



インスリン グラルギン BS 注キット「FFP」の 安全性および有効性の検討：

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

田中悦子¹⁾／横井愛子¹⁾／大坂一義¹⁾／久志本理¹⁾／綿田裕孝²⁾

● 要旨

目的：インスリン療法が適応となる糖尿病患者を対象に、使用実態下においてインスリン グラルギン BS 注キット「FFP」の長期使用時の安全性および有効性を検討することを目的として特定使用成績調査を実施した。

方法：2017年1月から2020年1月の期間に、過去に本剤の使用歴のないインスリン療法が適応となる糖尿病患者を対象とし、中央登録方式により行った。観察期間は12カ月（52週）以上とした。

結果：安全性解析対象集団は368例、有効性解析対象集団は363例であった。安全性解析対象集団における副作用発現割合は11.1%、2例以上報告された事象は低血糖のみで10.1%であり、糖尿病型（1型、2型）別で有意な違いはなかった。有効性の主要評価項目であるHbA1cは1型では投与前から投与中に変化は認めず、2型では投与前より有意に低下していた。機械器具部分の不具合は「ダイヤルが回らない」が1例であったが、健康被害はなかった。

結論：直接比較はできなかったが、本調査の結果は本剤の安全性および有効性が先行バイオ医薬品との同等性／同質性を示唆するものであり、本剤の糖尿病治療薬のバイオ後続品としての有用性が確認できた。

Key words：インスリン グラルギン、バイオ後続品、長期使用、特定使用成績調査

はじめに

令和元年 国民健康・栄養調査¹⁾によれば、「糖尿病が強く疑われる者」「糖尿病の可能性を否定できない者」の割合はそれぞれ14.6%、12.7%である。平成28年の同調査によれば推計人数もそれぞれ約1000万人²⁾であり、日本における重大な生活習慣病と考えられる。中でも「糖尿病が強く疑われる者」は増加しており、そのうち、現在治療を受けている者の割合は76.6%であり、増加している²⁾。

インスリン依存状態（病型を問わず）、高血糖性の昏睡（糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖状態、乳酸アシドーシス）、食事療法でコント

ロールできない妊娠中の糖代謝異常ではインスリンの使用が絶対的適応となり、また、重篤な感染症、全身管理が必要な外科手術時もインスリンの使用が勧められる³⁾など、インスリンは糖尿病治療に必要不可欠である。

インスリン グラルギンは、インスリンの基礎分泌を補う持効型溶解インスリンアナログ製剤としてドイツのヘキスト社（現 Sanofi 社）により開発され、日本ではランタス®注として2003年から用いられているバイオ医薬品である⁴⁾。一般的にバイオ医薬品の薬価は高額であり、薬剤費の軽減を図るためにバイオ後続品の導入が進められている。バイオ後続品の薬価は先行バイオ医薬品の薬価から新薬創

1) 富士フイルム富山化学株式会社 信頼性保証本部 安全性情報部 2) 順天堂大学大学院医学研究科 代謝内分泌内科学
連絡先：田中悦子（〒104-0031 東京都中央区京橋2-14-1） 電話番号：03-5579-5768 E-mail：etsuko.tanaka@fujifilm.com

出加算を除いた額の70%を基準として設定され、その使用による薬剤費軽減が期待されている⁵⁾。

インスリン グラルギン BS 注キット「FFP」(以下、本剤)は、ランタス[®]注を先行バイオ医薬品としたバイオ後続品である。本剤は「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針(薬食審査発第0304007号、平成21年3月4日)」に従い、ランタス[®]注を標準製剤として、品質特性に関する試験、非臨床試験(薬理作用、薬物動態および毒性)および臨床試験(薬物動態および薬力学、有効性および安全性)を実施し、強化インスリン療法施行中の1型糖尿病患者を対象とした試験で同等性および同質性が明らかにされたことから、2014年10月に製造販売承認申請を行い、2016年3月に製造販売承認を取得した⁴⁾。

「インスリン グラルギン BS 注キット「FFP」特定使用成績調査(長期使用に関する調査)」(以下、本調査)は、製造販売後の使用実態下において、インスリン療法が適応となる糖尿病患者に対して本剤を使用した際の長期使用時の安全性および有効性に関する情報を収集し、加えてそれらに影響を与える要因を検討することを目的とし、さらに、本剤の医薬品リスク管理計画(RMP)において重要な特定されたリスクとされた低血糖、過敏症反応、注射部位反応、および重要な潜在的リスクとされた抗インスリン グラルギン抗体産生の影響を重点調査項目に設定して実施した。今回、本調査の結果をまとめたので報告する。

対象と方法

本調査は「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」(平成16年12月20日付厚生労働省令第171号)を遵守し、実施した。

1. 調査期間

調査期間は2017年1月16日～2020年1月15日、登録期間は2017年1月16日～2019年1月15日であった。観察期間は、継続投与が可能な症例においては症例登録後12カ月(52週)以上とした。

2. 調査対象

調査対象は、添付文書の用法および用量を遵守し、過去に本剤の使用歴のないインスリン療法が適応となる糖尿病患者で、以下の条件をいずれも満たす患者とした。

- ① 本剤投与時点で低血糖症状を呈していない患者
- ② 本剤の成分または他のインスリン グラルギン製剤に対し過敏症の既往歴のない患者

3. 調査項目

調査項目は、患者背景として、性別、妊娠の有無(女性のみ)、年齢、入院・外来、身長、体重、喫煙の有無、飲酒の有無、診断名、糖尿病重症度、糖尿病発症日、合併症(有無、心血管および糖尿病性合併症のリスクファクター等)、既往歴、医薬品副作用歴、アレルギー歴、前治療薬(インスリンの有無、インスリン以外の血糖降下薬の有無)、本剤を含むインスリン投与状況、併用薬、併用療法を設定した。臨床経過として、HbA1c、血糖値、血圧、体重、糖尿病治療満足度調査(DTSQ)等、安全性に関する事項(医薬品リスク管理計画において安全性検討事項としたリスクの有無、低血糖の発現状況、有害事象、有害事象に関連する臨床検査値、機械器具部分の不具合等)、抗インスリン グラルギン抗体(治療上必要であると医療機関が判断した場合)を設定した。

4. 安全性の評価方法

医薬品が投与された患者に生じたあらゆる好ましくない症状等(臨床検査値の異常変動を含む)を有害事象として収集した。臨床検査値の変動に関しては、基準値範囲内から範囲外に変動した場合、基準値範囲外の値が悪化する方向に変動した場合および基準値範囲外から基準値範囲をまたいで範囲外に変動した場合を有害事象とした。有害事象のうち、本剤との因果関係なしのもの以外を副作用として取り扱い、「ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J)」のバージョン23.0に従い分類した。

5. 有効性の評価方法

主要評価項目はHbA1cの変化量および推移とした。HbA1cはNGSP値を用いた。副次評価項目は①臨床検査値(空腹時血糖値等)の変化量および推移、②本剤投与前後における各評価項目〔血糖変動、体重、インスリン製剤の使用量、糖尿病治療満足度調査(DTSQ)〕の変化、③血糖コントロール目標⁶⁾の達成割合とした。体重はBMIにて検討し、血糖コントロールはHbA1cにて確認し目標値を7.0%未満とした。

