

## 日本人1型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (FFP-112-02試験)<sup>1),2)</sup> 検証的試験

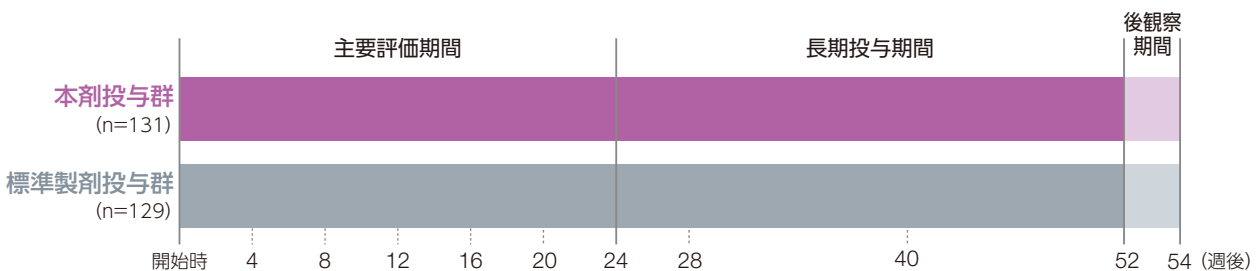
### 試験デザイン

試験方法：無作為化、非盲検、並行群間比較試験

目的：強化インスリン療法実施中の1型糖尿病患者を対象に、投与開始時から投与24週後のHbA1c変化量を指標として、本剤が標準製剤\*に対して同等性を示すことを検証する。  
\*：インスリン グラルギン(遺伝子組換え)

対象：強化インスリン療法実施中の1型糖尿病患者 260例

方法：投与開始時に割り付けられた本剤又は標準製剤に基礎インスリンを切替えて、52週間(主要評価期間：24週間、長期投与期間：28週間)皮下投与を行った。



主要評価項目：投与開始時から投与24週後までのHbA1c変化量

副次評価項目：[主要評価期間・長期投与期間の評価項目]

〈有効性〉

(1) HbA1c変化量、HbA1cの推移

(2) 平均朝食前空腹時血糖値(連続5日間測定した朝食前空腹時血糖の平均値)の推移 など

〈安全性〉

(1) 有害事象及び副作用の発現状況

(2) 低血糖の発現状況

(3) 抗インスリン グラルギン抗体の発現状況 など

解析計画：[主要評価項目]

投与24週後までのHbA1c変化量について、投与開始時のHbA1cを共変量とした共分散分析を行い、調整済み平均に基づく群間差の推定値とその95%信頼区間を算出する。投与群間差の95%信頼区間が-0.45%~0.45%の範囲に収まる場合、同等性が検証されたものと判断する。欠測の場合は投与12週後から投与24週後までのHbA1cのうち、投与後24週後に最も近い値を投与24週(LOCF<sup>\*1</sup>)として補完する。

[副次的評価項目]

投与52週後におけるHbA1cの変化量について、投与開始時のHbA1cを共変量とした共分散分析を行い、投与群間の比較を行う。

\*1 LOCF (last observation carried forward)：欠測データを直近の先行観測値で補完して解析する方法

1) 1型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(社内資料) [承認時評価資料]

2) 加来 浩平 他：薬理と治療 44 (1), 35, 2016

COI：論文著者のうち3名は富士フィルムファーマ株式会社\*\*のアドバイザー(医学・統計)として講演料等の支払いを受けている。論文著者に株式会社三和化学研究所より講演料の支払いを受けている者が含まれる。

\*\*：インスリン グラルギン BS注キット「FFP」は富士フィルム富山化学株式会社に承継された。

# 臨床成績

## 1. 有効性

### ① 投与開始時からのHbA1c変化量 [主要評価項目]

国内における1型糖尿病患者260例(本剤投与群:131例、標準製剤投与群:129例)を対象とした非盲検並行群間比較試験において、本剤又は標準製剤を1日1回皮下投与、24週間投与した結果、投与開始時から投与24週後(LOCF)までのHbA1c変化量(平均値±標準偏差)は、本剤投与群で $-0.01 \pm 0.54\%$ 、標準製剤投与群で $-0.05 \pm 0.62\%$ であった。投与開始時から投与24週後(LOCF)までのHbA1c変化量について、調整済み平均値は、本剤投与群で $-0.01\%$ 、標準製剤投与群で $-0.05\%$ であった。本剤投与群の標準製剤投与群に対する調整済み平均の差の推定値(95%信頼区間)は $0.03\%$ ( $-0.10, 0.17$ )であり、95%信頼区間が同等性の判定基準である $-0.45 \sim 0.45\%$ の範囲内であったことから、本剤が標準製剤に対して同等性を示すことが検証された。

