

調査結果報告書

平成 21 年 11 月 2 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

I. 品目の概要

[販売名]	別添 1 の通り
[一般名]	別添 1 の通り
[承認取得者]	別添 1 の通り
[効能・効果]	別添 1 の通り
[用法・用量]	別添 1 の通り
[調査担当部]	安全第二部

II. これまでの経緯

1. 国内における状況

ヒトインスリン及びインスリンアナログ（以下「インスリン製剤」という。）については、非臨床試験において細胞増殖活性や乳腺腫等の発現は認められているものの、臨床使用量を勘案するとヒトの安全性に影響を及ぼす可能性は低いと、承認申請時に判断され、現在の添付文書において注意喚起がなされていない状況である。

今般、以下の状況を受け、医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、インスリン製剤（特に、インスリングラルギン）による悪性腫瘍のリスク増大に関する調査および安全対策の要否について、検討を行った。

- ・平成 21 年 3 月に発がん性に係る専門協議を行ったところ、インスリン製剤による悪性腫瘍の増大について検討すべき旨、専門委員より意見があったことを受け、詳細調査を行ったところ、インスリン製剤による悪性腫瘍のリスク増大に関する疫学研究が研究報告として機構に複数報告されたこと
- ・平成 21 年 6 月 26 日に欧州糖尿病学会（EASD）の学会誌にインスリングラルギンによる悪性腫瘍のリスク増大に関する疫学研究が新たに 4 報掲載されたことを受け、欧州医薬品庁(EMEA)及び米国食品医薬品局（FDA）が、インスリングラルギンによる治療を受けている患者に治療の継続と医師への相談を勧奨するとともに、インスリングラルギンの悪性腫瘍について評価を行う旨、公表したこと

なお、国内においても、平成 21 年 7 月 1 日に日本糖尿病学会がインスリングラルギンによる治療を受けている患者に治療の継続と医師への相談を勧奨する声明を発表したことを踏まえて、平成 21 年 7 月 13 日に医薬品医療機器情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) に同学会の声明を掲載する等の情報提供を行ったところである。

2. 欧米における状況

米国、欧州では、現在の添付文書において悪性腫瘍のリスク増大に関する注意喚起はなされていない。

なお、平成21年7月1日に米国食品医薬品局（FDA）は Early Communication にてインスリン グラルギンによる悪性腫瘍について評価を開始した旨、公表している。また、平成21年7月23日に欧州医薬品庁(EMA)は、現時点で利用できるデータからはインスリン グラルギンと悪性腫瘍の因果関係を示唆するものはなく、治療変更の必要はないと結論づけたが、データが限られているため、インスリン グラルギンの製造販売業者に対して詳細調査を依頼した旨、プレスリリースを行っている。

III. 医薬品医療機器総合機構における調査

1. 調査事項

インスリン グラルギン及びインスリン グラルギンを含むインスリン製剤全般による悪性腫瘍のリスク増大に関する、1)疫学研究結果（別添2）、2)現在までに実施された非臨床試験結果（別添3）、3)外国措置状況（別添4）について、調査を行った。

2. 調査結果

(1) インスリン グラルギンによる悪性腫瘍

インスリン グラルギンによる悪性腫瘍のリスク増大について、平成21年8月の発がん性に係る専門協議において、現時点で入手可能なデータを踏まえて検討した結果、以下の点より、現時点で添付文書改訂の必要はないと判断した。

- 1)疫学研究において、他のインスリンと比較したインスリン グラルギンによる悪性腫瘍のリスクについては、増加・低下の双方が報告される等、一定の見解が得られた状況とは考えられないこと
- 2)非臨床試験において、インスリン グラルギンの細胞増殖活性はヒトインスリンと同程度であり、他のインスリンアナログの細胞増殖活性と比較してもインスリン グラルギンで特に悪性腫瘍が増加するとは考えられないこと
- 3)インスリン グラルギンにおいて、EMA では対応不要とされたこと、外国添付文書で悪性腫瘍のリスク増大に関する注意喚起がなされていないこと

(2) インスリン製剤全般による悪性腫瘍

インスリン製剤全般による悪性腫瘍のリスク増大について、同専門協議において、現時点で入手可能なデータを踏まえて検討した結果、以下の点より、現時点で添付文書改訂の必要はないと判断した。

