

実地診療下における インスリン グラルギン-U300 の患者満足度調査

医療法人弘正会 ふくだ内科クリニック

福 田 正 博

要 約

インスリン グラルギン 300 単位 /mL (以下, グラルギン-U300) は, 従来のインスリン グラルギン 100 単位 /mL (以下, グラルギン-U100) と同一の有効成分を 3 倍の濃度で含有する持効型溶解インスリンアナログ製剤である。グラルギン-U300 はグラルギン-U100 に比べて, より平坦な血糖降下作用が 24 時間以上持続し, 注射薬液量は 1/3 となっている。

今回, 持効型インスリンを用いて治療を行う 2 型糖尿病患者に対し, グラルギン-U300 への切り替えを行ったところ, HbA1c および BMI は 6 カ月間良好に推移した。また, 患者アンケート調査の結果からは, グラルギン-U300 への切り替えにより, デバイスの使いやすさ, 注射のしやすさ, および低血糖の発現頻度において患者満足度の改善が認められた。これらのことから, グラルギン-U300 は, 糖尿病治療における血糖コントロールの主たる臨床的指標に加え, 体重増加および低血糖発現, さらに患者満足度の観点からも, 質の高い糖尿病治療に寄与する薬剤であると考えられる。

Key words : インスリン グラルギン 300 単位 /mL, 2 型糖尿病, 患者満足度, 体重増加, 低血糖

はじめに

2 型糖尿病に対しては, 強化インスリン療法 (Basal-Bolus 療法) を含めた厳格な血糖コントロールによって糖尿病合併症を予防し得ることが明らかとなっている。新たに 2 型糖尿病と診断された患者に対して, 早期から強化インスリン療法を行う方が, 経口血糖降下薬で治療するよりも β 細胞機能が温存されるとする成績¹⁾がある一方で, 最近では低血糖や体重増加などのリスクを十分考慮した, 患者 QOL を意識した質の高い糖尿病治療が求められている。

2 型糖尿病のインスリン療法の実際は, 重症度や病態によって超速効型, 速効型, 中間型, 混合型, 持効型などのインスリン製剤を組み合わせた治療が行われているが, その中でも, 血糖コントロールに関しては強化インスリン療法が優れ, 基礎インスリ

ンと追加インスリンをバランスよく用いることで低血糖の頻度を低減できることが報告されている²⁾。また, ある程度膵 β 細胞が残存している 2 型糖尿病の治療では, 基礎インスリンと経口血糖降下薬を併用する Basal-supported Oral Therapy (BOT) が近年よく行われるようになった。BOT は強化インスリン療法に比べ注射回数が少ないことから, 患者のインスリン注射への抵抗感が少なく導入しやすいうえ, QOL の低下が少ないため継続しやすく, 導入時から確実な血糖降下作用が期待できる治療法である。

強化インスリン療法および BOT における基礎インスリンには, 主に持効型インスリンが用いられている。2015 年に発売された持効型溶解インスリンアナログ製剤であるグラルギン-U300 は, これまで基礎インスリンとして広く用いられてきたグラルギン-U100 と同一の有効成分が 3 倍の濃度で含有され