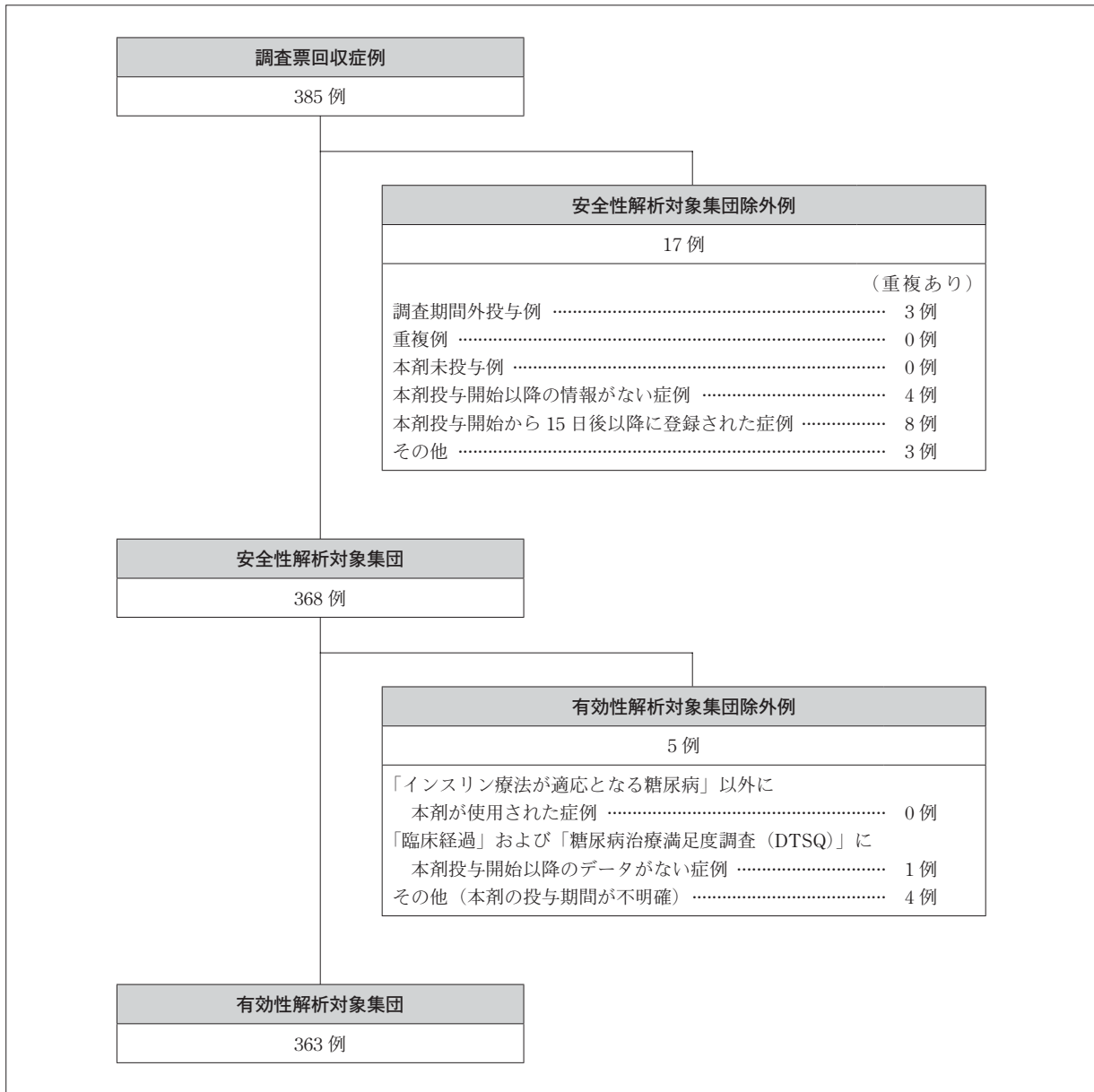


図 1 症例構成

6. 解析方法

安全性の要因別解析は、Fisher の直接確率検定を用いた。また、副作用の発現に影響する要因の可能性が認められた項目については、ロジスティック回帰により影響因子を検討した。HbA1c および臨床検査値については測定時期別の要約統計量を算出した。各測定時期における推定値は線形混合モデルを用いて推定し、本剤投与前を対照とした各測定値の差 (各測定時期 - 投与前値) を求めた。95%信頼区間および p 値は Dunnett-Hsu の方法により調整した。血糖コントロール目標の達成割合については達成割合 (投与前 7.0%以上, 投与後 7.0%未満)

および悪化割合 (投与前 7.0%未満, 投与後 7.0%以上) ならびにそれらの差と差の 95%信頼区間を算出し、McNemar 検定を行った。DTSQ については本剤投与前からの改善度を Wilcoxon signed-rank test にて検討した。検定では $p < 0.05$ を統計学的有意とした。

結 果

1. 症例構成

症例構成を図 1 に示す。調査票回収症例 385 例のうち、17 例を除外した 368 例を安全性解析対象集団とした。安全性解析対象集団から除外した 17

表1 観察期間中に本剤を中止した症例 (調査票回収症例)

調査票回収症例の内訳		例数 (%)
中止の有無	無	284 (73.8)
	有	101 (26.2)
中止「有」の理由内訳 (重複あり)	治癒・改善	16 (15.8)
	不変・悪化	18 (17.8)
	有害事象発現*	4 (4.0)
	転院 (初回以降) 来院せず	21 (20.8)
	その他**	29 (28.7)
		14 (13.9)

* : [症例1] 心不全, [症例2] 糖尿病性ケトアシドーシス,
[症例3] 血中ブドウ糖増加 (因果関係あり), [症例4] 小脳梗塞

** : 患者希望5例, 処方変更4例, アドヒアランス不良, 自己注射が困難,
血糖変動が多い, 血糖降下, ステロイドを終了したため各1例

例のうち3例で有害事象が認められた。3例とも低血糖が発現し副作用と判断されたが、いずれも非重篤であった。低血糖以外(鉄欠乏性貧血, 肺の悪性新生物, リンパ節転移, 肝転移, 肝酵素上昇, 心筋虚血, 結膜裂傷, 冠動脈ステント挿入, ヘルコバクター感染, くも膜下出血, 上腹部痛, 十二指腸潰瘍, 胃食道逆流性疾患が各1件)は本剤との因果関係を否定された。

安全性解析対象集団368例から5例を除外した363例を有効性解析対象集団とした。

2. 中止症例とその理由

本剤の観察期間内に投与を中止した症例の割合および理由を表1に示す。調査票回収症例385例のうち、観察期間終了まで本剤の投与を継続した症例は284例(73.8%)、観察期間中に本剤の投与を中止した症例は101例(26.2%)であった。有害事象発現により中止した症例は4例(4.0%)であり、有害事象は心不全, 糖尿病性ケトアシドーシス, 血中ブドウ糖増加, 小脳梗塞が各1例であった。このうち、副作用と判断されたのは血中ブドウ糖増加のみであった。

3. 患者背景

安全性解析対象集団368例および糖尿病型(1型, 2型)別の患者背景分布を表2に示す。

糖尿病型別は1型14.1%(52/368例), 2型85.1%(313/368例), その他が0.8%(3/368例)であり, その他の内訳はステロイド糖尿病, 膵性糖尿病, 肝硬変に伴う糖尿病が各1例であった。2型が85.1%を占めていたため, 全体と2型の患者背景分

布はほぼ同様であった。性別では2型が男性64.5%(202/313例)であったが, 1型は女性51.9%(27/52例)と女性の割合が高かった。年齢別では15歳未満の症例はなく, 2型が平均63.2±14.2歳, 中央値65.0歳であったのに対し, 1型は15歳以上65歳未満が76.9%(40/52例)と65歳未満の割合が高く, 平均50.1±17.5歳であった。BMI別では2型が25.0 kg/m²以上30.0 kg/m²未満29.4%(92/313例), 30.0 kg/m²以上14.1%(44/313例)であったが, 1型は25.0 kg/m²以上30.0 kg/m²未満17.3%(9/52例), 30.0 kg/m²以上3.8%(2/52例)であり, 25.0 kg/m²以上の割合は2型よりも低かった。合併症「有」では2型が89.8%(281/313例)であったが, 1型は合併症「有」は67.3%(35/52例)であった。合併している心血管および糖尿病性合併症のリスクファクターのうち多かったのは脂質異常, 高血圧症であり, 2型がそれぞれ70.1%(197/281例), 60.1%(169/281例), 1型は57.1%(20/35例), 48.6%(17/35例)であった。また, 糖尿病性網膜症を合併している症例では2型が22.8%(64/281例), 1型は14.3%(5/35例), 糖尿病性神経障害では2型が16.4%(46/281例), 1型は14.3%(5/35例), 糖尿病足病変では2型が2.1%(6/281例), 1型は0例であった。アレルギー歴「無」は全体の81.8%(301/368例)であり, 病型別でも大きな差はなかった。

前治療薬としてのインスリン製剤の有無別では1型がインスリン製剤「有」76.9%(40/52例), 2型はインスリン製剤「有」57.8%(181/313例)であ

表2 患者背景 (1)

