サノフィ株式会社

ランタス XR 注ソロスター

CTD 第二部ー臨床に関する概括評価

2.5 臨床に関する概括評価

Total number of pages: 125

(electronic 2.0)

目　　次

2.5 臨床に関する概括評価 1

表　目　次 6

図　目　次 8

略号と用語の定義 9

1　製品開発の根拠 12

1.1　申請適応症 12

1.2　背景及び根拠 12

1.2.1　HOE901-U300 開発の根拠 12

1.2.1.1　薬理学的分類及び作用機序 13

1.2.1.2　臨床開発計画 14

2　生物薬剤学に関する概括評価 23

2.1　生体試料中薬物濃度分析法 23

2.2　バイオアベイラビリティー/生物学的同等性試験 23

3　臨床薬理に関する概括評価 25

3.1　薬物動態及び薬力学 25

3.2　抗インスリン抗体の発現率 29

3.3　薬物動態及び薬力学に関する結論 29

4　有効性の概括評価 31

4.1　緒言 31

4.2　試験デザイン及び方法 31

4.2.1　試験のデザイン 31

4.2.2　試験対象集団 32

4.2.3 治験薬の投与方法 33
4.2.4 主要有効性評価項目 34
4.2.5 主な副次有効性評価項目 35
4.3 国際共同治験への参加 37
4.4 有効性の結果 37
4.4.1 主要有効性評価項目：ベースラインからエンドポイント〔投与後 6 ヵ月（26 週）時〕までの HbA1c の変化量 37
4.4.2 主な副次有効性評価項目 39
4.4.2.1 投与前 SMPG 値 39
4.4.2.2 投与前 SMPG 値のばらつき 41
4.4.2.3 FPG 値 43
4.4.2.4 HbA1c 値及び FPG 値の目標値到達率 44
4.4.2.5 SMPG 45
4.4.2.6 インスリン投与量 46
4.4.2.7 救済治療 47
4.4.3 朝投与及び夜投与の比較 47
4.4.4 EFC11628 試験及び EFC11629 試験の投与時間サブスタディ 50
4.4.5 CGM 解析 50
4.4.6 有効性解析に対する抗インスリン抗体の影響 51
4.4.7 糖尿病治療満足度 51
4.5 部分集団及び特別な状況下における有効性 51
4.5.1 人口統計学的特性及びベースライン特性 51
4.5.2 薬物相互作用 52
4.6 効果の持続、耐薬性 52
4.7 有効性に関する考察と結論 52
5 安全性の概括評価 55
5.1 緒言 55
5.2 低血糖症 56
5.2.1 重症低血糖 57
5.2.2 1 型糖尿病患者を対象とした試験での低血糖症 62

5.2.3 2 型糖尿病患者を対象とした試験での低血糖症 76
5.2.4 サブスタディにおける低血糖症 93
5.2.5 朝投与群及び夜投与群における低血糖症 93
5.2.6 重篤な TEAE 又は治験薬投与中止に至った TEAE として報告された低血糖 93
5.2.7 サブグループ解析（低血糖症） 94
5.2.8 EFC12449 試験及び EFC12512 試験の全投与期間（12 ヵ月） 94
5.2.9 低血糖症の結論 95

5.3 有害事象 97
5.3.1 比較的よく見られた TEAE 97
5.3.2 死亡、重篤な TEAE 及び治験薬の中止に至った TEAE 106
5.3.3 特に重要な有害事象 108
5.3.3.1 注射部位反応 108
5.3.3.2 過敏反応 109
5.3.3.3 悪性腫瘍 109
5.3.3.4 主要心血管イベント（MACE） 110
5.3.3.5 肝機能疾患 112

5.4 免疫原性の評価 112

5.5 その他の安全性 113
5.5.1 臨床検査値 113
5.5.2 バイタルサイン及び体重 113

5.6 特別な患者集団及び状況下における安全性 116
5.6.1 国際共同治験における日本人集団と全集団の一貫性の検討（EFC12456 試験及び EFC12347 試験） 116
5.6.2 サブグループ解析（TEAE） 116
5.6.3 薬物相互作用の影響 116
5.6.4 過量投与 117

5.7 市販後データ 117

5.8 安全性に関する考察と結論 120

6 ベネフィットとリスクに関する結論 121

7 参考文献 124

表　目　次

表 1 - 第Ⅰ相試験一覧 17

表 2 - 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験一覧 19

表 3 - HOE901-U300 第Ⅰ相臨床開発プログラムの概観 25

表 4 - ベースラインから投与後 6 ヵ月（26 週）時までの HbA1c（%）の変化量－LOCF 法 －1 型及び 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験－mITT 集団 39

表 5 - ベースラインから投与後 6 ヵ月（26 週）時までの投与前 SMPG 値（mg/dL）の変化量－LOCF 法－1 型及び 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験－mITT 集団 41

表 6 - ベースラインから投与後 6 ヵ月（26 週）時までの投与前 SMPG 値のばらつき（%）の変化量 －LOCF 法－1 型及び 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験（EFC12347 試験を除く）－mITT 集団 42

表 7 - ベースラインから投与後 6 ヵ月（26 週）時までの FPG（mg/dL）の変化量－LOCF 法 －1 型及び 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験－mITT 集団 44

表 8 - ベースラインから投与後 6 ヵ月（26 週）時までの HbA1c（%）の変化量－朝投与、夜投与－MMRM 解析－mITT 集団（EFC12456 試験） 49

表 9 - 治験薬の曝露状況（第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験） 55

表 10 - 重症低血糖を発現した患者数及び発現率(%) - 安全性解析対象集団(EFC12449 試験及び EFC12456 試験） 58

表 11 - 重症低血糖の曝露人年当たりの発現件数 - 安全性解析対象集団（EFC12449 試験及び EFC12456 試験） 59

表 12 - 治験薬投与後 8 週間：重症低血糖を発現した患者数、発現率（%）及び曝露人年当たりの発現件数 - 安全性解析対象集団（EFC12449 試験及び EFC12456 試験） 59

表 13 - 重症低血糖を発現した患者数及び発現率（%） - 安全性解析対象集団（EFC12512 試験、BOT 試験併合及び EFC11628 試験） 60

表 14 - 重症低血糖の曝露人年当たりの発現件数 - 安全性解析対象集団（EFC12512 試験、BOT 試験併合及び EFC11628 試験） 61

表 15 - 治験薬投与後 8 週間：重症低血糖を発現した患者数、発現率（%）及び曝露人年当たりの発現件数 - 安全性解析対象集団（EFC12512 試験、BOT 試験併合及び EFC11628 試験） 61

表 16 - 低血糖を発現した患者数及び発現率（%） - 安全性解析対象集団（EFC12449 試験及び EFC12456 試験） 63

表 17 - 曝露人年当たりの低血糖の発現件数 - 安全性解析対象集団（EFC12449 試験及び EFC12456 試験） 64

表 18 - 低血糖の発現率の相対リスク及び曝露人年当たりの発現件数の相対リスク - 安全性解析対象集団（EFC12449 試験及び EFC12456 試験） 65

表 19 - 夜間低血糖を発現した患者数及び発現率（%）- 安全性解析対象集団（EFC12449 試験及び EFC12456 試験） 66

表 20 - 曝露人年当たりの夜間低血糖の発現件数 - 安全性解析対象集団（EFC12449 試験及び EFC12456 試験） 67

表 21 - 夜間低血糖の発現率の相対リスク及び曝露人年当たりの相対リスク - 安全性解析対象集団（EFC12449 試験及び EFC12456 試験） 68

表 22 -治験薬投与後 8 週間：夜間低血糖の発現率の相対リスク及び曝露人年当たりの発現件数の相対リスク - 安全性解析対象集団（EFC12449 試験及び EFC12456 試験） 73

表 23 - 低血糖を発現した患者数及び発現率（%） - 安全性解析対象集団（EFC12512 試験、BOT 試験併合及び EFC11628 試験） 76

表 24 - 曝露人年当たりの低血糖の発現件数-安全性解析対象集団（EFC12512 試験、BOT 試験併合及び EFC11628 試験） 77

表 25 - 低血糖の発現率の相対リスク及び曝露人年当たりの発現件数の相対リスク - 安全性解析対象集団（EFC12512 試験、BOT 試験併合及び EFC11628 試験） 78

表 26 - 夜間低血糖を発現した患者数及び発現率（%） - 安全性解析対象集団（EFC12512 試験、BOT 試験併合及び EFC11628 試験） 80

表 27 - 曝露人年当たりの夜間低血糖の発現件数 - 安全性解析対象集団（EFC12512 試験、BOT 試験併合及び EFC11628 試験） 81

表 28 - 夜間低血糖の発現率の相対リスク及び曝露人年当たりの発現件数の相対リスク - 安全性解析対象集団（EFC12512 試験、BOT 試験併合及び EFC11628 試験） 82

表 29 - 治験薬投与後 8 週間：低血糖の発現率の相対リスク及び曝露人年当たりの発現件数の相対リスク - 安全性解析対象集団（EFC12512 試験、BOT 試験併合及び EFC11628 試験） 88

表 30 - 治験薬投与後 8 週間：夜間低血糖の発現率の相対リスク及び曝露人年当たりの発現件数の相対リスク - 安全性解析対象集団（EFC12512 試験、BOT 試験併合及び EFC11628 試験） 90

表 31 - 比較的よく見られた TEAE - 安全性解析対象集団（1 型糖尿病対象　第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験） ... 99

表 32 - 比較的よく見られた TEAE - 安全性解析対象集団（2 型糖尿病対象　第Ⅲ相試験） 102

表 33 - MACE（心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中）の TEAE- 安全性解析対象集団（1 型糖尿病対象　第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験） 111

表 34 - MACE（心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中）の TEAE- 安全性解析対象集団（2 型糖尿病対象　第Ⅲ相試験） 111

表 35 - 市販後に報告されたランタスとの因果関係が否定できない重篤な副作用（再審査期間中： 2003 年 10 月 16 日～2011 年 10 月 15 日） 118

表 36 - 市販後に報告されたランタスとの因果関係が否定できない重篤な副作用（再審査期間終了後： 2011 年 10 月 16 日～2014 年 1 月 24 日） 119

図　目　次

図 1 - 臨床データパッケージ 16

図 2 - 定常状態における最終投与後 36 時間の平均 Smoothed GIR 推移（ランタス及び HOE901-U300 の各 0.4 単位/kg）（TDR11626 試験） 27

図 3 - 日本人 1 型糖尿病患者における単回投与後 36 時間の平均 Smoothed GIR 推移（PKD12270 試験）27

図 4 - 日本人 1 型糖尿病患者における単回投与後 36 時間の平均血清中インスリン グラルギン濃度推移（PKD12270 試験） 28

図 5 - 重症又は血糖値 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の低血糖の発現率の推移 - 安全性解析対象集団〔EFC12449 試験（左）及び EFC12456 試験（右）〕 69

図 6 - 重症又は血糖値 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の低血糖の患者当たりの平均累積件数（Nelson-Aalen 推定量） - 安全性解析対象集団（EFC12449 試験及び EFC12456 試験） 71

図 7 - 発現時刻を問わない低血糖及び夜間低血糖の発現率の相対リスク - 安全性対象集団(EFC12449試験) 75

図 8 - 重症又は血糖値 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の低血糖の発現率の推移 - 安全性解析対象集団（EFC12512 試験、EFC11629 試験、EFC12347 試験及び EFC11628 試験） 84

図 9 - 重症又は血糖値 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の低血糖の患者当たりの平均累積件数（Nelson-Aalen 推定量） - 安全性解析対象集団（EFC12512 試験、EFC12347 試験、EFC11629 試験及び EFC11628 試験） 85

図 10 - 発現時刻を問わない低血糖及び夜間低血糖の発現率の相対リスク - 安全性解析対象集団(EFC12512 試験） 92

図 11 - 主要投与期間（6 ヵ月）における体重（kg）の経時的変化量（平均値 ± 標準偏差） - 安全性解析対象集団）（EFC12449 試験） 114

図 12 - 主要投与期間（6 ヵ月）における体重（kg）の経時的変化量（平均値 ± 標準偏差） - 安全性解析対象集団（EFC12512 試験） 115

略号と用語の定義

AHA:	antihyperglycemic agents／血糖降下薬
ANCOVA:	analysis of covariance／共分散分析
AUC:	area under the curve／曲線下面積
AUC_{mean_24h}:	absolute area under the concentration versus time curve above and below the individual average plasma glucose value on the 2nd day of continuous glucose monitoring／CGM 2 日目の 1 日平均血糖値からの上方及び下方の AUC の絶対値和
$AUC_{mean_daytime}$:	absolute area under the concentration versus time curve above and below the individual average plasma glucose value on the 2nd day of continuous glucose monitoring in the daytime／CGM 2 日目の日中平均血糖値からの上方及び下方の AUC の絶対値和
AUC_{mean_noc}:	absolute area under the concentration versus time curve above and below the individual average plasma glucose value on the 2nd day of continuous glucose monitoring at nocturnal time／CGM 2 日目の夜間平均血糖値からの上方及び下方の AUC の絶対値和
BMI:	body mass index／体格指数
BOT:	Basal supported oral therapy
CGM:	continuous glucose monitoring／持続血糖モニタリング
CHMP:	Committee for Medicinal Products for Human Use／欧州医薬品委員会
CI:	confidence interval／信頼区間
CV:	coefficient of variation／変動係数
DTSQc:	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (change version)／糖尿病治療満足度質問表（変化）
DTSQs:	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (status version)／糖尿病治療満足度質問表（現状）
EQ-5D:	EuroQoL-5Dimensions／EuroQoL-5 項目法
FDA:	Food and Drug Administration ／ アメリカ食品医薬品局
FPG:	fasting plasma glucose／空腹時血糖（血漿グルコース）
GCP:	Good Clinical Practice／医薬品の臨床試験の実施の基準
GIR:	glucose infusion rate／グルコース注入率
$GIR\text{-}AUC_{0\text{-}24}$:	area under the body weight standardized glucose infusion rate versus time curve from time zero to 24 hours post dosing／24 時間グルコース利用量
$GIR\text{-}AUC_{0\text{-}36}$:	area under the body weight standardized glucose infusion rate versus time curve from time zero to 36 hours post dosing／36 時間グルコース利用量

GIR_{max}:	maximum glucose infusion rate／最大グルコース注入率
GLP-1:	glucagon-like peptide 1／グルカゴン様ペプチド 1
HbA1c:	glycated hemoglobin A1c／ヘモグロビン A1c
HFS:	Hypoglycemia Fear Scale
ICH:	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use／日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IMP:	investigational medicinal product／治験薬
$INS\text{-}AUC_{0\text{-}24}$:	area under the serum insulin glargine concentration versus time curve from time zero to 24 hours post dosing／24 時間血清中インスリン グラルギン曝露量
$INS\text{-}AUC_{0\text{-}36}$:	area under the serum insulin glargine concentration versus time curve from time zero to 36 hours post dosing／36 時間血清中インスリン グラルギン曝露量
IVRS:	Interactive voice response system／音声自動応答システム
IWRS:	Interactive web response system／ウェブ自動応答システム
JDS:	Japan Diabetes Society／日本糖尿病学会
LC-MS/MS:	Liquie chromatography-tandem mass spectrometry／液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析
LOCF:	last observation carried forward
LS mean:	least squares mean／調整平均
MACE:	major adverse cardiovascular events／主要心血管イベント
MedDRA:	Medical Dictionary for Regulatory Activities／ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J:	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version／ICH 国際医薬用語集日本語版
mITT:	modified intention-to-treat
MMRM:	mixed model for repeated measurements／繰り返し測定値に関する混合効果モデル
MODD:	mean of daily difference／平均日差変動
NGSP:	National Glycohemoglobin Standardization Program
NPH:	Neutral Protamine Hagedorn／中間型インスリン
OAD:	oral antihyperglycemic drug／経口血糖降下薬
PD:	pharmacodynamic(s) ／薬力学
PK:	pharmacokinetic(s) ／薬物動態
PT:	preferred term／基本語
QOL:	quality of life ／クオリティオブライフ
RR:	relative risk／相対リスク
SAP:	statistical analysis plan／統計解析計画書

SD:	standard deviation／標準偏差
SE:	standard error／標準誤差
SMPG:	self-monitored plasma glucose／血糖自己測定
SOC:	system organ class／器官別大分類
TEAE:	treatment-emergent adverse event

1　製品開発の根拠

1.1　申請適応症

HOE901-U300 は、遺伝子組換えによる持効型溶解インスリンアナログ製剤であり、1 mL 当たり 300 単位のインスリン グラルギンを含有する注射剤である。本剤の申請適応症は、「インスリン療法が適応となる糖尿病」である。

1.2　背景及び根拠

1.2.1　HOE901-U300 開発の根拠

糖尿病は､インスリン作用不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝疾患群である｡糖尿病は、その成因から主に 1 型糖尿病及び 2 型糖尿病に分類される (1)。

1 型糖尿病は、若年（20 歳未満）に多く、主として、インスリンを産生する膵 ß 細胞の自己免疫性破壊に起因する。このため、1 型糖尿病患者は、インスリン分泌能力が欠乏又はほとんどないことが特徴であり、生存のためにインスリン投与が必要である。

一方、本邦の糖尿病の 90%以上を占める 2 型糖尿病は、インスリン分泌低下やインスリン抵抗性によってインスリン作用不足を生じ、血糖値が上昇して発症する (2)。インスリン抵抗性が増大すると、血中インスリン値が非糖尿病者よりも高値となり、高血糖が認められる。2 型糖尿病の治療は、食事療法及び運動療法（生活習慣の改善）が基本であり、食事療法及び運動療法で十分な血糖コントロールが得られない場合に薬物療法が開始される。薬物療法の選択肢として、経口血糖降下薬、インスリン、グルカゴン様ペプチド 1（GLP-1）受容体作動薬等があり、単独療法で十分な血糖コントロールが得られない場合には併用療法も検討する (3)。2 型糖尿病に見られる膵 β 細胞機能不全が進行すると、高血糖を是正するためにインスリンが導入される (4)。また、適切な時期にインスリン導入を図り早期から良好な血糖コントロールを保つことは、膵 β 細胞機能を将来にわたって温存し、長期的に合併症を予防する観点からも必要である (5)。

平成 24 年（2012 年）国民健康・栄養調査結果の概要（健康局総務課生活習慣病対策室）によると、糖尿病有病者は「糖尿病が強く疑われる者〔ヘモグロビン A1c（HbA1c）（National Glycohemoglobin Standardization Program：NGSP 値）が 6.5%以上、又は、生活習慣調査票で「現在糖尿病の治療を受けている」と回答した者〕」が約 950 万人、「糖尿病の可能性を否定できない者〔HbA1c（NGSP 値）が 6.0%以上 6.5%未満〕」が約 1100 万人と推計されている (6)。糖尿病の治療目標として、日本糖尿病学会（JDS）では、合併症予防のために、HbA1c（NGSP 値）7%未満を目指した血糖管理を推奨している (3)。

1 型及び 2 型糖尿病における高血糖は、細小血管性合併症（例えば、糖尿病網膜症、糖尿病腎症、糖尿病神経障害）及び大血管性合併症（例えば、心血管障害）等の糖尿病合併症に関する危険因子と

なる。1 型及び 2 型糖尿病患者のいずれにおいても、血糖コントロールを改善することにより、糖尿病合併症、特に細小血管性合併症の発症を予防し進展を抑制することが多数の研究によって報告されている (7), (8), (9)。

インスリン療法は、直接インスリン作用不足を補う薬物療法であり、作用発現時間及び作用持続期間によって、様々なインスリン製剤が市販されている。インスリン療法のうち Basal-Bolus 療法は、基礎インスリンとして持効型溶解インスリン製剤や中間型インスリン（NPH）製剤等の作用時間の長いインスリン製剤と、追加インスリンとして速効型インスリン製剤や超速効型インスリン製剤等の作用時間の短いインスリン製剤を毎食前に皮下投与することにより、生理的インスリン分泌のパターンに近づける治療法である。

低血糖症はインスリン療法で最もよく見られる副作用であり、厳格な血糖コントロールを目指すことにより低血糖の発現リスクの上昇を招くことがある (7)。低血糖に対する懸念は、1 型糖尿病患者及びインスリンにより治療中の 2 型糖尿病患者のインスリンの用量調節による血糖コントロール達成、並びにインスリン未治療の 2 型糖尿病患者のインスリン投与開始への大きな障壁となっている (10), (11), (12)。依然として多くの患者で十分な血糖コントロールが得られておらず、より厳格な血糖コントロールを達成するために治療の強化が必要とされる。したがって、1 日 1 回の投与によって確実に基礎インスリンが補填され、24 時間にわたりピークが緩やかで、血糖値の日内変動が小さく、低血糖の発現リスクが低い基礎インスリンが期待されている。また、従来の基礎インスリンを高用量必要としている患者には、1 日 2 回に分割することなく、少ない量で同じ単位を投与できることが期待されている。

HOE901-U300 は、グルコースクランプ試験の結果から、現在市販されているインスリン グラルギン 100 単位/mL 製剤（ランタス）と比べて、平坦かつ持続的な血糖降下作用プロファイルを示すことが示唆された。そのため、HOE901-U300 は、ランタスと比べて血糖コントロールが同等以上で、低血糖の発現が少なく、投与時間をより柔軟に設定できると考えられる。更に、HOE901-U300 は、インスリン グラルギン濃度が高く、少ない量でランタスと同じ単位を投与できるため、従来の基礎インスリンを高用量必要としている患者にも適した新たな選択肢であると考える。

1.2.1.1 薬理学的分類及び作用機序

インスリン グラルギンは、遺伝子組換えにより、ヒトインスリンの B 鎖 30 位に 2 つのアルギニン残基を付加し、A 鎖 21 位のアミノ酸をアスパラギンからグリシンに置換したインスリンアナログであり、化学名は 21^{A}-glycine-30^{B}a-L-arginine-30^{B}b-L-arginine-human insulin である。

インスリン グラルギンの持効性は、組織 pH での溶解度が低いことに起因する。インスリン グラルギンは、酸性の注射液中では完全に溶解しているが、皮下投与すると、無晶性沈殿物を形成し、ここから少量ずつ持続的に放出される。インスリン グラルギンは、インスリン受容体への結合を介して作用する。インスリン グラルギンを含むインスリンの主な作用は、糖代謝の調節である。インスリン及びインスリンアナログは末梢（特に骨格筋及び脂肪組織）でのグルコース取込みを促進するとともに、

肝臓でのグルコースの産生を抑制することにより、血糖値を低下させる。また、インスリンには、脂肪細胞での脂肪分解を阻害し、たん白質の異化を抑制し、たん白合成を促進させる作用がある。

HOE901-U300は、現在市販されているインスリン グラルギン100単位/mL製剤（ランタス）と同一の成分を持ち、有効成分[redacted]を3倍に調整した製剤である。HOE901-U300は、インスリン グラルギンの濃度を高くして注射液量を少なくすることで、皮下の無晶性沈殿物の単位量当たりの表面積が小さくなり、投与部位からのインスリン グラルギンの吸収がより緩やかになるため、ランタスよりも平坦で持続的な薬物動態及び薬力学プロファイルとなって、24時間以上にわたり安定した血糖降下作用を示すと考えられる。

1.2.1.2 臨床開発計画

インスリン グラルギン100単位/mL製剤は、米国では2000年4月（販売名Lantus）に、欧州では2000年6月（販売名Lantus及びOptisulin）に、日本では2003年10月（販売名ランタス）に承認を取得し、現在、世界100ヵ国以上の国と地域で承認されている。

第Ⅰ相試験の結果から、HOE901-U300は、ランタスと比べて血糖コントロールが同等以上で、低血糖の発現リスクが低いことが期待された。そのため、第Ⅲ相試験では、Basal-Bolus療法による1型及び2型糖尿病患者、並びにインスリン以外の血糖降下薬と基礎インスリンとの併用による2型糖尿病患者を対象としたランタスとの比較試験を計画した。

1.2.1.2.1 臨床データパッケージ

本申請の臨床データパッケージは図1に示したとおりであり、13試験（第Ⅰ相試験6試験、第Ⅱ相試験1試験、第Ⅲ相試験6試験）で構成される。このうち、PKD12270試験及びPDY12335試験（第Ⅰ相試験）、並びにEFC12449試験及びEFC12512試験（第Ⅲ相試験）は国内で実施した試験であり、EFC12456試験及びEFC12347試験（第Ⅲ相試験）は日本を含む国際共同治験である。

本臨床データパッケージに含まれる第Ⅰ相試験一覧を表1に示し、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験一覧を表2に示す。

すべての第Ⅲ相試験において、主要投与期間（6ヵ月）後に、安全性確認のための継続投与期間（6ヵ月）を設けた。継続投与期間は、この期間を含めた総括報告書が2014年5月30日時点で未完成のため、EFC12449試験及びEFC12512試験以外の試験では「進行中」とした。EFC12449試験及びEFC12512試験では、申請後に完成した全投与期間（12ヵ月）の総括報告書の結果を追加提出した。本臨床データパッケージには、第Ⅲ相試験の主要投与期間（6ヵ月）における結果を含め、EFC12449試験及びEFC12512試験の持続血糖モニタリング（CGM）サブスタディ及びEFC11628試験及びEFC11629試験の投与時間サブスタディも含めた。

第Ⅰ相試験では、PKD12270試験、PDY12335試験、PKD11627試験、及びTDR11626試験を評価資料として、PKD10086試験及びPKD13560試験を参考資料として用いた。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、国内試験（EFC12449 試験、EFC12512 試験）及び日本を含む国際共同治験（EFC12456 試験、EFC12347 試験）を評価資料として、それ以外の海外試験（PKD12777 試験、EFC11628 試験、及び EFC11629 試験）を参考資料として用いた。

国際共同治験を含めた臨床データパッケージを構築することの妥当性について、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（2007 年 9 月 28 日付薬食審査発第 0928010 号）に基づき、内因性及び外因性民族的要因が薬効評価に及ぼしうる影響について以下のとおり検討した。

体格や食事習慣については国内外で差があるものの、インスリン療法の原則は 1 型及び 2 型糖尿病のいずれにおいても大きく異なるものではなく、患者ごとに血糖コントロール状態を見ながらインスリン投与量を調節する。このため、国内外で糖尿病治療の指標として用いられる HbA1c を主要評価項目として評価することにより、第Ⅲ相国際共同治験では、「国際共同治験に関する基本的考え方について」に基づき日本人と各地域を含めた全集団における HOE901-U300 の有効性及び安全性の結果の一貫性を検討することとした。

また、糖尿病の疾患定義、診断基準、薬効評価、治療目標、及び糖尿病治療薬の種類等は国内外でおおむね類似している。このため、同一の参加基準で実施されるインスリン療法の第Ⅲ相国際共同治験に各地域の患者集団を組み入れることは可能であり、HOE901-U300 の有効性及び安全性を適切に評価できると考えた。

以上により、内因性及び外因性の民族的要因について検討した結果、臨床データパッケージに国際共同治験を含めることは妥当と判断した。

図 1 - 臨床データパッケージ

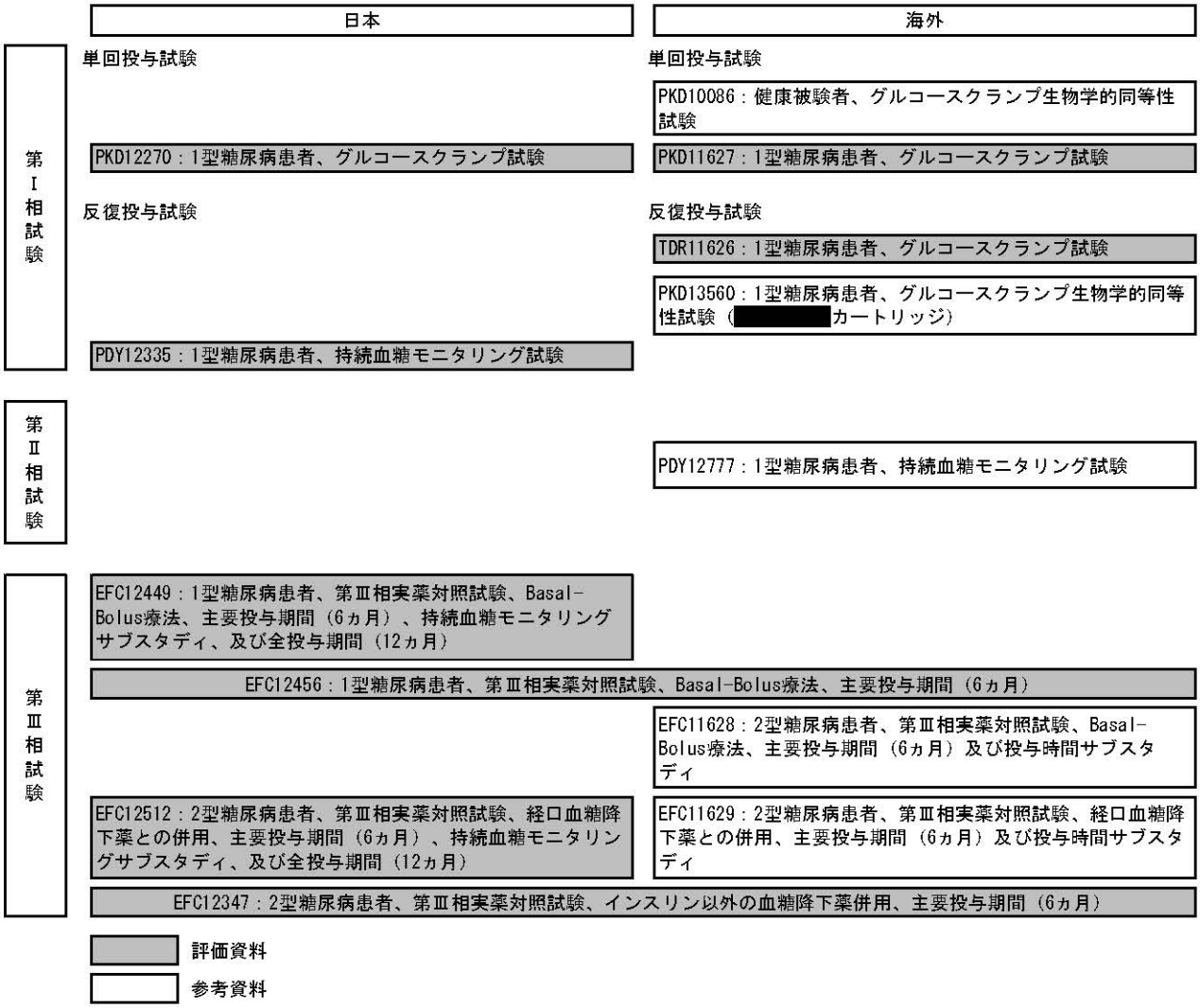


表 1 - 第 I 相試験一覧

治験実施計画書の識別コード **添付資料番号** **実施国**	**試験の目的** **試験デザイン及び対照の種類**	**投与被験者数**	**健康被験者又は患者の診断名**	**投与期間**	**試験の進行状況** **報告書の種類** **試験期間**
評価資料					
PKD12270 5.3.4.2-1 日本	HOE901-U300 及びランタスの単回投与による血糖降下作用比較 ランダム化、二重盲検、実薬対照、3 投与群、3 投与期、3 投与順クロスオーバー、正常血糖クランプ（36 時間）	HOE901-U300 0.4 単位/kg 群: 18、 0.6 単位/kg 群: 18、 ランタス 0.4 単位/kg 群: 18	日本人 1 型糖尿病患者	各期 1 日（3 期）	完了 完全な報告書 2011 年 11 月～ 2012 年 4 月
PDY12335 5.3.4.2-2 日本	HOE901-U300 及びランタスの反復投与による CGM を用いた 24 時間血糖プロファイルの比較、安全性及び忍容性の評価 ランダム化、非盲検、実薬対照、反復投与、2 投与群、2 投与期、2 投与順クロスオーバー	HOE901-U300 群: 20、 ランタス群: 20	日本人 1 型糖尿病患者	各期 28 日（2 期）	完了 完全な報告書 2012 年 9 月～ 2013 年 8 月
PKD11627 5.3.4.2-3 ドイツ	HOE901-U300 及びランタスの単回投与による PD 及び PK 比較、並びに HOE901-U300 の用量反応性 ランダム化、二重盲検、実薬対照、4 投与群、4 投与期、4 投与順クロスオーバー、正常血糖クランプ（36 時間）	HOE901-U300 0.4 単位/kg 群: 22、 0.6 単位/kg 群: 23、 0.9 単位/kg 群: 22、 ランタス 0.4 単位/kg 群: 23	1 型糖尿病患者	各期 1 日（4 期）	完了 完全な報告書 2010 年 8 月～ 2010 年 12 月
TDR11626 5.3.4.2-4 ドイツ	HOE901-U300 及びランタスの 1 日 1 回 8 日間反復投与による安全性及び忍容性、並びに PD 及び PK 比較 ランダム化、二重盲検、実薬対照、2 並行群、2 投与群、2 投与期、2 投与順クロスオーバー、正常血糖クランプ（36 時間）	HOE901-U300 0.4 単位/kg 群: 17、 0.6 単位/kg 群: 12、 ランタス 0.4 単位/kg 群: 30	1 型糖尿病患者	各期 8 日（2 期）	完了 完全な報告書 2011 年 3 月～ 2011 年 5 月

治験実施計画書の識別コード **添付資料番号** **実施国**	**試験の目的** **試験デザイン及び対照の種類**	**投与被験者数**	**健康被験者又は患者の診断名**	**投与期間**	**試験の進行状況** **報告書の種類** **試験期間**
参考資料					
PKD10086 5.3.1.2-1 ドイツ	HOE901-U300 及びランタスの単回投与による生物学的同等性（PK 及び PD） ランダム化、単盲検、実薬対照、2 投与群、4 投与期、2 投与順クロスオーバー、正常血糖クランプ（30 時間）	HOE901-U300 群: 23、 ランタス群: 24	健康被験者	各期 1 日 （4 期）	完了 完全な報告書 2007 年 7 月～ 2007 年 10 月
PKD13560 5.3.1.2-2 ドイツ	HOE901-U300 の[redacted]製剤及びカートリッジ製剤の 1 日 1 回 6 日間反復投与による生物学的同等性（PK 及び PD） ランダム化、二重盲検、2 投与群、2 投与期、2 投与順クロスオーバー、正常血糖クランプ（24 時間）	HOE901-U300 [redacted]製剤群: 50、 HOE901-U300 カートリッジ製剤群: 50	1 型糖尿病患者	各期 6 日 （2 期）	完了 完全な報告書 2013 年 4 月～ 2013 年 8 月

PK = 薬物動態、PD = 薬力学、CGM = 持続血糖モニタリング

表 2 - 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験一覧

治験実施計画書の識別コード **添付資料番号** **実施国**	**試験の目的** **試験デザイン及び対照の種類**	**投与患者数**	**健康被験者又は患者の診断名**	**投与期間**	**試験の進行状況（2014 年 5 月 30 日時点[b]）** **報告書の種類** **試験期間**
評価資料					
EFC12449〔主要投与期間（6 ヵ月）、CGM サブスタディ、全投与期間（12 ヵ月）〕 5.3.5.1-2 5.3.5.1-2b 日本	Basal-Bolus 療法における HOE901-U300 とランタスとの HbA1c の変化量を指標とした血糖コントロール、低血糖症の発現、治療満足度の比較、安全性及び忍容性、CGM による 24 時間血糖プロファイル ランダム化、非盲検、実薬対照、2 群、並行群間比較	HOE901-U300 群: 122[a]、 ランタス群: 121[a]	1 型糖尿病患者	12 ヵ月	完了 完全な報告書 2012 年 10 月～ 2014 年 4 月
EFC12456〔主要投与期間（6 ヵ月）〕 5.3.5.1-3 12 ヵ国（日本、米国、欧州、他）	Basal-Bolus 療法における（注射時刻にかかわらず全体としての）HOE901-U300 とランタスとの HbA1c の変化量を指標とした血糖コントロール、低血糖症の発現、治療満足度の比較、安全性及び忍容性 ランダム化、非盲検、実薬対照、4 群、並行群間比較	HOE901-U300 群: 274 (24[a]) 、 ランタス群: 275 (22[a]) HOE901-U300 群: 朝投与 135 (11[a])、夜投与 139 (13[a]) 、 ランタス群: 朝投与 136 (11[a]) 、夜投与 139 (11[a])	1 型糖尿病患者	6 ヵ月	完了 完全な報告書 2012 年 9 月～ 2013 年 9 月 （6 ヵ月間の継続投与試験：進行中）
EFC12512〔主要投与期間（6 ヵ月）、CGM サブスタディ、全投与期間（12 ヵ月）〕 5.3.5.1-4 5.3.5.1-4b 日本	経口血糖降下薬併用時における HOE901-U300 とランタスとの HbA1c の変化量を指標とした血糖コントロール、低血糖症の発現、治療満足度の比較、安全性及び忍容性、CGM による 24 時間血糖プロファイル ランダム化、非盲検、実薬対照、2 群、並行群間比較	HOE901-U300 群: 120[a]、 ランタス群: 120[a]	2 型糖尿病患者	12 ヵ月	完了 完全な報告書 2012 年 9 月～ 2014 年 6 月
EFC12347〔主要投与期間（6 ヵ月）〕 5.3.5.1-5 15 ヵ国（日本、米国、欧州、他）	インスリン未治療の患者におけるインスリン以外の血糖降下薬併用時の HOE901-U300 とランタスとの HbA1c の変化量を指標とした血糖コントロール、低血糖症の発現、治療満足度の比較、安全性及び忍容性 ランダム化、非盲検、実薬対照、2 群、並行群間比較	HOE901-U300 群: 435 (25[a])、ランタス群: 438 (25[a])	2 型糖尿病患者	6 ヵ月	完了 完全な報告書 2012 年 8 月～ 2013 年 9 月 （6 ヵ月間の継続投与試験：進行中）

治験実施計画書の識別コード **添付資料番号** **実施国**	**試験の目的** **試験デザイン及び対照の種類**	**投与患者数**	**健康被験者又は患者の診断名**	**投与期間**	**試験の進行状況（2014 年 5 月 30 日時点[b]）** **報告書の種類** **試験期間**
参考資料					
PDY12777 5.3.5.1-1 米国	HOE901-U300 とランタスとの CGM による血糖値、HbA1c 値、血糖自己測定に基づく血糖値、低血糖症の発現の比較、朝投与又は夜投与による CGM データの比較、安全性及び忍容性 ランダム化、非盲検、実薬対照、4 群、並行群間比較	HOE901-U300 群 : 30、ランタス群 : 29	1 型糖尿病患者	16 週	完了 完全な報告書 2012 年 8 月～2013 年 5 月
EFC11628〔主要投与期間（6 ヵ月）〕 5.3.5.1-6 13 ヵ国（米国、欧州、他）	Basal-Bolus 療法における HOE901-U300 とランタスとの HbA1c の変化量を指標とした血糖コントロール、夜間低血糖の発現、治療満足度の比較、安全性及び忍容性 ランダム化、非盲検、実薬対照、2 群、並行群間比較	HOE901-U300 群: 404、ランタス群: 402	2 型糖尿病患者	6 ヵ月	完了 完全な報告書 2011 年 12 月～2013 年 1 月 （6 ヵ月間の継続投与試験：進行中）
EFC11628（投与時間サブスタディ） 5.3.5.1-6b 11 ヵ国（米国、欧州、他）	Basal-Bolus 療法における HOE901-U300 を投与後 6 ヵ月時〔主要投与期間（6 ヵ月）終了時〕から投与後 9 ヵ月時まで 1 日 1 回 24 時間ごとに投与した場合及び 1 日 1 回 24 ± 3 時間ごとに投与した場合の有効性及び安全性の比較 ランダム化、非盲検、2 群、並行群間比較	投与時間調節可能群: 56、投与時間固定群: 53	2 型糖尿病患者	3 ヵ月	完了 完全な報告書 2012 年 10 月～2013 年 4 月
EFC11629〔主要投与期間（6 ヵ月）〕 5.3.5.1-7 13 ヵ国（米国、欧州、他）	経口血糖降下薬併用時における HOE901-U300 とランタスとの HbA1c の変化量を指標とした血糖コントロール、夜間低血糖の発現、治療満足度の比較、安全性及び忍容性 ランダム化、非盲検、実薬対照、2 群、並行群間比較	HOE901-U300 群: 403、ランタス群: 406	2 型糖尿病患者	6 ヵ月	完了 完全な報告書 2011 年 12 月～2013 年 4 月 （6 ヵ月間の継続投与試験：進行中）

(electronic 2.0)