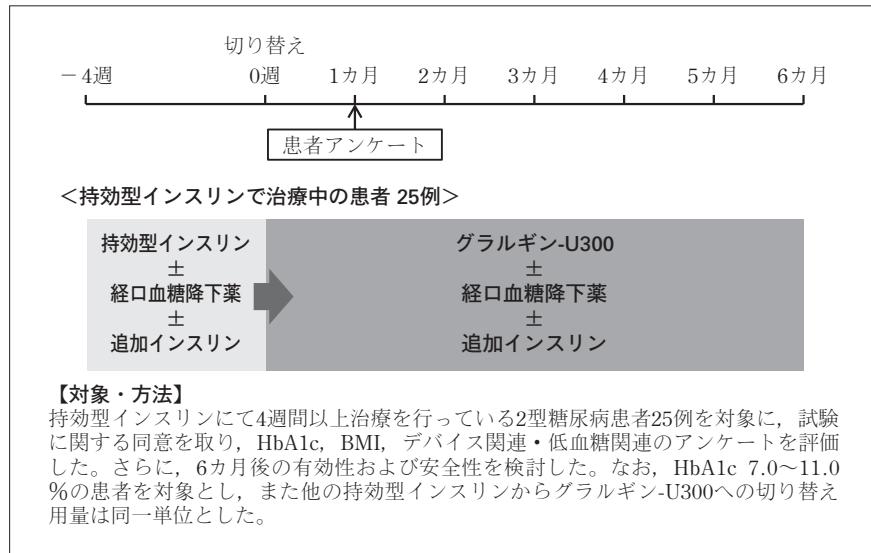


図1 試験デザイン

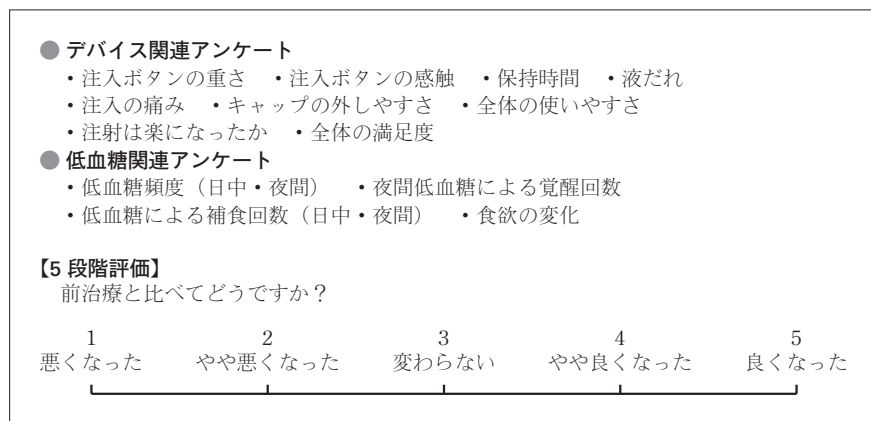


図2 患者アンケートの内容と評価方法

ていることから、注射薬液量はグラルギン-U100の1/3となった。これにより、グラルギン-U300では、グラルギン-U100に比べ皮下の沈殿物表面積が半減し、有効成分のインスリングラルギンの吸収はより緩徐となり、作用プロファイルもより平坦な血中濃度が持続するとされている³⁴⁾。有効性および安全性においても、グラルギン-U300はグラルギン-U100と同等の血糖コントロールを保持しつつ、低血糖の発現頻度が低減され、体重増加も認められないことが報告されている⁵⁾。また、グラルギン-U300では注射薬液量が少なくなったことに加え、操作上のデバイスの改善もされており、患者のアドヒアランスの向上も期待し得るものである。

そこで本研究では、従来の持効型インスリンからグラルギン-U300への切り替えによるHbA1c、Body Mass Index (BMI) の変化、デバイスおよび

低血糖に関する患者満足度について、実地診療下において検討を行った。

対象・方法

試験デザインを図1に示す。本試験の対象は、経口血糖降下薬、追加インスリンを併用または非併用により持効型インスリンで4週間以上治療を行っている2型糖尿病患者25例（HbA1c: 7.0~11.0%）を対象とし、全例に本試験に関する同意書を取得した。

他の持効型インスリンからの切り替えは同一単位で行い、切り替え6カ月後まで1カ月ごとにHbA1cおよびBMIを評価した。

また、切り替え1カ月後に聞き取りによる患者アンケート調査を実施し、デバイス関連（注入ボタンの重さ、注入ボタンの感触、保持時間、液だれ、注

表1 患者背景 (全体と前治療の薬剤別)

	全体 (n = 25)	前治療の薬剤別	
		グラルギン-U100 → グラルギン-U300 (n = 13)	デグルデク → グラルギン-U300 (n = 12)
年齢 (歳)	58.0 ± 12.5	59.4 ± 9.3	56.4 ± 15.6
性別 (男/女)	19 / 6	13 / 0	6 / 6
基礎インスリン量 (単位)	21.2 ± 11.5	18.6 ± 11.8	23.9 ± 11.0
グラルギン-U100 / デグルデク	13 / 12	—	—
BOT / 強化インスリン療法	15 / 10	—	—
HbA1c (%)	8.0 ± 1.2	7.8 ± 1.4	8.2 ± 0.9
BMI (kg/m ²)	26.8 ± 4.9	26.0 ± 5.5	27.6 ± 4.2

(平均値 ± S.D.)