- 1)疫学研究において、インスリン製剤による悪性腫瘍のリスク増大を示す報告はあるが、増大させないとする報告もあるとともに、多くの疫学研究において、家族歴等の交絡因子の調整が不十分である等の限界があり、インスリン製剤と悪性腫瘍のリスク増大との因果関係を示す十分なエビデンスが得られた状況とは考えられないこと
- 2)インスリンアナログ承認申請時の非臨床試験で認められた細胞増殖活性はヒトインスリン

と同程度であり、承認後に公表された数報の文献等を踏まえて評価を行っても、当該結論を変更する必要はないと考えられること

- 3) インスリン製剤において、外国添付文書で悪性腫瘍のリスク増大に関する注意喚起がなされていないこと

IV. 総合評価

機構は、現時点で入手可能な情報に基づき、インスリン製剤が悪性腫瘍のリスクを増大させる可能性について評価を行った結果、インスリングラルギンを含むいずれのインスリン製剤においても添付文書改訂の必要はないと判断した。しかしながら、今後も新たな報告や外国規制当局の状況について注視し、必要な対応を引き続き検討することとする。

以上

調査対象医薬品一覧

一般名	商品名	製造販売業者
ヒトインスリン	ノボリン R 注 100、N 注 100、10R 注、20R 注、30R 注、40R 注、50R 注 等 ヒューマリン R 注、N 注、3/7 注 等	ノボ・ノルディスクファーマ (株) 日本イーライリリー (株)
インスリンアスパルト	ノボラピッド注 300、ノボラピッド 30 ミックス注 等	ノボ・ノルディスクファーマ (株)
インスリングルルギン	ランタス注 100 単位/mL 等	サノフィ・アベンティス (株)
インスリングルリジン	アピドラ注 100 単位/mL 等	サノフィ・アベンティス (株)
インスリンデテミル	レベミル注 300 等	ノボ・ノルディスクファーマ (株)
インスリンリスプロ	ヒューマログ注カート、ヒューマログ N 注カート、ヒューマログミックス 25 注カート 等	日本イーライリリー (株)

悪性腫瘍のリスク増大に関する非臨床試験一覧

1. 承認申請時添付資料

一般名	試験内容
ヒトインスリン	遺伝毒性試験
	反復投与毒性試験（ラット、皮下、52週） ^{注）}
インスリンアスパルト	遺伝毒性試験
	受容体結合特性試験（Hep G2細胞）
	受容体結合特性試験（B10細胞）
	in vitro細胞増殖活性検討試験（MCF-7細胞、B10細胞）
	反復投与毒性試験（ラット、皮下、52週）
インスリングルルギン	遺伝毒性試験
	受容体結合能試験（Hep G2細胞）
	受容体結合能試験/細胞増殖性試験（ヒト外側広筋由来培養骨格筋細胞）
	受容体結合能試験/細胞増殖性試験（B10細胞）
	がん原性試験（マウス・ラット）

一般名	試験内容
インスリングルリジン	遺伝毒性試験
	受容体結合能試験（ヒト胎児腎細胞株293HEK/Rat-1線維芽細胞）
	IGF-1受容体との結合親和性試験（B10細胞）
	DNA合成誘発能試験（MCF10細胞/Rat-1線維芽細胞）
	がん原性試験（ラット）
インスリンデテミル	遺伝毒性試験
	受容体結合特性試験（Hep G2細胞）
	in vitro細胞増殖活性検討試験（MCF-7細胞、B10細胞、L6-hIR細胞）
	in vivo細胞増殖検討試験（ラット26週反復投与毒性試験の保存乳腺）
	in vivo細胞増殖検討試験（ラット13週及び26週反復投与毒性試験の保存乳腺及び肝臓）
	in vivo細胞増殖検討試験（ラット、皮下、4及び26週）
インスリンリスプロ	遺伝毒性試験
	細胞増殖活性試験（ヒト乳腺上皮細胞）