また、投与52週後においても同様に本剤と標準製剤との同等性が示された。

### HbA1c変化量の共分散分析

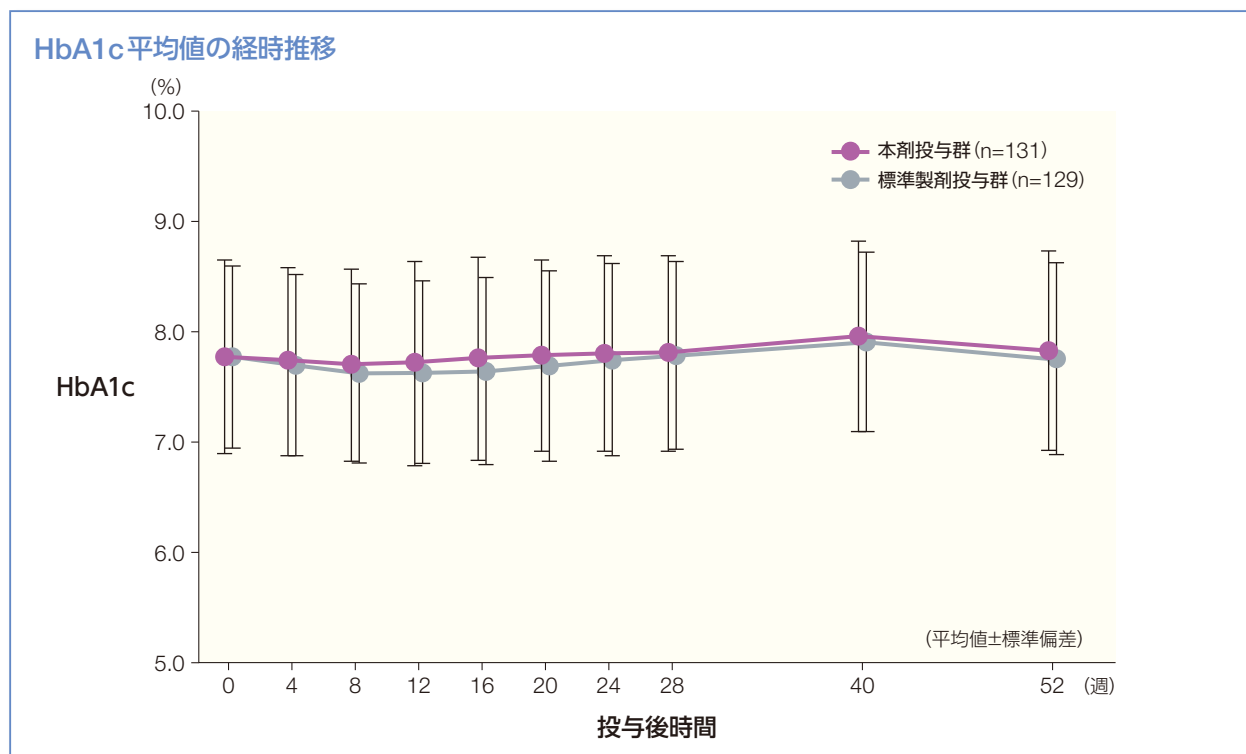
	投与群	例数	投与開始時からのHbA1c変化量(%)		
			平均値±標準偏差	調整済み平均±標準誤差 <sup>注)</sup>	調整済み平均の群間差(95%信頼区間) <sup>注)※2</sup>
投与24週後(LOCF) [主要評価項目]	本剤投与群	131	$-0.01 \pm 0.54$	$-0.01 \pm 0.05$	0.03 ( $-0.10, 0.17$ )
	標準製剤投与群	129	$-0.05 \pm 0.62$	$-0.05 \pm 0.05$	
投与52週後(LOCF) [副次評価項目]	本剤投与群	131	$0.01 \pm 0.64$	$0.01 \pm 0.06$	0.01 ( $-0.16, 0.17$ )
	標準製剤投与群	129	$0.01 \pm 0.76$	$0.01 \pm 0.06$	

注) 投与群を因子、投与開始時のHbA1cを共変量とした共分散分析により算出

※2 同等性判定基準: 95%信頼区間( $-0.45, 0.45$ )

