

インスリン グラルギン[®] BS注ミリオペン[®] 「リリー」
BS注カート

第6回医薬品リスク管理計画に 関する評価報告書のまとめ

日本イーライリリー株式会社

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

2019年5月作成



はじめに

弊社の持効型溶解インスリンアナログ製剤でありますインスリングラルギン BS 注カート「リリー」及びインスリングラルギン BS 注ミリオペン「リリー」【一般名：インスリングラルギン（遺伝子組換え）[インスリングラルギン後続 1]】（以下、2 製剤を合わせて本剤とする）は、2014 年 12 月 26 日に承認取得、2015 年 8 月 3 日より販売開始しました。また 2015 年 8 月 24 日より特定使用成績調査を開始し、2019 年 1 月に終了いたしました。調査への多大なご協力を賜り誠にありがとうございました。

この度、2017 年 12 月 26 日から 2018 年 12 月 25 日までに集積した調査情報に基づき、2019 年 2 月 22 日付で第 6 回医薬品リスク管理計画に関する評価報告書を独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）に提出いたしましたので、副作用感染症症例報告（通常の医薬品安全性監視活動）及び特定使用成績調査（追加の医薬品安全性監視活動）に関する弊社検討状況についてご報告いたします。

なお、本まとめは、調査結果の概要及び安全性情報を速やかにお伝えするとともに、更なる適正使用の推進を目的としております。今後の追加情報等により副作用名、重篤性、結果の傾向、結論が変更となることがありますので、ご了承賜りますようお願い申し上げます。また、安全性に関する最終解析結果は、次回最終報告のまとめにてご報告させていただきます。

今後も本剤の適正使用の推進に努めて参りますので、引き続きご協力いただきますようお願い申し上げます。

日本イーライリリー株式会社
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

目次

通常 of 医薬品安全性監視活動	1
1. 副作用・感染症症例報告のまとめ	1
追加 of 医薬品安全性監視活動（特定使用成績調査）	1
1. 調査結果 of 要約	1
2. 調査 of 概要	2
3. 調査結果	3
(1) 症例構成	3
(2) 患者背景	4
(3) 本剤 of 投与状況	8
(4) 安全性に関する検討	8
1) 有害事象及び副作用発現状況	8
2) 低血糖 of 発現状況	9
3) 過敏症反応 of 発現状況	9
4) 注射部位反応 of 発現状況	10

通常の実薬品安全性監視活動

1. 副作用・感染症症例報告のまとめ

当該評価期間中に総合機構に報告した重篤な副作用は 16 例 20 件であった。その内訳は、低血糖 8 件、高血糖 3 件、乳酸アシドーシス、肝酵素上昇、糖尿病性ケトアシドーシス、コントロール不良の糖尿病、急性心不全、肝障害、注射部位血腫、全身性浮腫、抗インスリン抗体陽性が各 1 件であった。なお、感染症症例報告の対象となる事象はなかった。

追加の実薬品安全性監視活動（特定使用成績調査）

1. 調査結果の要約

患者背景

特定使用成績調査の安全性評価対象症例 1,218 例における主な患者背景は、性別は男性の割合が 62.2%、女性の割合が 37.8%、年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は 61.5 ± 14.2 歳、BMI（body mass index）は $24.78 \pm 4.67 \text{ kg/m}^2$ であった。糖尿病の種類別では 1 型糖尿病患者の割合が 11.2%、2 型糖尿病患者の割合が 87.8% であった。糖尿病罹病期間別では 1 年未満の割合が 5.7%、1 年以上 5 年未満の割合が 10.9%、5 年以上 10 年未満の割合が 15.7%、10 年以上 15 年未満の割合が 14.9%、15 年以上 20 年未満の割合が 10.8%、20 年以上の割合が 20.9%、不明の割合が 21.2% であった。既往歴を有する患者の割合は 16.2% であり、合併症を有する患者の割合は 78.3% であった。