治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 実施国	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	投与患者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況（2014 年 5 月 30 日時点[b]） 報告書の種類 試験期間
EFC11629 （投与時間サブスタディ） 5.3.5.1-7b 8 ヵ国（米国、欧州、他）	経口血糖降下薬併用時における HOE901-U300 を投与後 6 ヵ月時〔主要投与期間（6 ヵ月）終了時〕から投与後 9 ヵ月時まで 1 日 1 回 24 時間ごとに投与した場合及び 1 日 1 回 24 ± 3 時間ごとに投与した場合の有効性及び安全性の比較 ランダム化、非盲検、2 群、並行群間比較	投与時間調節可能群: 44、 投与時間固定群: 43	2 型糖尿病患者	3 ヵ月	完了 完全な報告書 2012 年 11 月～2013 年 7 月

a 日本人患者数
b EFC12449 試験及び EFC12512 試験：2014 年 11 月 28 日時点
CGM = 持続血糖モニタリング

1.2.1.2.2 臨床開発計画の概要

第Ⅰ相試験では、グルコースクランプ試験として、外国人健康被験者を対象とした PKD10086 試験（単回投与試験）、外国人 1 型糖尿病患者を対象とした PKD11627 試験（単回投与試験）及び TDR11626 試験（反復投与試験）、並びに日本人 1 型糖尿病患者を対象とした PKD12270 試験（単回投与試験）を計画した。HOE901-U300 はランタスと同一の成分を持つが、ランタスと比べて HOE901-U300 は長時間（最長 36 時間）にわたってより平坦かつ持続的な血糖降下作用プロファイルを示すことにより、24 時間の投与間隔内及びそれ以降も長時間（最長 36 時間）にわたって安定した血糖コントロールが得られ、結果として、血糖値の日内変動が小さくなるものと考えられる。このような差が、低血糖発現の低下につながり、1 日 1 回の投与時間をより柔軟に設定できることが期待される。低血糖症は、第Ⅲ相試験において、安全性評価項目として詳細に評価した。また、外国人 1 型糖尿病患者を対象として、[redacted]及びカートリッジ製剤の反復投与による生物学的同等性を確認するために、PKD13560 試験も計画した。

更に、第Ⅰ相試験として、日本人 1 型糖尿病患者を対象とし、CGM による血糖プロファイルを HOE901-U300 とランタスで比較するために、PDY12335 試験を計画した。海外では、第Ⅱ相試験として、外国人 1 型糖尿病患者を対象とし、CGM による血糖プロファイルを HOE901-U300 とランタスで比較するために、PDY12777 試験を計画した。

第Ⅰ相試験の結果から、HOE901-U300 をランタスと同様な投与方法とすることが支持され、他の基礎インスリン（100 単位/mL）から HOE901-U300 へ同単位での切替えにより、HOE901-U300 を 1 日 1 回投与することが可能であると判断した。また、インスリン療法の原則は、1 型及び 2 型糖尿病のい

ずれにおいても、患者ごとに血糖コントロール状態を考慮してインスリン投与量を調節するものであることから、第Ⅲ相試験開始前に第Ⅱ相用量検索試験は必要ないと判断した。

HOE901-U300 における有効性及び安全性をランタスと比較するために、第Ⅲ相試験として、1 型糖尿病患者を対象とした EFC12449 試験及び EFC12456 試験、2 型糖尿病患者を対象とした EFC12512 試験、EFC12347 試験、EFC11628 試験、及び EFC11629 試験の計 6 試験を計画した。いずれも、対照薬としてランタス（インスリン グラルギン 100 単位/mL）を用いたランダム化、並行群間比較試験であり、主要投与期間（6 ヵ月）後に安全性確認のための継続投与期間（6 ヵ月）を設けた。第Ⅲ相試験は、インスリン療法を必要とする広範囲の患者を対象とし、試験対象集団には、Basal-Bolus 療法を用いた 1 型糖尿病患者（EFC12449 試験及び EFC12456 試験）、Basal-Bolus 療法を用いた 2 型糖尿病患者（EFC11628 試験）、基礎インスリンと経口血糖降下薬を併用した 2 型糖尿病患者（EFC12512 試験及び EFC11629 試験）、及びインスリン以外の血糖降下薬によって十分な血糖コントロールが得られないインスリン未治療の 2 型糖尿病患者（EFC12347 試験）を含めた。このうち、EFC12449 試験及び EFC12512 試験（第Ⅲ相試験）は国内で実施した試験であり、EFC12456 試験及び EFC12347 試験（第Ⅲ相試験）は日本を含む国際共同治験である。本申請では、第Ⅲ相試験の主要投与期間（6 ヵ月）における結果を含めることとした。日本人 1 型及び 2 型糖尿病患者の各 100 名以上を含めた 12 ヵ月間の安全性の結果については、申請後に追加提出した。

また、EFC12449 試験及び EFC12512 試験では、主要投与期間（6 ヵ月）において、CGM による血糖プロファイルを HOE901-U300 とランタスで比較するために、CGM サブスタディを計画した。更に、EFC11628 試験及び EFC11629 試験では、投与後 6 ヵ月時〔主要投与期間（6 ヵ月）終了時：サブスタディのベースライン〕から投与後 9 ヵ月時（サブスタディのエンドポイント）において、HOE901-U300 を 1 日 1 回 24 ± 3 時間ごとに投与したときの有効性と 1 日 1 回 24 時間ごとに投与したときの有効性を比較するために、投与時間サブスタディを計画した。

本申請に用いた臨床試験は、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）E6 Guideline for Good Clinical Practice の定めるところにより、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に従って実施された。これらの試験は、ヘルシンキ宣言、治験依頼者の臨床試験の実施及び文書管理のための標準業務手順書、実施国の法律及び規制、並びに 2001/20/EC の倫理原則にも従っている。

2　生物薬剤学に関する概括評価

臨床試験に使用したすべてのHOE901-U300製剤は、市販予定製剤と成分分量が同一である。

2.1　生体試料中薬物濃度分析法

ランタス及びHOE901-U300の有効成分はインスリン グラルギンであり、ランタス用に開発されバリデートされた生体試料中インスリン グラルギン濃度分析法は、HOE901-U300におけるインスリン グラルギンの測定にも適用可能である。

ヒト血清中のインスリン グラルギンは、ラジオイムノアッセイ法を用いて遊離型（抗インスリン抗体と結合していない）インスリン グラルギンとして測定される（[Module 2.7.1 内 2.1.2.1 項]）。ヒト血清中の遊離型インスリン グラルギンは、−20°C及び−70°Cで保存した場合、最長2年間保存しても安定であることが示された（[Module 2.7.1 内 2.1.2.2 項]）。

また、第I相試験2試験（TDR11626試験及びPKD12270試験）では、補足的データとして、ヒト血漿中の未変化体（インスリン グラルギン）及び2つの代謝物（M1 [21^{A}-Gly-insulin] 並びにM2 [21^{A}-Gly-des-30^{B}-Thr-insulin]）の定量をLC-MS/MSを用いて実施した（[Module 2.7.1 内 2.1.2.3 項]）。インスリン グラルギン及び代謝物濃度は、両試験でクランプ期間中に測定し、TDR11626試験では各期の8日間の反復投与期間中のトラフ濃度も測定した。これによりインスリン グラルギンの代謝は製剤によらず同様であり、主要代謝物及び循環血中の主要活性成分はM1（21^{A}-Gly-insulin）であることが確認された（[添付資料番号 5.3.4.2-4 内 13.4.2 項]及び[添付資料番号 5.3.4.2-1 内 15.4.2 項]）。

インスリン グラルギン及びその代謝物、並びにC-ペプチド測定法を用いた臨床試験はModule 5.2に一覧として示し、その測定法の概要を[Module 2.7.1 内 2.1 項]に示した。また、抗インスリン抗体測定法の概要は、[Module 2.7.2 内 4.1.1 項]に示した。

2.2　バイオアベイラビリティー/生物学的同等性試験

HOE901-U300に関して実施した生物学的同等性試験の概要を[Module 2.7.1 内 表 6]及び[Module 2.7.2 内 表 35]に示し、結果の要約を[Module 2.7.1 内 2.3.1 項]及び[2.3.2 項]、[Module 2.7.2 内 2.3.1.1 項]及び[2.4.1.1 項]に記載した。

初回生物学的同等性試験（PKD10086試験）では、24名の健康被験者を対象にHOE901-U300及びランタスの0.4単位/kg単回皮下投与を正常血糖クランプ下でそれぞれ2回ずつ単回皮下投与し、薬物動態及び薬力学の両面から生物学的同等性を評価した。その結果、予想に反し、薬物動態及び薬力学の両面から、HOE901-U300及びランタスの生物学的同等性を示すには至らなかったが、HOE901-U300は、平均血清中濃度に対する濃度変動がランタスに比べて小さく、血糖降下作用の変動もHOE901-U300の方が小さかった。

HOE901-U300の試験製剤（[redacted]製剤）及び標準製剤（[redacted]カートリッジ製剤）間の曝露量及び血糖降下作用の同等性を評価することを目

的とした生物学的同等性試験（PKD13560 試験）を実施した。50 名の 1 型糖尿病患者を対象としたランダム化、二重盲検、2 投与群、クロスオーバー、生物学的同等性試験であり、正常血糖クランプ下で HOE901-U300 の 2 つの異なる製剤（各 0.4 単位/kg を 1 日 1 回 6 日間皮下投与）を比較した。その結果、これら 2 製剤の生物学的同等性が証明された。

3　臨床薬理に関する概括評価

HOE901-U300の臨床薬理に関する評価を目的として実施した第I相試験6試験の要約を[Module 2.7.2 内 表 35]及び表 3に示す。6試験の内訳は、健康被験者対象の単回投与試験1試験（PKD10086試験）、1型糖尿病患者対象の単回投与試験2試験（PKD11627試験、PKD12270試験）及び1型糖尿病患者対象の反復投与試験3試験（TDR11626試験、PDY12335試験及びPKD13560試験）であった。CGMを用いたPDY12335試験を除く5試験では正常血糖クランプ法が用いられた。

表 3 - HOE901-U300 第 I 相臨床開発プログラムの概観

治験実施計画書の識別コード	被験者数	対照薬	HOE901-U300 の用量及び投与期間	試験の目的
健康被験者				
PKD10086	24	ランタス	0.4 単位/kg 単回投与	生物学的同等性
1 型糖尿病患者				
PKD11627	24	ランタス	0.4, 0.6, 0.9 単位/kg 単回投与	PK/PD
TDR11626	30	ランタス	0.4, 0.6 単位/kg 反復投与 （1 日 1 回 8 日間）	定常状態における PK/PD
PKD13560	50	HOE901-U300 （[redacted]製剤）	HOE901-U300 （カートリッジ製剤） 0.4 単位/kg 反復投与 （1 日 1 回 6 日間）	生物学的同等性
PKD12270	18	ランタス	0.4, 0.6 単位/kg 単回投与	日本人患者での PK/PD
PDY12335	20	ランタス	1 日 1 回、自己調節; 28 日	日本人患者での PK/PD、CGM

3.1　薬物動態及び薬力学

PKD10086 試験は、健康被験者男女24名を対象としたクロスオーバー試験であり、HOE901-U300及びランタスの0.4単位/kgをそれぞれ2回ずつ単回皮下投与し、薬物動態（曝露量）及び薬力学（血糖降下作用）の両面から生物学的同等性を評価した。その結果、予想に反し、薬物動態及び薬力学の両面から、HOE901-U300及びランタスの生物学的同等性を示すには至らなかったが、HOE901-U300

は、血清中インスリン グラルギン濃度変動及び血糖降下作用のそれぞれの平均値に対する変動がランタスに比べて小さかった（2.2項）。

PKD11627 試験は、1 型糖尿病患者男女 24 名を対象としたクロスオーバー試験であり、正常血糖クランプ下、HOE901-U300〔0.4（T_1）、0.6（T_2）若しくは 0.9（T_3） 単位/kg〕又は対照薬ランタス〔0.4 単位/kg（R）〕を単回皮下投与し、薬力学（血糖降下作用）及び薬物動態（曝露量）を評価した。その結果、HOE901-U300（T_1～T_3）は、ランタス（R）に比べて投与後 36 時間にわたって平坦かつ持続的な薬物動態及び薬力学プロファイルを示し、HOE901-U300 は、同用量のランタスに比べ、36 時間血清中インスリン グラルギン曝露量（INS-AUC_{0-36}）及び 36 時間グルコース利用量（GIR-AUC_{0-36h}）は低値を示した。

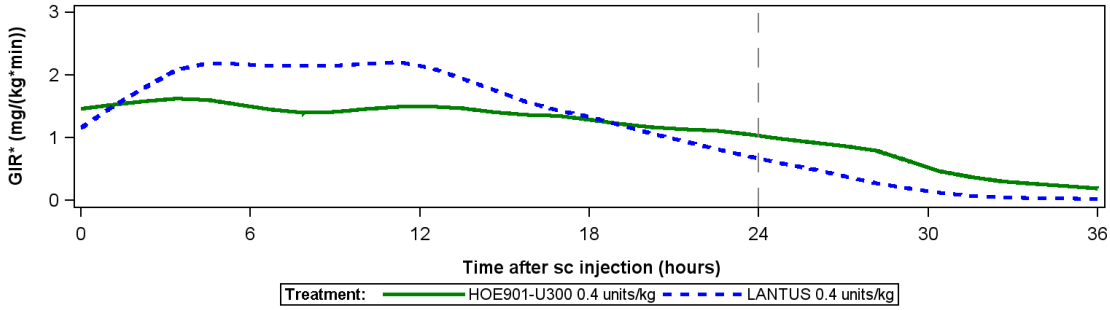
TDR11626 試験は、1 型糖尿病患者 30 名を対象としたクロスオーバー試験であり、HOE901-U300（0.4 及び 0.6 単位/kg/日）及びランタス（0.4 単位/kg/日）を 8 日間反復投与したときの安全性及び忍容性を検討するとともに、定常状態における最終投与後の薬力学及び薬物動態特性を、正常血糖クランプ法を用いて比較した。

HOE901-U300 は、ランタスに比べて平坦でより安定した薬物動態及び薬力学プロファイルを示し、その違いは特に最終投与後の約 24 時間において顕著であった（図 2）。平均血清中インスリン グラルギン濃度が定量下限値を上回った時間は、HOE901-U300 投与群（0.4 及び 0.6 単位/kg/日）では、それぞれ投与後 32 時間及び 36 時間であったのに対し、ランタス投与群では投与後 28 時間であった。HOE901-U300 は、同用量のランタスに比べ、投与後 24 時間の血清中インスリン グラルギン曝露量及びグルコース利用量が低値を示したが〔投与群間での INS-AUC_{0-24} の比の点推定 0.83（90%CI：0.69; 1.00）〕、投与後 36 時間ではほとんど差はなかった〔投与群間での INS-AUC_{0-36} の比の点推定 0.93（90%CI：0.77; 1.12）〕。HOE901-U300 の高用量群では、用量増加に伴う曝露量及び血糖降下作用の増加が認められたが、血清中濃度及び血糖降下作用の経時的推移は同様の形状を示した。

HOE901-U300 の各群とも、ランタス（0.4 単位/kg）群に比べて 36 時間クランプ期間中の血中グルコース濃度が規定の正常血糖レベル（≤105 mg/dL）及び規定の血糖レベル（110、130 及び 150 mg/dL）以下に維持された時間が長かった。作用の終了時間は、ランタス（0.4 単位/kg）群に比べて HOE901-U300 の各群で延長していた。

補足的に、血漿中インスリン グラルギンの未変化体及び 2 つの代謝物 M1 及び M2 を LC-MS/MS により測定した。その結果、インスリン グラルギンの代謝は製剤によらないこと、循環血中におけるインスリン グラルギンの主要代謝物は M1（21^A-Gly-insulin）であることが確認された。M1 の定常状態到達時間は、ランタスでは 1～2 日、HOE901-U300 では 3～4 日であった。

図 2 - 定常状態における最終投与後 36 時間の平均 Smoothed GIR 推移（ランタス及び HOE901-U300 の各 0.4 単位/kg）（TDR11626 試験）



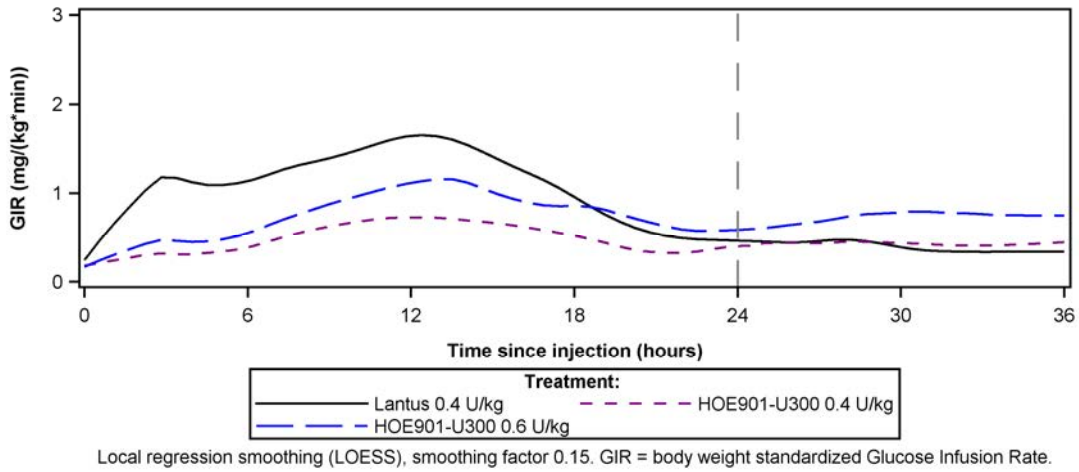
* Glucose infusion rate

Local regression smoothing (LOESS), smoothing factor 0.20.
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_CEP/REPORT/PGM/pd_label_girmeanover_T1R1_2_5_d_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pd_label_girmeanover_T1R1_2_5_d_g_i.rtf (25FEB2014 - 12:38)

PKD12270 試験では、日本人 1 型糖尿病患者 18 名を対象に、正常血糖クランプ下、HOE901-U300〔0.4（T_1）及び 0.6（T_2） 単位/kg〕及びランタス〔0.4 単位/kg（R）〕を単回皮下投与したときの血糖降下作用及び薬物動態を比較するとともに、安全性及び忍容性について検討した。

その結果、外国人 1 型糖尿病患者対象の PKD11627 試験において観察された平坦かつ持続的な血中濃度及び血糖降下作用－時間プロファイルが、日本人 1 型糖尿病患者でも確認された（図 3、図 4）（[Module 2.7.2 内 2.8.1.3 項]）。

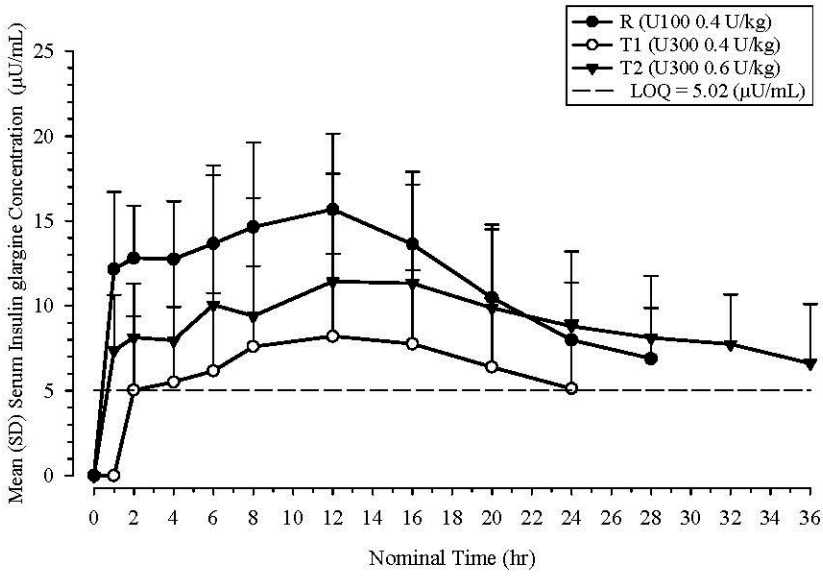
図 3 - 日本人 1 型糖尿病患者における単回投与後 36 時間の平均 Smoothed GIR 推移（PKD12270 試験）



Local regression smoothing (LOESS), smoothing factor 0.15. GIR = body weight standardized Glucose Infusion Rate.

PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_CEP/REPORT/PGM/pd_12270_girmeanover_0_15_d_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pd_12270_girmeanover_0_15_d_g_i.rtf (28FEB2014 - 15:24)(Module 2.7.2 内 図 16 再掲)

図 4 - 日本人 1 型糖尿病患者における単回投与後 36 時間の平均血清中インスリン グラルギン濃度推移
（PKD12270 試験）



Source = PKS Study : PKD12270; Scenario: S-D-A-EV-OD, Version 4

(Module 2.7.2 内 図 17 再掲)

PDY12335 試験は、日本人 1 型糖尿病患者 20 名を対象とした、ランダム化、非盲検、2 投与群、2 投与期、2 投与順クロスオーバー反復投与試験であり、定常状態における HOE901-U300 及びランタスの CGM における 24 時間血糖プロファイルを比較した。

CGM 2 日目 18:00 から 3 日目 24:00 までの平均血糖プロファイルは、HOE901-U300 群とランタス群で同様であったことが示された（[Module 2.7.2 内 2.8.1.4 項]）。海外で実施した第 II 相試験 PDY12777 で得られた CGM データは[Module 2.7.3 内 3.6.3 項]に示す。

PKD13560 試験は、1 型糖尿病患者 50 名を対象とした、二重盲検、ランダム化、2 投与群、クロスオーバー、生物学的同等性試験であり、正常血糖クランプ下で 2 つの異なる HOE901-U300 製剤を比較した。その結果、HOE901-U300 のカートリッジ製剤（[redacted]）及び[redacted]製剤（[redacted]）は、薬物動態及び薬力学の両面で生物学的に同等であることが確認された（[Module 2.7.2 内 2.4.1.1 項]）。定常状態における被験者内 CV%は、INS-AUC$_{0-24}$ では 17.4%（90%CI : 14.9; 21.1）と低値を示した（[Module 2.7.2 内 3.3.1.1 項]）。

3.2 抗インスリン抗体の発現率

1 型糖尿病患者を対象に実施した第 I 相試験のうち、クロスオーバー反復投与試験に参加し、安全性解析対象集団とされた合計 100 名中、ベースラインにおいて 68 名が抗インスリン抗体陰性で、32 名が抗インスリン抗体陽性であった。抗体陽性であった患者（32 名）全員についてヒトインスリンに対する交差反応性が認められた。抗体陰性であった患者（68 名）中 5 名は、試験終了時に抗体陽性に転じた。ベースラインに陽性であった患者は試験終了時も陽性であった。

抗インスリン抗体陽性患者では、HOE901-U300 及びランタス投与時の血清中インスリン グラルギン（遊離型）曝露量の低下が見られ、むしろ低用量でその傾向が顕著であった。しかしながら、薬力学作用に対する抗体の影響は、曝露量ほど明瞭ではなく、特に HOE901-U300（0.6 単位/kg/日）投与群ではほとんど無視できる程度であった。HOE901-U300 及びランタス投与群間で差は見られなかった。

抗インスリン抗体の測定に用いた分析法の要約は、[Module 2.7.2 内 4.1.1 項]に示した。

3.3 薬物動態及び薬力学に関する結論

- 健康被験者対象試験（PKD10086 試験）において、インスリン グラルギンの 300 単位/mL 製剤（HOE901-U300）と 100 単位/mL 製剤（ランタス）の製剤間の生物学的同等性（バイオアベイラビリティー及び血糖降下作用）を示すに至らなかった。HOE901-U300 は、血清中インスリン グラルギン濃度及び血糖降下作用のそれぞれの平均値に対する変動がランタスに比べて小さかった。

- 健康被験者（PKD10086 試験）及び 1 型糖尿病患者（PKD11627 試験、PKD12270 試験及び TDR11626 試験）に HOE901-U300 を皮下投与したときの血清中インスリン グラルギン濃度の推移から、HOE901-U300 は皮下投与部位からの吸収がランタスに比べてより緩やか、かつ、持続的となることが示された。その結果、HOE901-U300 では、ランタスに比べて血清中インスリン グラルギン濃度推移が平坦になるとともに変動は小さくなり、高用量ではプラトーが最大 36 時間まで延長した。定常状態到達時間は、HOE901-U300 で 3～4 日、ランタスで 1～2 日であった。

- 1 型糖尿病患者を対象とした TDR11626 試験において、HOE901-U300 は、同用量のランタスに比べて 24 時間血清中インスリン グラルギン曝露量及びグルコース利用量が低値を示したが、36 時間値で見るとほとんど差がなかった。これら 2 製剤間で、定常状態における曝露量にほとんど差がなかったことから、第Ⅲ相試験では、ランタス、インスリン デテミル又は NPH インスリンから HOE901-U300 への切り替えは同単位で開始したのち、個々の目標に対して用量調節することとした。

- HOE901-U300 の血糖降下作用は、より緩やかな吸収及び持続的な薬物動態を反映した推移を示した。すなわち、HOE901-U300 では、同用量のランタスに比べて GIR 推移が平坦になると

ともに変動は小さくなり、その結果、GIR_{max}及び$GIR\text{-}AUC_{0\text{-}24}$は低値を示した。また、HOE901-U300の作用は投与後24時間以降も持続した。

- 製剤中のインスリン グラルギン濃度の違いによらず、ランタス及びHOE901-U300中のインスリン グラルギンは同一の代謝を受け、ともに循環血中では主としてM1（21^{A}-Gly-insulin）として存在した。
- 日本人1型糖尿病患者におけるCGMを用いた検討（PDY12335試験）の結果、HOE901-U300及びランタスの平均血糖プロファイルは同様であった。
- 1型糖尿病患者対象の生物学的同等性試験（PKD13560試験）において、HOE901-U300の標準的なカートリッジ製剤と[redacted]製剤（[redacted]）の間で、曝露量及び血糖降下作用についての同等性が示された。
- 定常状態におけるHOE901-U300投与後24時間の血清中インスリン グラルギン曝露量（$INS\text{-}AUC_{0\text{-}24}$）の変動係数に基づく被験者内変動は17.4%（90%CI：14.9 ; 21.1）と小さかった（PKD13560試験）。
- 抗インスリン抗体陽性患者では、HOE901-U300及びランタス投与時の血清中インスリン グラルギン（遊離型）曝露量の低下が見られたが、薬力学作用に対する抗体の影響はほとんど無視できる程度であった。HOE901-U300及びランタス投与群間で差は見られなかった（TDR11626試験及びPKD13560試験）。
- HOE901-U300は、そのランタスに比べて平坦かつ持続的（36時間まで）な薬物動態及び薬力学特性から、1日1回投与でのより安定した血糖コントロールに寄与し、血糖値の日内変動を小さくするとともに、投与時間の柔軟な設定を可能にすると考えられる。

4　有効性の概括評価

4.1　緒言

本申請における HOE901-U300 の有効性評価を、評価資料の第Ⅲ相試験 4 試験（1 型糖尿病患者を対象とした EFC12449 試験及び EFC12456 試験、2 型糖尿病患者を対象とした EFC12512 試験及び EFC12347 試験）、並びに参考資料の第Ⅲ相試験 2 試験（2 型糖尿病患者を対象とした EFC11628 試験及び EFC11629 試験）の主要投与期間（6 ヵ月）における結果を中心に用いて、個々の試験結果の比較により示す。

また、EFC12449 試験及び EFC12512 試験（評価資料）の CGM サブスタディ、並びに第Ⅱ相試験の PDY12777 試験（参考資料）の CGM の結果を4.4.5項に、EFC11628 試験及び EFC11629 試験（参考資料）の投与時間サブスタディの結果を4.4.4項に示す。

4.2　試験デザイン及び方法

HOE901-U300 の有効性評価に用いた第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の一覧を1.2.1.2.1項の表 2に示す。

4.2.1　試験のデザイン

第Ⅲ相試験 6 試験は、有効性及び安全性の確認のための主要投与期間（6 ヵ月）後に安全性確認のための継続投与期間（6 ヵ月）を設けた多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間比較試験である。いずれの第Ⅲ相試験も、ランタスを対照薬とし、試験デザインはおおむね同様で、スクリーニング期間（最長 2 週間）、主要投与期間（6 ヵ月）、継続投与期間（6 ヵ月）、投与終了後の後観察期間を設けた。EFC12449 試験、EFC12512 試験、EFC11628 試験、及び EFC11629 試験では、治験薬（HOE901-U300 又はランタス）から市販の基礎インスリンに切り替えた後の安全性及び有効性を観察するために 4 週間の後観察期間を設けた。また、EFC12456 試験及び EFC12347 試験では、安全性の後観察として 2 日間の後観察期間を設けた。いずれの試験においても、HOE901-U300 又はランタスを 1:1 の割合で患者に割り付けた。ただし、EFC12456 試験では、HOE901-U300 及びランタスの朝投与又は夜投与を 1:1:1:1 の割合で患者に割り付けた。

また、EFC12449 試験及び EFC12512 試験の CGM サブスタディでは、CGM サブスタディへの参加についての同意が得られた患者を対象とし、主要投与期間（6 ヵ月）において、HOE901-U300 及びランタスの CGM による血糖プロファイルを確認するために、CGM を測定した。EFC11628 試験及び EFC11629 試験の投与時間サブスタディでは、主要投与期間（6 ヵ月）に HOE901-U300 の 投与を完了した患者に、HOE901-U300 の 1 日 1 回 24 ± 3 時間ごとの投与（投与時間調節可能群）又は 1 日 1 回 24 時間ごとの投与（投与時間固定群）を 1:1 の割合で割り付け、投与後 6 ヵ月時〔主要投与期間（6 ヵ月）終了時：サブスタディのベースライン〕から投与後 9 ヵ月時（サブスタディのエンドポイント）において、投与時間調節可能群及び投与時間固定群の有効性及び安全性を比較した。

PDY12777 試験（第Ⅱ相試験）は、16 週間、多施設共同、ランダム化、非盲検、4 群、並行群間比較試験である。HOE901-U300 又はランタスのそれぞれに対して投与期間 A 及び投与期間 B における投与（朝投与から夜投与又は夜投与から朝投与）を、患者に 1:1:1:1 の割合で割り付け、HOE901-U300 及びランタスの CGM による有効性及び安全性を比較した。本試験は、スクリーニング及びトレーニング期間（最長 4 週間）、治験薬投与期間（2×8 週間）、後観察期間（4 週間）で構成された。

HOE901-U300 は、インスリン グラルギン濃度が高く、少ない量でランタスと同じ単位を投与できる。したがって、HOE901-U300 とランタスは識別可能なため、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験のいずれの試験においても非盲検とした。しかし、患者登録で中央割付け法〔登録センター又は音声自動応答システム（IVRS）／ウェブ自動応答システム（IWRS）〕を用いたこと、及び HbA1c を盲検下で集中測定する等可能な限り客観的に収集したデータに基づいて評価することにより、試験デザインのバイアスを最小限に抑えた。主要投与期間（6 ヵ月）のデータベース固定時にのみ投与群の割付け変数をデータベースに含め、最終解析を実施した。このため、最後の患者の主要投与期間（6 ヵ月）の終了前及びデータベース固定前に、投与群ごとのデータは確認できないこととした。

4.2.2 試験対象集団

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験のいずれの試験においても、スクリーニング来院時の 1 年以上前に糖尿病と診断された広範囲の患者を対象とした。その他の主な適格性基準を以下に示す。

- 年齢：第Ⅲ相試験では、18 歳以上の患者を対象とし、年齢の上限を設けなかった。第Ⅱ相試験の PDY12777 試験では 18 歳以上 70 歳以下の患者を対象とした。
- スクリーニング時の HbA1c：EFC12449 試験、EFC12456 試験、EFC12512 試験、EFC11628 試験及び EFC11629 試験では 7.0%以上 10.0%以下、インスリン未治療の患者を対象とした EFC12347 試験では 7.0%以上 11.0%以下、第Ⅱ相試験の PDY12777 試験では 9%以下の患者を対象とした。
- 前治療 : EFC12449 試験、EFC12456 試験、EFC11628 試験、及び PDY12777 試験では Basal-Bolus 療法歴が 1 年以上、EFC12512 試験及び EFC11629 試験では基礎インスリン及び経口血糖降下薬による治療歴が 6 ヵ月以上、EFC12347 試験ではインスリン以外の血糖降下薬による治療歴が 6 ヵ月以上の患者を対象とした。なお、EFC11628 試験及び EFC11629 試験では、本試験に用いた HOE901-U300 用のペン型注入器（Modified Solostar）に 39 単位という下限値があることから、1 日の基礎インスリン投与量が 42 単位以上の患者を対象とした。

また、いずれの試験においても、一般的な安全性配慮のために、並びに治験実施計画書に定めたインスリン療法の適確な実施や治験薬の評価が困難にならないために、増殖性糖尿病網膜症、その他の急速な進行が予想される糖尿病網膜症、治験期間中に治療が必要となる可能性のある黄斑浮腫、スクリーニング来院前 6 ヵ月以内の糖尿病性ケトアシドーシスによる入院の既往、並びに重症又は不安定な肝疾患、消化器系疾患、循環器疾患、呼吸器疾患、神経疾患、精神疾患、血液疾患、腎疾患、内分

泌疾患、皮膚疾患、活動性の悪性腫瘍、その他の重大な全身性疾患等を除外基準として設定した。また、夜間労働者も除外した。

4.2.3 治験薬の投与方法

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の治験薬の投与方法は、以下のとおりである。

- EFC12449 試験、EFC12512 試験、EFC12347 試験、EFC11628 試験、及び EFC11629 試験：HOE901-U300 又はランタスを 1 日 1 回夜（夕食直前から就寝までの間）に皮下投与した。また、投与時刻は割付け時に決定し、試験期間中は同一時刻に投与することとした。ただし、EFC11628 試験及び EFC11629 試験の投与時間サブスタディでは、投与時間調節可能群に割り付けられた患者では 1 日 1 回の定期的な投与時刻の前後 3 時間以内の投与を可能とした。
- EFC12456 試験及び PDY12777 試験：HOE901-U300 又はランタスを 1 日 1 回朝（朝食前から昼食前までの間）又は夜（夕食直前から就寝までの間）に皮下投与した。また、投与時刻は割付け時に決定し、試験期間中は同一時刻に投与することとした。

注射部位は、腹部〔前側部腹壁、後側部腹壁（右又は左）〕、大腿部、又は上腕部とした。注射部位の皮膚反応を避けるため、決められた部位の範囲内で注射位置をその都度変更した。また、追加インスリンを投与する場合には、治験薬と異なる部位に投与した。

PDY12777 試験、EFC12449 試験、EFC12456 試験、EFC12512 試験、EFC11628 試験及び EFC11629 試験では、ランタスの使用方法に基づき、試験前にランタスを投与していた患者、並びに NPH 又はインスリンデテミルを 1 日 1 回投与していた患者では、試験前の 1 日の基礎インスリン投与量と同単位で HOE901-U300 又はランタスに切り替えた。試験前に NPH 又はインスリンデテミルを 1 日 2 回以上投与していた患者では、試験前の 1 日の総基礎インスリン投与量の 80%（総投与量の 20%減量）を開始用量とした。また、インスリン未治療の患者を対象とした EFC12347 試験では、HOE901-U300 又はランタスの開始用量を、体重 1 kg 当たりに換算し、0.2 単位/kg とした。

その後、HOE901-U300 又はランタスの用量は、低血糖症を起こさずに、朝食前空腹時の血糖自己測定（SMPG）値が以下の目標範囲に達するよう調節した。

- 1 型糖尿病患者対象試験（PDY12777 試験、EFC12449 試験、及び EFC12456 試験）：
  目標範囲を 80～130 mg/dL（4.4～7.2 mmol/L）とした。直近 3～4 日間の朝食前空腹時 SMPG 値の中央値が目標範囲を上回り、低血糖症を発現しない場合には、1 日の HOE901-U300 又はランタスの投与量の 10%以上にあたる量を増量することとした。ただし、HOE901-U300 については 4.5 単位（PDY12777 試験、EFC12449 試験及び EFC12456 試験）を、ランタスについては 4 単位（EFC12449 試験及び EFC12456 試験）及び 4.5 単位（PDY12777 試験）を超えないこととした。

- 2 型糖尿病患者対象試験（EFC12512 試験、EFC12347 試験、EFC11628 試験、及び EFC11629 試験）：目標範囲を 80～100 mg/dL（4.4～5.6 mmol/L）とした。また、以下のとおり調節した。

  EFC12512 試験

  - HOE901-U300 + 1.5 単位、ランタス + 1 単位：直近 3 日間の空腹時 SMPG 値（中央値）が 100 mg/dL 超 140 mg/dL 未満（5.6 mmol/L 超 7.8 mmol/L 未満）の範囲にある場合
  - HOE901-U300 + 3 単位、ランタス + 2 単位：直近 3 日以内の空腹時 SMPG 値（中央値）が 140 mg/dL（7.8 mmol/L）以上の場合
  - HOE901-U300 又はランタス－3 単位：直近 3 日間の空腹時 SMPG 値（中央値）が 60 mg/dL 以上 80 mg/dL 未満（3.3 mmol/L 以上 4.4 mmol/L 未満）の範囲にある場合
  - HOE901-U300 又はランタス－3 単位：直近 3 日間の空腹時 SMPG 値（中央値）が 60 mg/dL（3.3 mmol/L）未満の場合、又は直近 1 週間に 3 件以上の症候性低血糖又は 1 件の重症低血糖が発現した場合（医師の判断による）

  EFC12347 試験、EFC11628 試験、及び EFC11629 試験

  - HOE901-U300 又はランタス + 3 単位：直近 3 日間の空腹時 SMPG 値（中央値）が 100 mg/dL 超 140 mg/dL 未満（5.6 mmol/L 超 7.8 mmol/L 未満）の範囲にある場合
  - HOE901-U300 又はランタス + 6 単位：直近 3 日間の空腹時 SMPG 値（中央値）が 140 mg/dL（7.8 mmol/L）以上の場合
  - HOE901-U300 又はランタス－3 単位：直近 3 日間の空腹時 SMPG 値（中央値）が 60 mg/dL 以上 80 mg/dL 未満（3.3 mmol/L 以上 4.4 mmol/L 未満）の範囲にある場合

また、外部の糖尿病専門家から成る Insulin-Dosing Supervision Committee が用量調節に関する問題を検討し、必要に応じて用量調節スケジュールの改善に関する勧告を行った。

4.2.4 主要有効性評価項目

第Ⅲ相試験における主要有効性評価項目は、ベースラインから主要投与期間（6 ヵ月）終了時（投与後 26 週時）までの HbA1c の変化量である。共分散分析モデルの枠組み内で HOE901-U300 とランタスの群間差及び 95%両側信頼区間（CI）を推定し、非劣性限界値として 0.4%を用いた。Step-wise の閉手順を用いて、主要有効性評価項目での非劣性及び優越性を段階的に評価した。HbA1c は、糖尿病患者における長期間の血糖コントロールを反映する指標として最も広く受け入れられていることから (3), (13),(14) 、主要有効性評価項目として用いた。HbA1c は、集中測定実施機関で測定され、NGSP 値で表記された。

第Ⅲ相試験における主要有効性解析は、modified intention-to-treat（mITT）集団を対象とした。mITT集団は、治験実施計画書の遵守を問わず、ランダム化され、非盲検の治験薬（HOE901-U300 又はランタス）を少なくとも 1 回投与され、主要又は副次有効性評価項目のベースライン値及び少なくとも 1 つのベースライン後の値の両方を有するすべての患者と定義した。

第Ⅲ相試験において、主要有効性評価項目及び連続変数の副次有効性評価項目に関して Last observation carried forward（LOCF）法を用いた解析を最初に計画していた。アメリカ食品医薬品局（FDA）による 2013 年 8 月の勧告に従い、EFC12456 試験及び EFC12347 試験の総括報告書では主要有効性解析及び副次有効性解析の欠測データの取扱い方法を LOCF 法から繰り返し測定値に関する混合効果モデル（MMRM）に変更した。しかし、EFC11628 試験及び EFC11629 試験の総括報告書では、主要投与期間（6 ヵ月）のデータベース固定を既に行っており、LOCF 法を用いた有効性解析及び安全性解析を実施していたため、LOCF 法を使用する最初に計画した解析のとおりとした。EFC12449 試験及び EFC12512 試験の総括報告書でも、LOCF 法を使用する最初に計画した解析のとおりとした。本申請における全試験を通しての結果の比較では、EFC12456 試験及び EFC12347 試験を含めたすべての第Ⅲ相試験で最初に計画した LOCF 法を用いた解析を主要解析とし、補足的に 6 ヵ月の投与期間を完了した患者における解析及び MMRM による結果も示すこととした。なお、Module 2.7.3 内 2 章の個々の試験成績の要約では、EFC12456 試験及び EFC12347 試験の結果を、当該総括報告書の解析に基づき、MMRM を用いた解析を主要解析とし、補足的に 6 ヵ月の投与期間を完了した患者における解析及び LOCF 法による結果も示すこととした。

