp（いずれも 0.3 単位/kg）を単回皮下投与したときの血糖降下作用を正常血糖クランプ法により評価した。

最大グルコース注入率（GIR_{max}）及び投与後 0～10 時間のグルコース注入率の $AUC_{0\text{-}10hr}$（$GIR\text{-}AUC_{0\text{-}10h}$）について、製剤間の幾何平均比の 95%信頼区間[95% CI]は事前に規定した同等性の許容域[0.80～1.25]の範囲内であり、本剤と標準製剤との同等性が示された。

各製剤の $GIR\text{-}AUC_{0\text{-}10h}$ 及び GIR_{max} 及び製剤間の幾何平均比（点推定値及び 95%CI）

薬力学パラメータ	幾何平均（CV%）		幾何平均比	[95% CI]
	本剤 （n=36）	標準製剤 Jp （n=38）		
$GIR\text{-}AUC_{0\text{-}10h}$ （mg/kg）	2054.12 （22.181）	2098.06 （23.527）	1.00	[0.93 - 1.06]
GIR_{max} （mg/kg/min）	8.70 （20.878）	8.72 （21.046）	1.01	[0.95 - 1.08]

Ⅴ．治療に関する項目



健康成人に本剤又は標準製剤を単回皮下投与したときの GIR の推移（平均値）

②外国人1型糖尿病患者における海外第 I 相試験（PDY12695試験）[2)]

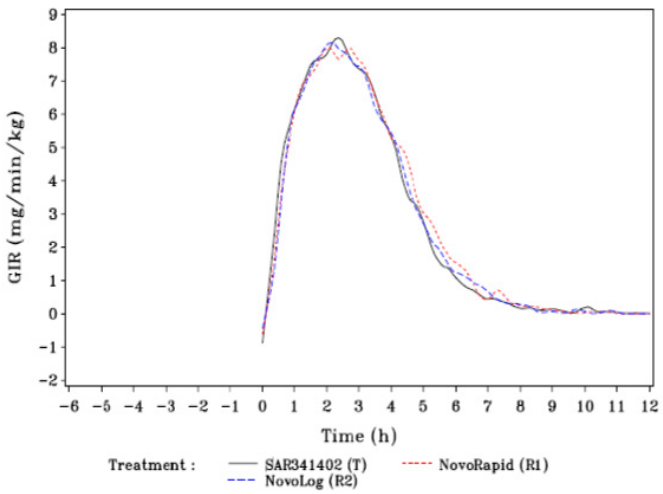
外国人 1 型糖尿病患者 30 例に本剤、標準製剤 US 及び EU（いずれも 0.3 単位/kg）を単回皮下投与したときの血糖降下作用を正常血糖クランプ法により評価した。

GIR_{max} 及び投与後 0～12 時間の $GIR\text{-}AUC_{0\text{-}12h}$ について、製剤間の幾何平均比の 95% CI は事前に規定した同等性の許容域[0.80～1.25]の範囲内であり、製剤間の同等性が確認された。

各製剤の $GIR\text{-}AUC_{0\text{-}12h}$ 及び GIR_{max} 及び製剤間の幾何平均比（点推定値と 95% CI）

薬力学パラメータ	製剤			製剤間幾何平均比[95% CI]	
	本剤	標準製剤 US	標準製剤 EU	本剤対 US	本剤対 EU
$GIR\text{-}AUC_{0\text{-}12h}$ (mg/kg)	1846.93 (27.358)	1871.14 (17.483)	1927.23 (20.500)	0.99 [0.90 to 1.08]	0.96 [0.88 to 1.05)
GIR_{max}[a)] (mg/kg/min)	9.34 (2.01)	9.00 (1.67)	9.23 (1.98)	1.03 [0.95 to 1.12]	1.02 [0.94 to 1.10]

US：標準製剤 US（米国上市品）、EU：標準製剤 EU（欧州上市品）
a：平均値（標準偏差）



糖尿病患者に本剤又は標準製剤を単回皮下投与したときの GIR の推移（平均値）

注）本剤の承認されている用法及び用量
＜ソロスター＞
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。
＜カート＞
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。
＜100単位/mL＞
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又は持続静脈内注入を行う。

(3) 用量反応探索試験

該当しない

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

1型又は2型糖尿病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（EFC15081試験）[3)4)12)]

目的：
主要目的： 成人1型又は2型糖尿病患者を対象に、本剤皮下投与の有効性の標準製剤との比較検討（非劣性）
副次目的： 成人1型又は2型糖尿病患者を対象に、本剤皮下投与後の安全性及び免疫原性の標準製剤との比較検討

試験デザイン： 多施設、国際共同、非盲検、無作為化、実薬対照、2群、並行群間比較

対象： 1型または2型糖尿病患者597例

主な選択基準： 以下の基準を満たす1型糖尿病又は2型（米国のみ）糖尿病患者
・スクリーニング来院の12ヵ月以上前に1型糖尿病又は2型糖尿病と診断された患者
・スクリーニング時のHbA1cが7%以上10%以下の患者
・頻回注射法によりスクリーニング来院前6ヵ月間に標準製剤又はインスリン　リスプロ（100単位/mL）を投与していた患者
・頻回注射法によりスクリーニング来院前6ヵ月間にインスリン　グラルギン（100単位/mL）の投与又はスクリーニング来院前12ヵ月間にインスリン　デテミルを併用していた患者

主な除外基準：
・試験期間中に治療が必要となる可能性のある不安定な増殖性糖尿病網膜症の患者
・その他の急速進行性糖尿病網膜症、又は黄斑浮腫を有する患者
・スクリーニング来院前3ヵ月以内に重症低血糖又は糖尿病ケトアシドーシスによる入院の既往がある患者
等

試験方法：
試験の適格性を満たした患者を、スクリーニング時のHbA1c、標準製剤使用歴、地域及び糖尿病の分類により層別化し、本剤又は標準製剤投与群に無作為に1：1に割り付けた。
治験薬及び投与方法：
本剤（皮下注射用100単位/mL：ソロスター）あるいは標準製剤[注)]（皮下注射用100単位/mL：プレフィルドインスリンペン）の開始用量は、本治験参加前に使用していたインスリン リスプロ又は標準製剤の投与量と同単位で切り替えることとし、頻回注射法により、食直前に皮下注射により自己投与した。必要な場合、かつ各国の標準製剤添付文書で許容される場合には、一時的に食直後に投与することができることとした。
投与量は、低血糖を伴うことなく食後2時間目標血糖値（SMPG）が180 mg/dL（10.0 mmol/L）未満、食前の空腹時SMPG値が80～130 mg/dL（4.4～7.2 mmol/L）になるように用量調整することとした。

注）米国ではUS上市品、その他の国ではEU上市品を使用した。

Ⅴ．治療に関する項目

併用薬及び投与方法：
試験期間中には、必須の基礎インスリンとして、インスリン　グラルギン 100 単位/mL（プレフィルドディスポーザブルペン）を使用した。開始用量は、ベースライン来院直前のインスリン　グラルギン又はインスリンデテミルの投与量と同単位とすることとし、1 日 1 回皮下投与した。
注射部位反応が発現した場合に、治験薬又は治験薬以外の血糖降下薬のいずれによるものであるかを特定できるよう、治験薬とは異なる部位に注射することとした。

試験期間：
最長 54 週間（スクリーニング 2 週間+投与 52 週間［26 週間の主要投与期間+26 週間の継続投与期間］+安全性追跡調査 1 日）とした。

評価項目
＜有効性＞
主要評価項目：
・ベースラインから投与後 26 週時までの HbA1c の変化量

主な副次評価項目：
・投与後 26 週時の HbA1c が 7%未満であった患者の割合（HbA1c <7%達成率）
・ベースラインから投与後 26 週時までの FPG の変化量
・ベースラインから投与後 26 週時までの 24 時間平均血糖値（7 点 SMPG の平均値）の変化量
・ベースラインから投与後 26 週時までの食前後血糖値の差（7 点 SMPG に基づく朝食、昼食、及び夕食における食後 2 時間値と食前値との差）の変化量
・7 点 SMPG プロファイルのベースラインから投与後 26 週時までの時点ごとの経時変化

全投与期間（52 週間）の評価項目：
・ベースライン（主要投与期間のベースライン）から投与後 52 週（12 ヵ月）時までの HbA1c の変化量
・投与後 52 週時の HbA1c <7%達成率
・ベースラインから投与後 52 週時までの FPG の変化量
・ベースラインから投与後 52 週時までの 24 時間平均血糖値の変化量
・ベースラインから投与後 52 週時までの食前後血糖値の差の変化量
・7 点 SMPG プロファイルのベースラインから投与後 52 週時までの時点ごとの経時変化

＜安全性＞
低血糖、有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、免疫原性（AIA）　等

統計解析：
＜有効性＞
解析対象集団：治験実施計画書及び手順の遵守にかかわらず、無作為化割付された全ての患者（ITT 集団）
主要評価項目は、多重補完法により欠測値を補完し、投与群、標準製剤の使用歴、地域及び糖尿病の分類を固定効果とし、HbA1c のベースライン値を共変量として共分散分析（ANCOVA）モデルで解析した。
標準製剤に対する本剤の非劣性は、HbA1c の変化量の非劣性限界値を 0.3%、有意水準を $\alpha = 0.025$（片側）として解析した。ITT 集団で、本剤と標準製剤との差の両側 95%信頼区間の上限が 0.3%を下回った場合には、標準製剤に対する本剤の非劣性が示されることとした。標準製剤に対する本剤の非劣性が示された場合、ステップダウン検定手順を用いて本剤に対する標準製剤の非劣性を段階的に評価し、ITT 集団における両群の群間差の両側 95%CI の下限が-0.3%を上回った場合、本剤に対する標準製剤の非劣性が示されることとした。
副次評価項目は、ベースラインからの変化量（投与後 26 週時までの FPG、7 点 SMPG に基づく投与後 26 週時までの 24 時間平均血糖値及び食前後血糖値の差）については、主要評価項目と同様に多重補完法を用いて ANCOVA モデルで解析した。投与後 26 週時の HbA1c <7%達成率は、投与群及び割付け時の層別因子を固定効果としたロジスティック回帰モデルを用いて解析した。
全投与期間（52 週間）の全ての解析は記述的に行い、正式な統計検定は行わなかった。
主要評価期間と同様、投与後 52 週時までベースラインからの変化量は、ANCOVA モデルで、HbA1c <7%達成率はロジスティック回帰モデルを用いて解析した。

＜安全性＞
安全性の評価項目は、無作為化割付され、投与量にかかわらず治験薬を 1 回以上投与された全ての患者を対象とし（安全性解析対象集団）、記述的に行った。
AIA の解析は、投与期間中に AIA 解析に使用可能な検体が 1 つ以上ある安全性解析対象集団の全ての患者（AIA 解析対象集団）を用いて記述的に行った。

Ⅴ. 治療に関する項目

試験成績：

＜対象集団＞

適格性の基準を満たした糖尿病患者 597 例（日本人 65 例）を、本剤群 301 例（日本人 33 例）、標準製剤群 296 例（日本人 32 例）に無作為化割付し、全ての患者が ITT 集団の対象（1 型糖尿病 497 例、2 型糖尿病 100 例：米国のみ）となった。553 例（本剤群 279 例、標準製剤群 274 例）が 26 週間の主要投与期間を完了し、投与中止例は両群で同程度（本剤群 7.3%［22/301 例］、標準製剤群 7.4%［22/296 例］）であった。主な中止理由は「その他」（本剤群 13 例、標準製剤群 16 例）で、多くは患者の意志による中止であった。その他に「有害事象」（本剤群 5 例、標準製剤群 3 例）、「効果不十分」（標準製剤群 3 例）、「治験実施計画書不遵守」（本剤群 3 例）、「低血糖」（本剤群 1 例）であった。このうち日本人患者は本剤投与群の「治験実施計画書不遵守」及び「低血糖」による各 1 例であった。