安全性

特定使用成績調査の安全性評価対象症例 1,218 例中 101 例に有害事象が認められ、このうち重篤な有害事象は 44 例であった。重篤な有害事象（2 例以上）は肺炎 3 例、帯状疱疹、肺の悪性新生物、低血糖（重症な低血糖を重篤と定義）、脳梗塞及び心筋梗塞が各 2 例であり、低血糖の 1 例を除きいずれも本剤との因果関係は否定された。

副作用発現割合は 1.1%（14/1218 例）であり、主な副作用（2 例以上）は糖尿病 3 例、コントロール不良の糖尿病及び倦怠感が各 2 例であった。

重点調査項目である低血糖について、投与開始前と比較して投与後の低血糖発現症例数及び発現回数について経時的増加傾向は認められなかった。

同じく重点調査項目である過敏症反応に関連する有害事象として、湿疹、そう痒症及び末梢性浮腫が各 2 例認められた。いずれの事象も各 1 例が本剤との因果関係は否定されなかった。

また同様に注射部位反応に関連する有害事象として、注射部位そう痒感が 1 例認められ、本剤との因果関係は否定されなかった。

2. 調査の概要

2015 年 8 月より 2019 年 1 月まで、特定使用成績調査（以下、本調査）を実施した。本調査の概要を表 1 に示す。

また、以降に記載する調査結果は 2017 年 12 月 26 日から 2018 年 12 月 25 日までの評価期間中の内容であり、最終解析結果ではない。

表 1 特定使用成績調査の概要

項 目	内 容
目 的	<p><u>主要目的</u> 1 型糖尿病及び 2 型糖尿病を含む日本における糖尿病患者に対し、本剤の長期投与時の安全性プロファイルを日常診療下で検討する。</p> <p><u>副次目的</u> 1. 低血糖と過敏症反応のリスクを評価する。 2. HbA1c 値、血糖自己測定値、空腹時血糖値に対する効果を観察する。 3. インスリン治療満足度アンケートにより患者の治療満足度を観察する。</p>
実 施 期 間	<p>調査期間：2015 年 8 月～2018 年 7 月 登録期間：2015 年 8 月～2017 年 7 月 ただし、登録症例数が調査予定症例数に達した時点で登録受付を終了する。</p>
目 標 症 例 数	安全性評価対象症例数として 1000 例（少なくとも 100 例以上の 1 型糖尿病患者及び 500 例以上の 2 型糖尿病患者を収集することとする。）
実 施 方 法	中央登録方式
観 察 期 間	本剤投与開始から 12 ヶ月間。なお、本剤投与開始日から 12 ヶ月以内に投与中止した場合は、投与中止日までを観察期間とする。
重 点 調 査 項 目	<p>低血糖*、過敏症反応、注射部位反応 *重症低血糖の定義：米国糖尿病学会のガイドライン 2013（Elizabeth et al. 2013）参照</p>

Elizabeth R, John A, Belinda C, Philip C, Samuel D, Lisa F, et al. Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. DIABETES CARE, 36, 1384-1395, 2013

3. 調査結果

(1) 症例構成

症例構成の内訳を図 1 に示す。当該評価期間終了までに 1,386 例が登録され、このうち 1,310 例の調査票を回収した。調査票回収症例のうち、「本剤の使用が確認できなかった*」50 例、「有効性以外の Form に電子署名がない」25 例、「初回以降来院がない（有害事象の有無情報がない）」及び「有害事象の有無が未入力」が各 8 例の計 92 例を除く 1218 例を安全性評価対象症例とした。なお、安全性評価対象症例である 1218 例の調査施設数は 190 施設であった。

