サノフィ株式会社

ランタス XR 注ソロスター

CTD 第二部ー臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

Total number of pages: 20

(electronic 2.0)

目　　次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 1

表　目　次 4

略号と用語の定義 5

1　背景及び概観 6

1.1　背景 6

1.2　概観 6

2　個々の試験結果の要約 7

2.1　分析試験 7

2.1.1　生物薬剤学試験と関連する分析試験 7

2.1.2　生体試料中薬物濃度分析法 7

2.1.2.1　VAL030/01：ヒトインスリンラジオイムノアッセイキット（Linco HI-14K）を用いたヒト血清中遊離型インスリン グラルギン（ランタス）定量法のバリデーション 7

2.1.2.2　SPH0296：ヒトインスリンラジオイムノアッセイキット（Linco HI-14K）を用いたヒト血清中遊離型インスリン グラルギン（ランタス）定量法の追加バリデーション（長期安定性の評価） 8

2.1.2.3　DOH1006：LC-MS/MS によるヒト血漿中インスリン グラルギン、M1 及び M2 定量法のバリデーション 8

2.1.2.4　VAL028/01：ヒト C-ペプチドラジオイムノアッセイキット（adaltis）を用いたヒト血清中 C-ペプチド定量法のバリデーション 9

2.2　溶出試験 10

2.3　バイオアベイラビリティ／生物学的同等性試験 10

2.3.1　PKD10086 試験：HOE901-U300 とランタスの生物学的同等性 10

2.3.2　PKD13560 試験：2 種類の HOE901-U300 製剤（[redacted]製剤及び[redacted]カートリッジ製剤）の生物学的同等性 13

3　全試験を通しての結果の比較と解析 16

3.1　生物学的分析試験 16

3.2　バイオアベイラビリティ／生物学的同等性試験 16

参 考 文 献 **17**

4 付録 **18**

表　目　次

表 1 - 製剤間の薬物動態パラメータ（INS-C_{max}、INS-AUC_{0-24}）比と 90%信頼区間（PKD10086 試験）12

表 2 -定常状態における薬物動態パラメータ（INS-C_{max}、INS-T_{max}、INS-AUC_{0-24}）の記述統計量（PKD13560 試験）..... 14

表 3 -投与群間の薬物動態パラメータ（INS-C_{max}、INS-AUC_{0-24}）比と 90%信頼区間（PKD13560 試験）14

表 4 -定常状態における薬物動態パラメータ（$T_{50\%}$-INS-AUC_{0-24}）の記述統計量 （PKD13560 試験）..... 15

表 5 -臨床薬理試験に関連する生体試料中薬物濃度及び抗体分析法の要約..... 19

表 6 -生物薬剤学試験の要約 20

略号と用語の定義

AIA:	anti-insulin antibodies／抗インスリン抗体
BG:	blood glucose／血中グルコース
CI:	confidence interval／信頼区間
GIR:	glucose infusion rate／グルコース注入率
GIR-AUC_{0-24}:	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
INS-AUC_{0-24}:	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-C_{max}:	maximum insulin glargine concentration／最高血清中インスリン グラルギン濃度
INS-T_{max}:	time to INS-C_{max}／最高血清中インスリン グラルギン濃度到達時間
LC-MS/MS:	liquid chromatography tandem mass spectrometry／液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法
LLOQ:	lower limit of quantification／定量下限
PD:	Pharmacodynamic(s)／薬力学
PK:	Pharmacokinetic(s)／薬物動態
RIA:	radioimmunoassay／ラジオイムノアッセイ
SC:	subcutaneous／皮下
T1DM:	type 1 diabetes mellitus／1 型糖尿病
$T_{50\%}$-GIR-AUC_{0-24}:	time to 50% of GIR-AUC_{0-24}／24 時間グルコース利用量の 50%相当値到達時間
$T_{50\%}$-INS-AUC_{0-24}:	time to 50%of INS-AUC_{0-24}／24 時間血清中インスリン グラルギン曝露量の 50%相当値到達時間

1　背景及び概観

1.1　背景

本申請資料には、HOE901-U300 に関して実施した臨床試験において用いられた、インスリン グラルギン及びその代謝物、並びにC-ペプチドの分析に使用した生体試料中薬物濃度分析法の概要を示す。

さらに、生物学的同等性試験 2 試験（PKD10086 試験及び PKD13560 試験）の薬物動態（PK）成績の概要を示す。

1.2　概観

HOE901-U300 に関して実施した臨床薬理試験 6 試験（PKD10086 試験、PKD11627 試験、PKD12270 試験、PKD13560 試験、PDY12335 試験及び TDR11626 試験）では、定量下限（LLOQ）5.02 µU/mL のバリデートされたラジオイムノアッセイ法により血清中インスリン グラルギン（遊離型）濃度を測定した（2.1.2項）。

TDR11626 試験及び PKD12270 試験では、補足的データとして、LC-MS/MS を用い、未変化体（インスリン グラルギン）並びに 2 種類の代謝物である 21^{A}-Gly-insulin（M1）及び 21^{A}-Gly-des-30^{B}-Thr-insulin（M2）を定量した（2.1.2項）。健康被験者を対象とした PKD10086 試験では、バリデートされたラジオイムノアッセイ法（LLOQ：0.300 ng/mL）で C-ペプチドを測定した（2.1.2項）。

また、糖尿病患者を対象に実施した臨床試験では、バリデートされた放射免疫沈降法を用いて、抗インスリン抗体（AIA）を測定した。AIA 検出法の開発及びバリデーションに関する情報は、[Module 2.7.2 内 4.1.1 項]に示す。

2　個々の試験結果の要約

2.1　分析試験

2.1.1　生物薬剤学試験と関連する分析試験

注射剤に溶出試験は適用されないため、本項に該当する記述はない。

2.1.2　生体試料中薬物濃度分析法

HOE901-U300（300 単位/mL=10.91 mg/mL）の臨床試験に使用した生体試料中薬物濃度分析法について、以下で解説するとともに、要約を表 5 に示した。ヒト血清中でのインスリン グラルギンの安定性試験についても、本項で概説する。

2.1.2.1　VAL030/01：ヒトインスリンラジオイムノアッセイキット（Linco HI-14K）を用いたヒト血清中遊離型インスリン グラルギン（ランタス）定量法のバリデーション

Linco Research Inc.が供給するヒトインスリンラジオイムノアッセイ（RIA）キット（HI-14K）を用いて、ヒト血清中の遊離型インスリン グラルギン定量法のバリデーションを行った。このキットでは、免疫反応性インスリンを選択的に測定することができる。この分析法は、標準試料及び被験試料中でトレーサーとして添加した ^{125}I-ヒトインスリンとインスリン グラルギンが、モルモット抗ヒトインスリン抗体の結合部位に対して競合的に結合することに基づいている。この分析法では、インスリン グラルギンで検量線を作成した。なお、ヒトインスリンに対して完全な交差反応性が認められた。試験の結果、キット試薬を用いて再現性の良好な高感度分析法が確立され、これを利用してヒト血清中の遊離型インスリン グラルギンを定量可能であることが示された。

ポリエチレングリコール（25%）で前処理した試料（200 µL）に、標識トレーサー抗原（100 µL）及びモルモット抗ヒトインスリン血清（100 µL）を添加してインキュベートした後（22～25°C で 20～24 時間）、沈殿法により、抗体結合型トレーサーと遊離型トレーサーを分離した。デカンテーションにより遊離型画分を除去した後、残存する放射能を測定することにより、抗体結合型画分の放射能量（B）を測定した。次に、各試料について、最大結合量に対する割合（% B/B_0）を算出した。ここで、B_0 は（非競合時の）最大結合量を意味する。

前処理したヒト血清 200 µL を使用し、重みなしの 4 パラメータロジスティック回帰モデルを用いて検量線を作成し、5.02～150 µU/mL の定量範囲で許容可能な真度及び精度が得られた。良好な曲線当てはめとなるように、アンカーポイントとして 2.50 及び 300 µU/mL の濃度の検量線用標準試料を使用したが、検量線の評価には含めなかった。この RIA 法は被験試料の定量に適切な濃度範囲をカバーする分析法であると結論される。RIA 法のバリデーションで得られた分析性能の情報の要約を表 5 に示した。なお、詳細は、[添付資料番号 5.3.1.4-1 VAL030/01]に示した。

PKD10086 試験、PKD11627 試験、TDR11626 試験、PKD12270 試験、PKD13560 試験及び PDY12335 試験は、この定量法に基づいて測定した。

2.1.2.2 SPH0296：ヒトインスリンラジオイムノアッセイキット（Linco HI-14K）を用いたヒト血清中遊離型インスリン グラルギン（ランタス）定量法の追加バリデーション（長期安定性の評価）

この試験は、−20°C 及び−70°C で 2 年間保存したヒト血清中でのインスリン グラルギンの長期安定性評価を追加することにより、前項のバリデーション試験 VAL030/01 を補完したものである。被験者 2 名由来の正常血清に低濃度（13.5 µU/mL）及び高濃度（110 µU/mL）のインスリン グラルギン標準品を添加し、生体試料中での長期安定性を評価した。試料を−20°C 及び−70°C で 1 ヵ月間、3 ヵ月間、6 ヵ月間、1 年間及び 2 年間保存した後、用時調製した一連の検量線用標準試料を用いて分析した（上記の VAL030/01 の方法を参照）。得られた測定値を、これらの試料の T_0 濃度（保存期間開始時の濃度）と比較した。測定値と T_0 濃度の比較（$\%T_0$）から、−20°C 及び−70°C でヒト血清を最長 2 年間保存しても、遊離型インスリン グラルギンは安定であることが示された。詳細は、[添付資料番号 5.3.1.4-2 SPH0296]に示す。

2.1.2.3 DOH1006：LC-MS/MS によるヒト血漿中インスリン グラルギン、M1 及び M2 定量法のバリデーション

ヒト血漿中のインスリン グラルギン並びに活性代謝物である 21^{A}-Gly-insulin（M1）及び 21^{A}-Gly-des-30^{B}-Thr- insulin（M2）を定量する LC-MS/MS のバリデーションを行った。M1 は血液中に存在する主要活性成分である。この LC-MS/MS では、内部標準物質として、[U-^{15}N]-HOE901、[U-^{15}N]-M1 及び[U-^{15}N]- M2 を使用し、試料はイムノアフィニティー抽出を行った後、測定した。

インスリン グラルギン、M1 及び M2 の LLOQ は、それぞれ 0.2 ng/mL であった。

多重反応モニタリング（MRM）法を用いて、分析対象となる多価イオンを定量した。使用した MRM トランジション（モニターした質量）は、インスリン グラルギンの場合 *m/z* 867.0 → *m/z* 136.1、M1 の場合 *m/z* 959.7 → *m/z* 136.1、M2 の場合 *m/z* 942.9 → *m/z* 136.1、[U-^{15}N]- HOE901 の場合 *m/z* 877.4 → *m/z* 137.2、[U-^{15}N]- M1 の場合 *m/z* 970.0 → *m/z* 137.2、[U-^{15}N]--M2 の場合 *m/z* 953.0 → *m/z* 137.2 であった。

分析法の真度は、インスリン グラルギンで表示値の 81.0～124%、M1 で 83.0～124%、M2 で 89.0～124%の範囲であった。また、分析内精度（within-run precision）は、インスリン グラルギンで表示値の 4.11～8.95%、M1 で 3.35～11.1%、M2 で 3.63～7.23%の範囲であり、分析間精度（between-run precision）は、インスリン グラルギンで 1.17～6.73%、M1 で 2.03～6.41%、M2 で 0.717～4.26%の範囲であるとともに、総精度（total precision）は、インスリン グラルギンで 4.28～11.2%、M1 で 4.69～11.1%、M2 で 3.63～8.39%の範囲であった。この分析法の最大測定数（分析頑健性）は、バッチ当たり 198 検体であった。本分析法のバリデーション結果から、LLOQ における精度及び真度は 25%以内であり、ヒト血漿中のインスリン グラルギン、M1 及び M2 の定量範囲は 0.2～10 ng/mL であった。

様々な保存条件下でインスリン グラルギン（0.6 及び 8 ng/mL）の安定性を検討した。ヒト血漿中において、インスリン グラルギンは 0°C（氷浴中）で最低 4 時間、室温で最低 4 時間、約−20°C 及び約−80°C で最低 7 ヵ月間にわたり安定であるとともに、約−20°C 及び約−80°C で凍結／融解を少なくとも 3 回繰り返した後も安定であった。さらに、処理（抽出）後の試料を室温で最低 7 日間放置しても安定であった。また、血液中では、0°C（氷浴中）で 2 時間にわたりインスリン グラルギンは安定であり、溶媒中（stock solution: water/acetonitrile/formic acid）では、約−80°C で最低 8 ヵ月間にわたり安定であった。

M1（0.6 及び 8 ng/mL）の安定性は以下のとおりである。ヒト血漿中において、M1 は 0°C（氷浴中）で最低 4 時間、室温で最低 4 時間、約−20°C で 6 ヵ月間、約−80°C で最低 7 ヵ月間にわたり安定であるとともに、約−20°C 及び約−80°C で凍結／融解を少なくとも 3 回繰り返した後も安定であった。さらに、処理後の試料を室温で最低 7 日間放置しても安定であった。また、血液中では、0°C（氷浴中）で最低 4 時間にわたり M1 は安定であり、溶媒中では、約−80°C で最低 8 ヵ月間にわたり安定であった。

M2（0.6 及び 8 ng/mL）の安定性は以下のとおりである。ヒト血漿中において、M2 は 0°C（氷浴中）で最低 4 時間、室温で最低 4 時間、約−20°C で 6 ヵ月間、約−80°C で最低 7 ヵ月間にわたり安定であるとともに、約−20°C 及び約−80°C で凍結／融解を少なくとも 3 回繰り返した後も安定であった。さらに、処理後の試料を室温で最低 7 日間放置しても安定であった。また、血液中では、0°C（氷浴中）で最低 4 時間にわたり M2 は安定であり、溶媒中では、約−80°C で最低 8 ヵ月間にわたり安定であった。

血漿中での溶血の存在（溶血率 3%）並びにヒトインスリン、インスリングルリジン、インスリンリスプロ、インスリンアスパルト、インスリンデテミル、エキセナチド、リラグルチド及びリキセナチドの存在（0.5 µg/mL）は、血漿中のインスリン グラルギン、M1 及び M2 の定量に影響を及ぼさなかった。

希釈試験から、インスリン グラルギン、M1 及び M2 のいずれについても血漿中濃度として 800 ng/mL まで、検量線範囲内に収まるように希釈することにより、高い信頼性で定量できることが立証された。また、オートサンプラーによるインスリン グラルギン、M1 及び M2 のキャリーオーバーは確認されなかった。LC-MS/MS のバリデーションで得られた分析性能の情報を表 5 に要約した。詳細は、[添付資料番号 5.3.1.4-3 DOH1006]に示す。

TDR11626 試験及び PKD12270 試験で、この定量法に基づいて測定した。

2.1.2.4 VAL028/01：ヒト C-ペプチドラジオイムノアッセイキット（adaltis）を用いたヒト血清中 C-ペプチド定量法のバリデーション

Adaltis Italia S.p.A.が供給するヒト C-ペプチド RIA アッセイキットを用いて、ヒト血清中のヒト C-ペプチド定量法のバリデーションを行った。このキットでは、免疫反応性 C-ペプチドを選択的に測定することができる。本測定法は、標準試料及び被験試料中においてトレーサーとして添加した ^{125}I- C-

ペプチドと C-ペプチドが､限られた量のヒツジ抗 C-ペプチド抗体の結合部位に対して競合的に結合することに基づいている。C-ペプチドを標準品として使用した。

検量線用標準試料、QC 試料及び未知試料（100 µL）に、標識トレーサー抗原（100 µL）及びヒツジ抗 C-ペプチド血清（100 µL）を添加してインキュベートした後（22～25℃ で 20～24 時間）、沈殿法により、抗体結合型トレーサーと遊離型トレーサーを分離した。デカンテーションにより遊離型画分を除去した後、沈殿画分の放射能を測定することにより、抗体結合型画分の放射能量（B）を測定した。次に、各試料について、最大結合量に対する割合（% B/B_0）を計算した。ここで、B_0 は（非競合時の）最大結合量を意味する。

ヒト血清 100 µL を使用し､重みなしの 4 パラメータロジスティック回帰モデルを用いて検量線を作成し、0.300～8.00 ng/mL の定量範囲で許容基準を満たす精度が得られた。良好な曲線当てはめとなるように、アンカーポイントとして 0.150 及び 20.0 ng/mL の濃度の検量線用標準試料を使用したが、検量線の評価には含めなかった。

生体試料を用いた選択性試験において、LLOQ でばらつきが認められたことから、LLOQ では血清中の高分子化合物が本分析法に干渉することが示されたが、絶対的回収率（%RE）の結果は目標限度値内〔試料の 67%以上が 15%以下（LLOQ 及び ULOQ では 20%以下）〕であった。この RIA 法は被験試料の定量に適切な濃度範囲をカバーする分析法であると結論される。

RIA 法のバリデーションで得られた分析性能の情報の要約を表 5 に示した。詳細は、[添付資料番号 5.3.1.4-4 VAL028/01]に示す。

PKD10086 試験は、この定量法に基づいて測定した。

2.2　溶出試験

HOE901-U300 は注射剤であるため、本項には該当しない。

2.3　バイオアベイラビリティ／生物学的同等性試験

実施した生物学的同等性試験 2 試験における薬物動態成績の要約を表 6に示した。

2.3.1　PKD10086 試験：HOE901-U300 とランタスの生物学的同等性

目的：

正常血糖クランプ法を用いて、ランタス（市販製剤）と HOE901-U300 の生物学的同等性を薬物動態及び薬力学の両面から評価するとともに、HOE901-U300 の安全性及び忍容性を評価する。

方法：

健康被験者 24 名を対象とする、単施設、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試験。2 投与順（HOE901-U300 又はランタスの 0.4 単位/kg をそれぞれ 2 回ずつ合計 4 期にわたり単回皮下投与する）のいずれかに被験者をランダム化割付けした。各投与期（2 日

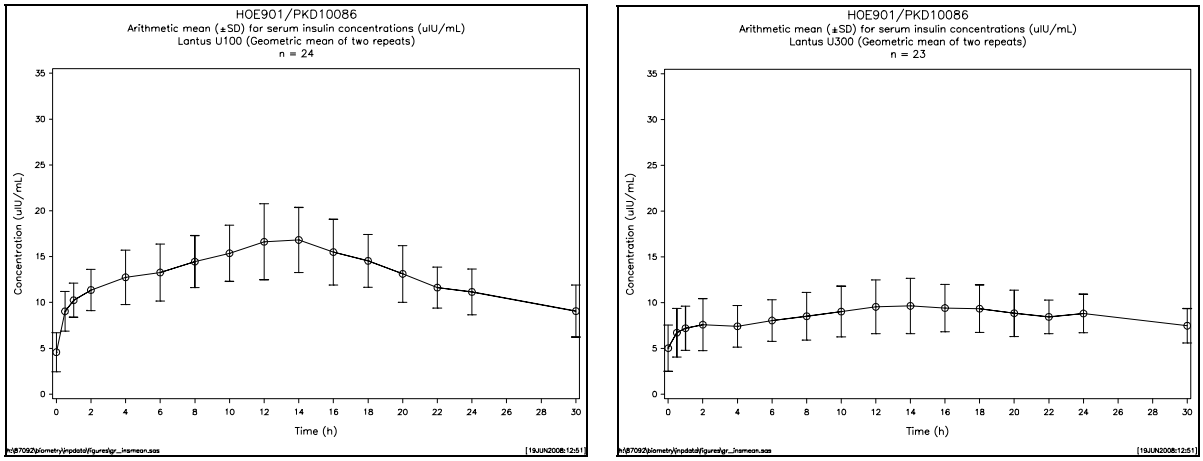
間／期）の間に 4～18 日間の休薬期間を設けた。投与前及び投与 30 時間後（クランプ終了時）まで、血清中インスリン グラルギン（遊離型）濃度を測定するための血液試料を採取した。

結果：

HOE901-U300（300 単位/mL）製剤を用いてインスリン グラルギン 0.4 単位/kg を単回皮下投与したとき、平坦な PK 推移を示し、最高血清中インスリン グラルギン濃度（C_{max}）の平均値は 12.2 µU/mL であり、ランタス（18.3 µU/mL）に比べて低値を示した（図 1）。最高血清中インスリン グラルギン濃度到達時間（T_{max}）の中央値は投与後 12 時間で同じであった。24 時間血清中インスリン グラルギン曝露量（INS-AUC_{0-24}）の平均値は、HOE901-U300 では 209 µU•h/mL であり、ランタス投与後に比べて 38.5%低値を示した（調整済み幾何平均値の投与群間の比 0.615、90% 信頼区間：0.574; 0.659）（表 1）。24 時間血清中インスリン グラルギン曝露量の 50%相当値到達時間（$T_{50\%}$-INS-AUC_{0-24}）の中央値は、HOE901-U300 で 12.60 時間、ランタスで 12.34 時間であった。平均血清中濃度に対する変動は、ランタスに比べて HOE901-U300 の方が小さかった。これに関連して、血糖降下作用の変動も HOE901-U300 の方が小さかった。PK パラメータの要約を表 6に示した。

図 1 - 単回投与後 30 時間の平均血清中インスリングラルギン濃度推移

（左図：ランタス、右図：HOE901-U300、PKD10086 試験）



Source = PKD13560, CSR No 5.3.1.2-1

表 1 - 製剤間の薬物動態パラメータ（INS-C_{max}、INS-AUC_{0-24}）比と 90%信頼区間（PKD10086 試験）

Parameter	Adjusted geometric means		Ratio HOE901-U300 / Lantus		
	Lantus	HOE901-U300	Point estimate	90% confidence limits	
				lower	upper
INS-C_{max} (µU.h/mL)	18.08	11.84	0.655	0.608	0.705
INS-AUC_{0-24} (µU.h/mL)	327.79	209	0.615	0.574	0.659

Adjusted geometric means from mixed linear model based on log-transformed data. Point estimates and confidence limits for formulation ratio.
INS-AUC_{0-24}=serum insulin glargine area under the concentration versus time curve over 24 hours.
Source: PKD13560, CSR No 5.3.1.2-1

インスリン グラルギンの血糖降下作用を体重で基準化した 24 時間グルコース利用量（GIR-AUC_{0-24}）に基づいて評価したとき、HOE901-U300 の血糖降下作用はランタスに比べて 39.4%低値を示した。GIR-AUC_{0-24} について、ランタスに対する HOE901-U300 の平均値の比は 0.606（90%信頼区間：0.532; 0.709）であり、解析した他のすべてのクランプ期間（0～30 時間、0～12 時間、4～20 時間、12～24 時間）を含め、一般に生物学的同等性判定の基準とされる 0.80～1.25 の範囲外であった。また、HOE901-U300 の 24 時間グルコース利用量の 50%相当値到達時間（$T_{50\%}$-GIR-AUC_{0-24}）は、ランタスに比べて 0.545 時間（90%信頼区間：0.157; 1.030）延長した。

以上の結果から、PKD10086 試験では、HOE901-U300 とランタスの生物学的同等性を示すに至らなかった。

本試験のデザイン及び結果に関する詳細情報は、PKD10086 試験総括報告書[添付資料番号 5.3.1.2-1]に示す。

2.3.2 PKD13560 試験：2 種類の HOE901-U300 製剤（[redacted]製剤及び[redacted]カートリッジ製剤）の生物学的同等性

PK パラメータの要約を表 6に示す。

目的：

HOE901-U300 の試験製剤（[redacted]製剤：T）及び標準製剤（[redacted]カートリッジ製剤：R）を用いて、インスリン グラルギン 0.4 単位/kg を 1 日 1 回 6 日間反復皮下投与したときの定常状態におけるインスリン グラルギンの曝露量の同等性を検証する。HOE901-U300 の標準製剤（R）に対する試験製剤（T）の相対的薬力学作用、及び両 HOE901-U300 製剤の安全性及び忍容性を評価する。[redacted]、[redacted]。

方法：

1 型糖尿病患者 50 名を対象とする、単施設、ランダム化、二重盲検、実薬対照、2 投与群、2 投与期、2 投与順、クロスオーバー試験であり、6 日目の定常状態における最終投与後 24 時間にわたり正常血糖クランプを実施した。2 つの投与順のいずれかに被験者をランダム化割付けし、2 つの投与期のそれぞれに HOE901-U300 試験製剤又は標準製剤を 0.4 単位/kg の用量で 1 日 1 回 6 日間皮下投与した。各投与期の間に 7～21 日間の休薬期間を設け、この期間中は被験者が通常使用しているインスリン製剤に戻した。各投与期の 6 日目の投与前及び投与 24 時間後まで、血清中インスリン グラルギン（遊離型）濃度を測定するための血液試料を採取した。

結果：

$INS\text{-}AUC_{0\text{-}24}$ 及び $INS\text{-}C_{max}$ について、[redacted]、HOE901-U300 の試験製剤（T）及び標準製剤（R）間で生物学的同等性が示された（表 2）。インスリン グラルギンを皮下投与時の最高血清中インスリン グラルギン濃度（$INS\text{-}C_{max}$）の幾何平均値は 2 つの製剤でほぼ同等であったが（T 群：15.8 μU/mL、R 群：15.6 μU/mL）、算術平均値はわずかに異なっていた。この違いは少数の外れ値が原因と考えられた。定常状態における 24 時間曝露量（$INS\text{-}AUC_{0\text{-}24}$）は、平均値の算出方法に関係なく、2 つの製剤でほぼ同等であった。主要パラメータである $INS\text{-}AUC_{0\text{-}24}$ について、製剤間の比（T/R）の点推定値及び 90%信頼区間を $INS\text{-}C_{max}$ の結果と併せて表 3に示す。これらのパラメータの 90%信頼区間が、治験実施計画書で規定した基準内（0.80～1.25）に完全に含まれたことから、両製剤の生物学的同等性が示された。なお、24 時間グルコース利用量の 50%相当値到達時間（$T_{50\%}\text{-}GIR\text{-}AUC_{0\text{-}24}$）に意味のある差は見られなかった（表 4）。

表 2 -定常状態における薬物動態パラメータ（INS-C_{max}、INS-T_{max}、INS-AUC_{0-24}）の記述統計量（PKD13560 試験）

Mean ± SD (Geometric Mean) [CV%]	Free Insulin Glargine in Serum	
	T (HOE901-U300 + polysorbate)	**R (HOE901-U300)**
	Day 6	**Day 6**
N	50	49
INS-C_{max} [µU/ml]	18.6 ± 18.7 (15.8) [100.8]	16.6 ± 5.92 (15.6) [35.7]
INS-T_{max}[a] [h]	4.04 (1.00 - 16.00)	6.00 (1.00 - 24.00)
INS-AUC_{0-24} [µU•h/ml]	289 ± 107 (270) [36.9]	290 ± 93.5 (273) [32.3]

a Median (Min - Max)
Source = PKS Study : PKD13560; Scenario: S-D-A-EV-OD, Version 7