4.2.5 主な副次有効性評価項目

第Ⅲ相試験において、HOE901-U300 の血糖降下作用を確認するために、HbA1c 以外にも多くの項目を評価した。主な副次有効性評価項目は、以下のとおりである。

- ベースラインから投与後 6 ヵ月（26 週）時までの投与前 SMPG 値の変化量
- ベースラインから投与後 6 ヵ月（26 週）時までの投与前 SMPG 値のばらつきの変化量（EFC12449 試験、EFC12456 試験、EFC12512 試験、EFC11628 試験、及び EFC11629 試験）
  なお、EFC12347 試験では、インスリン未治療の患者を対象としたため、ベースラインまでの投与前 SMPG 測定は 1 回のみであり、ベースラインにおける投与前 SMPG 値のばらつきを算出しなかったため、投与後 6 ヵ月（26 週）時における投与前 SMPG 値のばらつきを提示した。
- 投与後 6 ヵ月（26 週）時に HbA1c 値 が 7%未満であった患者の割合、並びに以下の条件も満たした患者の割合
  - 主要投与期間（6 ヵ月）の最後の 3 ヵ月間に、重症又は血糖値 54 mg/dL（3.0 mmol/L）未満の低血糖症が認められない
  - 主要投与期間（6 ヵ月）の最後の 3 ヵ月間に、重症又は血糖値 54 mg/dL（3.0 mmol/L）未満の夜間低血糖（0 時 00 分から 5 時 59 分まで）が認められない

- ベースラインから投与後 6 ヵ月（26 週）時までの空腹時血糖（血漿グルコース）〔FPG〕の変化量
- 投与後 6 ヵ月（26 週）時に FPG 値が 130 mg/dL（7.2 mmol/L）未満であった患者の割合（EFC12449 試験及び EFC12456 試験）、FPG 値が 120 mg/dL（6.7 mmol/L）未満であった患者の割合（EFC12512 試験、EFC12347 試験、EFC11628 試験、及び EFC11629 試験）、並びに以下の条件も満たした患者の割合
  - 主要投与期間（6 ヵ月）の最後の 3 ヵ月間に、重症又は血糖値 54 mg/dL（3.0 mmol/L）未満の低血糖症が認められない
  - 主要投与期間（6 ヵ月）の最後の 3 ヵ月間に、重症又は血糖値 54 mg/dL（3.0 mmol/L）未満の夜間低血糖（0 時 00 分から 5 時 59 分まで）が認められない
- ベースライン及び投与後 6 ヵ月（26 週）時の 8 点 SMPG プロファイル
- ベースラインから投与後 6 ヵ月（26 週）時までの 24 時間平均血糖値（8 点 SMPG 値の平均値）の変化
- ベースラインから投与後 6 ヵ月（26 週）時までの 24 時間平均血糖値のばらつき（8 点 SMPG プロファイルの変動係数として算出）の変化
- ベースラインから投与後 6 ヵ月（26 週）時までの朝食前空腹時 SMPG 値の変化
- ベースラインから投与後 6 ヵ月（26 週）時までの 1 日の基礎インスリン投与量の変化量（単位及び体重 1 kg 当たりの単位）
- ベースラインから投与後 6 ヵ月（26 週）時までの 1 日の総（基礎 + 追加）インスリン投与量の変化量（単位及び体重 1 kg 当たりの単位）（EFC12449 試験、EFC12456 試験、及び EFC11628 試験）
- 主要投与期間（6 ヵ月）に救済治療を必要とした患者の割合（EFC12512 試験、EFC12347 試験、及び EFC11629 試験）

また、いずれの第Ⅲ相試験でも糖尿病治療満足度質問表の DTSQs（現状）を用いて治療に対する患者の満足度を評価した。EFC12449 試験及び EFC12512 試験では、DTSQc（変化）を用いた評価も行った。なお、EFC12456 試験及び EFC12347 試験では、成人低血糖調査のための Hypoglycemia Fear Scale（HFS）-Ⅱを用いた患者の低血糖症への恐れに関連した行動及び不安を、EuroQoL-5 項目法（EQ-5D）を用いた健康関連クオリティオブライフ（QOL）の評価を当該総括報告書に示した。

第Ⅲ相試験サブスタディ及び第Ⅱ相試験の有効性評価項目については、[Module 2.7.3 内 1.2.2.1.2 項]及び[Module 2.7.3 内 1.2.2.1.3 項]に示す。

4.3 国際共同治験への参加

本申請に用いた臨床試験は、HOE901-U300 グローバル開発の一部として、適用される国際ガイドライン及び国内ガイドラインを遵守するとともに、実施国内の国内法規及び規制を遵守して実施された。治験実施計画書及びその改訂は、必要に応じて事前に規制当局及び治験審査委員会等の承認を受け、有害事象は各国の法規に従って報告された。

4.4 有効性の結果

第Ⅲ相試験（1 型糖尿病患者を対象とした EFC12449 試験及び EFC12456 試験、2 型糖尿病患者を対象とした EFC12512 試験、EFC12347 試験、EFC11628 試験、及び EFC11629 試験）における人口統計学的特性及びベースライン特性、並びに糖尿病歴及び合併症では、日本人集団及び全集団において、いずれの試験でも投与群間でおおむね不均衡は認められなかった。また、日本人集団及び全集団ともに、前治療に基礎インスリンを使用していた患者の大多数はインスリン グラルギンを投与しており、基礎インスリンを 1 日 1 回投与していた患者が多かった（[Module 2.7.3 内 3.1.2.1 項]、[Module 2.7.3 内 3.1.2.2 項]）。

4.4.1 主要有効性評価項目：ベースラインからエンドポイント〔投与後 6 ヵ月（26 週）時〕までの HbA1c の変化量

すべての第Ⅲ相試験（全集団）において、ベースラインから投与後 6 ヵ月（26 週）時までの HbA1c の変化量（調整平均）の群間差（HOE901-U300 群－ランタス群）の 95%CI の上限〔0.107%（EFC11628 試験）～0.291%（EFC12449 試験）〕が事前に規定した非劣性限界値 0.4%を下回ったことにより、主要目的であるランタス群に対する HOE901-U300 群の非劣性が示された（表 4）。

EFC12449 試験、EFC12456 試験、EFC12512 試験、及び EFC12347 試験の日本人集団及び第Ⅲ相試験の全集団において、ベースラインと比較して投与後 6 ヵ月（26 週）時には両投与群で HbA1c 値の低下が認められた（表 4）。

補足的な解析（6 ヵ月の投与期間を完了した患者における解析及び MMRM による解析）でも LOCF 法による解析と同様の結果であった。

更に、日本を含む国際共同治験の EFC12456 試験及び EFC12347 試験では、日本人集団におけるベースラインから投与後 6 ヵ月（26 週）時までの HbA1c の変化量（調整平均）の群間差の点推定値が 0.4%（非劣性限界値）を上回らない場合に、日本人集団及び全集団の結果の一貫性が認められることとした（[Module 2.7.3 内 1.2.2.2 項]）。EFC12456 試験及び EFC12347 試験は治験実施計画書で最初に計画していた解析は LOCF 法であったが、試験実施中に FDA の勧告に従い解析方法を MMRM 法に変更した。EFC12456 試験及び EFC12347 試験の日本人集団において、HbA1c の変化量（調整平均）の群間差の点推定値は、MMRM 法による解析ではそれぞれ 0.48%及び−0.21%で、EFC12456 試験の日本人集団では 0.4%を上回ったが、EFC12347 試験の日本人集団では 0.4%を下回っていた。しかし、試験開

始前に計画した LOCF 法では、それぞれ 0.37%及び−0.23%で、いずれも 0.4%を下回っており、結果に一貫性があると考えられることから、当該試験全体の結果を日本人集団に外挿できると判断した。

EFC12449 試験、EFC12456 試験、EFC12512 試験、及び EFC12347 試験の日本人集団、並びに第Ⅲ相試験の全集団における HbA1c の経時推移では、両投与群で投与後 12 週間以内に HbA1c 値が同程度に大きく低下した。その後、EFC12449 試験、EFC12456 試験、EFC12512 試験、EFC11628 試験、及び EFC11629 試験では、いずれの投与群でも、投与後 6 ヵ月（26 週）時まで HbA1c 値が同程度の数値で推移又はわずかに低下したのに対し、インスリン未治療の患者を対象とした EFC12347 試験では、投与後 6 ヵ月（26 週）時まで HbA1c 値が両投与群で継続して同程度に低下した。

詳細を[Module 2.7.3 内 3.2.1 項]に示す。

表 4 - ベースラインから投与後 6 ヵ月（26 週）時までの HbA1c（%）の変化量－LOCF 法
－1 型及び 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験－mITT 集団

	HOE901-U300			Lantus			
Study	**N**	**Mean at Baseline**	**LSmean change[ab] (SE)**	**N**	**Mean at Baseline**	**LSmean change[ab] (SE)**	**LS mean difference [ab] (95%CI)**
T1DM - EFC12449	122	8.06	-0.30 (0.058)	120	8.07	-0.43 (0.058)	0.13 (-0.029 to 0.291)
T1DM - EFC12456	258	8.12	-0.37 (0.048)	264	8.12	-0.41 (0.047)	0.04 (-0.094 to 0.170)
T1DM - EFC12456 JP	24	8.42	-0.59 (0.160)	22	8.42	-0.95 (0.166)	0.37 (-0.098 to 0.835)
T2DM - EFC12512	120	7.99	-0.45 (0.063)	120	8.06	-0.55 (0.063)	0.10 (-0.075 to 0.272)
T2DM - EFC12347	410	8.51	-1.33 (0.050)	406	8.58	-1.36 (0.050)	0.03 (-0.106 to 0.171)
T2DM - EFC12347 JP	25	8.02	-1.23 (0.113)	25	7.98	-1.00 (0.113)	-0.23 (-0.547 to 0.096)
T2DM - EFC11628	391	8.14	-0.83 (0.060)	394	8.14	-0.83 (0.061)	-0.00 (-0.112 to 0.107)
T2DM - EFC11629	386	8.28	-0.57 (0.094)	392	8.22	-0.56 (0.093)	-0.01 (-0.139 to 0.119)

LOCF = Last observation carried forward, N = Patients from mITT population with both baseline and Month 6 endpoint values, JP = Japanese subpopulation
[a] Endpoint (Month 6 [Week 26]) value with the last post baseline on-treatment observation (LOCF procedure) during the main 6-month treatment period, before initiation of rescue therapy for EFC12512, EFC12347 and EFC11629.
[b] Based on ANCOVA model with treatment group (or randomized group for EFC12456), randomization strata of screening HbA1c as fixed effects and baseline value as covariate. Randomization strata of use of sulfonylurea or glinides for EFC12512, randomization strata of geographical region for EFC12456 and EFC12347, and country for EFC11628 and EFC11629, as additional fixed terms.
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/eff_hba1c_locf_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_hba1c_locf_m_t_i.rtf (21APR2014 - 4:40) （Module 2.7.3内 表13再掲）

4.4.2 主な副次有効性評価項目

4.4.2.1 投与前 SMPG 値

ベースラインから投与後 6 ヵ月（26 週）時までの基礎インスリン投与前 SMPG 値の変化量（調整平均）は、EFC12449 試験において、HOE901-U300 群で−11.29 mg/dL、ランタス群で 7.22 mg/dL、群間差が−18.51 mg/dL（95%CI：−32.023; −4.999 mg/dL）であり、ランタス群と比べて HOE901-U300 群で投与前 SMPG 値が有意に低下した。また、EFC12456 試験、EFC12512 試験、及び EFC12347 試験の日本人集団における基礎インスリン投与前 SMPG 値の変化量（調整平均）の群間差は−4.03 mg/dL（95%CI：

−18.387;10.335 mg/dL）（EFC12512 試験）～−1.87 mg/dL（95%CI：−37.245; 33.502 mg/dL）（EFC12456 試験の日本人集団）、並びに EFC12456 試験、EFC12512 試験、EFC12347 試験、EFC11628 試験、及び EFC11629 試験の全集団における基礎インスリン投与前 SMPG 値の変化量（調整平均）の群間差は−7.62 mg/dL（95%CI：−19.200; 3.964 mg/dL）（EFC12456 試験）～3.18 mg/dL（95%CI：−4.589; 10.943 mg/dL）（EFC12347 試験）であり、投与群間で違いは認められなかった（表 5）。

詳細を[Module 2.7.3 内 3.2.2.1 項]に示す。

表 5 - ベースラインから投与後 6 ヵ月（26 週）時までの投与前 SMPG 値（mg/dL）の変化量－LOCF 法－
1 型及び 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験－mITT 集団

	HOE901-U300			Lantus			
Study	N	Mean at Baseline	LSmean change[ab] (SE)	N	Mean at Baseline	LSmean change[ab] (SE)	LS mean difference [ab] (95%CI)
T1DM - EFC12449	120	176.74	-11.29 (4.847)	118	178.16	7.22 (4.892)	-18.51 (-32.023 to -4.999)
T1DM - EFC12456	134	177.64	-19.10 (4.099)	120	186.31	-11.48 (4.278)	-7.62 (-19.200 to 3.964)
T1DM - EFC12456 JP	21	185.11	-2.01 (11.657)	17	196.43	-0.14 (12.850)	-1.87 (-37.245 to 33.502)
T2DM - EFC12512	116	178.14	12.53 (5.232)	119	174.09	16.56 (5.177)	-4.03 (-18.387 to 10.335)
T2DM - EFC12347	207	196.97	-36.74 (2.861)	222	202.38	-39.92 (2.759)	3.18 (-4.589 to 10.943)
T2DM - EFC12347 JP	23	200.87	-19.23 (9.130)	23	180.26	-15.56 (9.106)	-3.67 (-29.835 to 22.503)
T2DM - EFC11628	365	185.71	-16.25 (3.284)	360	188.04	-15.09 (3.284)	-1.16 (-6.895 to 4.571)
T2DM - EFC11629	353	198.29	-10.01 (5.004)	350	195.29	-9.22 (4.951)	-0.79 (-7.883 to 6.311)

LOCF = Last observation carried forward, n = Patients from mITT population with both baseline and Month 6 endpoint values, JP = Japanese subpopulation
[a] Endpoint (Month 6 [Week 26]) value is the last post baseline on-treatment observation (LOCF procedure) during the main 6-month treatment period, before initiation of rescue therapy for EFC12512, EFC12347 and EFC11629.
[b] Based on ANCOVA model with treatment group (or randomized group for EFC12456), randomization strata of screening HbA1c as fixed effects and baseline value as covariate. Randomization strata of use of sulfonylurea or glinides for EFC12512, randomization strata of geographical region for EFC12456 and EFC12347, and country for EFC11628 and EFC11629, as additional fixed terms.
For EFC12456 and EFC12347, the interpretability of the results is limited by the amount of missing data at baseline (for approximately a half of the study population).
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/eff_preinj_smpg_locf_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_preinj_smpg_locf_m_t_i.rtf (21APR2014 - 8:42) （Module 2.7.3内 表14再掲）

4.4.2.2 投与前 SMPG 値のばらつき

EFC12449 試験、EFC12456 試験、及び EFC12512 試験の日本人集団において、ベースラインから投与後 6 ヵ月（26 週）時までの基礎インスリン投与前 SMPG 値のばらつきの変化量（調整平均）は、群間差が−3.69%（95%CI：−16.593; 9.208%）（EFC12456 試験の日本人集団）～2.17%（95%CI：−1.396; 5.726%）（EFC12512 試験）であり、投与群間で違いは認められなかった（表 6）。

EFC12449 試験、EFC12456 試験、EFC12512 試験、EFC11628 試験、及び EFC11629 試験の全集団において、ベースラインから投与後 6 ヵ月（26 週）時までの基礎インスリン投与前 SMPG 値のばらつき

の変化量（調整平均）は、群間差が−1.81%（95%CI：−3.833; 0.210%）（EFC11629 試験）～2.17%（95%CI：−1.396; 5.726%）（EFC12512 試験）であり、投与群間で違いは認められなかった（表 6）。

EFC12347 試験の日本人集団における投与後 6 ヵ月（26 週）時の基礎インスリン投与前 SMPG 値のばらつき（調整平均 ± 標準誤差）は、HOE901-U300 群で 20.47 ± 1.823%、ランタス群で 20.86 ± 1.848%、群間差は−0.40%（95%CI：−5.619; 4.827%）であり、両投与群で同程度であった（[添付資料番号 5.3.5.4-2 内 5.3.5.4.2.5.1.2.3.1]）。また、全集団における投与後 6 ヵ月（26 週）時の基礎インスリン投与前 SMPG 値のばらつき（調整平均 ± 標準誤差）も、HOE901-U300 群で 18.70 ± 0.502%、ランタス群で 18.33 ± 0.521%、群間差は 0.38%（95%CI：−1.043; 1.796%）であり、両投与群で同程度であった（[添付資料番号 5.3.5.1-5 内 Table19]）。

詳細を[Module 2.7.3 内 3.2.2.2 項]に示す。

表 6 - ベースラインから投与後 6 ヵ月（26 週）時までの投与前 SMPG 値のばらつき（%）の変化量 －LOCF 法－1 型及び 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験（EFC12347 試験を除く）－mITT 集団

	HOE901-U300			Lantus			
Study	N	Mean at Baseline	LSmean change[ab] (SE)	N	Mean at Baseline	LSmean change[ab] (SE)	LS mean difference [ab] (95%CI)
T1DM - EFC12449	120	39.75	-2.81 (2.045)	118	37.35	-2.67 (2.065)	-0.15 (-5.851 to 5.555)
T1DM - EFC12456	134	34.36	-2.57 (1.520)	120	32.86	-1.45 (1.593)	-1.12 (-5.409 to 3.179)
T1DM - EFC12456 JP	21	41.92	-11.46 (4.262)	17	33.37	-7.77 (4.714)	-3.69 (-16.593 to 9.208)
T2DM - EFC12512	116	20.11	2.21 (1.298)	119	20.88	0.04 (1.284)	2.17 (-1.396 to 5.726)
T2DM - EFC11628	365	25.55	-1.10 (1.222)	360	24.97	-1.08 (1.222)	-0.03 (-2.161 to 2.107)
T2DM - EFC11629	353	22.44	-2.34 (1.425)	350	20.89	-0.53 (1.408)	-1.81 (-3.833 to 0.210)

LOCF = Last observation carried forward, n = Patients from mITT population with both baseline and Month 6 endpoint values, JP = Japanese subpopulation

[a] Endpoint (Month 6 [Week 26]) value is the last post baseline on-treatment observation (LOCF procedure) during the main 6-month treatment period, before initiation of rescue therapy for EFC12512 and EFC11629.

[b] Based on ANOVA model with treatment group (or randomized group for EFC12456), randomization strata of screening HbA1c as fixed effects. Randomization strata of use of sulfonylurea or glinides for EFC12512, randomization strata of geographical region for EFC12456, and country for EFC11628 and EFC11629, as additional fixed terms.

NOTE: EFC12347 study was not included, because the variability of the pre-injection SMPG at baseline could not be calculated as the pre-injection SMPG was measured only once before the first IMP injection. For EFC12456, the interpretability of the results is limited by the amount of missing data at baseline (for approximately half of the study population).

PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/eff_vpreinj_smpg_locf_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_vpreinj_smpg_locf_m_t_i.rtf (21APR2014 - 13:29) （Module 2.7.3内 表15再掲）

4.4.2.3　FPG 値

EFC12449 試験、EFC12456 試験、EFC12512 試験、及び EFC12347 試験の日本人集団では、ベースラインと比較して投与後 6 ヵ月（26 週）時には、両投与群ともに FPG 値の低下が認められた。ベースラインから投与後 6 ヵ月（26 週）時までの FPG の変化量（調整平均）の群間差は、EFC12449 試験、EFC12512 試験及び EFC12347 試験の日本人集団では、−2.52 mg/dL（95%CI：−13.966; 8.929 mg/dL）（EFC12347 試験の日本人集団）～7.33 mg/dL（95%CI：−10.415; 25.075 mg/dL）（EFC12449 試験）で、投与群間で違いは認められなかったが、EFC12456 試験の日本人集団では、45.76 mg/dL（95%両側信頼区間：7.881; 83.641 mg/dL）と、HOE901-U300 群と比べてランタス群の方が低下した（表 7）。しかしながら、EFC12456 試験の日本人集団では、患者数が少なく、結果の解釈には注意が必要である。

第Ⅲ相試験の全集団でも、ベースラインと比較して投与後 6 ヵ月（26 週）時には、両投与群ともに FPG 値の低下が認められた。ベースラインから投与後 6 ヵ月（26 週）時までの FPG の変化量（調整平均）の群間差は、EFC12347 試験以外の試験では、0.76 mg/dL（95%CI：−7.267; 8.792 mg/dL）（EFC12512 試験）～7.33 mg/dL（95%CI：−10.415; 25.075 mg/dL）（EFC12449 試験）で、投与群間で違いは認められなかったが、EFC12347 試験では、7.00 mg/dL（95%CI：1.507; 12.498 mg/dL）と、HOE901-U300 群と比べてランタス群の方が低下した（表 7）。

詳細を[Module 2.7.3 内 3.2.2.4 項]に示す。

表 7 - ベースラインから投与後 6 ヵ月（26 週）時までの FPG（mg/dL）の変化量－LOCF 法
－1 型及び 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験－mITT 集団

	HOE901-U300			Lantus			
Study	N	Mean at Baseline	LSmean change[ab] (SE)	N	Mean at Baseline	LSmean change[ab] (SE)	LS mean difference [ab] (95%CI)
T1DM - EFC12449	122	186.94	-13.43 (6.299)	115	181.73	-20.76 (6.483)	7.33 (-10.415 to 25.075)
T1DM - EFC12456	242	186.74	-16.86 (4.517)	246	199.03	-19.23 (4.476)	2.37 (-10.142 to 14.882)
T1DM - EFC12456 JP	24	171.82	-6.45 (12.765)	22	214.29	-52.21 (13.311)	45.76 (7.881 to 83.641)
T2DM - EFC12512	118	138.52	-21.77 (2.902)	118	133.84	-22.53 (2.913)	0.76 (-7.267 to 8.792)
T2DM - EFC12347	406	179.70	-58.30 (1.968)	397	184.41	-65.30 (1.989)	7.00 (1.507 to 12.498)
T2DM - EFC12347 JP	25	166.10	-59.52 (3.983)	25	150.53	-57.00 (3.983)	-2.52 (-13.966 to 8.929)
T2DM - EFC11628	376	157.05	-23.23 (3.449)	385	160.37	-24.89 (3.452)	1.66 (-4.392 to 7.714)
T2DM - EFC11629	375	148.37	-18.49 (4.357)	379	142.17	-21.87 (4.337)	3.38 (-2.670 to 9.435)

LOCF = Last observation carried forward, n = Patients from mITT population with both baseline and Month 6 endpoint values, JP = Japanese subpopulation
[a] Endpoint (Month 6 [Week 26]) value is the last post baseline on-treatment observation (LOCF procedure) during the main 6-month treatment period, before initiation of rescue therapy for EFC12512, EFC12347 and EFC11629.
[b] Based on ANCOVA model with treatment group (or randomized group for EFC12456), randomization strata of screening HbA1c as fixed effects and baseline value as covariate. Randomization strata of use of sulfonylurea or glinides for EFC12512, randomization strata of geographical region for EFC12456 and EFC12347, and country for EFC11628 and EFC11629, as additional fixed terms.
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/eff_fpg_locf_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_fpg_locf_m_t_i.rtf (21APR2014 - 14:47) （Module 2.7.3内 表17再掲）

4.4.2.4 HbA1c 値及び FPG 値の目標値到達率

HbA1c 値 7%未満

第Ⅲ相試験の日本人集団及び全集団のいずれも、投与後 6 ヵ月（26 週）時に HbA1c の目標値 7%未満であった患者の割合、投与後 6 ヵ月（26 週）時に HbA1c 値が 7%未満で、主要投与期間（6 ヵ月）の最後の 3 ヵ月間に重症又は血糖値 54 mg/dL（3.0 mmol/L） 未満の低血糖が認められなかった患者の割合、並びに HbA1c 値が 7%未満で、重症又は血糖値 54 mg/dL（3.0 mmol/L）未満の夜間低血糖が認められなかった患者の割合は、投与群間で差は認められなかった。

詳細を[Module 2.7.3 内 3.2.2.3 項]に示す。

FPG 値 130 mg/dL（7.2 mmol/L）未満／120 mg/dL（6.7 mmol/L）未満

1 型糖尿病患者を対象とした EFC12449 試験及び EFC12456 試験の日本人集団及び全集団において、投与後 6 ヵ月（26 週）時に FPG 値が 130 mg/dL（7.2 mmol/L）未満であった患者の割合は、投与群間で差は認められなかった。また、投与後 6 ヵ月（26 週）時に FPG 値が 130 mg/dL（7.2 mmol/L）未満で、主要投与期間（6 ヵ月）の最後の 3 ヵ月間に重症又は血糖値 54 mg/dL（3.0 mmol/L）未満の低血糖が認められなかった患者の割合は、EFC12449 試験ではランタス群と比べて HOE901-U300 群の方が高く、EFC12456 試験では、投与群間で差は認められなかった。更に、投与後 6 ヵ月（26 週）時に FPG 値が 130 mg/dL（7.2 mmol/L）未満で、主要投与期間（6 ヵ月）の最後の 3 ヵ月間に、重症又は血糖値 54 mg/dL（3.0 mmol/L）未満の夜間低血糖が認められなかった患者の割合は、投与群間で差は認められなかった。

2 型糖尿病患者を対象とした EFC12512 試験及び EFC12347 試験の日本人集団、並びに EFC12512 試験、EFC12347 試験、EFC11628 試験、及び EFC11629 試験の全集団において、投与後 6 ヵ月（26 週）時に FPG 値が 120 mg/dL（6.7 mmol/L）未満であった患者の割合、投与後 6 ヵ月（26 週）時に FPG 値が 120 mg/dL（6.7 mmol/L）未満で、主要投与期間（6 ヵ月）の最後の 3 ヵ月間に重症又は血糖値 54 mg/dL（3.0 mmol/L）未満の低血糖が認められなかった患者の割合、及び FPG 値が 120 mg/dL（6.7 mmol/L）未満で、重症又は血糖値 54 mg/dL（3.0 mmol/L）未満の夜間低血糖が認められなかった患者の割合のいずれも、投与群間で差は認められなかった。

詳細を[Module 2.7.3 内 3.2.2.4 項]に示す。

4.4.2.5　SMPG

SMPG プロファイル

EFC12449 試験、EFC12456 試験、EFC12512 試験、及び EFC12347 試験の日本人集団及び第Ⅲ相試験の全集団では、ベースラインの 8 点 SMPG プロファイルは投与群間でほぼ類似しており、投与後 6 ヵ月（26 週）時には両投与群ともに改善が見られた。

24 時間平均血糖値

ベースラインから投与後 6 ヵ月（26 週）時までの 24 時間平均血糖値（8 点 SMPG 値の平均値）は、EFC12449 試験、EFC12456 試験、EFC12512 試験、及び EFC12347 試験の日本人集団及び第Ⅲ相試験の全集団のいずれも、ベースラインと比較して投与後 6 ヵ月（26 週）時には両投与群ともに 24 時間平均血糖値の低下が認められた。24 時間平均血糖値は、EFC12449 試験ではランタス群と比べて HOE901-U300 群の方が有意に低下した。また、EFC12456 試験の全集団では HOE901-U300 群と比べてランタス群の方が低下したが、それ以外では投与群間で差は認められなかった。

24 時間血糖値のばらつき

ベースラインから投与後 6 ヵ月（26 週）時までの 24 時間平均血糖値のばらつき（8 点 SMPG プロファイルの変動係数として算出）の変化量は、EFC12449 試験、EFC12456 試験、EFC12512 試験、及び EFC12347 試験の日本人集団及び第Ⅲ相試験の全集団のいずれも、投与群間で差は認められなかった。

朝食前空腹時 SMPG 値

第Ⅲ相試験において、HOE901-U300 又はランタスの用量は、朝食前空腹時 SMPG 値が目標範囲に達するように調節した。

前治療としてインスリンを用いていた第Ⅲ相試験（EFC12449 試験、EFC12456 試験、EFC12512 試験、EFC11628 試験、及び EFC11629 試験）では、日本人集団及び全集団のいずれも、試験前の基礎インスリンから HOE901-U300 又はランタスへ切り替えた後、朝食前空腹時 SMPG 値は、投与後 2 週時にランタス群と比べて HOE901-U300 群で一時的な上昇が認められた後、投与後 6 ヵ月（26 週）時まで経時的に低下した。ランタス群ではおおむね投与後 6 ヵ月（26 週）時まで経時的に低下した。いずれの試験でも、朝食前空腹時 SMPG 値は、投与後 3～4 ヵ月までは HOE901-U300 群の方がランタス群よりも高い値を示していたが、投与後 6 ヵ月（26 週）時には両投与群でおおむね同程度の値となった。一方、インスリン未治療の患者を対象とした EFC12347 試験では、日本人集団及び全集団の両投与群で、朝食前空腹時 SMPG 値は、投与後 2 週時に顕著な低下が認められた後、投与後 6 ヵ月（26 週）時まで低下した。

詳細を[Module 2.7.3 内 3.2.2.5 項]に示す。

4.4.2.6　インスリン投与量

EFC12449 試験、EFC12456 試験、EFC12512 試験、及び EFC12347 試験の日本人集団では、ベースラインから投与後 6 ヵ月（26 週）時までの 1 日の基礎インスリン投与量の変化量（調整平均）は、HOE901-U300 群で 5.58 単位（EFC12449 試験）～15.65 単位（EFC12347 試験の日本人集団）、ランタス群で 0.46 単位（EFC12449 試験）～9.32 単位（EFC12347 試験の日本人集団）で、ベースラインと比較して投与後 6 ヵ月（26 週）時には、両投与群ともに 1 日の基礎インスリン投与量の増加が認められたが、その度合いは HOE901-U300 群で大きかった。

第Ⅲ相試験の全集団でも、ベースラインから投与後 6 ヵ月（26 週）時までの 1 日の基礎インスリン投与量の変化量（調整平均）は、HOE901-U300 群で 5.58 単位（EFC12449 試験）～39.94 単位（EFC12347 試験）、ランタス群で 0.46 単位（EFC12449 試験）～32.40 単位（EFC12347 試験）で、ベースラインと比較して投与後 6 ヵ月（26 週）時には、両投与群ともに 1 日の基礎インスリン投与量の増加が認められたが、その度合いは HOE901-U300 群で大きかった。

日本人集団及び全集団のいずれも、1 日の基礎インスリン投与量（平均値）は、両投与群で投与後 8～12 週間以内に大きく増加し、ランタス群と比べて HOE901-U300 群での増加の度合いが大きかった。いずれの投与群でもそれ以降の増加はわずかであった。

詳細を[Module 2.7.3 内 3.2.2.6 項]に示す。なお、推奨用法・用量に関する臨床情報の解析の詳細は、[Module 2.7.3 内 4 章]に示す。

4.4.2.7　救済治療

2 型糖尿病患者を対象とした Basal supported oral therapy（BOT）による第Ⅲ相試験（EFC12512 試験、EFC12347 試験、及び EFC11629 試験）では、血糖コントロールの改善が見られない場合に医師の判断に基づき救済治療が可能であった。

日本人集団において、主要投与期間（6 ヵ月）に救済治療を必要とした患者の割合は、EFC12512 試験では HOE901-U300 群で 1.7%（2/120 名）、ランタス群では認められず、EFC12347 試験の日本人集団ではランタス群で 4.0%（1/25 名）、HOE901-U300 群では認められなかった。

全集団においても、主要投与期間（6 ヵ月）に救済治療を必要とした患者は少なく、その割合は、EFC12512 試験では HOE901-U300 群で 1.7%（2/120 名）、ランタス群では認められず、EFC12347 試験では HOE901-U300 群で 1.6%（7/432 名）、ランタス群で 3.5%（15/430 名）、EFC11629 試験では HOE901-U300 群で 5.7%（23/403 名）、ランタス群で 4.9%（20/405 名）であった。

詳細を[Module 2.7.3 内 3.2.2.7 項]に示す。

4.4.3　朝投与及び夜投与の比較

1 型糖尿病患者を対象とした EFC12456 試験及び PDY12777 試験では、HOE901-U300 又はランタスを 1 日 1 回朝（朝食前から昼食前までの間）又は夜（夕食直前から就寝までの間）に皮下投与した。

EFC12456 試験（評価資料）におけるベースラインから投与後 6 ヵ月（26 週）時までの HbA1c 値は、HOE901-U300 朝投与群及びランタス朝投与群では同程度に低下したのに対し、ランタス夜投与群と比べて HOE901-U300 夜投与群での低下はやや少なかったが、HOE901-U300 夜投与群とランタス夜投与群の HbA1c の変化量（調整平均）の群間差〔0.15%（95% CI： −0.049; 0.352%）〕から、臨床的に意味のある差は認められなかった。また、HOE901-U300 群内で朝投与群と夜投与群を比較したところ、ベースラインから投与後 6 ヵ月（26 週）時までの HbA1c 値は、いずれの群においても改善が見られ、夜投与群と比べて朝投与群でより低下したが、HOE901-U300 朝投与群と HOE901-U300 夜投与群の HbA1c の変化量（調整平均）の群間差〔−0.15%（95%CI： −0.353; 0.049%）〕から、臨床的に意味のある差は認められなかった（表 8）。

全体として、副次有効性評価項目でも朝投与群及び夜投与群で臨床的に意味のある差は認められなかった。

また、PDY12777 試験（参考資料）でも、EFC12456 試験の結果を支持する結果が得られた。

以上の結果から、HOE901-U300 を 1 日 1 回朝（朝食前から昼食前までの間）又は夜（夕食直前から就寝までの間）に投与することによって、良好な血糖コントロールが達成されることが示された。

詳細を[Module 2.7.3 内 3.4 項]に示す。

表 8 - ベースラインから投与後 6 ヵ月（26 週）時までの HbA1c（%）の変化量－朝投与、夜投与－MMRM 解析－mITT 集団（EFC12456 試験）

	HOE901-U300		Lantus	
HbA1c (%)	**Morning injection (N=136)**	**Evening injection (N=137)**	**Morning injection (N=135)**	**Evening injection (N=138)**
Baseline				
Number	124	123	128	124
Mean (SD)	8.13 (0.71)	8.12 (0.83)	8.14 (0.80)	8.09 (0.78)
Median	8.10	8.00	7.95	8.00
Min : Max	6.8 : 9.5	6.7 : 10.3	6.5 : 10.5	6.8 : 10.8
Month 6 Endpoint (MMRM)				
Number	112	113	115	114
Mean (SD)	7.63 (0.91)	7.78 (1.06)	7.73 (0.84)	7.62 (0.74)
Median	7.60	7.60	7.70	7.65
Min : Max	5.9 : 10.5	6.1 : 14.2	6.0 : 10.2	5.6 : 10.0
Change from baseline to Month 6 Endpoint (MMRM)				
Number	112	113	115	114
Mean (SD)	-0.49 (0.82)	-0.35 (1.12)	-0.42 (0.64)	-0.46 (0.79)
Median	-0.40	-0.30	-0.40	-0.35
Min : Max	-3.0 : 1.1	-2.8 : 7.2	-2.3 : 1.2	-3.5 : 1.5
LS Mean (SE) [a]	-0.48 (0.072)	-0.32 (0.072)	-0.41 (0.071)	-0.48 (0.072)
95% CI	(-0.618 to -0.334)	(-0.466 to -0.182)	(-0.551 to -0.271)	(-0.617 to -0.334)
LS Mean difference (SE) for HOE901-U300: morning vs. evening [a]	-0.15 (0.102)			
95% CI	(-0.353 to 0.049)			
LS Mean difference (SE) for Morning injection: HOE901-U300 vs. Lantus [a]	-0.07 (0.102)			
95% CI	(-0.265 to 0.135)			
LS Mean difference (SE) for Evening injection: HOE901-U300 vs. Lantus[a]		0.15 (0.102)		
95% CI		(-0.049 to 0.352)		

MMRM = Mixed model for repeated measurements

a MMRM analysis with randomized groups (HOE901-U300 Morning injection, HOE901-U300 Evening injection, Lantus Morning injection and Lantus Evening injection), randomization strata of screening HbA1c (<8.0, ≥8.0%), randomization strata of geographical region (Non Japan; Japan), visit (Week 12, Month 6) and visit-by-randomized groups interaction as fixed categorical effects as well as baseline HbA1c value and baseline HbA1c-by-visit interaction as continuous fixed covariates.