入の痛み、キャップの外しやすさ、全体の使いやすさ、注射は楽になったか、全体の満足度) および低血糖関連 (低血糖頻度 <日中・夜間>, 夜間低血糖による覚醒回数, 低血糖による補食回数 <日中・夜間>, 食欲の変化) の質問に対して, それぞれ前治療と比較した評価を「悪くなった」～「良くなった」の5段階で評価した (図2)。

データは, 平均値 ± 標準偏差 (S.D.) で表示した。各評価指標の変化は t 検定を用いて検定し, 有意水準は5%未満とした。

結 果

1. 患者背景

対象の患者背景を表1に示す。対象の平均年齢は58.0 ± 12.5歳, 男性19例, 女性6例であった。この男女比は当院の通院患者の割合と同程度であった。

基礎インスリン量は平均21.2 ± 11.5単位であり, グラルギン-U100からU300への切り替えは13例, インスリン デグルデク (以下, デグルデク) からの切り替えは12例であった。また, BOTは15例, 強化インスリン療法は10例であった。

HbA1cは平均8.0 ± 1.2%, BMIは同26.8 ± 4.9 kg/m²で, グラルギン-U100からの切り替え群とデグルデクからの切り替え群との間に有意な差は認められなかった。

2. HbA1cの推移 (全体および前治療の薬剤別)

持効型インスリンを同一単位のグラルギン-U300へ切り替えた後のHbA1cの推移を図3に示す。

全体では, HbA1cはベースライン8.0%で, 切り

替え3カ月後では7.9%であった。また, グラルギン-U100からの切り替え群では, ベースライン7.8%が切り替え3カ月後で7.7%, デグルデクからの切り替え群では, ベースライン8.2%が切り替え3カ月後で8.1%とほぼ変化はみられず, いずれの群においてもHbA1cの上昇は認められなかった。

さらに, 切り替え6カ月後までHbA1cの推移を観察したところ, すべての群でHbA1cの改善傾向がみられた。

3. BMIの推移 (全体および前治療の薬剤別)

BMIの推移を図4に示す。

グラルギン-U100からの切り替え群では, ベースライン26.0 kg/m², 切り替え3カ月後で26.3 kg/m²であり, 明らかな増加は認められなかった。デグルデクからの切り替え群では, ベースライン27.6 kg/m²から切り替え3カ月後で26.4 kg/m²と, やや低下する傾向にあった。全体では, ベースライン26.8 kg/m², 切り替え3カ月後26.3 kg/m²であった。

さらに, 切り替え6カ月後までBMIの推移を観察したが, いずれの群でも変化はほぼみられず, 明らかな増加は認められなかった。

4. 患者アンケート調査 (デバイス関連アンケート, 低血糖関連アンケート)

① 全 体

切り替え1カ月後に行った患者アンケート調査の結果を図5に示す。

デバイス関連のアンケート調査において, 各項目の5段階評価 (「1:悪くなった」「2:やや悪くなった」「3:変わらない」「4:やや良くなった」「5:

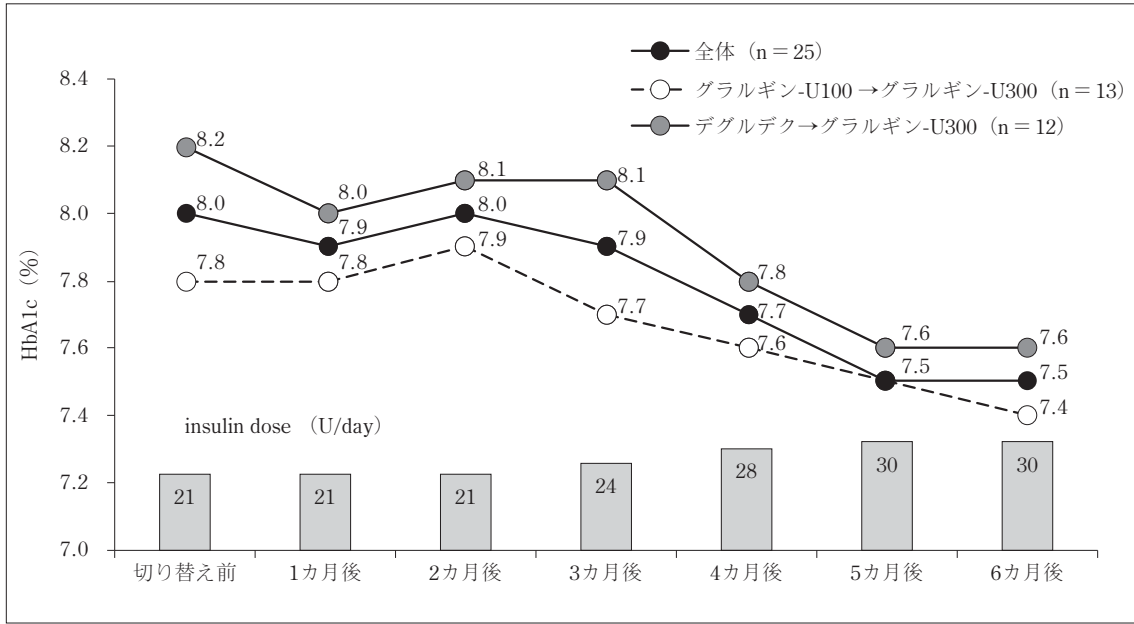


図3 HbA1cの推移 (全体と前治療の薬剤別)