表 3 -投与群間の薬物動態パラメータ（INS-C_{max}、INS-AUC_{0-24}）比と 90%信頼区間（PKD13560 試験）

Parameter	**LSMeans**		**T (HOE901-U300 + polysorbate) / R (HOE901-U300)**	
	T (HOE901-U300 + polysorbate)	**R (HOE901-U300)**	**Point estimate**	**90% CI**
INS-AUC_{0-24} [µU.h/mL]	270.4	269.7	1	(0.95 to 1.06)
INS-Cmax [µU/mL]	15.8	15.5	1.02	(0.91 to 1.14)

CI=Confidence interval; LSMeans=Geometric least squares means from linear mixed model
Adapted from: PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_CEP/REPORT/PGM/pk_pkd13560_mixed_k.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pk_pkd13560_mixed_k_i.rtf (28NOV2013 - 15:54)

表 4 -定常状態における薬物動態パラメータ（$T_{50\%}$-INS-AUC_{0-24}）の記述統計量
（PKD13560 試験）

	T (HOE901-U300 + polysorbate)	R (HOE901-U300)
T50%-AUC_{0-24} (h)		
Number	50	49
Mean (SD)	10.805 (0.934)	10.682 (0.895)
Median	10.815	10.670
Q1 : Q3	10.530 : 11.380	10.390 : 11.230
Min : Max	8.05 : 12.59	7.72 : 12.84

Adapted from: PGM=PRODOPS/HOE901/PKD13560/CSR/REPORT/PGM/pk_idescinsauc_k_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pk_idescinsauc_k_t_i.rtf (30SEP2013 - 16:26)

いずれの投与群も、血中グルコース濃度（中央値）はクランプ基準である 100 mg/dL（5.6 mmol/L）付近で推移し、24 時間の全クランプ期間を通して規定の正常血糖レベル 105 mg/dL（5.8 mmol/L）未満に維持された[Module 2.7.2 内 図 2]。

6 日目の定常状態における GIR-AUC_{0-24} に基づいて評価したとき、T 及び R 群間で同等の血糖降下作用が示された。GIR-AUC_{0-24} 及び最大グルコース注入率（GIR_{max}）に関して T 及び R 群間で同等性が認められたことから、両製剤は薬力学的（血糖降下作用）に生物学的同等であることが確認された[Module 2.7.2 内 表 4]。

T 群では、反復投与 6 日目の平均 GIR 推移から、血糖降下作用が 24 時間にわたって安定していることが示された[Module 2.7.2 内 図 1]。$T_{50\%}$-GIR-AUC_{0-24}（中央値）は、T 及び R 群でそれぞれ 11.4 及び 11.3 時間であり[Module 2.7.2 内 表 5]、血糖降下作用の時間帯ごとの配分もほぼ同様であることが示された。$T_{50\%}$-GIR-AUC の投与群間の差（T-R）の点推定値は-0.33 時間（90%信頼区間：-1.04; 0.38）であり[Module 2.7.2 内 表 6]、GIR-T_{max} の差の点推定値は-1.49 時間（90%信頼区間：-4.87; 1.50）であった。

本試験のデザイン及び結果に関する追加の詳細情報は、PKD13560 試験総括報告書[添付資料番号 5.3.1.2]に示した。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　生物学的分析試験

インスリン グラルギン、その代謝物及び C-ペプチドの分析に使用した生体試料中薬物濃度分析法は十分な感度を有し、分析内及び分析間真度及び精度（概ね 10%以内）は良好であった。測定したすべての臨床試験において、分析ごとに QC 試料を使用し、予め規定した許容基準を満たしていることを確認した。

ヒト血清中でのインスリン グラルギンの長期安定性試験から、−20°C 及び−70°C で保存したヒト血清中で遊離型インスリン グラルギンは最長 2 年間安定であることが示された。

3.2　バイオアベイラビリティ／生物学的同等性試験

2 つの生物学的同等性試験から、以下の結果が得られた。

- 健康被験者を対象とした PKD10086 試験では、HOE901-U300 とランタスの間で、薬物動態及び薬力学の両面で生物学的同等性を示すに至らなかった。HOE901-U300 投与時の安全性及び忍容性は良好であり、安全性関連のパラメータに差は認められなかった。投与部位における HOE901-U300 の忍容性にも問題はなかった。
- 1 型糖尿病患者を対象とした PKD13560 試験では、2 種類の HOE901-U300 製剤（[redacted]及びカートリッジ製剤）の間で、1 日 1 回 6 日間反復投与時の定常状態における生物学的同等性が示された。また、正常血糖クランプ下の血糖降下作用に関しても同等性が認められた。

参 考 文 献

該当なし

4　付録

表 5 -臨床薬理試験に関連する生体試料中薬物濃度及び抗体分析法の要約

試験 （分析法）	分析対象物質	試料 （抗凝固剤）	検量線範囲	LLOQ	真度 (%)	分析内精度(%)	分析間精度(%)	臨床試験	添付資料番号
VAL030/01 （ラジオイムノアッセイ法）	インスリン グラルギン	血清	5.02～ 150 µU/mL	5.02 µU/mL	0.5～8.4%	0.9～4.6%	1.4～5.0%	PKD10086 PKD11627 TDR11626 PKD12270 PKD13560 PDY12335	5.3.1.4-1 VAL030/01
SPH0296 （VAL030/01 における長期安定性試験）									5.3.1.4-2 SPH0296
DOH1006 （LC-MS/MS）	インスリン グラルギン	血漿 (K_2-EDTA)	0.2～10 ng/mL	0.2 ng/mL	81～124% (-19～24%)	4.11～8.95%	1.17～6.73%	TDR11626 PKD12270	5.3.1.4-3 DOH1006
	M1		0.2～10 ng/mL	0.2 ng/mL	83～124% (-17～24%)	3.35～11.1%	2.03～6.41%		
	M2		0.2～10 ng/mL	0.2 ng/mL	89～124% (-11～24%)	3.63～7.23%	0.72～4.26%		
VAL0280/01 （ラジオイムノアッセイ）	C-ペプチド	血清	0.300～ 8.00 ng/mL	0.300 ng/mL	-4.4～11.0%	1.6～6.4%	1.8～3.2%	PKD10086	5.3.1.4-4 VAL028/01
DOH1298 （放射免疫沈降法）	抗インスリン 抗体	血漿 (K_2-EDTA)	適用外	50 ng/mL （無希釈） 100 ng/mL （希釈）	適用外	1.0～4.0%[a] （無希釈）	4.2～10.7%[a] （無希釈） 2.7～10.3%[a] （希釈）	PKD11627 TDR11626 PKD12270 PKD13560 PDY12335	5.3.1.4-5 DOH1298

CI=信頼区間、LLOQ=定量下限。

a：^{125}I-インスリングラルギン、プールした正常血漿を用いたデータより

表 6 -生物薬剤学試験の要約

治験実施計画書識別コード 添付資料番号 実施国	試験の目的	試験デザイン	被験者数 （男性／女性） 平均年齢 （年齢範囲）	投与方法	INS-AUC_{0-24} (μU· h/mL) 平均値 (SD)	$T_{50\%}$-INS-AUC_{0-24} (h) 中央値 (最小値–最大値)	INS-C_{max} (μU/mL) 平均値 (SD)	INS-T_{max} (h) 中央値 (最小値–最大値)
単回投与試験								
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)	健康被験者 24 名（男性 17／女性 7） 36 歳（25～45）	ランタス 0.4 単位/kg 単回皮下投与	331 (57)	12.34 (11.4 – 14.0)	18.3 (3.5)	12.00 (5.00-19.00)
				HOE901-U300 0.4 単位/kg 単回皮下投与	209 (48)	12.60 (10.8 – 16.2)	12.2 (2.7)	12.00 (3.00-24.00)
反復投与試験								
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）	1 型糖尿病患者 50 名（男性 38／女性 12） 42 歳（18～64）	HOE901-U300（試験製剤：[redacted]） 0.4 単位/kg 反復皮下投与	289 (107)	10.81 (8.05 - 12.59)	18.6 (18.7)	4.04 (1.00-16.00)
				HOE901-U300（標準製剤：カートリッジ） 0.4 単位/kg 反復皮下投与	290 (93.5)	10.68 (7.72 - 12.84)	16.6 (5.92)	6.00 (1.00-24.00)

INS-AUC_{0-24}=24 時間血清中インスリン グラルギン曝露量、INS-C_{max} =最高血清中インスリン グラルギン濃度、INS-T_{max} =最高血清中インスリン グラルギン濃度到達時間、$t_{50\%}$-INS-AUC_{0-24} = INS-AUC_{0-24} の 50%相当値到達時間。

サノフィ株式会社

ランタス XR 注ソロスター

CTD 第二部ー臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

Total number of pages: 78

(electronic 2.0)

目　　次

2.7.2 臨床薬理試験 1

表　目　次 5

図　目　次 7

略号と用語の定義 8

1　　背景及び概観 10

1.1　　背景 10

1.2　　概観及び評価方法 10

2　　個々の試験結果の要約 13

2.1　　臨床薬理試験に関連する分析試験 13

2.2　　In vitro 試験 13

2.3　　健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験 13

2.3.1　　生物学的同等性試験 13

2.3.1.1　　PKD10086 試験 13

2.4　　患者における薬物動態及び初期忍容性試験 15

2.4.1　　バイオアベイラビリティ／生物学的同等性試験 15

2.4.1.1　　PKD13560 試験 15

2.5　　内因性要因を検討した試験 19

2.6　　外因性要因を検討した試験及び HOE901-U300 の他剤への影響を評価した試験 20

2.6.1　　他剤の HOE901-U300 の薬物動態への影響 20

2.7　　患者における薬物動態／ポピュレーション PK 及び有効性／安全性試験 20

2.8　　薬力学試験 20

2.8.1　　患者における薬力学及び PK／PD 試験 20

2.8.1.1　　PKD11627 試験 20

2.8.1.2 TDR11626 試験 25
2.8.1.3 PKD12270 試験 40
2.8.1.4 PDY12335 試験 45

3 全試験を通しての結果の比較と解析 50

3.1 健康被験者における薬物動態 50

3.2 薬物動態の変動要因 50

3.2.1 内因性要因 50
3.2.1.1 特別な集団 50

3.3 患者における薬物動態 51

3.3.1 定常状態における血清中インスリン グラルギン濃度（遊離型）の変動 52
3.3.1.1 被験者内変動〔変動係数［CV%］に基づく解析〕 52
3.3.1.2 日内変動 52

3.3.2 定常状態到達時間 53

3.4 薬力学 54

3.5 薬物動態／薬力学の関係 56

4 特別な試験 57

4.1 抗インスリン抗体（AIA）の測定に用いた分析法 57

4.1.1 DOH1298 : ヒト EDTA 血漿中のインスリン抗体測定のための放射免疫沈降法のバリデーション 57

4.2 抗インスリン抗体の発現率 58

4.3 HOE901-U300 の薬物動態に対する抗インスリン抗体の影響 60

4.3.1 TDR11626 試験 60

4.3.2 PKD13560 試験 64

4.4 HOE901-U300 の薬力学に対する抗インスリン抗体の影響 65

4.4.1 TDR11626 試験 65

4.4.2 PKD13560 試験 68

5 全般的結論 72

5.1 HOE901-U300 の臨床薬理試験成績の要約 72

5.2 HOE901-U300 とランタスの比較 73

参 考 文 献 74

6 付録 75

表　目　次

表 1 - HOE901-U300 の臨床薬理試験 11

表 2 - 製剤間の薬力学パラメータ（GIR-AUC_{0-24}）比と 90%信頼区間（PKD10086 試験） 14

表 3 - 製剤間の薬力学パラメータ（$T_{50\%}$-GIR-AUC_{0-24}）差と 90%信頼区間（PKD10086 試験） 14

表 4 - 製剤間の薬物動態パラメータ（INS-C_{max}、INS-AUC_{0-24}）比と 90%信頼区間（PKD10086 試験） .. 15

表 5 - 製剤間の薬力学パラメータ（GIR-AUC_{0-24} 及び GIR_{max}）比と 90%信頼区間 （PKD13560 試験） ... 16

表 6 - 定常状態における薬力学パラメータ（GIR-AUC_{0-24}、GIR_{max}、GIR-T_{max}）の記述統計量 （PKD13560 試験） 17

表 7 - 製剤間の薬力学パラメータ（$T_{50\%}$-GIR-AUC_{0-24}）差と 90%信頼区間（PKD13560 試験） 18

表 8 - 単回投与時の薬力学パラメータ（GIR-AUC_{0-24}、GIR-AUC_{0-36}、GIR_{max} 及び $T_{50\%}$-GIR-AUC_{0-36}）の 記述統計量（PKD11627 試験） 22

表 9 - 製剤間の薬物動態パラメータ（INS-AUC_{0-24}、INS-AUC_{0-36}、INS-C_{max}）比と 90%信頼区間（PKD11627 試験） 24

表 10 - 単回投与時の薬物動態パラメータ（INS-AUC_{0-24}、INS-AUC_{0-36}、INS-C_{max}）の記述統計量（PKD11627 試験） 25

表 11 - 投与群間の薬力学パラメータ（GIR-AUC_{0-24}、GIR-AUC_{0-36}、GIR_{max}）比と 90%信頼区間（TDR11626 試験） 29

表 12 - 定常状態における薬力学パラメータ （GIR-AUC_{0-24}、GIR-AUC_{0-36}、GIR_{max}、$T_{50\%}$-GIR-AUC_{0-24} 及び $T_{50\%}$-GIR-AUC_{0-end}）の記述統計量（TDR11626 試験） 30

表 13 - 規定の血糖レベル（105、110、130、150 mg/dL 以下）維持時間 （TDR11626 試験） 34

表 14 - 規定の血糖レベル（105、110、130、150 mg/dL 以下）維持最終時点 （TDR11626 試験） 34

表 15 - 投与群間の薬物動態パラメータ（INS-AUC_{0-24}、INS-AUC_{0-36}、INS-C_{max}）比と 90%信頼区間（TDR11626 試験） 36

表 16 - 定常状態における薬物動態パラメータ（INS-C_{max}、INS-t_{max}、INS-$t_{1/2z}$、INS-AUC_{0-24}、INS-AUC_{0-36}、$T_{50\%}$-INS-AUC_{0-24}、$T_{50\%}$-INS-AUC_{0-36}）及び日内変動パラメータ（BDE、PTF、Swing）の記述統計量 （TDR11626 試験） 37

表 17 - 日本人 1 型糖尿病患者における単回投与時の薬力学パラメータ（GIR-AUC_{0-24}、GIR-AUC_{0-36}、GIR_{max} 及び $T_{50\%}$-GIR-AUC_{0-36}）の記述統計量（PKD12270 試験） 42

表 18 - 投与群間の薬物動態パラメータ （INS-AUC_{0-24}、INS-AUC_{0-36} 及び INS-C_{max}）比と 90%信頼区間 （PKD12270 試験） 44

表 19 - 日本人1型糖尿病患者における単回投与時の薬物動態パラメータ（INS-C_{max}、INS-T_{max}、INS-AUC_{0-24}、INS-AUC_{0-36}、$T_{50\%}$-INS-AUC_{0-36}）の記述統計量（PKD12270 試験） 45

表 20 - CGM 2 日目の個々の患者の AGV からの上方及び下方の AUC 面積の絶対値和− AUC_{mean_24h}（PDY12335 試験） 48

表 21 - 投与群間の CGM パラメータ （AUC_{mean_24h}）比と 90%信頼区間（PDY12335 試験） 48

表 22 - INS-AUC_{0-24} 及び INS-C_{max} の被験者内変動（全患者、全評価可能期間）（PKD13560 試験） 52

表 23 - INS-AUC_{0-24} 及び INS-C_{max} の被験者内変動（C_{max} 外れ値を呈した被験者を除外）（PKD13560 試験） 52

表 24 - 定常状態における投与後 24 時間の血清中インスリン グラルギン（遊離型）濃度の変動（全患者、全評価可能期間）（PKD13560 試験） 53

表 25 - 抗インスリン抗体データ：第 I 相反復投与試験の要約シフト表 − 安全性解析対象集団 59

表 26 - ランタス（0.4 単位/kg/日）投与時の薬物動態パラメータの記述統計量　ー　抗インスリン抗体の判定（陽性又は陰性）別（TDR11626 試験） 61

表 27 - HOE901-U300（0.4 単位/kg/日）投与時の薬物動態パラメータの記述統計量　ー 抗インスリン抗体の判定（陽性又は陰性）別（TDR11626 試験） 62

表 28 - HOE901-U300（0.6 単位/kg/日）投与時の薬物動態パラメータの記述統計量　ー 抗インスリン抗体の判定（陽性又は陰性）別（TDR11626 試験） 63

表 29 - HOE901-U300（0.4 単位/kg/日）投与時の薬物動態パラメータの記述統計量　ー 投与期ごと抗インスリン抗体の判定（陽性又は陰性）別（PKD13560 試験） 64

表 30 - HOE901-U300（0.4 単位/kg/日）投与時の薬物動態パラメータの記述統計量　ー 性別ごと抗インスリン抗体の判定（陽性又は陰性）別（PKD13560 試験） 65

表 31 - 薬力学パラメータ（GIR-AUC_{0-24}、GIR-AUC_{0-36}、GIR_{max}）の記述統計量　ー 抗インスリン抗体の判定（陽性又は陰性）別（TDR11626 試験） 66

表 32 - 薬力学パラメータ（$T_{50\%}$-GIR-AUC_{0-24}）の記述統計量　ー 抗インスリン抗体の判定（陽性又は陰性）別（TDR11626 試験） 68

表 33 - HOE901-U300（0.4 単位/kg/日）投与時の薬力学パラメータ（GIR-AUC_{0-24}、GIR_{max}、GIR-T_{max}）の記述統計量 ー 投与期ごと、抗インスリン抗体の判定（陽性又は陰性）別（PKD13560 試験） 70

表 34 - HOE901-U300（0.4 単位/kg/日）投与時の薬力学パラメータ（$T_{50\%}$-GIR-AUC_{0-24}）の記述統計量 ー 投与期ごと、抗インスリン抗体の判定（陽性又は陰性）別（PKD13560 試験） 71

表 35 - 臨床薬理試験に関連する生体試料中薬物濃度及び抗体分析法の要約 75

表 36 - 試験の要約及び関連薬力学パラメータ 76

図　目　次

図 1 - 定常状態における最終投与後 24 時間の平均 GIR 推移（PKD13560 試験） 18

図 2 - 定常状態における最終投与後 24 時間の血中グルコース濃度（中央値）推移（PKD13560 試験） .. 19

図 3 - 単回投与後 36 時間の平均 GIR 推移（PKD11627 試験） 21

図 4 - 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（PKD11627 試験） 23

図 5 - 定常状態における最終投与後 36 時間の平均 GIR 推移（TDR11626） 27

図 6 - 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） 28

図 7 - 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 0.4 単位/kg 及び HOE901-U300 の 0.6 単位/kg）（TDR11626 試験） 28

図 8 - 定常状態における最終投与後 36 時間の平均 smoothed GIR 推移（HOE901-U300 の 0.4 及び 0.6 単位/kg）（TDR11626 試験） 29

図 9 - GIR-AUC_{0-24} の各 10 分位点への到達時間（TDR11626 試験） 31

図 10 - GIR-AUC_{0-36} の各 10 分位点への到達時間（TDR11626 試験） 32

図 11 - 定常状態における最終投与後 36 時間の血中グルコース濃度（中央値）推移（TDR11626 試験） 33

図 12 - 定常状態における最終投与後 36 時間の平均血清中インスリン グラルギン濃度推移 （TDR11626 試験） 35

図 13 - INS-AUC_{0-24} の各 10 分位点への到達時間（TDR11626 試験） 38

図 14 - INS-AUC_{0-36} の各 10 分位点への到達時間（TDR11626 試験） 39

図 15 - 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 GIR 推移（PKD12270 試験） 41

図 16 - 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 41

図 17 - 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） 43

図 18 - ベースライン時、HOE901-U300 及びランタス投与期終了時における CGM2 日目 18:00 から CGM 3 日目 24:00 までの平均血糖プロファイルの推移（PDY12335 試験） 47

図 19 - 血漿中 M1 のトラフ濃度推移（指数回帰のオーバーレイプロット）及び各投与におけるプラトーの 90%レベル（TDR11626 試験） 54

図 20 - 定常状態における GIR-AUC_{0-24} と INS-AUC_{0-24} の関係（TDR11626 試験） 56

略号と用語の定義

AIA:	anti-insulin antibodies／抗インスリン抗体
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_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
BDE:	bidirectional excursion／血中濃度変動幅（最高－最低）の二等分値
BG:	blood glucose／血中グルコース
CCP:	confirmatory cut-point／確認カットポイント
CGM:	continuous glucose monitoring／持続血糖モニタリング
CI:	confidence interval／信頼区間
CV:	coefficient of variation／変動係数
$Dur_{_TBG[80\ 140]}$:	duration of target blood glucose range over 24 hours／24 時間のうち血糖値の基準範囲内にあった時間
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
$GIR\text{-}AUC_{0\text{-}end}$:	GIR-AUC calculated from dosing until planned end of the clamp or the last GIR measurement before insulin infusion／クランプ終了までのグルコース利用量
GIR_{max}:	maximum glucose infusion rate／最大グルコース注入率
$GIR\text{-}T_{max}$:	time to GIR_{max}／最大グルコース注入率到達時間
HbA_{1c}:	hemoglobin A_{1c}／ヘモグロビン A_{1C}
$INS\text{-}AUC_{0\text{-}24}$:	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
$INS\text{-}C_{max}$:	Maximum insulin glargine concentration／最高血清中インスリン グラルギン濃度
$INS\text{-}t_{1/2}$:	terminal half-life of serum insulin glargine／終末相の消失半減期
$INS\text{-}T_{max}$:	time to $INS\text{-}C_{max}$／最高血清中インスリン グラルギン濃度到達時間

LC-MS/MS:	liquid chromatography tandem mass spectrometry／液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法
LLOQ:	lower limit of quantification／定量下限
PD:	pharmacodynamic／薬力学
PK:	pharmacokinetic／薬物動態
PTF:	peak-to-trough fluctuation／ピーク・トラフ比
RIA:	radioimmunoassay／ラジオイムノアッセイ
RIPA:	radioimmunoprecipitation assay／放射免疫沈降法
SC:	subcutaneous／皮下
SCP:	screening cut-point／スクリーニングカットポイント
SD:	standard deviation／標準偏差
$T_{50\%}$-GIR-AUC_{0-24}:	time to 50% of GIR-AUC_{0-24}／24 時間グルコース利用量の 50%相当値到達時間
$T_{50\%}$-GIR-AUC_{0-36}:	time to 50% of GIR-AUC_{0-36}／36 時間グルコース利用量の 50%相当値到達時間
$T_{50\%}$-INS-AUC_{0-24}:	time to 50% of INS-AUC_{0-24}／24 時間血清中インスリン グラルギン曝露量の 50%相当値到達時間
$T_{50\%}$-INS-AUC_{0-36}:	time to 50% of INS-AUC_{0-36}／36 時間血清中インスリン グラルギン曝露量の 50%相当値到達時間
ULOQ:	upper limit of quantification／定量上限値

1 背景及び概観

1.1 背景

本申請資料には、HOE901-U300 に関して実施した臨床薬理試験 6 試験（PKD10086 試験、PKD11627 試験、PKD12270 試験、PKD13560 試験、PDY12335 試験及び TDR11626 試験）の結果の概要を示す。

1.2 概観及び評価方法

HOE901-U300 に関して実施した臨床薬理試験 6 試験（PKD10086 試験、PKD11627 試験、PKD12270 試験、PKD13560 試験、PDY12335 試験及び TDR11626 試験）では、バリデートされたラジオイムノアッセイ法により血清中インスリン グラルギン（遊離型）濃度を測定した。検量範囲は 2.50～300 μU/mL であり、定量下限（LLOQ）及び上限値（ULOQ）は、それぞれ 5.02 及び 150 μU/mL であった。ヒト血清中のインスリン グラルギンの安定性試験から、ヒト血清中で−20°C 及び−70°C に保存した場合に、遊離インスリン グラルギンは 2 年間安定であることが示された。

TDR11626 試験及び PKD12270 試験では、補足的データとして、LC-MS/MS を用い、未変化体（インスリン グラルギン）並びに 2 種類の代謝物である 21^{A}-Gly-insulin（M1）及び 21^{A}-Gly-des-30^{B}-Thr-insulin（M2）を定量した。健康被験者を対象とした PKD10086 試験では、バリデートされたラジオイムノアッセイ法（LLOQ：0.300 ng/mL）で C-ペプチドを測定した。

HOE901-U300 の臨床試験に使用した生体試料中薬物濃度分析法を6項、表 35に示した。臨床試験において、インスリン グラルギン、インスリン グラルギン代謝物及び C-ペプチドの分析に使用した測定法を[Module 2.7.1 内 2.1.2 項]に示す。

また、糖尿病患者を対象に実施した臨床試験では、バリデートされた放射免疫沈降法を用いて、抗インスリン抗体（AIA）を測定した。AIA 検出法を4.1項に示す。

海外臨床薬理試験は 4 試験実施された。いずれも HOE901-U300 の薬物動態及び薬力学の検討を主な目的とする正常血糖クランプ試験であり、PKD10086 試験は健康被験者を対象とする単回投与試験、PKD11627 試験及び TDR11626 試験はそれぞれ 1 型糖尿病患者を対象とする単回及び反復投与試験、PKD13560 試験は 1 型糖尿病患者を対象とする反復投与生物学的同等性試験（[redacted]及びカートリッジ製剤）であった。

国内臨床薬理試験は 2 試験実施された。いずれも日本人 1 型糖尿病患者を対象とした試験であり、PKD12270 試験は HOE901-U300 とランタスの薬物動態及び薬力学の検討を目的とする単回投与正常血糖クランプ試験、PDY12335 試験は 24 時間血糖プロファイルの検討を目的とする反復投与持続血糖モニタリング試験であった。