注)インスリンアスパルトの承認申請時添付資料に対照群として掲載

悪性腫瘍のリスク増大に関する疫学研究一覧

No.	著者名	文献名	書誌事項
1	Kath R, et al.	Malignancies in patients with insulin-treated diabetes mellitus.	J Cancer Res Clin Oncol. 2000 Jul;126(7):412-7
2	Saydah SH, et al.	Association of markers of insulin and glucose control with subsequent colorectal cancer risk.	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003 May;12(5):412-8.
3	Bonelli L, et al.	Exocrine pancreatic cancer, cigarette smoking, and diabetes mellitus: A case-control study in Northern Italy.	Pancreas. 2003 Aug;27(2):143-9.
4	Yang YX, et al.	Insulin Therapy and Colorectal Cancer Risk Among Type 2 Diabetes Mellitus Patients	Gastroenterology. 2004 Oct;127(4):1044-50.
5	Schiel R, et al.	Risk of malignancies in patients with insulin-treated diabetes mellitus. Results of a population-based trial with 10-year follow-up (JEVIN).	Eur J Med Res. 2005 Aug 17;10(8):339-44.
6	Chuang TY, et al.	Decreased incidence of nonmelanoma skin cancer in patients with type 2 diabetes mellitus using insulin: A pilot study.	Br J Dermatol. 2005 Sep;153(3):552-7.
7	González-Pérez A, et al.	Prostate cancer risk among men with diabetes mellitus (Spain).	Cancer Causes Control. 2005 Nov;16(9):1055-8.
8	Stolzenberg-Solomon RZ, et al.	Insulin, glucose, insulin resistance, and pancreatic cancer in male smokers.	JAMA. 2005 Dec 14;294(22):2872-8.
9	Bowker SL, et al.	Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin.	Diabetes Care. 2006 Feb;29(2):254-8.

No.	著者名	文献名	書誌事項
10	Wang F, et al.	Diabetes mellitus and pancreatic cancer in a population based case-control study in the San Francisco Bay Area, California.	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006 Aug;15(8):1458-63.
11	Landgren O, et al.	Risk of Multiple Myeloma following Medication Use and Medical Conditions : A Case-Control Study in Connecticut Women.	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006 Dec;15(12):2342-7.
12	Komura T, et al.	Impact of diabetes on recurrence of hepatocellular carcinoma after surgical treatment in patients with viral hepatitis.	Am J Gastroenterol. 2007 Sep;102(9):1939-46.
13	Rollison DE, et al.	Population-based case-control study of diabetes and breast cancer risk in Hispanic and non-Hispanic White women living in US southwestern states	Am J Epidemiol. 2008 Feb 15;167(4):447-56.
14	Monami M, et al.	Treatment with insulin secretagogues and cancer-related mortality in type 2 diabetic patients a retrospective cohort study.	Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2008 Mar;116(3):184-9.
14	Chung YW, et al.	Insulin therapy and colorectal adenoma risk among patients with type 2 diabetes mellitus: A case-control study in Korea.	Dis Colon Rectum. 2008 May;51(5):593-7.
16	Oliveria SA, et al.	Cancer incidence among patients treated with antidiabetic pharmacotherapy.	Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev. 2008 2;47-57
17	Colhoun HM, et al.	Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: A study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group	Diabetologia. 2009 Sep;52(9):1755-65 DOI 10.1007/s00125-009-1453-1
18	Jonasson JM, et al.	Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies-a population-based follow-up study in Sweden.	Diabetologia. 2009 Sep;52(9):1745-54. DOI 10.1007/s00125-009-1444-2
19	Hemkens LG, et al.	Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study	Diabetologia. 2009 Sep;52(9):1732-44. DOI 10.1007/s00125-009-1418-4
20	Currie CJ, et al.	The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes	Diabetologia. 2009 Sep;52(9):1766-77. DOI 10.1007/s00125-009-1440-6