項目	分類	安全性解析対象症例			有効性解析対象症例		
		全体	1型	2型	全体	1型	2型
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
解析対象例数		368	52	313	363	50	310
性別	男性	229 (62.2)	25 (48.1)	202 (64.5)	225 (62.0)	23 (46.0)	200 (64.5)
	女性	139 (37.8)	27 (51.9)	111 (35.5)	138 (38.0)	27 (54.0)	110 (35.5)
	不明	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
妊娠の有無*	有	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	無	116 (83.5)	25 (92.6)	90 (81.1)	115 (83.3)	25 (92.6)	89 (80.9)
	不明	23 (16.5)	2 (7.4)	21 (18.9)	23 (16.7)	2 (7.4)	21 (19.1)
年齢 (歳)	< 15	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	15 ≤ ~ < 65	192 (52.2)	40 (76.9)	150 (47.9)	188 (51.8)	38 (76.0)	148 (47.7)
	65 ≤ ~ < 75	95 (25.8)	6 (11.5)	88 (28.1)	95 (26.2)	6 (12.0)	88 (28.4)
	75 ≤	81 (22.0)	6 (11.5)	75 (24.0)	80 (22.0)	6 (12.0)	74 (23.9)
	不明	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Mean	61.3	50.1	63.2	61.5	50.3	63.3
	SD	15.3	17.5	14.2	15.2	17.5	14.1
	Max	93	89	93	93	89	93
	Median	63.0	46.0	65.0	64.0	46.0	65.0
	Min	19	21	19	19	21	19
入院・外来	入院	13 (3.5)	0 (0)	13 (4.2)	13 (3.6)	0 (0)	13 (4.2)
	外来	343 (93.2)	50 (96.2)	290 (92.7)	338 (93.1)	48 (96.0)	287 (92.6)
	入院・外来	12 (3.3)	2 (3.8)	10 (3.2)	12 (3.3)	2 (4.0)	10 (3.2)
	不明	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
体重 (kg)	< 50	51 (13.9)	9 (17.3)	41 (13.1)	51 (14.0)	9 (18.0)	41 (13.2)
	50 ≤ ~ < 60	86 (23.4)	17 (32.7)	69 (22.0)	86 (23.7)	17 (34.0)	69 (22.3)
	60 ≤ ~ < 70	92 (25.0)	12 (23.1)	79 (25.2)	89 (24.5)	10 (20.0)	78 (25.2)
	70 ≤ ~ < 80	69 (18.8)	7 (13.5)	61 (19.5)	68 (18.7)	7 (14.0)	60 (19.4)
	80 ≤	57 (15.5)	3 (5.8)	54 (17.3)	56 (15.4)	3 (6.0)	53 (17.1)
	不明	13 (3.5)	4 (7.7)	9 (2.9)	13 (3.6)	4 (8.0)	9 (2.9)
	Mean	65.37	60.75	66.12	65.19	60.47	65.93
	SD	15.24	13.35	15.44	15.15	13.57	15.31
	Max	123.0	108.2	123.0	123.0	108.2	123.0
	Median	64.10	58.50	64.50	64.00	57.55	64.30
Min	31.9	41.5	31.9	31.9	41.5	31.9	
BMI (kg/m ²)	< 20.0	54 (14.7)	12 (23.1)	42 (13.4)	54 (14.9)	12 (24.0)	42 (13.5)
	20.0 ≤ ~ < 25.0	148 (40.2)	25 (48.1)	121 (38.7)	146 (40.2)	23 (46.0)	121 (39.0)
	25.0 ≤ ~ < 30.0	102 (27.7)	9 (17.3)	92 (29.4)	100 (27.5)	9 (18.0)	90 (29.0)
	30.0 ≤	46 (12.5)	2 (3.8)	44 (14.1)	45 (12.4)	2 (4.0)	43 (13.9)
	不明	18 (4.9)	4 (7.7)	14 (4.5)	18 (5.0)	4 (8.0)	14 (4.5)
	Mean	24.57	22.42	24.93	24.53	22.41	24.87
	SD	4.64	3.35	4.75	4.61	3.41	4.71
	Max	48.7	31.0	48.7	48.7	31.0	48.7
	Median	24.00	21.50	24.50	24.00	21.45	24.50
	Min	15.2	16.6	15.2	15.2	16.6	15.2
喫煙	有	85 (23.1)	11 (21.2)	74 (23.6)	83 (22.9)	9 (18.0)	74 (23.9)
	無	243 (66.0)	34 (65.4)	207 (66.1)	240 (66.1)	34 (68.0)	204 (65.8)
	不明	40 (10.9)	7 (13.5)	32 (10.2)	40 (11.0)	7 (14.0)	32 (10.3)

* : 各解析対象集団の女性に対する割合

表2 患者背景 (2)

項目	分類	安全性解析対象症例			有効性解析対象症例			
		全体	1型	2型	全体	1型	2型	
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
解析対象例数		368	52	313	363	50	310	
飲酒	有	98 (26.6)	13 (25.0)	85 (27.2)	97 (26.7)	13 (26.0)	84 (27.1)	
	無	217 (59.0)	28 (53.8)	188 (60.1)	214 (59.0)	27 (54.0)	186 (60.0)	
	不明	53 (14.4)	11 (21.2)	40 (12.8)	52 (14.3)	10 (20.0)	40 (12.9)	
糖尿病	病型	1型糖尿病	52 (14.1)	52 (100)	0 (0)	50 (13.8)	50 (100)	0 (0)
		2型糖尿病	313 (85.1)	0 (0)	313 (100)	310 (85.4)	0 (0)	310 (100)
		妊娠糖尿病	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		その他	3 (0.8)	0 (0)	0 (0)	3 (0.8)	0 (0)	0 (0)
		不明	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	重症度	軽症	48 (13.0)	10 (19.2)	38 (12.1)	47 (12.9)	9 (18.0)	38 (12.3)
		中等症	262 (71.2)	37 (71.2)	223 (71.2)	259 (71.3)	37 (74.0)	220 (71.0)
		重症	58 (15.8)	5 (9.6)	52 (16.6)	57 (15.7)	4 (8.0)	52 (16.8)
		不明	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	罹病期間 (年)	< 1	15 (4.1)	5 (9.6)	10 (3.2)	15 (4.1)	5 (10.0)	10 (3.2)
		1 ≤ ~ < 10	69 (18.8)	12 (23.1)	56 (17.9)	68 (18.7)	11 (22.0)	56 (18.1)
		10 ≤ ~ < 20	86 (23.4)	10 (19.2)	76 (24.3)	86 (23.7)	10 (20.0)	76 (24.5)
		20 ≤	63 (17.1)	8 (15.4)	55 (17.6)	61 (16.8)	7 (14.0)	54 (17.4)
		不明	135 (36.7)	17 (32.7)	116 (37.1)	133 (36.6)	17 (34.0)	114 (36.8)
		Mean	14.5	12.6	14.9	14.5	12.5	14.8
SD		10.6	11.8	10.3	10.6	12.0	10.3	
Max		48	43	48	48	43	48	
Median		13.0	10.0	14.0	13.0	10.0	13.5	
Min		0	0	0	0	0	0	
合併症		無	49 (13.3)	17 (32.7)	32 (10.2)	49 (13.5)	17 (34.0)	32 (10.3)
		有	319 (86.7)	35 (67.3)	281 (89.8)	314 (86.5)	33 (66.0)	278 (89.7)
	心血管および 糖尿病性合併症の リスクファクター [‡]	高血圧症	188 (58.9)	17 (48.6)	169 (60.1)	185 (58.9)	15 (45.5)	168 (60.4)
		末梢血管障害	11 (3.4)	2 (5.7)	9 (3.2)	11 (3.5)	2 (6.1)	9 (3.2)
		うっ血性心不全	10 (3.1)	2 (5.7)	8 (2.8)	10 (3.2)	2 (6.1)	8 (2.9)
		心筋梗塞	6 (1.9)	0 (0)	6 (2.1)	6 (1.9)	0 (0)	6 (2.2)
		狭心症	18 (5.6)	1 (2.9)	17 (6.0)	17 (5.4)	1 (3.0)	16 (5.8)
		冠血管再建術	18 (5.6)	0 (0)	18 (6.4)	17 (5.4)	0 (0)	17 (6.1)
		脳血管障害	29 (9.1)	2 (5.7)	27 (9.6)	29 (9.2)	2 (6.1)	27 (9.7)
		微量アルブミン尿	63 (19.7)	3 (8.6)	60 (21.4)	63 (20.1)	3 (9.1)	60 (21.6)
		腎機能不全	39 (12.2)	1 (2.9)	38 (13.5)	39 (12.4)	1 (3.0)	38 (13.7)
		糖尿病性神経障害	51 (16.0)	5 (14.3)	46 (16.4)	49 (15.6)	5 (15.2)	44 (15.8)
		糖尿病性網膜症	69 (21.6)	5 (14.3)	64 (22.8)	66 (21.0)	4 (12.1)	62 (22.3)
		糖尿病足病変	6 (1.9)	0 (0)	6 (2.1)	5 (1.6)	0 (0)	5 (1.8)
		肥満	50 (15.7)	2 (5.7)	48 (17.1)	49 (15.6)	2 (6.1)	47 (16.9)
		脂質異常	219 (68.7)	20 (57.1)	197 (70.1)	217 (69.1)	19 (57.6)	196 (70.5)
		脂肪肝	38 (11.9)	2 (5.7)	36 (12.8)	38 (12.1)	2 (6.1)	36 (12.9)
	その他の合併症	無	199 (54.1)	31 (59.6)	168 (53.7)	197 (54.3)	31 (62.0)	166 (53.5)
		有	164 (44.6)	19 (36.5)	142 (45.4)	161 (44.4)	17 (34.0)	141 (45.5)