HOE901-U300 の臨床薬理試験の概要を、登録被験者数とともに表 1に示す。

表 1 - HOE901-U300 の臨床薬理試験

試験の目的	治験実施計画書識別コード	試験デザイン 投与方法 投与期間	被験者数
生物薬剤学試験			
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）	PKD10086	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及びランタス（各0.4単位/kg）を単回皮下投与（2回繰返し投与） 各期1日（4期）	健康被験者： 24名[a]
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）	PKD13560	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]製剤及びカートリッジ製剤（各0.4単位/kg）を1日1回6日間反復皮下投与 各期6日（2期）	1型糖尿病患者： 50名[b]
臨床薬理試験			
HOE901-U300及びランタスの単回投与によるPD及びPK比較	PKD12270	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、0.6単位/kg）及びランタス（0.4単位/kg）を単回皮下投与 各期1日（3期）	1型糖尿病患者（日本人）： 18名[b]
HOE901-U300及びランタスの反復投与による持続血糖モニタリング（CGM）を用いた24時間血糖プロファイル比較	PDY12335	ランダム化、非盲検、実薬対照、2投与群、2投与期、2投与順クロスオーバー、CGM（24時間） HOE901-U300及びランタスを1日1回28日間反復皮下投与（患者ごとに用量調節） 各期28日（2期）	1型糖尿病患者（日本人）： 20名[b]
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	PKD11627	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、0.6、0.9単位/kg）及びランタス（0.4単位/kg）を単回皮下投与 各期1日（4期）	1型糖尿病患者： 24名[c]

試験の目的	治験実施計画書識別コード	試験デザイン 投与方法 投与期間	被験者数
HOE901-U300及びランタスの反復投与による安全性及び忍容性、並びに PD 及び PK 比較	TDR11626	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、0.6 単位/kg）及びランタス（0.4 単位/kg）を 1 日 1 回 8 日間反復投与 各期 8 日（2 期）	1 型糖尿病患者：30 名[d]

a 健康被験者；24 名中 23 名に HOE901-U300 を投与した。

b 1 型糖尿病患者；全患者に HOE901-U300 を投与した。

c 1 型糖尿病患者； 24 名中 23 名に HOE901-U300 を投与し、22 名の PD 及び PK を解析した。

d 1 型糖尿病患者； 30 名中 29 名に HOE901-U300 を投与した。

2　個々の試験結果の要約

HOE901-U300 の臨床薬理試験の要約を本項に示す。

臨床薬理試験 4 試験（PKD11627 試験、TDR11626 試験、PKD12270 試験、PDY12335 試験）の概要を2.8.1項に示す。生物学的同等性試験 2 試験（PKD10086 試験、PKD13560 試験）の概要は[Module 2.7.1 内 2.3 項]に、結果の要約を2.3.1.1項（PKD10086 試験）及び2.4.1.1項（PKD13560 試験）に示す。すべての臨床薬理試験から得られた安全性データの要約を[Module 2.7.4]に示した。

2.1　臨床薬理試験に関連する分析試験

HOE901-U300 の臨床薬理試験において、インスリン グラルギン、インスリン グラルギン代謝物及び C-ペプチドの測定に使用した生体試料中薬物濃度分析法を表 35に示す。詳細は[Module 2.7.1 内 2.1.2 項]に述べる。また、抗インスリン抗体の測定に使用した測定法を、4.1項に述べる。

2.2　In vitro 試験

ランタスの *in vitro* 試験が参照可能であることから、HOE901-U300 について新たな *in vitro* 試験は実施しなかった。

2.3　健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験

HOE901-U300 について、健康被験者における初期忍容性の検討を目的とした臨床試験は実施していない。健康被験者対象試験として、ランタス及び HOE901-U300 の単回投与による正常血糖クランプ法を用いた生物学的同等性試験として PKD10086 試験を実施した[Module 2.7.1 内 2.3.1 項及び 2.3.1.1 項]。

2.3.1　生物学的同等性試験

PKD10086 試験結果の要約を以下に示す。詳細は[Module 2.7.1 内 2.3.1 項]に示す。

2.3.1.1　PKD10086 試験

PKD10086 試験は、単施設、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試験であり、健康被験者男女に、正常血糖クランプ下、ランタス及び HOE901-U300 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。

結果：

HOE901-U300（T）群の GIR-$AUC_{0\text{-}24}$ に基づく血糖降下作用は、ランタス（R）群に比べて 39.4%低値を示した。製剤間の GIR-AUC 比（T/R）は、0～24 時間のクランプ期間（90%信頼区間 : 0.532; 0.709）

及びその他に解析されたすべての区間ごと（0～30 時間、0～12 時間、4～20 時間、12～24 時間）の解析において、一般的な生物学的同等性判定基準である 0.80～1.25 の範囲外であった。

T 群では、R 群に比べて $T_{50\%}$-GIR-$AUC_{0\text{-}24}$ への到達が 0.545 時間（90% 信頼区間：0.157; 1.030）延長した。

表 2 - 製剤間の薬力学パラメータ（GIR-$AUC_{0\text{-}24}$）比と 90%信頼区間（PKD10086 試験）

Parameter	LSMeans		HOE901-U300 / Lantus		
	Lantus	HOE901-U300	Point estimate	90% confidence limits	
				lower	upper
GIR-$AUC_{0\text{-}24h}$ (mg/kg)	2832.2	1756.5	0.606	0.532	0.709

GIR=body weight standardized glucose infusion rate.
LSMeans: Geometric least squares means from linear mixed model. Fieller type estimators and confidence limits for formulation ratio.
Adapted from: pgm=/HOE901/PKD10086/KRM/BS/PGM RPT/fieller 4period all.sas out=/OUTPUT/i6fieller 4period all 001.html (19FEB2008 - 12:53)

表 3 - 製剤間の薬力学パラメータ（$T_{50\%}$-GIR-$AUC_{0\text{-}24}$）差と 90%信頼区間（PKD10086 試験）

Parameter	Difference HOE901-U300 - Lantus		
	Point estimate	90% confidence limits	
		lower	upper
T50%-GIR-$AUC_{0\text{-}24h}$ (h)	0.545	0.157	1.030

GIR=body weight standardized glucose infusion rate.
Hodges-Lehmann type estimators and confidence limits for formulation difference.
Adapted from: pgm=i6a6pdnonparam out=/OUTPUT/i6pdnonparamT5GAUC24.html (14APR2008 - 12:35)

HOE901-U300 投与時の安全性及び忍容性は良好であり、投与群間に安全性関連パラメータの差は認められなかった。HOE901-U300 の投与部位における忍容性に問題はなかった。

PKD10086 試験での PK 評価を[Module 2.7.1 内 2.3.1 項]に示した。製剤間の INS-$AUC_{0\text{-}24}$ 比（HOE901-U300/ランタス）の点推定値は 0.615 であり（表 4 ）、上述した GIR-$AUC_{0\text{-}24}$ 比に近い値を示した。

以上の PKD10086 試験の結果、薬物動態（曝露量）及び薬力学（血糖降下作用）の両面から、2 種類のインスリン グラルギン製剤間の生物学的同等性を示すには至らなかった[Module 2.7.1 内 2.3.1 項]。

本 PKD10086 試験の総括報告書を[添付資料番号 5.3.1.2-1]に添付する。

表 4 - 製剤間の薬物動態パラメータ（INS-C_{max}、INS-AUC_{0-24}）比と 90%信頼区間（PKD10086 試験）

Parameter	Adjusted geometric means		Ratio HOE901-U300 / Lantus		
	Lantus	HOE901-U300	Point estimate	90% confidence limits	
				lower	upper
INS-C_{max} (µU.h/mL)	18.08	11.84	0.655	0.608	0.705
INS-AUC_{0-24} (µU.h/mL)	327.79	209	0.615	0.574	0.659

Adjusted geometric means from mixed linear model based on log-transformed data. Point estimates and confidence limits for formulation ratio.
INS-AUC_{0-24}=serum insulin glargine area under the concentration versus time curve over 24 hours.
Source: PKD13560, CSR No 5.3.1.2-1

2.4 患者における薬物動態及び初期忍容性試験

インスリン グラルギンの忍容性評価は、ランタス開発時に行われており、HOE901-U300 の忍容性（及び、薬力学並びに薬物動態）評価は、1 型糖尿病患者を対象に実施した単回投与試験（PKD11627 試験）及び反復投与試験（TDR11626 試験）の一環として行った。これら 2 試験の概要は、2.8項「薬力学試験」に記載する。

2.4.1 バイオアベイラビリティ／生物学的同等性試験

PKD13560 試験の結果を以下に要約する。詳細は[Module 2.7.1 内 2.3.2 項]に示す。

2.4.1.1 PKD13560 試験

PKD13560 試験は、単施設、ランダム化、二重盲検、実薬対照、2 投与群、2 投与期、2 投与順クロスオーバー試験である。1 型糖尿病患者男女に、正常血糖クランプ下、HOE901-U300 の[redacted]（T、[redacted]）製剤及びカートリッジ（R、[redacted]）製剤の各 0.4 単位/kg を 1 日 1 回 6 日間反復皮下投与した定常状態において生物学的同等性を評価した。

その結果、これら 2 製剤の生物学的同等性が確認された。詳細を[Module 2.7.1 内 2.3.2 項]に述べる。

薬力学は主要評価項目とせず、投与 6 日目の GIR-AUC_{0-24} を主要な副次評価変数とした。HOE901-U300 [redacted]製剤（T）及びカートリッジ製剤（R）間の GIR-AUC_{0-24} 比及び GIR_{max} 比（いずれも T/R）の 90%信頼区間から同等性が示され（表 5）、両製剤の血糖降下作用は同等であることが示された。製剤ごとの PD パラメータの記述統計量を表 6に示す。

表 5 - 製剤間の薬力学パラメータ（GIR-AUC_{0-24} 及び GIR_{max}）比と 90%信頼区間

（PKD13560 試験）

Parameter	LSMeans		T (HOE901-U300 + polysorbate) / R (HOE901-U300)	
	T (HOE901-U300 + polysorbate)	R (HOE901-U300)	Point estimate	90% CI
GIR-AUC_{0-24h} [mg/kg]	1530.7	1495.4	1.02	(0.87 to 1.2)
GIRmax [mg/kg/min]	2.6	2.7	0.96	(0.87 to 1.06)

CI=Confidence interval; LSMeans=Geometric least squares means from linear mixed model

GIR denotes body weight standardized glucose infusion rate.

GIRmax is based on individually smoothed profiles, LOESS, factor 0.06.

Adapted from: PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_CEP/REPORT/PGM/pd_pkd13560_mixed_d.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pd_pkd13560_mixed_d_i.rtf (15NOV2013 - 10:42)

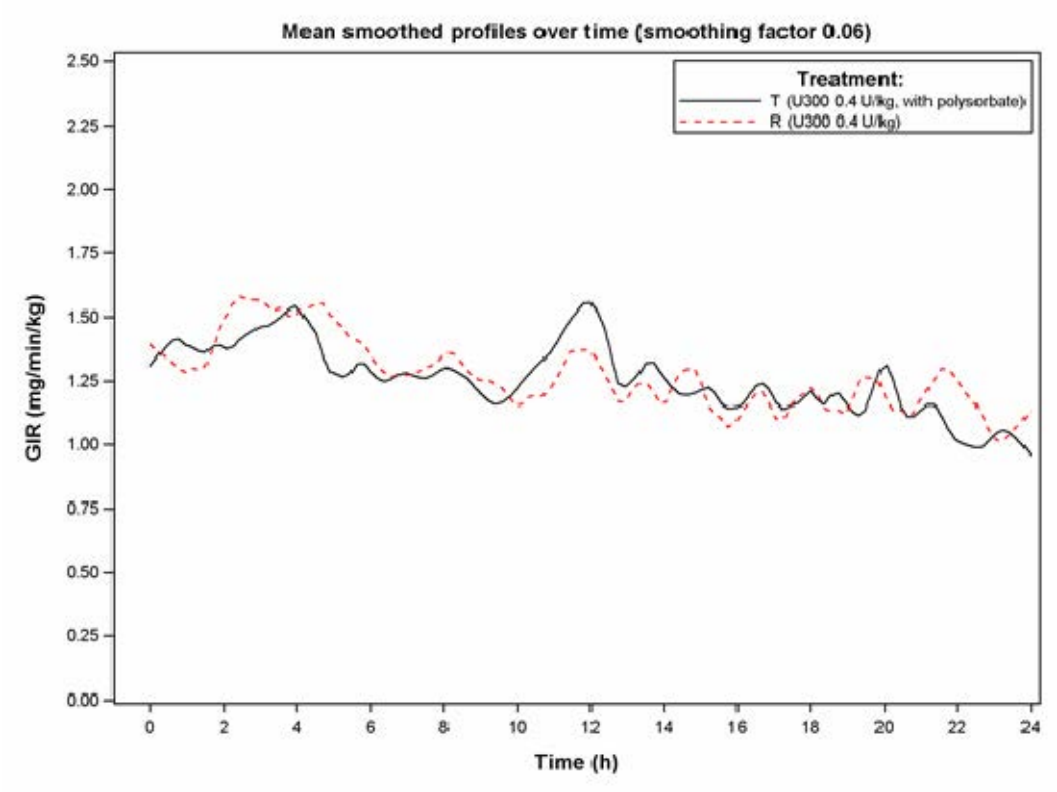
表 6 - 定常状態における薬力学パラメータ（GIR-AUC_{0-24}、GIR_{max}、GIR-T_{max}）の記述統計量
（PKD13560 試験）

	T (HOE901-U300 + polysorbate)	**R (HOE901-U300)**
GIR-AUC_{0-24h} (mg/kg)		
Number	50	50
Mean (SD)	1816 (917)	1830 (1078)
Median	1867	1730
Q1 : Q3	1210 : 2288	1198 : 2207
GIR_{max} (mg/kg/min)		
Number	50	50
Mean (SD)	2.82 (1.02)	2.93 (1.09)
Median	2.75	2.70
Q1 : Q3	2.20 : 3.30	2.20 : 3.50
GIR-T_{max} (h)		
Number	50	50
Mean (SD)	9.31 (7.78)	10.83 (9.07)
Median	9.85	11.54
Q1 : Q3	1.50 : 14.63	2.07 : 21.20
T50%-GIR-AUC_{0-24h} (h)		
Number	50	50
Mean (SD)	11.0 (2.8)	11.6 (3.4)
Median	11.4	11.3
Q1 : Q3	9.8 : 12.4	9.9 : 12.7

GIR=body weight standardized glucose infusion rate; SD=standard deviation
GIRmax and GIR-Tmax are based on smoothed GIR profiles (LOESS, factor 0.06).
Q1 and Q3 denote first and third quartiles

T 又は R を 1 日 1 回反復投与した定常状態における 6 日目の平均 GIR 推移を図 1に示す。投与後 24 時間の GIR プロファイルは製剤間で概して同様であり、両製剤とも血糖降下作用は投与後 24 時間にわたりバランスよく分配されていた。

図 1 - 定常状態における最終投与後 24 時間の平均 GIR 推移（PKD13560 試験）



GIR=glucose infusion rates; R=reference;T=test

製剤間で $T_{50\%}$-GIR-$AUC_{0\text{-}24}$ に意味のある差は認められず、T 群及び R 群で、中央値はそれぞれ 11.43 時間及び 11.28 時間であり（表 6）、製剤間の $T_{50\%}$-GIR-$AUC_{0\text{-}24}$ 差（T-R）の点推定値は−0.33 時間（90%信頼区間：−1.04; 0.38 時間）であった（表 7）。

表 7 - 製剤間の薬力学パラメータ（$T_{50\%}$-GIR-$AUC_{0\text{-}24}$）差と 90%信頼区間（PKD13560 試験）

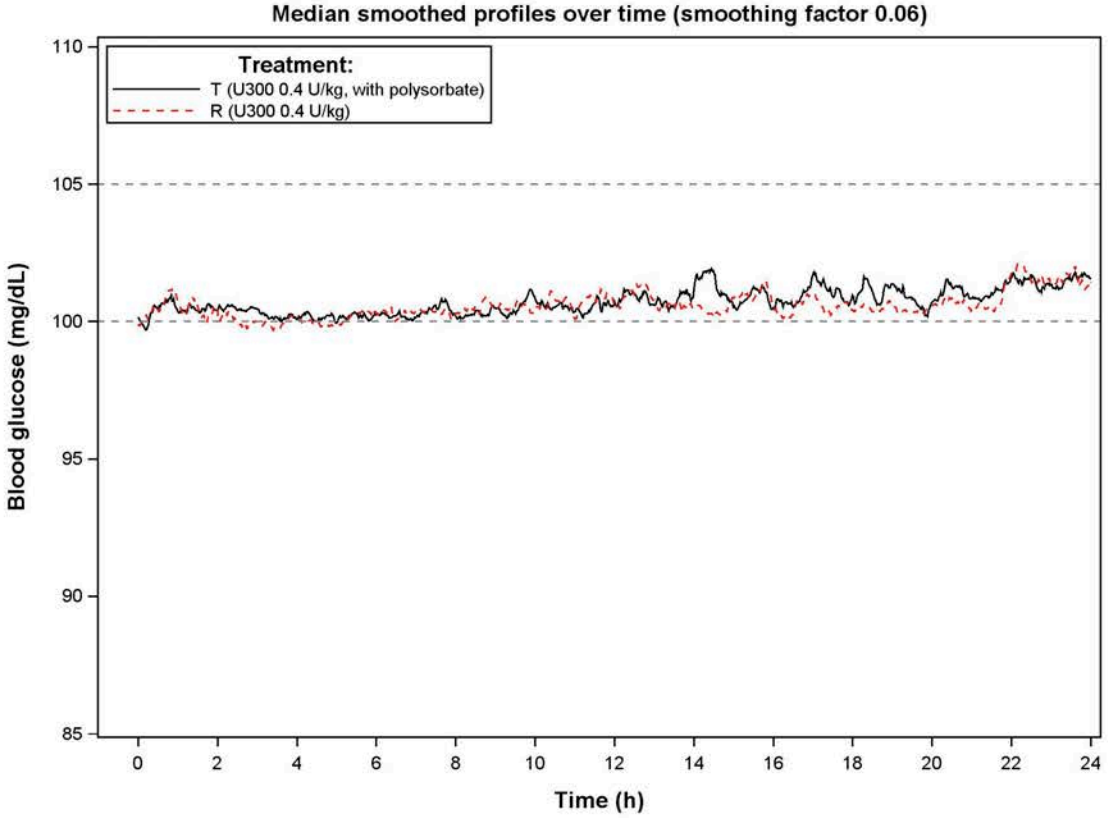
	Differences median	
Comparison	**Point estimate**	**90% CI**
T-R	-0.33	(-1.04 , 0.38)

GIR denotes body weight standardized glucose infusion rate.
Point estimate method: Hodges-Lehmann - CI method: Moses (exact)
PGM=PRODOPS/HOE901/PKD13560/CSR/REPORT/PGM/pd_shift.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pd_shift_hl_t50_k_t_i.rtf (13SEP2013 - 16:59)

血中グルコース濃度（smoothed BG）の中央値の推移に関して T と R の製剤間で差は認められず、クランプ基準である 100 mg/dL（5.6 mmol/L）に近い値を維持した（図 2）。T 及び R の両製剤とも、

血中グルコース濃度の中央値は 24 時間のクランプ期間を通して、規定の正常血糖レベルである 105 mg/dL（5.8 mmol/L）を超えることはなかった。

図 2 - 定常状態における最終投与後 24 時間の血中グルコース濃度（中央値）推移（PKD13560 試験）



本試験の結果から、[redacted] HOE901-U300 の[redacted]製剤（T）と[redacted]カートリッジ製剤（R）は薬物動態及び薬力学の両面に関して生物学的に同等であることが確認された。

いずれの製剤も忍容性は良好であり、安全性パラメータに意味のある違いは認められなかった。低血糖関連 TEAE の発現率は T 群で 96%、R 群で 94%と同程度であり、被験者 1 名当たりの発現件数は T 群で 4.9 件（50 名に 243 件）、R 群で 5.1 件（50 名に 254 件）であった。

PKD13560 試験の薬物動態評価結果は、[Module 2.7.1 内 2.3.2 項]に示した。薬物動態パラメータの被験者内変動の要約は、3.3.1項に示した。本 PKD13560 試験の総括報告書は、[添付資料番号 5.3.1.2-2]に添付した。

2.5 内因性要因を検討した試験

ランタス及び HOE901-U300 の製剤間における特性の違いは、吸収速度に起因するものであり、分布や消失に起因するものではないことから、特別な患者集団（年齢、人種、性別、肥満、腎機能障害

及び肝機能障害）における HOE901-U300 を用いた追加の薬物動態及び薬力学試験は実施していない。薬物動態及び薬力学に対する抗インスリン抗体（AIA）の影響については、4.3項及び4.4項に示す。

日本国内では、日本人 1 型糖尿病患者を対象とする第 I 相試験（PKD12270 試験及び PDY12335 試験）を 2 試験実施した。これらの試験結果の要約は、2.8.1.3項（PKD12270 試験）及び2.8.1.4項（PDY12335 試験）に示す。

2.6 外因性要因を検討した試験及び HOE901-U300 の他剤への影響を評価した試験

本申請において、外因性要因の影響を検討する試験は新たに実施していない。

2.6.1 他剤の HOE901-U300 の薬物動態への影響

HOE901-U300 の薬物動態に及ぼす他剤の影響を検討する試験は実施していない。

2.7 患者における薬物動態／ポピュレーション PK 及び有効性／安全性試験

患者における薬物動態について、試験ごとに2.8.1項に示す。臨床薬理試験における安全性評価結果は、[Module 2.7.4]に示した。

2.8 薬力学試験

2.8.1 患者における薬力学及び PK／PD 試験

2.8.1.1 PKD11627 試験

目的：

HOE901-U300（0.4、0.6 及び 0.9 単位/kg）及びランタス（0.4 単位/kg：標準用量）を単回皮下投与したときの薬力学（血糖降下作用）及び薬物動態（曝露量）を比較する。

方法：

1 型糖尿病患者男女 24 名における単施設、ランダム化、二重盲検、実薬対照、ラテン方格クロスオーバー（4 投与群、4 投与期、4 投与順）試験。被験者を 4 通りの投与順のいずれか 1 つにランダム化し、各投与期に HOE901-U300〔0.4（T_1）、0.6（T_2）若しくは 0.9（T_3）単位/kg〕又はランタス〔0.4 単位/kg（R）〕のいずれかを単回投与した。各投与間の休薬期間は 5～18 日間とした。血清中インスリン グラルギン（遊離型）濃度測定用血液検体は、投与前及び投与後 36 時間まで採取した。インスリン グラルギンの薬力学（血糖降下作用）は、正常血糖クランプ法により投与後 36 時間評価した。

結果：

HOE901-U300 は、用量によらずランタスとは異なる薬物動態及び薬力学プロファイルを示した。HOE901-U300 投与後の血清中インスリン グラルギン濃度及び及び血糖降下作用の増加は、ランタスに比べて緩徐であったが、作用はより長時間持続した。すべての投与において、忍容性は良好であり、安全性パラメータに投与群間で差は認められなかった。

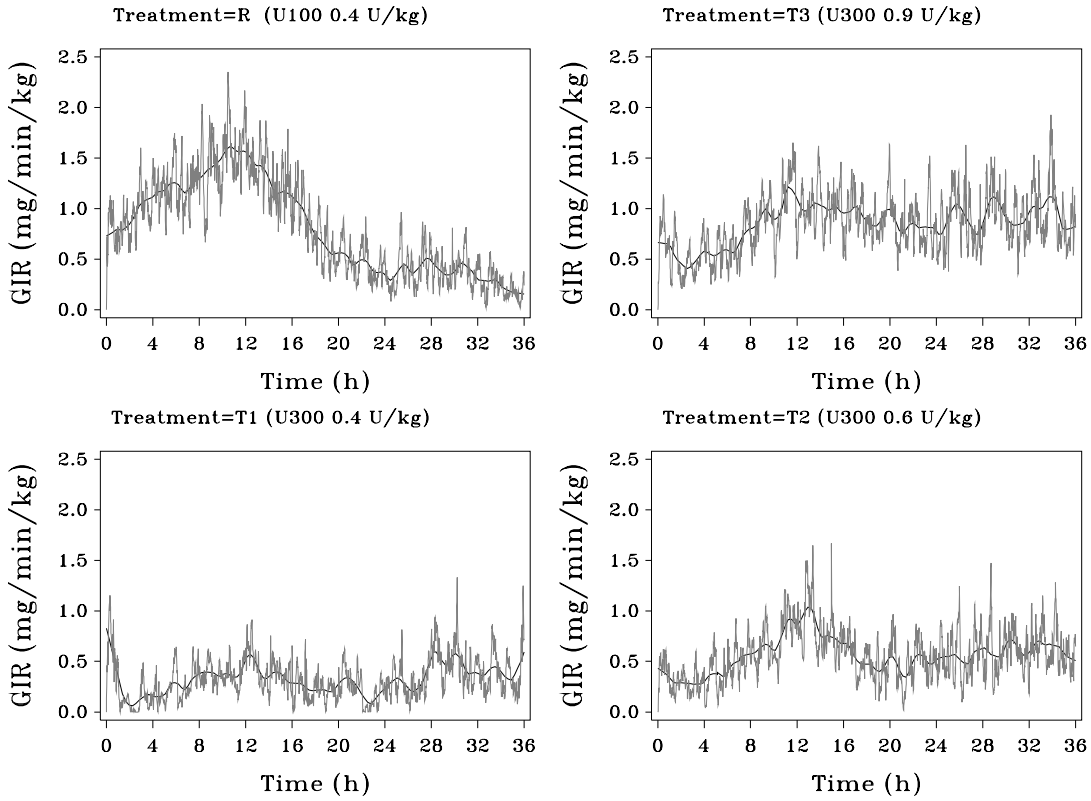
薬力学（グルコース注入率）：

HOE901-U300 投与後の平均 GIR 推移は用量依存的であり、HOE901-U300 各群で投与後 36 時間のクランプ期間にわたってほぼ同様の形状を示した（図 3）。被験薬の各群（T_1～T_3）において、グルコース注入率（GIR）は投与 2 時間から 12 時間にかけて増加した。投与後約 12 時間から 16 時間に GIR はわずかに低下し、その後クランプ終了まで一定の水準を維持した。ランタス（R）群において、GIR は投与後初期に速やかに増加し、約 12 時間で最大値に達したのち、HOE901-U300 とは異なって、それ以降 24 時間までに比較的速やかに下降する推移を示した。これらの所見に一致して、HOE901-U300 の各群とも、ランタス（R）群に比べて $T_{50\%}$ -GIR-$AUC_{0\text{-}36}$ への到達に時間を要した（表 8）。

薬力学（グルコース利用量）：

外因性の総グルコース利用量を示す GIR-$AUC_{0\text{-}36}$ は、HOE901-U300 の用量増加に伴って増加した。R 群に比べて T_1 及び T_2 群では低値、T_3 群では高値であった（表 8）。なお、T_1 群に関しては、被験者数名の GIR が極めて低値、若しくは 0 で推移したことから、統計モデルにおける正規分布の仮定に影響することから、比の点推定値が持つ意味は限定的と考られ、解釈には注意が必要である。

図 3 - 単回投与後 36 時間の平均 GIR 推移（PKD11627 試験）



GIR=body weight standardized Glucose Infusion Rate
R denotes injection of 0.4 U/kg Lantus® U100. T1, T2, and T3 denote injections of insulin glargine U300 (0.4, 0.6, and 0.9 U/kg respectively).
Smoothing done using proc LOESS, smoothing factor = 0.06

表 8 - 単回投与時の薬力学パラメータ（GIR-AUC$_{0-24}$、GIR-AUC$_{0-36}$、GIR$_{max}$ 及び T$_{50\%}$-GIR-AUC$_{0-36}$）の記述統計量（PKD11627 試験）

		Test treatment		
	R (Lantus 0.4 U/kg)	**T1 (HOE901-U300 0.4 U/kg)**	**T2 (HOE901-U300 0.6 U/kg)**	**T3 (HOE901-U300 0.9 U/kg)**
GIR-AUC$_{0-24h}$ (mg/kg)				
Number	22	22	22	22
Mean (SD)	1480 (810)	383 (379)	728 (779)	1179 (608)
Median	1361	227	481	1099
Q1 : Q3	1042 : 1691	30 : 730	176 : 995	625 : 1633
GIR-AUC$_{0-36h}$ (mg/kg)				
Number	22	22	22	22
Mean (SD)	1725 (920)	631 (590)	1118 (1018)	1845 (765)
Median	1672	411	926	1834
Q1 : Q3	1103 : 2097	95 : 1073	241 : 1588	1129 : 2395
GIRmax (mg/kg/min)				
Number	22	22	22	22
Mean (SD)	2.23 (0.88)	1.58 (1.13)	1.53 (0.86)	2.22 (0.73)
Median	2.13	1.66	1.65	2.00
Q1 : Q3	1.85 : 2.37	0.99 : 2.19	1.00 : 1.91	1.60 : 2.87
T50%-GIR-AUC(0-36h) (h)				
Number	22	18	21	22
Mean (SD)	11.8 (2.8)	16.7 (9.2)	17.7 (7.9)	19.8 (3.6)
Median	12.1	17.1	16.8	19.1
Q1 : Q3	10.5 : 13.0	12.1 : 23.7	14.3 : 22.7	17.6 : 22.3

GIR=body weight standardized glucose infusion rate; SD=standard deviation; Q1=first quartiles; Q3=third quartiles

GIR$_{max}$ and GIR-T$_{max}$ are based on smoothed GIR profiles (LOESS, factor 0.06).