*図 1 では「本剤が投与されていない症例」として記載

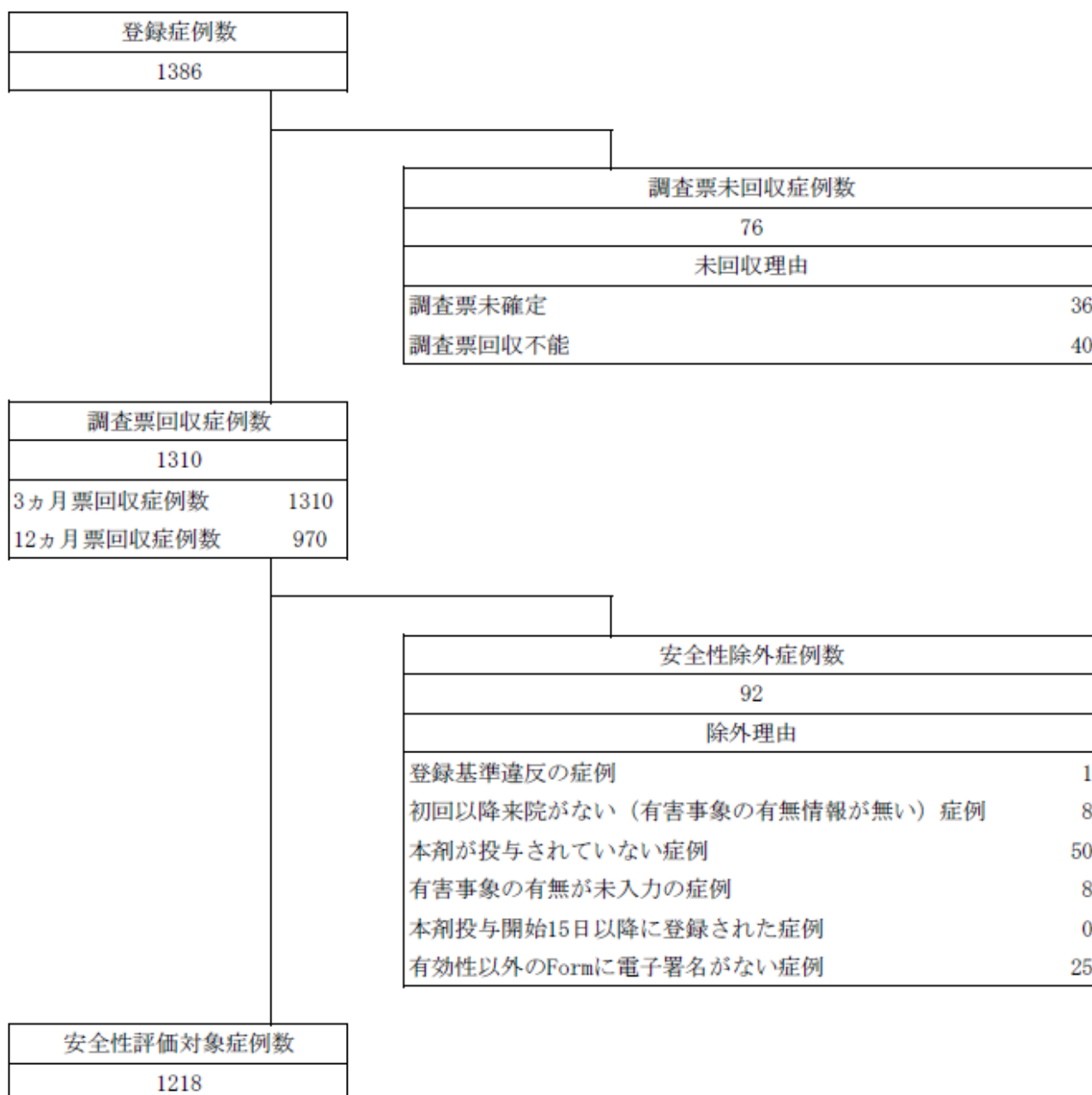


図 1 症例構成

(2)患者背景

安全性評価対象症例での患者背景の要約を表 2 に示す。

性別は男性の割合が 62.2% (758/1218 例)、女性の割合が 37.8% (460/1218 例)、年齢 (平均値±標準偏差、以下同様) は 61.5 ± 14.2 歳、身長は 162.2 ± 9.5 cm、体重は 65.52 ± 15.06 kg、Body Mass Index (BMI) は 24.78 ± 4.67 kg/m² であった。小児 (15 歳未満) の割合が 0.2% (2/1218 例) であり、高齢者 (65 歳以上) の割合が 48.7% (593/1218 例) であった。糖尿病の種類別では 1 型糖尿病患者の割合が 11.2% (137/1218 例)、2 型糖尿病患者の割合が 87.8% (1070/1218 例)、その他の糖尿病の割合が 0.9% (11/1218 例) であった。糖尿病罹病期間は 160.6 ± 119.5 ヶ月であり、糖尿病罹病期間別では 1 年未満の割合が 5.7% (69/1218 例)、1 年以上 5 年未満の割合が 10.9% (133/1218 例)、5 年以上 10 年未満の割合が 15.7% (191/1218 例)、10 年以上 15 年未満の割合が 14.9% (181/1218 例)、15 年以上 20 年未満の割合が 10.8% (132/1218 例)、20 年以上の割合が 20.9% (254/1218 例)、不明の割合が 21.2% (258/1218 例) であった。既往歴を有する患者の割合は 16.2% (197/1218 例) であり、主な既往歴の割合 (上位 3 位) は、白内障が 8.1% (16/197 例)、虫垂炎が 6.6% (13/197 例) 及び脳梗塞が 5.6% (11/197 例) であった (重複集計)。合併症を有する患者の割合は 78.3% (954/1218 例) であり、主な合併症の割合 (上位 3 位) は、高血圧が 63.9% (610/954 例)、脂質異常症が 46.1% (440/954 例) 及び糖尿病性腎症が 11.2% (107/954 例) であった (重複集計)。合併症として肝機能障害を有する患者の割合は 7.7% (94/1218 例) であり、腎機能障害を有する患者の割合は 14.0% (170/1218 例) であった。

第6回医薬品リスク管理計画に関する評価報告書のまとめ

表2 患者背景 (その1)

解析対象集団：安全性評価対象集団

		安全性 評価対象例(%)
総症例数		1218
性別	男性	758 (62. 2)