全投与期間（52 週間）を完了したのは 527 例（88.3%）で、投与中止例は両群で同程度（本剤群 12.3%［37/301 例］、標準製剤群 11.1%［33/296 例］）であった。

人口統計学的特性及びベースライン特性に投与群間で不均衡は認められなかった。

ベースラインの体重当たりの 1 日の基礎インスリン及び追加インスリン投与量（単位/kg）は、本剤群と標準製剤群で同程度であった。主要投与期間において、インスリン投与量の変動はわずかで、両製剤群で明らかな違いは認められなかった。

＜有効性の結果＞

主要評価項目：

ベースラインから投与後 26 週時までの HbA1c の変化量（調整平均）における群間差（本剤群 - 標準製剤群）は、-0.07%（95% CI：-0.194, 0.046%）で、群間差の両側 95% CI の上限が事前に規定した非劣性限界値（0.3%）を下回ったことから、本剤は標準製剤に対して非劣性であることが示された。また、群間差の両側 95% CI の下限が-0.3%を上回っていたことから、本剤に対する標準製剤の非劣性も示された。

日本人集団においても、HbA1c の変化量（調整平均）の群間差の点推定値は-0.12%で、非劣性限界値の 0.3%を下回っており、全体集団との一貫性が認められた。

ベースラインから投与後 26 週時までの HbA1c の変化量（ITT 集団-GCP 違反例除外）：調整平均±標準誤差

HbA1c	全体集団（n=593）		日本人集団（n=65）	
	本剤群（299）	標準製剤群（294）	本剤群（33）	標準製剤群（32）
ベースラインからの変化量［95% CI］	-0.37±0.043 [-0.455 to -0.285]	-0.30±0.043 [-0.380 to -0.212]	-0.47±0.118 [-0.705 to -0.240]	-0.35±0.116 [-0.582 to -0.126]
変化量の群間差の点推定［95%CI］	-0.07±0.061 [-0.194 to 0.046]		-0.12±0.166 [-0.443 to 0.207]	

副次評価項目：

主要投与期間（26 週）：

各副次評価項目の解析結果において、全体集団及び日本人集団とも、いずれの評価項目でも本剤群と標準製剤群との間に臨床的に意味のある違いは認められなかった。

ベースラインから投与後 26 週時までの各副次評価項目の変化量（ITT 集団-GCP 違反例除外）：調整平均±標準誤差

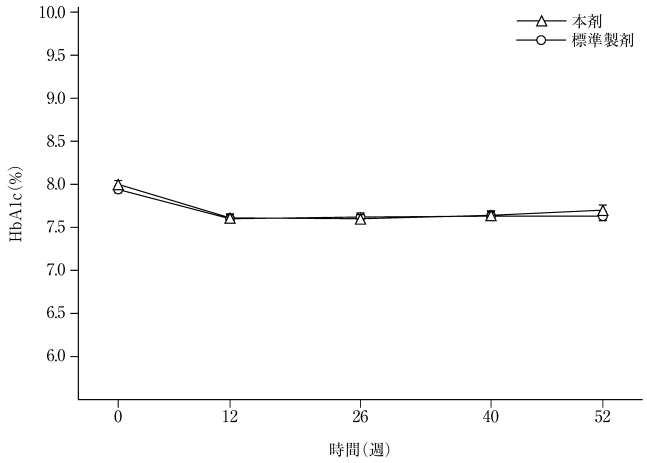
評価項目		全体集団（n=593）		日本人集団（n=65）	
		本剤群（299）	標準製剤群（294）	本剤群（33）	標準製剤群（32）
HbA1c <7%達成率（n）		16.7%（50）	14.6%（43）	15.2%（5）	21.9%（7）
FPG の変化量(mg/dL) [95%CI]		-8.65±4.265 [-17.010 to -0.293]	-5.39±4.321 [-13.860 to 3.079]	-20.28±12.922 [-45.611 to 5.043]	-8.93±12.533 [-33.497 to 15.632]
24 時間平均血糖値(mg/dL) [95%CI]		-6.16±2.147 [-10.367 to -1.953]	-9.68±2.165 [-13.924 to -5.436]	-10.94±6.244 [-23.175 to 1.300]	-13.19±6.237 [（-25.411 to -0.964）]
食前後血糖値の差 (mg/dL) [95%CI]	朝食	8.47±4.202 [0.231 to 16.703]	11.03±4.218 [2.763 to 19.299]	-14.75±11.923 [-38.122 to 8.617]	15.82±12.151 [-7.993 to 39.639]
	昼食	3.53±4.138 [-4.577 to 11.644]	1.80±4.092 [-6.215 to 9.824]	23.58±11.987 [0.089 to 47.076]	13.57±12.040 [-10.027 to 37.169]
	夕食	6.55±4.395 [-2.061 to 15.166]	11.48±4.378 [2.900 to 20.063]	-30.99±12.827 [-56.133 to -5.852]	-18.33±12.722 [-43.264 to 6.607]

7 点 SMPG プロファイルは、両投与群の全ての時点において、投与後 26 週時の血糖値がベースラインに比べて改善しており、投与群間で類似していた。

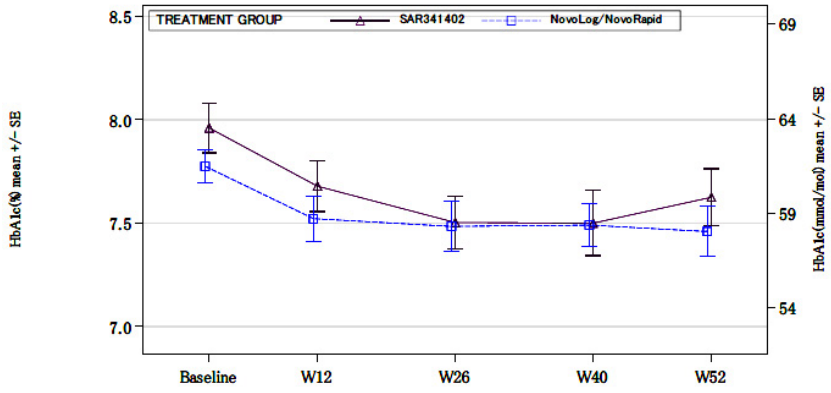
Ⅴ．治療に関する項目

全投与期間（52 週）：
全投与期間におけるベースラインから投与後 52 週時までの HbA1c の変化量（調整平均±標準誤差）は、本剤群（-0.24±0.054%）と標準製剤群（-0.27±0.056%）で同程度であった（群間差の調整平均：0.04%、95%CI：-0.118，0.189%）。同様に 日本人集団でも HbA1c の変化量は両群で同程度であった（本剤群：-0.32±0.137%、標準製剤群：-0.36±0.136%）。
ベースラインからの HbA1c の変化量は全体集団及び日本人集団とも 26 週時と投与後 52 週時で同様の結果が得られ、HbA1c の経時推移及びインスリン投与量の経時推移から、本剤の耐薬性（経時的な効果の減弱）を示唆する結果は認められなかった（図）。

＜全体集団＞



＜日本人集団＞



HbA1c の全投与期間における経時推移（平均値±標準誤差）

＜安全性の結果＞
低血糖
安全性解析対象集団 597 例（日本人 65 例）において、低血糖の発現割合は本剤群と標準製剤群で同程度であった。
主要投与期間の投与 26 週までに低血糖の発現頻度は本剤群 96.7%（291/301 例）、標準製剤群 96.3%（285/296 例）で、曝露人年当たりの発現件数は両群に意味のある差は認められなかった（本剤群 72.96 件、標準製剤群 69.31 件）。重症低血糖の発現割合は本剤群で 4.0%（12/301 例）、標準製剤群で 3.4%（10/296 例）、曝露人年当たりの発現件数は同程度（本剤群 0.14 件、標準製剤群 0.10 件）であった。日本人集団では本剤群及び標準製剤群とも全例で 1 件以上の低血糖が認められ、曝露人年当たりの低血糖の発現件数についても、両投与群でおおむね同程度（本剤群 63.68 件、標準製剤群 49.40 件）であった。
全投与期間（52 週）では両群で 98%の患者（本剤群 295/301 例、標準製剤群 290/296 例）に低血糖が認められ、曝露人年当たりの発現件数に意味のある差は認められなかった（本剤群 66.00 件、標準製剤群 64.46 件）。重症低血糖の発現割合は、本剤群で 6.0%（18/301 例）、標準製剤群で 4.7%（14/296 例）であった。日本人集団でも曝露人年当たりの発現件数は両投与群で同程度（本剤群 59.64 件、標準製剤群 47.33 件）で、重症低血糖の発現割合は本剤群で 6.1%（2/33 例）、標準製剤群ではみられなかった。

Ⅴ．治療に関する項目

有害事象

安全性解析対象集団における有害事象、副作用、重篤有害事象、死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現状況について、下表に示した。主要投与期間及び全投与期間において、本剤群と標準製剤群の発現割合は同程度であった。日本人集団では、死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

有害事象発現状況：発現例数（発現割合%）

安全性解析対象例	全体集団（n=597）		日本人集団（n=65）	
	本剤群（301）	標準製剤群（296）	本剤群（33）	標準製剤群（32）
有害事象	156（51.8） 184（61.1）	146（49.3） 168（56.8）	24（72.7） 28（84.8）	21（65.6） 23（71.9）
副作用	12（4.0） 15（5.0）	7（2.4） 9（3.1）	1（3.0） 2（6.1）	2（6.3） 2（6.3）
重篤有害事象（SAE）	25（8.3） 36（12.0）	18（6.1） 29（9.8）	2（6.1） 3（9.1）	1（3.1） 1（3.1）
死亡に至った有害事象	0 1（0.3）	2（0.7） 3（1.0）	0	0
投与中止に至った有害事象	5（1.7） 6（2.0）	3（1.0） 4（1.4）	0	0

上段：主要投与期間（26 週）、下段：全投与期間（52 週）

主要投与期間（26 週）において報告された本剤群 301 例の主な副作用は、低血糖性意識消失 5 例（1.7%）、偶発的過量投与剤 4 例（1.3%）及び医療機器使用法過誤 3 例（1.0%）であった。標準製剤群 296 例では注射部位内出血 3 例（1.0%）及び偶発的過量投与 2 例（0.7%）であった。日本人集団 65 例では、本剤群の低血糖性意識消失 1 例、標準製剤群の上腹部痛及び注射部位内出血 各 1 例が報告された。
全投与期間の 52 週までに報告された主な副作用も同様で、本剤では低血糖性意識消失 7 例（2.3%）、偶発的過量投与 6 例（2.0%）及び医療機器使用法過誤 4 例（1.3%）であった。標準製剤では偶発的過量投与及び注射部位内出血が各 3 例（1.0%）報告された。日本人集団においては、本剤群では低血糖性昏睡、低血糖性意識消失、低血糖性痙攣、医療機器使用法過誤及び偶発的過量投与各 1 例で、標準製剤群では上腹部痛及び注射部位内出血各 1 例であった。