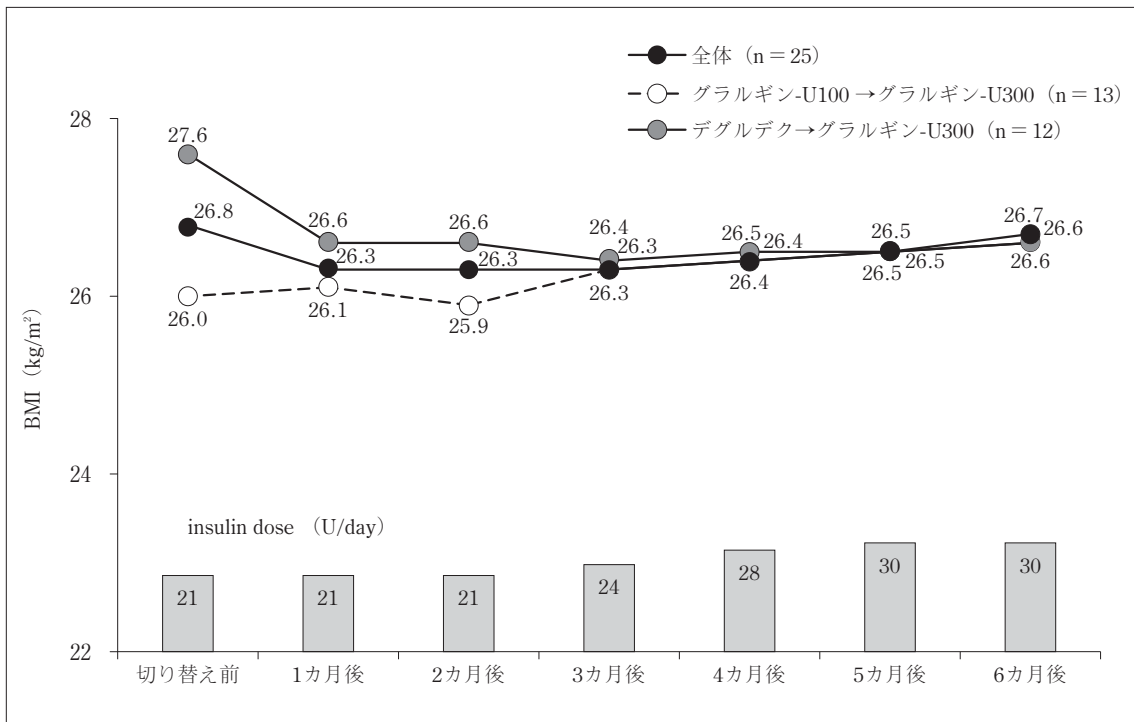


図4 BMIの推移 (全体と前治療の薬剤別)

良くなった)のポイントはそれぞれ、「注入ボタンの重さ」が4.4、「注入ボタンの感触」が4.3、「保持時間」が4.0、「液だれ」が3.7、「注入の痛み」が3.8、「キャップの外しやすさ」が3.6、「全体の使いやすさ」が4.3、「注射は楽になったか」が4.0、「全体の満足度」が3.9であり、すべての項目において切り替え前に比べ有意な改善が認められ

た。

また、低血糖関連のアンケート調査では、「日中の低血糖頻度」が3.3、「夜間の低血糖頻度」が3.2、「夜間低血糖による覚醒回数」が3.3、「日中の低血糖による補食回数」が3.1、「夜間の低血糖による補食回数」が3.1、「食欲の変化」が2.8であり、日中および夜間の低血糖の頻度、夜間低血糖に