R denotes injection of 0.4 U/kg Lantus® U100. T1, T2, and T3 denote injections of insulin glargine U300 (0.4, 0.6, and 0.9 U/kg respectively).

GIR-AUC values of zero were replaced by 1 mg/kg.

薬力学（血中グルコース濃度）：

GIR の推移を反映して、被験薬（T_1～T_3）単回投与時の血中グルコース濃度に対する作用は、各群とも R に比べわずかに遅れて発現したが、より長時間持続した[添付資料番号 5.3.4.2-3 内 Figure 6]。

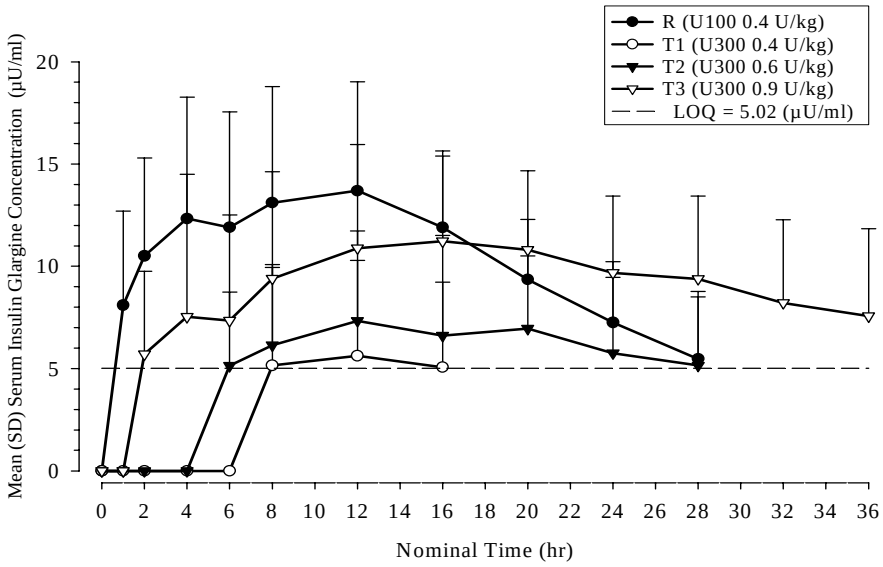
薬物動態：

ランタス 0.4 単位/kg（R）、HOE901-U300 の 0.4 単位/kg（T_1）、0.6 単位/kg（T_2）及び 0.9 単位/kg（T_3）の単回皮下投与後の平均血清中インスリン グラルギン濃度推移を図 4に示す。

血清中インスリン グラルギン濃度は、T_1群では投与後 8～16 時間、T_2群では投与後 6～28 時間、T_3群では投与後 36 時間にわたって、平坦なプロファイルを示した。一方、R 群では、12 時間まで上昇したのちに下降し、28 時間まで平均血清中インスリン グラルギン濃度が LLOQ 以上の値を示した。表 9（線形混合統計モデル）及び表 10（記述統計量）に示すように、T_1～T_3群における INS-C_{max}及び INS-AUC_{0-24}は、R 群に比べて低値を示した。

全体として HOE901-U300 の各群（T_1～T_3）は、ランタス（R）群に比べて平坦なプロファイルを示した。（図 4）。

図 4 - 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（PKD11627 試験）



Source = PKS Study : PKD11627; Scenario: S-D-A-EV-OD, Version 1

表 9 - 製剤間の薬物動態パラメータ（INS-AUC_{0-24}、INS-AUC_{0-36}、INS-C_{max}）比と 90%信頼区間（PKD11627 試験）

		LSMeans		T / R	
Parameter	**Ratio**	**T**	**R**	**Point estimate**	**90% CI**
INS-AUC_{0-24} [uU.h/mL]	T1 (HOE901-U300 0.4 U/kg)/ R (Lantus 0.4 U/kg)	136.1	229.0	0.59	(0.42 to 0.84)
	T2 (HOE901-U300 0.6 U/kg)/ R (Lantus 0.4 U/kg)	112.3	229.0	0.49	(0.33 to 0.73)
	T3 (HOE901-U300 0.9 U/kg)/ R (Lantus 0.4 U/kg)	192.2	229.0	0.84	(0.66 to 1.07)
INS-AUC_{0-36} [uU.h/mL]	T1 (HOE901-U300 0.4 U/kg)/ R (Lantus 0.4 U/kg)	173.1	272.7	0.63	(0.46 to 0.87)
	T2 (HOE901-U300 0.6 U/kg)/ R (Lantus 0.4 U/kg)	155.9	272.7	0.57	(0.38 to 0.86)
	T3 (HOE901-U300 0.9 U/kg)/ R (Lantus 0.4 U/kg)	281.5	272.7	1.03	(0.81 to 1.32)
INS-C_{max} [uU/mL]	T1 (HOE901-U300 0.4 U/kg)/ R (Lantus 0.4 U/kg)	8.4	14.0	0.60	(0.50 to 0.71)
	T2 (HOE901-U300 0.6 U/kg)/ R (Lantus 0.4 U/kg)	8.6	14.0	0.61	(0.52 to 0.72)
	T3 (HOE901-U300 0.9 U/kg)/ R (Lantus 0.4 U/kg)	11.7	14.0	0.83	(0.71 to 0.99)

CI=Confidence interval; LSMeans=Geometric least squares means from linear mixed model
R denotes injection of 0.4 U/kg Lantus®.
T denotes injections of insulin glargine HOE901-U300 (0.4 (T1), 0.6 (T2) and 0.9 U/kg (T3), respectively.)
Adapted from: PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_CEP/REPORT/PGM/pk_pkd11627_mixed_k.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pk_pkd11627_mixed_k_i.rtf (28NOV2013 - 15:55)

表 10 - 単回投与時の薬物動態パラメータ（INS-AUC_{0-24}、INS-AUC_{0-36}、INS-C_{max}）の記述統計量
（PKD11627 試験）

	R (Lantus 0.4 U/kg)	T1 (HOE901-U300 0.4 U/kg)	T2 (HOE901-U300 0.6 U/kg)	T3 (HOE901-U300 0.9 U/kg)
N	22	15[c]	20[d]	22
INS-C_{max} (μU/mL)[a]	15.3 ± 5.95 (14.2) [38.9]	8.94 ± 2.89 (8.57) [32.3]	9.26 ± 2.79 (8.87) [30.2]	13.0 ± 6.16 (11.8) [47.2]
INS-T_{max} (h)[b]	12.0 (8.00 ; 12.0)	12.0 (8.00 ; 16.0)	12.0 (12.0 ; 19.0)	16.0 (12.0 ; 20.0)
INS-AUC_{0-36} (μU•h/mL)[a]	318 ± 109 (280) [34.3]	195 ± 89.1 (177) [45.6]	206 ± 105 (166) [51.0]	327 ± 139 (288) [42.6
INS-AUC_{0-24} (μU•h/mL)[a]	266 ± 92.3 (236) [34.7]	148 ± 63.5 (136) [42.9]	149 ± 76.1 (119) [51.0]	222 ± 98.5 (196) [44.4]
$T_{50\%}$- INS-AUC_{0-36} (h)[b]	13.5 (12.3 - 15.5)	15.0 (12.3 - 19.1)	16.6 (14.0 - 19.9)	18.6 (16.7 - 19.4)

AUC=Area under the insulin glargine concentration versus time curve; CV=coefficient of variation; SD=standard deviation; LLOQ=lower limit of quantification
R denotes injection of 0.4 U/kg Lantus®.
T1, T2, and T3 denote injections of insulin glargine HOE901-U300 (0.4, 0.6, and 0.9 U/kg respectively).
a Mean ± SD (geometric mean) [CV%]
b Median (inter-quartile range)
c 7 of 22 participants with INS <LLOQ
d 2 of 22 participants with INS <LLOQ

安全性：

すべての投与において忍容性は良好であり、安全性パラメータに投与群間で差は認められなかった。

本 PKD11627 試験の総括報告書を[添付資料番号 5.3.4.2-3]に添付する。

2.8.1.2 TDR11626 試験

目的：

HOE901-U300 の 2 用量（0.4 及び 0.6 単位/kg）を 1 日 1 回反復投与したときの薬物動態及び薬力学特性をランタス（0.4 単位/kg）と比較する、並びに HOE901-U300 の 2 用量について安全性及び忍容性を評価する。

方法：

1 型糖尿病患者男女 30 名における、単施設、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、1 日 1 回 8 日間反復投与試験。各コホート内で 2 通りの投与順のいずれか一方に被験者をランダム化割付けし、定常状態における正常血糖クランプ下、コホート

1 では 2 投与期の各期に HOE901-U300（0.4 単位/kg、T_1）若しくはランタス（0.4 単位/kg、R_1）を、コホート 2 では HOE901-U300（0.6 単位/kg、T_2）若しくはランタス（0.4 単位/kg、R_2）を、それぞれ 1 日 1 回 8 日間反復投与した。各投与間の休薬期間は 5～19 日間とした。投与 8 日目からの 36 時間クランプ期間中に、非特異的放射免疫測定（RIA）法[Module 2.7.1 内 2.1.2 項]による血清中インスリン グラルギン濃度測定用血液検体を採取した。また、補足的に LC-MS/MS を用いて、血漿中インスリン グラルギン未変化体及び代謝物（M1 並びに M2）の分離測定を行った。未変化体、M1 及び M2 について、投与期間中のトラフ値を連日測定するとともに、8 日目最終投与後の完全な PK プロファイルを検討した。

結果：

定常状態において、HOE901-U300 は用量によらずランタスより平坦な薬物動態（曝露量）及び薬力学（血糖降下作用）プロファイルを示した。HOE901-U300 は、ランタスに比べて作用の低下が緩やかであり、遅れて作用が完了した。すべての投与群において、忍容性は良好であり、安全性パラメータに投与群間で差は認められなかった。

2.8.1.2.1 薬力学パラメータ

薬力学（グルコース注入率）：

対照薬ランタス（0.4 単位/kg）の両群（R_1 及び R_2）で、血糖降下作用はほぼ同様であり、GIR は投与後短時間で緩やかに上昇し、引き続き投与後 12 時間まで安定、その後投与後 24 時間まで下降し、投与後 36 時間には 0 付近まで消失する推移を示した。これとは対照的に HOE901-U300（0.4 単位/kg 、T_1）及び HOE901-U300（0.6 単位/kg 、T_2）では、血糖降下作用が投与後 2～24 時間にわたってよりバランスよく分配された比較的平坦なプロファイルを示し、24 時間以降 36 時間まで緩やかに低下する GIR 推移を示した。HOE901-U300（0.6 単位/kg 、T_2）は、HOE901-U300（0.4 単位/kg 、T_1）又はランタス（0.4 単位/kg 、R_2）に比べて高用量であることに一致して、強い血糖降下作用を示した（図 5）。

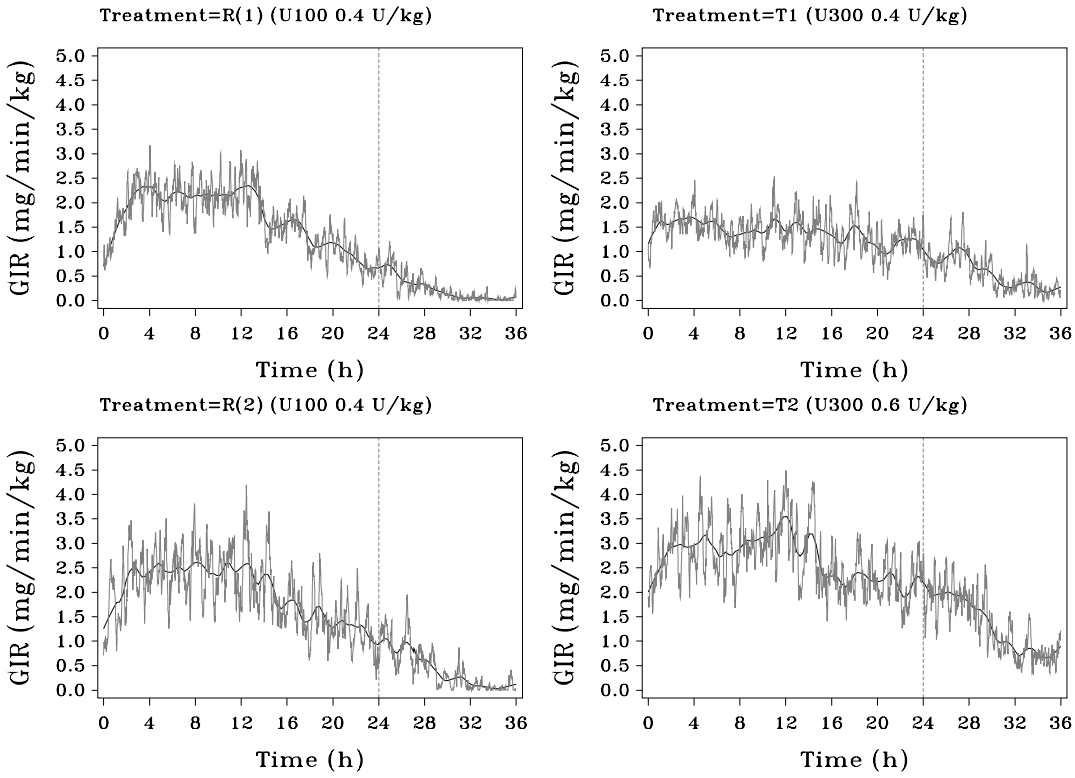
平均 Smoothed GIR プロファイルの経時的推移（図 6、図 7及び図 8）は、それぞれと対応する平均インスリン グラルギン濃度-時間プロファイルと同様の形状を示した（図 12）。T_1 及び T_2 では、R_1 及び R_2 に比べて投与後 24 時間グルコース利用量の日内変動が小さく、24 時間以降は R_1 及び R_2 より緩やかな作用低下を示した。

薬力学（グルコース利用量）：

被験薬投与後に血中グルコース濃度を低下させず正常血糖レベルに維持するために必要なグルコース注入量は、血清中インスリン グラルギン曝露量と同様に、T_1 群では R_1 群に比べてわずかに低値であった。一方、T_2 群では R_2 群に比べて高用量であることに一致して、クランプ終了時（投与後 36 時間）まで多量のグルコース注入を要した（表 11及び表 12）。

T_1 及び T_2 群では、R_1 及び R_2 群に比べて血糖降下作用がよりバランスよく分配された推移を示したことと一致して、$T_{50\%}$-GIR-$AUC_{0\text{-}36}$ への到達がそれぞれ約 3 時間及び 2 時間延長した（表 12、図 10）。$T_{50\%}$-GIR-$AUC_{0\text{-}24}$ については、各投与群間で近い値を示した（図 9）。

図 5 - 定常状態における最終投与後 36 時間の平均 GIR 推移（TDR11626）



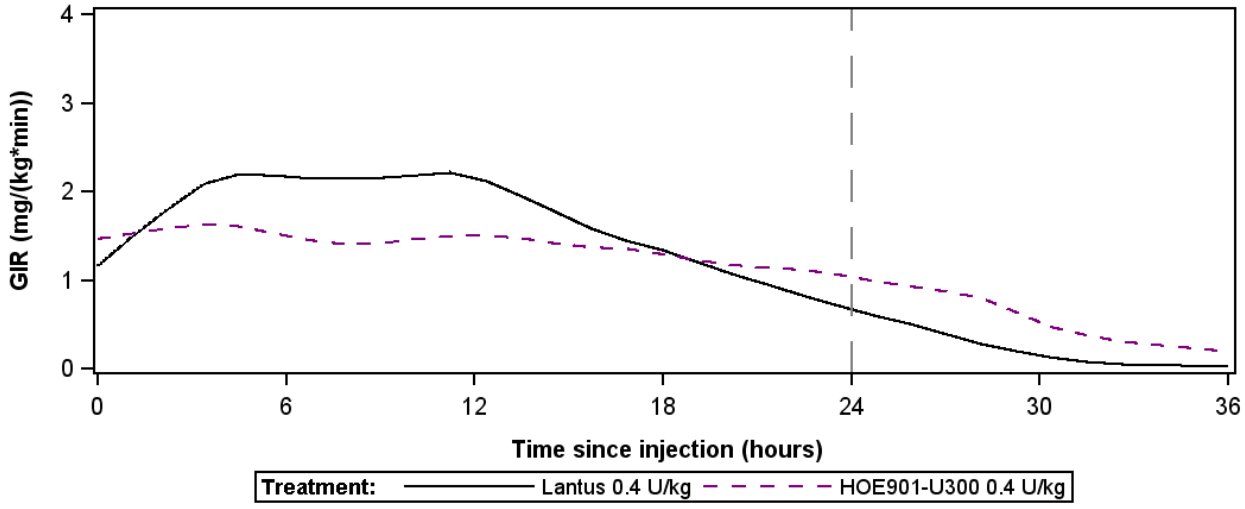
GIR=body weight standardized Glucose Infusion Rate

R(1) denotes injection of 0.4U/kg Lantus® U100 and T1 injection of insulin glargine U300 (0.4U/kg) in Cohort 1

R(2) denotes injection of 0.4U/kg Lantus® U100 and T2 injection of insulin glargine U300 (0.6U/kg) in Cohort 2

Smoothing done using proc LOESS, smoothing factor = 0.06

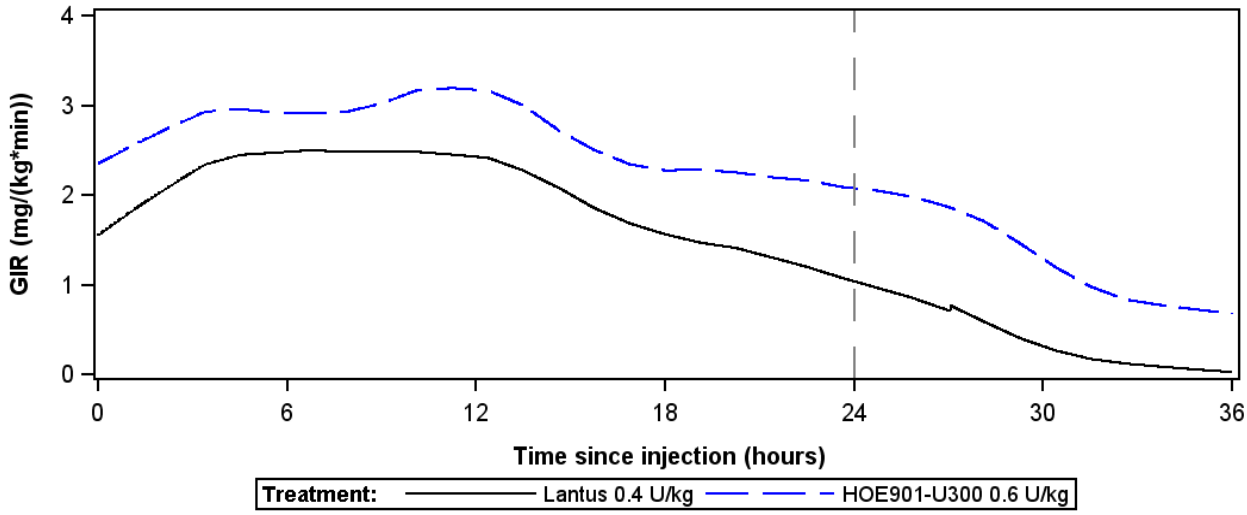
図 6 - 定常状態における最終投与後 36 時間の平均 smoothed GIR 推移（ランタス及び HOE901-U300 の各 0.4 単位/kg）（TDR11626 試験）



Local regression smoothing (LOESS), smoothing factor 0.20. GIR = body weight standardized Glucose Infusion Rate.

Lantus 0.4 U/kg (R1), HOE901-U300 0.4 U/kg (T1)
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_CEP/REPORT/PGM/pd_11626_girmeanover_T1R1_d_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pd_11626_girmeanover_T1R1_d_g_i.rtf (20DEC2013 - 9:56)

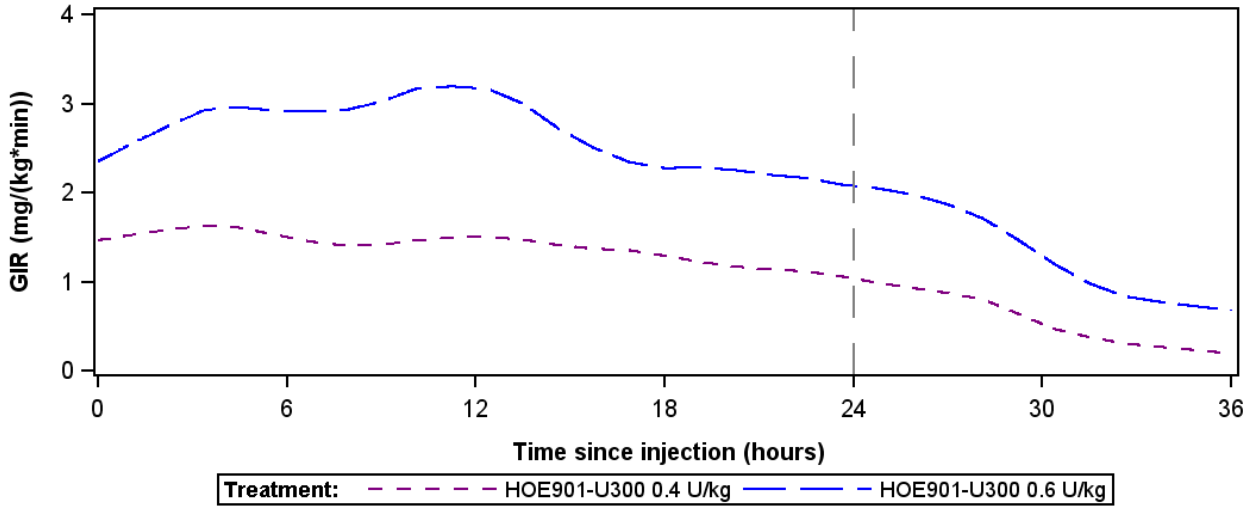
図 7 - 定常状態における最終投与後 36 時間の平均 smoothed GIR 推移（ランタス 0.4 単位/kg 及び HOE901-U300 の 0.6 単位/kg）（TDR11626 試験）



Local regression smoothing (LOESS), smoothing factor 0.20. GIR = body weight standardized Glucose Infusion Rate.

Lantus 0.4 U/kg (R2), HOE901-U300 0.6 U/kg (T2)
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_CEP/REPORT/PGM/pd_11626_girmeanover_T2R2_d_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pd_11626_girmeanover_T2R2_d_g_i.rtf (20DEC2013 - 9:57)

図 8 - 定常状態における最終投与後 36 時間の平均 smoothed GIR 推移（HOE901-U300 の 0.4 及び 0.6 単位/kg）（TDR11626 試験）



Local regression smoothing (LOESS), smoothing factor 0.20. GIR = body weight standardized Glucose Infusion Rate.