‡ : 重複あり

表2 患者背景 (3)

項目	分類	安全性解析対象症例			有効性解析対象症例			
		全体	1型	2型	全体	1型	2型	
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
解析対象例数		368	52	313	363	50	310	
既往歴	無	218 (59.2)	31 (59.6)	186 (59.4)	215 (59.2)	30 (60.0)	184 (59.4)	
	有	123 (33.4)	18 (34.6)	104 (33.2)	121 (33.3)	17 (34.0)	103 (33.2)	
	不明	27 (7.3)	3 (5.8)	23 (7.3)	27 (7.4)	3 (6.0)	23 (7.4)	
医薬品副作用歴	無	307 (83.4)	41 (78.8)	264 (84.3)	304 (83.7)	40 (80.0)	262 (84.5)	
	有	24 (6.5)	4 (7.7)	20 (6.4)	24 (6.6)	4 (8.0)	20 (6.5)	
	不明	37 (10.1)	7 (13.5)	29 (9.3)	35 (9.6)	6 (12.0)	28 (9.0)	
アレルギー歴	無	301 (81.8)	40 (76.9)	259 (82.7)	298 (82.1)	39 (78.0)	257 (82.9)	
	有	23 (6.3)	3 (5.8)	20 (6.4)	23 (6.3)	3 (6.0)	20 (6.5)	
	不明	44 (12.0)	9 (17.3)	34 (10.9)	42 (11.6)	8 (16.0)	33 (10.6)	
前治療薬	インスリン	無	131 (35.6)	7 (13.5)	124 (39.6)	130 (35.8)	7 (14.0)	123 (39.7)
		有	223 (60.6)	40 (76.9)	181 (57.8)	219 (60.3)	38 (76.0)	179 (57.7)
		インスリン グラルギン製剤	179 (80.3)	25 (62.5)	152 (84.0)	175 (79.9)	23 (60.5)	150 (83.8)
		インスリン グラルギン製剤以外	44 (19.7)	15 (37.5)	29 (16.0)	44 (20.1)	15 (39.5)	29 (16.2)
		不明	14 (3.8)	5 (9.6)	8 (2.6)	14 (3.9)	5 (10.0)	8 (2.6)
	インスリン以外の 血糖降下薬	無	247 (67.1)	43 (82.7)	202 (64.5)	242 (66.7)	41 (82.0)	199 (64.2)
有 [‡]	107 (29.1)	4 (7.7)	103 (32.9)	107 (29.5)	4 (8.0)	103 (33.2)		
不明	14 (3.8)	5 (9.6)	8 (2.6)	14 (3.9)	5 (10.0)	8 (2.6)		
併用薬	無	9 (2.4)	1 (1.9)	8 (2.6)	9 (2.5)	1 (2.0)	8 (2.6)	
	有	357 (97.0)	50 (96.2)	304 (97.1)	352 (97.0)	48 (96.0)	301 (97.1)	
	糖尿病治療薬 [‡]	346 (96.9)	49 (98.0)	294 (96.7)	341 (96.9)	47 (97.9)	291 (96.7)	
	その他	264 (73.9)	25 (50.0)	237 (78.0)	261 (74.1)	23 (47.9)	236 (78.4)	
	不明	2 (0.5)	1 (1.9)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (2.0)	1 (0.3)	
併用療法	無	247 (67.1)	35 (67.3)	209 (66.8)	243 (66.9)	33 (66.0)	207 (66.8)	
	有	107 (29.1)	14 (26.9)	93 (29.7)	107 (29.5)	14 (28.0)	93 (30.0)	
	不明	13 (3.5)	3 (5.8)	10 (3.2)	13 (3.6)	3 (6.0)	10 (3.2)	

[‡]: 重複あり

り、1型の方が前治療薬でインスリン製剤を投与されている症例の割合が高かった。インスリン製剤「有」のうち、前治療薬にインスリン グラルギン製剤を用いていた症例では1型が62.5% (25/40例)、2型は84.0% (152/181例)であった。併用薬の有無別では全体の97.0% (357/368例)が併用薬「有」であり、96.9% (346/368例)で糖尿病治療薬が併用されていた。

4. 安全性

(1) 副作用発現状況

副作用の発現状況一覧を表3に示す。安全性解析対象集団の副作用発現割合は11.1% (41/368例)であった。2例以上報告があった副作用は低血糖のみであり、その発現割合は10.1% (37/368例)であった。使用上の注意から予測できない未知の副作用

用はなかった。

重篤な副作用の発現割合は0.5% (2/368例)であり、コントロール不良の糖尿病、低血糖が各1例であった。コントロール不良の糖尿病の1例 (男性, 80代, 2型糖尿病) は、本剤投与開始から約1カ月後にコントロール不良の糖尿病のため入院となった。退院後、投与69日目に来院し、以降、本剤の投与を継続した。低血糖の1例 (男性, 60代, 1型糖尿病) は、投与203日目の昼食中に意識低下のため救急搬送され、経口糖質 (清涼飲料水, 米, 菓子) の摂取により25分後に回復した。以降、観察期間終了まで本剤の投与を継続した。

糖尿病型 (1型, 2型) 別の副作用発現状況を表4に示す。1型17.3% (9/52例), 2型10.2% (32/313例)であり、Fisher直接確率検定により有

表3 副作用発現状況

	全体	非重篤	重篤
安全性解析対象症例数	368		
副作用等の発現症例数	41	39	2
副作用等の発現割合 (%)	11.1	10.6	0.5
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 %)		
代謝および栄養障害	38 (10.3)	36 (9.8)	2 (0.5)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.3)
低血糖	37 (10.1)	36 (9.8)	1 (0.3)
肝胆道系障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0)
肝機能異常	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0)
臨床検査	2 (0.5)	2 (0.5)	0 (0)
血中ブドウ糖増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0)
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0)

MedDRA/J V23.0

表4 糖尿病型別の副作用発現状況

糖尿病型	1型	2型	その他	Fisher 直接確率検定 (P 値) 1型 vs 2型
安全性解析対象症例数	52	313	3	-
副作用等の発現症例数	9	32	0	0.1533
副作用等の発現割合 (%)	17.3	10.2	0	-
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 %)			
代謝および栄養障害	9 (17.3)	29 (9.3)	0 (0)	0.0876
コントロール不良の糖尿病	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	-
低血糖	9 (17.3)	28 (8.9)	0 (0)	-
肝胆道系障害	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	1.0000
肝機能異常	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	-
臨床検査	0 (0)	2 (0.6)	0 (0)	1.0000
血中ブドウ糖増加	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	-
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	-

MedDRA/J V23.0

意差は認められなかった ($p = 0.1533$)。

(2) 重点調査項目別副作用発現状況

本調査において、重点調査項目である低血糖、過敏症反応、注射部位反応、抗インスリン グラルギン抗体産生の影響を含めた医薬品リスク管理計画における安全性検討事項の有無を有害事象の有無とは別に確認した。過敏症反応および注射部位反応に関連する副作用の報告はなかった。

1) 低血糖

低血糖が10.1% (37/368例) で報告され、うち重篤は1例であった (表3)。他に安全性解析対象

集団ではあるが観察期間外に発現した低血糖が6例 (6件)、安全性解析対象集団から除外された症例 (登録違反例) で発現した低血糖が3例 (14件) あったが、いずれも非重篤であった。

糖尿病型 (1型, 2型) 別の低血糖の発現時間を表5に示す。低血糖の発現割合は、1型で17.3% (9/52例) 35件、2型で8.9% (28/313例) 114件であった。発現時間は「夜間」が1型で17.1% (6/35件)、2型で3.5% (4/114件) であった。

2) 抗インスリン グラルギン抗体産生の影響

「抗インスリン グラルギン抗体産生の影響が疑わ

表5 糖尿病型別の低血糖発現時間

糖尿病型		1 型	2 型
安全性解析対象症例数		52	313
低血糖の発現症例数		9	28
低血糖の発現割合 (%)		17.3	8.9
低血糖の種類		低血糖の種類別発現件数 (発現割合 %)	
低血糖		35	114
発現時間	夜間	6 (17.1)	4 (3.5)
	夜間以外	29 (82.9)	105 (92.1)
	不明	0 (0)	5 (4.4)