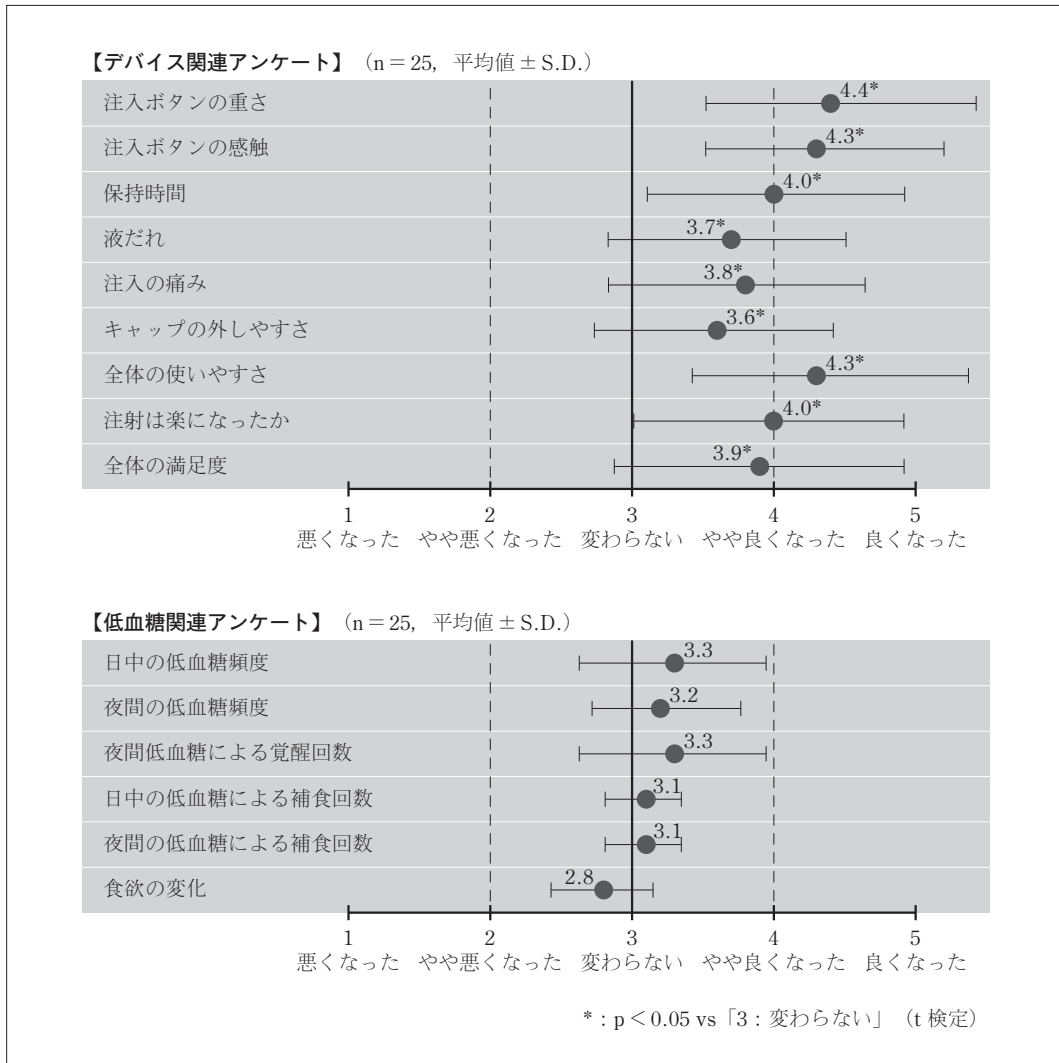


図5 患者アンケートの結果 (全体)

よる覚醒回数において改善傾向がみられた。

② 前治療の薬剤別

患者アンケート調査において、前治療の薬剤の種類による満足度への影響を検討するため、グラルギン-U100からの切り替え群とデグルデクからの切り替え群とに分けて解析を行った。

その結果、グラルギン-U100からの切り替え群のみならず、デグルデクからの切り替え群においてもデバイスの評価はすべての項目で良好であった。なかでも、「注入ボタンの重さ」「注入ボタンの感触」「全体の使いやすさ」「注射は楽になったか」の4項目では、評価が高い傾向にあった (図6上)。

また、低血糖関連のアンケート調査については、グラルギン-U100からの切り替え群では、「日中の低血糖頻度」が3.5と前治療に比べ有意に減少して

おり、「夜間の低血糖頻度」および「夜間低血糖による覚醒回数」においても軽減される傾向にあった (図6下)。

③ 注射回数別

患者アンケート結果をBOT群と強化インスリン療法群とに分け、注射回数により患者満足度の変化に差異があるかどうかについて解析を加えた。

両群の患者背景を表2に示す。BOT群と強化インスリン療法群の患者背景において、基礎インスリン量、HbA1cおよびBMIに有意差は認められなかった。

解析の結果、「注入ボタンの重さ」「注入ボタンの感触」「保持時間」「液だれ」「注入の痛み」「全体の使いやすさ」「注射は楽になったか」の項目において、両群ともに前治療に比べ有意な改善が認められ