	女性	460 (37. 8)
年齢(歳) 要約統計量	症例数	1218
	平均値	61. 5
	標準偏差	14. 2
	最小値	8
	中央値	64. 0
	最大値	98
年齢カテゴリ①	15歳未満	2 (0. 2)
	15歳以上	1216 (99. 8)
年齢カテゴリ②	65歳未満	625 (51. 3)
	65歳以上	593 (48. 7)
年齢カテゴリ③	15歳未満	2 (0. 2)
	15歳以上65歳未満	623 (51. 1)
	65歳以上	593 (48. 7)
年齢カテゴリ④	75歳未満	977 (80. 2)
	75歳以上	241 (19. 8)
年齢カテゴリ⑤	15歳未満	2 (0. 2)
	15歳以上65歳未満	623 (51. 1)
	65歳以上75歳未満	352 (28. 9)
	75歳以上	241 (19. 8)
年齢カテゴリ⑥	15歳未満	2 (0. 2)
	15歳以上25歳未満	12 (1. 0)
	25歳以上35歳未満	28 (2. 3)
	35歳以上45歳未満	124 (10. 2)
	45歳以上55歳未満	211 (17. 3)
	55歳以上65歳未満	248 (20. 4)
	65歳以上75歳未満	352 (28. 9)
	75歳以上	241 (19. 8)
糖尿病の種類	1型	137 (11. 2)
	2型	1070 (87. 8)
	その他の糖尿病	11 (0. 9)
糖尿病罹病期間(ヵ月) 要約統計量	症例数	960
	平均値	160. 6
	標準偏差	119. 5
	最小値	0
	中央値	144. 0
	最大値	564
	不明	258

第6回医薬品リスク管理計画に関する評価報告書のまとめ

表2 患者背景 (その2)

解析対象集団：安全性評価対象集団

		安全性 評価対象例(%)
総症例数		1218
糖尿病罹病期間カテゴリ	1年未満	69 (5.7)
	1年以上5年未満	133 (10.9)
	5年以上10年未満	191 (15.7)
	10年以上15年未満	181 (14.9)
	15年以上20年未満	132 (10.8)
	20年以上	254 (20.9)
	不明	258 (21.2)
患者の受診状況	外来	1077 (88.4)
	入院	141 (11.6)
身長 (cm) 要約統計量	症例数	1148
	平均値	162.2
	標準偏差	9.5
	最小値	131
	中央値	163.0
	最大値	190
	不明	70
体重 (kg) 要約統計量	症例数	1080
	平均値	65.52
	標準偏差	15.06
	最小値	31.0
	中央値	63.90
	最大値	157.9
	未測定	138
BMI (kg/m ²) 要約統計量	症例数	1039
	平均値	24.78
	標準偏差	4.67
	最小値	14.7
	中央値	24.30
	最大値	49.8
	未測定 (計算不可含む)	179