主要投与期間に最も多く報告された重篤な有害事象（SAE）は両群とも低血糖性意識消失（本剤群 6 例 9 件［2.0%］、標準製剤群 3 例 4 件［1.0%］）で、その他に本剤群では低血糖及び偶発的過量投与各 3 例、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性足病変、肩回旋筋腱板症候群及び医療機器使用法過誤が各 2 例、細菌性気管支炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、帯状疱疹、急性腎盂腎炎、手根管症候群、失神、一過性脳虚血発作、急性心筋梗塞、無気肺、胃潰瘍、小腸出血、椎間板突出、胸痛及び尺骨骨折が各 1 例であった。標準製剤群では、蜂巣炎、低血糖性痙攣及び偶発的過量投与 各 2 例、糖尿病性足感染、慢性骨髄炎、肺炎、創傷感染、大腸腺腫、肝癌、膵癌、前リンパ性白血病、低血糖、低血糖昏睡、意識消失、多発ニューロパチー、狭心症、心筋梗塞、出血性消化性潰瘍、毛細血管間糸球体硬化症、突然死、交通事故及び処置による疼痛が各 1 例であった。このうち本剤群の低血糖性意識消失 5 例、偶発的過量投与 3 例、低血糖及び医療機器使用法過誤 各 2 例、標準製剤群群の低血糖性意識消失及び偶発的過量投与の各 1 例は治験薬との因果関係が否定されず、重篤な副作用と判定された。日本人集団では、本剤群で急性腎盂腎炎及び低血糖性意識消失 各 1 例、標準製剤群では大腸腺腫 1 例の SAE が報告され、このうち本剤群の低血糖性意識消失 1 例は重篤な副作用と判定された。
全投与期間で最も多く報告された SAE は低血糖性意識消失（本剤群 10 例 13 件［3.3%］、標準製剤群 4 例 5 件［1.4%］）で、その他に本剤群では糖尿病性ケトアシドーシス及び偶発的過量投与 各 4 例、低血糖及び低血糖性痙攣 各 3 例、糖尿病性足病変、肩回旋筋腱板症候及び医療機器使用法過誤 各 2 例、気管支炎、帯状疱疹、細菌性気管支炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、急性腎盂腎炎、皮膚有棘細胞癌、手根管症候群、てんかん、低血糖昏睡、失神、一過性脳虚血発作、急性心筋梗塞、無気肺、誤嚥性肺炎、肺臓炎、胃潰瘍、虚血性大腸炎、小腸出血、胆道ジスキネジア、椎間板突出、腎結石症、尿細管間質性腎炎、胸痛及び尺骨骨折 各 1 例であった。標準製剤群では蜂巣炎、敗血症、低血糖、低血糖性痙攣及び偶発的過量投与 各 2 例、糖尿病性足感染、眼内炎、慢性骨髄炎、肺炎、創傷感染、大腸腺腫、遠隔転移を伴う膵癌、前リンパ性白血病、抗利尿ホルモン不適合分泌、糖尿病性ケトアシドーシス、低血糖昏睡、一過性脳虚血発作、高血糖性意識消失、意識消失、多発ニューロパチー、狭心症、心停止、うっ血性心不全、慢性左室不全、心筋梗塞、深部静脈血栓症、急性呼吸不全、胸水、自然気胸、肺塞栓症、出血性消化性潰瘍、毛細血管間糸球体硬化症、無力症、突然死、交通事故、処置による疼痛及び血管偽動脈瘤 各 1 例であった。このうち重篤な副作用と判定されたのは、本剤群では低血糖性意識消失 7 例、偶発的過量投与 4 例、低血糖、低血糖性痙攣及び医療機器使用法過誤 各 2 例、低血糖昏睡 1 例で、標準製剤群では低血糖、低血糖性意識消失、及び偶発的過量投与 各 1 例であった。日本人集団では、本剤群では急性腎盂腎炎、低血糖性意識消失、低血糖性痙攣、低血糖性昏睡、誤嚥性肺炎、及び肺臓炎 各 1 例が、標準製剤群では大腸腺腫 1 例の SAE が報告され、このうち本剤群の低血糖性意識消失、低血糖性痙攣及び低血糖性昏睡は重篤な副作用と判定された。

Ⅴ. 治療に関する項目

試験全体で計 6 例の死亡（本剤群 1 例、標準製剤群 5 例）が報告され、1 例は 26 週間の主要投与期間中（標準製剤）、2 例は主要投与期間終了後 52 週時までの継続投与期間中（本剤及び標準製剤各 1 例）、3 例は投与期間終了後（標準製剤）であった。いずれも治験薬又は併用した治験薬以外の血糖降下薬との因果関係は否定された。

継続投与期間中に死亡した本剤群 1 例は糖尿病治療を遵守しておらず、糖尿病性ケトアシドーシスに起因する死亡と報告された。標準製剤群で主要投与期間中に死亡した 1 例は多臓器不全による突然死として、継続投与期間中の 1 例は敗血症に起因する心停止として報告された。標準製剤群で治験薬投与終了後に死亡した 3 例のうち 1 例は血液量減少性ショックによる死亡例で、本患者は出血性消化性潰瘍及び治験薬の投与中止に至った心筋梗塞の有害事象のため入院中で、死亡時点で有害事象は回復していなかった。その他の 1 例は敗血症により、1 例は主要投与期間中に有害事象（前リンパ性白血病）により死亡した。

主要投与期間に過敏症により投与を中止したのは本剤群 2 例（アレルギー性皮膚炎及び蕁麻疹）及び標準製剤群 1 例（蕁麻疹）であった。その他に投与中止に至った有害事象として、本剤群では好中球減少症、頭痛及び腎臓痛 各 1 例が、標準製剤群では前リンパ性白血病及び心筋梗塞 各 1 例が報告された。この他に、全投与期間までに本剤群の 1 例が妊娠により、標準製剤群の 1 例が無力症により投与中止に至った。
日本人集団では投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

免疫原性（AIA）の結果
ベースライン時点で既に AIA が陽性であった患者の割合は約 35%（本剤群群 35.3%、標準製剤群 36.7%）であった。
AIA 解析対象集団 588 例（本剤群 296 例、標準製剤群 292 例）について、主要投与期間（26 週）及び全投与期間（52 週）とも、AIA 抗体価の中央値、並びに治験薬投与により AIA 産生が増強又は誘発された患者の割合は、本剤群及び標準製剤群でおおむね同程度であった。
治験薬投与により AIA 産生が増強又は誘発された患者の割合は、主要投与期間では本剤群 16.9%（50/296 例）、標準製剤群 20.5%（60/292 例）で、全投与期間では本剤群 25.5%（76/298 例）、標準製剤群 29.1%（85/292 例）であった。
日本人集団（65 例）におけるベースライン時点の AIA 陽性割合は、本剤群（12.5%［4/32 例］）で標準製剤群（37.5%［12/32 例］）に比べて低かったが、治験薬投与により AIA 産生が増強又は誘発された日本人患者の割合は、主要投与期間（本剤群 9.1%［3/33 例］、標準製剤群：9.4%［3/32 例］）及び全投与期間（本剤群 12.1%［4/33 例］、標準製剤群：9.4%［3/32 例］）とも本剤群と標準製剤群でほぼ同様で、両投与群で全体集団に比べて低い傾向が見られた。
有効性（ベースラインからの HbA1c 変化量）又はインスリン投与量及び安全性に対する AIA 産生の影響は示唆されなかった。

2）安全性試験
該当資料なし

(5) 患者・病態別試験
該当資料なし

(6) 治療的使用
1）使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容
該当しない

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
該当しない

(7) その他
該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

インスリン及びインスリンアナログ製剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 作用部位

ヒトインスリン受容体

2) 作用機序[5)6)7)]

インスリン　アスパルト（遺伝子組換え）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、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

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 臨床試験における血糖降下作用[1)]

日本人健康被験者を対象に本剤及び標準製剤（国内で承認されたノボラピッド注）を単回投与した正常血糖クランプ試験において、最大グルコース注入率及びグルコース注入率の $AUC_{0\text{-}10hr}$ について、製剤間の幾何平均比の 95%信頼区間は[0.80～1.25]の範囲内であり、両製剤の血糖降下作用の同等性が示された。

本剤又は標準製剤 0.3 単位/kg を単回投与したときの薬力学的パラメータ

製剤	n	最大グルコース注入率 （mg/kg/min）	投与後0～10時間の GIR-時間曲線下面積 （mg/kg）
本剤	36	8.91±1.86	2106.90±467.32
標準製剤	38	8.93±1.88	2155.77±507.19

平均値±標準偏差

「Ⅴ. 治療に関する項目－5. 臨床成績（2）臨床薬理試験」の項及び「Ⅶ. 薬物動態に関する項目－1. 血中濃度の推移（2）臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照

2) *in vitro* 非臨床薬効薬理試験[8)]

本剤及び標準製剤（EU及びUS上市品）について一連の*in vitro*非臨床薬理試験を実施し、両者の生物学的同等性を評価した。

インスリン受容体サブタイプA（IR-A）及びB（IR-B）に対する結合親和性及び結合キネティクス試験、インスリン様成長因子-1 受容体（IGF-1R）に対する結合キネティクス試験、IR-A、IR-B 及び IGF-1R の自己リン酸化を指標とする受容体活性化レベルに対する生物学的活性、脂肪分解抑制作用、グルコース取込み刺激作用及びグルコース 6-ホスファターゼ（G6PC）遺伝子調節作用に基づく代謝活性の測定、並びに放射性標識チミジンの DNA への取込み刺激作用に基づく細胞増殖促進活性の測定を行った。

以上の比較試験において、本剤は標準製剤と同等の受容体結合親和性及び結合キネティクスを示し、代謝活性及び細胞増殖促進活性も同等であった。

①インスリン受容体サブタイプに対する結合親和性

本剤及び標準製剤について、IR-A あるいは IR-B を過剰発現しているチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞形質膜を用いた競合的放射性リガンド結合アッセイにより、各インスリン受容体に対する結合親和性を測定した。

各製剤の結合親和性（IC_{50} 値）の加重幾何平均値を算出したとき、本剤と各標準製剤間の平均補正 IC_{50} 値の比の信頼区間[90% CI]は、予め設定した許容範囲内[0.80；1.25]で、結合親和性は同等であると判断された。

IR-A に対する結合親和性

各製剤の IR-A への結合阻害効果：IC_{50}（加重幾何平均値）

製剤	IC_{50}(nmol/L)［95% CI］	平均補正 IC_{50}値比［90% CI］	
		対標準製剤 EU	対標準製剤 US
本剤	0.763［0.723；0.806］	0.95［0.89；1.01］	0.96［0.90；1.02］
標準製剤 EU	0.790［0.738；0.846］	－	－
標準製剤 US	0.801［0.747；0.858］	－	－

n=6

IR-B に対する結合親和性

各製剤の IR-B への結合阻害効果：IC_{50}（加重幾何平均値）

製剤	IC_{50}(nmol/L)［95% CI］	平均補正 IC_{50}値比［90% CI］	
		対標準製剤 EU	対標準製剤 US
本剤	0.657［0.621；0.694］	0.97［0.90；1.04］	1.00［0.93；1.07］
標準製剤 EU	0.686［0.638；0.738］	－	－
標準製剤 US	0.667［0.625；0.711］	－	－

n=6

②結合キネティクス試験

本剤及び標準製剤について、固定化 IR-A、IR-B 及び IGF に対するインスリンの結合を表面プラズモン共鳴（SPR）法により、各受容体に対する結合キネティクスを評価した。

各製剤の結合定数（ka1及び ka2）及び解離定数（kd1及び kd2）について加重幾何平均値を算出したとき、平均結合及び解離定数の比の90% CI は予め設定した許容範囲内[0.70 ; 1.43]であったことから、各製剤の結合キネティクスが同等であると判断された。