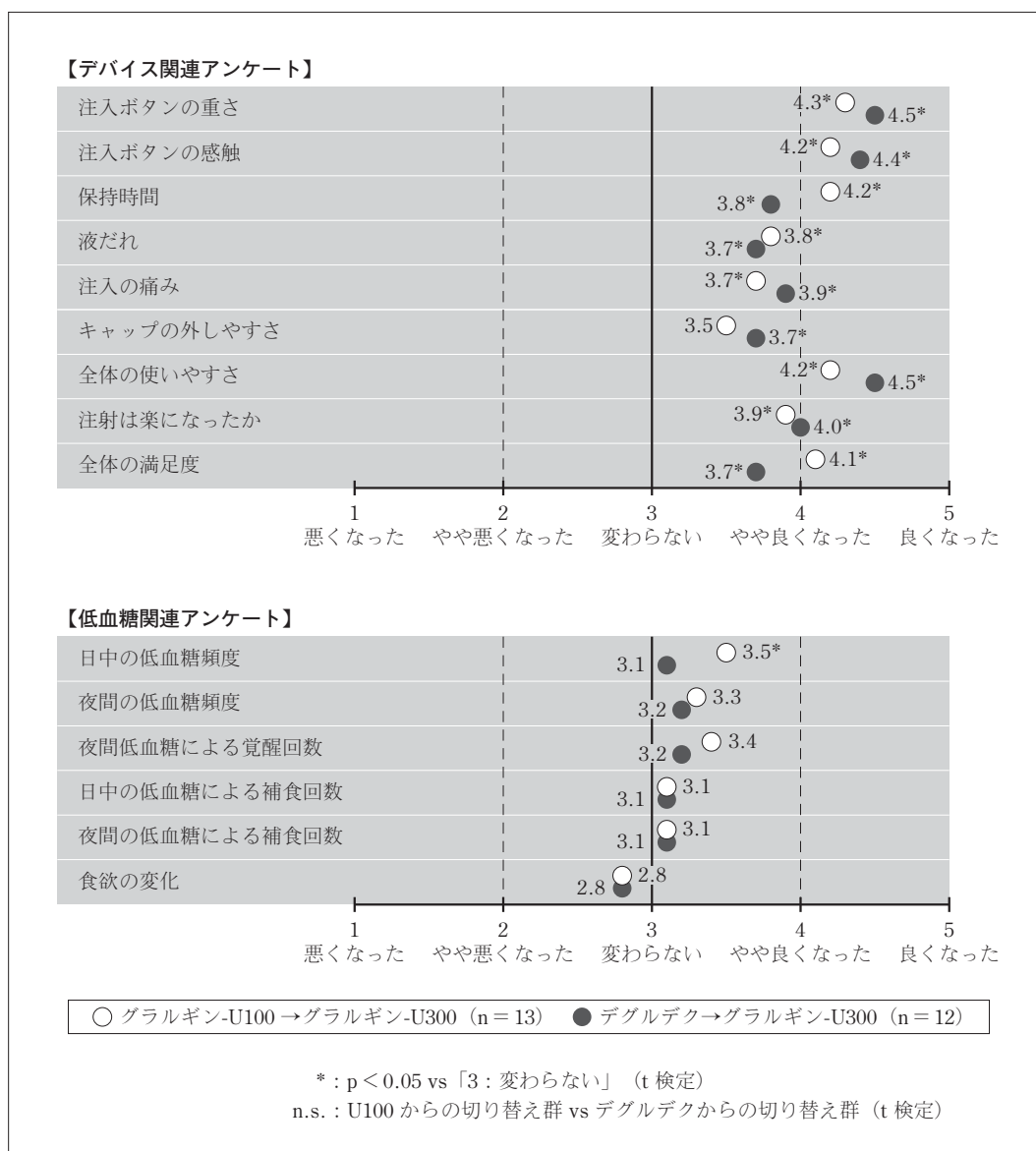


図6 患者アンケートの結果 (前治療の薬剤別)

表2 患者背景 (注射回数別)

	BOT (n=15)	強化インスリン療法 (n=10)
年齢 (歳)	57.6 ± 10.5	58.5 ± 15.7
性別 (男/女)	12 / 3	7 / 3
基礎インスリン量 (単位)	22.9 ± 11.4	18.6 ± 11.8
グラルギン-U100 / デグルデク	8 / 7	5 / 5
HbA1c (%)	8.0 ± 1.0	8.0 ± 1.5
BMI (kg/m ²)	26.3 ± 4.8	27.4 ± 5.2

(平均値 ± S.D.)