第6回医薬品リスク管理計画に関する評価報告書のまとめ

表2 患者背景 (その3)

解析対象集団：安全性評価対象集団

		安全性 評価対象例(%)
総症例数		1218
BMI (kg/m ²) カテゴリ	18.5未満	53 (4.4)
	18.5以上22未満	235 (19.3)
	22以上25未満	300 (24.6)
	25以上30未満	331 (27.2)
	30以上	120 (9.9)
	未測定 (計算不可含む)	179 (14.7)
アレルギー歴	なし	952 (78.2)
	あり	86 (7.1)
	不明	180 (14.8)
喫煙歴	現在の喫煙あり	256 (21.0)
	過去の喫煙歴あり (現在は禁煙)	213 (17.5)
	喫煙歴なし	534 (43.8)
	不明	215 (17.7)
飲酒状況	なし	670 (55.0)
	あり	362 (29.7)
	不明	186 (15.3)
既往歴の有無	なし	1021 (83.8)
	あり	197 (16.2)
既往歴(肝機能障害)	なし	1210 (99.3)
	あり	8 (0.7)
既往歴(腎機能障害)	なし	1204 (98.9)
	あり	14 (1.1)
既往歴(心血管系疾患)	なし	1181 (97.0)
	あり	37 (3.0)
既往歴(網膜症疾患)	なし	1217 (99.9)
	あり	1 (0.1)
既往歴(神経障害)	なし	1218 (100.0)
	あり	0 (0.0)
既往歴(糖尿病性腎症)	なし	1217 (99.9)
	あり	1 (0.1)
合併症の有無	なし	264 (21.7)
	あり	954 (78.3)
合併症(肝機能障害)	なし	1124 (92.3)
	あり	94 (7.7)
合併症(腎機能障害)	なし	1048 (86.0)
	あり	170 (14.0)
合併症(心血管系疾患)	なし	977 (80.2)
	あり	241 (19.8)
合併症(網膜症疾患)	なし	1127 (92.5)
	あり	91 (7.5)

表 2 患者背景 (その 4)

解析対象集団：安全性評価対象集団

		安全性 評価対象例(%)	
総症例数		1218	
合併症(神経障害)	なし	1122	(92.1)
	あり	96	(7.9)
合併症(糖尿病性腎症)	なし	1109	(91.1)
	あり	109	(8.9)
前治療薬(本剤投与開始直前の糖尿病治療薬)の有無	なし	133	(10.9)
	あり	1085	(89.1)
	インスリンなし	246	(22.7)
	インスリンあり	839	(77.3)
	ランタス	539	(64.2)
	デグルデク	109	(13.0)
	ランタスXR	20	(2.4)
	デテミル	21	(2.5)
	その他	498	(59.4)
	未記載	0	(0.0)
ランタスからの切り替えの有無	なし	680	(55.8)
	あり	538	(44.2)
併用薬の有無	なし	169	(13.9)
	あり	1038	(85.2)
	未記載	11	(0.9)

(3)本剤の投与状況

安全性評価対象症例 1,218 例のうち、投与開始 12 ヶ月目時点で調査を中止していた患者の割合は 27.5% (335/1218 例) であり、主な中止理由 (上位 3 位) は追跡不能 (95 例)、医師の判断 (78 例) 及び症状改善 (71 例) であった。

また、12 例が死亡により中止した。このうち 11 例で死因となった有害事象は肺炎及び心筋梗塞が各 2 件、マラスムス、遠隔転移を伴う肝癌、肝不全、間質性肺疾患、誤嚥性肺炎、塞栓性脳卒中、膵癌が各 1 件であり、残りの 1 例は死因不明であった。いずれの事象も本剤との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、脳梗塞 2 例、意識変容状態、心不全、うっ血性心不全、湿疹、全身性浮腫、低血糖、注射部位そう痒感、倦怠感、上咽頭炎、尿細管間質性腎炎、細菌性関節炎、肺の悪性新生物及び下肢骨折が各 1 例の計 15 例であった。湿疹、注射部位そう痒感、倦怠感、意識変容状態、低血糖の 5 例を除き、いずれも本剤との因果関係は否定された。