IR-A に対する結合キネティクス

各製剤の IR-A に対する結合及び解離定数（加重幾何平均値）

製剤		各速度定数［95% CI］	平均補正速度定数比［90% CI］	
			対標準製剤 EU	対標準製剤 US
ka1（1/Ms）	本剤	1.83E+06［1.78E+06 ; 1.89E+06］	1.08［1.05 ; 1.12］	1.05［1.01 ; 1.09］
	標準製剤 EU	1.71E+06［1.65E+06 ; 1.77E+06］	－	－
	標準製剤 US	1.77E+06［1.67E+06 ; 1.88E+06］	－	－
kd1（1/s）	本剤	1.19E-02［1.17E-02 ; 1.20E-02］	1.03［1.01 ; 1.05］	1.05［1.01 ; 1.08］
	標準製剤 EU	1.15E-02［1.12E-02 ; 1.17E-02］	－	－
	標準製剤 US	1.13E-02［1.09E-02 ; 1.18E-02］	－	－
ka2（1/Ms）	本剤	7.19E+05［6.94E+05 ; 7.46E+05］	1.09［1.05 ; 1.13］	1.05［1.01 ; 1.09］
	標準製剤 EU	6.65E+05［6.43E+05 ; 6.87E+05］	－	－
	標準製剤 US	6.92E+05［6.57E+05 ; 7.29E+05］	－	－
kd2（1/s）	本剤	2.74E-01［2.64E-01 ; 2.83E-01］	1.08［1.04 ; 1.12］	1.12［1.08 ; 1.16］
	標準製剤 EU	2.54E-01［2.44E-01 ; 2.65E-01］	－	－
	標準製剤 US	2.44E-01［2.34E-01 ; 2.55E-01］	－	－

n=6

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

IR-B に対する結合キネティクス

各製剤の IR-B に対する結合及び解離定数（加重幾何平均値）

製剤		各速度定数［95% CI］	平均補正速度定数比［90% CI］	
			対標準製剤 EU	対標準製剤 US
ka1（1/Ms）	本剤	1.50E+06［1.46E+06；1.54E+06］	1.06［1.03；1.09］	1.00［0.97；1.02］
	標準製剤 EU	1.42E+06［1.37E+06；1.48E+06］	－	－
	標準製剤 US	1.52E+06［1.46E+06；1.57E+06］	－	－
kd1（1/s）	本剤	8.60E-03［8.47E-03；8.73E-03］	1.04［1.02；1.06］	1.03［1.01；1.05］
	標準製剤 EU	8.26E-03［8.09E-03；8.44E-03］	－	－
	標準製剤 US	8.41E-03［8.29E-03；8.53E-03］	－	－
ka2（1/Ms）	本剤	5.72E+05［5.39E+05；6.07E+05］	1.04［0.99；1.09］	1.05［0.99；1.11］
	標準製剤 EU	5.50E+05［5.25E+05；5.77E+05］	－	－
	標準製剤 US	5.54E+05［5.22E+05；5.88E+05］	－	－
kd2（1/s）	本剤	1.32E-01［1.29E-01；1.36E-01］	1.05［1.00；1.09］	1.05［1.02；1.08］
	標準製剤 EU	1.27E-01［1.20E-01；1.35E-01］	－	－
	標準製剤 US	1.26E-01［1.22E-01；1.30E-01］	－	－

n=6

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

IGF-1R に対する結合キネティクス

各製剤の IGF-1R に対する結合及び解離定数（加重幾何平均値）

製剤		各速度定数［95% CI］	平均補正速度定数比［90% CI］	
			対標準製剤 EU	対標準製剤 US
ka1（1/Ms）	本剤	2.19E+05［2.08E+05；2.30E+05］	0.95［0.90；1.01］	1.01［0.93；1.09］
	標準製剤 EU	2.29E+05［2.16E+05；2.41E+05］	－	－
	標準製剤 US	2.18E+05［2.00E+05；2.38E+05］	－	－
kd1（1/s）	本剤	4.08E-02［4.02E-02；4.14E-02］	0.99［0.98；1.01］	1.03［1.02；1.05］
	標準製剤 EU	4.11E-02［4.02E-02；4.20E-02］	－	－
	標準製剤 US	3.94E-02［3.86E-02；4.02E-02］	－	－
ka2（1/Ms）	本剤	1.99E+04［1.89E+04；2.09E+04］	0.96［0.90；1.02］	1.00［0.94；1.05］
	標準製剤 EU	2.07E+04［1.96E+04；2.18E+04］	－	－
	標準製剤 US	2.00E+04［1.89E+04；2.11E+04］	－	－
kd2（1/s）	本剤	3.10E-01［3.04E-01；3.15E-01］	1.01［0.99；1.03］	1.04［1.02；1.06］
	標準製剤 EU	3.06E-01［3.00E-01；3.12E-01］	－	－
	標準製剤 US	2.99E-01［2.95E-01；3.03E-01］	－	－

n=6

③自己リン酸化

本剤及び標準製剤について、IR-A、IR-B 及び IGF を過剰発現している CHO 細胞形質膜を用いた競合的放射性リガンド結合アッセイにより、自己リン酸化を検討した。

各製剤の EC_{50} 加重幾何平均値を算出したとき、本剤と標準製剤間の平均補正 EC_{50} 値の比及びこれらの比の 90% CI は、予め設定した許容範囲内[0.80；1.25]あったことから、本剤と標準製剤の自己リン酸化刺激作用は同等であると判断された。

IR-A の自己リン酸化

各製剤の IR-A の自己リン酸化効果：EC_{50}（加重幾何平均値）

製剤	EC_{50}(nmol/L)［95% CI］	平均補正 EC_{50} 値比［90% CI］	
		対標準製剤 EU	対標準製剤 US
本剤	5.24［4.77；5.74］	0.98［0.89；1.07］	1.10［0.98；1.24］
標準製剤 EU	5.27［4.92；5.65］	－	－
標準製剤 US	4.73［4.26；5.24］	－	－

n=7-8

IR-B の自己リン酸化

各製剤の IR-B の自己リン酸化効果：EC_{50}（加重幾何平均値）

製剤	EC_{50}(nmol/L)［95% CI］	平均補正 EC_{50}値比［90% CI］	
		対標準製剤 EU	対標準製剤 US
本剤	4.56［4.15；5.02］	1.02［0.93；1.12］	1.01［0.92；1.12］
標準製剤 EU	4.52［4.16；4.91］	－	－
標準製剤 US	4.43［4.09；4.79］	－	－

n=7-8

GF-IR の自己リン酸化

各製剤の IGF-IR の自己リン酸化効果：IC_{50}（加重幾何平均値）

製剤	EC_{50}(nmol/L)［95% CI］	平均補正 EC_{50}値比　［90% CI］	
		対標準製剤 EU	対標準製剤 US
本剤	439［414；466］	0.98［0.89；1.07］	0.94［0.88；1.00］
標準製剤 EU	438［394；487］	－	－
標準製剤 US	477［444；514］	－	－

n=7-8

④代謝活性

脂肪分解阻害作用

本剤及び標準製剤について、脂肪分解抑制作用を、*in vitro* で分化させたヒト脂肪細胞からのグリセロール放出量により測定した。

各製剤の IC_{50} 加重幾何平均値を算出したとき、本剤と各標準製剤間の平均補正 IC_{50} 値の比の 90% CI は予め設定した許容範囲内[0.75；1.33]であったことから、本剤と標準製剤の脂肪分解抑制作用は同等であると判断された。

各製剤の脂肪分解抑制作用：IC_{50}（加重幾何平均値）

製剤	IC_{50}(nmol/L)［95% CI］	平均補正 IC_{50} 値比［90% CI］	
		対標準製剤 EU	対標準製剤 US
本剤	37.2［34.4；40.2］	0.99［0.91；1.07］	0.84［0.78；0.91］
標準製剤 EU	37.3［33.8；41.2］	－	－
標準製剤 US	43.6［39.8；47.8］	－	－

n=7

グルコース取込み刺激作用：

本剤及び標準製剤について、グルコース取込み刺激作用を、ラット L6 筋細胞における［^{14}C]-標識グルコースの取込みにより測定した。

各製剤の EC_{50} 加重幾何平均値を算出したとき、本剤と各標準製剤間の平均補正 EC_{50} 値の比の 90% CI は予め設定した許容範囲内[0.80；1.25]であったことから、本剤と標準製剤のグルコース取込み刺激作用は同等であると判断された。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

グルコース取込み刺激作用：EC_{50}（加重幾何平均値）

製剤	EC_{50}(nmol/L)［95% CI］	平均補正 EC_{50} 値比［90% CI］	
		対標準製剤 EU	対標準製剤 US
本剤	7.03［6.70；7.38］	1.06［1.00；1.14］	1.04［0.98；1.11］
標準製剤 EU	6.61［6.19；7.05］	－	－
標準製剤 US	6.73［6.36；7.12］	－	－

n=6

G6PC 遺伝子調節作用：

本剤及び標準製剤について、肝臓における糖新生遺伝子発現抑制作用を、リアルタイム定量的ポリメラーゼ連鎖反応アッセイを用いて測定した。

各製剤について G6PC 発現抑制作用の効力（IC_{50}）の加重幾何平均値を算出したとき、本剤と各標準製剤間の平均補正 IC_{50} 値の比の 90% CI は予め設定した許容範囲内[0.70；1.43]であったことから、本剤と標準製剤の G6PC 遺伝子発現抑制作用は同等であると判断された。

各製剤の 6PC 発現抑制作用：IC_{50}（加重幾何平均値）

製剤	IC_{50}(nmol/L)［95% CI］	平均補正 IC_{50} 値比［90% CI］	
		対標準製剤 EU	対標準製剤 US
本剤	357［308；413］	1.10［0.98；1.23］	1.06［0.93；1.21］
標準製剤 EU	324［292；361］	－	－
標準製剤 US	338［279；409］	－	－

n=6

⑤細胞増殖促進活性

放射性標識チミジンの DNA への取込み刺激作用：

本剤及び標準製剤の細胞増殖促進活性として、[^{14}C]-チミジンの DNA への取込み刺激作用を、ヒト MCF-7 細胞を用いて測定した。

各製剤の EC_{50} 加重幾何平均値を算出したとき、本剤と各標準製剤間の平均補正 EC_{50} 値の比の 90% CI は予め設定した許容範囲内[0.75；1.33]であったことから、本剤と標準製剤の[^{14}C]-チミジンの DNA への取込み刺激作用は同等であると判断された。

各製剤のチミジンの DNA への取込み刺激作用：EC_{50}（加重幾何平均値）

製剤	EC_{50}(nmol/L)［95% CI］	平均補正 EC_{50} 値比［90% CI］	
		対標準製剤 EU	対標準製剤 US
本剤	22.1［20.0；24.5］	0.92［0.85；0.99］	0.92［0.83；1.01］
標準製剤 EU	24.9［22.3；27.8］	－	－
標準製剤 US	24.8［21.5；28.5］	－	－

n=7

(3) 作用発現時間・持続時間

「Ⅶ-１．(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1.単回投与

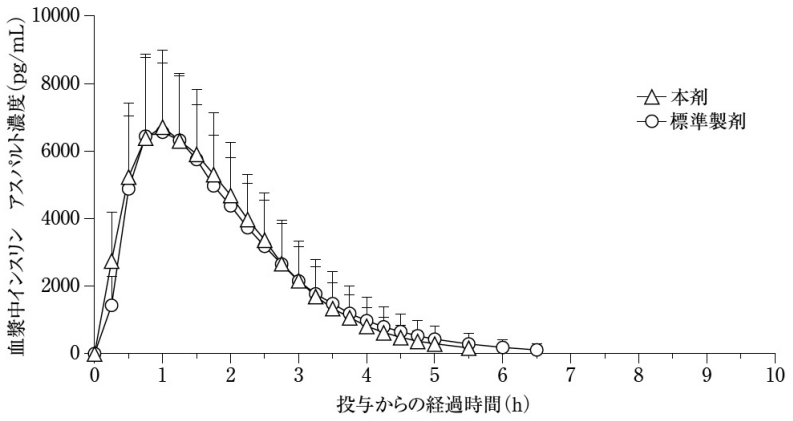
①健康成人における正常血糖クランプ試験（PDY15287 試験）[1)]