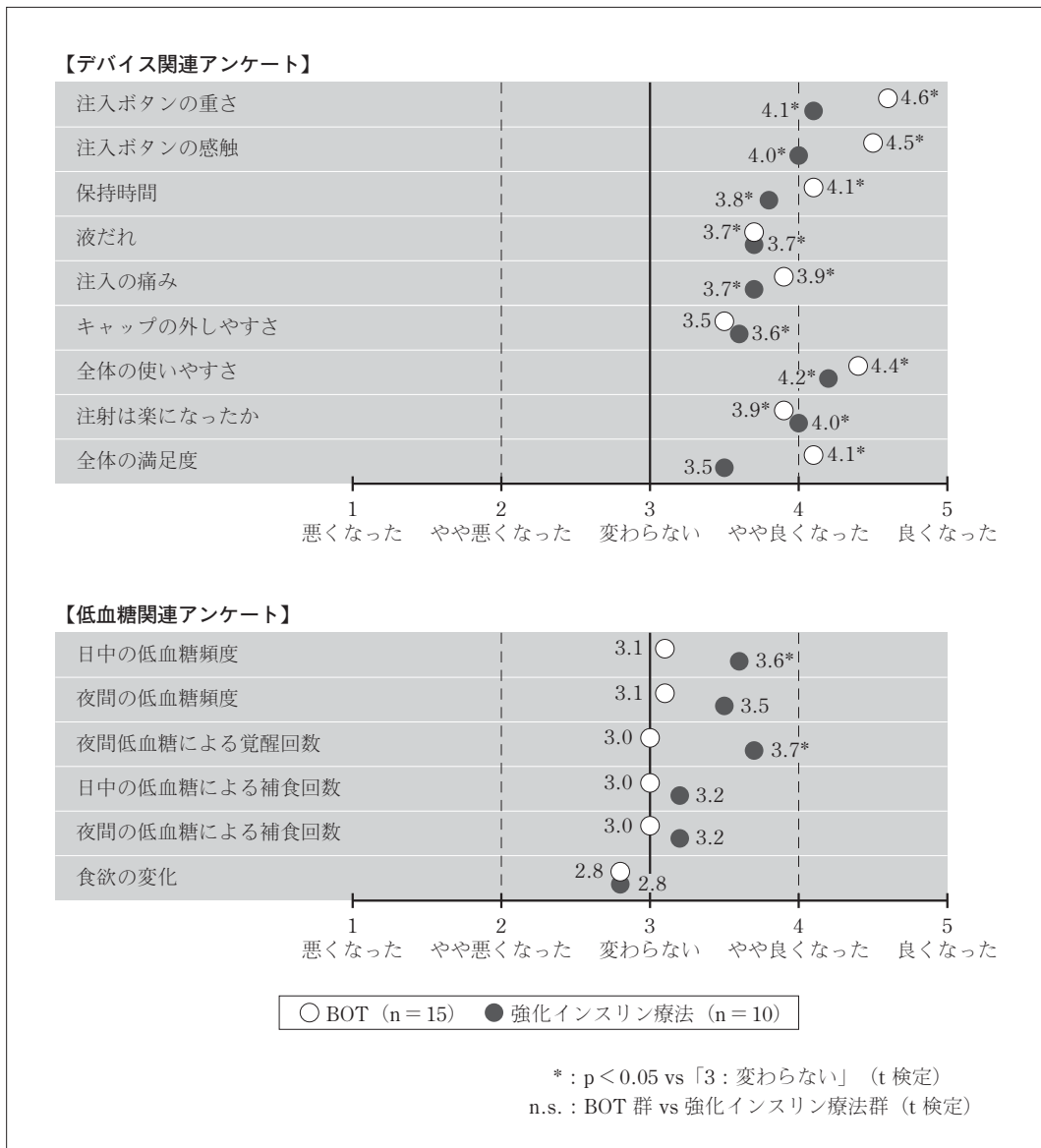


図7 患者アンケートの結果 (注射回数別)