MMRM value is either the observed value at selected visit or value retrieved according to time windows defined in the SAP

PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12456/CSR_01/REPORT/PGM/eff_mmrm_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_hba1c_m6mmrm_ti_m_t_4_i.rtf (29NOV2013 - 5:19) （Module 2.7.3内 表21再掲）

4.4.4 EFC11628 試験及び EFC11629 試験の投与時間サブスタディ

EFC11628 試験及び EFC11629 試験（参考資料）の投与時間サブスタディでは、HOE901-U300 群に割り付けられ主要投与期間（6 ヵ月）に HOE901-U300 投与を完了した患者を、HOE901-U300 を 1 日 1 回 24 時間ごとの投与（投与時間固定群）又は 24 ± 3 時間ごとの投与（投与時間調節可能群）に割り付け、主要投与期間（6 ヵ月）終了時から投与後 9 ヵ月時までの 3 ヵ月間における投与時間固定群と投与時間調節可能群の有効性を比較した。24 ± 3 時間ごとの投与は、患者の選択により 1 週間に 2 日以上実施することとした。

主要有効性評価項目であるベースライン〔主要投与期間（6 ヵ月）終了時〕からエンドポイント（投与後 9 ヵ月時）までの HbA1c の変化量（調整平均）の群間差（投与時間調節可能群 − 投与時間固定群）は、EFC11628 試験では 0.05%（95%CI : −0.189; 0.298%）、EFC11629 試験では 0.13%（95%CI : −0.152; 0.415%)であり、いずれの試験でも投与時間固定群及び投与時間調節可能群の群間で差は認められなかった。

また、副次有効性評価項目である投与前 SMPG 値、FPG、8 点 SMPG プロファイルにおいても、いずれの試験でも両投与時間の群間で差は認められなかった。1 日の基礎インスリン及び EFC11628 試験における総インスリンの投与量（平均値）は、両投与時間群ともに 3 ヵ月にわたっておおむね同程度であった。

以上の結果から、投与時間固定群と比べて、投与時間調節可能群でも同様な有効性が認められた。

詳細を[Module 2.7.3 内 3.5 項]に示す。

4.4.5 CGM 解析

EFC12449 試験（評価資料）の CGM サブスタディでは、投与後 6 ヵ月（26 週）時の CGM 2 日目の平均血糖プロファイルは、両投与群で同様の経時的推移を示した。また、投与後 6 ヵ月時の CGM2 日目の血糖変動の程度を示す平均 AUC_{mean_24h} 値及び平均 $AUC_{mean_daytime}$ 値は、ベースラインと比べて両投与群で低下した。投与後 6 ヵ月（26 週）時の平均 AUC_{mean_noc} 値（CGM2 日目）は、HOE901-U300 群では低下が、ランタス群では上昇が認められた。投与後 6 ヵ月（26 週）時に CGM 2 日目の血糖値の基準範囲（80～140 mg/dL）の平均持続時間は、両投与群においてベースラインより長く、ランタス群においてより顕著であった。これは、mITT 集団と比較し、CGM 解析対象集団におけるベースラインから投与後 6 ヵ月（26 週）時までの HbA1c の変化量のカテゴリー別の患者の割合を見たときに、HOE901-U300 群よりもランタス群で HbA1c 値の低下が認められた患者が多かったことに関連していると考えられる。また、ベースラインから投与後 6 ヵ月時までの平均日差変動（MODD）の変化量がランタス群よりも HOE901-U300 群で減少したことから、ランタス群と比べて HOE901-U300 群で血糖値の日差変動が少ないことが示唆された。

EFC12512 試験（評価資料）の CGM サブスタディでは、投与後 6 ヵ月（26 週）時の CGM 2 日目の平均血糖プロファイルは、両投与群でベースラインと比較し、血糖変動が小さい傾向を示した。夜間の解析においても同様の傾向が認められた。また、投与後 6 ヵ月時の CGM 2 日目の平均 AUC_{mean_24h} 値はベースラインと比べて両投与群でわずかに低下した。AUC_{mean_noc} は、HOE901-U300 群では低下が、

ランタス群では上昇が認められた。また、血糖値の基準範囲（80～140 mg/dL）の平均持続時間は、両投与群においてベースラインより長かった。

PDY12777 試験（参考資料）では、各投与期間（8 週間）の最後の 2 週間での CGM による 1 日平均血糖プロファイルは、ランタス群と比べて HOE901-U300 群でより平坦であり、HOE901-U300 群で認められたピーク及びトラフは、一貫してランタス群よりも狭い範囲内にあった。また、朝投与及び夜投与のいずれでも、HOE901-U300 群はランタス群よりも平坦なプロファイルが示された。したがって、HOE901-U300 を 1 日 1 回朝又は夜に投与することによって、良好な血糖コントロールが達成されることが示唆された。

詳細を[Module 2.7.3 内 3.6 項]に示す。

4.4.6　有効性解析に対する抗インスリン抗体の影響

EFC12449 試験及び EFC12512 試験（国内試験）において、抗インスリン抗体の有無別によるベースラインから投与後 6 ヵ月（26 週）時までの HbA1c の変化量は、抗体陰性患者では投与群間で差は認められなかったが、抗体陽性患者では HOE901-U300 群と比べてランタス群で HbA1c 値が低下した。しかしながら、抗体陽性の患者数が少なかったため、結果の解釈には限界がある。

また、ベースラインから投与後 6 ヵ月（26 週）時までの 1 日の基礎インスリン投与量の増加は、抗インスリン抗体とは無関係であると考えられた。

EFC12449 試験及び EFC12512 試験の全投与期間（12 ヵ月）でも、HbA1c 値及びインスリン投与量に対する抗インスリン抗体による影響はおおむね見られなかった。

詳細を[Module 2.7.3 内 3.2.3 項]に示す。

4.4.7　糖尿病治療満足度

ベースラインから投与後 6 ヵ月（26 週）時までの DTSQs （現状）の治療満足度、高血糖の自覚症状、及び低血糖の自覚症状の変化量は、第Ⅲ相試験の日本人集団及び全集団ともに投与群間でおおむね違いは認められなかった。

また、EFC12449 試験では、投与後 6 ヵ月（26 週）時の DTSQc（変化）の治療満足度の調整平均が HOE901-U300 群では 7.47、ランタス群では 5.78 で、調整平均の群間差が 1.69（95%CI：0.211; 3.170）であり、ランタス群と比べて HOE901-U300 群で治療満足度が高く、EFC12512 試験では、投与群間で差は認められなかった。

詳細を[Module 2.7.3 内 3.2.4 項]に示す。

4.5　　部分集団及び特別な状況下における有効性

4.5.1　人口統計学的特性及びベースライン特性

年齢カテゴリー、性別、ベースラインの体格指数（BMI）カテゴリー、スクリーニング時の HbA1c カテゴリー、及び糖尿病罹病期間カテゴリーのサブグループ別のベースラインから投与後 6 ヵ月（26

週）時までの HbA1c の変化量について、第Ⅲ相試験における全集団で得られた解析結果から、有意水準 10%（片側）で見たところ、EFC12449 試験では性別で、EFC12512 試験では年齢で、EFC11628 試験では性別、ベースラインの BMI カテゴリー、及び糖尿病罹病期間で、EFC11629 試験ではスクリーニング時の HbA1c カテゴリーで、投与群とサブグループの交互作用が認められたが、いずれも臨床的に意味のある差ではなく、試験間で一貫した傾向は認められなかった。

詳細を[Module 2.7.3 内 3.3.1 項]に示す。

4.5.2 薬物相互作用

HOE901-U300 の薬物相互作用に関する特別な試験は実施しなかった。

HOE901-U300 及びランタスはいずれも原薬としてインスリン グラルギンを使用しているため、他の薬剤を併用する場合の薬物動態及び薬力学の推移パターンは類似することが推定される。

4.6 効果の持続、耐薬性

HOE901-U300 は、ランタス（インスリン グラルギン 100 単位/mL）と同一の成分を持ち、有効成分[redacted]を 3 倍に調整した製剤である。HOE901-U300 とランタスで薬物動態及び薬力学プロファイルが異なることは、皮下に形成される無晶性沈殿物からの吸収速度が異なることに起因する。ひとたび吸収されれば、インスリン グラルギン及び代謝物の体内動態は剤型によらず同様と考えられる。

1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験（EFC12449 試験及び EFC12456 試験）及び 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験（EFC12512 試験、 EFC12347 試験、EFC11628 試験、及び EFC11629 試験）の主要投与期間（6 ヵ月）で、HbA1c の経時推移及びインスリン投与量の経時推移から、HOE901-U300 の耐薬性を示唆する結果は認められなかった。EFC12449 試験及び EFC12512 試験（評価資料）の全投与期間（12 ヵ月）でも、HbA1c の経時推移から、HOE901-U300 の耐薬性を示唆する結果は認められなかった。

また、インスリン投与量の増加は、抗インスリン抗体とは無関係であると考えられた。更に、HbA1c の変化量に対する抗インスリン抗体の影響もおおむね認められなかった（4.4.6項）。

したがって、抗インスリン抗体価の上昇に関連する HOE901-U300 の耐薬性の可能性は否定できるものと考えられる。

詳細は[Module 2.7.3 内 5 章]に示す。

4.7 有効性に関する考察と結論

本申請では、第Ⅲ相試験 6 試験〔1 型糖尿病患者を対象とした EFC12449 試験及び EFC12456 試験、2 型糖尿病患者を対象とした EFC12512 試験及び EFC12347 試験（評価資料）、並びに 2 型糖尿病患者を対象とした EFC11628 試験及び EFC11629 試験（参考資料）〕において、Basal-Bolus 療法を用いた 1 型糖尿病患者 789 名、Basal-Bolus 療法を用いた 2 型糖尿病患者 804 名、基礎インスリン及び経口血糖降下薬を併用した 2 型糖尿病患者 1048 名、インスリン以外の血糖降下薬では十分に血糖コントロール

できないインスリン未治療の 2 型糖尿病患者 862 名の mITT 集団を含めた主要投与期間（6 ヵ月）の有効性の結果を示した。第Ⅲ相試験では、医療現場で HOE901-U300 の使用が予想される広範囲の 1 型及び 2 型糖尿病患者集団を対象とした。日本人集団及び全集団において、人口統計学的特性及びベースライン特性、並びに糖尿病歴及び合併症では、いずれの試験でも投与群間でおおむね不均衡は認められず、前治療に基礎インスリンを使用していた患者の大多数はインスリン グラルギンを投与しており、基礎インスリンを 1 日 1 回投与していた患者が多かった。

第Ⅲ相試験の主要目的は、ベースラインからエンドポイント〔投与後 6 ヵ月（26 週）時〕までの HbA1c の変化量を指標として、HOE901-U300 による血糖コントロールをランタスと比較して非劣性であることを検証することであった。非劣性限界値として 0.4%を用いた。

すべての第Ⅲ相試験で、HOE901-U300 及びランタスでは同程度の有効性が認められた。以下に結果の要約を記載する。

- すべての第Ⅲ相試験の全集団において、ベースラインから投与後 6 ヵ月（26 週）時までの HbA1c の変化量（調整平均）の群間差の 95%CI の上限が事前に規定した非劣性限界値 0.4%を下回ったことにより、ランタス群に対する HOE901-U300 群の非劣性が示された。HbA1c 値は、日本人集団及び全集団のいずれも、ベースラインと比較して投与後 6 ヵ月（26 週）時に、両投与群ともに低下が認められた。HbA1c の目標値 7%未満であった患者の割合でも、投与群間で差は認められなかった。

- 基礎インスリン投与前 SMPG 値は、EFC12449 試験では、ベースラインと比較して投与後 6 ヵ月（26 週）時に、ランタス群と比べて HOE901-U300 群で大きく低下した。それ以外の第Ⅲ相試験では、日本人集団及び全集団のいずれも、基礎インスリン投与前 SMPG 値の変化量に投与群間で差は認められなかった。

- ベースラインから投与後 6 ヵ月（26 週）時までの基礎インスリン投与前 SMPG 値のばらつきの変化量は、日本人集団及び全集団のいずれも、投与群間で差は認められなかった。

- FPG 値は、日本人集団及び全集団のいずれも、ベースラインと比較して投与後 6 ヵ月（26 週）時に、両投与群ともに低下が見られた。EFC12456 試験の日本人集団では、HOE901-U300 群と比べてランタス群の方が低下したが、患者数が少なく、ベースライン値が HOE901-U300 群よりもランタス群で高かったことから、結果の解釈には注意が必要である。また、EFC12347 試験の全集団では、HOE901-U300 群と比べてランタス群の方が低下した。EFC12456 試験の日本人集団及び EFC12347 試験の全集団以外では、FPG の変化量に投与群間で差は認められなかった。

- 8 点 SMPG プロファイルは、日本人集団及び全集団のいずれも、ベースラインは投与群間でほぼ類似しており、投与後 6 ヵ月（26 週）時には両投与群ともに改善が見られた。24 時間平均血糖値（8 点 SMPG 値の平均値）は、日本人集団及び全集団のいずれも、ベースラインと比較して投与後 6 ヵ月（26 週）時には両投与群ともに低下が認められ、EFC12449 試験ではランタ

ス群と比べて HOE901-U300 群の方が低下したが、EFC12456 試験の全集団では HOE901-U300 群と比べてランタス群の方が低下し、それ以外では両投与群で同程度に低下した。

第Ⅲ相試験において、HOE901-U300 又はランタスの投与量は、朝食前空腹時 SMPG 値が目標範囲に達するように個々の患者ごとに調節した。1 日の基礎インスリン投与量は、第Ⅲ相試験の日本人集団及び全集団のいずれも、両投与群で投与後 8～12 週間以内に大きく増加し、ランタス群と比べて HOE901-U300 群での増加の度合いが大きかった。投与後 6 ヵ月（26 週）時における 1 日の基礎インスリン投与量がランタス群よりも HOE901-U300 群で高かったのは、薬物動態及び薬力学試験において定常状態における 24 時間の曝露量が HOE901-U300 群でわずかに低かったことによるものであると考えられる。しかしながら、ランタス群に比べて HOE901-U300 群で投与量が増加したことによる低血糖の発現リスクの上昇は認められなかった。一方、インスリン未治療の患者を対象とした EFC12347 試験以外の第Ⅲ相試験における朝食前空腹時 SMPG 値は、日本人集団及び全集団のいずれも、投与後 3～4 ヵ月までは HOE901-U300 群の方がランタス群よりも高い値を示していたが、投与後 6 ヵ月（26 週）時には両投与群でおおむね同程度の値となった。また、第Ⅲ相試験の日本人集団及び全集団のいずれも、両投与群で投与後 12 週間以内に HbA1c 値が同程度に低下した。

2 型糖尿病患者を対象とした BOT による第Ⅲ相試験（EFC12512 試験、EFC12347 試験、及び EFC11629 試験）において、主要投与期間（6 ヵ月）に救済治療を必要とした患者の割合は、極めて低かった。

EFC12456 試験及び PDY12777 試験では、HOE901-U300 を 1 日 1 回朝（朝食前から昼食前までの間）又は夜（夕食直前から就寝までの間）に投与することによって、良好な血糖コントロールが達成されることが示された。また、EFC11628 試験及び EFC11629 試験の投与時間サブスタディでは、1 日 1 回 24 時間ごとの投与（投与時間固定群）と比べて、24 ± 3 時間ごとの投与（投与時間調節可能群）では同程度の有効性が認められた。

HbA1c の変化量に対する抗インスリン抗体の影響もおおむね認められなかった。HbA1c の変化量に関するサブグループ解析でも、臨床的に意味のある差は認められなかった。また、1 日の基礎インスリン投与量の増加は、抗インスリン抗体とは無関係であると考えられた。

5　安全性の概括評価

5.1　緒言

本申請における HOE901-U300 の安全性評価対象試験は、第Ⅰ相試験 6 試験、第Ⅱ相試験 1 試験、及び第Ⅲ相試験 6 試験である。本項では、主に第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験〔1 型糖尿病患者を対象とした EFC12449 試験（国内試験）、EFC12456 試験及び PDY12777 試験（以下、1 型試験）、並びに 2 型糖尿病患者を対象とした EFC12512 試験（国内試験）、EFC12347 試験、EFC11628 試験及び EFC11629 試験（以下、2 型試験）〕の主要投与期間（6 ヵ月、ただし第Ⅱ相 PDY12777 試験は 16 週）の結果について示す。

安全解析対象集団は、ランダム化され、投与量にかかわらず治験薬を 1 回でも投与されたすべての患者と定義した。治験薬の曝露状況を表 9に示す。

表 9 - 治験薬の曝露状況（第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験）

投与期間	≥1day		>12 weeks		>26 weeks	
フェーズ 被験者／患者数	HOE901-U300	Lantus	HOE901-U300	Lantus	HOE901-U300	Lantus
第Ⅰ相試験						
健康成人 [a]	23	24				
1 型糖尿病患者 [b]	140	91				
第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験						
日本人 1 型糖尿病患者 [c]	146	143	141	137	106	104
1 型試験 [d] 対象患者	426	424	393	395	250	272
日本人 2 型糖尿病患者 [e]	145	145	143	144	104	107
2 型試験 [f] 対象患者	1360	1360	1282	1281	876	893

[a] Phase1 Healthy subject = PKD10086
[b] Phase1 T1DM patient pool = PKD11627, PKD12270, TDR11626, PKD13560 and PDY12335
[c] Phase2 or 3 T1DM Japanese patient pool = EFC12449 and Japanese subpopulation of EFC12456
[d] Phase2 or 3 T1DM study pool = EFC12449, EFC12456 and PDY12777
[e] Phase2 or 3 T2DM Japanese patient pool = EFC12512 and Japanese subpopulation of EFC12347
[f] Phase2 or 3 T2DM study pool = EFC12512, EFC12347, EFC11628 and EFC11629
Extracted from PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_CEP/REPORT/PGM/cdc_exover_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exover_s_t_i.rtf (25NOV2013 - 2:34)
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/cdc_exposure_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exposure_s_t_t1_i.rtf (04JUN2014 - 2:07)
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/cdc_exposure_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exposure_s_t_t2_i.rtf (04JUN2014 - 2:07)

安全性評価は、低血糖症についての評価及び Treatment-emergent adverse event（TEAE）の評価に基づき行った。有害事象は、ICH 国際医薬用語集日本語版 （MedDRA/J）Ver.16.0 を用いてコード化した。TEAE の評価では、その他の重要な TEAE（注射部位反応、過敏反応、悪性腫瘍、重要な心血管イベント及び肝機能疾患）、妊娠、治験薬又は治験薬以外の治療薬での症候性過量投与及び無症候性

過量投与、臨床検査値、バイタルサイン、心電図（正常／異常のみ収集）、抗インスリン抗体の状態（陽性又は陰性）、抗体価及び交差反応についても評価した。

5.2 低血糖症

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験において、低血糖症は、有害事象とはみなさず、症例報告書の低血糖症に関する項に記載した。ただし、重篤な有害事象の基準を満たす低血糖、及び発作、意識消失又は昏睡を伴う低血糖は、重篤な有害事象として症例報告書の有害事象及び重篤な有害事象の項にも記載した。

低血糖症は、米国糖尿病学会の推奨する定義(15)(16)を用いて重症低血糖（Severe hypoglycemia）、血糖値低下を伴った症候性低血糖（Documented symptomatic hypoglycemia）、無症候性低血糖（Asymptomatic hypoglycemia）、症候性低血糖の疑い（Probable symptomatic hypoglycemia）及び低血糖関連事象（Relative hypoglycemia）にカテゴリー分類した。

症候性又は無症候性にかかわらず、重症低血糖並びに血糖値 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の低血糖症は、臨床的に重要な指標であり、「重症又は血糖値 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の低血糖〔Severe and/or confirmed hypoglycemia ≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)〕」の分類で要約した。重症低血糖は最も困難な事象で、患者自身で適切に治療できず、糖質摂取やグルカゴン投与等の救急処置のために他者の介助を必要とする。神経低糖症により発作や昏睡が起こる可能性もある。低血糖症は、血糖値の低下と低血糖症状を伴い、血糖値の正常化により回復する（Whipple の 3 徴）。血糖値 70 mg/dL（3.9 mmol/L）は、糖尿病ではない者で、血糖値の低下に対する逆調節の反応機序が活性化する閾値である。この閾値未満への血糖値の低下を伴う低血糖を繰り返すと、逆調節反応が不能となり、無自覚性低血糖を引き起こし、結果的には低血糖症のリスクが大幅に増加するおそれがある(17)(18)(19)(20)(21)。

更に、血糖値低下を伴った低血糖では、血糖値が 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下に加えて、54 mg/dL（3.0 mmol/L）未満の結果も示した。54 mg/dL（3.0 mmol/L）の閾値は、治験実施計画書作成時の欧州医薬品委員会（CHMP）のドラフトガイダンスに従って選択した(22)。

各分類の低血糖症は、主要投与期間及び以下の期間のそれぞれについて評価した。

- 治験薬投与後 8 週間：インスリン療法切替え後で低血糖症リスクが潜在的に高まっている初期の投与期間であり、治療目標に基づく用量調節ではインスリン投与量を大きく変更することが多いと考えられる期間
- 治験薬投与後 9 週から 6 ヵ月（26 週）まで：血糖コントロール維持のための、インスリン投与量の軽微な変更が発生する期間

更に、発現時刻別の低血糖症リスクを評価するために、以下の項目を解析した。

- 発現時刻を問わない低血糖
- 0 時 00 分（深夜）から 5 時 59 分までに発現した低血糖（夜間低血糖）：この時間帯は多くの患者が睡眠中であり、特に低血糖症発現の不安を抱えている。夜間とすることにより、追加イ

ンスリンの使用や日中の身体運動等の、低血糖症リスク評価での潜在的な交絡因子を可能な限り排除できる時間帯

- PDY12777 試験、EFC12449 試験、EFC12456 試験、EFC12512 試験及び EFC12347 試験では、夜の就寝後から朝の起床前（朝食前空腹時血糖値の測定前及び血糖降下薬投与前）までに患者が低血糖により目覚めた事象
- 6 時 00 分から 23 時 59 分までに発現した低血糖（日中の低血糖）及び 24 時間での分布

低血糖の分類ごとに、いずれかの低血糖を 1 回以上発現した患者の割合（発現率）及び低血糖の曝露人年当たりの発現件数を解析し評価を行った（[Module 2.7.4 内 2 項]）。

1 型糖尿病患者を対象とした低血糖症の評価は、主に主要投与期間（6 ヵ月）の第Ⅲ相試験〔EFC12449 試験（国内試験） 及び EFC12456 試験〕の結果に基づいて行った。EFC12456 試験では、患者を HOE901-U300 及びランタスの朝投与群又は夜投与群に割り付けたが、低血糖については HOE901-U300 群及びランタス群の全体で検討した。日本人患者の併合〔EFC12449 試験（国内試験）及び EFC12456 試験に組み入れられた日本人患者〕、1 型糖尿病患者対象の第Ⅲ相試験の併合（EFC12449 試験及び EFC12456 試験）、及び投与期間 16 週間の PDY12777 試験の結果は、補助的な情報として[Module 2.7.4 内 2.5.2 項]に記載した。

2 型糖尿病患者を対象とした低血糖症の評価は、主に第Ⅲ相試験〔EFC12512 試験（国内試験）、EFC12347 試験、EFC11629 試験及び EFC11628 試験〕の主要投与期間（6 ヵ月）の結果に基づいて行った。本項では、日本人患者対象の EFC12512 試験、BOT 試験併合（EFC12512 試験、EFC12347 試験及び EFC11629 試験）、並びに Basal-Bolus 療法の EFC11628 試験の結果を示す。各試験の結果及び日本人患者の併合〔EFC12512 試験（国内試験）及び EFC12347 試験に組み入れられた日本人患者〕の結果は、[Module 2.7.4 内 2.5.3 項]に記載した。

5.2.1 重症低血糖

重症低血糖は、糖質摂取やグルカゴン投与等の救急処置のために他者の介助を必要とする低血糖と定義した。また、重症低血糖は、重篤な有害事象の基準を満たす場合、及び発作、意識消失又は昏睡を伴う場合は、すべて重篤な有害事象として報告した。重篤な TEAE として報告した低血糖症を5.2.6 項に示す。

1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験での重症低血糖

1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験で認められたすべての重症低血糖の発現率は、EFC12449 試験で HOE901-U300 群 5.7%（7/122 名）及びランタス群 9.9%（12/121 名）、EFC12456 試験で HOE901-U300 群 6.6%（18/274 名）及びランタス群 9.5%（26/275 名）であった（表 10）。夜間の重症低血糖又は就寝中に患者が目覚めた（by sleep status）重症低血糖の発現率は投与群間に差はなかったが、日中の重

症低血糖では、EFC12449 試験で HOE901-U300 群 4.9%（6/122 名）及びランタス群 8.3%（10/121 名）、EFC12456 試験では HOE901-U300 群 5.1%（14/274 名）及びランタス群 6.9%（19/275 名）であり、HOE901-U300 群で低かった。また、同一患者に重症低血糖が 2 件以上認められたのは、EFC12449 試験の HOE901-U300 群 7 名中 2 名及びランタス群 12 名中 1 名、EFC12456 試験の HOE901-U300 群 18 名中 4 名及びランタス群 26 名中 3 名であった。

表 10 - 重症低血糖を発現した患者数及び発現率（%） - 安全性解析対象集団（EFC12449 試験及び EFC12456 試験）

	EFC12449		EFC12456	
Severe hypoglycemia as per investigator event n (%)	**HOE901-U300 N=122**	**Lantus N=121**	**HOE901-U300 N=274**	**Lantus N=275**
Any time of the day	7 (5.7%)	12 (9.9%)	18 (6.6%)	26 (9.5%)
Nocturnal 00:00 – 05:59	2 (1.6%)	1 (0.8%)	6 (2.2%)	7 (2.5%)
Daytime 06:00 – 23:59	6 (4.9%)	10 (8.3%)	14 (5.1%)	19 (6.9%)

Extracted from PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hypo_overview_t1_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hypo_overview_s_t_t1_x.rtf (17APR2014 - 11:50)

重症低血糖の曝露人年当たりの発現件数は、EFC12449 試験では、HOE901-U300 群でランタス群よりも多い傾向であった（RR：1.45、95%CI：0.40; 5.26）。発現例数では HOE901-U300 群でランタス群よりも少なかったことから、これは HOE901-U300 群の一部の症例で複数回重症低血糖を発現していることに関連していると考えられる。これは HOE901-U300 群の一部の症例で複数回重症低血糖を発現していることに関連していると考えられる。EFC12456 試験では、HOE901-U300 群でランタス群よりも少ない傾向であった（RR：0.74、95%CI：0.30; 1.84）。特に日中に認められた重症低血糖で少なかった（表 11 、表 18 ）。

表 11 - 重症低血糖の曝露人年当たりの発現件数 - 安全性解析対象集団（EFC12449 試験及び EFC12456 試験）

Severe hypoglycemia as per investigator	EFC12449		EFC12456	
Number of events (rate/patient-years)	HOE901-U300	Lantus	HOE901-U300	Lantus
Total patient-years	59.55	58.98	124.10	126.83
Any time of the day	19 (0.32)	13 (0.22)	30 (0.24)	43 (0.34)
Nocturnal 00:00 – 05:59	3 (0.05)	1 (0.02)	10 (0.08)	7 (0.06)
Daytime 06:00 – 23:59	16 (0.27)	11 (0.19)	20 (0.16)	36 (0.28)

Extracted from PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hypopy_overview_t1_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hypopy_overview_s_t_t1_i.rtf (17APR2014 - 16:46)

EFC12449 試験の治験薬投与後 8 週間での重症低血糖の発現率は、HOE901-U300 群 2.5%（3/122 名）、ランタス群 5.0%（6/121 名）であり、曝露人年当たりの重症低血糖の発現件数は、HOE901-U300 群 0.16 件及びランタス群 0.32 件であった（RR：0.49、95%CI：0.12; 2.04）。

EFC12456 試験の治験薬投与後 8 週間での重症低血糖の発現率は、HOE901-U300 群 3.3%（9/274 名）、ランタス群 5.1%（14/275 名）であり、曝露人年当たりの発現件数は、HOE901-U300 群 0.41 件及びランタス群 0.43 件で同程度であった（RR：0.90、95%CI：0.33; 2.48）。また、朝投与及び夜投与でも発現件数は投与群間でそれぞれ同様な傾向であった（朝投与：HOE901-U300 群 0.20 件及びランタス群 0.24 件、RR：0.81、95%CI：0.14; 4.62、夜投与：HOE901-U300 群 0.62 件及びランタス群 0.61 件、RR：1.01、95%CI：0.37; 2.82）。1 型試験では、インスリンの用量調節に通常以上に気を配りながらも、基礎インスリンを治験薬へ切り替えただけでなく、前治療とは異なる投与時間（朝又は夜）に割り付けられていた可能性があるため、この結果は重要と考えられる（表 12 、[Module 2.7.4 内 2.5.1.1 項]）。

表 12 - 治験薬投与後 8 週間：重症低血糖を発現した患者数、発現率（%）及び曝露人年当たりの発現件数 - 安全性解析対象集団（EFC12449 試験及び EFC12456 試験）

Studies in T1DM Treatment start to week 8	Number (%) patients with at least one hypoglycemia event				Number of events / Total patient-years (rate per patient-year)	
Severe hypoglycemia as per investigator	HOE901-U300		Lantus		HOE901-U300	Lantus
EFC12449	3/122	(2.5%)	6/121	(5.0%)	3/18.86 (0.16)	6/18.53 (0.32)
EFC12456	9/274	(3.3%)	14/275	(5.1%)	17/41.29 (0.41)	18/41.69 (0.43)

Extracted from PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hypo_bp_sev_s_t_t1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hypo_bp_sev_s_t_t1_x.rtf (17APR2014 - 11:19)
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hypopy_bp_sevinv_t1_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hypopy_bp_sevinv_s_t_t1_x.rtf (22APR2014 - 4:59)

2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験での重症低血糖

2 型糖尿病患者を対象とした 4 試験はいずれも、重症低血糖の発現率は低く、HOE901-U300 群及びランタス群で同程度であった。重症低血糖の発現率は EFC11628 試験が最も高かった。EFC11628 試験では他の 3 試験よりも患者の 2 型糖尿病既往歴が長く、基礎インスリン及び追加インスリンを投与した。基礎インスリン及びインスリン以外の血糖降下薬を投与した BOT 試験（EFC12512 試験、EFC11629 試験及び EFC12347 試験）では、重症低血糖の発現率は Basal-Bolus 療法の EFC11628 試験よりも低かった（表 13）。EFC11628 試験では、HOE901-U300 群の 20 名及びランタス群の 23 名で重症低血糖が発現し、各群の 1 名はスクリーニング期間で既に重症低血糖を発現していた。

表 13 - 重症低血糖を発現した患者数及び発現率（%） - 安全性解析対象集団（EFC12512 試験、BOT 試験併合及び EFC11628 試験）

Severe hypoglycemia as per investigator event n(%)	EFC12512		BOT study pool		EFC11628	
	HOE901 -U300 N=120	Lantus N=120	HOE901 -U300 N=958	Lantus N=964	HOE901 -U300 N=404	Lantus N=402
Any time of the day	3 (2.5%)	2 (1.7%)	11 (1.1%)	12 (1.2%)	20 (5.0%)	23 (5.7%)
Nocturnal 00:00 – 05:59	1 (0.8%)	2 (1.7%)	1 (0.1%)	4 (0.4%)	8 (2.0%)	10 (2.5%)
Daytime 06:00 – 23:59	2 (1.7%)	0	10 (1.0%)	9 (0.9%)	17 (4.2%)	16 (4.0%)

Study included: T2DM BOT study pool = EFC12512, EFC12347 and EFC11629
Extracted from PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hypo_overview_t2_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hypo_overview_s_t_t2_x.rtf (17APR2014 - 11:56)

重症低血糖の曝露人年当たりの発現件数は、EFC12512 試験、BOT 試験併合及び EFC11628 試験において、両投与群で同程度であった（表 14）。

表 14 - 重症低血糖の曝露人年当たりの発現件数 - 安全性解析対象集団（EFC12512 試験、BOT 試験併合及び EFC11628 試験）

Severe hypoglycemia Number of events as per investigator (rate/patient-years)	EFC12512		BOT study pool		EFC11628	
	HOE901 -U300	Lantus	HOE901 -U300	Lantus	HOE901 -U300	Lantus
Total patient-years	59.06	59.64	451.37	451.17	194.86	193.40
Any time of the day	3 (0.05)	2 (0.03)	12 (0.03)	18 (0.04)	53 (0.27)	47 (0.24)
Nocturnal 00:00 – 05:59	1 (0.02)	2 (0.03)	1 (<0.01)	4 (0.01)	12 (0.06)	15 (0.08)
Daytime 06:00 – 23:59	2 (0.03)	0	11 (0.02)	14 (0.03)	41 (0.21)	32 (0.17)

Study included: T2DM BOT study pool = EFC12512, EFC12347 and EFC11629
Extracted from PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hypopy_overview_t2_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hypopy_overview_s_t_t2_x.rtf (17APR2014 - 16:52)

治験薬投与後 8 週間でも、重症低血糖の発現率及び曝露人年当たりの発現件数は、EFC12512 試験、BOT 試験併合及び EFC11628 試験において、両投与群で同程度であった（表 15、[Module 2.7.4 内 2.5.1.2 項]）。

表 15 - 治験薬投与後 8 週間：重症低血糖を発現した患者数、発現率（%）及び曝露人年当たりの発現件数 - 安全性解析対象集団（EFC12512 試験、BOT 試験併合及び EFC11628 試験）

Studies in T2DM Treatment start to week 8	Number (%) patients with at least one hypoglycemia event		Number of events / Total patient-years (rate per patient-year)	
Severe hypoglycemia as per investigator	HOE901-U300	Lantus	HOE901-U300	Lantus
EFC12512	0/120	0/120	0/18.67	0/18.71
BOT study pool	2/958 (0.2%)	4/964 (0.4%)	2/145.99 (0.01)	6/146.53 (0.04)
EFC11628	6/404 (1.5%)	11/402 (2.7%)	11/62.54 (0.18)	15/61.97 (0.24)

Study included: T2DM BOT study pool = EFC12512, EFC12347 and EFC11629
Extracted from PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hypo_bp_sev_s_t_t2.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hypo_bp_sev_s_t_t2_x.rtf (17APR2014 - 11:23)
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hypopy_bp_sevinv_t2_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hypopy_bp_sevinv_s_t_t2_x.rtf (22APR2014 - 5:12)

重症低血糖の症状

1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者のいずれも、重症低血糖に伴って認められた主な症状は、多汗、脱力、振戦及び錯乱であった。

1 型試験では、意識消失が、EFC12449 試験の HOE901-U300 群 2 名及びランタス群 1 名、並びに EFC12456 試験の HOE901-U300 群 7 名及びランタス群 12 名に報告され、発作が EFC12456 試験の HOE901-U300 群 4 名及びランタス群 2 名に、昏睡が EFC12456 試験のランタス群 1 名に報告された。

2 型試験では、意識消失が EFC12512 試験の HOE901-U300 群 1 名、EFC11628 試験の HOE901-U300 群 2 名及びランタス群 1 名に報告された。2 型試験では昏睡及び発作は報告されなかった。

すべての患者は適切な処置により重症低血糖から回復した（[Module 2.7.4 内 2.5.1.3 項]）。

重症低血糖評価委員会による評価

治験責任医師が「他者の介助を必要とした。」と記録したすべての低血糖を重症低血糖に分類した。他者の介助が必要な状態とは患者自身で対処できなかったこととし、親切心からの介助は、他者の介助を必要とした事象とはみなさなかった。このように治験実施計画書で詳細に規定しているが、非特異的な神経症状の場合は、他者の介助か否かの判断が主観的である可能性がある。そこで、重症低血糖の特定及び報告について、HOE901-U300 のすべての臨床試験において実施医療機関を通じての一貫性を確認するために、3 名以上からなる重症低血糖評価委員会が独立して盲検下で評価した。重症低血糖評価委員会による評価の対象となったのは、介助ありと記録された低血糖、発作、意識消失又は昏睡を伴う低血糖、若しくは重篤な有害事象として報告された低血糖のすべてであった。

主要投与期間に治験責任医師が重症又は重篤と報告したすべての低血糖について、重症低血糖評価委員会は評価した。評価された低血糖は、1 型試験では、EFC12449 試験の 19 名 32 件、EFC12456 試験の 44 名 73 件、2 型試験では、EFC12512 試験の 5 名 5 件、EFC12347 試験の 8 名 8 件、EFC11628 試験の 43 名 100 件、EFC11629 試験の 10 名 17 件であった。重症低血糖評価委員会による評価でも同じく重症低血糖と分類されたのは、1 型試験では、EFC12449 試験の 14 名 25 件、EFC12456 試験の 36 名 53 件、2 型試験では、EFC12512 試験の 3 名 3 件、EFC12347 試験の 5 名 5 件、EFC11628 試験の 32 名 68 件、EFC11629 試験の 10 名 13 件であった。重症低血糖ではないと重症低血糖評価委員会に分類された主な理由は、神経症状を伴っていないこと又は血糖値が比較的高いことから、他者の介助を本当に必要とした低血糖症ではないと判断されたためである（[Module 2.7.4 内 2.5.1.4 項]）。

5.2.2　1 型糖尿病患者を対象とした試験での低血糖症

1 型糖尿病：発現時刻を問わない低血糖

発現時刻を問わない低血糖の発現率は、EFC12449 試験及び EFC12456 試験で、いずれの低血糖症分類についても、HOE901-U300 群でランタス群より低い又は同程度であった（表 16）。EFC12449 試験では、特に「重症又は血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖」の発現率において、13%（RR：0.87、95%CI：0.78; 0.96）のリスク低下を示し有意な差が認められた（表 18 ）（[Module 2.7.4 内 2.5.2.1 項]）。

表 16 - 低血糖を発現した患者数及び発現率（%） - 安全性解析対象集団（EFC12449 試験及び EFC12456 試験）

Type of hypoglycemia event n(%)	EFC12449		EFC12456	
	HOE901-U300 N=122	Lantus N=121	HOE901-U300 N=274	Lantus N=275
Any hypoglycemia	119 (97.5%)	118 (97.5%)	257 (93.8%)	258 (93.8%)
Severe hypoglycemia as per investigator	7 (5.7%)	12 (9.9%)	18 (6.6%)	26 (9.5%)
Documented symptomatic hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	107 (87.7%)	108 (89.3%)	233 (85.0%)	230 (83.6%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	86 (70.5%)	98 (81.0%)	189 (69.0%)	192 (69.8%)
Asymptomatic hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	104 (85.2%)	106 (87.6%)	192 (70.1%)	209 (76.0%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	62 (50.8%)	71 (58.7%)	93 (33.9%)	107 (38.9%)
Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	118 (96.7%)	118 (97.5%)	255 (93.1%)	257 (93.5%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	96 (78.7%)	110 (90.9%)	214 (78.1%)	221 (80.4%)

[a] Confirmed hypoglycemia = documented symptomatic hypoglycemia or asymptomatic hypoglycemia
Extract from PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hypo_overview_t1_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hypo_overview_s_t_t1_x.rtf (17APR2014 - 11:50)

曝露人年当たりの低血糖の発現件数は、EFC12449 試験で、重症低血糖以外のいずれのカテゴリーおいても HOE901-U300 群の方がランタス群よりも少なく、特に「すべての低血糖」及び「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」において、それぞれ 20%（RR : 0.80、95%CI : 0.66; 0.98）及び 20%（RR : 0.80、95%CI : 0.65; 0.98）のリスク低下を示し有意な差が認められた（表 17、表 18 ）。EFC12456 試験では、いずれのカテゴリーにおいても両投与群で同程度であった（[Module 2.7.4 内 2.5.2.2 項]）。

表 17 - 曝露人年当たりの低血糖の発現件数 - 安全性解析対象集団（EFC12449 試験及び EFC12456 試験）

	Number of events (rate per patient-year)			
	EFC12449		EFC12456	
Type of hypoglycemia event	**HOE901-U300**	**Lantus**	**HOE901-U300**	**Lantus**
Total patient-years	59.55	58.98	124.10	126.83
Any hypoglycemia	4622 (77.62)	5696 (96.58)	9936 (80.06)	9380 (73.96)
Severe hypoglycemia as per investigator	19 (0.32)	13 (0.22)	30 (0.24)	43 (0.34)
Documented symptomatic hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	2138 (35.90)	2830 (47.98)	5269 (42.46)	4937 (38.93)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	702 (11.79)	875 (14.84)	1436 (11.57)	1524 (12.02)
Asymptomatic hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	2328 (39.09)	2745 (46.54)	3370 (27.15)	3531 (27.84)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	405 (6.80)	485 (8.22)	649 (5.23)	603 (4.75)
Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	4485 (75.31)	5589 (94.76)	9732 (78.42)	9199 (72.53)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	1126 (18.91)	1373 (23.28)	2327 (18.75)	2302 (18.15)

[a] Confirmed hypoglycemia = documented symptomatic hypoglycemia or asymptomatic hypoglycemia
Extract from PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hypopy_overview_t1_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hypopy_overview_s_t_t1_x.rtf (17APR2014 - 16:47)

表 18 - 低血糖の発現率の相対リスク及び曝露人年当たりの発現件数の相対リスク - 安全性解析対象集団（EFC12449 試験及び EFC12456 試験）

	RR* for number (%) patients with at least one hypoglycemia event		RR** for number of hypoglycemia events per patient-year	
Type of hypoglycemia event	**RR vs Lantus**	**95% CI**	**RR vs Lantus**	**95% CI**
EFC12449				
Any hypoglycemia	1.00	(0.96 to 1.04)	0.80	(0.66 to 0.98)
Severe hypoglycemia as per investigator	0.58	(0.24 to 1.42)	1.45	(0.40 to 5.26)
Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L; 70 mg/dL	0.99	(0.95 to 1.04)	0.80	(0.65 to 0.98)
< 3.0 mmol/L; 54 mg/dL	0.87	(0.78 to 0.96)	0.81	(0.60 to 1.11)
EFC12456				
Any hypoglycemia	1.00	(0.96 to 1.04)	1.09	(0.95 to 1.25)
Severe hypoglycemia as per investigator	0.69	(0.39 to 1.23)	0.74	(0.30 to 1.84)
Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L; 70 mg/dL	1.00	(0.95 to 1.04)	1.09	(0.94 to 1.25)
< 3.0 mmol/L; 54 mg/dL	0.97	(0.89 to 1.06)	1.04	(0.85 to 1.27)

RR = Relative risk
*:RR between HOE901-U300 and Lantus using an analysis of Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) with treatment groups as factor and stratified by randomization strata of screening HbA1c (<8.0, ≥8.0%). For EFC12456 (all dosing regimens), additionnal stratification by time of injection (morning, evening) in CMH method.
**: RR based on overdispersed Poisson regression model with treatment and randomization strata of screening HbA1c (screening HbA1c categories) (<8.0 and ≥8.0%) as fixed effects, and logarithm of the treatment-emergent period as offset.
[a] Confirmed hypoglycemia = documented symptomatic hypoglycemia or asymptomatic hypoglycemia
Extract from PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hypo_s_t_t1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hypo_s_t_t1_x.rtf (18APR2014 - 12:12)
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hypopy_t1_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hypopy_s_t_t1_i.rtf (04JUN2014 - 2:16)

1 型糖尿病：夜間低血糖〔0 時 00 分（深夜）から 5 時 59 分までに発現〕

夜間低血糖の発現率は、EFC12449 試験で、重症夜間低血糖以外のいずれのカテゴリーにおいても HOE901-U300 群の方がランタス群よりも低く、特に「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖」、「重症又は血糖値 54 mg/dL 未満の夜間低血糖」において、それぞれ 15%（RR：0.85、95%CI：0.73; 0.99）、31%（RR：0.69、95%CI：0.52; 0.91）の顕著なリスク低下が認められた（表 19、表 21）。一方、EFC12456 試験では、いずれのカテゴリーにおいても、夜間低血糖の発現率は両投与群で同程度であった（[Module 2.7.4 内 2.5.2.3 項]）。