(4)安全性に関する検討

1) 有害事象及び副作用発現状況

安全性評価対象症例 1218 例中 101 例に有害事象が認められ、このうち重篤な有害事象は 44 例で

第 6 回医薬品リスク管理計画に関する評価報告書のまとめ

あった。重篤な有害事象（2 例以上）は肺炎 3 例、帯状疱疹、肺の悪性新生物、低血糖（重症な低血糖を重篤と定義）、脳梗塞及び心筋梗塞が各 2 例であり、低血糖の 1 例を除きいずれも本剤との因果関係は否定された。

副作用発現割合は 1.1%（14/1218 例）であり、主な副作用（2 例以上）は糖尿病 3 例、コントロール不良の糖尿病及び倦怠感が各 2 例であった。

小児（15 歳未満）の 2 例に副作用は認められなかった。

高齢者（65 歳以上）の副作用発現割合は 1.2%（7/593 例）であった。

肝機能障害のない患者及び肝機能障害を有する患者での副作用発現割合はそれぞれ 1.1%（12/1124 例）及び 2.1%（2/94 例）であった。

腎機能障害のない患者及び腎機能障害を有する患者での副作用発現割合はそれぞれ 1.0%（11/1048 例）及び 1.8%（3/170 例）であった。

2) 低血糖の発現状況

重点調査項目である低血糖について、投与開始前と比較して投与後の低血糖発現症例数及び発現回数について経時的増加傾向は認められなかった。低血糖の発現状況の推移を表 3 に示す。

表 3 低血糖の発現状況の推移

解析対象集団：安全性評価対象集団

投与開始前 HbA1c	観察時期	症例数	発現症例数 (%)	95%信頼区間	発現回数				
					平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
全体	投与開始前	1189	78 (6.6)	5.2~8.1	0.3	2.2	0	0.0	65
	1ヵ月後	1044	94 (9.0)	7.3~10.9	0.3	1.2	0	0.0	15
	3ヵ月後	1103	90 (8.2)	6.6~9.9	0.3	1.3	0	0.0	16
	6ヵ月後	1011	80 (7.9)	6.3~9.8	0.2	1.0	0	0.0	11
	12ヵ月後	916	68 (7.4)	5.8~9.3	0.2	1.1	0	0.0	24
8.0未満	投与開始前	539	49 (9.1)	6.8~11.8	0.4	3.1	0	0.0	65
	1ヵ月後	454	44 (9.7)	7.1~12.8	0.3	1.4	0	0.0	15
	3ヵ月後	506	44 (8.7)	6.4~11.5	0.3	1.4	0	0.0	12
	6ヵ月後	476	40 (8.4)	6.1~11.3	0.2	1.0	0	0.0	11
	12ヵ月後	449	37 (8.2)	5.9~11.2	0.2	0.8	0	0.0	9
8.0以上	投与開始前	568	27 (4.8)	3.2~6.8	0.2	0.8	0	0.0	6
	1ヵ月後	506	46 (9.1)	6.7~11.9	0.3	1.1	0	0.0	14
	3ヵ月後	511	43 (8.4)	6.2~11.2	0.3	1.3	0	0.0	16
	6ヵ月後	466	34 (7.3)	5.1~10.0	0.2	1.0	0	0.0	10
	12ヵ月後	405	25 (6.2)	4.0~9.0	0.1	0.7	0	0.0	6

3) 過敏症反応の発現状況

重点調査項目である過敏症反応に関連する有害事象として、湿疹、そう痒症及び末梢性浮腫が各 2 例認められた。いずれの事象も各 1 例が本剤との因果関係は否定されなかった。

4) 注射部位反応の発現状況

重点調査項目である注射部位反応に関連する有害事象として、注射部位そう痒感が 1 例認められ、本剤との因果関係は否定されなかった。