外国措置状況

一般名	米国添付文書 (USPI)	欧州製品概要 (EU SmPC)	企業中核データシート (CCDS)
ヒトインスリン	該当記載なし	該当記載なし	該当記載なし
インスリンアスパルト	該当記載なし	該当記載なし	該当記載なし
インスリン グラルギン	<p>PRECAUTIONS Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility: In mice and rats, standard two-year carcinogenicity studies with insulin glargine were performed at doses up to 0.455 mg/kg, which is for the rat approximately 10 times and for the mouse approximately 5 times the recommended human subcutaneous starting dose of 10 IU (0.008 mg/kg/day), based on mg/m². The findings in female mice were not conclusive due to excessive mortality in all dose groups during the study. Histiocytomas were found at injection sites in male rats (statistically significant) and male mice (not statistically significant) in acid vehicle containing groups. These tumors were not found in female animals, in saline control, or insulin comparator groups using a different vehicle. The relevance of these Insulin glargine was not mutagenic in tests for detection of gene mutations in bacteria and mammalian cells (Ames- and HGPRT-test) and in tests for detection of chromosomal aberrations (cytogenetics in vitro in V79 cells and in vivo in Chinese hamsters). In a combined fertility and prenatal and postnatal study in male and female rats at subcutaneous doses up to 0.36 mg/kg/day, which is approximately 7 times the recommended human subcutaneous starting dose of 10 IU (0.008 mg/kg/day), based on mg/m², maternal toxicity due to dose-dependent hypoglycemia, including some deaths, was observed. Consequently, a reduction of the rearing rate occurred in the high-dose group only. Similar effects were observed with NPH human insulin.</p>	<p>5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES 5.3 Preclinical safety data Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, toxicity to reproduction.</p>	<p>17. NON-CLINICAL SAFETY DATA Carcinogenicity Two-year carcinogenicity studies were performed in rats and mice. The results do not indicate a risk to humans.</p>

一般名	米国添付文書 (USPI)	欧州製品概要 (EU SmPC)	企業中核データシート (CCDS)
インスリングルリジン	<p>13 NONCLINICAL TOXICOLOGY</p> <p>13.1 Carcinogenesis, mutagenesis, impairment of fertility</p> <p>Standard 2-year carcinogenicity studies in animals have not been performed. In Sprague Dawley rats, a 12-month repeat dose toxicity study was conducted with insulin glulisine at subcutaneous doses of 2.5, 5, 20 or 50 Units/kg twice daily (dose resulting in an exposure 1, 2, 8, and 20 times the average human dose, based on body surface area comparison).</p> <p>There was a non-dose dependent higher incidence of mammary gland tumors in female rats administered insulin glulisine compared to untreated controls. The incidence of mammary tumors for insulin glulisine and regular human insulin was similar. The relevance of these findings to humans is not known. Insulin glulisine was not mutagenic in the following tests: Ames test, in vitro mammalian chromosome aberration test in V79 Chinese hamster cells, and in vivo mammalian erythrocyte micronucleus test in rats.</p>	<p>5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES</p> <p>5.3 Preclinical safety data</p> <p>Non-clinical data did not reveal toxicity findings others than those linked to the blood glucose lowering pharmacodynamic activity (hypoglycemia), different from regular human insulin or of clinical relevance for humans.</p>	<p>17. NON-CLINICAL SAFETY DATA</p> <p>• Carcinogenesis</p> <p>Standard 2-year carcinogenicity studies in animals have not been performed to evaluate the carcinogenic potential of *TM*.</p> <p>In Sprague Dawley rats, a 12-month repeat dose toxicity study was conducted with insulin glulisine at doses of 2.5, 5, 20 or 50 IU/kg twice daily (dose resulting in an exposure equivalent to approximately 26, 54, 258, 662 times the human Cmax at the average human dose, respectively). There was a non-dose dependent higher incidence of mammary gland tumors in female rats administered *TM* compared to untreated controls. The incidence of mammary tumors for *TM* and regular human insulin was similar. The relevance of these findings to humans is not known. In this study, the effects of insulin glulisine on cellular proliferation in mammary glands were evaluated using Ki-67 immunohistochemistry. There were no significant differences in mammary cell proliferation between insulin glulisine, regular human insulin and control groups.</p> <p>• Mutagenesis</p> <p>*TM* was not mutagenic in the following tests: Ames test, in vitro mammalian chromosome aberration test in V79 cells and in vivo mammalian chromosome aberration test (erythrocyte micronucleus test)</p>
インスリンデテミル	該当記載なし	該当記載なし	該当記載なし
インスリンリスプロ	該当記載なし	該当記載なし	該当記載なし