HOE901-U300 0.4 U/kg (T1), HOE901-U300 0.6 U/kg (T2)
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_CEP/REPORT/PGM/pd_11626_girmeanover_T1T2_d_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pd_11626_girmeanover_T1T2_d_g_i.rtf (20DEC2013 - 9:56)

表 11 - 投与群間の薬力学パラメータ（GIR-AUC$_{0\text{-}24}$、GIR-AUC$_{0\text{-}36}$、GIR$_{max}$）比と 90%信頼区間（TDR11626 試験）

		LSMeans		T / R	
Parameter	**Ratio**	**T**	**R**	**Point estimate**	**90% CI**
GIR-AUC$_{0\text{-}24h}$ [mg/kg]	T1 (HOE901-U300 0.4 U/kg)/ R1 (Lantus 0.4 U/kg)	1450.6	2000.4	0.73	(0.56 to 0.94)
	T2 (HOE901-U300 0.6 U/kg)/ R2 (Lantus 0.4 U/kg)	3675.0	2518.6	1.46	(0.96 to 2.21)
GIR-AUC$_{0\text{-}36h}$ [mg/kg]	T1 (HOE901-U300 0.4 U/kg)/ R1 (Lantus 0.4 U/kg)	1905.9	2236.8	0.85	(0.70 to 1.03)
	T2 (HOE901-U300 0.6 U/kg)/ R2 (Lantus 0.4 U/kg)	4603.9	2781.9	1.65	(1.11 to 2.46)
GIRmax [mg/kg/min]	T1 (HOE901-U300 0.4 U/kg)/ R1 (Lantus 0.4 U/kg)	2.3	2.9	0.81	(0.68 to 0.97)
	T2 (HOE901-U300 0.6 U/kg)/ R2 (Lantus 0.4 U/kg)	4.2	3.5	1.20	(0.88 to 1.62)

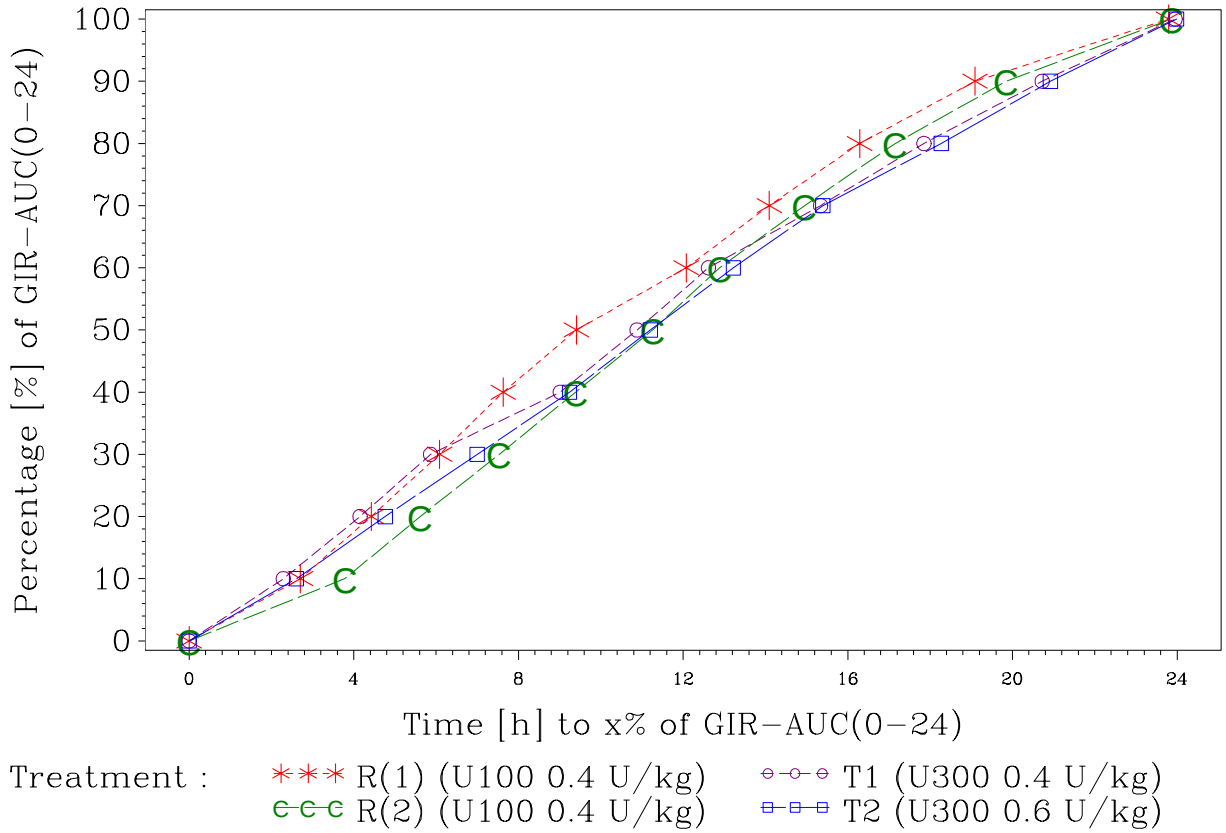
CI=Confidence interval; LSMeans=Geometric least squares means from linear mixed model
GIR denotes body weight standardized glucose infusion rate.
GIRmax is based on individually smoothed profiles, LOESS, factor 0.06.
R denotes injection of 0.4 U/kg Lantus® (R1 or R2).
T denotes injections of insulin glargine HOE901-U300 (0.4 (T1) and 0.6 U/kg (T2), respectively.)
Adapted from: PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_CEP/REPORT/PGM/pd_tdr11626_mixed_d.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pd_tdr11626_mixed_d_i.rtf (15NOV2013 - 10:42)

表 12 - 定常状態における薬力学パラメータ（GIR-AUC_{0-24}、GIR-AUC_{0-36}、GIR_{max}、$T_{50\%}$-GIR-AUC_{0-24} 及び $T_{50\%}$-GIR-AUC_{0-end}）の記述統計量（TDR11626 試験）

	R1 (Lantus 0.4 U/kg)	**T1 (HOE901-U300 0.4 U/kg)**	**R2 (Lantus 0.4 U/kg)**	**T2 (HOE901-U300 0.6 U/kg)**
GIR-AUC_{0-24h} (mg/kg)				
Number	18	17	12	12
Mean (SD)	2449 (1172)	2028 (1223)	2886 (1066)	3879 (1358)
Median	2613	2293	2875	3588
Q1 : Q3	1990 : 3082	1185 : 2759	2507 : 3563	2651 : 4790
GIR-AUC_{0-36h} (mg/kg)				
Number	18	17	11	12
Mean (SD)	2614 (1182)	2432 (1379)	3153 (1216)	4834 (1573)
Median	2808	2516	2923	4757
Q1 : Q3	2030 : 3396	1579 : 3504	2766 : 3889	3334 : 5668
GIR_{max} (mg/kg/min)				
Number	18	17	12	12
Mean (SD)	3.10 (1.04)	2.60 (1.07)	3.80 (1.36)	4.40 (1.41)
Median	3.16	2.53	3.83	3.70
Q1 : Q3	2.57 : 3.76	1.76 : 3.37	3.38 : 4.38	3.27 : 5.70
Time to 50% of GIR-AUC_{0-24} (h)				
Number	18	17	12	12
Mean (SD)	9.4 (2.0)	10.9 (4.2)	11.3 (2.9)	11.2 (0.8)
Median	10.2	11.2	10.9	11.1
Q1 : Q3	8.8 : 10.7	10.0 : 12.8	9.6 : 11.9	10.8 : 12.0
Time to 50% of GIR-AUC_{0-end} (h)				
Number	18	17	12	12
Mean (SD)	11.2 (3.8)	14.3 (5.5)	12.2 (3.2)	14.1 (2.3)
Median	11.0	14.4	11.9	13.8
Q1 : Q3	8.8 : 10.7	11.4 : 16.4	10.9 : 12.7	12.9 : 15.0

GIR=body weight standardized glucose infusion rate; SD=standard deviation; Q1=first quartiles; Q3=third quartiles
R1 denotes injection of 0.4U/kg Lantus® and T1 injection of insulin glargine HOE901-U300 (0.4U/kg) in Cohort 1
R2 denotes injection of 0.4U/kg Lantus® and T2 injection of insulin glargine HOE901-U300 (0.6U/kg) in Cohort 2.
GIR-AUC(0-end) is the GIR-AUC calculated from dosing until planned end time of clamp or the last GIR measurement before Insulin infusion

図 9 - GIR-AUC$_{0-24}$ の各 10 分位点への到達時間（TDR11626 試験）



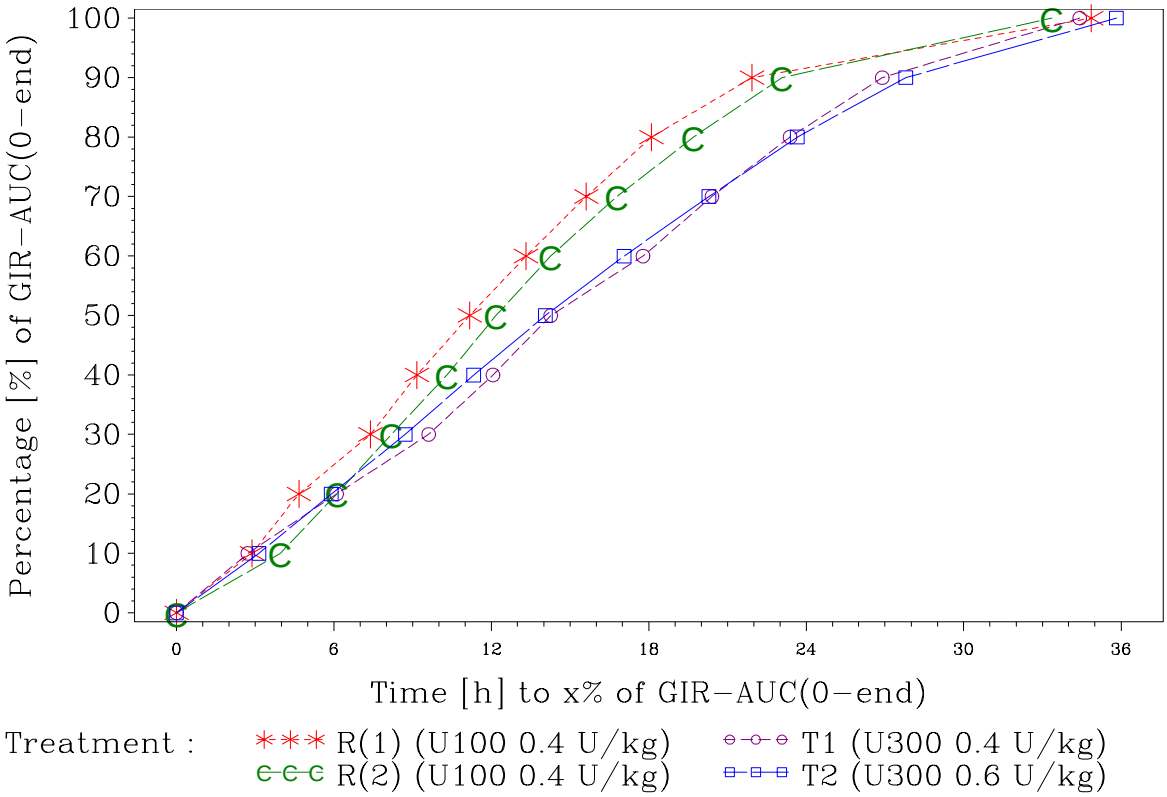
GIR=body weight standardized Glucose Infusion Rate

R(1) denotes injection of 0.4U/kg Lantus® U100 and T1 injection of insulin glargine U300 (0.4U/kg) in Cohort 1

R(2) denotes injection of 0.4U/kg Lantus® U100 and T2 injection of insulin glargineU300 (0.6U/kg) in Cohort 2

PGM=PRODOPS/HOE901/TDR11626/CSR/REPORT/PGM/pd_desgauctm24_d_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pd_desgauctm24_d_g_i.rtf (04JUL2011 - 9:52)

図 10 - GIR-AUC$_{0\text{-}36}$ の各 10 分位点への到達時間（TDR11626 試験）

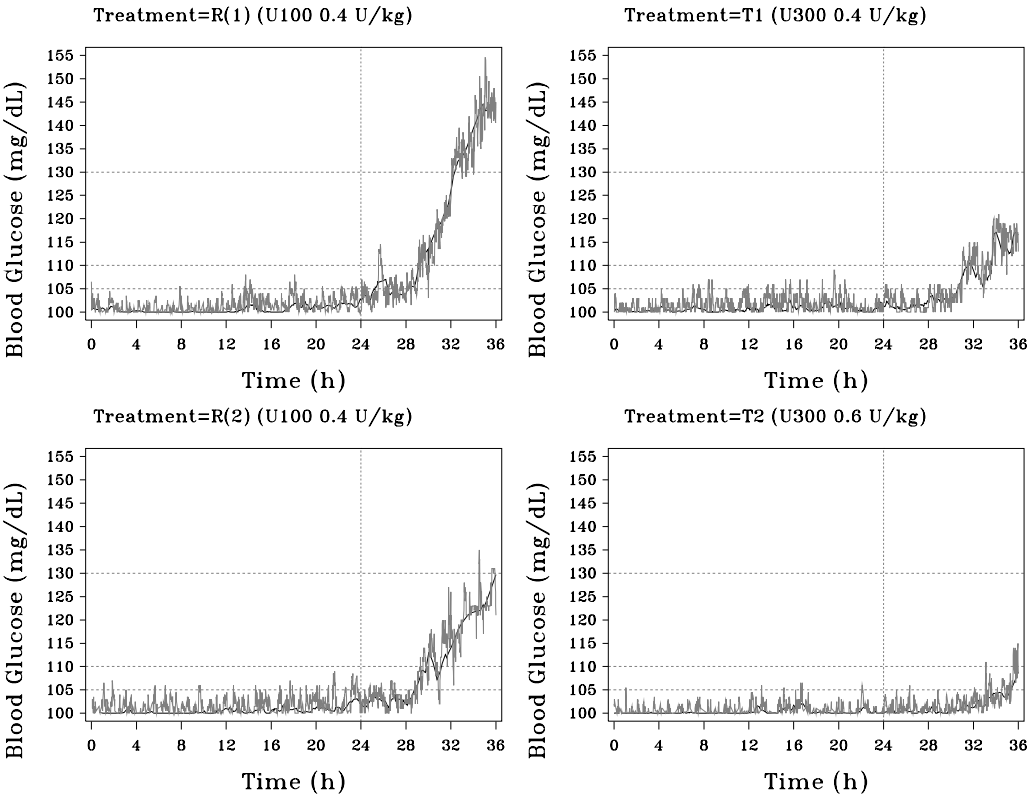


GIR=body weight standardized Glucose Infusion Rate
R(1) denotes injection of 0.4U/kg Lantus® U100 and T1 injection of insulin glargine U300 (0.4U/kg) in Cohort 1
R(2) denotes injection of 0.4U/kg Lantus® U100 and T2 injection of insulin glargine U300 (0.6U/kg) in Cohort 2
PGM=PRODOPS/HOE901/TDR11626/CSR/REPORT/PGM/pd_desgauctmend_d_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pd_desgauctmend_d_g_i.rtf (04JUL2011 - 9:53)

<u>薬力学（血中グルコース濃度）</u>：

8 日目の最終投与後の 36 時間クランプ期間中の血中グルコース濃度は、HOE901-U300 の各群（T_1 及び T_2）とも、R 群に比べてより長時間わたってコントロールされていた。このことは、血中グルコース濃度（smoothed BG）（図 11）が規定の正常血糖レベル〔105 mg/dL（5.8 mmol/L）〕あるいは規定の血糖レベル〔110、130 及び 150 mg/dL（6.1、7.2 及び 8.3 mmol/L）〕以下に維持された時間にも表れていた（表 13）。血中グルコース濃度（smoothed BG）がこれらの境界値未満に維持された最終時点（作用の終了時間）は、R_1 及び R_2 群に比べて T_1 及び T_2 群で延長していた（表 14）。

図 11 - 定常状態における最終投与後 36 時間の血中グルコース濃度（中央値）推移（TDR11626 試験）



BG=blood glucose

R(1) denotes injection of 0.4U/kg Lantus® U100 and T1 injection of insulin glargine U300 (0.4U/kg) in Cohort 1

R(2) denotes injection of 0.4U/kg Lantus® U100 and T2 injection of insulin glargine U300 (0.6U/kg) in Cohort 2

表 13 - 規定の血糖レベル（105、110、130、150 mg/dL 以下）維持時間
（TDR11626 試験）

	Mean (SD)/ Median cumulative time in target range (h)			
BG target	R1 (Lantus 0.4 U/kg) (N = 18)	T1 (HOE901-U300 0.4 U/kg) (N = 17)	R2 (Lantus 0.4 U/kg) (N = 12)	T2 (HOE901-U300 0.6 U/kg) (N = 12)
≤ 105 mg/dL	23.8 (5.7)/24.8	26.0 (8.4)/29.5	24.6 (6.2)/25.6	31.7 (3.5)/32.3
≤ 110 mg/dL	27.5 (4.9)/28.2	29.8 (6.6)/31.3	27.9 (5.8)/28.1	34.5 (1.8)/35.0
≤ 130 mg/dL	32.0 (3.6)/32.3	33.8 (4.0)/35.7	31.6 (5.9)/34.2	35. 7 (0.6)/36.0
≤ 150 mg/dL	33.8 (2.6)/34.6	35.0 (2.3)/36.0	32.6 (5.6)/36.0	36.0 (0.0)/36.0

BG=Blood glucose, BG based on smoothed blood glucose profiles, N = Number of patients treated within each group, SD=standard deviation
R(1) denotes injection of 0.4U/kg Lantus® and T1 injection of insulin glargine HOE901-U300 (0.4U/kg) in Cohort 1
R(2) denotes injection of 0.4U/kg Lantus® and T2 injection of insulin glargine HOE901-U300 (0.6U/kg) in Cohort 2

表 14 - 規定の血糖レベル（105、110、130、150 mg/dL 以下）維持最終時点
（TDR11626 試験）

	Mean (SD)/Median duration to end of activity (h)			
BG target	R1 (Lantus 0.4 U/kg) (N = 18)	T1 (HOE901-U300 0.4 U/kg) (N = 17)	R2 (Lantus 0.4 U/kg) (N = 12)	T2 (HOE901-U300 0.6 U/kg) (N = 12)
≤ 105 mg/dL	28.9 (5.4)/28.7	32.1 (2.9)/32.7	29.4 (5.4)/29.9	34.4 (2.0)/35.3
≤ 110 mg/dL	29.6 (5.2)/29.6	33.3 (3.1)/35.0	30.8 (5.9)/30.5	34.8 (1.9)/35.9
≤ 130 mg/dL	33.1 (3.3)/33.6	35.2 (1.5)/36.0	32.6 (5.5)/35.7	35.7 (0.6)/36.0
≤ 150 mg/dL	34.0 (2.7)/36.0	35.7 (1.0)/36.0	33.6 (5.3)/36.0	36.0 (0.0)/36.0

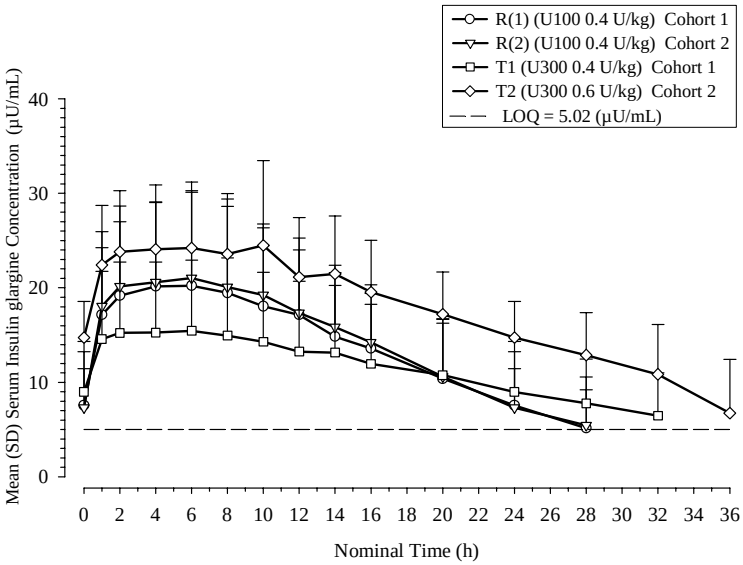
BG=Blood glucose, BG based on smoothed blood glucose profiles, N = Number of patients treated within each group, SD=standard deviation.
R(1) denotes injection of 0.4U/kg Lantus® and T1 injection of insulin glargine HOE901-U300 (0.4U/kg) in Cohort 1
R(2) denotes injection of 0.4U/kg Lantus® and T2 injection of insulin glargine HOE901-U300 (0.6U/kg) in Cohort 2

2.8.1.2.2 薬物動態

RIA による薬物動態の結果：

HOE901-U300（0.4 単位/kg 、T_1）、ランタス（0.4 単位/kg 、R_1）、HOE901-U300（0.6 単位/kg 、T_2）及びランタス（0.4 単位/kg 、R_2）の 1 日 1 回 8 日間反復投与後の定常状態における平均血清中インスリン グラルギン濃度推移を図 12に示す。

図 12 - 定常状態における最終投与後 36 時間の平均血清中インスリン グラルギン濃度推移
（TDR11626 試験）



Source = PKS Study : TDR11626; Scenario: S-D-A-EV-OD, Version 2

定常状態における血清中インスリン グラルギン濃度推移は、薬力学所見と整合するものであった。T_1 及び T_2 群では、R_1 及び R_2 に比べてより平坦に推移し、それぞれ投与後 32 時間及び 36 時間まで平均血清中濃度が LLOQ 以上の値を示した（図 12）。対照薬ランタス 0.4 単位/kg のコホート 1（R1）及びコホート 2（R2）における平均血清中インスリン グラルギン濃度推移はほぼ一致しており、R 群では投与後 28 時間まで平均血清中濃度が LLOQ 以上の値を示した。

各 HOE901-U300 投与群とも、投与期間中における血清中インスリン グラルギン濃度の被験者個々の変動はランタス投与時よりも小さかった。HOE901-U300 群で変動が小さいことは、ピーク・トラフ比や Swing 〔式：$(Cmax_{ss}\text{-}Conc_{24ss})/ Conc_{24ss}$〕などのパラメータ（表 16）からも示されており、Swing 値は HOE901-U300 群で用量によらず約 70～80%であったのに対して、ランタス群では約 120～180%であった。

表 15 - 投与群間の薬物動態パラメータ（INS-AUC_{0-24}、INS-AUC_{0-36}、INS-C_{max}）比と 90%信頼区間（TDR11626 試験）

		LSMeans		T / R	
Parameter	**Ratio**	**T**	**R**	**Point estimate**	**90% CI**
Cmax [uU/mL]	T1 (HOE90-U300 0.4 U/kg)/ R1 (Lantus 0.4 U/kg)	17.2	22.0	0.78	(0.68 to 0.91)
	T2 (HOE901-U300 0.6 U/kg)/ R2 (Lantus 0.4 U/kg)	25.4	20.8	1.22	(0.89 to 1.68)
INS-AUC_{0-24} [uU.h/mL]	T1 (HOE901-U300 0.4 U/kg)/ R1 (Lantus 0.4 U/kg)	299.6	360.4	0.83	(0.69 to 1.00)
	T2 (HOE901-U300 0.6 U/kg)/ R2 (Lantus 0.4 U/kg)	476.7	328.8	1.45	(1.01 to 2.08)
INS-AUC_{0-36} [uU.h/mL]	T1 (HOE901-U300 0.4 U/kg)/ R1 (Lantus 0.4 U/kg)	372.1	401.8	0.93	(0.77 to 1.12)
	T2 (HOE901-U300 0.6 U/kg)/ R2 (Lantus 0.4 U/kg)	607.0	367.4	1.65	(1.15 to 2.38)

CI=Confidence interval; LSMeans=Geometric least squares means from linear mixed model
R denotes injection of 0.4 U/kg Lantus® (R1 or R2).
T denotes injections of insulin glargine HOE901-U300 (0.4 (T1) and 0.6 U/kg (T2), respectively.)
Adapted from: PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_CEP/REPORT/PGM/pk_tdr11626_mixed_k.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pk_tdr11626_mixed_k_i.rtf (15NOV2013 - 10:43)

表 16 - 定常状態における薬物動態パラメータ（INS-C_{max}、INS-t_{max}、INS-$t_{1/2z}$、INS-AUC_{0-24}、INS-AUC_{0-36}、$T_{50\%}$-INS-AUC_{0-24}、$T_{50\%}$-INS-AUC_{0-36}）及び日内変動パラメータ（BDE、PTF、Swing）の記述統計量（TDR11626 試験）

Multiple-dose study	Cohort 1		Cohort 2	
	Lantus 0.4 U.kg-1	HOE901-U300 0.4 U/kg	Lantus 0.4 U/kg	HOE901-U300 0.6 U/kg
Number	17[c]	16[c d]	12	12
INS-C_{max}, (µU/mL)[a]	23.4 ± 8.36 (21.7) [35.7]	18.1 ± 6.51 (16.8) [35.9]	22.8 ± 8.03 (20.8) [35.2]	27.2 ± 8.58 (25.4) [31.6]
INS-t_{max} (h)[b]	4.00 (3.00 ; 7.00)	5.00 (1.25 ; 8.00)	6.00 (2.50 ; 8.00)	6.00 (2.00 ; 9.50)
INS-$t_{1/2}$, (h)[a]	13.5 ± 6.91 (12.1) [51.1]	19.0 ± 6.35 (18.1) [33.4][e]	10.8 ± 4.27 (9.88) [39.6][f]	17.7 ± 11.4 (14.9) [64.7]
INS-AUC_{0-24}, (µU.h/mL)[a]	389 ± 141 (356) [36.2]	331 ± 140 (291) [42.4]	380 ± 157 (329) [41.3]	500 ± 131 (477) [26.2]
INS-AUC_{0-36}, (µU.h/mL)[a]	438 ± 167 (396) [38.1]	418 ± 186 (360) [44.5]	436 ± 199 (367) [45.7]	638 ± 167 (607) [26.2]
$T_{50\%}$- INS-AUC_{0-24}, (h)[b]	9.6 (9.2-10.4)	10.4 (9.8-11.3)	10 (9.5-10.7)	10.7 (10.5-11.1)
$T_{50\%}$-INS-AUC_{0-36}, (h) [b]	10.9 (9.7-11.8)	14.0 (11.6-14.8)	12.4 (9.8-13.0)	14.0 (13.2-14.8)
BDE (µU/mL)[b]	7.58 (5.7 ; 8.93)	4.38 (2.56 ; 5.16)	6.75 (5.28 ; 9.89)	5.45 (4.49 ; 8.56)
PTF [%][b]	87.0 (78.1 ; 118)	62.6 (47.7 ; 87.1)	91.2 (64.4 ; 162)	51.4 (45.6 ; 65.7)
Swing [%][b]	177 (130 ; 236)[g]	78.6 (54 ; 111)[e]	121 (94.9 ; 176)[h]	70.3 (51.8 ; 108)

BDE (Bidirectional Excursion) [µU/mL]=(Cmax-Conc24)/2; PTF [%]=Peak-Trough Fluctuation %; CV=coefficient of variation; LLOQ=lower limit of quantification; SD=standard deviation; Swing [%]=(Cmaxss-Conc24ss)/Conc24ss [%]

a mean ± SD (geometric mean) [CV %]
b median (inter-quartile range).
c One of 18 subjects with INS <LLOQ.
d One withdrawal prior to Period 2.
e N=14
f N=11
g N=15
h N=8