MedDRA/J V23.0

表6 糖尿病型別の患者背景別副作用発現状況

		1 型			2 型		
		症例数	副作用発現	Fisher 直接確率検定	症例数	副作用発現	Fisher 直接確率検定
			症例数 (%)			症例数 (%)	
安全性解析対象症例		52	9 (17.3)		313	32 (10.2)	
年齢	15 歳未満	0	0 (0)	p = 0.5667	0	0 (0)	p = 0.0663
	15 歳以上 65 歳未満	40	6 (15.0)		150	11 (7.3)	
	65 歳以上 75 歳未満	6	2 (13.3)		88	8 (9.1)	
	75 歳以上	6	1 (16.7)		75	13 (17.3)	
アレルギー歴	無	40	7 (17.5)	p = 1.000	259	26 (10.0)	p = 0.7041
	有	3	0 (0)		20	1 (5.0)	
	不明	9	2 (22.2)		34	5 (14.7)	
合併症	無	17	1 (5.9)	p = 0.2414	32	1 (3.1)	p = 0.2240
	有	35	8 (22.9)		281	31 (11.0)	
	心血管および糖尿病性合併症の リスクファクター有	31	8 (25.8)	(無との検定) p = 0.1310	276	31 (11.2)	(無との検定) p = 0.2235
併用薬	無	1	0 (0)	p = 1.0000	8	0 (0)	p = 1.0000
	有	50	9 (18.0)		304	32 (10.5)	
	インスリン製剤	45	9 (20.0)	p = 1.0000	96	18 (18.8)	p = 0.0022
	インスリン以外の血糖降下薬	4	0 (0)		198	13 (6.6)	
	不明	1	0 (0)		1	0 (0)	
前治療薬	無	3	0 (0)	p = 1.0000	21	1 (4.8)	p = 0.7095
	有	44	9 (20.5)		284	31 (10.9)	
	インスリン製剤	40	9 (22.5)	p = 0.5661	181	25 (13.8)	p = 0.0470
	インスリン以外の血糖降下薬	4	0 (0)		103	6 (5.8)	
本剤投与前の HbA1c (NGSP 値) (%)	7.0 未満	12	1 (8.3)	p = 0.4071	40	6 (15.0)	p = 0.4035
	7.0 以上	31	7 (22.6)		230	23 (10.0)	
本剤投与開始時の BMI (kg/m ²)	25 未満	37	6 (16.2)	p = 0.4091	163	22 (13.5)	p = 0.0943
	25 以上	11	3 (27.3)		136	10 (7.4)	

れる有害事象」で「有」が選択された症例が1例あり、インスリン製剤からの切り替えで本剤投与4カ月後に血中ブドウ糖増加が認められ、本剤との因果関係ありとされたが、血清中抗インスリン抗体は測定されなかった。

(3) 患者背景別副作用発現状況

患者背景別の副作用発現状況を糖尿病型別に表6に示す。年齢、アレルギー歴、合併症、併用薬、前治療薬、本剤投与前のHbA1c、BMIを病型別に検討したが、いずれも有意差は認められなかった。併

表7 糖尿病型別の副作用発現に対する要因の検討 (ロジスティック解析)

	独立変数†	推定値	標準誤差	95%信頼区間		p-Value	Odds Ratio	95%信頼区間	
				下限	上限			下限	上限
【糖尿病型：1型】 N = 52‡	年齢	-	-	-	-	-	-	-	-
	アレルギー歴の有無	-	-	-	-	-	-	-	-
	合併症の有無	-	-	-	-	-	-	-	-
	合併症 (心疾患および糖尿病性合併症のリスクファクターの有無)	-	-	-	-	-	-	-	-
	併用薬 (インスリン製剤の有無)	-	-	-	-	-	-	-	-
	併用薬 (インスリン以外の血糖降下薬の有無)	-	-	-	-	-	-	-	-
	BMI	-	-	-	-	-	-	-	-
	投与前 HbA1c (NGSP 値)	-	-	-	-	-	-	-	-
	前治療薬 (インスリン製剤の有無)	-	-	-	-	-	-	-	-
前治療薬 (インスリン以外の血糖降下薬の有無)	-	-	-	-	-	-	-	-	
【糖尿病型：2型】 N = 313 推定に利用した 症例数 = 304	年齢	-	-	-	-	-	-	-	-
	アレルギー歴の有無	-	-	-	-	-	-	-	-
	合併症の有無	-	-	-	-	-	-	-	-
	合併症 (心疾患および糖尿病性合併症のリスクファクターの有無)	-	-	-	-	-	-	-	-
	併用薬 (インスリン製剤の有無)	0.5200	0.1983	0.1314	0.9086	0.0087*	2.8291	1.3005	6.1540
	併用薬 (インスリン以外の血糖降下薬の有無)	-	-	-	-	-	-	-	-
	BMI	-	-	-	-	-	-	-	-
	投与前 HbA1c (NGSP 値)	-	-	-	-	-	-	-	-
	前治療薬 (インスリン製剤の有無)	0.3362	0.2324	-0.1193	0.7918	0.1480	1.9591	0.7877	4.8728
前治療薬 (インスリン以外の血糖降下薬の有無)	-	-	-	-	-	-	-	-	

R-square = 0.0401

最大値 - 調整済 R-square = 0.0819

† : 年齢, BMI, 投与前 HbA1c (NGSP 値) : 実数

アレルギー歴, 合併症, 合併症 (心疾患および糖尿病性合併症のリスクファクター), 併用薬 (インスリン製剤),

併用薬 (インスリン以外の血糖降下薬), 前治療薬 (インスリン製剤), 前治療薬 (インスリン以外の血糖降下薬) : 有 = 1, 無 = 0

上記独立変数のうち, 変数選択は Fisher 直接確率検定で有意が認められた要因をモデルに入れ, 変数減少法 (選択基準 = 0.15) により選択

‡ : 有意な要因がなく推定は実施せず

* : $p < 0.05$

用薬「有」および前治療薬「有」において, それぞれをインスリン製剤, インスリン製剤以外の血糖降下薬で検討したところ, 2型では副作用の発現割合に有意差が認められた ($p = 0.0022$, $p = 0.0470$)。さらに, これらについてロジスティック解析を実施した結果を表7に示す。その結果, 2型でのインスリン製剤の併用が副作用発現に影響を与える要因として抽出された ($p = 0.0087$)。

5. 有効性

1) 主要評価項目

長期使用 (12 カ月) における有効性を評価するため, 本剤投与前, 1 カ月後, 2 カ月後, 3 カ月後, 6 カ月後, 9 カ月後, 12 カ月後における HbA1c の測定値, 変化量および推移を検討した。

有効性解析対象集団を糖尿病型 (1 型, 2 型) 別に分け, それぞれの患者群における HbA1c の測定値の要約統計量ならびに経時データ解析結果を表8および図2に示す。1型では本剤投与前の HbA1c

の推定値は $7.83 \pm 0.22\%$ であり, いずれの測定時期においても投与前値との間に差は認められなかった。2型では本剤投与前の HbA1c の推定値は $8.89 \pm 0.09\%$ であり, すべての測定時期で投与前値よりも有意に低下していた ($p = 0.0019$ または $p < 0.0001$)。

2) 副次評価項目

臨床検査値 (空腹時血糖等) の変化量および推移, 本剤投与前後における各評価項目 [血糖変動, 体重 (BMI で検討), インスリン製剤の使用量, DTSQ] の変化, 血糖コントロール目標の達成割合 (HbA1c 目標値 7.0% 未満) を検討した。

空腹時血糖, 食後血糖, BMI の測定時期別の結果を図3～図5に示す。空腹時血糖および食後血糖は2型糖尿病患者の各時点で投与前 [空腹時 : 175.7 mg/dL, 食後 : 232.2 mg/dL (最小二乗平均)] より有意な低下が認められた (空腹時 : $p = 0.0020$, $p = 0.0010$, $p = 0.0005$, $p = 0.0007$, $p =$