た (図7上)。

一方、「日中の低血糖頻度」および「夜間の低血糖頻度」「夜間低血糖による覚醒回数」は、BOT群ではそれぞれ3.1, 3.1, 3.0であったのに対して、強化インスリン療法群では3.6, 3.5, 3.7であり、強化インスリン療法群ではグラルギン-U300への切り替えにより低血糖の頻度および夜間低血糖による覚醒回数が軽減される傾向にあった (図7下)。

考 察

持効型インスリンを用いた薬物治療を行う2型糖尿病患者に対し、グラルギン-U100またはデグレデクから同一単位でグラルギン-U300へ切り替えた結

果、HbA1cおよびBMIは良好に推移し、HbA1cでは切り替え3カ月以降、改善傾向がみられた。

注射のしやすさなどに関するデバイス関連のアンケート調査結果では、グラルギン-U300への切り替えによりデバイスの評価が向上した。また、デバイスの評価はグラルギン-U100からの切り替えのみならず、デグレデクからの切り替えでも良好であることが明らかとなった。

他方、低血糖関連のアンケート調査結果では、日中および夜間の低血糖頻度において減少傾向がみられた。この改善効果は、グラルギン-U300が24時間以上にわたり安定した血糖降下作用を示すことを裏付けるものである。特に、強化インスリン療法を

行う患者において、日中・夜間の低血糖頻度および夜間低血糖による覚醒回数が軽減傾向にあった。今回は、低血糖の有無・頻度については、患者の自覚症状によるアンケート結果を指標としており、血糖自己測定(SMBG)による血糖値確認を必須とはしていない。今後、低血糖についてはSMBGなどさらに詳細に検討する必要があるが、グラルギン-U300は強化インスリン療法実施者などインスリン分泌能が低下している患者において、低血糖の発現リスクを低減し、血糖コントロールを良好に維持するうえで有用である可能性が示唆された。低血糖は、インスリン治療開始後の患者の不安の上位を占める⁶⁾。そのため、低血糖の発現リスクを低下させることは、インスリン治療を行う患者の不安の解消につながり、患者満足度が向上する可能性は大きいと考えられる。

また、患者アンケート結果について注射回数別と同様に、BMI別(BMI 25未満とBMI 25以上)、投与量別(20単位未満と20単位以上)、年齢別(60歳未満と60歳以上)についても解析を行った。その結果、グラルギン-U300への切り替えにより、BMIの高い患者(BMI 25以上)と投与量の多い患者(20単位以上)においてデバイスの評価がより良好であった。インスリン注入量が多いほど押し込むストロークが大きくなり、力も要することから、注入量が1/3で済むことと、デバイスそのもののストロークの軽さが、グラルギン-U300の高評価につながったと考えられる。また、BMIの低い患者(BMI 25未満)と投与量の少ない患者(20単位未満)、高齢(60歳以上)の患者において、低血糖の頻度および夜間低血糖による覚醒回数が軽減される傾向がみられた。

以上のことから、グラルギン-U300が適する臨床像を次のように捉えることができる。まず、デバイスの使いやすさおよび患者満足度を向上する観点からは、肥満2型糖尿病で投与量の多い患者およびBOTにより治療中の症例がより恩恵を受けると考えられる。また、低血糖の発現低減の観点からは、1型糖尿病患者、やせ型で投与量の少ない患者および高齢者がよい適応となるであろう。

これらの患者に対する基礎インスリンの使用をグラルギン-U300へ切り替えることにより患者QOLを改善できる可能性が示唆された。今後グラルギン-U300は、基礎インスリンの第一選択薬になり得ると考えられる。

ま と め

持効型インスリンをグラルギン-U300へ切り替えることにより、良好な血糖コントロールを維持しながら、デバイスの使いやすさおよび低血糖における患者満足度を改善することができた。グラルギン-U300は、より平坦な基礎インスリンの補充とこれによる質の高いインスリン治療の実現に寄与する製剤であると考えられる。

参 考 文 献

- 1) Weng J, et al: Lancet. 2008; **371**: 1753-60.
- 2) Holman RR, et al: N Engl J Med. 2007; **357**: 1716-30.
- 3) Steinstraesser A, et al: Diabetes Obes Metab. 2014; **16**: 873-6.
- 4) Becker RH, et al: Diabetes Care. 2015; **38**: 637-43.
- 5) Terauchi Y, et al: Diabetes Obes Metab. 2016; **18**: 366-74.
- 6) 渥美義仁: 新薬と臨牀. 2010; **59**: 1447-65.