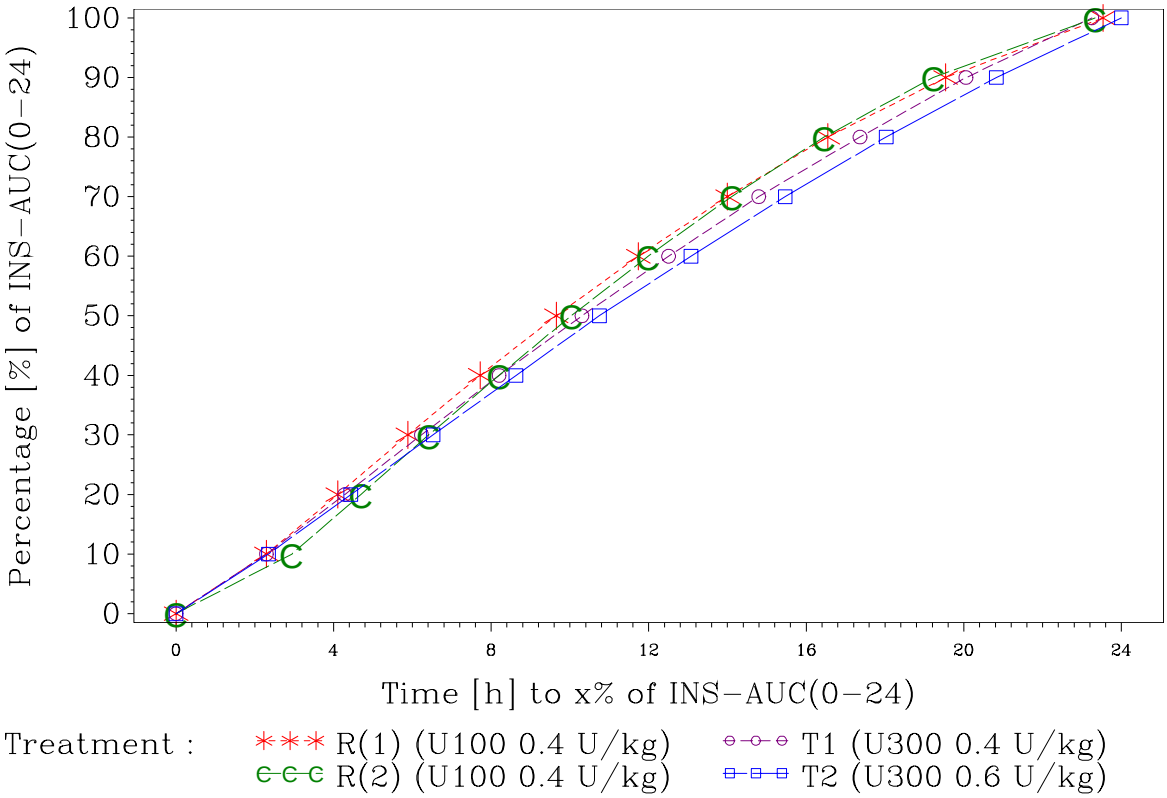
T_1 及び T_2 群の薬物動態プロファイルが、各コホートの R 群（コホート 1：R_1、コホート 2：R_2）に比べて平坦かつ持続的であったことを反映して、平均消失半減期（INS-$t_{1/2z}$）は、R_1 及び R_2 群に比べて T_1 及び T_2 群で延長した（表 16）。また、このことに関連して、INS-C_{max} は、T_1 群では R_1 群に比べ

て低値を示した（表 15）。HOE901-U300 の平坦なプロファイルは高用量の 0.6 単位/kg/日（T_2）群においても維持されており、ランタス（0.4 単位/kg/日、R_2）群に比べて双方向変動（BDE）、ピーク・トラフ値変動（PTF）及び Swing も低値を示した（表 16）。

定常状態における T_1 最終投与後の INS-AUC_{0-24} は R_1 群に比べて若干低値であったが、INS-AUC_{0-36} は T_1 及び R_1 群でほぼ同様、T_2 群は R_2 群との用量比に対して若干高値を示した（表 16）。INS-AUC_{0-24} 及び INS-AUC_{0-36} は、T_1 及び T_2 群ともほぼ用量比例的な増加を示した。

$T_{50\%}$-INS-AUC_{0-24} は、各投与ともほぼ 10～11 時間と同程度であり、曝露量は投与後 24 時間にわたりバランスよく分配されていた（図 13）。一方、$T_{50\%}$-INS-AUC_{0-36} への到達は製剤間で差が見られ、HOE901-U300 群ではランタス群に比べて約 2～3 時間遅延した（表 16 、図 14 ）。

図 13 - INS-AUC_{0-24} の各 10 分位点への到達時間（TDR11626 試験）

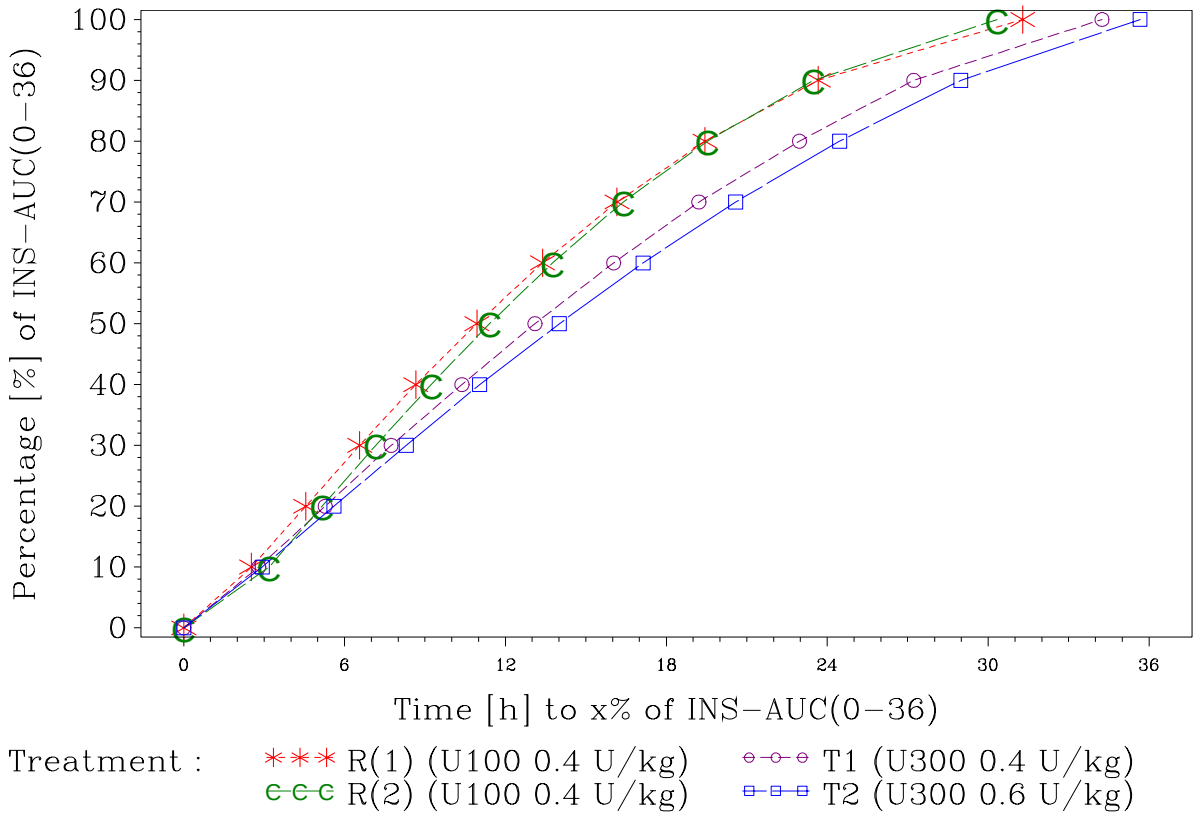


R(1) denotes injection of 0.4U/kg Lantus® U100 and T1 injection of insulin glargine U300 (0.4U/kg) in Cohort 1

R(2) denotes injection of 0.4U/kg Lantus® U100 and T2 injection of insulin glargine U300 (0.6U/kg) in Cohort 2

PGM=PRODOPS/HOE901/TDR11626/CSR/REPORT/PGM/pk_desgauctm24_k_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pk_desgauctm24_k_g_i.rtf (04AUG2011 - 9:06)

図 14 - INS-AUC$_{0-36}$ の各 10 分位点への到達時間（TDR11626 試験）



R(1) denotes injection of 0.4U/kg Lantus® U100 and T1 injection of insulin glargine U300 (0.4U/kg) in Cohort 1
R(2) denotes injection of 0.4U/kg Lantus® U100 and T2 injection of insulin glargine U300 (0.6U/kg) in Cohort 2
PGM=PRODOPS/HOE901/TDR11626/CSR/REPORT/PGM/pk_desgauctm36_k_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pk_desgauctm36_k_g_i.rtf (04AUG2011 - 9:06)

薬物動態（LC-MS/MS）の結果：

トラフ及び 8 日目最終投与後の血液検体を用いて、血漿中インスリン グラルギンの未変化体及び代謝物（イムノアフィニティーカラム抽出後）を LC-MS/MS により測定した結果、製剤の違いによらず、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。

トラフでの M1 濃度は製剤及び用量によらず定量可能であり、HOE901-U300 では定常状態到達時間がランタスに比べて延長した（3.3.2項）。いずれの投与群においても、大半の検体で、インスリン グラルギン未変化体及び代謝物 M2 の血漿中濃度が LLOQ（0.2 ng/mL）未満であった。

薬物動態（LC-MS/MS）の結論：

LC-MS/MS による測定の結果、定常状態において、M1 が血漿中での主要な活性部分であった。各投与群における M1 の濃度-時間プロファイルは、非特異的 RIA 法で測定したインスリン グラルギンの全般的プロファイルと同様であった。これらの所見から、ランタス及び HOE901-U300 の両インスリン グラルギン製剤の血糖降下作用は、主に M1 によってもたらされることが示唆された。

本 TDR11626 試験の総括報告書を[添付資料番号 5.3.4.2-4]に添付した。

2.8.1.3 PKD12270 試験

目的：

日本人 1 型糖尿病患者を対象として、HOE901-U300（0.4 及び 0.6 単位/kg）及びランタス（0.4 単位/kg）を単回投与したときの薬力学（血糖降下作用）及び薬物動態プロファイルを比較する、並びに安全性及び忍容性について評価する。

方法：

日本人 1 型糖尿病患者男女 18 名における正常血糖クランプ法による単施設、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試験。被験者を 3 通りの投与順のいずれか 1 つにランダム化割付けし、各投与期に、HOE901-U300〔0.4 単位/kg（T_1）若しくは 0.6 単位/kg（T_2）〕又はランタス〔0.4 単位/kg（R）〕をそれぞれ単回投与した。各投与間の休薬期間は 6～20 日とした。投与前及び投与後 36 時間まで、血清中インスリン グラルギン（遊離型）濃度測定用に血液検体を採取した。

結果：

すべての投与群において忍容性は良好であり、安全性パラメータに投与群間で差は認められなかった。

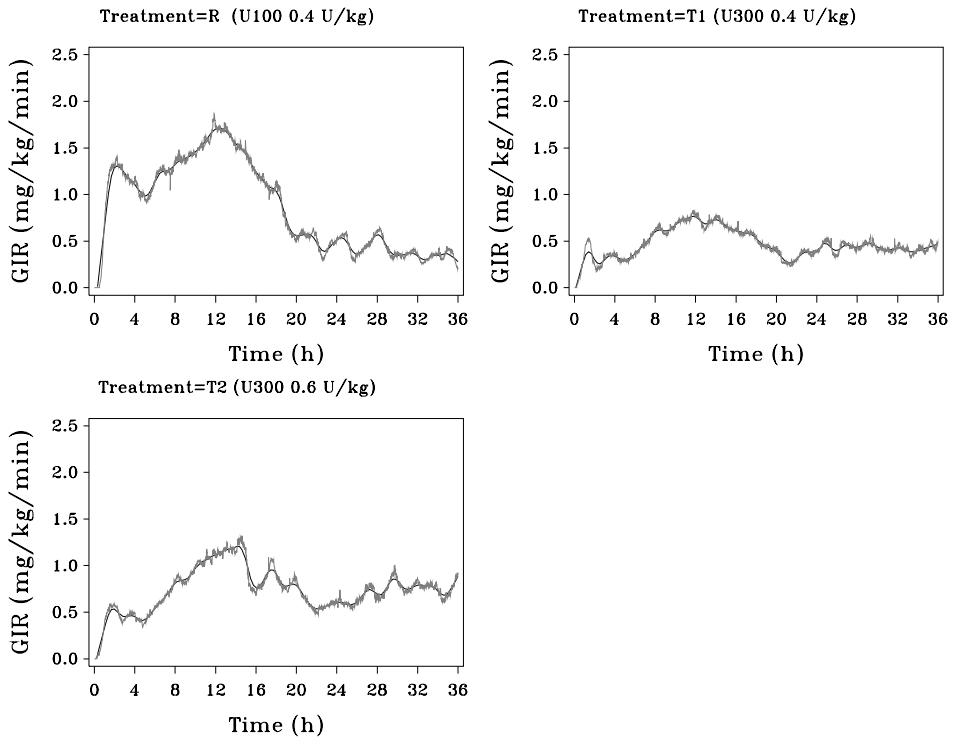
薬力学（グルコース注入率）：

被験薬 HOE901-U300（T_1 及び T_2）を単回投与したとき、平均 GIR は投与後約 12 時間まで緩徐に上昇し、その後わずかに低下したのち、投与後約 24 時間以降 36 時間のクランプ終了時までほぼ安定した推移を示した。一方、対照薬ランタス（R）群において、GIR は投与後短時間で速やかに上昇し、投与後約 12 時間に GIR_{max} に達したのち、投与後 24 時間まで下降する推移を示した（図 15）。投与後 36 時間の平均 smoothed GIR 推移を図 16 に示す。

薬力学（グルコース利用量）：

$GIR\text{-}AUC_{0\text{-}36}$ は、HOE901-U300 の用量増加に伴って増加したが、いずれもランタス群に比べて低値であった。HOE901-U300 投与時の平均 GIR がより平坦かつ持続的に推移したことを反映して、GIR_{max} の平均値は HOE901-U300 の 2 用量ともランタスより低値であり（表 17）、$T_{50\%}\text{-}GIR\text{-}AUC_{0\text{-}36}$（中央値）はランタスに比べて長時間であった（表 17）。

図 15 - 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 GIR 推移（PKD12270 試験）

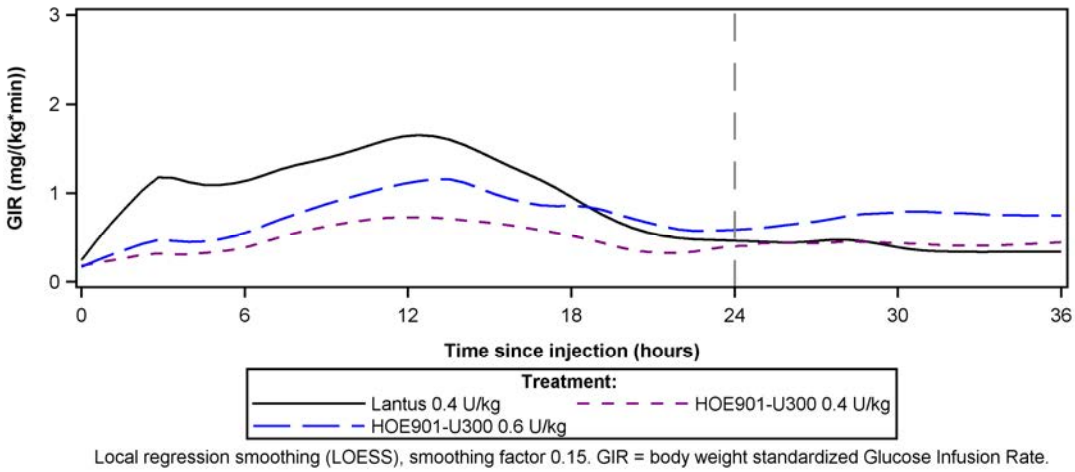


GIR=body weight standardized Glucose Infusion Rate

R denotes injection of 0.4 U/kg Lantus® U100. T1 and T2 denote injections of HOE901-U300 (0.4 and 0.6 U/kg respectively).

PGM=PRODOPS/HOE901/PKD12270/CSR/REPORT/PGM/pd_girmeanall_d_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pd_girmeanall_d_g_i.rtf (29MAY2012 - 18:53)

図 16 - 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



Lantus 0.4 U/kg (R), HOE901-U300 0.4 U/kg (T1), HOE901-U300 0.6 U/kg (T2)

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)

表 17 - 日本人 1 型糖尿病患者における単回投与時の薬力学パラメータ（$GIR\text{-}AUC_{0\text{-}24}$、$GIR\text{-}AUC_{0\text{-}36}$、$GIR_{max}$ 及び $T_{50\%}\text{-}GIR\text{-}AUC_{0\text{-}36}$）の記述統計量（PKD12270 試験）

		Test treatment	
	R (Lantus 0.4 U/kg)	T1 (HOE901-U300 0.4 U/kg)	T2 (HOE901-U300 0.6 U/kg)
$GIR\text{-}AUC_{0\text{-}24h}$ (mg/kg)			
Number	18	18	18
Mean (SD)	1570 (917)	697 (963)	1069 (1256)
Median	1584	469	562
Q1 : Q3	869 : 2134	0 : 1082	287 : 1516
$GIR\text{-}AUC_{0\text{-}36h}$ (mg/kg)			
Number	18	18	18
Mean (SD)	1858 (1085)	990 (1233)	1591 (1719)
Median	1637	739	887
Q1 : Q3	1160 : 2567	31 : 1463	514 : 1975
GIRmax (mg/kg/min)			
Number	18	18	18
Mean (SD)	2.16 (0.81)	1.23 (1.01)	1.83 (1.32)
Median	1.85	1.23	1.36
Q1 : Q3	1.63 : 2.74	0.87 : 1.69	1.04 : 2.14
$T50\%\text{-}GIR\text{-}AUC_{0\text{-}36h}$ (h)			
Number	18	14[a]	18
Mean (SD)	12.4 (3.0)	18.0 (8.4)	20.4 (7.1)
Median	12.9	16.7	18.1
Q1 : Q3	10.1 : 14.8	14.1 : 21.5	15.4 : 12.6

GIR=body weight standardized glucose infusion rate.
GIR_{max} values of zero were replaced by 0.001 mg/kg/min
R denotes injection of 0.4 U/kg Lantus®.
T1 and T2 denote injections of HOE901-U300 (0.4 and 0.6 U/kg respectively).
a n=14, Subject 392001001, 392001010, 392001011, 392001015 not included in calculation of summary statistics due to no glucose infusion in T1 (U300 0.4 U/kg).

薬力学（血中グルコース濃度）：

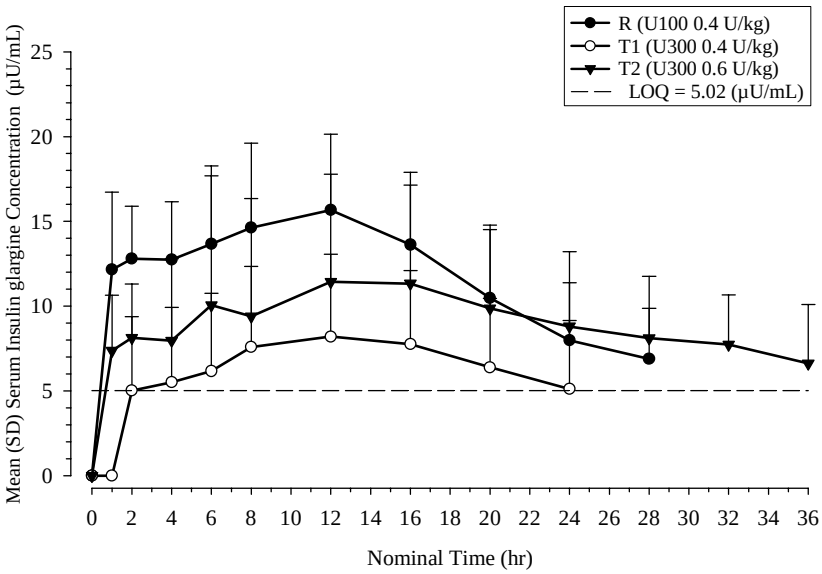
両被験薬（T_1 及び T_2）群で、投与後の血中グルコース濃度プロファイルは同様の特徴を示した。T_1 及び T_2 群では、効果発現までの所要時間を反映して、血中グルコース濃度は投与後約 6 時間まで増加し、その増分は低用量の T_1 群の方がより大きかった。しかしながら、その後のクランプ期間（36 時間まで）は、T_1 及び T_2 群とも 120 mg/dL（6.7 mmol/L）未満で安定した。一方、R 群において、血中

グルコース濃度はクランプ開始から投与後 24 時間まで 120 mg/dL（6.7 mmol/L）未満を維持したが、その後は、R 群の血糖降下作用持続時間がより短かったことを反映して上昇した。

薬物動態：

クランプ期間の前半は、R 群では T_1 及び T_2 群に比べて高い血清中インスリン グラルギン濃度を示したが、12 時間以降に、より速やかに下降した。T_1 及び T_2 群では、R 群に比べて全体的に平坦な濃度プロファイルを示し、GIR プロファイルとの一致性が見られた。INS-$AUC_{0\text{-}36}$ は、HOE901-U300 の用量増加に伴って増加し、投与後 12～24 時間の血清中濃度が R 群に比べて安定しており、特に T_2 群の投与後 24～36 時間にその傾向は顕著であった（図 17）。T_1 及び T_2 群において、INS-C_{max} は R 群に比べて低値を示し（表 18）、INS-T_{max} は R 群に比べて短時間であった（表 19）。

図 17 - 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

表 18 - 投与群間の薬物動態パラメータ（INS-AUC_{0-24}、INS-AUC_{0-36} 及び INS-C_{max}）比と 90%信頼区間（PKD12270 試験）

		LSMeans		T / R	
Parameter	**Ratio**	**T**	**R**	**Point estimate**	**90% CI**
INS-AUC_{0-24} [uU.h/mL]	T1 (HOE901-U300 0.4 U/kg)/ R (Lantus 0.4 U/kg)	169.9	290.7	0.58	(0.46 to 0.74)
	T2 (HOE901-U300 0.6 U/kg)/ R (Lantus 0.4 U/kg)	167.3	290.7	0.58	(0.38 to 0.86)
INS-AUC_{0-36} [uU.h/mL]	T1 (HOE901-U300 0.4 U/kg)/ R (Lantus 0.4 U/kg)	218.6	352.0	0.62	(0.51 to 0.75)
	T2 (HOE901-U300 0.6 U/kg)/ R (Lantus 0.4 U/kg)	262.4	352.0	0.75	(0.59 to 0.94)
INS-C_{max} [uU/mL]	T1 (HOE901-U300 0.4 U/kg)/ R (Lantus 0.4 U/kg)	10.2	16.6	0.61	(0.52 to 0.73)
	T2 (HOE901-U300 0.6 U/kg)/ R (Lantus 0.4 U/kg)	12.3	16.6	0.74	(0.64 to 0.86)

CI=Confidence interval; LSMeans=Geometric least squares means from linear mixed model

R denotes injection of 0.4 U/kg Lantus®.

T denotes injections of insulin glargine HOE901-U300 (0.4 (T1) and 0.6 U/kg (T2), respectively.)

Adapted from: PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_CEP/REPORT/PGM/pk_pkd12270_mixed_k.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pk_pkd12270_mixed_k_i.rtf (28NOV2013 - 15:55)

表 19 - 日本人 1 型糖尿病患者における単回投与時の薬物動態パラメータ（INS-C_{max}、INS-T_{max}、INS-AUC_{0-24}、INS-AUC_{0-36}、$T_{50\%}$-INS-AUC_{0-36}）の記述統計量（PKD12270 試験）

	Serum Insulin glargine		
	R (Lantus 0.4 U/kg)	**T1 (HOE901-U300 0.4 U/kg)**	**T2 (HOE901-U300 0.6 U/kg)**
N	18	15	18
INS-C_{max} (µU/mL)[a]	17.3 ± 4.75 (16.6) [27.5]	10.9 ± 3.39 (10.4) [31.2]	13.8 ± 7.08 (12.3) [51.5]
INS-T_{max} (h)[b]	8.00 (1.75 ; 12.0)	16.0 (12.0 ; 16.0)	14.0 (7.50; 16.0)
INS-AUC_{0-24} (µU.h/mL)[a]	303 ± 78.8 (291) [26.0]	190 ± 66.5 (176) [35.0]	232 ± 123 (NA) [52.9]
INS-AUC_{0-36} (µU.h/mL)[a]	370 ± 101 (352) [27.2]	251 ± 91.6 (233) [36.4]	326 ± 156 (262) [47.8]
$T_{50\%}$-INS-AUC_{0-36} (h)[b]	14.4 (12.3 – 15.0)	16.6 (13.0 – 18.6)	17.5 (16.3 – 18.4)

AUC=Area under the insulin glargine concentration versus time curve; CV=coefficient of variation; SD=standard deviation.
R denotes injection of 0.4 U/kg Lantus®.
T1 and T2 denote injections of insulin glargine HOE901-U300 (0.4 and 0.6 U/kg respectively).
a Mean ± SD(geometric mean) [CV%]
b Median (inter-quartile range)

$T_{50\%}$-INS-AUC_{0-36}（中央値）は、T_1及びT_2群ではそれぞれ 16.6 及び 17.5 時間、R 群では 14.4 時間であり、T_1及びT_2群の方が到達に長時間を要した（表 19）。

本 PKD12270 試験の総括報告書を[添付資料番号 5.3.4.2-1]に添付する。

2.8.1.4 PDY12335 試験

目的：

本試験の主要目的は、Basal-bolus インスリン療法を行っている日本人 1 型糖尿病患者において、定常状態における HOE901-U300（T）及びランタス（R）の 1 日 1 回投与時の持続血糖モニタリング（CGM）における 24 時間血糖プロファイルを比較検討することであった。また本試験では、血糖パラメータ（1,5-アンヒドログルシトール、グリコアルブミン、HbA1c）、空腹時血漿グルコース（FPG）、自己測定血漿グルコース（SMPG）、及び食後血漿グルコース（PPG）の変化量の両投与間での有効性の比較、低血糖症発現の両投与間での比較、並びに HOE901-U300 の安全性及び忍容性の評価も行った。

方法：

日本人 1 型糖尿病患者男女 20 名における単施設、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試験。患者を 2 通りの投与順序のいずれか一方にランダム化割付けし、2 期間にわたって HOE901-U300（T）又はランタス（R）を 1 日 1 回夜に投与した。これら 2 期間に 4 週間ずつ計 8 週間の投与を行い、患者ごとに用量調節を行った。ベースライン時（−3〜−1

日目）及び各投与期の終了時（26～28 日目、54～56 日目）に連続 3 日間にわたって CGM の記録を行い、 2 日目の測定値を主要な解析に用いた。両投与期の間に休薬期間は設けなかった。ベースライン時及び各投与期の終了時（−3 又は−2 日目、26 又は 27 日目、54 又は 55 日目）の基礎インスリン投与直前に、インスリン グラルギン（遊離型）の血清中濃度の測定用に血液サンプルを採取した。

また、主要評価項目を AUC_{mean_24h}（CGM 2 日目の個々の患者の平均血糖値からの上方及び下方の AUC 面積の絶対値和）、副次評価項目を AUC_{mean_noc}（CGM 2 日目の夜間における個々の患者の平均血糖値からの上方及び下方の AUC 面積の絶対値和）とした。