表8 糖尿病型別のHbA1c 要約統計量および経時データ解析

糖尿病型			HbA1c (NGSP 値) (%)						
			測定時期						
			投与前	1 カ月後	2 カ月後	3 カ月後	6 カ月後	9 カ月後	12 カ月後
1 型	N		41	33	36	34	39	35	39
		Mean	7.83	7.94	7.91	7.53	7.54	7.45	7.63
		S.D.	1.50	1.50	1.52	1.43	1.19	1.22	1.39
		Max	13.6	13.1	12.9	13.1	12.2	10.7	11.5
		Median	7.40	7.30	7.40	7.25	7.40	7.20	7.40
		Min	5.8	6.3	6.0	5.9	5.3	5.3	5.2
	推定値 [†]	LS Mean	7.83	7.94	7.91	7.53	7.54	7.45	7.63
		SE	0.22	0.24	0.23	0.24	0.22	0.24	0.22
	推定値の差 ^{a, †}	LS Mean	-	0.11	0.08	-0.29	-0.29	-0.37	-0.20
		SE	-	0.33	0.32	0.32	0.31	0.32	0.31
95%信頼区間 [‡]	下限	-	-0.74	-0.75	-1.14	-1.10	-1.21	-1.01	
	上限	-	0.96	0.91	0.55	0.52	0.46	0.62	
p-Value [‡]			-	0.9990	0.9998	0.8828	0.8757	0.7289	0.9770
2 型	N		267	225	221	234	235	192	209
		Mean	8.89	8.39	8.02	7.86	7.64	7.52	7.59
		S.D.	2.11	1.64	1.45	1.49	1.33	1.06	1.19
		Max	16.4	13.4	14.3	14.3	14.7	12.4	12.1
		Median	8.20	8.00	7.80	7.50	7.40	7.40	7.40
		Min	5.4	5.6	5.4	4.9	5.1	5.3	5.6
	推定値 [†]	LS Mean	8.89	8.39	8.02	7.86	7.64	7.52	7.59
		SE	0.09	0.10	0.10	0.10	0.10	0.11	0.11
	推定値の差 ^{a, †}	LS Mean	-	-0.50	-0.87	-1.03	-1.25	-1.37	-1.29
		SE	-	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14
95%信頼区間 [‡]	下限	-	-0.86	-1.23	-1.38	-1.60	-1.75	-1.66	
	上限	-	-0.14	-0.51	-0.67	-0.89	-1.00	-0.93	
p-Value [‡]			-	0.0019*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*

^a : 各測定時期-投与前

[†] : 線形混合モデル (分散成分共分散構造) を用いて推定した

[‡] : Dunnett-Hsu の方法により調整した信頼区間および p 値

* : p < 0.05

0.0006, p = 0.0001, 食後 : 全期間 p < 0.0001)。就寝前血糖は測定している症例が少なく (1 型 0 例, 2 型 1 ~ 3 例), 検討できなかった。BMI は 1 型, 2 型とも投与前値より変化はなく, 本剤投与による BMI への影響はなかった。

インスリン製剤の使用量の変化として本剤の投与量の推移を糖尿病型別に前治療薬別 (本剤投与前の糖尿病治療薬の種類ごと) に **図 6**, **図 7** に示す。1 型, 2 型とも, 前治療薬がインスリン グラルギン製剤またはそれ以外のインスリン製剤の場合は本剤の投与量に変化はみられなかったが, 前治療薬がイ

ンスリン以外の血糖降下薬では本剤の投与量に経時的な増加がみられた。

DTSQ は任意で情報収集した。DTSQ の質問項目および評価の基準を **表 9** に, 投与前, 投与 6 カ月後, 12 カ月後の結果を糖尿病型別に **図 8**, **図 9** に示す。治療満足度を示す 6 項目 (1, 4, 5, 6, 7, 8) は 1 型では 6 カ月後の 1 を除いて有意な変動はみられなかったが, 2 型では有意な上昇が認められた。

血糖コントロール目標値の達成割合を **表 10** に示す。目標値を HbA1c 7.0% 未満とし, 本剤投与前

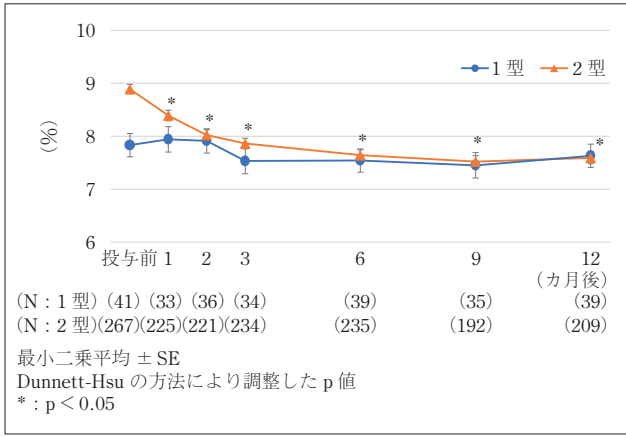


図2 糖尿病型別のHbA1cの推移

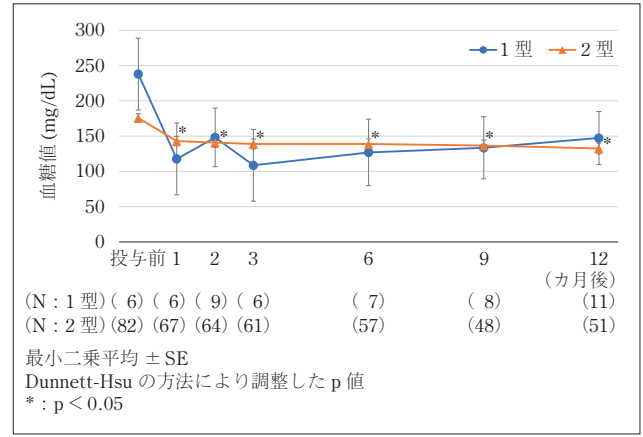


図3 糖尿病型別の空腹時血糖の推移

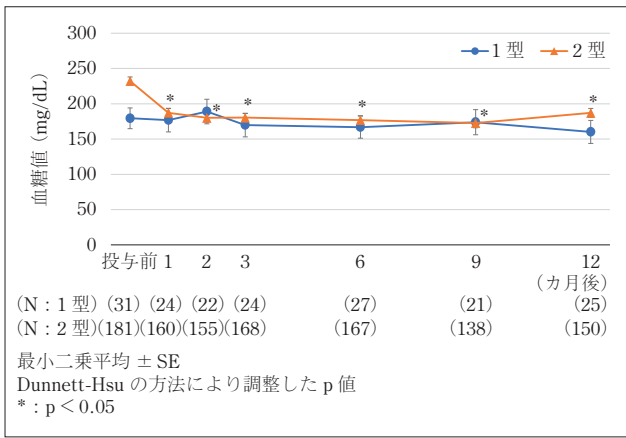


図4 糖尿病型別の食後血糖の推移

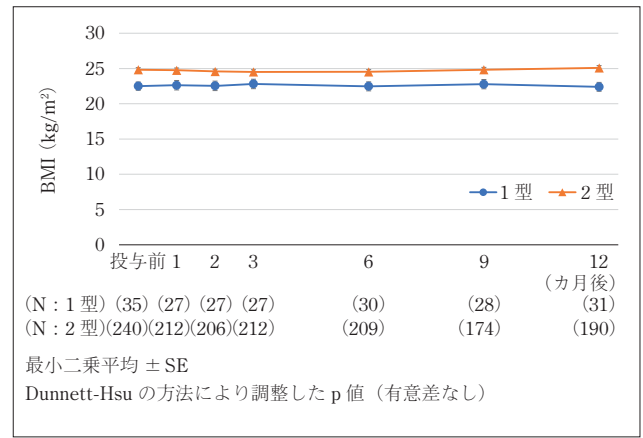


図5 糖尿病型別のBMIの推移 (推計値)

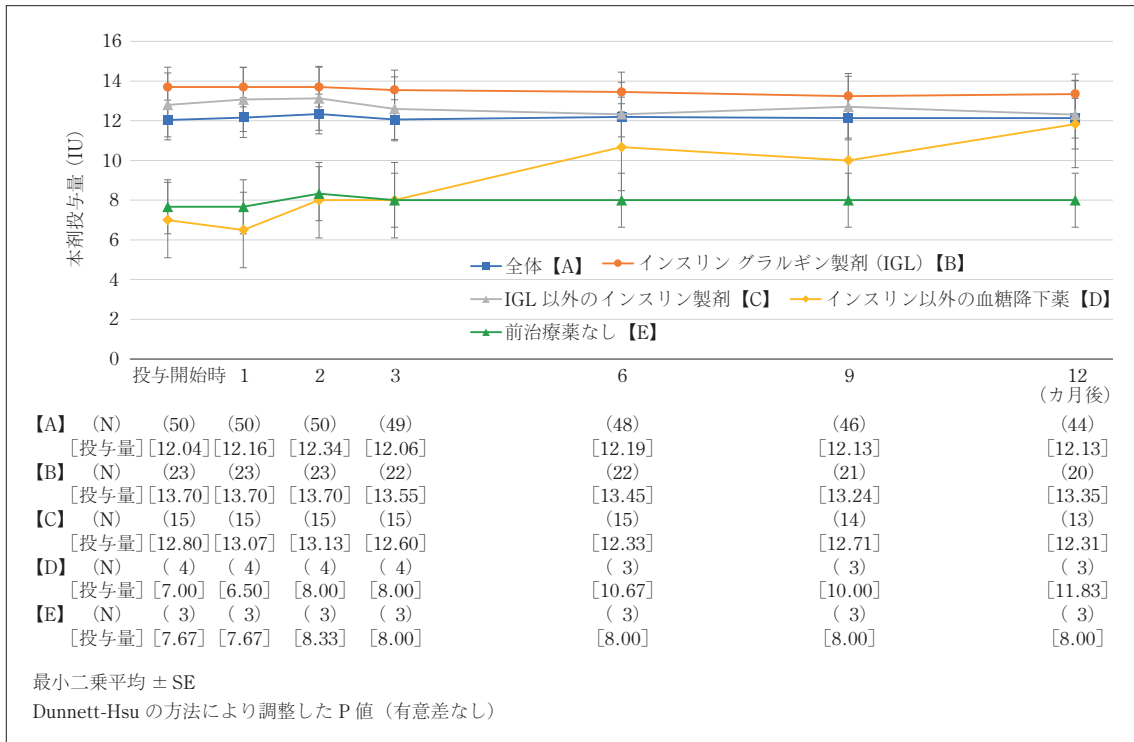


図6 前治療薬別の本剤投与量推移 (1型)