表 19 - 夜間低血糖を発現した患者数及び発現率（%） - 安全性解析対象集団（EFC12449 試験及び EFC12456 試験）

Type of hypoglycemia event n(%)	EFC12449		EFC12456	
	HOE901-U300	Lantus	HOE901-U300	Lantus
Any nocturnal hypoglycemia	85/122 (69.7%)	98/121 (81.0%)	191/274 (69.7%)	196/275 (71.3%)
Severe nocturnal hypoglycemia as per investigator	2/122 (1.6%)	1/121 (0.8%)	6/274 (2.2%)	7/275 (2.5%)
Documented symptomatic nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	63/122 (51.6%)	81/121 (66.9%)	162/274 (59.1%)	159/275 (57.8%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	38/122 (31.1%)	59/121 (48.8%)	112/274 (40.9%)	107/275 (38.9%)
Asymptomatic nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	54/122 (44.3%)	61/121 (50.4%)	77/274 (28.1%)	96/275 (34.9%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	18/122 (14.8%)	23/121 (19.0%)	27/274 (9.9%)	27/275 (9.8%)
Severe and/or confirmed[a] nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	84/122 (68.9%)	98/121 (81.0%)	188/274 (68.6%)	193/275 (70.2%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	45/122 (36.9%)	65/121 (53.7%)	127/274 (46.4%)	126/275 (45.8%)

[a] Confirmed hypoglycemia = documented symptomatic hypoglycemia or asymptomatic hypoglycemia
Extract from PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hyponoc_s_t_t1.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hyponoc_s_t_t1_x.rtf (18APR2014 - 12:43)

曝露人年当たりの夜間低血糖の発現件数は、夜間低血糖を発現率の結果とおおむね一貫しており、EFC12449 試験で、HOE901-U300 群の方がランタス群よりも少なく、特に「すべての夜間低血糖」、「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖」、及び「重症又は血糖値 54 mg/dL 未満の夜間低血糖」において、それぞれ 32%（RR：0.68、95%CI：0.49; 0.93）、34%（RR：0.66、95%CI：0.48; 0.92）、及び 51%（RR：0.49、95%CI：0.31; 0.76）の顕著なリスク低下が認められた（表 20、表 21）。EFC12456 試験では、いずれのカテゴリーにおいても両投与群で同程度であった（[Module 2.7.4 内 2.5.2.4 項]）。

表 20 - 曝露人年当たりの夜間低血糖の発現件数 - 安全性解析対象集団（EFC12449 試験及び EFC12456 試験）

	Number of events (rate per patient-year)			
	EFC12449		EFC12456	
Type of hypoglycemia event	**HOE901-U300**	**Lantus**	**HOE901-U300**	**Lantus**
Total patient-years	59.55	58.98	124.10	126.83
Any nocturnal hypoglycemia	467 (7.84)	684 (11.60)	1026 (8.27)	1174 (9.26)
Sevre nocturnal hypoglycemia as per investigator	3 (0.05)	1 (0.02)	10 (0.08)	7 (0.06)
Sevre and/or confirmed[a] nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	444 (7.46)	663 (11.24)	993 (8.00)	1135 (8.95)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	119 (2.00)	240 (4.07)	342 (2.76)	416 (3.28)

[a] Confirmed hypoglycemia = documented symptomatic hypoglycemia or asymptomatic hypoglycemia
Extract from PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hypopy_t1_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hypopy_noc_s_t_t1_i.rtf (04JUN2014 - 2:27)

表 21 - 夜間低血糖の発現率の相対リスク及び曝露人年当たりの相対リスク - 安全性解析対象集団
（EFC12449 試験及び EFC12456 試験）

	RR* for number (%) patients with at least one nocturnal hypoglycemia event		RR** for number of nocturnal hypoglycemia events per patient-year	
Type of hypoglycemia event	**RR vs Lantus**	**95% CI**	**RR vs Lantus**	**95% CI**
EFC12449				
Any nocturnal hypoglycemia	0.86	(0.74 to 1.00)	0.68	(0.49 to 0.93)
Severe nocturnal hypoglycemia as per investigator	1.66	(0.22 to 12.44)	2.98	(0.23 to 38.76)
Severe and/or confirmed[a] nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L; 70 mg/dL	0.85	(0.73 to 0.99)	0.66	(0.48 to 0.92)
< 3.0 mmol/L; 54 mg/dL	0.69	(0.52 to 0.91)	0.49	(0.31 to 0.76)
EFC12456				
Any nocturnal hypoglycemia	0.98	(0.88 to 1.09)	0.90	(0.71 to 1.13)
Severe nocturnal hypoglycemia as per investigator	0.87	(0.32 to 2.38)	0.88	(0.09 to 8.21)
Severe and/or confirmed[a] nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L; 70 mg/dL	0.98	(0.88 to 1.09)	0.90	(0.71 to 1.14)
< 3.0 mmol/L; 54 mg/dL	1.01	(0.85 to 1.21)	0.84	(0.62 to 1.14)

RR = Relative risk
[a] Confirmed hypoglycemia = documented symptomatic hypoglycemia or asymptomatic hypoglycemia
*:RR between HOE901-U300 and Lantus using an analysis of Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) with treatment groups as factor and stratified by randomization strata of screening HbA1c (<8.0, ≥8.0%). For EFC12456 (all dosing regimens), additionnal stratification by time of injection (morning, evening) in CMH method.
**: RR based on overdispersed Poisson regression model with treatment and randomization strata of screening HbA1c (screening HbA1c categories) (<8.0 and ≥8.0%) as fixed effects, and logarithm of the treatment-emergent period as offset
Extract from PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hyponoc_s_t_t1.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hyponoc_s_t_t1_x.rtf (18APR2014 - 12:43)
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hypopy_t1_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hypopy_noc_s_t_t1_i.rtf (04JUN2014 - 2:27)

就寝中に患者が目覚めた低血糖は、EFC12449 試験及び EFC12456 試験で、夜間低血糖〔0 時 00 分（深夜）から 5 時 59 分までに発現〕よりも発現例数が全体的に少なく、EFC12449 試験では、いずれのカテゴリーにおいても、HOE901-U300 群の方がランタス群より低かった。EFC12456 試験では両投与群で同程度であった（[Module 2.7.4 内 2.5.2.3 項]）。

1 型糖尿病：日中の低血糖（6 時 00 分から 23 時 59 分までに発現）

日中の低血糖の発現率及び曝露人年当たりの発現件数は、EFC12449 試験では、HOE901-U300 群の方がランタス群よりも低い又は同程度であった。

EFC12456 試験では、日中の低血糖の発現率は両投与群で同程度であった。日中の低血糖の曝露人年当たりの発現件数は、血糖値低下を伴った症候性低血糖、並びに重症又は血糖値低下を伴った低血糖では、HOE901-U300 群の方がランタス群よりも多い傾向であった。ただし、これらのいずれも血糖値が 70 mg/dL 以下の場合であるが、54 mg/dL 未満の場合は曝露人年当たりの発現件数に差がなかった（[Module 2.7.4 内 2.5.2.5 項]）。

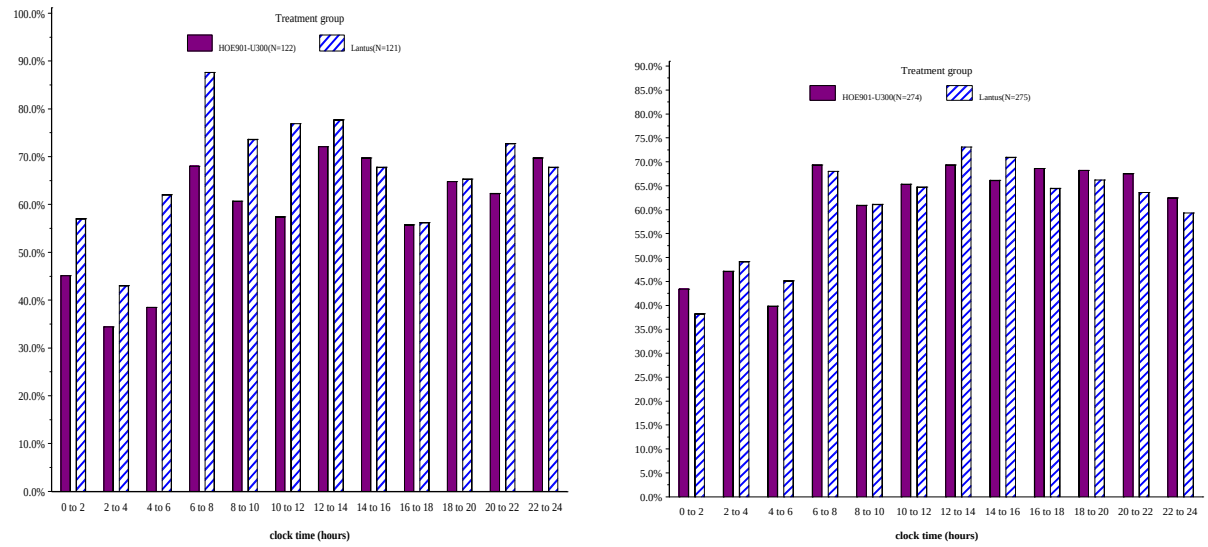
1 型糖尿病：低血糖症の 24 時間での分布

低血糖症の 24 時間での発現状況は、「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」の発現率に基づいて考察する。このカテゴリーは他の分類での結果を代表するものと考えられる。

EFC12449 試験では、0 時 00 分（深夜）から 14 時 00 分までに発現した「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」の発現率は、HOE901-U300 群の方がランタス群よりも低かった。14 時 00 時から 24 時 00 分までの低血糖の発現率では投与群間で差はなかった（図 5 ）。

EFC12456 試験において、「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」の発現率の 24 時間中の推移は、両投与群で同程度であり両群間で差が見られる時間帯はなかった（図 5 ）（[Module 2.7.4 内 2.5.2.6 項]）。

図 5 - 重症又は血糖値 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の低血糖の発現率の推移 - 安全性解析対象集団
〔EFC12449 試験（左）及び EFC12456 試験（右）〕



Confirmed hypoglycemia = documented symptomatic hypoglycemia or asymptomatic hypoglycemia
PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12449/CSR_01/REPORT/PGM/ae_saf_hypo_bytime_con70_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_saf_hypo_bytime_con70_s_g_m6_i.rtf (25DEC2013 - 1:29)
PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12456/CSR_01/REPORT/PGM/ae_saf_hypo_m6_bytime_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_saf_hypo_m6_bytime_con70_s_g_4_i.rtf (22NOV2013 - 13:05)

1 型糖尿病：低血糖症の累積件数

主要投与期間（6 ヵ月）での低血糖の発現件数の分布は、この期間での「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」を発現した患者当たりの平均累積件数に基づいて考察する。このカテゴリーは他の分類での結果を代表するものと考えられる。

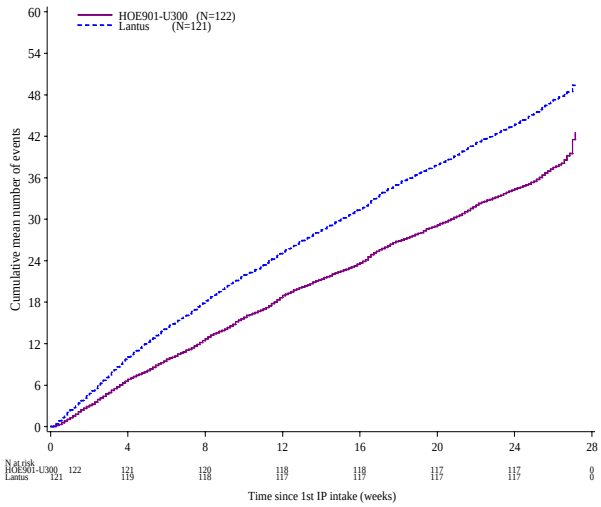
EFC12449 試験では、「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」の患者当たりの平均累積件数曲線は、投与開始から HOE901-U300 群及びランタス群で明らかに分かれている（図 6 ）。これは、低血糖の平均累積件数が投与後 6 ヵ月の期間を通じてランタス群よりも HOE901-U300 群で少ないことを示している。更に、この傾向は、夜間低血糖の平均累積件数において、より顕著に表れている。なお、図 6において、HOE901-U300 群での 主要投与期間の最後の数日間での急激な上昇は、この期間で全体の症例数が少なくなる中で、低血糖の発現が認められたことに関連している（患者数：投与後 187 日目 4 名、188 日目 3 名 及び 189 日目以降 1 名、低血糖の発現件数：投与後 187 日目、188 日目 及び 189 日目で各 1 件）。

EFC12456 試験では、「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」の患者当たりの平均累積件数曲線において、投与後 3 ヵ月までの発現件数は両投与群で同程度であり、その後は HOE901-U300 群の発現件数がランタス群を上回ってやや増加した（図 6 ）。夜間低血糖の患者当たりの平均累積件数曲線では、投与後 6 ヵ月まで HOE901-U300 群及びランタス群で明らかに分かれている。このことは、夜間低血糖の平均累積件数が投与後 6 ヵ月の期間を通じて HOE901-U300 群の方がランタス群よりも少ないことを示している（[Module 2.7.4 内 2.5.2.7 項]）。

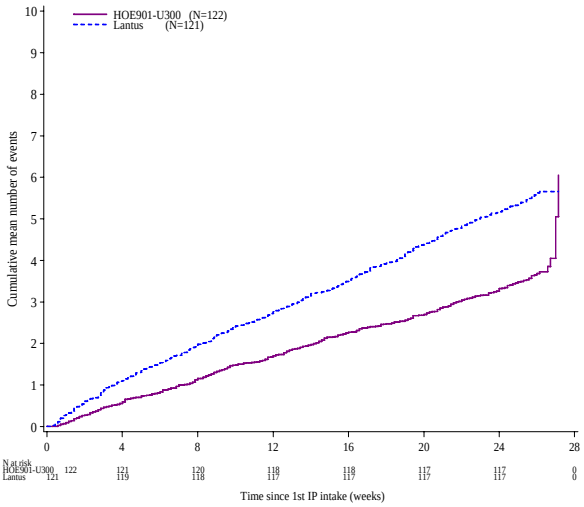
図 6 - 重症又は血糖値 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の低血糖の患者当たりの平均累積件数（Nelson-Aalen 推定量） - 安全性解析対象集団（EFC12449 試験及び EFC12456 試験）

EFC12449 試験

Any time of the day

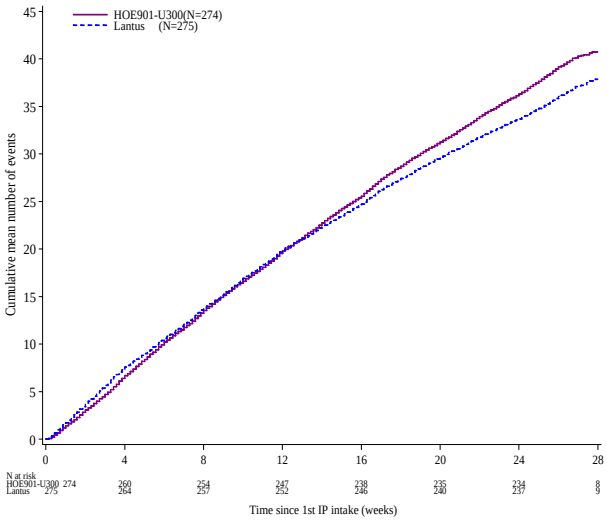


Nocturnal hypoglycemia (00:00 – 05:59)

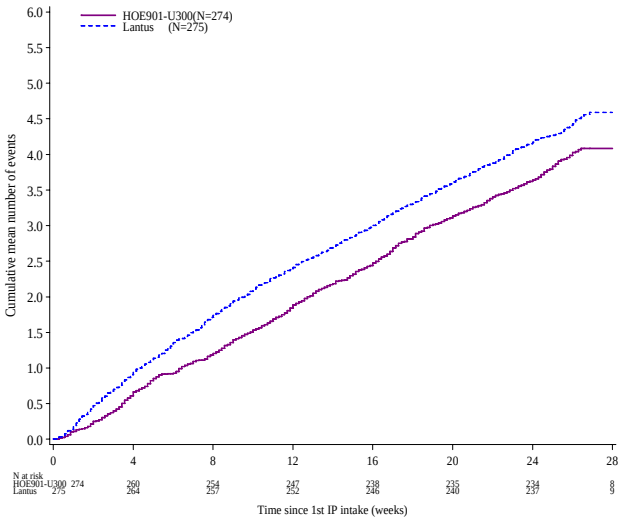


EFC12456 試験

Any time of the day



Nocturnal hypoglycemia (00:00 – 05:59)



Note: Nelson-Aalen estimates are used.
Confirmed hypoglycemia = documented symptomatic hypoglycemia or asymptomatic hypoglycemia
PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12449/CSR_01/REPORT/PGM/ae_na_hypo_s_g_m6.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_na_hypo_con70_s_g_m6_i.rtf (25DEC2013 - 2:37)
PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12449/CSR_01/REPORT/PGM/ae_na_hypo_s_g_m6.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_na_hypo_con70n_s_g_m6_i.rtf (25DEC2013 - 2:41)
PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12456/CSR_01/REPORT/PGM/ae_na_hypo_m6_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_na_hypo_conf_m6_s_g_4_i.rtf (22NOV2013 - 14:56)
PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12456/CSR_01/REPORT/PGM/ae_na_hypo_m6_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_na_hypo_conf_n_m6_s_g_4_i.rtf (22NOV2013 - 15:02)

1 型糖尿病：治験薬投与後 8 週間の低血糖症（発現時刻を問わない）

治験薬投与後 8 週間の低血糖の発現率は、EFC12449 試験で、いずれの低血糖分類においても、HOE901-U300 群でランタス群より低い又は同程度であった。特に「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」では 9%（RR：0.91、95%CI：0.84; 0.99）、「重症又は血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖」では 26%（RR : 0.74、95%CI : 0.62; 0.87）のリスク低下を示し有意な差が認められた。EFC12456 試験では、いずれのカテゴリーにおいても両投与群で同程度であった（[Module 2.7.4 内 2.5.2.8 項]）。

1 型糖尿病：治験薬投与後 8 週間の低血糖症（夜間低血糖）

治験薬投与後 8 週間の夜間低血糖の発現率について、HOE901-U300 群でランタス群に対し顕著なリスク低下が認められた。EFC12449 試験では、特に「すべての夜間低血糖」」で 29%（RR : 0.71、95%CI : 0.57; 0.90）、「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖」で 29%（RR : 0.71、95%CI : 0.56; 0.91）、「重症又は血糖値 54 mg/dL 未満の夜間低血糖」で 40%（RR：0.60、95%CI：0.40; 0.89）のリスク低下を示した（表 22 ）。EFC12456 試験では、特に「すべての夜間低血糖」で 17%（RR：0.83、95%CI：0.71; 0.98）、「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖」で 18%（RR：0.82、95%CI：0.70; 0.96）のリスク低下が認められた。

両試験において、治験薬投与後 8 週間の夜間低血糖の曝露人年当たりの発現件数の結果は、より大きなリスク低下を示した（EFC12449 試験 : 40～63%、EFC12456 試験 : 29～31%、表 22 ）（[Module 2.7.4 内 2.5.2.9 項]）。

表 22 -治験薬投与後 8 週間：夜間低血糖の発現率の相対リスク及び曝露人年当たりの発現件数の相対リスク - 安全性解析対象集団（EFC12449 試験及び EFC12456 試験）

	RR* for number (%) patients with at least one nocturnal hypoglycemia event		RR** for number of nocturnal hypoglycemia events per patient-year	
Type of hypoglycemia event	**RR vs Lantus**	**95% CI**	**RR vs Lantus**	**95% CI**
EFC12449				
Any nocturnal hypoglycemia	0.71	(0.57 to 0.90)	0.60	(0.42 to 0.86)
Severe nocturnal hypoglycemia as per investigator	Not estimated		Not estimated	
Severe and/or confirmed [a] nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L; 70 mg/dL	0.71	(0.56 to 0.91)	0.58	(0.41 to 0.84)
< 3.0 mmol/L; 54 mg/dL	0.60	(0.40 to 0.89)	0.37	(0.22 to 0.64)
EFC12456				
Any nocturnal hypoglycemia	0.83	(0.71 to 0.98)	0.71	(0.54 to 0.92)
Severe nocturnal hypoglycemia as per investigator	1.24	(0.34 to 4.55)	1.75	(0.22 to 14.09)
Severe and/or confirmed [a] nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L; 70 mg/dL	0.82	(0.70 to 0.96)	0.69	(0.53 to 0.91)
< 3.0 mmol/L; 54 mg/dL	0.89	(0.68 to 1.17)	0.70	(0.48 to 1.02)

RR = Relative risk
[a] Confirmed hypoglycemia = documented symptomatic hypoglycemia or asymptomatic hypoglycemia
*:RR between HOE901-U300 and Lantus using an analysis of Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) with treatment groups as factor and stratified by randomization strata of screening HbA1c (<8.0, ≥8.0%). For EFC12456 (all dosing regimens), additionnal stratification by time of injection (morning, evening) in CMH method.
**: RR based on overdispersed Poisson regression model with treatment and randomization strata of screening HbA1c (screening HbA1c categories) (<8.0 and ≥8.0%) as fixed effects, and logarithm of the treatment-emergent period as offset.
Extract from PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hyponoc_bp_any_s_t_t1.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hyponoc_bp_any_s_t_t1_x.rtf (17APR2014 - 12:04)
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hyponoc_bp_sev_s_t_t1.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hyponoc_bp_sev_s_t_t1_x.rtf (17APR2014 - 12:27)
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hyponoc_bp_con70_s_t_t1.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hyponoc_bp_con70_s_t_t1_x.rtf (17APR2014 - 12:15)
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hyponoc_bp_con54_s_t_t1.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hyponoc_bp_con54_s_t_t1_x.rtf (17APR2014 - 12:10)
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hypopy_bp_nocany_t1_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hypopy_bp_nocany_s_t_t1_x.rtf (17APR2014 - 13:23)
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hypopy_bp_nocsevinv_t1_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hypopy_bp_nocsevinv_s_t_t1_x.rtf (17APR2014 - 13:55)
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hypopy_bp_nocsev70mg_t1_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hypopy_bp_nocsev70mg_s_t_t1_x.rtf (22APR2014 - 6:28)
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hypopy_bp_nocsev54mg_t1_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hypopy_bp_nocsev54mg_s_t_t1_x.rtf (17APR2014 - 13:34)

1 型糖尿病：治験薬投与後 9 週から 6 ヵ月（26 週）までの低血糖症

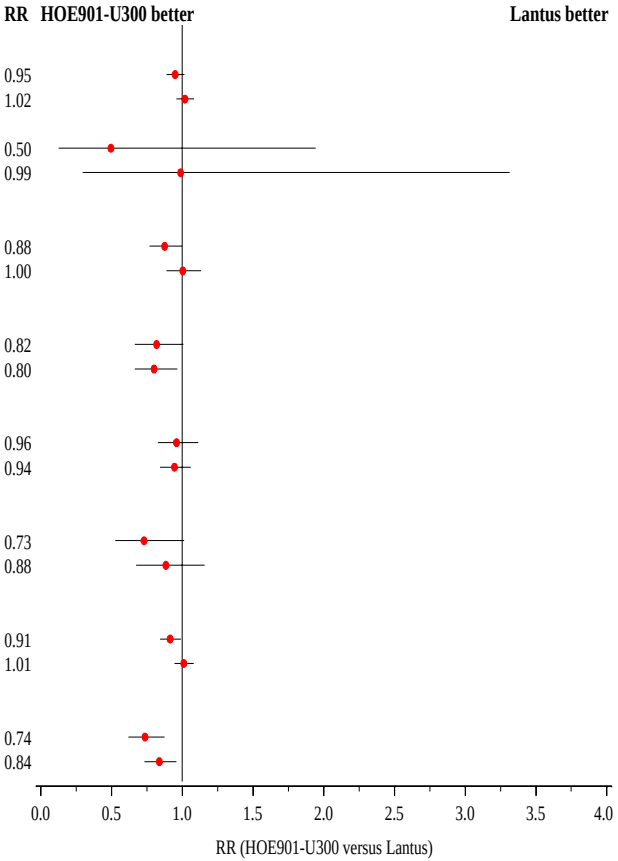
治験薬投与後 9 週から 6 ヵ月（26 週）までの発現時刻を問わない低血糖及び夜間低血糖の発現率は、EFC12449 試験で、いずれのカテゴリーにおいても HOE901-U300 群でランタス群より低い又は同程度であった（図 7）。特に「重症又は血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖」では、16%（RR：0.84、95%CI：0.73; 0.96）のリスク低下を示し有意な差が認められた。夜間低血糖については、HOE901-U300 群でランタス群に比べ顕著なリスク低下が見られ、特に「重症又は血糖値 54 mg/dL 未満の夜間低血糖」で 39%（RR：0.61、95%CI：0.43; 0.87）のリスク低下を示し有意な差が認められた。曝露人年当たりの発現件数においても同様の結果であった。

EFC12456 試験では、発現時刻を問わない低血糖及び夜間低血糖の発現率は両投与群で同程度であった。低血糖の曝露人年当たりの発現件数で HOE901-U300 群の方が多かったのは、「血糖値 70 mg/dL 以下の症候性低血糖」、及びこの分類が含まれる「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」であった。これは主に夜投与群でより多くの低血糖が発現していることに関連しており、夜間低血糖の曝露人年当たりの発現件数は両群間で同程度であったが、日中の低血糖が HOE901-U300 群の方が多かった。血糖値 54 mg/dL 未満では、曝露人年当たりの発現件数は同程度であった（[Module 2.7.4 内 2.5.2.10 項]）。

図 7 - 発現時刻を問わない低血糖及び夜間低血糖の発現率の相対リスク - 安全性対象集団（EFC12449 試験）

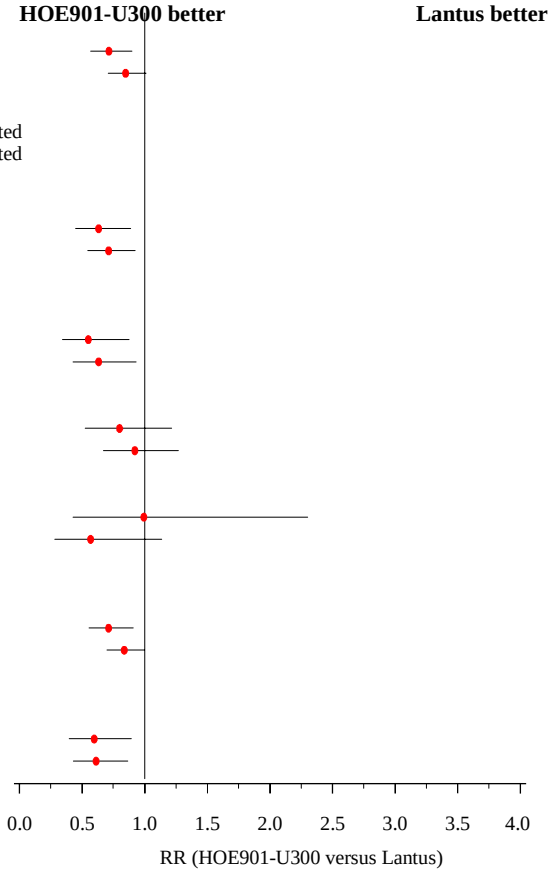
Any time of the day

Characteristic	nt	nc	RR
Any			
Start to Week 8	111	116	0.95
Week 9 to Month 6	115	111	1.02
Severe			
Start to Week 8	3	6	0.50
Week 9 to Month 6	5	5	0.99
Documented symptomatic <=3.9 mmol/L (70 mg/dL)			
Start to Week 8	90	102	0.88
Week 9 to Month 6	98	96	1.00
Documented symptomatic < 3.0 mmol/L (54 mg/dL)			
Start to Week 8	66	80	0.82
Week 9 to Month 6	70	86	0.80
Asymptomatic <=3.9 mmol/L (70 mg/dL)			
Start to Week 8	89	92	0.96
Week 9 to Month 6	97	101	0.94
Asymptomatic < 3.0 mmol/L (54 mg/dL)			
Start to Week 8	39	53	0.73
Week 9 to Month 6	53	59	0.88
Severe and/or confirmed <=3.9 mmol/L (70 mg/dL)			
Start to Week 8	106	115	0.91
Week 9 to Month 6	113	110	1.01
Severe and/or confirmed < 3.0 mmol/L (54 mg/dL)			
Start to Week 8	72	97	0.74
Week 9 to Month 6	86	101	0.84



Nocturnal hypoglycemia (00:00 – 05:59)

Characteristic	nt	nc	RR
Any nocturnal			
Start to Week 8	56	78	0.71
Week 9 to Month 6	75	87	0.85
Severe nocturnal			
Start to Week 8	0	1	Not estimated
Week 9 to Month 6	2	0	Not estimated
Documented symptomatic nocturnal <=3.9 mmol/L (70 mg/dL)			
Start to Week 8	35	55	0.63
Week 9 to Month 6	50	69	0.71
Documented symptomatic nocturnal < 3.0 mmol/L (54 mg/dL)			
Start to Week 8	21	38	0.55
Week 9 to Month 6	29	45	0.63
Asymptomatic nocturnal <=3.9 mmol/L (70 mg/dL)			
Start to Week 8	29	36	0.80
Week 9 to Month 6	45	48	0.92
Asymptomatic nocturnal < 3.0 mmol/L (54 mg/dL)			
Start to Week 8	10	10	0.99
Week 9 to Month 6	11	19	0.57
Severe and/or confirmed nocturnal <=3.9 mmol/L (70 mg/dL)			
Start to Week 8	53	74	0.71
Week 9 to Month 6	74	87	0.84
Severe and/or confirmed nocturnal < 3.0 mmol/L (54 mg/dL)			
Start to Week 8	27	45	0.60
Week 9 to Month 6	33	53	0.61



RR = relative risk : Based on RR stratified by randomization strata of screening HbA1c (<8.0 or ≥8.0 %) if not a subgroup factor, using a CMH methodology Confirmed hypoglycemia = documented symptomatic hypoglycemia or asymptomatic hypoglycemia

nt = Number of patients with events in HOE901-U300, nc = Number of patients with events in Lantus Not estimated: no event in either group.

PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12449/CSR_01/REPORT/PGM/ae_saf_hypo_m6_by_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_saf_hypo_m6_by_s_g_i.rtf (12FEB2014 - 12:20)
PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12449/CSR_01/REPORT/PGM/ae_saf_hypo_m6_by_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_saf_hyponoc_m6_by_s_g_i.rtf (12FEB2014 - 12:21)

5.2.3　2 型糖尿病患者を対象とした試験での低血糖症

2 型糖尿病：発現時刻を問わない低血糖

EFC12512 試験、BOT 試験併合及び EFC11628 試験において、発現時刻を問わない低血糖の発現率は、いずれのカテゴリーにおいても HOE901-U300 群でランタス群より低い又は同程度であった（表 23、表 25）（[Module 2.7.4 内 2.5.3.1 項]）。

表 23 - 低血糖を発現した患者数及び発現率（%） - 安全性解析対象集団（EFC12512 試験、BOT 試験併合及び EFC11628 試験）

Type of hypoglycemia event n(%)	EFC12512		BOT 試験併合		EFC11628	
	HOE901 -U300	Lantus	HOE901 -U300	Lantus	HOE901 -U300	Lantus
	N=120	N=120	N=958	N=964	N=404	N=402
Any hypoglycemia	85 (70.8%)	96 (80.0%)	590 (61.6%)	660 (68.5%)	337 (83.4%)	356 (88.6%)
Severe hypoglycemia as per investigator	3 (2.5%)	2 (1.7%)	11 (1.1%)	12 (1.2%)	20 (5.0%)	23 (5.7%)
Documented symptomatic hypoglycemia						
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	47 (39.2%)	50 (41.7%)	380 (39.7%)	440 (45.6%)	283 (70.0%)	313 (77.9%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	14 (11.7%)	10 (8.3%)	130 (13.6%)	180 (18.7%)	151 (37.4%)	167 (41.5%)
Asymptomatic hypoglycemia						
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	68 (56.7%)	81 (67.5%)	405 (42.3%)	488 (50.6%)	255 (63.1%)	274 (68.2%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	7 (5.8%)	11 (9.2%)	57 (5.9%)	78 (8.1%)	69 (17.1%)	66 (16.4%)
Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia						
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	78 (65.0%)	92 (76.7%)	561 (58.6%)	636 (66.0%)	331 (81.9%)	353 (87.8%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	20 (16.7%)	23 (19.2%)	173 (18.1%)	237 (24.6%)	181 (44.8%)	201 (50.0%)

Study included: T2DM BOT study pool = EFC12512, EFC12347 and EFC11629;
RR = relative risk, CMH = Cochran Mantel Haenszel, n (%) = Number and percentage of patients with at least one treatment-emergent hypoglycemia event
[a] Confirmed hypoglycemia = documented symptomatic hypoglycemia or asymptomatic hypoglycemia
RR is based on CMH method stratified by randomization strata of screening HbA1c (screening HbA1c categories for PDY12777) (<8.0 and ≥8.0%).
Extracted from PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hypo_s_t_t2.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hypo_s_t_t2_x.rtf (18APR2014 - 12:38)

低血糖の曝露人年当たりの発現件数は、EFC12512 試験及び BOT 試験併合で、HOE901-U300 群の方が少なく、ランタス群に対しリスク低下が認められた（表 24 、表 25 ）。EFC12512 試験では、特に「すべての低血糖」、及び「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」において、それぞれ 35%（RR：0.65、95%CI：0.44; 0.96）、及び 36%（RR：0.64、95%CI：0.42; 0.96）のリスク低下を示し、有意な

差が認められた。Basal-Bolus 療法の EFC11628 試験では、いずれのカテゴリーについても両投与群で同程度であった（表 24）（[Module 2.7.4 内 2.5.3.2 項]）。

表 24 - 曝露人年当たりの低血糖の発現件数-安全性解析対象集団（EFC12512 試験、BOT 試験併合及び EFC11628 試験）

	EFC12512		BOT 試験併合		EFC11628	
Type of hypoglycemia event n(%)	**HOE901-U300**	**Lantus**	**HOE901-U300**	**Lantus**	**HOE901-U300**	**Lantus**
Total patient-years	59.06	59.64	451.37	451.17	194.86	193.40
Any hypoglycemia	682 (11.55)	1066 (17.87)	4863 (10.77)	6528 (14.47)	5138 (26.37)	5430 (28.08)
Severe hypoglycemia as per investigator	3 (0.05)	2 (0.03)	12 (0.03)	18 (0.04)	53 (0.27)	47 (0.24)
Documented symptomatic hypoglycemia						
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	259 (4.39)	255 (4.28)	2022 (4.48)	2569 (5.69)	2626 (13.48)	2855 (14.76)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	26 (0.44)	20 (0.34)	288 (0.64)	391 (0.87)	474 (2.43)	512 (2.65)
Asymptomatic hypoglycemia						
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	357 (6.04)	728 (12.21)	2473 (5.48)	3494 (7.74)	2220 (11.39)	2173 (11.24)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	7 (0.12)	16 (0.27)	120 (0.27)	147 (0.33)	204 (1.05)	131 (0.68)
Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia						
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	619 (10.48)	985 (16.52)	4588 (10.16)	6182 (13.70)	4966 (25.48)	5176 (26.76)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	36 (0.61)	38 (0.64)	430 (0.95)	558 (1.24)	737 (3.78)	698 (3.61)

Study included: T2DM BOT study pool = EFC12512, EFC12347 and EFC11629
[a] Confirmed hypoglycemia = documented symptomatic hypoglycemia or asymptomatic hypoglycemia
Extracted from PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hypopy_overview_t2_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hypopy_overview_s_t_t2_x.rtf (17APR2014 - 16:52)

表 25 - 低血糖の発現率の相対リスク及び曝露人年当たりの発現件数の相対リスク - 安全性解析対象集団
（EFC12512 試験、BOT 試験併合及び EFC11628 試験）

	RR* for number (%) patients with at least one hypoglycemia event		RR** for number of hypoglycemia events per patient-year	
Type of hypoglycemia event	**RR vs Lantus**	**95% CI**	**RR vs Lantus**	**95% CI**
T2DM - EFC12512				
Any hypoglycemia	0.89	(0.77 to 1.02)	0.65	(0.44 to 0.96)
Severe hypoglycemia as per investigator	1.39	(0.28 to 6.84)	1.51	(0.26 to 8.66)
Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	0.85	(0.72 to 1.00)	0.64	(0.42 to 0.96)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	0.87	(0.51 to 1.50)	0.97	(0.47 to 2.00)
T2DM BOT study pool				
Any hypoglycemia	0.90	(0.84 to 0.96)	0.75	(0.64 to 0.87)
Severe hypoglycemia as per investigator	0.93	(0.43 to 2.02)	0.67	(0.25 to 1.77)
Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	0.89	(0.83 to 0.95)	0.75	(0.64 to 0.87)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	0.74	(0.62 to 0.87)	0.78	(0.59 to 1.02)
T2DM - EFC11628				
Any hypoglycemia	0.94	(0.89 to 1.00)	0.94	(0.80 to 1.11)
Severe hypoglycemia as per investigator	0.87	(0.48 to 1.55)	1.12	(0.42 to 3.00)
Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	0.93	(0.88 to 0.99)	0.95	(0.80 to 1.13)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	0.90	(0.77 to 1.04)	1.05	(0.78 to 1.41)

RR = relative risk
*:RR between HOE901-U300 and Lantus using an analysis of Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) with treatment groups as factor and stratified by randomization strata of screening HbA1c (<8.0, ≥8.0%). For pools, fixed-effect meta-analysis was performed by adding study as stratification factor in the CMH method.
**: RR based on overdispersed Poisson regression model with treatment and randomization strata of screening HbA1c (screening HbA1ccategories) (<8.0 and ≥8.0%) as fixed effects, and logarithm of the treatment-emergent period as offset. For pools, fixed-effect meta-analysis performed by adding study as fixed effect in the overdispersed Poisson regression model.
Study included: T2DM BOT study pool = EFC12512, EFC12347 and EFC11629
[a] Confirmed hypoglycemia = documented symptomatic hypoglycemia or asymptomatic hypoglycemia
Extracted from PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hypo_s_t_t2.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hypo_s_t_t2_x.rtf (18APR2014 - 12:38)
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hypopy_t2_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hypopy_s_t_t2_i.rtf (04JUN2014 - 2:40)

2 型糖尿病：夜間低血糖〔0 時 00 分（深夜）から 5 時 59 分までに発現〕

夜間低血糖の発現率は、EFC12512 試験、BOT 試験併合及び EFC11628 試験で、「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖」について HOE901-U300 群の方がランタス群よりも低く、顕著なリスク低下を示した。「重症又は血糖値が 54 mg/dL 未満の夜間低血糖」では、発現例数が少なく、発現率は HOE901-U300 群の方がランタス群よりも低い又は同程度であった（表 26 、表 28）。EFC12512 試験では、特に「すべての夜間低血糖」、及び「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖」において、それぞれ 35% （RR：0.65、95%CI：0.47; 0.90）、及び 38%（RR：0.62、95%CI：0.44; 0.87）のリスク低下を示し有意な差が認められた（[Module 2.7.4 内 2.5.3.3 項]）。

表 26 - 夜間低血糖を発現した患者数及び発現率（%） - 安全性解析対象集団（EFC12512 試験、BOT 試験併合及び EFC11628 試験）

	EFC12512		BOT 試験併合		EFC11628	
Type of hypoglycemia event n(%)	**HOE901-U300 N=120**	**Lantus N=120**	**HOE901-U300 N=958**	**Lantus N=964**	**HOE901-U300 N=404**	**Lantus N=402**
Any nocturnal hypoglycemia	37 (30.8%)	57 (47.5%)	248 (25.9%)	331 (34.3%)	183 (45.3%)	240 (59.7%)
Severe nocturnal hypoglycemia as per investigator	1 (0.8%)	2 (1.7%)	1 (0.1%)	4 (0.4%)	8 (2.0%)	10 (2.5%)
Documented symptomatic nocturnal hypoglycemia						
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	19 (15.8%)	32 (26.7%)	164 (17.1%)	226 (23.4%)	145 (35.9%)	194 (48.3%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	9 (7.5%)	8 (6.7%)	56 (5.8%)	83 (8.6%)	49 (12.1%)	68 (16.9%)
Asymptomatic nocturnal hypoglycemia						
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	25 (20.8%)	36 (30.0%)	112 (11.7%)	169 (17.5%)	84 (20.8%)	102 (25.4%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	2 (1.7%)	3 (2.5%)	15 (1.6%)	13 (1.3%)	9 (2.2%)	13 (3.2%)
Severe and/or confirmed[a] nocturnal hypoglycemia						
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	34 (28.3%)	55 (45.8%)	226 (23.6%)	320 (33.2%)	180 (44.6%)	231 (57.5%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	12 (10.0%)	13 (10.8%)	69 (7.2%)	96 (10.0%)	63 (15.6%)	82 (20.4%)

Study included: T2DM BOT study pool = EFC12512, EFC12347 and EFC11629
[a] Confirmed hypoglycemia = documented symptomatic hypoglycemia or asymptomatic hypoglycemia
Extracted from PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hyponoc_s_t_t2.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hyponoc_s_t_t2_x.rtf (18APR2014 - 13:08)