なお、各項目は近似式として以下のように表される。

$$AUC_{mean_24h} = \sum_{i=0}^{287} \left| \left(BG_i - \overline{BG} \right) \times 5 / 2 \right| 、 \quad AUC_{mean_noc} = \sum_{i=0}^{71} \left| \left(BG_{noc_i} - \overline{BG_{noc}} \right) \times 5 / 2 \right|$$

ただし

BG_i : 5 分おきに測定される各時点の血糖値、$\overline{BG}$: 第 2 日目の血糖値の平均

BG_{noc_i} : 5 分おきに測定される夜間における各時点の血糖値、$\overline{BG_{noc}}$: 第 2 日目の夜間血糖値の平均

とする。その際 1 日を 1440 分とし、5 分おきに測定するため測定時点は基本的に 1 日 288 時点、夜間（0：00 - 6：00）は 360 分とし、72 時点となる。AUC_{mean_24h} は第 2 日の基点を 0 分として 1440 分、288 時点までの面積が加算され、AUC_{mean_noc} は第 2 日の 0：00 を基点として 6：00 までの 360 分、72 時点までの面積が加算されたものとなる。

結果：

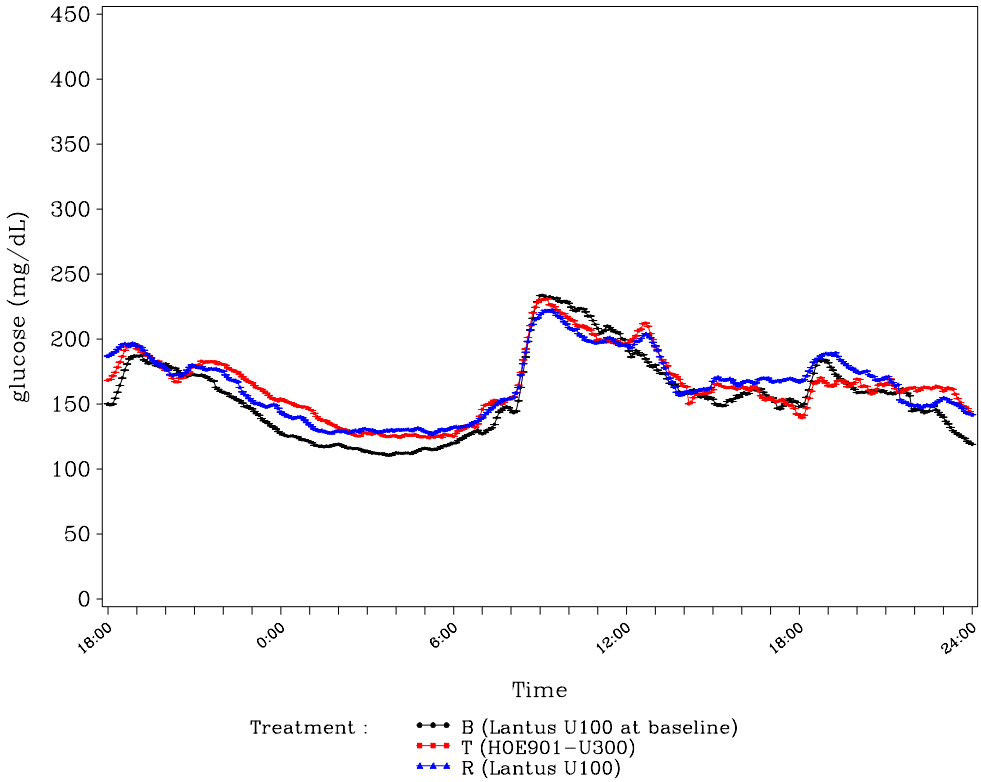
4 週間にわたる夜投与の HOE901-U300 及びランタスは、本試験期間を通して良好な忍容性を示し、特定の安全性に関する懸念は認められなかった。4 週間の投与において、低血糖症を 1 件以上発現した被験者の割合及び低血糖症の総件数は、ランタス群よりも HOE901-U300 群の方が少なかった。この差は夜間のイベントで顕著に認められた。

薬力学：

CGM 2 日目の平均の CGM プロファイルは、HOE901-U300 群とランタス群の投与間で同様の経時的変動を示した（図 18）。

主要評価項目の AUC_{mean_24h}、副次評価項目の AUC_{mean_noc} については、HOE901-U300 群においてわずかに低値であったものの（表 20）、投与群比の点推定値がそれぞれ 0.959（90% 信頼区間：0.794; 1.158）（表 21）及び 0.939（90%信頼区間：0.693; 1.273）[添付資料番号 5.3.4.2-2 内 Table 17]であり、HOE901-U300 群とランタス群との間の差は示されなかった。

図 18 - ベースライン時、HOE901-U300 及びランタス投与期終了時における CGM2 日目 18:00 から CGM 3 日目 24:00 までの平均血糖プロファイルの推移（PDY12335 試験）



CGM=continuous glucose monitoring
This figure is plotted using mean value by 5 min.
PGM=PRODOPS/HOE901/PDY12335/CSR/REPORT/PGM/pd_cgmmover_m_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pd_cgmmover_m_g_i.rtf (18SEP2013 - 18:23)

表 20 - CGM 2 日目の個々の患者の AGV からの上方及び下方の AUC 面積の絶対値和− AUC_{mean_24h}（PDY12335 試験）

	Baseline	Treatment HOE901-U300	Reference Lantus
AUC_{mean_24h} (min*mg/dL)			
Number	19	19	20
Mean (SD)	65679 (24369)	59757 (24578)	60409 (19926)
Median	72945	54861	58973
Q1 : Q3	51881 : 86578	44516 : 72572	43933 : 71155

AGV=average plasma glucose value; CGM=continuous glucose monitoring
Baseline: Lantus®.
PGM=PRODOPS/HOE901/PDY12335/CSR/REPORT/PGM/pd_cgm_auc24_desc_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pd_cgm_auc24_desc2_m_t_i.rtf (28AUG2013 - 14:43)

表 21 - 投与群間の CGM パラメータ（AUC_{mean_24h}）比と 90%信頼区間（PDY12335 試験）

Comparison	Parameter	Estimate	90% CI
T(HOE901-U300) / R(Lantus)	AUC_{mean_24h}	0.959	(0.794 to 1.158)

R =Lantus®; T=HOE901-U300
Parameters not able to be calculated were adjusted as log(0.001) on mixed model.
Adapted from: PGM=PRODOPS/HOE901/PDY12335/CSR/REPORT/PGM/pd_pdy12335.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pd_ba_m_t_2_i.rtf (18SEP2013 - 17:45)

定常状態での CGM 測定時の 24 時間で、定義された血糖値範囲（80～140 mg/dL）であった時間（$Dur_{_TBG(80-140)}$）は、各投与群で同程度であった。$Dur_{_TBG(80-140)}$ の平均値 ± 標準偏差は、HOE901-U300 群で 8.71 ± 5.92 時間、ランタス群で 8.63 ± 5.18 時間であった。投与群比の点推定値は、0.958（90% 信頼区間：0.330 ; 2.781）であった。

投与順序にかかわらず、各投与期終了時の平均 1 日基礎インスリン用量は概してベースライン時よりも高かった。T/R（HOE901-U300/ランタス）の順に投与が割り付けられた患者では、治療期 1 期のベースライン時から終了時にかけて 14.85 単位から 18.13 単位に増加し、治療期 2 期のベースライン時から終了時にかけて 18.40 単位から 18.10 単位へと変化した。R/T（ランタス / HOE901-U300）の順に投与が割り付けられた患者では、治療期 1 期に 1 日基礎インスリン用量が 11.70 単位から 13.14 単位に増加し、治療期 2 期のベースラインから終了時にかけて 12.75 単位から 14.53 単位に増加した。

ベースライン時（治療期 1 期）の平均 1 日追加インスリン用量は、T/R（HOE901-U300/ランタス）の投与順にランダム化割付けされた患者の方が R/T（ランタス / HOE901-U300）の投与順にランダム化割付けされた患者よりも高かった。両投与期とも投与期間中の 1 日追加インスリン用量は、おおむね不変であった。

HbA1c のベースラインからの変化は、ランタス/ HOE901-U300 の順で投与を受けた患者がそれぞれ−0.27%及び−0.13%であり、HOE901-U300 /ランタスの順で投与を受けた患者がそれぞれ−0.28%及び−0.25%であり、両投与間に意義のある差は認められなかった。

薬物動態：

定常状態におけるインスリングラルギンの投与前濃度（平均値±標準偏差）に HOE901-U300（33.1 ± 21.7 μU/mL）とランタス（31.7 ± 27.0 μU/mL）との間で大きな差はなく、前治療の基礎インスリンを使用していた試験開始時のベースライン値（32.6 ± 16.8 μU/mL）と同程度であった。

本 PDY12335 試験の総括報告書を[添付資料番号 5.3.4.2-2]に添付する。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　健康被験者における薬物動態

健康被験者を対象に実施した試験として、生物学的同等性試験（PKD10086 試験）の概要を2.3.1.1 項に示した。HOE901-U300 投与時のインスリン グラルギン曝露量（INS-AUC$_{0\text{-}24}$）は、ランタス投与時に比べて 38.5%低値であった（投与群間における調整済み幾何平均値の比：0.615、90% 信頼区間：0.574; 0.659）。この結果から、薬物動態（曝露量）及び薬力学（血糖降下作用）のいずれについても HOE901-U300 とランタスの生物学的同等性を証明するには至らなかった。詳細な要約を[Module 2.7.1 内 2.3.1 項]に示した。PKD10086 試験における PK パラメータの要約は、[Module 2.7.1 内 表 6]に示した。

3.2　薬物動態の変動要因

3.2.1　内因性要因

HOE901-U300 の薬物動態に及ぼす抗インスリン抗体の影響について、4.3項に述べる。

3.2.1.1　特別な集団

ランタス及び HOE901-U300 は、他の長時間作用型インスリン製剤と同様に、体格、人種、年齢、疾患（腎及び肝機能）などの背景が異なる様々な集団に対して、主に空腹時血糖値の管理を目的として適用される。これらの部分集団における本剤の有効性及び安全性については、第 III 相試験において検討を行っており、詳細は Module 2.7.3 及び Module 2.7.4 に示す。

日本人 1 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験として、単回投与正常血糖クランプ試験（PKD12770 試験）及び反復投与 CGM 試験（PDY12335 試験）を実施した。

国内及び海外で 1 型糖尿病患者を対象に実施した単回投与正常血糖クランプ試験（日本人：PKD12270 試験、外国人：PKD11627 試験）では、HOE901-U300 の血清中インスリン グラルギン濃度プロファイルは、対照薬のランタスに比べて平坦かつ持続的であることが示された（表 19及び表 10）。

単回投与時の INS-AUC$_{0\text{-}36}$、$T_{50\%}$-INS-AUC$_{0\text{-}36}$ 及び INS-C_{max} などの主要な薬物動態パラメータについて、HOE901-U300 とランタスの製剤間における比（又は差）を求めたところ、以下のとおり、日本人（表 18、表 19）と外国人（表 9、表 10）のどちらの集団でもほぼ同程度の値を示した。

- 36 時間血清中インスリン グラルギン曝露量（INS-AUC$_{0\text{-}36}$）について、HOE901-U300（0.4 単位/kg）群ではランタス（0.4 単位/kg）群に比べて低値を示し、製剤間の比の点推定値は、日本人患者で 0.62（90%信頼区間：0.51; 0.75）、外国人患者で 0.63（90%信頼区間：0.46; 0.87）であった。
- INS-AUC$_{0\text{-}36}$ の 50%相当値到達時間（$T_{50\%}$-INS-AUC$_{0\text{-}36}$）について、HOE901-U300（0.4 単位/kg）群ではランタス（0.4 単位/kg）群に比べて長時間を示し、製剤間の差の点推定値は、日本人患

者で 1.9 時間（90%信頼区間：0.3; 3.4）、外国人患者で 2.3 時間（90%信頼区間：0.3; 3.8）であった。

- 最高血清中インスリン グラルギン濃度（INS-C_{max}）について、HOE901-U300（0.4 単位/kg）群ではランタス（0.4 単位/kg）群に比べて低値を示し、製剤間の比の点推定値は、日本人患者で 0.61（90%信頼区間：0.52; 0.73）、外国人患者で 0.60（90%信頼区間：0.50; 0.71）であった。

3.3 患者における薬物動態

外国人及び日本人 1 型糖尿病患者に HOE901-U300 を単回皮下投与したとき、ランタスと比較して、より平坦かつ持続的な薬物動態プロファイルを示し、C_{max} は低く、$T_{50\%}$-INS-AUC_{0-36} は長かった（2.8.1.1 項）。HOE901-U300 単回投与後のインスリン グラルギン濃度は、プラトーに達した後も観察期間終了又は LLOQ 未満に達するまでの間、比較的平坦に保たれていた。その結果、外国人患者においては 0.6 単位/kg 投与群では投与後 28 時間、0.9 単位/kg 投与群では投与後 36 時間まで、日本人患者においては 0.4 単位/kg 投与群では投与後 24 時間、0.6 単位/kg 投与群では投与後 36 時間まで、両集団とも比較的平坦な血清中プロファイルとなった。一方、ランタス投与後の平均血清中濃度は、12 時間まで増加したが、それ以降は速やかに下降した（図 4、図 17）。

HOE901-U300 の平坦かつ持続的な薬物動態プロファイルは、定常状態においても認められた。HOE901-U300（0.4 及び 0.6 単位/kg/日）を外国人患者に反復投与したとき、最終投与から平均して 32～36 時間後まで血清中インスリン グラルギンは検出可能であった。一方、ランタス（0.4 単位/kg/日）群では、最終投与後に LLOQ 以上の値を示したのは 28 時間にとどまった。また、HOE901-U300 投与後 24 時間の推移は、ランタスに比べ、より平坦であった（図 12）。同一用量単位（0.4 単位/kg/日）で比較した場合、HOE901-U300 はランタスに比べて INS-C_{max} が低く、$T_{50\%}$-INS-AUC_{0-36} が長時間であった。製剤間の INS-AUC_{0-24} 比（HOE901-U300/ランタス）は、0.83 であった（2.8.1.2項、表 15）。1 日 1 回反復投与時の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（3.3.2 項）。

日本人患者に HOE901-U300 及びランタスを患者個々に用量調節を行い 28 日間反復投与したとき、定常状態における血清中インスリン グラルギンのトラフ濃度に HOE901-U300 とランタスとの間で大きな差はなく、また、前治療の基礎インスリンを使用していた試験開始時のベースライン値とも同程度であった。したがって、ランタスから HOE901-U300 への切り替え、あるいは、HOE901-U300 からランタスへの切り替えに伴い、定常状態のトラフ濃度に大きな差異が生じる可能性は少ないものと考えられた。

3.3.1 定常状態における血清中インスリン グラルギン濃度（遊離型）の変動

3.3.1.1 被験者内変動〔変動係数［CV%］に基づく解析〕

定常状態における薬物動態パラメータの被験者内変動について評価した。PKD13560試験において、HOE901-U300 を各投与期 6 日間の反復投与を合計 2 投与期にわたって行った。全被験者の評価可能な投与期における INS-$AUC_{0\text{-}24}$ 及び INS-C_{max} の対数変換データに基づき算出した被験者内 CV%（再現性の指標）及び全 CV%を表 22に示す。被験者内 CV%（幾何平均に対する）の推定値は、INS-$AUC_{0\text{-}24}$ について 17.4%であり、INS-C_{max} について 33.4%であった。

表 22 - INS-$AUC_{0\text{-}24}$ 及び INS-C_{max} の被験者内変動（全患者、全評価可能期間）（PKD13560 試験）

	Within-subject CV		Total CV	
Parameter	**Estimate**	**90% CI**	**Estimate**	**90% CI**
INS-$AUC_{0\text{-}24}$ (µU.h/mL)	17.4	(14.9 to 21.1)	39.4	(34.1 to 47.4)
INS-C_{max} (µU/mL)	33.4	(28.4 to 40.8)	42.9	(38.1 to 50.5)

CV denotes coefficient of variation (%) and is of geometric type, ie, estimation is based on analysis of natural log-transformed parameters.
PGM=PRODOPS/HOE901/PKD13560/CSR/REPORT/PGM/pk_ratio.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pk_ratio_var_gcv_k_t_i.rtf (15NOV2013 - 17:19)

INS-C_{max} が外れ値と認定された 3 名の被験者[添付資料番号 5.3.1.2-2 内 15.4.3.1 項]を除外して解析した場合、被験者内 CV%（幾何平均に対する）は、INS-$AUC_{0\text{-}24}$ について 15.3%であり、INS-C_{max} について 19.4%であった（表 23）。

表 23 - INS-$AUC_{0\text{-}24}$ 及び INS-C_{max} の被験者内変動（C_{max} 外れ値を呈した被験者を除外）（PKD13560 試験）

	Within-subject CV		Total CV	
Parameter	**Estimate**	**90% CI**	**Estimate**	**90% CI**
INS-$AUC_{0\text{-}24}$ (µU.h/mL)	15.3	(13.1 to 18.7)	37.7	(32.5 to 45.8)
INS-C_{max} (µU/mL)	19.4	(16.5 to 23.6)	30.4	(26.7 to 36.1)

CV denotes coefficient of variation (%) and is of geometric type, ie, estimation is based on analysis of natural log-transformed parameters.
PGM=PRODOPS/HOE901/PKD13560/CSR/REPORT/PGM/pk_ratio.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pk_ratio_var_gcv_outexcl_k_t_i.rtf (15NOV2013 - 17:19)

3.3.1.2 日内変動

TDR11626 試験において、定常状態における HOE901-U300 又はランタス投与後 24 時間の血清中インスリン グラルギン濃度（遊離型）の変動を評価し、製剤間で比較した。日内変動パラメータのひとつであるピーク・トラフ変動率（PTF）〔式：（$C_{max} - C_{min}$）/ C_{avg}、単位：%〕の中央値は、HOE901-U300

の 0.6 単位/kg で約 51%、0.4 単位/kg で約 63%であり、ランタスではこれらを上回る約 90%であった（2.8.1.2.2項、表 16）。その他の日内変動パラメータとして振幅率（Swing）〔式：（C_{max} − C_{24h}）/ C_{24h}、単位：%〕及び双方向変動（BDE）〔式：（C_{max} − C_{24h}）/ 2〕を算出した。Swing（中央値）は、HOE901-U300 で約 70～80%、ランタスで約 120～180%で、ランタスの方が高値であった。また、BDE（中央値）は、HOE901-U300 で 4.38～5.45 μU/mL、ランタスで 6.75～7.58 μU/mL であった（2.8.1.2.2項、表 16）。

これらの結果は、HOE901-U300 製剤を用いて投与した方が、定常状態における投与後 24 時間の血清中インスリン グラルギン濃度の変動が、より小さくなることを示している。

なお、PKD13560 試験でも同様の結果が得られている（表 24）。

表 24 - 定常状態における投与後 24 時間の血清中インスリン グラルギン（遊離型）濃度の変動（全患者、全評価可能期間）（PKD13560 試験）

	C_{min} [μU/ml]	C_{max} [μU/ml]	PTR	BDE [μU/ml]	Swing [%]	PTF [%]
Number of observations[a]	99	99	90	90	90	99
Median	8.18	15.0	1.81	3.28	80.6	61.8
Q1 ; Q3	6.50 ; 10.3	12.9 ; 18.2	1.57 ; 2.08	2.66 ; 4.74	56.6 ; 108	43.4 ; 81.1
Min ： Max	0.0 ： 19.0	5.71 ： 135.0	1.22 ： 20.9	0.995 ： 64.3	22.3 ： 1990	20.1 ： 697
Geo.Mean	NA	15.7	1.90	3.65	81.9	64.5

a Observations based on the individual steady state profiles
Peak-Trough Ratio (PTR) = Cmax / Cmin
Bidirectional Excursion (BDE) = (Cmax - Cmin) / 2
Swing = (Cmax - Cmin) / Cmin [%]
Peak-Trough Fluctuation (PTF) = (Cmax - Cmin) / Cavg [%]
Source: [添付資料番号 5.3.1.2-2]

3.3.2 定常状態到達時間

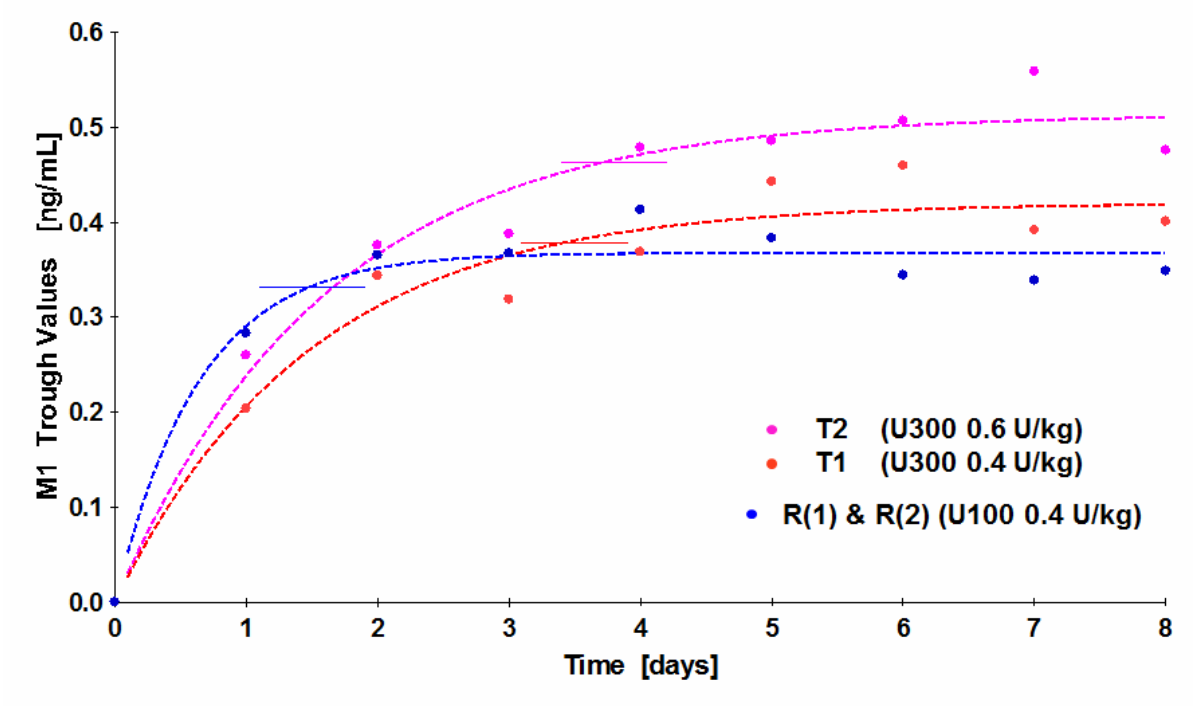
TDR11626 試験において、ランタス（0.4 単位/kg/日）及び HOE901-U300（0.4 及び 0.6 単位/kg/日）を 1 日 1 回 8 日間反復投与したときの血漿中 M1（LC-MS/MS により測定）のトラフ濃度の推移を調べ、定常状態到達時間を評価した。プラトーの 90%レベルを超えた場合、定常状態に到達したものとみなすこととした。

C_{trough} 値の指数回帰：

投与群ごとに、トラフ濃度（C_{trough}）の中央値を時間（t）に対してプロットし、データの指数回帰｛$C_{trough} = a（1 − \exp（−b * t））$｝を行った（図 19）。得られたパラメータは、R（R_1 及び R_2 併合）群では a = 0.3681 及び b = 1.5667、T_1 群では a = 0.4206 及び b = 0.6749、T_2 群では a = 0.5141 及び b = 0.6234

であった。図中水平線で示した各投与群のプラトーの 90%レベルに、ランタスは 1.5 日、HOE901-U300 は 3.4～3.7 日で到達した。

図 19 - 血漿中 M1 のトラフ濃度推移（指数回帰のオーバーレイプロット）及び各投与におけるプラトーの 90%レベル（TDR11626 試験）



3.4 薬力学

過去に健康被験者を対象に実施した静脈内投与試験の結果から、ランタス及び HOE901-U300 の有効成分であるインスリン グラルギンについて、モル換算でヒトインスリンと薬力学的に等価であることが示されている(1)。インスリン グラルギン投与後の血糖降下作用の推移は薬物動態を反映したものとなっている。薬物動態は皮下投与後に形成される沈殿物の溶解速度の支配を受け、溶解速度は注射液中の有効成分インスリン グラルギン濃度に依存するものと考えられる。

血糖降下作用の推移：

HOE901-U300 及びランタスを単回又は反復投与したすべての臨床薬理試験において、HOE901-U300 の血糖降下作用の推移は、ランタスに比べてより平坦かつ持続的であることが示され（図 3、図 5、図 6、図 7及び図 15）、薬物動態と一貫した傾向が見られた。その差は、GIR_{max}（最大グルコース注入率）、$GIR\text{-}AUC_{0\text{-}end}$（総グルコース利用量）、$T_{50\%}\text{-}GIR\text{-}AUC_{0\text{-}end}$（総グルコース利用量の 50%相当値到達時間）及び規定の正常血糖レベル維持時間などの薬力学パラメータによって定量的に表される。

- GIR_{max}：HOE901-U300 及びランタス（各 0.4 単位/kg）の GIR_{max} は、単回投与時にそれぞれ 1.58±1.13 及び 2.23± 0.88 mg/kg/分（表 8）、反復投与時の定常状態においてそれぞれ 2.60±1.07 及び 3.10± 1.04 mg/kg/分であり、HOE901-U300 群で、より低値を示した（表 12）。
- $T_{50\%}$-GIR-$AUC_{0\text{-}end}$：HOE901-U300 及びランタス反復投与時（0.4 単位/kg/日、1 日 1 回）の定常状態における $T_{50\%}$-GIR-$AUC_{0\text{-}end}$ は、それぞれ 14.3±5.5 及び 11.2±3.8 時間であり、HOE901-U300 群で、より長時間を示した（表 12）。単回投与時も同様の傾向が認められた。
- 規定の正常血糖レベル維持時間：HOE901-U300 及びランタス反復投与時（0.4 単位/kg/日、1 日 1 回）の定常状態における規定の正常血糖レベル維持時間は、それぞれ 32.1±2.9 及び 28.9±5.4 時間であり、HOE901-U300 群で、より長時間を示した（表 14）。