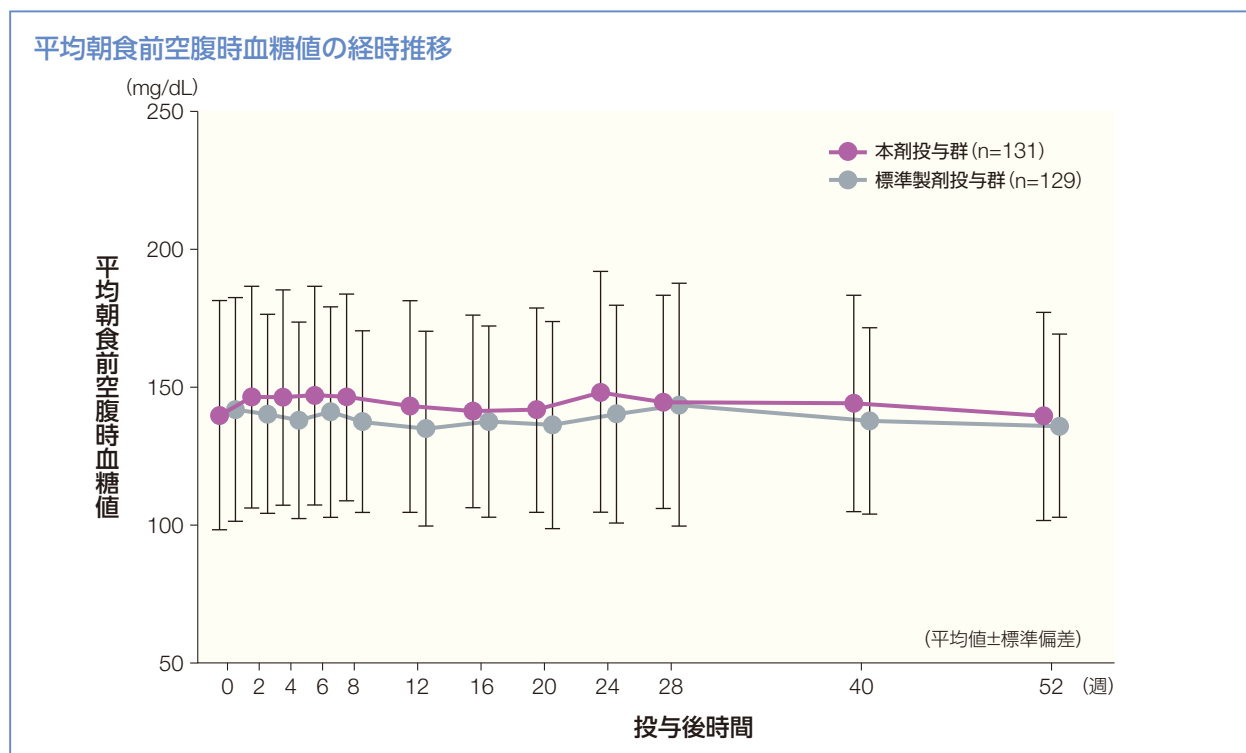
### ② 投与開始時からのHbA1cの推移 [副次評価項目]

HbA1cの平均値は、本剤投与群では投与開始時で $7.77 \pm 0.88\%$ 、投与52週後(LOCF)は $7.80 \pm 0.90\%$ で推移し、標準製剤投与群では投与開始時で $7.77 \pm 0.83\%$ 、投与52週後は $7.73 \pm 0.87\%$ で推移した。



### ③ 投与開始時からの平均朝食前空腹時血糖値の推移 [副次評価項目]

投与52週後の平均朝食前空腹時血糖値は、本剤投与群で $139.26 \pm 37.56 \text{mg/dL}$ 、標準製剤投与群で $135.80 \pm 33.35 \text{mg/dL}$ であった。



## 2. 安全性

### ① 副作用

本剤投与開始から投与52週後までの副作用は、131例中10例(7.6%)に認められ、主な副作用は糖尿病網膜症の顕在化又は増悪5例(3.8%)であった。また、重篤な副作用として1例(0.8%)に低血糖症が発現した。標準製剤投与開始から52週後までの副作用は129例中9例(7.0%)に認められ、主な副作用は糖尿病網膜症の顕在化又は増悪2例(1.6%)であった。また重篤な副作用として3例(2.3%)に低血糖が発現した。本試験において死亡に至る副作用、治験薬中止に至った副作用は認められなかった。

### ② 低血糖の発現状況

本試験における低血糖の発現は、本剤投与群で124例(94.7%)、標準製剤投与群で116例(89.9%)で、その内訳は以下のとおりであった。

#### 低血糖の発現割合

	本剤投与群(131例) 発現例数(%)	標準製剤投与群(129例) 発現例数(%)
全ての低血糖	124 (94.7)	116 (89.9)
重症低血糖	5 ( 3.8)	3 ( 2.3)
夜間低血糖	48 (36.6)	51 (39.5)
症候性低血糖	116 (88.5)	113 (87.6)
無症候性低血糖	77 (58.8)	70 (54.3)

### ③ 抗インスリン グラルギン抗体

投与開始時、投与24週後(LOCF)及び投与52週後(LOCF)の抗インスリン グラルギン抗体を測定したところ、本剤投与群では投与開始時に陽性は認められず、投与24週後(LOCF)に陽性が1例認められ、投与52週後(LOCF)では陽性は認められなかった。標準製剤投与群では投与開始時及び投与24週後(LOCF)に陽性が1例認められ、投与52週後(LOCF)では陽性は認められなかった。

なお、投与24週後(LOCF)に陽性であった各投与群1例について、インスリン指示投与量及びHbA1cに大きな変動は認められなかった。