日本人健康成人男性 40 例に、本剤及び標準製剤 Jp（国内で承認されたノボラピッド注）をクロスオーバー法にて 0.3 単位/kg を単回皮下投与し、評価対象とした本剤投与 39 例及び標準製剤 Jp 投与 40 例について血漿中インスリン　アスパルト濃度を検討した。主要薬物動態パラメータ（AUC_{last}、C_{max}）について、本剤の標準製剤 Jp に対する幾何平均比の 90% CI は、事前に規定した同等性の範囲内[0.80～1.25]であり、両製剤の同等性が確認された。

本剤又は標準製剤を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ：幾何平均（CV%）

薬物動態パラメータ	製剤		製剤間幾何平均比 点推定[90% CI]
	本剤（n=39）	標準製剤（n=40）	
C_{max}（pg/mL）	6690（32）	6690（31）	1.00[0.94 to 1.05]
t_{max}（h）注）	1.00（0.75-2.25）	1.00（0.75-1.50）	－
AUC_{last}（pg.h/mL）	15300（27）	15100（27）	1.02[1.00 to 1.04]
AUC（pg.h/mL）	15400（26）	15200（27）	1.02[1.00 to 1.03]
$t_{1/2}$（h）	0.633（21）	0.744（34）	－
t_{last}（h）注）	5.50（4.00, 7.00）	6.00（4.50, 10.00）	－

注）中央値（範囲）



本剤又は標準製剤を単回皮下投与したときの血漿中インスリン　アスパルト濃度推移

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

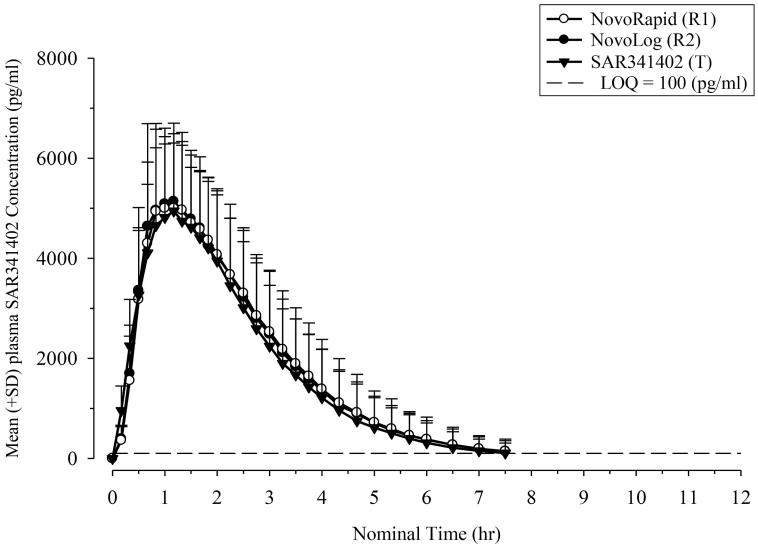
②外国人 1 型糖尿病患者における正常血糖クランプ試験（PDY12695 試験）[2)]

外国人 1 型糖尿病患者 30 例に、本剤及び標準製剤 0.3 単位/kg をクロスオーバー法にて単回皮下投与し、評価対象とした本剤投与 29 例、標準製剤 EU 投与 30 例及び標準製剤 US 投与 29 例について血漿中インスリン　アスパルト濃度を検討した。主要薬物動態パラメータ（AUC_{last}、C_{max}）について、本剤の標準製剤に対する幾何平均比の 90%CI は、事前に規定した同等性の範囲内[0.80～1.25]であり、両製剤の同等性が確認された。

本剤又は標準製剤を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ：幾何平均（CV%）

薬物動態パラメータ	製剤			製剤間幾何平均比[90%CI]	
	本剤	標準製剤 US	標準製剤 EU	本剤対 US	本剤対 EU
C_{max} (pg/mL)	5140 (28.4)	5510 (30.9)	5300 (26.6)	0.93 [0.87 - 1.01]	0.97 [0.90 - 1.05]
t_{max} (h) 注)	1.17 (0.50 - 1.83)	1.00 (0.50 - 2.00)	1.17 (0.67 - 2.00)	－	－
AUC_{last} (pg.h/mL)	13200 (36.8)	14200 (32.0)	14100 (33.5)	0.9 [0.89 - 0.98]	0.93 [0.88 - 0.97]
AUC (pg.h/mL)	13100 (36.3)	14400 (32.0)	14300 (33.4)	0.92 [0.88 - 0.96]	0.92 [0.88 - 0.96]
$t_{1/2}$ (h)	0.897 (126.3)	0.910 (33.9)	0.921 (35.2)	－	－
t_{last} (h) 注)	7.00 (4.00 - 12.00)	7.50 (3.50 - 11.00)	7.00 (4.33 - 12.00)	－	－

注）中央値（範囲）



本剤又は標準製剤を単回皮下投与したときの血漿中インスリン　アスパルト濃度推移

２.連続投与

該当資料なし

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

第Ⅰ相単回投与クロスオーバー試験のPKパラメータ（C_{max}、AUC_{last}、AUC及び$t_{1/2z}$）に対して製剤間の差を、投与順序、時期、製剤を固定効果、投与順序内での被験者を変量効果とした線形混合効果モデルにより解析した。

t_{max}の製剤間の比較はHodges-Lehmann法を基にしたノンパラメトリックなアプローチで解析した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

４．吸収

日本人健康男性 39 名に対して本剤を 0.3 単位/kg で単回皮下投与したとき、血漿中濃度は速やかな吸収を示し、1.0 時間（中央値）で最高血中濃度に到達した[1]。

５．分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

６．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

７．排泄

該当資料なし

８．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

９．透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

１．警告内容とその理由

設定されていない

２．禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 低血糖症状を呈している患者［11.1.1 参照］
2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤は、先行バイオ医薬品であるノボラピッド注のバイオ後発品であり、ノボラピッド注及び既存のインスリン製剤を参考に設定した。

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．２．効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．４．用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

５．重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意
8.1 低血糖に関する注意について、その対処法も含め患者及びその家族に十分徹底させること。［9.1.2、11.1.1 参照］
8.2 低血糖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、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。
＜ソロスター、カート及び 100 単位/mL 共通＞
・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。
＜ソロスター＞
・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。

＜カート＞

・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等を確認するよう患者に十分指導すること。

8.7 同一箇所への繰り返し投与により、注射箇所に皮膚アミロイドーシス又はリポジストロフィーがあらわれることがあるので、定期的に注射箇所を観察するとともに、以下の点を患者に指導すること。

・本剤の注射箇所は、少なくとも前回の注射箇所から 2～3 cm 離すこと。［14.1.2 参照］

・注射箇所の腫瘤や硬結が認められた場合には、当該箇所への投与を避けること。

8.8 皮膚アミロイドーシス又はリポジストロフィーがあらわれた箇所に本剤を投与した場合、本剤の吸収が妨げられ十分な血糖コントロールが得られなくなることがある。血糖コントロールの不良が認められた場合には、注射箇所の腫瘤や硬結の有無を確認し、注射箇所の変更とともに投与量の調整を行うなどの適切な処置を行うこと。血糖コントロールの不良に伴い、過度に増量されたインスリン製剤が正常な箇所に投与されたことにより、低血糖に至った例が報告されている。

＜100 単位/mL＞

8.9 インスリン含有単位（UNITS）と液量の単位（mL）を混同することにより、誤ったインスリン量を投与する可能性がある。本剤を調製又は投与する場合は、「単位」もしくは「UNITS」の目盛が表示されているインスリンバイアル専用の注射器を用いること。

（解説）

本剤は、先行バイオ医薬品であるノボラピッド注のバイオ後発品であり、ノボラピッド注及び既存のインスリン製剤を参考に設定した。

6．特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 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、軽症胃アトニー等の胃腸障害

・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］

（解説）

本剤は、先行バイオ医薬品であるノボラピッド注のバイオ後発品であり、ノボラピッド注及び既存のインスリン製剤を参考に設定した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者

低血糖を起こすおそれがある。［11.1.1 参照］

（解説）

本剤は、先行バイオ医薬品であるノボラピッド注のバイオ後発品であり、ノボラピッド注及び既存のインスリン製剤を参考に設定した。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者

低血糖を起こすおそれがある。［11.1.1 参照］

（解説）

本剤は、先行バイオ医薬品であるノボラピッド注のバイオ後発品であり、ノボラピッド注及び既存のインスリン製剤を参考に設定した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるよう指導すること。妊娠中、周産期等にはインスリンの需要量が変化しやすいため、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。

（解説）

本剤は、先行バイオ医薬品であるノボラピッド注のバイオ後発品であり、ノボラピッド注及び既存のインスリン製剤を参考に設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。インスリンの需要量が変化しやすい。

（解説）

本剤は、先行バイオ医薬品であるノボラピッド注のバイオ後発品であり、ノボラピッド注及び既存のインスリン製剤を参考に設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(7) 小児等

9.7 小児等

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

（解説）

本剤は、先行バイオ医薬品であるノボラピッド注のバイオ後発品であり、ノボラピッド注及び既存のインスリン製剤を参考に設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。生理機能が低下していることが多く、低血糖が発現しやすい。［11.1.1 参照］

（解説）

本剤は、先行バイオ医薬品であるノボラピッド注のバイオ後発品であり、ノボラピッド注及び既存のインスリン製剤を参考に設定した。

7．相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		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。

（解説）

本剤は、先行バイオ医薬品であるノボラピッド注のバイオ後発品であり、ノボラピッド注及び既存のインスリン製剤を参考に設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8．副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖（頻度不明）

脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、視覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害（意識混濁、昏睡）等があらわれることがある。無処置の状態が続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰（中枢神経系の不可逆的障害､死亡等）をとるおそれがある。

長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、β-遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合では、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、ブドウ糖の静脈内投与やグルカゴンの筋肉内投与等、適切な処置を行うこと。

低血糖は臨床的に回復した場合にも、再発することがあるので継続的に観察すること。

［2.1、8.1、8.2、9.1.2、9.1.3、9.2.1、9.3.1、9.8、10.2 参照］

11.1.2 アナフィラキシーショック（頻度不明）

呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹、血管神経性浮腫等の症状が認められた場合は投与を中止すること。

（解説）

本剤は、先行バイオ医薬品であるノボラピッド注のバイオ後発品であり、ノボラピッド注を参考に設定した。

＜承認時＞

日本人患者 65 例を含むⅠ型及びⅡ型糖尿病患者 597 例に本剤あるいは標準製剤を投与した第Ⅲ相国際共同試験では、全投与期間（52 週）における低血糖の発現割合は本剤群（295/301 例）と標準製剤群（290/296 例）で同程度であった。重症低血糖の発現割合は、本剤群で 6.0%（18/301 例）、標準製剤群で 4.7%（14/296 例）で、重症低血糖に伴いよく見られた症状は、昏睡又は意識消失、錯乱、嗜眠状態又はめまいであった。日本人集団で重症低血糖を報告した患者は本剤群の 1 例であった。