夜間低血糖の曝露人年当たりの発現件数は、EFC12512 試験、BOT 試験併合及び EFC11628 試験で、HOE901-U300 群で顕著に少なく、「すべての夜間低血糖」、「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖」及び「重症又は血糖値 54 mg/dL 未満の夜間低血糖」について、ランタスに対するリスク低下率は 20%以上であった（表 27、表 28 ）。特に、EFC12512 試験では、「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖」について、56% （RR：0.44、95%CI：0.20; 0.96）、BOT 試験併合では 41% （RR：0.59、95%CI：0.45; 0.78）のリスク低下を示し有意な差が認められた（[Module 2.7.4 内 2.5.3.4 項]）。

表 27 - 曝露人年当たりの夜間低血糖の発現件数 - 安全性解析対象集団（EFC12512 試験、BOT 試験併合及び EFC11628 試験）

	EFC12512		BOT 試験併合		EFC11628	
Type of hypoglycemia event n(%)	**HOE901-U300**	**Lantus**	**HOE901-U300**	**Lantus**	**HOE901-U300**	**Lantus**
Total patient-years	59.06	59.64	451.37	451.17	194.86	193.40
Any nocturnal hypoglycemia	144 (2.44)	316 (5.30)	818 (1.81)	1363 (3.02)	646 (3.32)	883 (4.57)
Severe nocturnal hypoglycemia as per investigator	1 (0.02)	2 (0.03)	1 (<0.01)	4 (0.01)	12 (0.06)	15 (0.08)
Severe and/or confirmed[a] nocturnal hypoglycemia						
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	129 (2.18)	297 (4.98)	754 (1.67)	1275 (2.83)	610 (3.13)	813 (4.20)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	14 (0.24)	21 (0.35)	112 (0.25)	191 (0.42)	122 (0.63)	156 (0.81)

Study included: T2DM BOT study pool = EFC12512, EFC12347 and EFC11629
[a] Confirmed hypoglycemia = documented symptomatic hypoglycemia or asymptomatic hypoglycemia
Extracted from PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hypopy_t2_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hypopy_noc_s_t_t2_i.rtf (04JUN2014 - 2:49)

表 28 - 夜間低血糖の発現率の相対リスク及び曝露人年当たりの発現件数の相対リスク - 安全性解析対象集団（EFC12512 試験、BOT 試験併合及び EFC11628 試験）

Type of hypoglycemia event	RR* for number (%) patients with at least one nochypoglycemia event		RR** for number of hypoglycemia events per patient-year	
	RR vs Lantus	95% CI	RR vs Lantus	95% CI
T2DM - EFC12512				
Any nocturnal hypoglycemia	0.65	(0.47 to 0.90)	0.46	(0.22 to 1.00)
Severe nocturnal hypoglycemia as per investigator	0.67	(0.11 to 3.87)	0.50	(0.04 to 6.26)
Severe and/or confirmed[a] nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	0.62	(0.44 to 0.87)	0.44	(0.20 to 0.96)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	0.93	(0.44 to 1.95)	0.68	(0.29 to 1.58)
T2DM BOT study pool				
Any nocturnal hypoglycemia	0.75	(0.66 to 0.86)	0.60	(0.46 to 0.79)
Severe nocturnal hypoglycemia as per investigator	0.57	(0.17 to 1.94)	0.25	(0.06 to 1.09)
Severe and/or confirmed[a] nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	0.71	(0.62 to 0.82)	0.59	(0.45 to 0.78)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	0.72	(0.54 to 0.97)	0.59	(0.41 to 0.86)
T2DM - EFC11628				
Any nocturnal hypoglycemia	0.76	(0.66 to 0.87)	0.73	(0.57 to 0.92)
Severe nocturnal hypoglycemia as per investigator	0.80	(0.32 to 2.00)	0.79	(0.28 to 2.27)
Severe and/or confirmed[a] nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	0.78	(0.68 to 0.89)	0.75	(0.58 to 0.95)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	0.76	(0.57 to 1.03)	0.78	(0.50 to 1.20)

RR = relative risk, CMH = Cochran Mantel Haenszel
*:RR between HOE901-U300 and Lantus using an analysis of Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) with treatment groups as factor and stratified by randomization strata of screening HbA1c (<8.0, ≥8.0%). For pools, fixed-effect meta-analysis was performed by adding study as stratification factor in the CMH method.
**: RR based on overdispersed Poisson regression model with treatment and randomization strata of screening HbA1c (screening HbA1c categories) (<8.0 and ≥8.0%) as fixed effects, and logarithm of the treatment-emergent period as offset. For pools, fixed-effect meta-analysis performed by adding study as fixed effect in the overdispersed Poisson regression model.
Study included: T2DM BOT study pool = EFC12512, EFC12347 and EFC11629
[a] Confirmed hypoglycemia = documented symptomatic hypoglycemia or asymptomatic hypoglycemia
Extracted from PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hyponoc_s_t_t2.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hyponoc_s_t_t2_x.rtf (18APR2014 - 13:08)
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hypopy_t2_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hypopy_noc_s_t_t2_i.rtf (04JUN2014 - 2:49)

2 型糖尿病：日中の低血糖（6 時 00 分から 23 時 59 分までに発現）

日中の低血糖の発現率は、EFC12512 試験、BOT 試験併合及び EFC11628 試験で、いずれのカテゴリーにおいても HOE901-U300 群でランタス群より低い又は同程度であった。日中の低血糖の投与群間差は、Basal-Bolus 療法の EFC11628 試験よりも BOT 試験（EFC12512 試験、EFC12347 試験及び EFC11629 試験）の方が大きかった。

日中の低血糖の曝露人年当たりの発現件数の結果は、いずれのカテゴリーにおいても、EFC11628 試験では両投与群で同程度であったが、BOT 試験では HOE901-U300 群でランタス群よりも少なかった（[Module 2.7.4 内 2.5.3.5 項]）。

2 型糖尿病：低血糖症の 24 時間での分布

低血糖症の 24 時間での発現状況は、「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」の発現率に基づいて考察する（図 8 ）。このカテゴリーは他の分類での結果を代表するものと考えられる。

EFC12512 試験では、8 時 00 分から 10 時 00 分を除き、0 時 00 分（深夜）から 14 時 00 分までに、発現した「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」の発現率は、HOE901-U300 群の方がランタス群よりも低かった。14 時 00 分から 0 時 00 分（深夜）までに発現した低血糖の発現率は、HOE901-U300 群の方がランタス群よりも高い又は同程度であった。

EFC11629 試験で 0 時 00 分（深夜）から 14 時 00 分まで、及び EFC12347 試験で 2 時 00 分から 16 時 00 分までに発現した「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」は、HOE901-U300 群の方がランタス群よりも低い発現率であった。両試験とも、6 時 00 分から 10 時 00 分までが特に投与群間の差がより大きく、HOE901-U300 群の方が低かった。夕刻前から夜では、低血糖の発現率に投与群間の差はなかった。

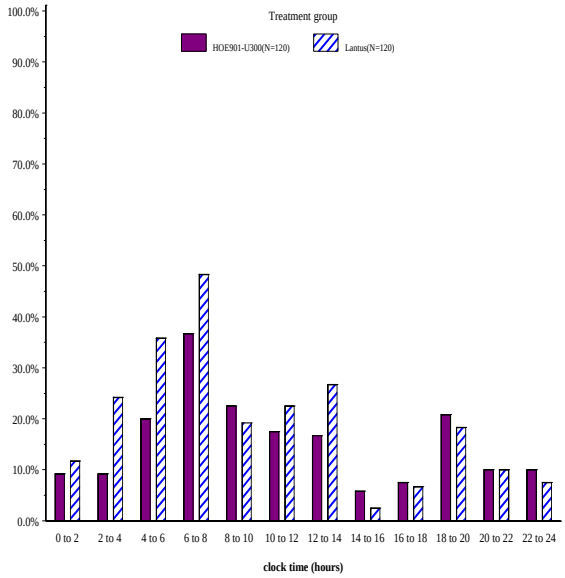
24 時間を通じての低血糖症発現の分布パターンは EFC12512 試験、EFC12347 試験及び EFC11629 試験で同様であった。

EFC11628 試験では、他の 3 試験よりも、低血糖症の発現率が両投与群で全体的に高かった。特に 6 時 00 分から 8 時 00 分及び 12 時 00 分から 14 時 00 分、つまり朝食時及び昼食時で高く、追加インスリン投与に伴っていた。2 時 00 分から 14 時 00 分では HOE901-U300 群の方がランタス群よりも低血糖症の発現率は低かったが、20 時 00 分から 24 時 00 分ではランタス群の方が低かった（[Module 2.7.4 内 2.5.3.6 項]）。

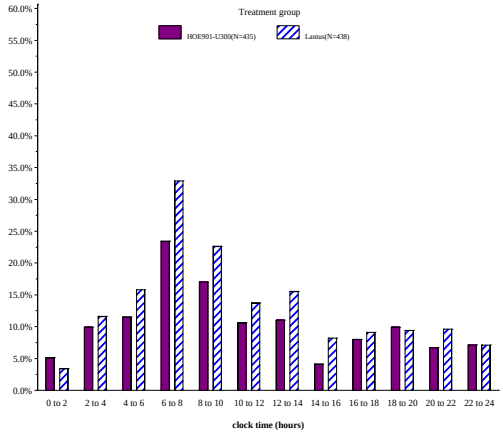
図 8 - 重症又は血糖値 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の低血糖の発現率の推移 - 安全性解析対象集団
（EFC12512 試験、EFC11629 試験、EFC12347 試験及び EFC11628 試験）

EFC12512

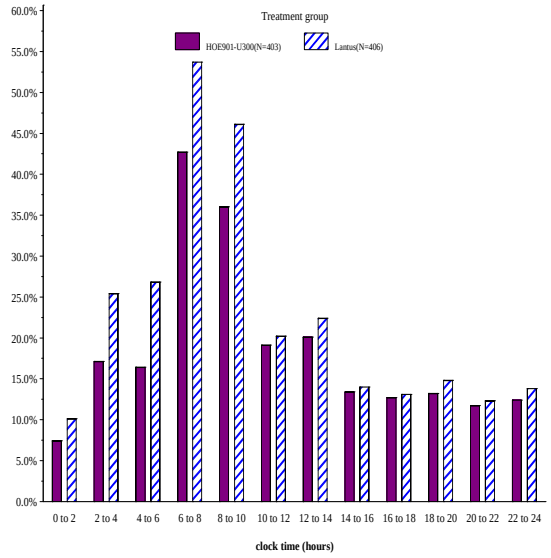
Insulin pretreated patients with T2DM
Basal insulin in combination with OAD



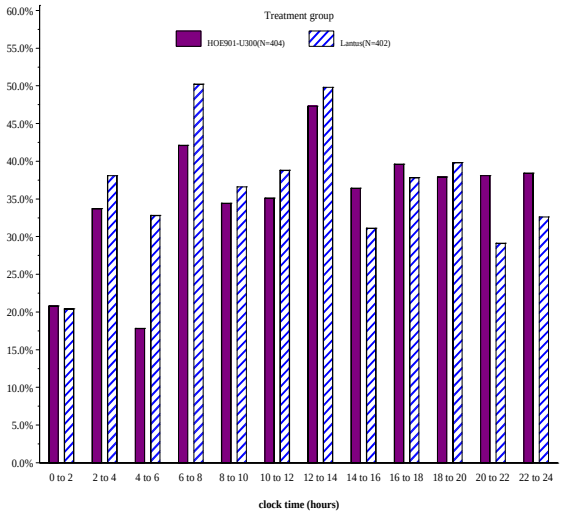
EFC12347
Insulin-naïve patients with T2DM
Basal insulin in combination with non-insulin AHA



EFC11629
Insulin pretreated patients with T2DM
Basal insulin in combination with OAD



EFC11628
Basal insulin in combination with mealtime insulin



Severe and/or confirmed hypoglycemia= severe and/or confirmed by plasma glucose ≤3.9 mmol/L (70 mg/dL) (resp. <3.0 mmol/L (54 mg/dL))
PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12512/CSR_01/REPORT/PGM/ae_saf_hypo_bytime_con70_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_saf_hypo_bytime_con70_s_g_m6_i.rtf (09JAN2014 - 6:25)
PGM=PRODOPS/HOE901/EFC11629/CSR_01/REPORT/PGM/ae_saf_hypo_m6_bytime_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_saf_hypo_m6_bytime_con70_s_g_2_i.rtf (17JUL2013 - 9:17)

PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12347/CSR_01/REPORT/PGM/ae_saf_hypo_m6_bytime_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_saf_hypo_m6_bytime_con70_s_g_3_i.rtf (21NOV2013 - 22:54)
PGM=PRODOPS/HOE901/EFC11628/CSR_01/REPORT/PGM/ae_saf_hypo_m6_bytime_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_saf_hypo_m6_bytime_con70_s_g_1_i.rtf (05JUL2013 - 3:53)

2 型糖尿病：低血糖症の累積件数

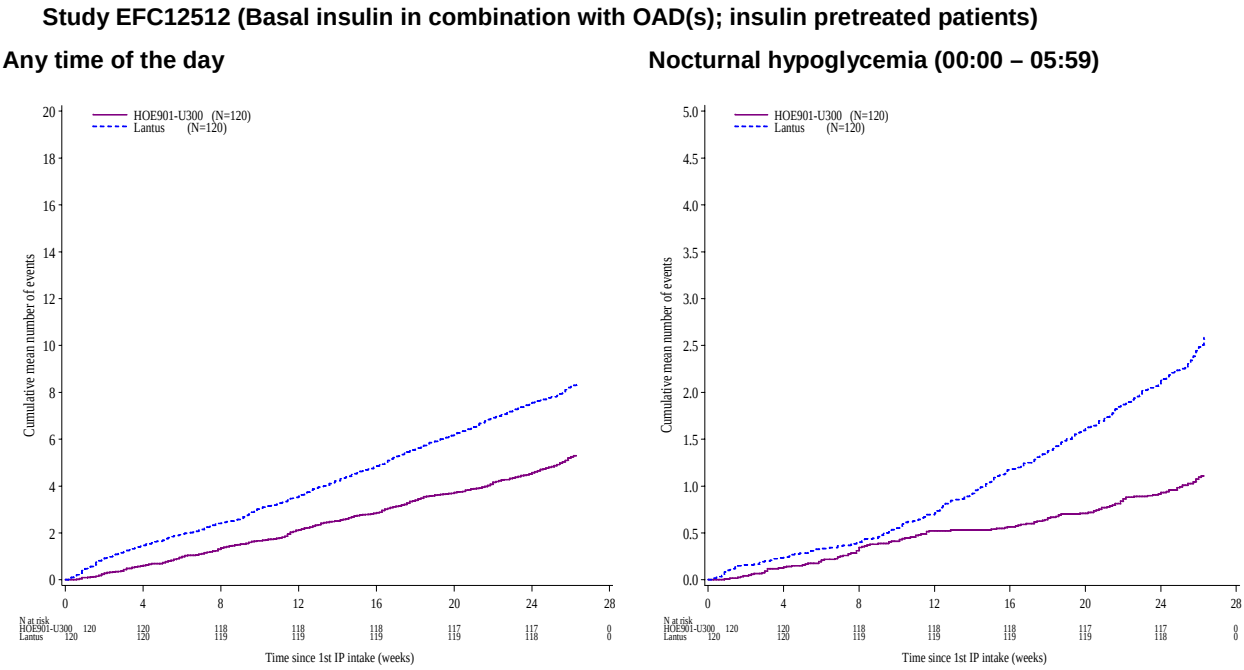
主要投与期間（6 ヵ月）での低血糖の発現件数の分布は、この期間での「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」を発現した患者当たりの平均累積件数に基づいて考察する。このカテゴリーは他の分類での結果を代表するものであると考えられる。

4 試験すべてで、発現時刻を問わない低血糖症及び夜間低血糖のいずれについても、HOE901-U300 群でランタス群よりも患者当たりの平均累積件数は少なかった（図 9）。

この差は、試験開始前よりインスリンを投与している患者を対象とした 3 試験（EFC12512 試験、EFC11628 試験及び EFC11629 試験）の夜間低血糖、並びに基礎インスリン及びインスリン以外の血糖降下薬を投与した 3 試験（EFC12512 試験、EFC11629 試験及び EFC12347 試験）の発現時刻を問わない低血糖症で顕著であった。

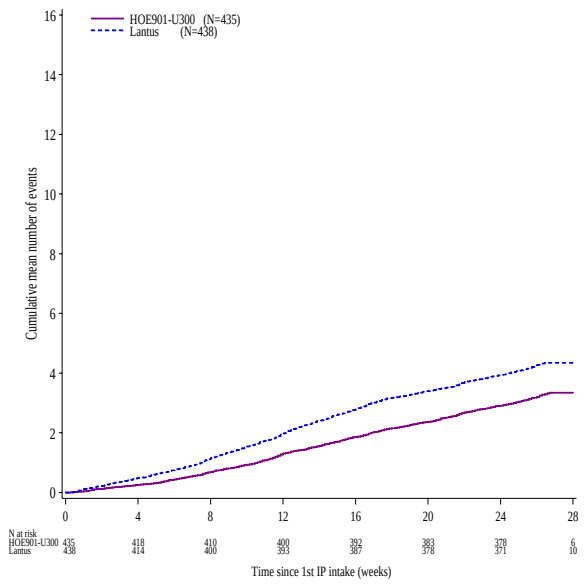
各投与群の患者当たりの平均累積件数の違いは、治験薬投与開始後の数週間から明らかに認められた。すなわちインスリン療法の切替えの移行期やインスリン未治療者でのインスリン療法開始初期から差が見られた（[Module 2.7.4 内 2.5.3.7 項]）。

図 9 - 重症又は血糖値 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の低血糖の患者当たりの平均累積件数（Nelson-Aalen 推定量） - 安全性解析対象集団（EFC12512 試験、EFC12347 試験、EFC11629 試験及び EFC11628 試験）

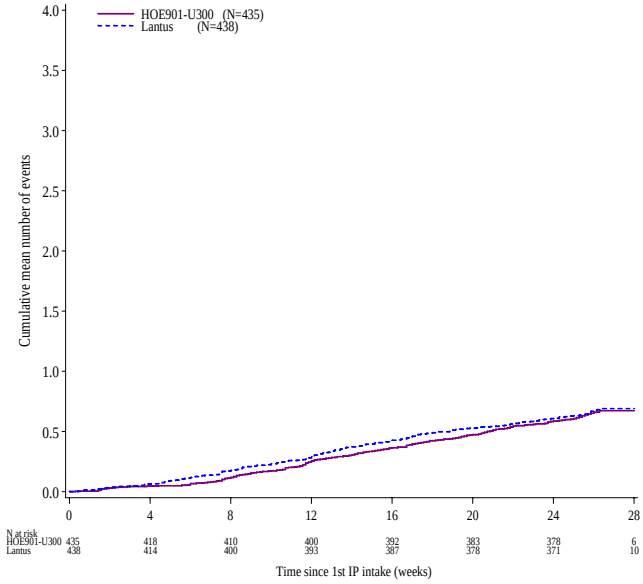


Study EFC12347 (Basal insulin in combination with non-insulin AHA; insulin-naïve patients)

Any time of the day

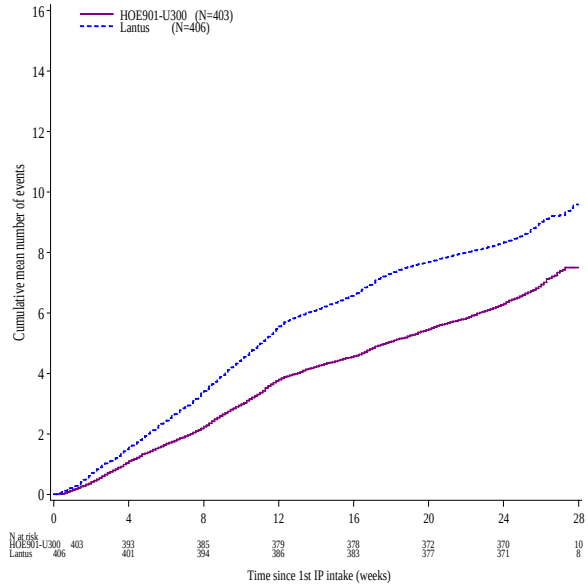


Nocturnal hypoglycemia (00:00 – 05:59)

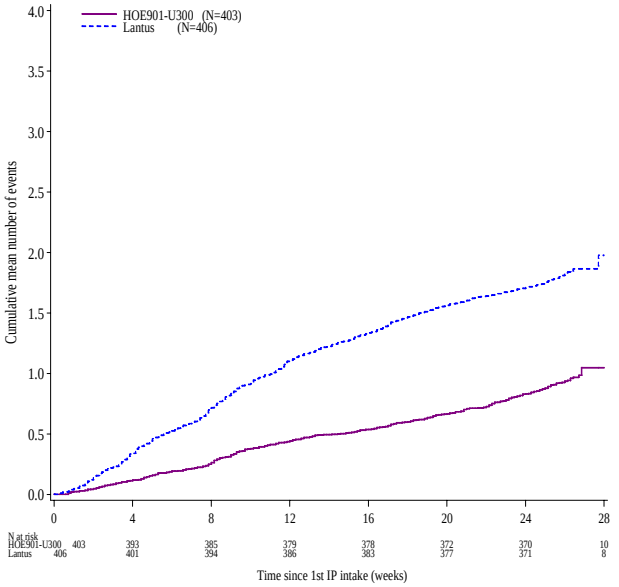


Study EFC11629 (Basal insulin in combination with OAD(s); insulin pretreated patients)

Any time of the day

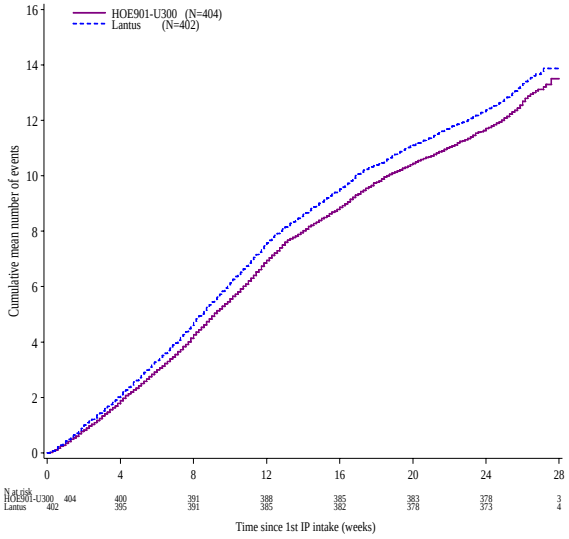


Nocturnal hypoglycemia (00:00 – 05:59)

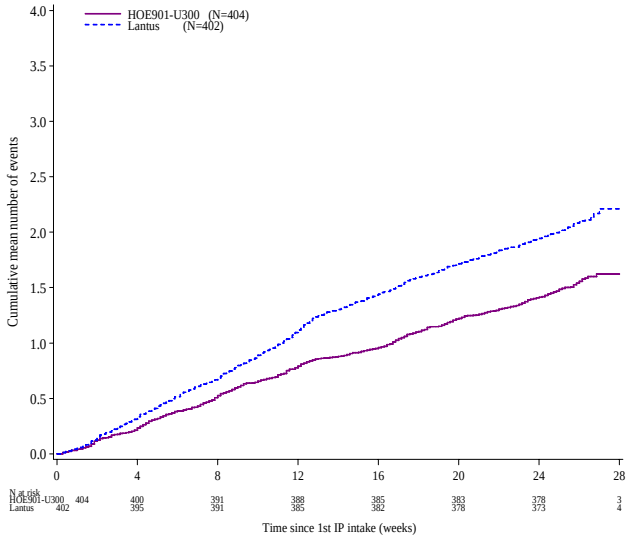


Study EFC11628 (Basal insulin in combination with mealtime insulin)

Any time of the day



Nocturnal hypoglycemia (00:00 – 05:59)



Note: Nelson-Aalen estimates are used.
Confirmed hypoglycemia = documented symptomatic hypoglycemia or asymptomatic hypoglycemia
PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12512/CSR_01/REPORT/PGM/ae_na_hypo_s_g_m6.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_na_hypo_con70_s_g_m6_i.rtf (09JAN2014 - 7:05)
PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12512/CSR_01/REPORT/PGM/ae_na_hypo_s_g_m6.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_na_hypo_con70n_s_g_m6_i.rtf (09JAN2014 - 7:09)
PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12347/CSR_01/REPORT/PGM/ae_na_hypo_m6_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_na_hypo_conf_m6_s_g_3_i.rtf (22NOV2013 - 1:00)
PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12347/CSR_01/REPORT/PGM/ae_na_hypo_m6_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_na_hypo_conf_n_m6_s_g_3_i.rtf (22NOV2013 - 1:02)
PGM=PRODOPS/HOE901/EFC11629/CSR_01/REPORT/PGM/ae_na_hypo_m6_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_na_hypo_conf_m6_s_g_2_i.rtf (17JUL2013 - 12:43)
PGM=PRODOPS/HOE901/EFC11629/CSR_01/REPORT/PGM/ae_na_hypo_m6_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_na_hypo_conf_n_m6_s_g_2_i.rtf (17JUL2013 - 12:46)
PGM=PRODOPS/HOE901/EFC11628/CSR_01/REPORT/PGM/ae_na_hypo_m6_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_na_hypo_conf_m6_s_g_1_x.rtf (05JUL2013 - 5:39)
PGM=PRODOPS/HOE901/EFC11628/CSR_01/REPORT/PGM/ae_na_hypo_m6_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_na_hypo_conf_n_m6_s_g_1_x.rtf (05JUL2013 - 5:42)

2 型糖尿病：治験薬投与後 8 週間の低血糖症（発現時刻を問わない）

EFC12512 試験、BOT 試験併合及び EFC11628 試験で、治験薬投与後 8 週間の低血糖の発現率は、HOE901-U300 群の方が低く、ランタス群に対しリスク低下を示した。EFC12512 試験では、特に「すべての低血糖」及び「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」において、それぞれ 28%（RR：0.72、95%CI： 0.56; 0.93）及び 32%（RR：0.68、95%CI： 0.51; 0.90）のリスク低下を示し有意な差が認められた（表 29 ）。

同様に、曝露人年当たりの発現件数は HOE901-U300 群でランタス群よりも少なく、BOT 試験併合においてより顕著なリスク低下が見られた。EFC12512 試験では、特に「すべての低血糖」及び「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」において、それぞれ 43% （RR：0.57、95%CI： 0.38; 0.85）及び 42%（RR：0.58、95%CI：0.38; 0.88）のリスク低下を示し有意な差が認められた（[Module 2.7.4 内 2.5.3.8 項]）。

表 29 - 治験薬投与後 8 週間：低血糖の発現率の相対リスク及び曝露人年当たりの発現件数の相対リスク - 安全性解析対象集団（EFC12512 試験、BOT 試験併合及び EFC11628 試験）

	RR* for number (%) patients with at least one hypoglycemia event		RR** for number of hypoglycemia events per patient-year	
Type of hypoglycemia event	**RR vs Lantus**	**95% CI**	**RR vs Lantus**	**95% CI**
EFC12512				
Any hypoglycemia	0.72	(0.56 to 0.93)	0.57	(0.38 to 0.85)
Severe hypoglycemia as per investigator	Not estimated		Not estimated	
Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L; 70 mg/dL	0.68	(0.51 to 0.90)	0.58	(0.38 to 0.88)
< 3.0 mmol/L; 54 mg/dL	0.67	(0.28 to 1.58)	0.57	(0.22 to 1.46)
BOT study pool				
Any hypoglycemia	0.79	(0.72 to 0.87)	0.63	(0.53 to 0.76)
Severe hypoglycemia as per investigator	0.67	(0.19 to 2.37)	0.34	(0.06 to 2.03)
Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L; 70 mg/dL	0.78	(0.70 to 0.87)	0.64	(0.53 to 0.77)
< 3.0 mmol/L; 54 mg/dL	0.63	(0.48 to 0.83)	0.60	(0.42 to 0.86)
EFC11628				
Any hypoglycemia	0.85	(0.78 to 0.93)	0.87	(0.73 to 1.05)
Severe hypoglycemia as per investigator	0.54	(0.20 to 1.45)	0.73	(0.24 to 2.23)
Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L; 70 mg/dL	0.86	(0.78 to 0.94)	0.89	(0.74 to 1.08)
< 3.0 mmol/L; 54 mg/dL	0.91	(0.74 to 1.13)	0.99	(0.72 to 1.35)

Study included: T2DM BOT study pool = EFC12512, EFC12347 and EFC11629
RR = Relative risk
*:RR between HOE901-U300 and Lantus using an analysis of Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) with treatment groups as factor and stratified by randomization strata of screening HbA1c (<8.0, ≥8.0%). For pools, fixed-effect meta-analysis was performed by adding study as stratification factor in the CMH method.
**: RR based on overdispersed Poisson regression model with treatment and randomization strata of screening HbA1c (screening HbA1c categories) (<8.0 and ≥8.0%) as fixed effects, and logarithm of the treatment-emergent period as offset. For pools, fixed-effect meta-analysis performed by adding study as fixed effect in the overdispersed Poisson regression model.
[a] Confirmed hypoglycemia = documented symptomatic hypoglycemia or asymptomatic hypoglycemia
Extracted from PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hypo_bp_any_s_t_t2.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hypo_bp_any_s_t_t2_x.rtf (17APR2014 - 10:57)
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hypo_bp_sev_s_t_t2.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hypo_bp_sev_s_t_t2_x.rtf (17APR2014 - 11:23)

PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hypo_bp_con70_s_t_t2.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hypo_bp_con70_s_t_t2_x.rtf (17APR2014 - 11:07)
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hypo_bp_con54_s_t_t2.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hypo_bp_con54_s_t_t2_x.rtf (17APR2014 - 11:02)
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hypopy_bp_any_t2_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hypopy_bp_any_s_t_t2_x.rtf (22APR2014 - 4:31)
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hypopy_bp_sevinv_t2_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hypopy_bp_sevinv_s_t_t2_x.rtf (22APR2014 - 5:12)
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hypopy_bp_sev70mg_t2_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hypopy_bp_sev70mg_s_t_t2_x.rtf (22APR2014 - 6:07)
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hypopy_bp_sev54mg_t2_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hypopy_bp_sev54mg_s_t_t2_x.rtf (17APR2014 - 14:53)

2 型糖尿病：治験薬投与後 8 週間の低血糖症（夜間低血糖）

EFC12512 試験、BOT 試験併合及び EFC11628 試験で、治験薬投与後 8 週間の夜間低血糖の発現率は、HOE901-U300 群の方が低く、ランタス群に対しリスク低下を示した。夜間低血糖の曝露人年当たりの発現件数でも同様に HOE901-U300 群でランタス群に対するリスク低下が示された（表 30 ）（[Module 2.7.4 内 2.5.3.9 項]）。

表 30 - 治験薬投与後 8 週間：夜間低血糖の発現率の相対リスク及び曝露人年当たりの発現件数の相対リスク - 安全性解析対象集団（EFC12512 試験、BOT 試験併合及び EFC11628 試験）

	RR* for number (%) patients with at least one nocturnal hypoglycemia event		RR** for number of nocturnal hypoglycemia events per patient-year	
Type of hypoglycemia event	**RR vs Lantus**	**95% CI**	**RR vs Lantus**	**95% CI**
EFC12512				
Any nocturnal hypoglycemia	0.68	(0.39 to 1.20)	0.80	(0.37 to 1.72)
Severe nocturnal hypoglycemia as per investigator	Not estimated		Not estimated	
Severe and/or confirmed [a] nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L; 70 mg/dL	0.81	(0.44 to 1.47)	0.84	(0.37 to 1.92)
< 3.0 mmol/L; 54 mg/dL	0.58	(0.17 to 1.92)	0.40	(0.11 to 1.50)
BOT study pool				
Any nocturnal hypoglycemia	0.63	(0.51 to 0.78)	0.49	(0.36 to 0.65)
Severe nocturnal hypoglycemia as per investigator	Not estimated		Not estimated	
Severe and/or confirmed [a] nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L; 70 mg/dL	0.62	(0.49 to 0.78)	0.49	(0.36 to 0.67)
< 3.0 mmol/L; 54 mg/dL	0.59	(0.37 to 0.94)	0.40	(0.24 to 0.69)
EFC11628				
Any nocturnal hypoglycemia	0.72	(0.59 to 0.89)	0.70	(0.53 to 0.93)
Severe nocturnal hypoglycemia as per investigator	1.00	(0.23 to 4.35)	1.49	(0.26 to 8.46)
Severe and/or confirmed [a] nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L; 70 mg/dL	0.79	(0.64 to 0.98)	0.77	(0.57 to 1.02)
< 3.0 mmol/L; 54 mg/dL	0.87	(0.56 to 1.34)	0.92	(0.53 to 1.58)

RR = Relative risk
*:RR between HOE901-U300 and Lantus using an analysis of Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) with treatment groups as factor and stratified by randomization strata of screening HbA1c (<8.0, ≥8.0%). For pools, fixed-effect meta-analysis was performed by adding study as stratification factor in the CMH method.
**: RR based on overdispersed Poisson regression model with treatment and randomization strata of screening HbA1c (screening HbA1c categories) (<8.0 and ≥8.0%) as fixed effects, and logarithm of the treatment-emergent period as offset. For pools, fixed-effect meta-analysis performed by adding study as fixed effect in the overdispersed Poisson regression model.
[a] Confirmed hypoglycemia = documented symptomatic hypoglycemia or asymptomatic hypoglycemia

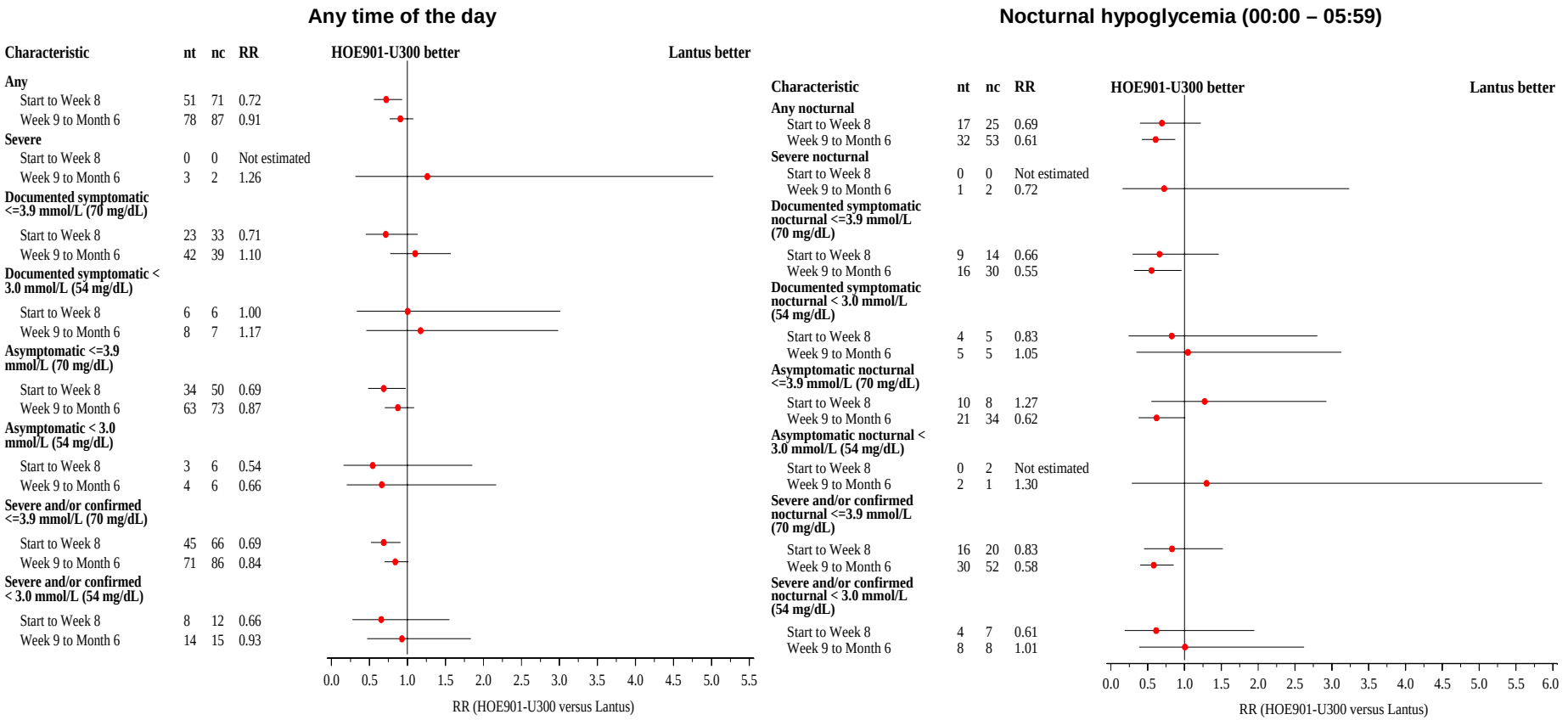
Extracted from PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hyponoc_bp_any_s_t_t2.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hyponoc_bp_any_s_t_t2_x.rtf (17APR2014 - 12:07)
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hyponoc_bp_sev_s_t_t2.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hyponoc_bp_sev_s_t_t2_x.rtf (17APR2014 - 12:30)
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hyponoc_bp_con70_s_t_t2.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hyponoc_bp_con70_s_t_t2_x.rtf (17APR2014 - 12:18)
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hyponoc_bp_con54_s_t_t2.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hyponoc_bp_con54_s_t_t2_x.rtf (17APR2014 - 12:13)
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hypopy_bp_nocany_t2_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hypopy_bp_nocany_s_t_t2_x.rtf (17APR2014 - 13:28)
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hypopy_bp_nocsevinv_t2_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hypopy_bp_nocsevinv_s_t_t2_x.rtf (17APR2014 - 14:00)
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hypopy_bp_nocsev70mg_t2_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hypopy_bp_nocsev70mg_s_t_t2_x.rtf (22APR2014 - 6:39)
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hypopy_bp_nocsev54mg_t2_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hypopy_bp_nocsev54mg_s_t_t2_x.rtf (17APR2014 - 13:39)

2 型糖尿病：治験薬投与後 9 週から 6 ヵ月（26 週）までの低血糖症

治験薬投与後 9 週から 6 ヵ月（26 週）までの発現時刻を問わない低血糖の発現率は、EFC12512 試験、BOT 試験併合及び EFC11628 試験で、HOE901-U300 群でランタス群より低く、曝露人年当たりの発現件数も同様に少なかった。

この期間の夜間低血糖についても、発現率及び曝露人年当たりの発現件数で HOE901-U300 群でランタス群に対しリスク低下を示した。EFC12512 試験では、特に「すべての夜間低血糖」、「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖」の発現率において、それぞれ 39%（RR：0.61、95%CI：0.43; 0.87）、及び 42%（RR：0.58、95%CI：0.40; 0.84）のリスク低下を示し有意な差が認められた。また、本申請の安全性評価で低血糖の解析に用いた解析モデルとは異なるが、参考として EFC12512 試験の CSR における相対リスクのフォレストプロットを図 10 に示す（[Module 2.7.4 内 2.5.3.10 項]）。

図 10 - 発現時刻を問わない低血糖及び夜間低血糖の発現率の相対リスク - 安全性解析対象集団（EFC12512 試験）



RR = Relative risk ：Based on RR stratified by randomization strata of screening HbA1c (<8.0 or ≥8.0 %) and use of sulfonylurea or glinides (Yes and No) if not a subgroup factor, using a CMH methodology
Confirmed hypoglycemia = documented symptomatic hypoglycemia or asymptomatic hypoglycemia
nt = Number of patients with events in HOE901-U300, nc = Number of patients with events in Lantus
Not estimated: no event in either group.
PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12512/CSR_01/REPORT/PGM/ae_saf_hypo_m6_by_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_saf_hypo_m6_by_s_g_i.rtf (13FEB2014 - 5:28)
PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12512/CSR_01/REPORT/PGM/ae_saf_hypo_m6_by_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_saf_hyponoc_m6_by_s_g_i.rtf (13FEB2014 - 5:28)

5.2.4 サブスタディにおける低血糖症

2 型糖尿病患者を対象とした EFC11628 試験及び EFC11629 試験のサブスタディ期間（3 ヵ月）において、発現時刻を問わない低血糖及び夜間低血糖の発現率は、いずれのカテゴリーでも HOE901-U300 投与時間調節可能群と HOE901-U300 投与時間固定群で同程度であった。

