



本資料は、サノフィ(フランス、パリ)が2016年11月11日(現地時間)に発表したプレスリリースを日本語に翻訳・編集し、11月14日に配信するものです。本資料の正式言語はフランス語・英語であり、その内容および解釈については両言語が優先します。日本語で承認されている主な製品名および一般名についてはカタカナ表記をしています。Toujeo[®]は、日本国内では「ランタス[®]XR」のブランド名で製造販売されています。

サノフィ、1型糖尿病患者を対象に Toujeo[®]とインスリン デグルデクを比較した薬物動態/薬力学(PK/PD)試験の最終結果を発表

Toujeo[®]はインスリン デグルデクに比べ日内変動が小さくより平坦なプロファイルを示した

フランス、パリ - 2016年11月11日 - サノフィは、米国メリーランド州ベセスダで開催中の第16回Diabetes Technology Meetingにおいて、1型糖尿病の患者さんを対象とした、Toujeo[®] (インスリン グラルギン注射液 300単位/mL)の薬物動態/薬力学(PK/PD)をインスリン デグルデク100単位/mL (Deg-100)と比較した試験の最終結果を発表しました¹。

1型糖尿病の患者さんに臨床用量(0.4単位/kg/日、世界各地の臨床現場で用いられている平均的用量)²で Toujeo[®]を投与した場合のPK/PDプロファイルは、インスリン デグルデク100単位/mLに比べ平坦で、投与後24時間の分布がより均一であることが明らかにされました。Toujeo[®]投与時の代謝活性の日内変動は、インスリン デグルデク投与時よりも20%低いとの結果でした(p=0.047)。

検討した2用量(0.4および0.6単位/kg/日)ともに、Toujeo[®]投与時はPK/PDプロファイルが平坦で、投与後24時間のインスリン曝露量の分布がより均一であることが明らかにされました。

カリフォルニア大学サンディエゴ校の診療准教授であるDr. Timothy Baileyは、「今回得られた新たな所見は、基礎インスリン療法を受けている1型糖尿病の患者さんにとって臨床的に重要な意味を持つと考えられます。Toujeo[®]とインスリン グラルギン100単位/mL (Gla-100)を比較した試験では、Toujeo[®]使用時にPK/PDプロファイルが改善し、平坦なプロファイルが得られることが明らかにされています。1型糖尿病の成人患者さんを対象に行われたCGM試験³では、Toujeo[®]投与時の方がGla-100投与時よりも日差変動と日内変動が小さく、投与開始後8週間における夜間低血糖(夜間における血糖値54 mg/dL以下または重症低血糖)のリスクが低いとの結果が得られています³。今回のToujeo[®]とインスリン デグルデク100単位/mL (Deg-100)を比較したPK/PD試験で得られた結果は、Toujeo[®]は目標血糖値に到達させる効果が高く、低血糖のリスクが低いという興味深い特性を有することを追認する内容です」と述べています。

サノフィのグローバル糖尿病メディカルチームヘッドであるリカルド・ペルフェッティ(Riccardo Perfetti)は、「今回のPK/PD試験では、Toujeo[®]がインスリン デグルデクより優れたプロファイルをもつことが明らかにされました。これらの所見の臨床的意義については、現在実施中の試験で検討中です」と述べています。

以上



Toujeo®の PK/PD 試験(LPS14585) について

根拠:

基礎インスリンの注射では内因性インスリンの産生を完全に再現することはできないため、糖尿病治療で用いる基礎インスリン製剤は、薬力学(PD)と薬物動態(PK)のプロファイルが安定していることが理想とされます。血糖値の変動が小さく、一定であるほど投与後24時間のプロファイルを予測しやすく、低血糖のリスクが下がるため、基礎インスリン療法の効果を実感しやすく、治療に対するアドヒアランスが向上します。

試験計画:

本試験は、2投与群、2投与期間、2投与順のランダム化単施設二重盲検クロスオーバー試験で、1型糖尿病患者48例が登録し、正常血糖クランプ試験(euglycemic glucose clamp)にて評価を行いました。試験では、Toujeo®(Gla-300)を0.4および0.6単位/kg/日の用量で8日間投与した後、定常期における薬力学および薬物動態的特徴の評価を行い、インスリン デグルデク100単位/mL (Deg-100)を同用量で投与した場合と比較しました。

主な結果:

薬力学:

グルコース注入率(GIR)に対してスージングをした後の定常状態における24時間グルコース注入率-時間曲線 (GIR₀₋₂₄)の日内変動 (GIR-smFL₀₋₂₄)は、0.4単位/kg投与時ではGla-300投与時の方がDeg-100投与時より有意に低い結果でした。0.4単位/kgの用量では、GIR-AUC₀₋₂₄を6時間間隔で4分割したところ、Gla-300投与時の方がDeg-100投与時よりも均一に分布しました。臨床用量を上回る0.6 U/kgで投与した場合は、GIR-smFL₀₋₂₄と、GIR-AUC₀₋₂₄の6時間間隔の分配比率に両剤間の差を認めませんでした。両用量とも、Gla-300投与時のGIR-AUC₀₋₂₄とGIRmaxはDeg-100投与時より低かったのに対し、T50%-GIR-AUC₀₋₂₄と血糖コントロールの持続時間には両剤間の差を認めませんでした。

薬物動態:

Gla-300投与時は2用量ともにインスリン濃度は投与後16時間にわたりプラトー様の曲線を呈し、その後徐々に低下しました。Deg-100投与時は、2用量ともに投与後約10時間にわたりインスリン濃度が上昇し、その後徐々に低下しました。いずれのインスリン製剤とも、投与30時間後の観察期間終了時点まで血中濃度測定が可能でした。INS-AUC₀₋₂₄を6時間間隔で分割したところ、2用量ともにGla-300投与時の方がDeg-100投与時より均等な分布を示しました。

Toujeo®の CGM 試験について³

根拠:

持続血糖測定(continuous glucose monitoring, CGM)は、実験条件下で得た各種インスリン製剤の薬物動態/薬力学的特性の差が、投与後 24 時間の血糖値の推移や低血糖の発生状況などの臨床的に意味のある差を反映しているかどうかを検証する際に有用な方法です。

試験計画:

試験は 2 投与期間、2 投与順の多施設共同非盲検クロスオーバー試験で、1 型糖尿病の患者 59 例が登録しました(PDY12777; NCT01658579)。主要評価項目は、各治療期の最終 2 週間(第 7~8 週および第 15~16 週)において血糖値が 4.4~7.8 mmol/L (80~140 mg/dL)にあった時間が占める割合(%)の平均値としました。主な副次評価項目は、各投与期間の最終 2 週間に行う CGM に基づく平均 24 時間血糖プロファイル(mmol/L)と、各投与期間中に低血糖イベント(ADA(米国糖尿病学会)の基準に準拠)を 1 回以上経験した患者の割合としました。

主な結果:

血糖値が 4.4~7.8 mmol/L に維持された時間の割合(主要評価項目)は、Gla-300 投与時、Gla-100 投与時とも同様でした(最小二乗平均値の差 0.75%, p=0.73)。平均 24 時間血糖プロファイルは、Gla-300 投与時の方が Gla-100 投与時よりも一定に保たれていました。



Toujeo[®]について

Toujeo[®]は、広く用いられているインスリン グラルギンを有効成分とする 1 日 1 回投与の基礎インスリン製剤です。本剤は、米国食品医薬品局(FDA)、欧州委員会(EC)、カナダ保健省、オーストラリア保健省薬品・医薬品行政局(TGA)では「Toujeo[®]」のブランド名で、日本国内では厚生労働省が「ランタス[®]XR」のブランド名で承認しており、他の国々においても現在、規制当局による審査中です。

サノフィについて

サノフィは、グローバルヘルスケアリーダーとして、患者さんのニーズにフォーカスした医療ソリューションの創出・研究開発・販売を行っています。5つのグローバルビジネスユニット(糖尿病および循環器、ジェネラルメディスンと新興市場、サノフィジェンザイム、サノフィパスツール、メリアル)で組織され、パリ(EURONEXT: [SAN](#)) およびニューヨーク(NYSE: [SNY](#)) に上場しています。日本においては、「日本の健康と笑顔に貢献し、最も信頼されるヘルスケアリーダーになる」というビジョンの実現に向けて、患者中心志向に基づき、医薬品等の開発・製造・販売を行っています。詳細は<http://www.sanofi.co.jp> をご参照ください。

References:

1. Bailey T, et al. Insulin Glargine 300 U/mL (Gla-300) Provides More Stable and More Evenly Distributed Steady-state PK/PD Profiles Compared with Insulin Degludec in Type 1 Diabetes. Poster presented at Diabetes Technology Meeting, November 11, 2016
2. Data on file, Adelphi Real World Diabetes DSP XII, 2015.
3. Bergenstal RM, et al. *Diabetes Technol Ther* 2015;17(S1):16 (Abstract 39)