なお、第Ⅲ相国際共同試験においてアレルギー反応と判定された事象数の発現は両投与群で同程度であったが、アナフィラキシーショックは報告されていない。

「Ⅴ．治療に関する項目－5．臨床成績（4）検証的試験」の項を参照

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症		アレルギー、発疹、そう痒感	血圧降下、じん麻疹
肝臓		肝機能障害	
消化器		食欲不振、嘔気、腹痛	嘔吐
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、白内障
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）、リポジストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等）、皮膚アミロイドーシス
呼吸器系		呼吸困難	
血液			血小板減少
その他	倦怠感、多汗、めまい、振戦	空腹感、体重増加	発熱、頭痛、浮腫

（解説）

本剤は、先行バイオ医薬品であるノボラピッド注のバイオ後発品であり、ノボラピッド注を参考に設定した。

＜承認時＞

第Ⅲ相国際共同試験において本剤を投与された 301 例で報告された主な副作用は、低血糖性意識消失 7 例、偶発的過量投与 6 例、医療機器使用法過誤 4 例、低血糖 2 例、低血糖性痙攣 2 例であった。日本人集団本剤を投与された 33 例で報告された副作用は、低血糖性昏睡、低血糖性意識消失、低血糖性痙攣、医療機器使用法過誤及び偶発的過量投与各 1 例であった。

「Ⅴ．治療に関する項目－5．臨床成績（4）検証的試験」の項を参照

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 投与時

＜ソロスター＞

(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) 1 本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

＜カート＞

(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。

(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) 1 本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

＜ソロスター及びカート共通＞

14.1.2 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 2～3 cm 離して注射すること。[8.7 参照]

14.1.3 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。

14.1.4 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。

＜100 単位/mL＞

14.1.1 調製時・調製方法

(1) 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 1 mL 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 0.9%塩化ナトリウム溶液、10%ブドウ糖溶液、40 mEq/L 塩化カリウム含有 0.45%塩化ナトリウム及び 5%ブドウ糖溶液それぞれを混合し、0.05 単位/mL から 1.0 単位/mL の範囲の濃度に調製した溶液は、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。

14.1.2 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 2～3 cm 離して注射すること。［8.7 参照］

14.1.3 投与経路

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

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。

（解説）

ソロスター製剤及びカート製剤は、ノボラピッド注及び既存のインスリン製剤を参考に設定した。バイアル製剤は、本剤の情報に基づき、ノボラピッド注及び既存のインスリン製剤を参考に設定した。

バイアル製剤は、輸液バッグと組み合わせて使用することが可能である。本剤を容量 1000 mL の 10%ブドウ糖、容量 1000 mL の 0.9%塩化ナトリウム並びに容量 1000 mL の 5%ブドウ糖・40 mEq 塩化カリウム・0.45%塩化ナトリウムを含む輸液バッグに注入して希釈して輸液バッグとの適合性について検討した結果、成り行き室温で 24 時間の安定性が示された。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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。

15.1.2 ピオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。

（解説）

本剤は、先行バイオ医薬品であるノボラピッド注のバイオ後発品であり、ノボラピッド注及び既存のインスリン製剤を参考に設定した[9]。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1．薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験[10)]

本剤の毒性プロファイルについて先行インスリン　アスパルト製剤と比較するため、7～9 週齢の Sprague Dawley（SD）ラット（雌雄各 10）に、本剤又は標準製剤 EU/US を 5、25 又は 100 U/kg/回の用量で 1 日 2 回（10、50 及び 200 U/kg/日に相当）、1 ヵ月間皮下投与した。対照群（0 U/kg/日）にはプラセボ溶液を投与した。

投与後 1～4 時間以内にインスリン投与で期待される血糖値低下がみられ、本剤 200 U/kg/日群の 1 例及び標準製剤 US 50 U/kg/日群の 1 例で低血糖によると考えられる途中死亡がみられた。いずれの製剤でも投与に関連する全身性の毒性変化は認められなかった。

SD ラットにおける 1 ヵ月反復皮下投与毒性試験の概要

試験目的	1 日投与量（U/kg/日）	無毒性量（U/kg/日）	主な所見
標準製剤 EU との比較	本剤：0、10、50、200	200	死亡例はみられなかった。 両製剤でみられた所見（円背位及び軽度の嗜眠、体重、体重増加量、摂餌量、最終投与約 24 時間後の血糖及びリンの増加）は、毒性変化ではないと考えられた。
	標準製剤 EU：0、10、50、200	－	
標準製剤 US との比較	本剤：0、10、50、200	200	本剤 200 U/kg/日群の 1 例及び標準製剤 US 50 U/kg/日群の 1 例が低血糖により死亡した。 両製剤でみられた所見（軽度の円背位、立毛及び嗜眠、体重、体重増加量、摂餌量、最終投与約 4 時間後の血糖及びリンの増加）は、毒性変化ではないと考えられた。 本剤 50 U/kg/日群の雌、標準製剤の 10、50、200 U/kg/日群の雄に顕著な肝重量減少が、本剤 50 U/kg/日群の雄、標準製剤の 50、200 U/kg/日群の雄に顕著な腎重量増加が認められ、両製剤とも 200 U/kg/日群の雌雄で対照群と比較して肝臓のグリコーゲン空胞減少（肝重量減少と関連）がみられたが、これらの変化は、毒性変化ではないと判断された。
	標準製剤 US：0、10、50、200	－	

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験[11)]

ウサギを用いた局所刺激性試験

本剤の局所刺激性について、標準製剤 EU を比較対照薬としてウサギを用いた単回投与局所刺激性試験を実施した。本試験では臨床投与経路である皮下投与に加え、偶発的な投与の可能性も考慮し、静脈内、静脈周囲及び筋肉内投与でも実施した。

ニュージーランドホワイトウサギ 4 群（各群 3）に本剤（100 U/mL）を皮下（0.1 mL）、静脈内（0.5 mL）、静脈周囲（0.1 mL）又は筋肉内（0.5 mL）に単回投与した。それぞれのウサギには、筋肉内経路と静脈周囲経路の組み合わせ又は静脈内経路と皮下経路の組み合わせで投与を実施した。別の 4 群に標準製剤 EU（100 U/mL）を同じ条件下で投与し、比較対照群とした。一般状態の変化、死亡及び体重変化を指標とする一般毒性は認められなかった。

本剤の皮下及び筋肉内単回投与による本剤関連の病理組織学的所見は認められず、筋肉内及び皮下投与での局所刺激性はないと判断された。静脈内又は静脈周囲投与では、投与 24 時間後の急性から亜急性の変化（浮腫、フィブリン沈着、出血及び炎症）に、標準製剤と比較して軽度の増加がみられ、投与 120 時間後における慢性炎症の重症度は、標準製剤と同程度であった。したがって、本剤を静脈内及び静脈周囲投与したとき、ごく軽度の局所刺激性を示す可能性があると判断された。

全体として、本剤と標準製剤の間に明らかな違いはみられなかったことから、局所刺激性に関しては同程度と判断された。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

Ⅹ．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製　　剤：劇薬

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：劇薬

２．有効期間

有効期間：30 箇月

３．包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃で保存する。

４．取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

＜ソロスター及びカート共通＞

使用中は冷蔵庫に入れず、注入器のキャップ等により遮光して室温（30℃以下）に保管し、4 週間以内に使用すること。

＜100 単位/mL＞

使用中は冷蔵庫に入れず、遮光して室温（30℃以下）に保管し、4 週間以内に使用すること。

「Ⅳ．6．製剤の各種条件下における安定性」の項参照

５．患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：有り

医療関係者向け製品情報サイト：サノフィ キャンパス　https://pro.campus.sanofi/jp 参照

６．同一成分・同効薬

同一成分薬：ノボラピッド注 フレックスタッチ、ノボラピッド注 フレックスペン、ノボラピッド注 イノレット、ノボラピッド注 ペンフィル、ノボラピッド注 100 単位/mL、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

同　効　薬：各種インスリン製剤

X. 管理的事項に関する項目

7. 国際誕生年月日

2020 年 6 月 25 日（欧州）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
インスリン　アスパルト BS 注ソロスター NR「サノフィ」	2021年3月23日	30300AMX00240000	2021年5月26日	2021年5月31日
インスリン　アスパルト BS 注カート NR「サノフィ」	2021年3月23日	30300AMX00241000	2021年5月26日	2021年5月31日
インスリン　アスパルト BS 注 100 単位/mL NR「サノフィ」	2021年3月23日	30300AMX00242000	2021年5月26日	2021年5月31日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2021 年 3 月 26 日

有効期間の変更：「24 箇月」から「30 箇月」

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
インスリン　アスパルト BS 注ソロスター NR「サノフィ」	2492423G1028	2492423G1028	199142001	629914201
インスリン　アスパルト BS 注カート NR「サノフィ」	2492423A2021	2492423A2021	199141301	629914101
インスリン　アスパルト BS 注 100 単位/mL NR「サノフィ」	2492423A1025	2492423A1025	199143701	629914301

14. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文献

1. 引用文献

資料請求番号

1) 社内資料：健康被験者対象臨床薬理試験（PDY15287 試験）
（2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.7.6） ［ASS-01］

2) 社内資料：外国人 1 型糖尿病患者における海外第 I 相試験（PDY12695 試験）
（2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.7.6） ［ASS-02］

3) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（EFC15081 試験）（2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.7.6）
［ASS-03］

4) Garg. SK.,et al.：Diabetes.Technol. Ther. 2020：22(7)：516-526（PMID：32068436）
［ASS0001］

5) Drejer K., et al.：Diabetes. 1991；40：1488-95（PMID：1657669） ［ASS0002］

6) Drejer K：Diabetes Metab Rev. 1992；8：259-85（PMID：1338040） ［ASS0003］

7) Hansen BF., et al.：Biochem J. 1996；315：271-9（PMID：8670118） ［ASS0004］

8) 社内資料：非臨床薬効薬理試験（2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.2） ［ASS-04］

9) Herings RMC., et al.：Lancet. 1995；345：1195-8（PMID: 7739305） ［ASS0005］

10) 社内資料：反復投与毒性試験（2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.6） ［ASS-05］

11) 社内資料：局所刺激性試験（2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.6.6） ［ASS-06］

12) Garg SK., et al.：Diabetes Technol Ther. 2020：22(2)：85-95. (PMID：31804851)
［ASS0006］

2. その他の参考文献

特になし

Ⅻ. 参考資料

1．主な外国での発売状況

欧州で2020年6月に承認され、欧州加盟27か国及びオーストラリア、カナダにおいて承認されている。（2021年2月現在）

本剤の海外での承認状況は以下のとおりである。

外国における承認状況

国名	欧州
販　売　名	Insulin aspart Sanofi 100 units/ml solution for injection in cartridge Insulin aspart Sanofi 100 units/ml solution for injection in pre-filled pen
剤型・規格	One ml solution contains 100 units (equivalent to 3.5 mg) insulin aspart*. Insulin aspart Sanofi 100 units/ml solution for injection in cartridge Each cartridge contains 3 ml equivalent to 300 units insulin aspart Insulin aspart Sanofi 100 units/ml solution for injection in pre-filled pen Each pre-filled pen contains 3 ml equivalent to 300 units insulin aspart. Each pre-filled pen delivers 1-80 units in steps of 1 unit. *produced in Escherichia coli by recombinant DNA technology
効能又は効果	Insulin aspart Sanofi is indicated for the treatment of diabetes mellitus in adults, adolescents and children aged 1 year and above.
用法及び用量	4.2 Posology and method of administration Posology The potency of insulin analogues, including insulin aspart, is expressed in units, whereas the potency of human insulin is expressed in international units. Insulin aspart Sanofi dosing is individual and determined in accordance with the needs of the patient. It should normally be used in combination with intermediate-acting or long-acting insulin. Blood glucose monitoring and insulin dose adjustments are recommended to achieve optimal glycaemic control. The individual insulin requirement in adults and children is usually between 0.5 and 1.0 unit/kg/day. In a basal-bolus treatment regimen 50%-70% of this requirement may be provided by Insulin aspart Sanofi and the remainder by intermediate-acting or long-acting insulin. Adjustment of dose may be necessary if patients undertake increased physical activity, change their usual diet or during concomitant illness. Transfer from other insulin medicinal products When transferring from other insulin medicinal products, adjustment of the Insulin aspart Sanofi dose and the dose of the basal insulin may be necessary. Insulin aspart Sanofi has a faster onset and a shorter duration of action than soluble human insulin. When injected subcutaneously into the abdominal wall, the onset of action will occur within 10-20 minutes of injection. The maximum effect is exerted between 1 and 3 hours after the injection. The duration of action is 3 to 5 hours. Method of administration Insulin aspart Sanofi is for subcutaneous use. Insulin aspart is a rapid-acting insulin analogue.Insulin aspart Sanofi is administered subcutaneously by injection in the upper arms, thighs, buttocks or abdomen. Injection sites should always be rotated within the same region in order to reduce the risk of lipodystrophy. Subcutaneous injection in the abdominal wall ensures a faster absorption than other injection sites. Compared to soluble human insulin the faster onset of action of insulin aspart is maintained regardless of the injection site. The duration of action will vary according to the dose,injection site, blood flow, temperature and level of physical activity. Due to the faster onset of action, insulin aspart should generally be given immediately before a meal. When necessary insulin aspart can be given soon after a meal. （2021年2月）

Ⅻ. 参考資料

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

オーストラリア分類 An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	A（2020 年 9 月）

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

Category A : Drugs which have been taken by a large number of pregnant women and women of childbearing age without any proven increase in the frequency of malformations or other direct or indirect harmful effects on the fetus having been observed.