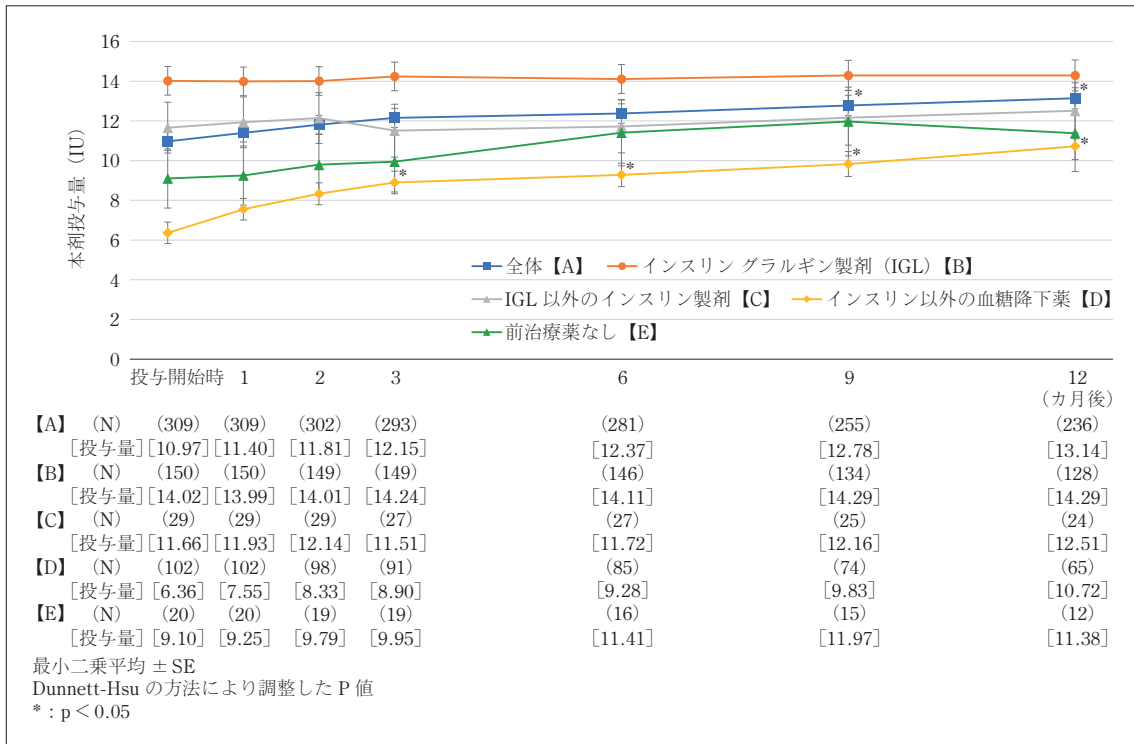


図7 前治療薬別の本剤投与量推移 (2型)

表9 糖尿病治療満足度質問票 (DTSQ) の質問項目

質問番号	質問項目
1	あなたは、あなたの現在の治療法にどの程度満足していますか？
2	最近、血糖値が望ましくないほど高いと感じたことがどれくらいありますか？
3	最近、血糖値が望ましくないほど低いと感じたことがどれくらいありますか？
4	最近のあなたの治療法は、あなたにとってどの程度便利なものだと感じていますか？
5	最近のあなたの治療法は、あなたにとってどの程度融通性があると感じていますか？
6	あなた自身の糖尿病についてのあなたの理解度にどの程度満足していますか？
7	この治療法をあなたと同じ種類の糖尿病を持つ人に勧めますか？
8	あなたは、現在の治療法を続けていくことにどの程度満足していますか？

治療満足度を示す質問 (1, 4, 5, 6, 7, 8) : 「大変満足」6点～「全く満足していない」0点

高血糖や低血糖の認識を示す質問 (2, 3) : 「ほとんどいつも」6点～「全くない」0点

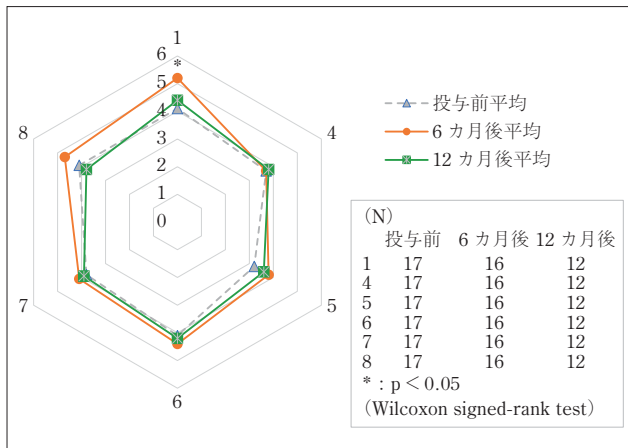


図8 糖尿病治療満足度 (DTSQ) (1型)

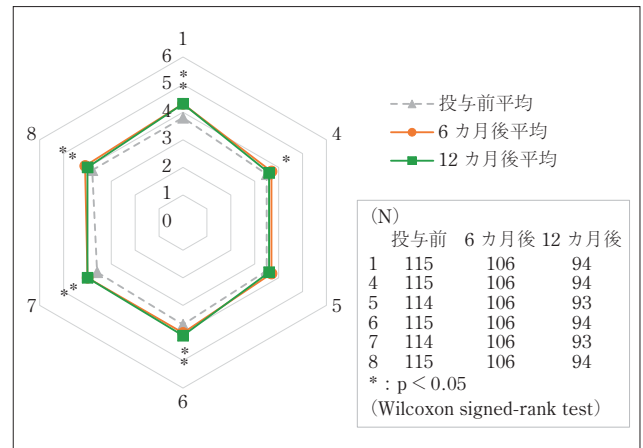


図9 糖尿病患者満足度 (DTSQ) (2型)

表 10 糖尿病型別の血糖コントロール目標値の達成割合 (HbA1c)

		1 型		2 型	
		投与前の HbA1c		投与前の HbA1c	
		7.0%以上	7.0%未満	7.0%以上	7.0%未満
N		35		206	
12 カ月後または中止時の HbA1c	7.0%以上 (人)	17 (48.6%)	6 (17.1%)	125 (60.7%)	20 (9.7%)
	7.0%未満 (人)	9 (25.7%)	3 (8.6%)	47 (22.8%)	14 (6.8%)
達成割合*と悪化割合†の差 (%)		8.6		13.1	
割合の差の 95%信頼区間‡		(- 13.6, 29.9)		(5.5, 20.8)	
McNemar 検定 P-Value		p = 0.4386		p = 0.0010	

達成基準：NGSP 値 7.0%未満

*：投与前の血糖値 7.0%以上から 12 カ月後または中止時の血糖値 7.0%未満に推移した割合

†：投与前の血糖値 7.0%未満から 12 カ月後または中止時の血糖値 7.0%以上に推移した割合

‡：Tango の対応のある割合の差のスコア信頼区間

信頼区間の計算には R ver. 4.0.2 で PropCIs パッケージを用いた。

7.0%以上から投与 12 カ月後または中止時に 7.0%未満となった目標達成者数について McNemar 検定にて検討した。2 型での達成割合は 22.8% (47/206 例) で有意差が認められた (p = 0.0010)。

6. 機械器具部分の不具合

機械器具部分の不具合による健康被害が生じた場合に要因を特定する目的で、本剤の機械器具部分の不具合について任意で情報収集を行った。安全性解析対象集団 368 例のうち 365 例で回答があり、その内訳は、不具合「有」1 例、不具合「無」362 例、「不明」2 例であった。不具合「有」の 1 例で報告された不具合事象は「ダイヤルが回らない」(1 件)であり、この不具合による健康被害はなかった。