曝露人年当たりの低血糖の発現件数は、投与時間固定群に比べて投与時間調節可能群で低い傾向であった。「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」の曝露人年当たりの発現件数は、EFC11628 試験の投与時間調節可能群で 13.53 件及び投与時間固定群で 19.92 件、EFC11629 試験の投与時間調節可能群 6.55 件及び投与時間固定群 8.35 件であった（[Module 2.7.4 内 2.5.4 項]）。

5.2.5 朝投与群及び夜投与群における低血糖症

1 型糖尿病患者を対象とした EFC12456 試験において、発現時刻を問わない低血糖及び夜間低血糖の発現率並びに曝露人年当たりの発現件数は、いずれのカテゴリーでも HOE901-U300 の朝投与群と夜投与群で同程度であった（発現時刻を問わない低血糖の「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」の発現率：朝投与群 94.1%及び夜投与群群 92.1%、曝露人年当たりの発現件数：朝投与群 79.16 件及び夜投与群 77.70 件、夜間低血糖の「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖」の発現率：朝投与群 68.1%及び夜投与群 69.1%、曝露人年当たりの発現件数：朝投与群 7.68 件及び夜投与群 8.32 件）（[Module 2.7.4 内 2.5.5 項]）。

5.2.6 重篤な TEAE 又は治験薬投与中止に至った TEAE として報告された低血糖

日本人 1 型糖尿病患者〔EFC12449 試験（国内試験）及び EFC12456 試験に組み入れられた日本人患者〕で、重篤な TEAE として報告された低血糖は、低血糖性意識消失〔HOE901-U300 群 2 名（1.4%）及びランタス群 1 名（0.7%）〕であった。低血糖により治験薬の投与を中止した患者はいなかった。

1 型試験で、重篤な TEAE として報告された低血糖は、低血糖症〔HOE901-U300 群 9 名（2.1%）及びランタス群 12 名（2.8%）〕、低血糖性意識消失〔HOE901-U300 群 3 名（0.7%）及びランタス群 2 名（0.5%）〕及び低血糖性痙攣〔HOE901-U300 群 1 名（0.2%）〕であった。このうち治験薬の投与中止に至った低血糖は報告されなかった。非重篤な低血糖により中止に至った症例は、HOE901-U300 群 1 名及びランタス群 2 名であった。なお、非重篤な低血糖は、有害事象として報告されないため、症例報告書の中止の理由に「その他の理由」として報告された。

日本人 2 型糖尿病患者〔EFC12512 試験（国内試験）及び EFC12347 試験に組み入れられた日本人患者〕で、重篤な TEAE として報告された低血糖は、低血糖症〔HOE901-U300 群 1 名（0.7%）〕であった。低血糖により治験薬の投与を中止した患者はいなかった。

2 型試験で、重篤な TEAE として報告された低血糖は、低血糖症〔HOE901-U300 群 2 名（0.1%）及びランタス群 2 名（0.1%）〕、及び低血糖性意識消失〔HOE901-U300 群 2 名（0.1%）〕であった。このうちランタス群 1 名が治験薬の投与中止に至った。HOE901-U300 群では、投与の中止に至った重篤

な低血糖は報告されなかった。非重篤な低血糖により中止に至った症例は、HOE901-U300 群 3 名及びランタス群 5 名であった（[Module 2.7.4 内 2.5.6 項]）。

5.2.7　サブグループ解析（低血糖症）

全体的に、1 型及び 2 型糖尿病対象患者それぞれの日本人集団及び全集団の低血糖症の解析では、患者背景により定義したサブグループの間で同様の結果が認められた。各試験ではサブグループ間で不均衡となった因子もあったが、試験間で共通の傾向ではなかった。ただし、一部のサブグループでは患者数が少ないため、結果の解釈には注意が必要である（[Module 2.7.4 内 2.5.7 項]）。

5.2.8　EFC12449 試験及び EFC12512 試験の全投与期間（12 ヵ月）

EFC12449 試験について、全投与期間（12 ヵ月）で、発現時刻を問わない低血糖症の発現率は、HOE901-U300 群 98.4%（120/122 名）及びランタス群 97.5%（118/121 名）で、重症低血糖の発現率は HOE901-U300 群 9.8%（12/122 名）及びランタス群 9.1%（11/121 名）でほぼ同様であった。午前 0 時 00 分～午前 5 時 59 分に認められた夜間低血糖の発現率はランタス群〔85.1%（103/121 名）〕より HOE901-U300 群〔80.3%（98/122 名）〕で低かった。重症夜間低血糖は、HOE901-U300 群の 3 名（2.5%）及びランタス群の 1 名（0.8%）に発現した。また、曝露人年当たりの低血糖発現件数は、ランタス群より HOE901-U300 群で少なかった。特に重症又は血糖値 54 mg/dL 未満の夜間低血糖において、HOE901-U300 群で 38%の顕著なリスク低下が認められた（RR：0.62、95%CI：0.39; 0.97）。

後観察期間（4 週間）：

市販の基礎インスリン（主にランタス）への切替え後、HOE901-U300 群 84.3%（91/108 名）及びランタス群 79.4%（85/107 名）で低血糖が認められた。低血糖は主に午前 6 時 00 分から午後 11 時 59 分に認められたが、夜間低血糖の増加が特に顕著であった。後観察期間（4 週間）に重症低血糖は HOE901-U300 群の 2 名（1.9%）及びランタス群の 3 名（2.8%）で認められた。

EFC12512 試験について、全投与期間（12 ヵ月）で、発現時刻を問わない低血糖症の発現率は、HOE901-U300 群 81.7%（98/120 名）及びランタス群 84.2%（101/120 名）で、重症低血糖の発現率は、HOE901-U300 群 3 名（2.5%）及びランタス群 2 名（1.7%）であり、ほぼ同程度であった。夜間低血糖の発現率は、ランタス群〔54.2%（65/120 名）〕より HOE901-U300 群〔41.7%（50/120 名）〕で低かった。夜間重症低血糖の発現率は両投与群で同じであった（各投与群 1 名）。また、曝露人年当たりの低血糖発現件数は、発現時刻を問わない低血糖及び夜間低血糖の「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」において、HOE901-U300 群の方がランタス群より少なく、それぞれ 36%（RR：0.64、95%CI：0.44; 0.94）及び 59%（RR：0.41、95%CI：0.18; 0.92）の有意なリスク低下が認められた。

後観察期間（4 週間）：

市販の基礎インスリン（主にランタス）への切替え後、ランタス群〔41.2%（47/114 名）〕と比べて HOE901-U300 群〔58.0%（65/112 名）〕で低血糖が高い割合で認められた。ほとんどの低血糖は午

前 6 時 00 分から午後 11 時 59 分に認められた。後観察期間（4 週間）に重症低血糖は認められなかった（[Module 2.7.4 内 2.5.8 項]）。

5.2.9　低血糖症の結論

第 I 相試験で認められた HOE901-U300 の平坦な薬物動態及び薬力学プロファイルに基づき、HOE901-U300 投与による低血糖症のリスクはランタスよりも低いことが示唆された。これを検証するために、第 II 相及び第 III 相試験では低血糖症を重要な安全性評価項目とした。低血糖症は米国糖尿病学会による定義に従って分類し、各カテゴリーについて、発現した患者の割合及び曝露人年当たりの発現件数を用いて集計した。

低血糖症の発現率及び曝露人年当たりの発現件数は、低血糖カテゴリー及び試験期間を通して全体的に一貫した結果が認められた。Basal-Bolus 療法による 1 型糖尿病患者対象試験のような低血糖発現率の高い試験においては、発現率よりも発現件数に関し投与群間のより大きな差異が確認された。

1 型糖尿病患者対象試験（EFC12449 試験及び EFC12456 試験）の結果を以下に示す。

- 発現時刻を問わない、いずれかのカテゴリーの低血糖を 1 回以上発現した患者の割合は全体的に同様であった。曝露人年当たりの発現件数の結果は、EFC12449 試験において、HOE901-U300 群の方がランタス群よりも少なかった。
- 夜間低血糖〔0 時 00 分（深夜）から 5 時 59 分までに発現〕の発現率は、HOE901-U300 群の方がランタス群よりも低い傾向であり、曝露人年当たりの発現件数においても同様に少ない傾向であった（全体並びに朝投与群及び夜投与群の両方）。この結果は、発現時刻を 0 時 00 分（深夜）から 5 時 59 分と定義する夜間低血糖と就寝中に患者が目覚めた低血糖のいずれにおいても同様であった。
- 日中（6 時 00 分から 23 時 59 分までに発現）では、Basal-Bolus 療法下での血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖の曝露人年当たりの発現件数は、EFC12449 試験において、HOE901-U300 群の方がランタス群よりも少なかった。一方、EFC12456 試験においては、HOE901-U300 群の方がランタス群よりも多い傾向であったが、血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖症では症候性、無症候性を問わず差がなかった。
- 試験前のインスリンから切り替えて治験薬の投与を開始した後 8 週間では、夜間低血糖のリスクは HOE901-U300 群の方がランタス群よりも低かった。発現時刻を問わない低血糖のリスクは、EFC12449 試験では HOE901-U300 群の方がランタス群よりも低かったが、EFC12456 試験では両投与群で同程度であった。
- 重症低血糖は、発現例数が少なく、両投与群で発現率及び曝露人年当たりの発現件数は同程度であった。

2 型糖尿病患者対象試験（EFC12512 試験、EFC12347 試験、EFC11629 試験、及び EFC11628 試験）の結果を以下に示す。

- 4 試験すべてで、低血糖症の発現率は全体的に HOE901-U300 群の方がランタス群よりもおおむね低かった。
- インスリン以外の血糖降下薬（EFC12347 試験及び EFC11629 試験ではスルホニルウレア剤を除く）を併用した場合は、低血糖症の曝露人年当たりの発現件数は HOE901-U300 群の方がランタス群よりも少なかった（EFC12512 試験、EFC12347 試験及び EFC11629 試験）。Basal-Bolus 療法の EFC11628 試験では、低血糖症の曝露人年当たりの発現件数は両投与群で同程度であった。
- 夜間低血糖の発現率は、4 試験で一貫して HOE901-U300 群の方がランタス群よりも低かった。更に、時間帯ごとの低血糖症の解析から、夜間低血糖を定義している時間帯〔0 時 00 分（深夜）から 5 時 59 分まで〕が夜側又は朝側にシフト若しくは延長しても、夜間低血糖に対する利点は失われないことが示された。
- 基礎インスリンとインスリン以外の血糖降下薬を併用した BOT 試験（EFC12512 試験、EFC12347 試験及び EFC11629 試験）では、日中の低血糖についても HOE901-U300 群の方が発現率は低かった。Basal-Bolus 療法の EFC11628 試験では、日中の低血糖は両投与群で同程度であった。
- 4 試験すべてで、発現時刻を問わない低血糖又は夜間低血糖について、治験薬投与後 8 週間で既に HOE901-U300 群の方が発現率は低く、曝露人年当たりの発現件数も少なかったことから、HOE901-U300 の方が低血糖症のリスクが低いことが示された。
- 重症低血糖については HOE901-U300 群及びランタス群で発現率が同様に低く、曝露人年当たりの発現件数は同程度であった。

試験前の治療から HOE901-U300 への切替え後の数週間で低血糖症のリスクが増加することはなかった。1 型及び 2 型糖尿病患者（インスリン未治療患者を含む）を対象とした 6 試験すべてで、HOE901-U300 の投与開始後から夜間低血糖の発現リスクが低かった。また、発現時刻を問わない低血糖についても発現リスクが低かった。試験前にインスリンを投与していた患者を対象とした試験では、ランタス群の大多数が試験開始前からランタスを使用していたため、ランタス群では HOE901-U300 群とは異なり、前治療の基礎インスリンを試験期間中も継続していたことになる。このことを考慮すると、HOE901-U300 群で低血糖リスクが低いこの結果は注目すべきものである。また、投与開始直後の低血糖リスクが低いことは、インスリン導入に対する患者の障壁を低減させ、更に、適切な投与量に到達する時間を低減させる可能性がある。

治験薬投与後 9 週時から 6 ヵ月（26 週）までの「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖」の発現率において、2 型糖尿病患者で HOE901-U300 による顕著なリスク低下が認められた。他のカテゴリーによる解析結果も、全体的にこの結果と一貫していることが示された。

1 型及び 2 型糖尿病患者において、患者背景ごとのサブグループ解析でも同様の結果が認められた。

通常の投与時刻からの前後 3 時間のずれでの投与であっても低血糖リスクの増加は認められなかった。また、朝又は夜投与時の低血糖発現も同程度であった。

以上より、HOE901-U300 の平坦な薬物動態、薬力学プロファイルから示唆されたとおり、低血糖症の発現リスクはランタス群に比べて HOE901-U300 群で低かった。このことは、特に追加インスリンや生活様式（食事や運動等）のような低血糖評価に影響を及ぼすと考えられる要因の少ない夜間において顕著であった。

5.3 有害事象

TEAE の評価は、1 型糖尿病患者対象試験の併合データ（EFC12449 試験、EFC12456 試験及び PDY12777 試験。以下、1 型試験併合）、日本人 1 型糖尿病患者の併合データ〔EFC12449 試験（国内試験）及び EFC12456 試験に組み入れられた日本人患者。以下、日本人 1 型併合）、2 型糖尿病患者対象試験の併合データ（EFC12512 試験、EFC12347 試験、EFC11628 試験及び EFC11629 試験。以下、2 型試験併合）及び日本人 2 型糖尿病患者の併合データ〔EFC12512 試験（国内試験）及び EFC12347 試験に組み入れられた日本人患者。以下、日本人 2 型併合）について要約した。

5.3.1 比較的よく見られた TEAE

日本人 1 型併合及び日本人 2 型併合において、主要投与期間（6 ヵ月）に発現した TEAE は、いずれの投与群でも同様であった〔日本人 1 型併合：HOE901-U300 群 58.9%（86/146 名）及びランタス群 62.2%（89/143 名）、日本人 2 型併合：HOE901-U300 群 59.3%（86/145 名）及びランタス群 60.7%（88/145 名）、表 31 、表 32 〕。

比較的よく見られた TEAE〔器官別大分類（SOC）〕は感染症および寄生虫症であり、主な事象〔基本語（PT）〕は鼻咽頭炎であった〔日本人 1 型併合：23.3%（34/146 名）及び 23.1%（33/143 名）、日本人 2 型併合：29.7%（43/145 名）及び 22.8%（33/145 名）〕。

重症度別では多くの事象が軽度又は中等度であり、重度の TEAE の発現率は低くいずれの投与群でも同程度であった〔日本人 1 型併合：両投与群で各 2 名（1.4%）、日本人 2 型併合：4 名（2.8%）及び 2 名（1.4%）〕。重度の TEAE は、いずれの事象も各 1 名（0.7%）で報告され、明らかな傾向は見られなかった。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現率は低く、いずれの投与群でも同程度であった〔日本人 1 型併合：両投与群で各 3 名（2.1%）、日本人 2 型併合：6 名（4.1%）及び 1 名（0.7%）〕。い

ずれかの投与群で 2 名以上に見られた事象は、日本人 1 型併合の HOE901-U300 群で報告された低血糖性意識消失（2 名）のみであり、TEAE（PT）に明らかな傾向は認められなかった。

1 型試験併合及び 2 型試験併合において、主要投与期間（6 ヵ月 、ただし第Ⅱ相 PDY12777 試験は 16 週）に発現した TEAE は、いずれの投与群でも同様であった〔1 型試験併合 : HOE901-U300 群 62.7%（267/426 名）及びランタス群 60.5%（257/425 名）、2 型試験併合 : HOE901-U300 群 57.4%（782/1362 名）及びランタス群 54.0%（737/1366 名）、表 31 、表 32〕。

比較的よく見られた TEAE（SOC）は、感染症および寄生虫症であり、主な事象（PT）は、鼻咽頭炎〔1 型試験併合 : 16.4%（70/426 名）及び 14.6%（62/425 名）、2 型試験併合 : 9.4%（128/1362 名）及び 7.5%（102/1366 名）〕及び上気道感染〔1 型試験併合 : 7.0%（30/426 名）及び 5.9%（25/425 名）、2 型試験併合 : 5.4%（73/1362 名）及び 4.9%（67/1366 名）〕であった。その他の事象（PT）はいずれも発現率は 5%未満であり、両投与群で同程度であった。

重症度別では多くの事象が軽度又は中等度であり、重度の TEAE の発現率は低く、両投与群で同程度であった〔1 型試験併合 : 4.7%（20/426 名）及び 4.5%（19/425 名）、2 型試験併合 : 4.8%（65/1362 名）及び 3.5%（48/1366 名）〕。重度の TEAE の主な事象は、1 型試験併合では低血糖症〔それぞれ 6 名（1.4%）及び 10 名（2.4%）〕であり、2 型試験併合では HOE901-U300 群で背部痛 3 名（0.2%）、ランタス群で肺炎 3 名（0.2%）であった。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現率は低く、いずれの投与群でも同程度であった〔1 型試験併合 : 6.8%（29/426 名）及び 4.7%（20/425 名）、2 型試験併合 : 4.8%（66/1362 名）及び 5.0%（68/1366 名）〕。主な事象は、1 型試験併合では低血糖症〔7 名（1.6%）及び 8 名（1.9%）〕であり、2 型試験併合では注射部位疼痛〔両投与群各 9 名（0.7%）〕であった（[Module 2.7.4 内 3.2 項]）。

EFC12449 試験及び EFC12512 試験の全投与期間（12 ヵ月） :

EFC12449 試験の全投与期間（12 ヵ月）に報告された TEAE は、HOE901-U300 群 79.5%（97/122 名）及びランタス群 77.7%（94/121 名）であり、比較的よく見られた TEAE（SOC）は、感染症および寄生虫症〔HOE901-U300 群 52.5%（64/122 名）及びランタス群 52.9%（64/121 名）〕、胃腸障害〔15.6%（19/122 名）及び 18.2%（22/121 名）〕、皮膚および皮下組織障害〔11.5%（14/122 名）及び 14.9%（18/121 名）〕、筋骨格系および結合組織障害〔12.3%（15/122 名）及び 13.2%（16/121 名）〕、並びに傷害、中毒および処置合併症〔10.7%（13/122 名）及び 10.7%（13/121 名）〕であった。これらの事象の多くは重症度が軽度から中等度であった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現率はいずれの投与群でも低く〔HOE901-U300 群 4.1%（5 名）及びランタス群 2.5%（3 名）〕、比較的よく認められた事象（SOC）は神経系障害であった。

EFC12512 試験の全投与期間（12 ヵ月）に報告された TEAE は、HOE901-U300 群 78.3%（94/120 名）及びランタス群 73.3%（88/120 名）であり、比較的よく見られた TEAE（SOC）は、感染症および寄

生虫症〔HOE901-U300 群 54.2%（65/120 名）及びランタス群 51.7%（62/120 名）〕、胃腸障害〔23.3%（28/120 名）及び 16.7%（20/120 名）〕、筋骨格系および結合組織障害〔13.3%（16/120 名）及び 16.7%（20/120 名）〕、及び傷害、中毒および処置合併症〔14.2%（17/120 名）及び 10.0%（12/120 名）〕であった。ほとんどの事象の重症度は軽度から中等度であった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現率はいずれの投与群でも低く〔HOE901-U300 群 5.0%（6 名）及びランタス群 0.8%（1 名）〕、比較的よく認められた事象（SOC）は、一般・全身障害および投与部位の状態であった。

EFC12449 試験及び EFC12512 試験の全投与期間（12 ヵ月）で報告された TEAE の結果は、主要投与期間（6 か月）での結果と同様な傾向が認められた。

表 31 - 比較的よく見られた TEAE - 安全性解析対象集団（1 型糖尿病対象　第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験）

	T1DM study pool		T1DM Japanese patient pool	
Primary System Organ Class HLT: High Level Term Preferred Term n(%)	**HOE901-U300 (N=426)**	**Lantus (N=425)**	**HOE901-U300 (N=146)**	**Lantus (N=143)**
Any class	267 (62.7%)	257 (60.5%)	86 (58.9%)	89 (62.2%)
感染症および寄生虫症	171 (40.1%)	155 (36.5%)	55 (37.7%)	52 (36.4%)
HLT: 腹部および消化管感染	9 (2.1%)	13 (3.1%)	4 (2.7%)	6 (4.2%)
胃腸炎	9 (2.1%)	13 (3.1%)	4 (2.7%)	6 (4.2%)
HLT: ヘルペスウイルス感染	9 (2.1%)	1 (0.2%)	5 (3.4%)	1 (0.7%)
単純ヘルペス	1 (0.2%)	0	1 (0.7%)	0
ヘルペスウイルス感染	2 (0.5%)	0	2 (1.4%)	0
帯状疱疹	4 (0.9%)	0	1 (0.7%)	0
耳帯状疱疹	1 (0.2%)	0	1 (0.7%)	0
口腔ヘルペス	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
HLT: インフルエンザウイルス感染	12 (2.8%)	14 (3.3%)	3 (2.1%)	3 (2.1%)
鳥インフルエンザ	0	1 (0.2%)	0	0
インフルエンザ	12 (2.8%)	13 (3.1%)	3 (2.1%)	3 (2.1%)
HLT: 下気道および肺感染	8 (1.9%)	12 (2.8%)	2 (1.4%)	5 (3.5%)
気管支炎	7 (1.6%)	8 (1.9%)	2 (1.4%)	4 (2.8%)
下気道感染	0	3 (0.7%)	0	0
肺炎	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	1 (0.7%)
HLT: 上気道感染	113 (26.5%)	101 (23.8%)	38 (26.0%)	40 (28.0%)
急性副鼻腔炎	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	1 (0.7%)
急性扁桃炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.7%)
慢性扁桃炎	0	1 (0.2%)	0	0

Primary System Organ Class HLT: High Level Term Preferred Term n(%)	T1DM study pool HOE901-U300 (N=426)	T1DM study pool Lantus (N=425)	T1DM Japanese patient pool HOE901-U300 (N=146)	T1DM Japanese patient pool Lantus (N=143)
喉頭炎	1 (0.2%)	0	0	0
鼻咽頭炎	70 (16.4%)	62 (14.6%)	34 (23.3%)	33 (23.1%)
扁桃周囲膿瘍	0	1 (0.2%)	0	0
咽頭炎	4 (0.9%)	6 (1.4%)	3 (2.1%)	4 (2.8%)
鼻炎	2 (0.5%)	0	0	0
副鼻腔炎	9 (2.1%)	5 (1.2%)	0	0
扁桃炎	1 (0.2%)	0	0	0
上気道感染	30 (7.0%)	25 (5.9%)	1 (0.7%)	2 (1.4%)
HLT: ウイルス感染ＮＥＣ	19 (4.5%)	7 (1.6%)	1 (0.7%)	0
ウイルス性耳感染	0	1 (0.2%)	0	0
ウイルス性胃腸炎	3 (0.7%)	2 (0.5%)	0	0
ウイルス性消化管感染	4 (0.9%)	0	0	0
ウイルス性気道感染	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0
ウイルス感染	5 (1.2%)	1 (0.2%)	0	0
ウイルス性咽頭炎	3 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
ウイルス性上気道感染	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0
代謝および栄養障害	14 (3.3%)	17 (4.0%)	0	1 (0.7%)
HLT: 低血糖状態ＮＥＣ	9 (2.1%)	12 (2.8%)	0	0
低血糖症	9 (2.1%)	12 (2.8%)	0	0
神経系障害	33 (7.7%)	33 (7.8%)	4 (2.7%)	11 (7.7%)
HLT: 頭痛ＮＥＣ	17 (4.0%)	17 (4.0%)	2 (1.4%)	3 (2.1%)
頭痛	16 (3.8%)	17 (4.0%)	2 (1.4%)	3 (2.1%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.2%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	26 (6.1%)	26 (6.1%)	7 (4.8%)	5 (3.5%)
HLT: 上気道徴候および症状	9 (2.1%)	10 (2.4%)	5 (3.4%)	1 (0.7%)
口腔咽頭痛	4 (0.9%)	7 (1.6%)	0	0
鼻漏	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0
くしゃみ	1 (0.2%)	0	0	0
咽喉刺激感	0	1 (0.2%)	0	0
上気道の炎症	5 (1.2%)	1 (0.2%)	5 (3.4%)	1 (0.7%)

Primary System Organ Class HLT: High Level Term Preferred Term n(%)	T1DM study pool HOE901-U300 (N=426)	T1DM study pool Lantus (N=425)	T1DM Japanese patient pool HOE901-U300 (N=146)	T1DM Japanese patient pool Lantus (N=143)
胃腸障害	44 (10.3%)	48 (11.3%)	12 (8.2%)	12 (8.4%)
HLT: 下痢（感染性を除く）	9 (2.1%)	9 (2.1%)	2 (1.4%)	3 (2.1%)
下痢	9 (2.1%)	9 (2.1%)	2 (1.4%)	3 (2.1%)
HLT: 悪心および嘔吐症状	12 (2.8%)	15 (3.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
悪心	9 (2.1%)	6 (1.4%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
嘔吐	5 (1.2%)	12 (2.8%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	35 (8.2%)	37 (8.7%)	10 (6.8%)	11 (7.7%)
HLT: 筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感	18 (4.2%)	17 (4.0%)	5 (3.4%)	4 (2.8%)
背部痛	14 (3.3%)	10 (2.4%)	5 (3.4%)	3 (2.1%)
側腹部痛	2 (0.5%)	0	0	0
筋骨格痛	1 (0.2%)	3 (0.7%)	0	0
頚部痛	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	0
四肢痛	3 (0.7%)	4 (0.9%)	0	1 (0.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	37 (8.7%)	27 (6.4%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
HLT: 無力症	12 (2.8%)	10 (2.4%)	1 (0.7%)	0
無力症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
疲労	8 (1.9%)	7 (1.6%)	1 (0.7%)	0
倦怠感	4 (0.9%)	2 (0.5%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	32 (7.5%)	31 (7.3%)	10 (6.8%)	10 (7.0%)
HLT: 皮膚損傷ＮＥＣ	8 (1.9%)	11 (2.6%)	2 (1.4%)	4 (2.8%)
挫傷	3 (0.7%)	6 (1.4%)	1 (0.7%)	3 (2.1%)
擦過傷	2 (0.5%)	3 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
裂傷	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	0
引っかき傷	1 (0.2%)	0	0	0

Study included: T1DM study pool = EFC12449, EFC12456 and PDY12777; T1DM Japanese patient pool = EFC12449 and Japanese subpopulation of EFC12456
TEAE = Treatment-emergent adverse event, SOC = System organ class, HLT = High level term, PT = Preferred term (MedDRA 16.0)
n (%) = Number and percentage of patients with at least one TEAE, Common TEAEs = HLTs ≥ 2% in any treatment group of T1DM study pool
NOTE: Table sorted by SOC internationally agreed order and alphabetic order of HLT and PT.
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_j_sochltpt_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_j_sochltpt_s_t_t1_i.rtf (18APR2014 - 4:14)

表 32 - 比較的よく見られた TEAE - 安全性解析対象集団（2 型糖尿病対象　第Ⅲ相試験）

	T2DM study pool		T2DM Japanese patient pool	
Primary System Organ Class **HLT: High Level Term** **Preferred Term n(%)**	**HOE901-U300 (N=1362)**	**Lantus (N=1366)**	**HOE901-U300 (N=145)**	**Lantus (N=145)**
Any class	782 (57.4%)	737 (54.0%)	86 (59.3%)	88 (60.7%)
感染症および寄生虫症	432 (31.7%)	422 (30.9%)	61 (42.1%)	49 (33.8%)
HLT: 腹部および消化管感染	31 (2.3%)	25 (1.8%)	10 (6.9%)	4 (2.8%)
腹壁膿瘍	1 (<0.1%)	0	0	0
憩室炎	4 (0.3%)	3 (0.2%)	0	0
感染性腸炎	1 (<0.1%)	0	0	0
感染性小腸結腸炎	0	1 (<0.1%)	0	0
胃腸炎	24 (1.8%)	20 (1.5%)	10 (6.9%)	4 (2.8%)
消化管感染	1 (<0.1%)	2 (0.1%)	0	0
寄生虫性胃腸炎	1 (<0.1%)	0	0	0
HLT: インフルエンザウイルス感染	30 (2.2%)	34 (2.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
インフルエンザ	30 (2.2%)	34 (2.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
HLT: 下気道および肺感染	54 (4.0%)	61 (4.5%)	6 (4.1%)	7 (4.8%)
気管支炎	46 (3.4%)	47 (3.4%)	6 (4.1%)	7 (4.8%)
気管支肺炎	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
下気道感染	1 (<0.1%)	3 (0.2%)	0	0
肺感染	0	1 (<0.1%)	0	0
肺炎	6 (0.4%)	9 (0.7%)	0	0
HLT: 上気道感染	245 (18.0%)	222 (16.3%)	48 (33.1%)	35 (24.1%)
急性副鼻腔炎	4 (0.3%)	8 (0.6%)	0	0
急性扁桃炎	1 (<0.1%)	2 (0.1%)	0	0
慢性副鼻腔炎	2 (0.1%)	0	0	0
慢性扁桃炎	1 (<0.1%)	0	0	0
喉頭炎	1 (<0.1%)	4 (0.3%)	0	0
鼻咽頭炎	128 (9.4%)	102 (7.5%)	43 (29.7%)	33 (22.8%)
咽頭炎	13 (1.0%)	17 (1.2%)	4 (2.8%)	2 (1.4%)
咽頭扁桃炎	0	2 (0.1%)	0	0
鼻炎	3 (0.2%)	0	1 (0.7%)	0
副鼻腔炎	26 (1.9%)	31 (2.3%)	0	0
扁桃炎	2 (0.1%)	0	0	0
気管炎	1 (<0.1%)	0	0	0
気管気管支炎	0	1 (<0.1%)	0	0

Primary System Organ Class HLT: High Level Term Preferred Term n(%)	T2DM study pool HOE901-U300 (N=1362)	T2DM study pool Lantus (N=1366)	T2DM Japanese patient pool HOE901-U300 (N=145)	T2DM Japanese patient pool Lantus (N=145)
上気道感染	73 (5.4%)	67 (4.9%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
HLT: 尿路感染	35 (2.6%)	34 (2.5%)	0	3 (2.1%)
膀胱炎	5 (0.4%)	6 (0.4%)	0	3 (2.1%)
腎感染	0	1 (<0.1%)	0	0
腎盂腎炎	0	1 (<0.1%)	0	0
急性腎盂腎炎	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
慢性腎盂腎炎	0	1 (<0.1%)	0	0
尿路感染	29 (2.1%)	24 (1.8%)	0	0
HLT: ウイルス感染ＮＥＣ	44 (3.2%)	42 (3.1%)	1 (0.7%)	2 (1.4%)
ウイルス性気管支炎	1 (<0.1%)	0	0	0
ウイルス性結膜炎	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	1 (0.7%)
ウイルス性腸炎	1 (<0.1%)	0	1 (0.7%)	0
ウイルス性胃腸炎	22 (1.6%)	14 (1.0%)	0	1 (0.7%)
ウイルス性消化管感染	0	4 (0.3%)	0	0
ウイルス性肺炎	0	1 (<0.1%)	0	0
ウイルス性気道感染	4 (0.3%)	7 (0.5%)	0	0
ウイルス感染	5 (0.4%)	8 (0.6%)	0	0
ウイルス性咽頭炎	1 (<0.1%)	0	0	0
ウイルス性鼻炎	0	2 (0.1%)	0	0
ウイルス性上気道感染	11 (0.8%)	6 (0.4%)	0	0
神経系障害	161 (11.8%)	129 (9.4%)	1 (0.7%)	12 (8.3%)
HLT: 頭痛ＮＥＣ	65 (4.8%)	53 (3.9%)	0	6 (4.1%)
頭痛	61 (4.5%)	52 (3.8%)	0	6 (4.1%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	5 (0.4%)	3 (0.2%)	0	0
緊張性頭痛	1 (<0.1%)	0	0	0
血管障害	43 (3.2%)	47 (3.4%)	2 (1.4%)	4 (2.8%)
HLT: 高血圧性血管障害ＮＥＣ	29 (2.1%)	27 (2.0%)	0	1 (0.7%)
本態性高血圧症	0	3 (0.2%)	0	0
高血圧	29 (2.1%)	24 (1.8%)	0	1 (0.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	91 (6.7%)	89 (6.5%)	3 (2.1%)	9 (6.2%)
HLT: 上気道徴候および症状	28 (2.1%)	19 (1.4%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)
咽喉乾燥	1 (<0.1%)	0	0	0
発声障害	1 (<0.1%)	0	0	0

Primary System Organ Class HLT: High Level Term Preferred Term n(%)	T2DM study pool HOE901-U300 (N=1362)	T2DM study pool Lantus (N=1366)	T2DM Japanese patient pool HOE901-U300 (N=145)	T2DM Japanese patient pool Lantus (N=145)
鼻部不快感	0	1 (<0.1%)	0	0
口腔咽頭痛	16 (1.2%)	13 (1.0%)	0	1 (0.7%)
鼻漏	7 (0.5%)	3 (0.2%)	0	0
くしゃみ	2 (0.1%)	0	0	0
咽喉刺激感	1 (<0.1%)	2 (0.1%)	0	0
上気道うっ血	1 (<0.1%)	0	0	0
上気道の炎症	2 (0.1%)	1 (<0.1%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
胃腸障害	177 (13.0%)	158 (11.6%)	20 (13.8%)	18 (12.4%)
HLT: 下痢（感染性を除く）	47 (3.5%)	42 (3.1%)	1 (0.7%)	5 (3.4%)
下痢	47 (3.5%)	42 (3.1%)	1 (0.7%)	5 (3.4%)
HLT: 悪心および嘔吐症状	56 (4.1%)	47 (3.4%)	2 (1.4%)	3 (2.1%)
悪心	41 (3.0%)	28 (2.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
嘔吐	22 (1.6%)	25 (1.8%)	1 (0.7%)	2 (1.4%)
筋骨格系および結合組織障害	163 (12.0%)	175 (12.8%)	11 (7.6%)	16 (11.0%)
HLT: 関節関連徴候および症状	31 (2.3%)	37 (2.7%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
関節痛	27 (2.0%)	34 (2.5%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
関節滲出液	0	1 (<0.1%)	0	0
関節可動域低下	0	1 (<0.1%)	0	0
関節腫脹	5 (0.4%)	1 (<0.1%)	0	0
HLT: 筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感	70 (5.1%)	78 (5.7%)	2 (1.4%)	6 (4.1%)
背部痛	31 (2.3%)	40 (2.9%)	2 (1.4%)	5 (3.4%)
側腹部痛	2 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
四肢不快感	0	1 (<0.1%)	0	1 (0.7%)
筋骨格系胸痛	4 (0.3%)	4 (0.3%)	0	0
筋骨格不快感	0	1 (<0.1%)	0	0
筋骨格痛	14 (1.0%)	13 (1.0%)	1 (0.7%)	0
頚部痛	10 (0.7%)	7 (0.5%)	0	0
四肢痛	19 (1.4%)	19 (1.4%)	1 (0.7%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	131 (9.6%)	115 (8.4%)	8 (5.5%)	4 (2.8%)
HLT: 無力症	35 (2.6%)	26 (1.9%)	2 (1.4%)	0
無力症	5 (0.4%)	4 (0.3%)	0	0
疲労	28 (2.1%)	20 (1.5%)	2 (1.4%)	0

Primary System Organ Class HLT: High Level Term Preferred Term n(%)	T2DM study pool HOE901-U300 (N=1362)	T2DM study pool Lantus (N=1366)	T2DM Japanese patient pool HOE901-U300 (N=145)	T2DM Japanese patient pool Lantus (N=145)
倦怠感	3 (0.2%)	2 (0.1%)	0	0
HLT: 注射部位反応	32 (2.3%)	39 (2.9%)	3 (2.1%)	1 (0.7%)
注射部位萎縮	0	1 (<0.1%)	0	0
注射部位内出血	9 (0.7%)	12 (0.9%)	0	0
注射部位不快感	1 (<0.1%)	0	0	0
注射部位紅斑	1 (<0.1%)	6 (0.4%)	0	0
注射部位血腫	1 (<0.1%)	0	0	0
注射部位出血	4 (0.3%)	7 (0.5%)	1 (0.7%)	0
注射部位硬結	0	4 (0.3%)	0	0
注射部位炎症	1 (<0.1%)	0	0	0
注射部位刺激感	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
注射部位疼痛	10 (0.7%)	13 (1.0%)	0	0
注射部位そう痒感	4 (0.3%)	0	0	0
注射部位発疹	0	1 (<0.1%)	0	0
注射部位反応	4 (0.3%)	3 (0.2%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
注射部位腫脹	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	1 (0.7%)	0
HLT: 浮腫ＮＥＣ	37 (2.7%)	37 (2.7%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
全身性浮腫	1 (<0.1%)	0	0	0
浮腫	1 (<0.1%)	0	0	0
末梢性浮腫	36 (2.6%)	37 (2.7%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)

Study included: T2DM study pool = EFC12512, EFC12347, EFC11628 and EFC11629; T2DM Japanese patient pool = EFC12512 and Japanese subpopulation of EFC12347
TEAE = Treatment-emergent adverse event, SOC = System organ class, HLT = High level term, PT = Preferred term (MedDRA 16.0)
n (%) = Number and percentage of patients with at least one TEAE, Common TEAEs = HLTs ≥ 2% in any treatment group of T2DM study pool
NOTE: Table sorted by SOC internationally agreed order and alphabetic order of HLT and PT.
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_j_sochltpt_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_j_sochltpt_s_t_t2_i.rtf (18APR2014 - 4:15)

5.3.2　死亡、重篤な TEAE 及び治験薬の中止に至った TEAE

死亡：

日本人 1 型併合及び日本人 2 型併合において、主要投与期間（6 ヵ月）に死亡は報告されなかった。

1 型試験併合及び 2 型試験併合において、主要投与期間（6 ヵ月、ただし第Ⅱ相 PDY12777 試験は 16 週）に 1 型試験併合の HOE901-U300 群 1 名（0.2%）、2 型試験併合の HOE901-U300 群 5 名（0.4%）及びランタス群 3 名（0.2%）で死亡が報告された。

1 型試験併合で報告された死亡に至った TEAE は、HOE901-U300 群 1 名の冠動脈疾患（患者番号 012456840426008）であった。2 型試験併合では、HOE901-U300 群で心筋梗塞（患者番号 011629276003007）、心突然死（患者番号 011629276008001）、及び冠動脈硬化症（患者番号 012347840257005）であり、ランタス群で、うつ病及び各種物質毒性（患者番号 011628348003006）、コントロール不良の糖尿病、糖尿病性腎症、慢性腎不全及び慢性心不全（患者番号 011628428003009）、及び慢性腎盂腎炎（患者番号 011629643009018）であった。これらすべての事象は、治験薬との関連はないと判断された。また、2 型試験併合の HOE901-U300 群 2 名で治験薬投与中止後に致死的転帰を伴った有害事象〔敗血症性血栓症及び塞栓症（患者番号 011628528004001）、肺塞栓症（患者番号 011628840041001）〕が報告されたが、治験薬との関連はないと判断された。

更に、2 型試験併合において、遠隔転移を伴う気管支癌の TEAE により主要投与期間（6 ヵ月）後に 1 名（患者番号 528008004）が死亡した。

EFC12449 試験及び EFC12512 試験の全投与期間（12 ヵ月）：

EFC12449 試験の全投与期間（12 ヵ月）に、ランタス群 1 名（0.8%）が、肝転移による TEAE で死亡した。本事象は治験薬及び治験薬以外の治療薬と因果関係は否定できないと治験責任医師により判定された。

EFC12512 試験の全投与期間（12 ヵ月）に死亡の報告はなかった。

第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験、EFC11628 試験及び EFC11629 試験のサブスタディ期間（3 ヵ月）に死亡の報告はなかった（[Module 2.7.4 内 3.3 項]）。

重篤な TEAE：

日本人 1 型併合及び日本人 2 型併合において、重篤な TEAE の発現率は低く、両投与群で同程度であった〔日本人 1 型併合：HOE901-U300 群 2.1%（3/146 名）及びランタス群：2.1%（3/143）名、日本人 2 型併合：4.1%（6/145 名）及び 4.8%（7/145 名）〕。いずれかの投与群で 2 名以上に報告された重篤な TEAE は、日本人 1 型併合の HOE901-U300 群で報告された低血糖性意識消失（2 名）のみであり、TEAE（PT）に明らかな傾向は認められなかった。