本邦における妊婦、産婦、授乳婦等への投与に関する内容は以下のとおりである。

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。

(2) 小児等への投与に関する情報

欧州の添付文書における小児等への投与に関する内容は以下のとおりである。

添付文書	内容
欧州添付文書 （2021年2月）	Special populations Paediatric population A clinical trial comparing preprandial soluble human insulin with postprandial insulin aspart was performed in small children (20 patients aged 2 to less than 6 years, studied for 12 weeks, among those four were younger than 4 years old) and a single dose PK/PD trial was performed in children (6-12 years) and adolescents (13-17 years). The pharmacodynamic profile of insulin aspart in children was similar to that seen in adults.

本邦における小児等への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

9.7 小児等

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

Ⅻ. 備考

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

２．その他の関連資料

医療関係者向け情報サイト：サノフィ キャンパス　https://pro.campus.sanofi/jp
サノフィ製品に関するよくある Q&A・問合せ：SANOFI MEDICAL INFORMATION
下記の QR コードよりアクセス可能。

Ⅻ. 備考

取扱説明書

日本標準商品分類番号：872492

超速効型インスリンアナログ注射液

劇薬、処方箋医薬品：注意ー医師等の処方箋により使用すること

インスリン アスパルト（遺伝子組換え）[インスリン アスパルト後続1]注射液

インスリン アスパルト BS注ソロスター® NR「サノフィ」

SANOFI

はじめにお読みください

●インスリン アスパルトBS注ソロスター NR「サノフィ」(以下、本剤)は、インスリンが300単位含まれたカートリッジがすでに注入器にセットされている使い捨てタイプのインスリン製剤です。

●注射のたびに毎回新しい注射針を使用してください。針が詰まって正しい量が注射できない（過少投与や過量投与）おそれがあります。

◆もし本書をお読みになり十分に理解できない場合には、主治医または看護師にご相談いただくか、操作方法の訓練を受けた方の手助けをうけてください。
◆使用時に再度確認できるよう、本書を大切に保管してください。

ご使用にあたってのご注意

◆本剤は他の人と共有しないでください。
◆破損している場合や正しく機能することが確認できない場合は、決して使用しないでください。
◆注射の前に必ず空打ちを行ってください。
◆本剤は、JIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いてご使用ください。
◆本剤とA型専用注射針との装着時に液も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てください。
◆注射の手助けをする場合は、針さし事故や感染に注意してください。
◆万一、紛失したり故障した場合などに備えて、必ず本剤および注射針の予備をお持ちください。
◆カートリッジからシリンジで薬液を抜き取らないでください。
◆本剤以外の他のペン型注入器もお持ちの場合は、注射の前に、主治医から指示された正しい薬剤であることを確認することが特に重要です。

注射方法の習得

◆本剤のご使用にあたっては、適切な使用方法（投与量、注射部位、注射回数、注射時間など）について必ず主治医の指示に従ってください。
◆本剤の取り扱いが困難である場合や、目の不自由な方などがご使用になる場合には、操作方法の訓練を受けた方の手助けを受けてください。
◆本剤をご使用になる前に、本書を必ずすべてお読みになり、その指示に従ってください。指示に従わなかった場合、正しい量が注射されず、血糖コントロールが乱れるおそれがあります。

1 ペンを確認する

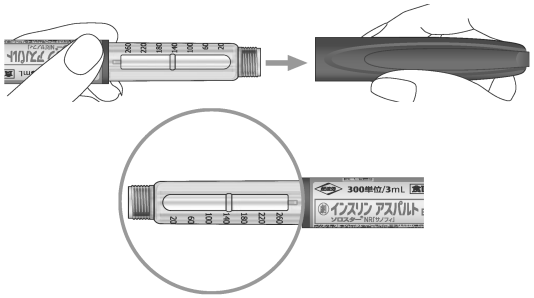
●新しいインスリン アスパルトBS注ソロスターNR「サノフィ」は室温に戻してお使いください。薬液が冷えていると、注射の際に痛みの原因となることがあります。(目安:冷蔵庫から出して少なくとも1時間室温下に置く)
●インスリンカートリッジ内を確認し、無色澄明でない場合や浮遊物がみられる場合は、使用を中止してください。
●使用期限が過ぎていないことを確認してください。

❶使用する製剤が『インスリン アスパルトBS注ソロスターNR「サノフィ」』であることを確認します。



⚠インスリン アスパルトBS注ソロスターNR「サノフィ」は、ペン本体がダークグレーで、注入ボタンがペールオレンジの製剤です。

❷キャップを取りはずします。



2 注射針の取りつけ

●感染症や針づまり、気泡の混入を防ぐために、毎回新しい注射針を使用してください。
●針を取りつけるとき注入ボタンを押し込まないように注意してください。
●注射針をななめに取りつけると、針曲がりや針折れの原因となり、液もれや液が出なくなるおそれがあります。

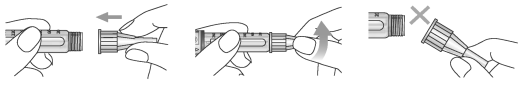
❶カートリッジ先端のゴム栓を消毒用アルコール綿でていねいにふきます。



❷新しい注射針の保護シールをはがします。



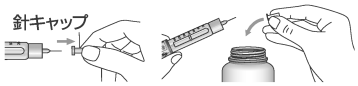
❸ゴム栓に注射針をまっすぐさし込み、回してしっかり取りつけます。きつくしめすぎないでください。



❹針ケースをまっすぐに引っぱってはずします。注射針の取りはずし時に使用しますので、捨てないでください。



❺針キャップはまっすぐに引っぱってはずし、そのまま捨ててください。



⚠針キャップをはずしたとき針先に触れないように注意してください。ケガをするおそれがあります。

Ⅻ. 備考

ご使用の際にご不明な点がございましたら、主治医またはサノフィ糖尿病関連医療機器サポートダイアル「オプチコール24」にお問い合わせください。

「オプチコール24」では、サノフィの糖尿病関連医療機器の操作方法に関するご質問に、24時間365日、専任スタッフがいつでもサポートします。

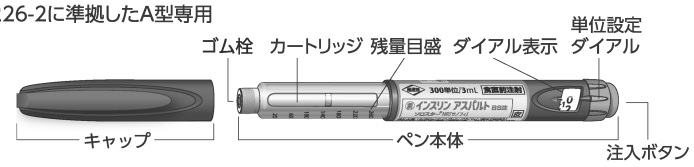
糖尿病の治療やおくすりに関するご質問などは、主治医にご相談ください。

サノフィ 糖尿病関連医療機器サポートダイアル
操作方法を24時間365日サポート
オプチコール24
0120-49-7010（ヨクナレ）

インスリン アスパルトBS注ソロスター NR「サノフィ」

注射の準備を行う前に、下記のものがそろっていることを確認してください

◆インスリン アスパルトBS注ソロスターNR「サノフィ」
◆使い捨て注射針（JIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針をご使用ください）
◆アルコール綿



使い捨て注射針

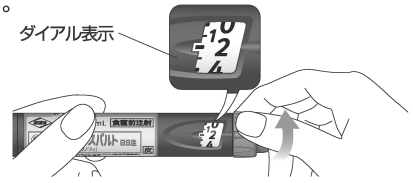
JIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針をご使用ください。



3 空打ち

●毎回の注射の前に、必ず空打ちを行います。空打ちを行うことにより気泡を除去するとともに、ペン本体と注射針が正しく機能することを確認します。

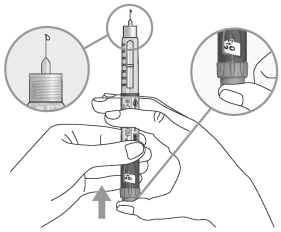
❶単位設定ダイアルを回して、ダイアル表示を2に設定します。



❷針先を上に向けて持ち、カートリッジの上部を指で軽く数回はじき、気泡を上部に集めます。



❸針先を上に向けたまま注入ボタンを「0になるまで」しっかり押し込み、針先から薬液が出てくることを確認します。



インスリンが出ない場合

◆気泡が入っている場合、空打ちを行ってもインスリンが出てこないことがあります。その場合は空打ちをさらに3回ほど繰り返し、気泡を除去してください。
◆空打ちを3回ほど繰り返しても薬液が出ない場合は、針づまりの可能性もあるため、その場合は、以下の方法で対処してください。
・注射針を新しいものに交換します（ステップ6とステップ2を参照）。
・次に、再度空打ちを実施します（ステップ3）。
◆それでも針先から薬液が出てこない場合は、本剤の使用を中止し、新しいインスリン アスパルトBS注ソロスターNR「サノフィ」を使用してください。
◆空打ちで取り除けない程度の小さな気泡は残っていても問題ありません。

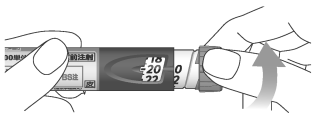
4 単位の設定

●注射針を取りつけない状態で単位設定ダイアルを回したり、注入ボタンを押さないでください。
●インスリン アスパルトBS注ソロスター NR「サノフィ」は、1～80単位まで1単位きざみで投与量を設定できます。
●80単位を超えて注射する場合には、2回に分けて注射してください。

❶針が装着されていて、ダイアル表示が「0」になっていることを確認します。
ダイアル表示が「0」でない場合は、「0」になるまで注入ボタンを押し込んでください。



❷単位設定ダイアルを回して、注射する単位を設定します。回しすぎてしまった場合には、逆に回して正しい単位に修正してください。



（例：20単位に設定した場合）

奇数の場合は数字の間の線で設定する



（例：21単位に設定した場合）

⚠ 単位設定ダイアルを回している途中で注入ボタンを押さないでください。針先からインスリンが押し出されてしまうことがあります。

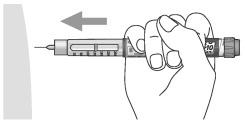
⚠ インスリン アスパルトBS注ソロスターNR「サノフィ」は残量以上の単位を設定することができません。単位設定ダイアルが回らなくなったら、それ以上は無理に回さないでください。残量が少なく、注射する単位に足りない場合は、以下の①または②のどちらかの方法で対処してください。
① 新しいインスリン アスパルトBS注ソロスターNR「サノフィ」に交換し、空打ちを行った後、注射する単位を設定し、注射します。
②残量分を全て注射します（注射した単位は必ず覚えておくこと）。
その後、新しいインスリン アスパルトBS注ソロスターNR「サノフィ」に交換し、再度、空打ちを行った後、不足分を追加で注射します。