考 察

本剤はインスリン グラルギン製剤のバイオ後続品であり、同剤のバイオ後続品としては日本で 2 剤目となる。バイオ後続品に求められる役割は患者負担も含めた医療費の軽減であるが、その使用にあたっては先行バイオ医薬品との安全性、有効性における同等性/同質性が一番の懸念点とされる⁷⁾。

本剤は開発時の臨床試験において安全性プロファイルや長期投与時の有効性は先行バイオ医薬品と大きな差異は認めず、承認審査において同等/同質であることが認められているが、投与経験が限られていた⁸⁾ことから、本剤の長期使用時 (12 カ月) における安全性および有効性を検討する目的で本調査

を実施した。本剤の開発段階で 1 型糖尿病患者への安全性、有効性を確認しているが 2 型糖尿病患者への投与実績がないため、本調査では 2 型についての安全性、有効性も検討するために糖尿病型別に検討した。

本調査における副作用発現割合は、1 型で 17.3%、2 型で 10.2%と 1 型の方がやや高く、発現した副作用はそのほとんどが低血糖であり、1 型の全例 (9 例, 17.3%)、2 型の 32 例中 28 例 (8.9%) で認められた。使用上の注意から予測できない未知の副作用はなかった。重篤な副作用の低血糖およびコントロール不良の糖尿病の各 1 例は、いずれの症例も回復後、本剤を継続投与可能であった。また、本剤の安全性に影響を与える要因を確認する目的で患者背景ごとの副作用発現割合を検討したところ、2 型において併用薬としてインスリン製剤ありの場合に有意差が認められた (表 7)。2 型でみられた副作用 32 例のうち 28 例が低血糖であり、作用機序からインスリン製剤の併用が影響することは自明であると考えられる。2 型における低血糖の副作用はいずれも非重篤であり、これ以外に特定の要因は認められなかったこと等から本剤は長期使用、少なくとも 1 年間の使用にあたって安全性に特段の問題はないと考える。

糖尿病の主な病型は 1 型と 2 型である。1 型ではインスリン投与は必須であり、2 型ではインスリン以外の血糖降下薬でコントロール不良の場合、インスリンが投与される。本調査において 1 型の

HbA1cは各測定時点で投与前と同程度で推移し(表8, 図2), この変化量は先行バイオ医薬品との同等性を確認した本剤の国内第Ⅲ相臨床試験での変化量と同程度であった。一方, 2型のHbA1cは投与前 $8.89 \pm 0.09\%$ から12カ月後 $7.59 \pm 0.11\%$ まで全期間を通じて有意に低下した(表8, 図2)。単純な比較はできないが, この変化量は, 大谷らの先行バイオ医薬品を用いた2型糖尿病患者を対象としたBOTの検討⁹⁾でのHbA1cの変化量と同程度であった。また, 副次評価項目である血糖値は, 2型では空腹時, 食後とも各時点で投与前より有意に低下しており, 本剤が2型においても有効であること, さらに本剤と先行バイオ医薬品との同等性/同質性をあらためて確認できたものと考えられる。

血糖値について, 1型では食後血糖がほぼ変動なく推移したのに対し, 空腹時は投与前より100 mg/dL以上低下した結果となった。これは投与前血糖の1例が803 mg/dLであり, 空腹時血糖を測定した症例数が6例と少なかったことから投与前平均値が影響を受けたためと考えられる。なお, 当該症例は本剤投与3週間後の検査では130 mg/dL, その後170 mg/dL前後で推移しており, 本剤が問題なく使用できていた症例であった。

本調査において前治療薬として何らかのインスリン製剤が投与されていたのは安全性解析対象集団全体の60.6%, そのうちインスリン グラルギン製剤からの切り替えは全体の48.6%であり, この割合は1型, 2型とも同様である(表2)。これらの症例の本剤への切り替え理由で最も多かったのが「先発からの切り替え」118例, 次いで「他のインスリン グラルギンからの切り替え」23例であり具体的な理由は不明であったが, 「安価」「コストダウン」等が合わせて28例であった(データ示さず)。これらから本剤への切り替えは医療費低減を意識した切り替えが主である可能性が高い。また, DTSQは2型で治療満足度が有意に上昇し, 「最近血糖値が望ましくないほど高いと感じたこと」が有意に減少した。よって, 本剤は2型についても有効性, 満足度の高い製剤であると考えられる。

本調査は, 特定使用成績調査であり, 日常診療下での比較対照を置かない観察研究であるため, 先行バイオ医薬品との患者背景等の比較には限界があ

る。また, 本剤長期使用における安全性, 有効性の検討が目的であるが, 必ずしも12カ月以上の観察期間の症例に限定されておらず, 検討には投与中止時のデータも含まれている。しかし, 開発時の臨床試験には含まれなかった2型糖尿病患者のデータを収集し解析することができ, 直接比較はできなかったが2型糖尿病患者においても先行バイオ医薬品との同等性/同質性を示唆する結果であり, 本剤の糖尿病治療薬のバイオ後続品としての有用性が確認された。

利益相反

本調査の資金および本論文の掲載費用は富士フィルム富山化学株式会社が出資した。田中悦子, 横井愛子, 大坂一義, 久志本理は本剤の製造販売元である富士フィルム富山化学株式会社の社員である。綿田裕孝は本調査の医学専門家としての役割を担い, 富士フィルム富山化学株式会社より委嘱料が提供されている。

謝 辞

本稿を終えるにあたり, 本調査のためにご協力を賜りました先生方, 医療機関関係各位, 本調査の実施にご尽力いただいた株式会社三和化学研究所に深謝申し上げます。

文 献

- 1) 厚生労働省: 令和元年 国民健康・栄養調査報告。
- 2) 厚生労働省: 平成28年 国民健康・栄養調査の結果の概要。
- 3) 日本糖尿病学会編著: 糖尿病診療ガイドライン2019。南江堂, 東京, 2019。
- 4) 医薬品インタビューフォーム インスリン グラルギン BS注キット「FFP」
- 5) 厚生労働省主催講習会「バイオ医薬品とバイオシミラーを正しく理解していただくために」“バイオシミラーを評価するポイントと病院での導入事例”。<https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000655559.pdf>
- 6) 日本糖尿病学会編著: 糖尿病治療ガイド2016-2017。文光堂, 東京, 2016。
- 7) 厚生労働省主催講習会「バイオ医薬品とバイオシミラーを正しく理解していただくために」“バイオ医薬品とバイオシミラーの基礎知識”。<https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000655558.pdf>
- 8) インスリン グラルギン BS注キット「FFP」審査報告書
- 9) 大谷哲也, 伊藤孝幸: インスリン グラルギンを用いたBOT (Basal supported Oral Therapy) の安全性・有効性の検討 (ALOHA Study)。新薬と臨床2011; 60: 458-75。

Evaluation of Safety and Effectiveness of Insulin Glargine BS Injection Kit 「FFP」 in Japan: Post-Marketing Surveillance Study on Long-Term use

Etsuko TANAKA¹⁾ / Aiko YOKOI¹⁾ / Kazuyoshi OSAKA¹⁾ /
Satoru KUSHIMOTO¹⁾ / Hirotaka WATADA²⁾

1) Safety Management Dept. Quality, Safety Management & Regulatory Affairs Div. FUJIFILM Toyama Chemical Co., Ltd.

2) Department of Metabolism and Endocrinology, Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan.

Abstract

Objective: To evaluate the safety and effectiveness of Insulin Glargine BS Injection Kit 「FFP」, which is a biosimilar, in diabetic patients who are indicated for insulin therapy, we conducted post-marketing surveillance in Japan.

Methods: From January 2017 to January 2020, Diabetics Patients who had not previously used this drug and were indicated for insulin therapy, were enrolled by the central registration method. The observation period was at least 12 months (52 weeks).

Results: The safety analysis set consisted of 368 patients and the effectiveness analysis set consisted of 363 patients. In the safety analysis set, the incidence of adverse drug reactions was 11.1%, adverse drug reactions occurred in 2 patients over were only for hypoglycemia (10.1%). There was no significant difference by type of diabetes mellitus (types 1 and 2). HbA1c, which is the primary efficacy endpoint, did not change from pre- to on-treatment in type 1, and decreased significantly during on-treatment from pre-treatment in type 2. There was one case of a defect in the machinery/equipment part as “dose adjustment dial does not turn”, but there was no health hazard due to it.

Conclusions: Although head-to-head comparisons could not be made, the findings of this survey suggest that the safety and effectiveness of Insulin Glargine BS Injection Kit 「FFP」 retains equivalent/homogenous with the reference biopharmaceuticals, and thus were able to confirm the usefulness of this drug as a biosimilar of diabetes drug.

Key words: insulin glargine, biosimilar, long-term use, post-marketing surveillance study