1 型試験併合及び 2 型試験併合において、重篤な TEAE の発現率は、両投与群で同程度であった〔1 型試験併合：HOE901-U300 群 4.9%（21/426 名）及びランタス群：5.9%（25/425 名）、2 型試験併合：5.1%（70/1362 名）及び 4.8%（66/1366 名）〕。1 型試験併合で認められた主な重篤な TEAE は、低血糖症であり HOE901-U300 群 2.1%（9/426 名）及びランタス群 2.8%（12/425）名であったが、2 型試験併合ではいずれの投与群も 2 名と少なかった。2 型試験併合で認められた主な重篤な TEAE は、冠動脈疾患（3 名及び 1 名）及び狭心症（1 名及び 3 名）であった。2 型試験併合において、心臓障害（SOC）で重篤な TEAE が多く認められたが〔両投与群各 16 名（1.2%）〕、これらを発現したすべての患者は、治験組み入れ以前より重篤な心疾患が起こりうる病態であったため、いずれも治験薬との関連はないと判断された（[Module 2.7.4 内 3.4 項]）。

第 I 相試験で、重篤な TEAE は報告されなかった。

EFC12449 試験及び EFC12512 試験の全投与期間（12 ヵ月）：

EFC12449 試験の全投与期間（12 ヵ月）に HOE901-U300 群の 5.7%（7/122 名）及びランタス群の 7.4%（9/121 名）に 1 件以上の重篤な TEAE が認められた。比較的よく見られた重篤な TEAE（SOC）は神経系障害〔HOE901-U300 群 4.1%（5/122 名）及びランタス群 2.5%（3/121 名）〕で、主に神経学的障害（HLGT）によるものであった〔4.1%（5/122 名）及び 0.8%（1/121 名）〕。低血糖性意識消失の重篤な TEAE が、HOE901-U300 群 5 名（4.1%）及びランタス群 1 名（0.8%）で認められ、これらすべての事象について、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

EFC12512 試験の全投与期間（12 ヵ月）に HOE901-U300 群の 10.0%（12/120 名）及びランタス群の 6.7%（8/120 名）に 1 件以上の重篤な TEAE が認められた。比較的よく見られた重篤な TEAE（SOC）は、傷害、中毒、および処置合併症〔HOE901-U300 群 4.2%（5/120 名）及びランタス群 1.7%（2/120 名）〕並びに胃腸障害〔4.2%（5/120 名）及び 0.8%（1/120 名）〕であった。低血糖性意識消失の重篤な TEAE が、HOE901-U300 群の 1 名（0.8%）で報告され、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。意識消失の重篤な TEAE が、ランタス群の 1 名（0.8%）で発現したが、治験薬との因果関係は否定された。

TEAE による中止：

日本人 1 型併合及び日本人 2 型併合において、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は両投与群で低く、日本人 1 型併合では HOE901-U300 群でのみ 1 名（0.7%）に、日本人 2 型併合では HOE901-U300 群 3 名（2.1%）及びランタス群 1 名（0.7%）で報告された。

1 型試験併合及び 2 型試験併合において、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は低く、両投与群で同程度であった〔1 型試験併合：HOE901-U300 群 1.2%（5/426 名）及びランタス群 0.7%（3/425 名）、2 型試験併合： 1.5%（20/1362 名）及び 1.2%（17/1366 名）〕。いずれかの投与群で 2 名以上に

報告された重篤な TEAE は、2 型試験併合の HOE901 U300 群で報告された体重増加（2 名）のみであり、TEAE（PT）に明らかな傾向は認められなかった（[Module 2.7.4 内 3.5 項]）。

EFC12449 試験及び EFC12512 試験の全投与期間（12 ヵ月）：

EFC12449 試験の全投与期間（12 ヵ月）に、HOE901-U300 群の 1.6%（2/122 名）及びランタス群の 0.8%（1/121 名）が治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した。両投与群で、2 名以上で報告された事象はなく、明らかな傾向は見られなかった。

EFC12512 試験の全投与期間（12 ヵ月）に、HOE901-U300 群の 3.3%（4/120 名）及びランタス群の 1.7%（2/120 名）が治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した。両投与群で、2 名以上で報告された事象はなく、明らかな傾向は見られなかった。

5.3.3 特に重要な有害事象

5.3.3.1 注射部位反応

全体として、注射部位反応に対する安全性上の懸念事項は認められなかった。

日本人 1 型併合及び日本人 2 型併合において、注射部位反応の TEAE は、日本人 1 型併合では両投与群で報告されなかったが、日本人 2 型併合では両投与群で発現率が低く同程度であった〔日本人 2 型併合：HOE901-U300 群 2.1%（3/145 名）及びランタス群 1.4%（2/145 名）〕。いずれの事象も各 1 名での報告であり、重症度はすべて軽症で、重篤又は中止に至った TEAE は報告されなかった。

1 型試験併合及び 2 型試験併合において、注射部位反応の TEAE の発現率は低く、両投与群で同程度であった〔1 型試験併合：HOE901-U300 群 1.9%（8/426 名）及びランタス群 1.2%（5/425 名）、2 型試験併合：2.3%（32/1362 名）及び 2.9%（40/1366 名）〕。主な事象は、注射部位内出血〔1 型試験併合：5 名（1.2%）及び 2 名（0.5%）、2 型試験併合：9 名（0.7%）及び 12 名（0.9%）〕及び注射部位疼痛〔1 型試験併合：3 名（0.7%）及び 1 名（0.2%）、2 型試験併合：10 名（0.7%）及び 13 名（1.0%）〕であった。ほとんどの事象は、軽度又は中等度であり、重篤と判定された TEAE はなかった。ほとんどの患者は試験期間中に回復又は改善した。2 型試験併合のランタス群 1 名で注射部位発疹により治験薬の投与を中止した（[Module 2.7.4 内 3.6.1 項]）。

EFC12449 試験及び EFC12512 試験の全投与期間（12 ヵ月）：

EFC12449 試験の全投与期間（12 ヵ月）に、注射部位反応の TEAE は認められなかった。

EFC12512 試験の全投与期間（12 ヵ月）で HOE901-U300 群の 1.7%（2/120 名）及びランタス群の 0.8%（1/120 名）に注射部位反応が認められた。これらの事象のすべて軽度であり、重篤又は治験薬投与中止に至った事象は認められなかった。HOE901-U300 群の 2 名で認められた注射部位反応は、治験薬との因果関係が否定できないと判断された（注射部位出血 1 名及び注射部位腫脹 1 名）。ランタス群 1 名の注射部位反応も治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

5.3.3.2　過敏反応

過敏反応に関する安全性上の懸念は認められなかった。

日本人 1 型併合及び日本人 2 型併合において、過敏反応の TEAE の発現率は両投与群で同程度であった〔日本人 1 型併合：HOE901-U300 群 7.5%（11/146 名）及びランタス群 10.5%（15/143 名）、日本人 2 型併合： 7.6%（11/145 名）及び 9.0%（13/145 名）〕。主な事象は、接触性皮膚炎〔日本人 1 型併合：2 名（1.4%）及び 3 名（2.1%）、日本人 2 型併合：2 名（1.4%）及び 1 名（0.7%）〕であった。すべての事象が軽症又は中等症であり、重篤又は投与中止に至った TEAE は認められなかった。

1 型試験併合及び 2 型試験併合において、過敏反応の TEAE の発現率は両投与群で同程度であった〔1 型試験併合： 6.6%（28/426 名）及び 6.6%（28/425 名）、2 型試験併合： 5.4%（73/1362 名）及び 4.8%（65/1366 名）〕。主な事象は、発疹〔1 型試験併合：3 名（0.7%）及び 2 名（0.5%）、2 型試験併合：10 名（0.7%）及び 7 名（0.5%）〕であった。ほとんどの事象が、軽症又は中等症であり、試験期間中に回復又は改善した（[Module 2.7.4 内 3.6.2 項]）。

EFC12449 試験及び EFC12512 試験の全投与期間（12 ヵ月）：

EFC12449 試験の全投与期間（12 ヵ月）に、過敏反応が HOE901-U300 群の 13.1%（16/122 名）及びランタス群の 16.5%（20/121 名）に認められた。これらの事象の重症度は軽度から中等度であり、重篤又は治験薬投与の中止に至ったものは認められず、治験薬との因果関係は否定された。

EFC12512 試験の全投与期間（12 ヵ月）に、過敏反応が HOE901-U300 群の 13.3%（16/120 名）及びランタス群の 11.7%（14/120 名）に認められた。これらの事象の重症度は軽度から中等度であり、重篤な事象は認められなかった。HOE901-U300 群の 1 名で中等度の全身性そう痒症により治験薬の投与を中止した。この事象は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

5.3.3.3　悪性腫瘍

日本人 1 型併合及び日本人 2 型併合のいずれの投与群においても悪性腫瘍の報告はなかった。

1 型試験併合及び 2 型試験併合において、悪性腫瘍が 16 名〔1 型試験併合：ランタス群 1 名（0.2%）、2 型試験併合：HOE901-U300 群 6 名（0.4%）及びランタス群 9 名（0.7%）〕で報告されたが、いずれも治験責任医師により、治験薬との関連はないと判断され、悪性腫瘍の TEAE に対する安全性上の懸念事項は認められなかった（[Module 2.7.4 内 3.6.3 項]）。

EFC12449 試験及び EFC12512 試験の全投与期間（12 ヵ月）で、HOE901-U300 群において悪性腫瘍の報告はなかった。

EFC12449 試験の全投与期間（12 ヵ月）に、ランタス群の 3 名（2.5%）で、悪性腫瘍の TEAE が発現した。肝転移を発現した 1 名（患者番号 012449392109022）は、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

EFC12512 試験の全投与期間（12 ヵ月）に、ランタス群の 1 名（0.8%）で悪性腫瘍の TEAE が発現した。この事象は、治験薬と関連はないと判断された。

5.3.3.4　主要心血管イベント（MACE）

全体として、主要心血管イベント（MACE）に関連した TEAE に対する安全性上の懸念事項は認められなかった。

日本人 1 型併合及び日本人 2 型併合において、心臓障害（SOC）の TEAE の発現率は低く、両投与群で同程度であった〔日本人 1 型併合：HOE901-U300 群 0.7%（1/146 名）のみ、日本人 2 型併合：HOE901-U300 群 1.4%（2/145 名）及びランタス群 2.1%（3/145 名）〕。

1 型試験併合及び 2 型試験併合においても、心臓障害（SOC）の TEAE の発現率は低く、両投与群で同程度であった〔1 型試験併合 : HOE901-U300 群 0.9%（4/426 名）及びランタス群 0.9%（4/425 名）、2 型試験併合：それぞれ 2.4%（33/1362 名）及び 3.2%（44/1366 名）〕。

HOE901-U300 の有効成分であるインスリン グラルギンの心血管イベントに関する安全性は、ランタスを用いたレビュー等により確認されているが（[Module 2.7.4.1.1.2.1]）、本申請のための臨床試験は心血管イベントの発現リスクを特別に評価するデザインではないことから、報告された有害事象に基づき MedDRA 検索を用いて、心血管系関連死亡、非致死性心筋梗塞又は非致死性脳卒中を MACE として特定した。

MedDRA 検索により MACE と特定された TEAE は、日本人 1 型併合では報告されなかった（表 33）。日本人 2 型併合では、ランタス群 1.4%（2/145 名）に認められた（表 34）。

1 型試験併合及び 2 型試験併合においても、両投与群で発現率は少なかった〔1 型試験併合 HOE901-U300 群：0.2%（1/426 名）及びランタス群：0.5%（2/425 名）、2 型試験併合：それぞれ 0.7%（9/1362 名）及び 1.1%（15/1366 名）、表 33、表 34〕。

表 33 - MACE（心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中）の TEAE- 安全性解析対象集団（1 型糖尿病対象　第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験）

	T1DM study pool		T1DM Japanese patient pool	
Preferred Term n(%)	HOE901-U300 (N=426)	Lantus (N=425)	HOE901-U300 (N=146)	Lantus (N=143)
Any cardiovascular death, non-fatal MI, non-fatal stroke	1 (0.2%)	2 (0.5%)	0	0
Any cardiovascular death	1 (0.2%)	0	0	0
Any non-fatal stroke	0	2 (0.5%)	0	0

Study included: T1DM study pool = EFC12449, EFC12456 and PDY12777; T1DM Japanese patient pool = EFC12449 and Japanese subpopulation of EFC12456
MI = Myocardial infarction, TEAE = Treatment-emergent adverse event, PT = Preferred term (MedDRA 16.0)
n (%) = Number and percentage of patients with at least one cardiovascular TEAE, based on SMQ and PT search
NOTE: Table sorted by decreasing frequency of PT based on results in the HOE901-U300 treatment group of T1DM study pool.
Extract from PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_j_pt_cardvas_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_j_pt_cardvas_s_t_t1_i.rtf (18APR2014 - 3:52)

表 34 - MACE（心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中）の TEAE- 安全性解析対象集団（2 型糖尿病対象　第Ⅲ相試験）

	T2DM study pool		T2DM Japanese patient pool	
Preferred Term n(%)	HOE901-U300 (N=1362)	Lantus (N=1366)	HOE901-U300 (N=145)	Lantus (N=145)
Any cardiovascular death, non-fatal MI, non-fatal stroke	9 (0.7%)	15 (1.1%)	0	2 (1.4%)
Any cardiovascular death	3 (0.2%)	1 (<0.1%)	0	0
Any non-fatal MI	4 (0.3%)	4 (0.3%)	0	0
Any non-fatal stroke	2 (0.1%)	11 (0.8%)	0	2 (1.4%)

Study included: T2DM study pool = EFC12512, EFC12347, EFC11628 and EFC11629; T2DM Japanese patient pool = EFC12512 and Japanese subpopulation of EFC12347
MI = Myocardial infarction, TEAE = Treatment-emergent adverse event, PT = Preferred term (MedDRA 16.0)
n (%) = Number and percentage of patients with at least one cardiovascular TEAE, based on SMQ and PT search
NOTE: Table sorted by decreasing frequency of PT based on results in the HOE901-U300 treatment group of T2DM study pool.
Extract from PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_j_pt_cardvas_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_j_pt_cardvas_s_t_t2_i.rtf (18APR2014 - 3:52)

しかしながら、MedDRA 検索により抽出された MACE は、検索用語の範囲が広いことを考慮し、各症例について詳細な医学的評価を行った。

医学的評価により判定された MACE の発現率は低く、両投与群で同程度であった〔1 型試験併合 HOE901-U300 群：心血管系関連死亡 1 名、2 型試験併合 HOE901U300 群：心血管系関連死亡 3 名、非

致死性心筋梗塞 3 名、2 型試験併合ランタス群：心血管系関連死亡 1 名、非致死性心筋梗塞 3 名、非致死性脳卒中 6 名（日本人 2 名含む）〕。

MACE を含む重篤な心疾患の TEAE を発現した患者はすべて、心疾患の既往歴を有しており、治験薬との関連は否定された（[Module 2.7.4 内 3.6.4 項]）。

EFC12449 試験及び EFC12512 試験の全投与期間（12 ヵ月）：

EFC12449 試験の全投与期間（12 ヵ月）に、ランタス群の 1 名（0.8%）で脳梗塞を発現し、医学的評価により、この事象は MACE と判定された。

EFC12512 試験の全投与期間（12 ヵ月）に、HOE901-U300 群の 1 名（0.8%）及びランタス群の 2 名（1.7%）で MACE（MedDRA 検索による）を発現した。そのうち、ランタス群の 2 名で認められた脳梗塞は医学的評価により MACE と判定された。

5.3.3.5 肝機能疾患

日本人 1 型併合、日本人 2 型併合、1 型試験併合、及び 2 型試験併合の主要投与期間（6 ヵ月）、並びに EFC12449 試験及び EFC12512 試験の全投与期間（12 ヵ月）において、肝機能に関連した TEAE に対する安全性上の懸念事項は認められなかった（[Module 2.7.4 内 3.6.5 項]）。

5.4 免疫原性の評価

ベースラインで既に抗インスリン抗体陽性であった患者の割合は、EFC12449 試験ではランタス群に比べて HOE901-U300 群で高かったが、それ以外の試験では両投与群で同程度であった。主要投与期間を通して、抗インスリン抗体陽性患者の割合は 1 型及び 2 型糖尿病患者対象の各試験において、両投与群でやや増加する傾向が見られた。抗インスリン抗体陽性患者において、ヒトインスリンとの交差反応が認められた患者の割合は、いずれの試験においてもおおむね両投与群で同程度であった。抗体価の経時的な変化も投与群間で大きな差は認められなかった。

報告された TEAE 及びその発現率は、抗インスリン抗体陽性患者及び陰性患者、抗体価の高い患者及び低い患者において、いずれの試験も両投与群で明らかな差は認められなかった。

低血糖症、注射部位反応及び過敏反応は、いずれの試験においても抗インスリン抗体陽性患者及び陰性患者で同程度に報告された。

EFC12449 試験及び EFC12512 試験の全投与期間（12 か月）の抗インスリン抗体の結果について HOE901-U300 群とランタス群との間で差は認められず、安全性評価項目に対する抗インスリン抗体の影響についても違いは認められなかった。

以上より、HOE901-U300 群及びランタス群で抗インスリン抗体反応及び抗インスリン抗体の有無により安全性に差は見られなかった（[Module 2.7.4 内 5.4.2 項]）。

5.5　その他の安全性

5.5.1　臨床検査値

全体として、臨床検査値で特に安全性上懸念される事項は認められなった（[Module 2.7.4 内 4 項]）。

5.5.2　バイタルサイン及び体重

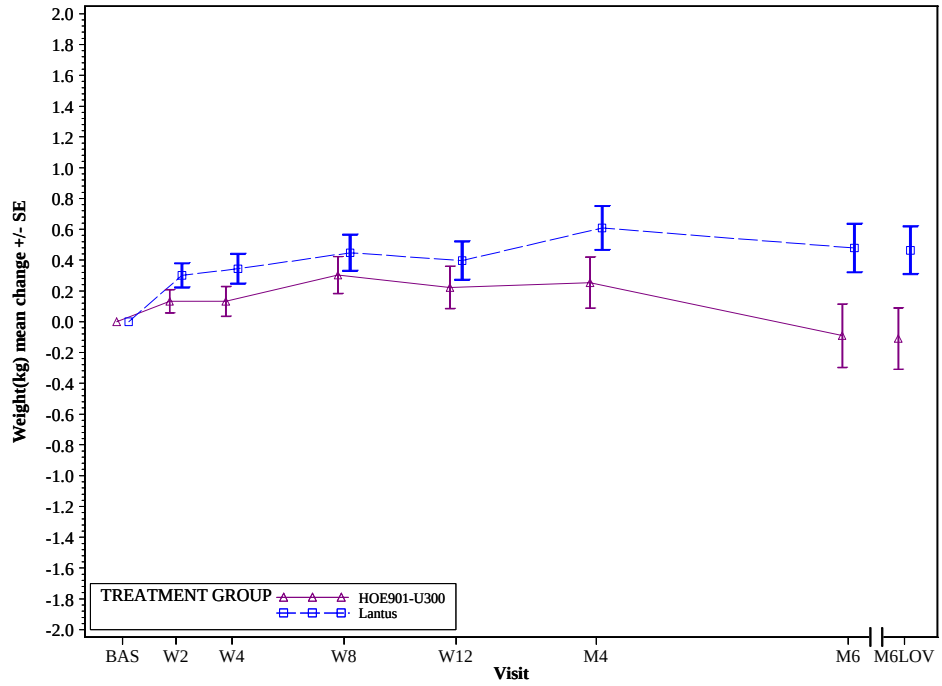
バイタルサイン：

日本人 1 型併合、日本人 2 型併合、1 型試験併合、及び 2 型試験併合の主要投与期間（6 ヵ月）、並びに EFC12449 試験及び EFC12512 試験の全投与期間（12 ヵ月）において、いずれの投与群でもバイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、心拍数）に臨床的に問題となる変動は認められなかった（[Module 2.7.4 内 5.1 項]）。

体重：

日本人 1 型糖尿病患者を対象にした EFC12449 試験で、ベースラインからエンドポイント（投与後 6 ヵ月時）までの体重の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、HOE901-U300 群では−0.11 ± 2.21 kg と減少していたのに対し、ランタス群では 0.46 ± 1.73 kg とやや増加した。ベースラインからエンドポイント（投与後 6 ヵ月時）までの体重の変化量の調整平均は、HOE901-U300 群−0.13 kg 及びランタス群 0.42 kg であり、体重の変化量の群間差（HOE901-U300 群 − ランタス群）は、−0.55 kg（95%CI : −1.055; −0.040 kg）であり、両投与群間で有意な差が認められた（図 11）。

図 11 - 主要投与期間（6 ヵ月）における体重（kg）の経時的変化量（平均値 ± 標準偏差） - 安全性解析対象集団）（EFC12449 試験）



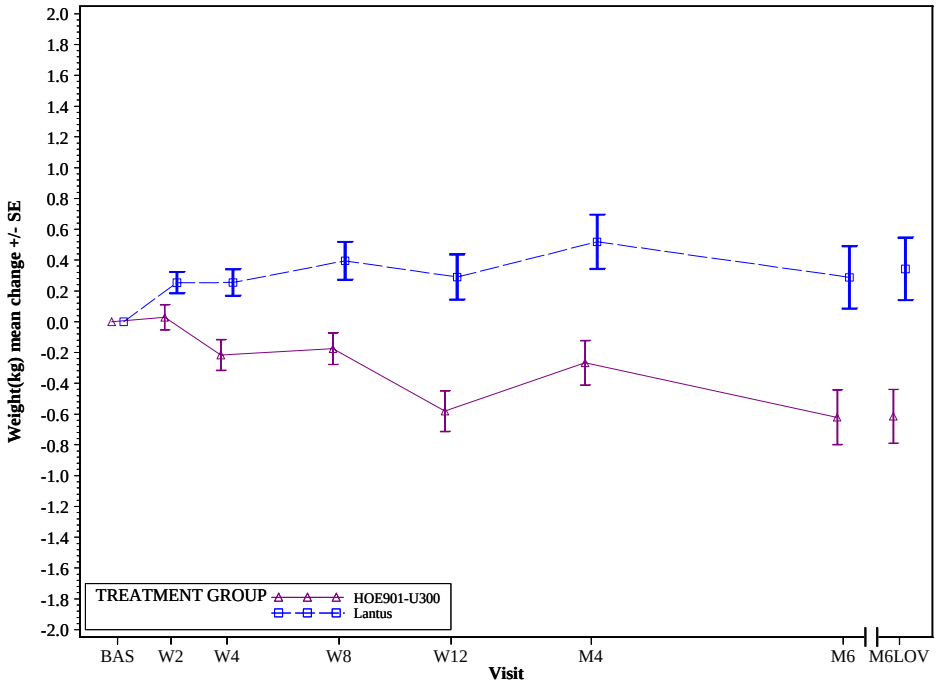
# subjects								
HOE901-U300	122	122	121	120	119	117	117	121
Lantus	121	119	118	116	116	116	116	119

BAS = Baseline, M6LOV = (Last main 6-month on-treatment value): value is defined as the value collected at or just prior
to the investigational product intake during the main 6-month on-treatment period.
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/osa_vs_weight_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/osa_vs_weight_12449_s_g_x.rtf (17APR2014 - 4:41)

日本人を含む国際共同治験の EFC12456 試験で、ベースラインからエンドポイント（投与後 6 ヵ月時）までの体重の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、HOE901-U300 群では 0.46 ± 3.15 kg、ランタス群で 1.02 ± 3.08 kg であった。

日本人 2 型糖尿病患者を対象にした EFC12512 試験で、ベースラインからエンドポイント（投与後 6 ヵ月時）までの体重の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、HOE901-U300 群では−0.61 ± 1.93 kg と減少したのに対し、ランタス群では 0.34 ± 2.26 kg とやや増加した。ベースラインからエンドポイント（投与後 6 ヵ月時）までの体重の変化量の調整平均は、HOE901-U300 群−0.62 kg 及びランタス群 0.37 kg であり、体重の変化量の群間差（HOE901-U300 群 − ランタス群）は−1.00 kg（95%CI：−1.528; −0.467 kg）であり、両投与群間で有意な差が認められた（図 12 ）。

図 12 - 主要投与期間（6 ヵ月）における体重（kg）の経時的変化量（平均値 ± 標準偏差） - 安全性解析対象集団（EFC12512 試験）



# subjects								
HOE901-U300	120	119	120	118	118	117	117	120
Lantus	120	120	120	119	119	119	118	120

BAS = Baseline, M6LOV = (Last main 6-month on-treatment value): value is defined as the value collected at or just prior
to the investigational product intake during the main 6-month on-treatment period.
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/osa_vs_weight_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/osa_vs_weight_12512_s_g_x.rtf (17APR2014 - 4:42)

日本人を含む国際共同治験の EFC12347 試験、並びに外国人 2 型糖尿病患者を対象とした EFC11628 試験及び EFC11629 試験の併合データでは、ベースラインからエンドポイント（投与後 6 ヵ月時）までの体重の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、HOE901-U300 群で 0.52 ± 3.51 kg、ランタス群で 0.79 ± 3.23 kg であった（[Module 2.7.4 内 5.2 項]）。

EFC12449 試験及び EFC12512 試験の全投与期間（12 ヵ月）：

EFC12449 試験の全投与期間（12 ヵ月）で、ベースラインから投与後の最終測定値までの体重の変化量（平均値± 標準偏差）は、HOE901-U300 群では 0.06 ± 2.28 kg であったのに対し、ランタス群では 0.41 ± 2.06 kg とやや増加した。

EFC12512 試験の全投与期間（12 ヵ月）で、ベースラインから投与後の最終測定値までの体重の変化量（平均値± 標準偏差）は、HOE901-U300 群では− 0.70 ± 2.46 kg で減少したのに対し、ランタス群では 0.50 ± 2.53 kg とやや増加した。

5.6 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.6.1 国際共同治験における日本人集団と全集団の一貫性の検討（EFC12456 試験及び EFC12347 試験）

EFC12456 試験及び EFC12347 試験の安全性解析対象集団における主要投与期間（6 ヵ月）の曝露期間の中央値は、日本人集団及び全集団のそれぞれの HOE901-U300 群及びランタス群で同一であった。日本人集団及び全集団で体重、BMI 及び糖尿病罹病期間に違いが認められたものの、その他のベースラインの特性は日本人集団及び全集団で大きな違いは見られなかった。

EFC12456 試験の低血糖症について、発現時刻を問わない低血糖及び夜間低血糖の結果から、日本人集団では発現率又は曝露人年当たりの発現件数が HOE901-U300 群でランタス群に比べてやや高く、日本人集団及び全集団で得られた結果にわずかな違いが認められた。しかしながら、日本人患者数が少ないことも考慮すると、日本人集団の HOE901-U300 群で得られた発現率又は発現件数は全集団の HOE901-U300 群で得られた結果と大きく異なるものではないと考えられた。

EFC12347 試験の低血糖症について、発現時刻を問わない低血糖及び夜間低血糖の発現率の結果から、日本人集団と全集団でわずかな違いが認められたものの、おおむね同様の傾向が認められた。

EFC12456 試験及び EFC12347 試験の主要投与期間（6 ヵ月）に見られた TEAE の発現率及びその事象に、日本人集団及び全集団で明らかな違いは認められなかった。

EFC12456 試験及び EFC12347 試験の抗インスリン抗体、抗インスリン抗体価、及びヒトインスリンとの交差反応性を示す患者の発現率についても、日本人集団と全集団で明らかな違いは認められなかった。

5.6.2 サブグループ解析（TEAE）

日本人 1 型併合、日本人 2 型併合、1 型試験併合及び 2 型試験併合において、サブグループ解析（年齢、性別、ベースラインでの BMI 分類、ベースラインでの eGFR 分類及びベースラインでの肝疾患有無）で比較的よく見られる TEAE の結果は、全集団の結果とおおむね同様であった。

5.6.3 薬物相互作用の影響

HOE901-U300 の薬物相互作用に関する特別な試験は実施しなかった。

インスリン グラルギンは標準的な蛋白溶解プロセスを受け小ペプチドとアミノ酸に分解されるペプチドであるため、他の薬剤から直接の影響は受けないと予測される。しかし、血糖値に影響しうる薬剤との併用は、これまで安定していた糖尿病患者の血糖コントロールに悪影響を及ぼす可能性がある（[Module 2.7.4 内 6.4 項]）。

5.6.4 過量投与

過量投与の TEAE（HLT）が 1 型試験併合で HOE901-U300 群 5 名（うち日本人 2 名）及びランタス群 3 名（うち日本人 3 名）、2 型試験併合で HOE901-U300 群 4 名（うち日本人 1 名）及びランタス群 5 名（うち日本人 0 名）に報告された（[Module 2.7.4 内 6.6 項]）。

5.7 市販後データ

HOE901-U300 は、いずれの国においても市販されていない。

インスリン グラルギン 100 単位/mL 製剤（ランタス）の有効性及び安全性は、臨床試験及び臨床研究において 1 型及び 2 型糖尿病患者で確認されている。ランタスのベネフィット及びリスクプロファイルは十分に把握されている。

国内市販後におけるランタスの安全性情報について、再審査期間（2003 年 10 月 16 日～2011 年 10 月 15 日）に報告されたランタスと因果関係が否定できない重篤な副作用の器官別大分類（SOC）別件数を表 35に示す。また、再審査期間終了後（2011 年 10 月 16 日～2014 年 1 月 24 日）に報告されたランタスと因果関係が否定できない重篤な副作用の器官別大分類（SOC）別件数を表 36 に示す（[Module 2.7.4 内 7 項]）。

表 35 - 市販後に報告されたランタスとの因果関係が否定できない重篤な副作用（再審査期間中：2003 年 10 月 16 日～2011 年 10 月 15 日）

副作用の種類（SOC）	報告件数
感染症および寄生虫症	2
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	14
血液およびリンパ系障害	1
免疫系障害	7
内分泌障害	2
代謝および栄養障害	376
精神障害	2
神経系障害	59
眼障害	10
耳および迷路障害	1
心臓障害	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4
胃腸障害	2
肝胆道系障害	36
皮膚および皮下組織障害	7
腎および尿路障害	2
妊娠、産褥および周産期の状態	6
先天性、家族性および遺伝性障害	1
一般・全身障害および投与部位の状態	14
臨床検査	60

MedDRA/J: Ver.14.0

表 36 - 市販後に報告されたランタスとの因果関係が否定できない重篤な副作用（再審査期間終了後：2011 年 10 月 16 日～2014 年 1 月 24 日）

副作用の種類（SOC）	報告件数
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	9
免疫系障害	2
代謝および栄養障害	132
神経系障害	44
眼障害	2
心臓障害	4
血管障害	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1
肝胆道系障害	6
皮膚および皮下組織障害	4
腎および尿路障害	2
妊娠、産褥および周産期の状態	2
一般・全身障害および投与部位の状態	8
臨床検査	37
傷害、中毒および処置合併症	2

MedDRA/J: Ver.16.1

5.8　安全性に関する考察と結論

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で HOE901-U300 を投与した 1786 名（内、日本人 291 名）及びランタスを投与した 1784 名（内、日本人 288 名）の安全性評価において、TEAE、 重篤な TEAE、その他の重要な TEAE（注射部位反応、過敏症、MACE、腫瘍及び肝機能疾患）は、日本人併合及び試験併合の両投与群で同程度であった。HOE901-U300 として投与されたインスリン グランギンは、ランタスと同様に抗インスリン抗体反応を誘発するが、安全性評価項目において抗インスリン抗体の影響は両投与群で同程度であった。臨床検査及びバイタルサインについても両投与群で同様であった。

国内試験の EFC12449 試験 及び EFC12512 試験において、ベースラインから主要投与期間（6 ヵ月）終了までの体重の変化量（平均値）は、HOE901-U300 群では減少したが、ランタス群では増加した。海外試験では、ベースラインから主要投与期間（6 ヵ月）終了までの体重の変化量（平均値）は、HOE901-U300 群の方がランタス群に比べて少ない又は同程度であった。

全体として HOE901-U300 の安全性及び忍容性はランタス群と同様であった。1 日 1 回の通常投与時間より、前後 3 時間のずれを許容した投与間隔の検討においても、同様の結果であった。

低血糖症については、HOE901-U300 群で、ランタス群に比べ低血糖の発症リスクを低下させた。 特に夜間低血糖において顕著であった。1 型及び 2 型糖尿病患者対象の 6 試験（インスリン未治療患者を含む）で 、夜間低血糖の発現リスク低下は 試験開始時より確認された。日中の低血糖に大きく影響する追加インスリンを併用しない 2 型糖尿病患者対象試験において、発現時刻を問わない低血糖の発現リスクは、HOE901-U300 群でランタス群に比べ低かった。この結果は、低血糖の発現率及び曝露人年当たりの発現件数において、低血糖症分類及び試験期間を通して一貫していた。朝投与及び夜投与の比較では、低血糖の発現率は同程度であった。

6　ベネフィットとリスクに関する結論

HOE901-U300は、現在市販されているインスリン グラルギン100単位/mL製剤（ランタス）と同一の成分を持ち、有効成分[redacted]を3倍に調整した製剤である。ランタスは、1日1回の投与でほぼ24時間にわたり安定した血糖降下作用を示し、基礎インスリンとして医療現場で広く用いられている。HOE901-U300とランタスで薬物動態及び薬力学プロファイルが異なることは、皮下に形成される沈殿物からの吸収速度が異なることに起因するが、ひとたび吸収されれば、代謝物を含むその後のインスリン グラルギンの体内動態は製剤によらず同じとなる。第Ⅰ相試験の結果から、HOE901-U300を投与した場合のインスリン濃度及び血糖降下作用のプロファイルは、同単位のランタスを投与した場合に比べて、平坦かつ持続的であることが示唆された。そのため、HOE901-U300は、従来の基礎インスリンに比べて低血糖の発現リスクが低く、24時間にわたり安定した血糖降下作用を示すことが期待されている。

HOE901-U300の使用が予想される広範囲の1型及び2型糖尿病患者（Basal-Bolus療法による1型及び2型糖尿病患者、並びにインスリン以外の血糖降下薬と基礎インスリンとの併用による2型糖尿病患者）を対象とした臨床試験の結果に基づくHOE901-U300のベネフィットを以下に記述する。

- 良好な血糖コントロールが得られる。
  - 1型及び2型糖尿病患者を対象としたすべての第Ⅲ相試験において、ベースラインから投与後6ヵ月（26週）時までのHbA1cの変化量でランタス群に対するHOE901-U300群の非劣性が示された。
- 低血糖の発現リスクが低い。
  - 日本人1型糖尿病患者を対象としたEFC12449試験及び日本人2型糖尿病患者を対象としたEFC12512試験では、概して、HOE901-U300群の方がランタス群よりも低血糖症の発現率は低く、曝露人年当たりの発現件数も少なかった。この傾向は、夜間低血糖でより顕著に認められ、特に「重症又は血糖値70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の夜間低血糖」の発現率及び曝露人年当たりの発現件数で顕著なリスク低下が認められた。
  - 2型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験のいずれも、低血糖症の発現率は、HOE901-U300群の方がランタス群よりもおおむね低かった。この傾向は、夜間低血糖でより顕著に認められた。
  - インスリン以外の血糖降下薬と基礎インスリンとの併用による2型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験（EFC12512試験、EFC12347試験、EFC11629試験）では、低血糖症の曝露人年当たりの発現件数はHOE901-U300群の方がランタス群よりも少なかった。
  - 日本人1型糖尿病患者を対象としたEFC12449試験及び日本人2型糖尿病患者を対象としたEFC12512試験では、他の基礎インスリンからHOE901-U300への切替え後8週間におけ

る発現時刻を問わない低血糖のリスクは低かった。その他の第Ⅲ相試験でも、他の基礎インスリンから HOE901-U300 への切替え後 8 週間及びインスリン未治療の患者の HOE901-U300 の治験薬投与後 8 週間における夜間低血糖のリスクは低かった。

- 投与時刻を柔軟に設定することができる。
  - HOE901-U300 は作用持続時間が長く、平坦なプロファイルを有することから、各日の投与タイミングを± 3 時間の幅を持って投与することが可能であることが海外臨床試験成績から示唆された。
- 体重変化（増加）が少ない。
  - 日本人患者を対象とした EFC12449 試験及び EFC12512 試験では、主要投与期間（6 ヵ月）における体重がランタス群ではやや増加したのに対し、HOE901-U300 群では減少し、有意な群間差が認められた。

また、HOE901-U300 は、ランタス及び他の基礎インスリン製剤（100 単位/mL）に比べ、少ない量で同じ単位のインスリン グラルギンを投与できるため、毎回の注射のアドヒアランスが改善されることが期待できる。

試験前に基礎インスリンを 1 日 1 回投与していた患者では同単位で HOE901-U300 に切り替え、試験前に NPH 又はインスリン デテミルを 1 日 2 回以上投与していた患者では 20%まで減量した上で HOE901-U300 の投与を開始し、投与後 6 ヵ月（26 週）時における 1 日の基礎インスリン投与量は、ランタス群よりも HOE901-U300 群の方が高かった。これは、薬物動態及び薬力学試験において定常状態における 24 時間の曝露量が HOE901-U300 群でわずかに低かったことに起因すると考えられる。ランタス群に比べて HOE901-U300 群で投与量が増加したことによる低血糖の発現リスクの上昇や体重への影響は認められなかった。

HOE901-U300 の忍容性は良好であり、注射部位反応を含む安全性プロファイルはランタスと同様であった。また、過敏反応及び抗インスリン抗体の結果から、免疫原性はランタスと同程度であると考えられる。

1 型及び 2 型糖尿病患者に対して、基礎インスリンとして HOE901-U300 を 1 日 1 回皮下投与することにより、良好な血糖コントロールが得られた。HOE901-U300 は、他のインスリンと同様に、患者ごとにインスリン投与量を調節する。従来の基礎インスリンに比べてより安定して基礎インスリン分泌を補充することから、低血糖の発現リスクが低く、個々の患者がインスリンを投与する上で確実に基礎インスリン分泌を補充することができる。また、HOE901-U300 は、24 ± 3 時間ごとに投与しても 24 時間ごとの投与と同程度の効果が認められ、投与時刻を柔軟に設定することができると考えられる。

以上の結果から、HOE901-U300 の投与によるベネフィットはリスクを上回ると考えられ、本剤はインスリン療法が適応となる糖尿病の新たな治療の選択肢として期待できる。

7　参考文献

1. 日本糖尿病学会編. 糖尿病疾患の考え方. In: 糖尿病治療ガイド 2012-2013. 東京: 文光堂; 2013. p. 8-15.
2. 加来浩平編. 糖尿病治療の基礎と実践. 東京: 医薬ジャーナル社; 2011. p. 37-50.
3. 日本糖尿病学会編. 治療. In: 糖尿病治療ガイド 2012-2013. 東京: 文光堂; 2013. p. 24-36.
4. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2012 ; 55(6) :1577-96.
5. 加来浩平編. 糖尿病治療の基礎と実践. 東京: 医薬ジャーナル社; 2011. p. 118-148.
6. 健康局がん対策・健康増進課. 平成 24 年国民健康・栄養調査結果の概要. 2012:1-31.
7. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Eng J Med. 1993; 329(14): 977-86.
8. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med. 2005:353(25):2643-53.
9. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998;352:837-53.
10. Frier BM. How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2008;24:87-92.
11. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. Diabetologia. 2002;45:937-48.
12. Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. Diabet Med. 2008;25:245-54.
13. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus (CPMP/EWP/1080/00 Rev.1). 2012 May 14.
14. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry. Diabetes mellitus: developing drugs and therapeutic biologics for treatment and prevention. Draft guidance. 2008 Feb.
15. American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes. Diabetes Care. 2005;28:1245-9.

16. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. Diabetes Care. 2013; 36:1384-95.
17. Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, Mokan M, Jenssen T, Kiss I, et al. Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. Am J Physiol.1991;260(1 Pt 1):E67-74.
18. Fanelli C, Pampanelli S, Epifano L, Rambotti AM, Ciofetta M, Modarelli F, et al. Relative roles of insulin and hypoglycaemia on induction of neuroendocrine responses to, symptoms of, and deterioration of cognitive function in hypoglycaemia in male and female humans. Diabetologia.1994;37(8):797-807.
19. Davis SN, Shavers C, Mosqueda-Garcia R, Costa F. Effects of differing antecedent hypoglycemia on subsequent counterregulation in normal humans. Diabetes.1997;46(8):1328-35.
20. Bolli GB, Fanelli CG. Physiology of glucose counterregulation to hypoglycemia. Endocrinol Metab Clin North Am.1999;28(3):467-93.
21. Lalli C, Ciofetta M, Del Sindaco P, Torlone E, Pampanelli S, Compagnucci P, et al. Long-term intensive treatment of type 1 diabetes with the short-acting insulin analog lispro in variable combination with NPH insulin at mealtime. Diabetes Care.1999;22(3):468-77.
22. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus (CPMP/EWP/1080/00 Rev.1). 2010 Jan 20.