Ⅻ. 備考

5 注射

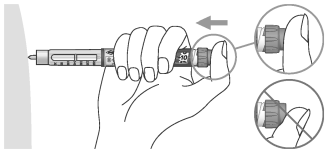
●注入ボタンが固くて押し込めない場合は、無理に押し込まないでください。注射針を交換しても同じ状態が続く場合は、そのインスリン アスパルトBS注ソロスターNR「サノフィ」の使用は中止して、新しいものをご使用ください。

❶注射する部位を消毒用アルコール綿で消毒し、皮膚に注射針をさします。



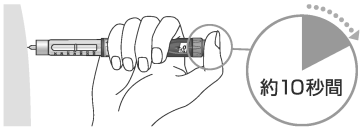
⚠ 注入ボタンにはまだ触れないでください。

❷注入ボタンを真上からしっかり押し込んでいきます。

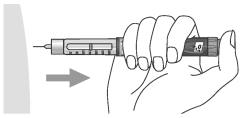


⚠ 注入ボタンを押し込むときには、ななめから押さないでください。単位設定ダイアルの回転を妨げ、正しく注射できないおそれがあります。

❸注入ボタンを押したまま、ダイアル表示が「0」になった状態を確認してから、ゆっくりと10秒数えます。注入が完了したことを確認します。



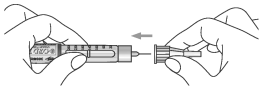
❹注入ボタンを押したまま注射針を抜きます。



6 後かたづけ

●感染症や針づまり、気泡の混入や液もれを防ぎ、正しいインスリン量を注射するために、注射後は必ず注射針を取りはずしてから保管してください。
●針キャップは絶対に再度使用しないでください。注射針で指をさすおそれがあります。
●注射の手助けをする場合は、針さし事故や感染に注意してください。

❶針ケースの幅が一番広い部分を持ち、注射針にまっすぐ、しっかりと取りつけます。



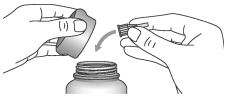
⚠ 針ケースをななめからつけると、注射針が針ケースを突き抜けて指をさすおそれがあります。

❷針ケースの幅が一番広い部分を持って押し込み、数回回して注射針を取りはずします。



⚠ 針が1回で外れない場合は、もう一度試します。

❸使用済みの注射針は、主治医の指示に従い、危険のないように廃棄します。



❹ キャップをペン本体に装着し、次回の注射まで保管します。



⚠ 使用を開始した本剤を冷蔵庫に戻さないでください。
⚠ 使用済みの本剤は、主治医の指示に従い、危険のないように廃棄してください。

使用期限

本剤は、使い始めて4週間を過ぎたものは使用しないでください。

ペンの保管方法

未使用のインスリン アスパルトBS注ソロスター NR「サノフィ」の保管

◆冷蔵庫(2～8℃)に保管してください。冷凍庫など凍結する危険性のあるところは避けて、冷蔵庫のドアポケットなど、冷気に直接触れないところに保管してください。

使用中のインスリン アスパルトBS注ソロスターNR「サノフィ」の保管

◆針を取りつけたまま保管しないでください。
◆キャップをして涼しいところで保管し、冷蔵庫に保管しないでください。
◆使いはじめて4週間を過ぎたものは、使用しないでください。

⚠注意
▶小児の手の届かない所に保管してください。
▶次のような場所を避けてください。故障の原因となったり、品質に影響を及ぼすことがあります。
・ほこりやゴミが付着しやすい場所　・汚れやすい場所
・直射日光の当たる場所　・極端に低温または高温になる場所
▶外箱及びペン本体に表示された使用期限を過ぎたものは使用しないでください。

取扱い・お手入れ

取扱い

◆ペンを落としたり、硬い面にぶつけたりし、強い衝撃を与えないでください。
◆ペンが故障している可能性があると思われる場合は、修理を試みず、新しいペンを使用してください。

お手入れ

◆ペン本体とキャップの汚れは、よく水を絞った布でふいてください。
◆ペン本体を水につけたり、洗ったり、油をさしたりしないでください。故障の原因となります。
◆主治医の指示に従って使用済みのペンを廃棄します。

ソロスター®は、サノフィグループの登録商標です。

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

Ⅻ. 備考

大切な注意です。
インスリン アスパルトBS注ソロスター® NR「サノフィ」の取扱説明書も併せて必ずお読みください。

インスリン アスパルトBS注ソロスター® NR「サノフィ」を注射される方へ

◎危険な低血糖を起こすことがあります。
予防と処置法に十分注意してください。この注意は必ず家族やまわりの方にも知らせておいてください。
◎あなたの主治医は、どの種類のインスリンを、どれだけの量、いつ注射するか指示します。
これはあなたの症状に合わせてきめられたものです。あなたの糖尿病を正しくコントロールするために、主治医の指示を正しく守り、定期的に診察を受けてください。
◎何か体の調子がいつもと違うことに気がついたら、すぐに主治医に相談してください。
◎インスリン アスパルトBS注ソロスター® NR「サノフィ」以外のインスリンを併用される方は、そのインスリンに添付されている注意文書を必ずお読みください。

1. 指定されたインスリン製剤をお使いください。
また、使い捨て注射針は必ずJIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いて注射してください。
インスリン アスパルトBS注ソロスター® NR「サノフィ」は1mLあたり100単位のインスリン製剤が3mL入ったカートリッジ製剤と、使い捨てのできるインスリンペン型注入器との一体型です。使い捨て注射針を用いて注射します。使い捨て注射針はJIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を使用してください。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てください。
インスリン製剤には効果の現れる速さや持続時間の違ったいろいろな種類のものがあります。あなたの症状に最も適した製剤が処方されていますので自分の使っているインスリンの名前と自分に必要な量は何単位とはっきり覚えておいてください。主治医の指示なしに他の種類の製剤を使用してはいけません。
毎回使用する前に、必ずラベルを見て薬の名前を確認してください。本剤は無色澄明な液剤であるため、他のインスリン製剤などと間違えないでください。

2. インスリン アスパルトBS注ソロスター® NR「サノフィ」の保存方法
(1) **使用開始前**
1)未使用の本剤は冷蔵庫内に食物などとは区別して外箱等に入れたまま、清潔にして保存してください。しかし凍らせてはいけません（フリーザーの中に入れたり、冷蔵庫内の冷風が直接あたるような場所には置かないでください）。凍らせた場合は使用しないでください。なお、旅行等に際して短期間ならば冷蔵庫の外に置いてもさしつかえありません。ただし、涼しいところで保存してください。
2)外箱及びペン本体に表示してある使用期限を過ぎたものは使用しないでください。
(2) **使用開始後**
1)直射日光の当たるところ、自動車内などの高温になるおそれのあるところには置かないでください。
2)キャップをしっかり閉めて、30℃以下で保存し、4週間以内に使用してください。
3)使用中の本剤は冷蔵庫に入れないでください。

3. 正しい注射方法
(1) 注射時刻、注射手技などの方法については、主治医の指導をよく受け、正しく注射してください。
(2) 本剤の使い方については、取扱説明書をよくお読みください。
(3) 注射針は必ず毎回新しいものに替えてください。
(4) 注射する前には手指を石けんでよく洗ってください。
(5) 注射針をつける前には、本剤のゴム栓を消毒用アルコール綿でていねいに拭いてください。
(6) 静脈内に注射しないでください。なお、針が血管内に入ったかどうかを確認することはできませんので、4. の(3)に示す点を十分に守ってください。

4. 低血糖症について
インスリンの注射量が多過ぎたり、医師によって指示された時間に食事をとらなかったり、いつもより激しく運動したりすると低血糖症が起こることがあります。
(1) **低血糖症とは**
血液中の糖分が少なくなりすぎた状態で、急に強い異常な空腹感、力のぬけた感じ、発汗、手足のふるえ、眼のちらつき等が起こったり、また頭が痛かったり、ぼんやりしたり、ふらついたり、いつもと人柄の違ったような異常な行動をとることもあります。空腹時に起こり、食物を食べると急に良くなるのが特徴です。はなはだしい場合にはけいれんを起こしたり意識を失うこともあります。低血糖症は危険な状態ですから、起こらないように注意し、もし起こったら、軽いうちに治してしまわなければなりません。なお、低血糖症が起こっていることを本人が気づかなかったり、わからなかったりすることがありますので家族やまわりの方もいっしょに注意してください。
(2) **低血糖症の予防には**
1)インスリン製剤の種類、量、注射の時刻についての主治医の指導を正しく守ってください。勝手に種類、量、注射の時刻を変えるような自己流のやり方は危険です。
2)食事をみだりに減らしたり、抜いたりしないよう食事療法はきちんと守ることが大切です。酒の飲み過ぎ、激しい運動、下痢等は、低血糖症を起こしやすいので注意してください。食事がとれないときは主治医に連絡してその指示を受けてください。
3)薬の中には、いっしょに使うと低血糖症を起こすものがあります。何か別の薬を使うときには主治医に相談してください。他の医師に何か薬を処方してもらうときには既にインスリンを使用していることを申し出てください。
(3) **低血糖症が起こったら**
1)低血糖症になっても軽いうちは糖分を食べると治ります。いつも3～4個の袋入砂糖を携帯し、すぐその場でとることが必要です。がまんしてはいけません。ただし、アカルボース（商品名：グルコバイ等）、ボグリボース（商品名：ベイスン等）、ミグリトール（商品名：セイブル等）を併用している場合には砂糖は不適切です。これらの薬剤は砂糖の消化や吸収を遅らせますので、必ずブドウ糖をとってください。
2)十分注意していても、ときには意識を失うような強い低血糖症が起こることがあります。いつ、どこで起こるかわかりませんから、糖尿病であることを示す患者カードを身につけておく必要があります。
3)低血糖症を起こした場合は、必ず主治医に報告してください。
4)まれに血管内に針が入ることがありますが、実際に静脈内に注射されるのはごくまれです。血管内に注射すると吸収が速くなり、低血糖症が早い時期に起こることがありますのでいつも十分注意してください。
(4) **高所作業や自動車の運転等危険を伴う作業**に従事しているときに低血糖症を起こすと事故につながります。特に注意してください。

5. その他の注意事項
(1) **アレルギー症状**
本剤を注射した部分に発疹、はれ、かゆみが現れることがあります。そのときは主治医に連絡してください。
(2) **感染症**
不潔な注射により、注射部位に感染症を起こし、痛みと熱が出ることがあります。そのときはすぐ主治医に連絡してください。
(3) **注射部位の変化**
インスリン製剤をいつも同じ部位に注射すると、皮膚がへこんだり逆にふくれてきたり、硬くなったりすることがあります。注射部位は主治医の指示どおり毎回変えてください（前回の注射部位より、少なくとも2～3cm離して注射してください）。皮膚がへこんだり逆にふくれてきたり、硬くなったりした部位への注射は避けてください。
(4) 本剤の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場合は使用しないでください。
(5) 本剤の液が変色した場合は使用しないでください。
(6) 本剤のインスリン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ぜて使用しないでください。
(7) 本剤の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でください。
(8) 1本の本剤を他の人と共用しないでください。