血糖降下作用の用量反応性：

外国人及び日本人 1 型糖尿病患者に、正常血糖クランプ下、HOE901-U300 の 0.4、0.6 及び 0.9 単位/kg（0.9 単位/kg は外国人患者のみ）を単回投与したときの GIR-$AUC_{0\text{-}36}$（36 時間グルコース利用量）は、外国人患者ではそれぞれ 631±590 mg/kg（0.4 単位/kg）、1118±1018 mg/kg（0.6 単位/kg）及び 1845±765 mg/kg（0.9 単位/kg）、日本人患者ではそれぞれ 990±1233 mg/kg（0.4 単位/kg）、1591±1719 mg/kg（0.6 単位/kg）であり、ともに用量依存的に増加した（表 8、表 17）。HOE901-U300 に特徴的な血糖降下作用プロファイル（投与後 11～12 時間で最大作用に到達し、24 時間を越えるまでその作用を維持し、クランプ終了の 36 時間まで完全には消失しない）は用量によらず維持された（図 3）。両集団ともランタス群で約 12 時間であった $T_{50\%}$-GIR-$AUC_{0\text{-}36}$ は、HOE901-U300 群では平均約 17～20 時間に延長した（表 8、表 17、2.8.1.1項）。

外国人患者に HOE901-U300 の 0.4 及び 0.6 単位/kg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態において、GIR-$AUC_{0\text{-}36}$ は、それぞれ 2432±1379 mg/kg 及び 4834±1573 mg/kg であり、用量依存的に増加した（表 12）。定常状態における正常血糖レベル維持時間は、HOE901-U300 の 0.4 単位/kg 及び 0.6 単位/kg で、それぞれ 26.0±8.4 時間及び 31.7±3.5 時間であり、用量依存的に延長した（表 13）。

HOE901-U300 はランタスに比べて投与間隔内における薬力学パラメータの変動が小さく、作用がより長時間持続することが示された。このような特徴なプロファイルは、試験に用いた HOE901-U300 の用量範囲において維持された。

持続血糖モニタリングによる血糖降下作用の推移：

HOE901-U300 を日本人患者に 28 日間反復投与したときの定常状態において、CGM 2 日目の平均の CGM プロファイルは、HOE901-U300 群とランタス群の投与間で同様の経時的変動を示した（図 18）。

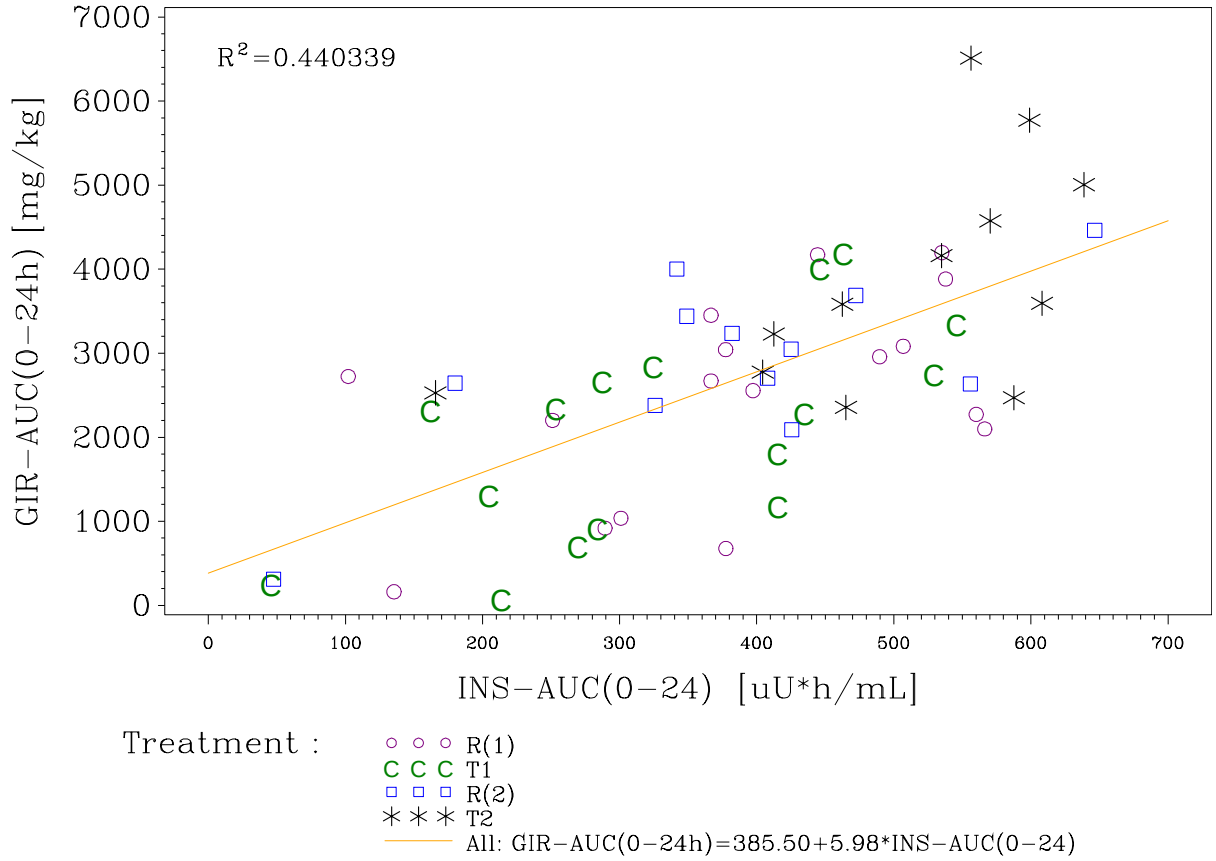
主要評価項目である AUC_{mean_24h}、並びに副次評価項目である AUC_{mean_noc} は、HOE901-U300 群においてわずかに低値であったものの（表 20）、HOE901-U300 群とランタス群との間の差は示されなかった。

3.5 薬物動態／薬力学の関係

HOE901-U300 の薬物動態と薬力学の関係について、反復投与試験（TDR11626 試験）の副次評価項目として解析した[添付資料番号 5.3.4.2-4]。

被験者ごと及び投与群ごとに GIR-AUC$_{0-24}$ と INS-AUC$_{0-24}$ の関係をプロットした散布図（図 20）は、投与間隔あたりの GIR-AUC と INS-AUC には正の相関性があることを示している。すなわち、定常状態において、血清中インスリン グラルギン曝露量（INS-AUC$_{0-24}$）と血糖降下作用（GIR-AUC$_{0-24}$）の間の相関関係が示された。薬物動態と薬力学の関係は、ランタスと HOE901-U300 で同様であるものと推定される。

図 20 - 定常状態における GIR-AUC$_{0-24}$ と INS-AUC$_{0-24}$ の関係（TDR11626 試験）



GIR = body weight standardized Glucose Infusion RateR(1) denotes injection of 0.4U/kg Lantus® U100 and T1 injection of 0.4U/kg insulin glargine U300 in Cohort 1,R(2) denotes injection of 0.4U/kg Lantus® U100 and T2 injection of 0.6U/kg insulin glargine U300 in Cohort 2.
PGM=PRODOPS/HOE901/TDR11626/CSR/REPORT/PGM/pkpd_AUC24_GIRAUC24_all_kd_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pkpd_AUC24_GIRAUC24_all_kd_g_i.rtf (04AUG2011 - 7:11)

4 特別な試験

4.1 抗インスリン抗体（AIA）の測定に用いた分析法

4.1.1 DOH1298：ヒト EDTA 血漿中のインスリン抗体測定のための放射免疫沈降法のバリデーション

ヒト血漿サンプル中の AIA を半定量的に検出するために、ランタスの開発時に使用した放射免疫沈降法（RIPA）を南アフリカの [redacted] に移管し、本法の導入とバリデーションを行った。

固定濃度の標識抗原（トレーサー）^{125}I-インスリン グラルギン（ヒトインスリンに対する AIA の交差反応性を測定する場合は ^{125}I-ヒトインスリン）を緩衝液中で一定量の被験者サンプル及び QC サンプル（2 倍希釈又は希釈せず）と共にインキュベートした。インキュベーション中にトレーサーはサンプル中に存在する AIA と複合体を形成する。このとき AIA と結合するトレーサーの量は、AIA 濃度の増加に伴い増加する。ポリエチレングリコール沈降法により、AIA 結合トレーサーと遊離トレーサーを分離した後、沈降物中に残存する放射能（B）を測定し、得られた結果をインキュベートした全放射能（T）を用いて、トレーサーの結合率（B/T［%］）を求めた。

AIA の測定は、スクリーニング試験及び確認試験の二段階で行った。スクリーニング試験ではサンプルの反応性の有無を評価し、反応性がある場合には確認試験でサンプルが陽性の状態であることを最終確認した。すなわち、被験者サンプルの分析は、スクリーニングカットポイント（SCP）及び確認カットポイント（CCP）を使用して、サンプル中に抗体が含まれるか否かを決定した。これらのカットポイントは各分析バッチごとに個別に決定するので、変動的カットポイントと呼ばれる。スクリーニング試験で用いる SCP とは、抗体の存在について被験者サンプルを「反応性あり」（抗体陽性の可能性あり又は潜在陽性）と規定するために使用する値（B/T［%］）である。すなわち値（B/T［%］）が SCP 以上であれば被験者サンプルは反応する（抗体陽性の可能性あり）と考えられ、値がこれより低ければサンプルは陰性であると考えられる。確認試験で用いる CCP も操作ごとに算出する値（B/T［%］）であり、値が CCP 以上の被験者サンプルを抗インスリン抗体陽性の被験者サンプルと定義する。また被験者サンプルの検査結果が陽性であった場合には、被験者サンプルを段階希釈して SCP を用いて反応性を検査することで、被験者サンプルの抗体価も求めた。

ヒト血漿中の抗インスリン抗体定量のための RIPA のバリデーションについては[添付資料番号 5.3.1.4-5 DOH1298]に記載した。同文書には、方法バリデーション報告書 DOH1035、カットポイントを規定する統計報告書、標準分析操作手順書、並びに長期安定性データ及び薬物の干渉についての追加データが含まれる。すなわち、インスリン グラルギンの臨床試験での抗インスリン抗体の測定に用いる標準的方法、並びに抗体価及び交差反応性の評価を含めて、使用する一般的なプロセスについて記載した。

4.2　抗インスリン抗体の発現率

糖尿病患者を対象に実施したすべての第 I 相試験において、投与前及び試験終了時に血液検体を採取して、抗インスリン抗体について、状態の判定（陽性又は陰性）、陽性サンプル中の抗体価及びヒトインスリンとの交差反応性の評価を行った。

このうち、反復投与試験で安全性解析対象集団とされた合計 100 名の患者から得られた利用可能なデータを表 25に示す。ベースラインにおいて全体の約 3 分の 2 の患者が抗体陰性であり、そのうち 5 名が試験終了時に陽性に転じており、それらの抗体価の中央値は 8 であった（その全員についてヒトインスリンとの交差反応性が認められた）。ベースライン時すでに陽性であった患者は試験終了時も陽性であり、これらの集団における抗体価の中央値は 8 から 16 に増加し、そのほぼ全員についてヒトインスリンとの交差反応性が認められた。

表 25 - 抗インスリン抗体データ：第 I 相反復投与試験の要約シフト表 – 安全性解析対象集団

Baseline				EOS/week 8[a]			
					Positive		
				Negative		Titer (1/x)[*]	Crossreact.[**]
				n	n	n[b]	n[c]
				(%)	(%)	Median (Min - Max)	% (Pos)[d]
Negative		n	68	63	5	5	5
		(%)	(68.0%)	(63.0%)	(5.0%)	8 (2 - 8)	100%
Positive		n	32	0	32	31	32
		(%)	(32.0%)		(32.0%)	16 (4 - 256)	96.9%
	Titer (1/x)[*]	n[b]	31				
		Median (Min - Max)	8 (2 - 8192)				
	Crossreact.[**]	n[c]	32				
		% (Pos)[d]	93.8%				

AIA: Anti-insulin antibody, EOS: End of study visit, n (%): Number and percentage of subjects with anti-insulin antibody negative or positive

[a] EOS: TDR11626 and PKD13560, week 8: PDY12335

[b] Number of subjects with positive AIA with titer results available

[c] Number of subjects with positive AIA with crossreactivity results available

[d] % (Pos): Percentage of subjects being positive for crossreactivity to human insulin

[*] Shown is x, the level of dilution

[**] Crossreactivity of the AIA to human insulin

Studies included: TDR11626, PKD13560 and PDY12335

PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_CEP/REPORT/PGM/aia_antibody_shift_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/aia_antibody_shift_s_t_m_i.rtf (25NOV2013 - 3:39)

4.3　HOE901-U300 の薬物動態に対する抗インスリン抗体の影響

反復投与試験 2 試験（TDR11626 試験及び PKD13560 試験）で得られた主要な薬物動態パラメータについて、抗インスリン抗体の判定別にサブグループ解析を行った。

本解析には、試験終了時の抗インスリン抗体の状態が、ベースラインから変化がなかった患者のみを組み入れた。

4.3.1　TDR11626 試験

TDR11626 試験では、被験者 1 名（ベースライン時：抗体陰性、試験終了時：抗体陽性に変化）を解析から除外したため、本サブグループ解析における被験者の内訳は、抗体陽性例 13 名、抗体陰性例 15 名となった。ランタス（0.4 単位/kg/日）群、HOE901-U300（0.4 単位/kg/日）群、及び HOE901-U300（0.6 単位/kg/日）群について、抗体の判定別の薬物動態パラメータをそれぞれ表 26、表 27及び表 28 に示す。

定常状態における $INS\text{-}AUC_{0\text{-}24}$ は、ランタス（0.4 単位/kg/日）群の抗インスリン抗体陽性グループで 32%低く、HOE901-U300（0.4 単位/kg/日）の陽性グループで 38%低かったが、HOE901-U300（0.6 単位/kg/日）の陽性グループでは 5%の低値にとどまった。薬力学パラメータに対する影響についても、これと同様の傾向が見られた（4.4.1項、表 31及び表 32）。

表 26 - ランタス（0.4 単位/kg/日）投与時の薬物動態パラメータの記述統計量
ー　抗インスリン抗体の判定（陽性又は陰性）別（TDR11626 試験）

			Anti-insulin antibody status	
			Negative	Positive
R (Lantus 0.4 U/kg)	INS-Cmax	N	15	13
	µU/mL	Mean (SD)	27.1 (6.11)	18.7 (8.22)
		Geometric_Mean (CV%)	26.5 (22.5)	16.6 (43.9)
		Median	26.6	21.7
		Q1 : Q3	22.8 : 30.9	10.8 : 25.1
		Min : Max	16.4 : 37.8	5.5 : 29.3
	INS-Tmax	N	15	13
	h	Mean (SD)	5.33 (3.18)	5.85 (2.76)
		Geometric_Mean (CV%)	4.50 (59.6)	5.17 (47.3)
		Median	4.00	6.00
		Q1 : Q3	2.00 : 6.00	4.00 : 8.00
		Min : Max	2.00 : 12.00	2.00 : 10.00
	$INS\text{-}AUC_{0\text{-}24}$	N	15	13
	µU*h/mL	Mean (SD)	452 (109)	306 (151)
		Geometric_Mean (CV%)	439 (24.1)	257 (49.4)
		Median	444	367
		Q1 : Q3	342 : 538	158 : 390
		Min : Max	289 : 647	47.6 : 556
	$INS\text{-}AUC_{0\text{-}36}$	N	15	13
	µU*h/mL	Mean (SD)	514 (138)	346 (186)
		Geometric_Mean (CV%)	496 (26.9)	281 (53.9)
		Median	526	380
		Q1 : Q3	393 : 608	158 : 481
		Min : Max	302 : 788	47.6 : 682
	$T50\%\text{-}INS\text{-}AUC_{0\text{-}24}$	N	15	13
	h	Mean (SD)	9.72 (0.791)	9.87 (1.61)
		Geometric_Mean (CV%)	9.68 (8.14)	9.75 (16.3)
		Median	9.90	9.99
		Q1 : Q3	9.22 : 10.1	8.89 : 10.7
		Min : Max	8.17 : 11.0	7.35 : 13.5
	$T50\%\text{-}INS\text{-}AUC_{0\text{-}36}$	N	15	13
	h	Mean (SD)	11.2 (1.76)	10.9 (2.21)
		Geometric_Mean (CV%)	11.1 (15.9)	10.7 (20.2)
		Median	10.9	11.0
		Q1 : Q3	9.63 : 12.7	9.06 : 13.1
		Min : Max	8.17 : 13.8	7.35 : 13.5

表 27 - HOE901-U300（0.4 単位/kg/日）投与時の薬物動態パラメータの記述統計量
－　抗インスリン抗体の判定（陽性又は陰性）別（TDR11626 試験）

			Anti-insulin antibody status	
			Negative	Positive
T1	INS-Cmax	N	9	7
(HOE901-U300 0.4 U/kg)	µU/mL	Mean (SD)	21.2 (3.37)	14.2 (7.7)
		Geometric_Mean (CV%)	20.9 (16)	12.7 (54.1)
		Median	21.0	13.0
		Q1 : Q3	18.2 : 23.5	9.98 : 17.6
		Min : Max	16.7 : 27.4	5.6 : 29.6
	INS-Tmax	N	9	7
	h	Mean (SD)	5.00 (4.44)	6.14 (4.85)
		Geometric_Mean (CV%)	3.27 (88.9)	4.29 (78.9)
		Median	4.00	6.00
		Q1 : Q3	1.00 : 8.00	2.00 : 10.00
		Min : Max	1.00 : 14.00	1.00 : 14.00
	$INS\text{-}AUC_{0\text{-}24}$	N	9	7
	µU*h/mL	Mean (SD)	398 (87.1)	245 (154)
		Geometric_Mean (CV%)	389 (21.9)	200 (62.8)
		Median	416	214
		Q1 : Q3	304 : 455	162 : 287
		Min : Max	270 : 529	45.7 : 546
	$INS\text{-}AUC_{0\text{-}36}$	N	9	7
	µU*h/mL	Mean (SD)	505 (113)	305 (208)
		Geometric_Mean (CV%)	493 (22.5)	240 (68)
		Median	536	287
		Q1 : Q3	388 : 577	174 : 325
		Min : Max	332 : 680	45.7 : 720
	$T50\%\text{-}INS\text{-}AUC_{0\text{-}24}$	N	9	7
	h	Mean (SD)	10.6 (0.889)	9.93 (2.52)
		Geometric_Mean (CV%)	10.6 (8.39)	9.57 (25.3)
		Median	10.6	10.2
		Q1 : Q3	9.86 : 11.3	9.33 : 12
		Min : Max	9.42 : 12.2	4.81 : 12.4
	$T50\%\text{-}INS\text{-}AUC_{0\text{-}36}$	N	9	7
	h	Mean (SD)	13.7 (1.52)	12.4 (3.98)
		Geometric_Mean (CV%)	13.6 (11.1)	11.6 (32.2)
		Median	14.0	14.0
		Q1 : Q3	12.5 : 14.5	10.6 : 15.5
		Min : Max	11.2 : 16.4	4.81 : 15.9

表 28 - HOE901-U300（0.6 単位/kg/日）投与時の薬物動態パラメータの記述統計量
－ 抗インスリン抗体の判定（陽性又は陰性）別（TDR11626 試験）

			Anti-insulin antibody status	
			Negative	Positive
T2 (HOE901-U300 0.6 U/kg)	INS-Cmax µU/mL	N	5	6
		Mean (SD)	26.2 (5.39)	26.9 (11.3)
		Geometric_Mean (CV%)	25.7 (20.6)	24.0 (42.0)
		Median	24.9	29.9
		Q1 : Q3	21.4 : 31.6	18.3 : 33.3
		Min : Max	19.3 : 32.6	7.71 : 41.5
	INS-Tmax h	N	5	6
		Mean (SD)	3.20 (1.79)	6.83 (3.37)
		Geometric_Mean (CV%)	2.86 (55.9)	5.54 (49.3)
		Median	2.00	7.00
		Q1 : Q3	2.00 : 5.00	4.75 : 10.00
		Min : Max	2.00 : 6.00	1.00 : 10.00
	$INS\text{-}AUC_{0\text{-}24}$ µU*h/mL	N	5	6
		Mean (SD)	501 (79.3)	477 (168)
		Geometric_Mean (CV%)	496 (15.8)	439 (35.3)
		Median	465	553
		Q1 : Q3	437 : 582	345 : 590
		Min : Max	412 : 608	166 : 599
	$INS\text{-}AUC_{0\text{-}36}$ µU*h/mL	N	5	6
		Mean (SD)	649 (91.9)	610 (226)
		Geometric_Mean (CV%)	645 (14.2)	557 (37.0)
		Median	615	678
		Q1 : Q3	591 : 725	435 : 788
		Min : Max	584 : 810	200 : 806
	$T50\%\text{-}INS\text{-}AUC_{0\text{-}24}$ h	N	5	6
		Mean (SD)	10.8 (0.813)	10.7 (0.275)
		Geometric_Mean (CV%)	10.8 (7.54)	10.7 (2.57)
		Median	10.8	10.6
		Q1 : Q3	10.1 : 11.5	10.5 : 10.9
		Min : Max	9.6 : 11.8	10.4 : 11.2
	$T50\%\text{-}INS\text{-}AUC_{0\text{-}36}$ h	N	5	6
		Mean (SD)	14.4 (2.32)	13.9 (0.955)
		Geometric_Mean (CV%)	14.3 (16.1)	13.8 (6.89)
		Median	14.6	14.0
		Q1 : Q3	12.4 : 16.3	13.2 : 14.5
		Min : Max	11.2 : 17.6	12.2 : 15.0

4.3.2 PKD13560 試験

PKD13560 試験では、被験者 4 名（ベースライン時：抗体陰性、試験終了時：抗体陽性に変化）を解析から除外した。抗体の判定別の薬物動態パラメータを表 29に示す。

定常状態における INS-AUC_{0-24} は、抗インスリン抗体陽性グループで約 25%低く、TDR11626 試験の解析結果と大きな違いはなかった。性別による違いは見られなかった（表 30）。

表 29 - HOE901-U300（0.4 単位/kg/日）投与時の薬物動態パラメータの記述統計量 ー 投与期ごと抗インスリン抗体の判定（陽性又は陰性）別（PKD13560 試験）

Period	Mean ± SD (Geometric Mean) [CV%]	Negative	Positive
1	N	30	15
	INS-C_{max} [µU/ml]	17.4 ±. 4.27 (16.9) [24.6]	16.2 ± 14.6 (13.6) [90.2]
	INS-t_{max}[a] [h]	6.00 (1.00 - 14.00)	6.00 (1.00 - 24.00)
	INS-AUC_{0-24} [µU•h/ml]	325 ± 81.9 (316) [25.2]	243 ± 147 (215) [60.7]
2	N	30	16
	INS-C_{max} [µU/ml]	17.1 ±. 5.29 (16.4) [30.9]	14.0 ±. 5.92 (13.0) [42.2]
	INS-t_{max}[a] [h]	4.00 (1.00 - 16.00)	4.00 (2.00 - 20.00)
	INS-AUC_{0-24} [µU•h/ml]	310 ± 70.6 (302) [22.8]	224 ± 96.3 (205) [43.0]

a Median (Min - Max)

表 30 - HOE901-U300（0.4 単位/kg/日）投与時の薬物動態パラメータの記述統計量
－ 性別ごと抗インスリン抗体の判定（陽性又は陰性）別（PKD13560 試験）

Gender	Mean ± SD (Geometric Mean) [CV%]	Negative	Positive
Male	N	40	28
	INS-C_{max} [μU/ml]	18.0 ±. 4.79 (17.5) [26.5]	15.5 ± 11.3 (13.5) [73.3]
	INS-t_{max}[a] [h]	5.00 (1.00 - 16.00)	6.00 (1.00 - 24.00)
	INS-AUC_{0-24} [μU•h/ml]	330 ± 71.1 (323) [21.5]	239 ± 126 (214) [52.8]
Female	N	20	3
	INS-C_{max} [μU/ml]	15.6 ±. 4.40 (15.1) [28.2]	11.4 ± 3.43 (11.0) [30.2]
	INS-t_{max}[a] [h]	4.00 (2.00 - 14.00)	2.00 (1.00 - 4.00)
	INS-AUC_{0-24} [μU•h/ml]	293 ± 81.8 (282) [27.9]	176 ± 54.3 (170) [30.8]

a Median (Min - Max)

4.4 HOE901-U300 の薬力学に対する抗インスリン抗体の影響

反復投与試験 2 試験（TDR11626 試験及び PKD13560 試験）で得られた主要な薬力学パラメータについて、抗インスリン抗体の判定（陽性及び陰性）別にサブグループ解析を行った。

4.4.1 TDR11626 試験

薬力学解析対象集団 30 名中、抗インスリン抗体陽性例は 14 名、陰性例は 15 名であり、ベースライン時と試験終了時の検査で抗体陰性から陽性に変化した 1 名はサブグループ解析から除外した。

GIR-AUC_{0-24}、GIR-AUC_{0-36}及びGIR_{max}を指標とした血糖降下作用を、抗体の判定別に解析した結果、HOE901-U300（0.4 単位/kg/日）及びランタス（0.4 単位/kg/日）両群ともに、抗インスリン抗体陽性グループで血糖降下作用が若干減弱しており、4.3.1項に示した薬物動態パラメータに関する所見と矛盾しない結果が示された。GIR-AUC_{0-24}は、ランタス及び HOE901-U300（各 0.4 単位/kg/日）両群ともに、抗体陰性グループに比べて陽性グループで低く、それぞれ約 80%及び 74%の値を示した。しかしながら、HOE901-U300（0.6 単位/kg/日）投与群では、陽性及び陰性グループの差は無視できる程度であった（表 31）。また、HOE901-U300（0.4 単位/kg/日）及びランタス（0.4 単位/kg/日）投与群とも、抗イ

ンスリン抗体陽性グループにおいて GIR_{max} は若干の低値を、$T_{50\%}$-GIR-AUC_{0-24}（表 32）は約 1 時間の延長を示したが、HOE901-U300（0.6 単位/kg/日）投与群では、その差は明らかではなかった。

表 31 - 薬力学パラメータ（GIR-AUC_{0-24}、GIR-AUC_{0-36}、GIR_{max}）の記述統計量
－　抗インスリン抗体の判定（陽性又は陰性）別（TDR11626 試験）

			Antibody status	
			Negative	**Positive**
Lantus 0.4 U/kg	GIR-AUC_{0-24h} (mg/kg)	Number	15	14
		Mean (SD)	2909.12 (1113.26)	2313.06 (1153.59)
		Geometric Mean (CV%)	2656.45 (38.268)	1760.07 (49.873)
		Median	3042.50	2639.25
		Q1 : Q3	2098.60 : 4001.00	1990.40 : 3236.40
		Min : Max	918.5 : 4461.1	161.6 : 3687.8
	GIR-AUC_{0-36h} (mg/kg)	Number	15	13
		Mean (SD)	3145.45 (1183.23)	2433.02 (1204.01)
		Geometric Mean (CV%)	2884.50 (37.617)	1962.34 (49.486)
		Median	3089.10	2796.60
		Q1 : Q3	2214.80 : 4198.30	2030.00 : 2979.30
		Min : Max	918.9 : 5092.1	382.6 : 3889.3
	GIR_{max} (mg/kg/min)	Number	15	14
		Mean (SD)	3.49 (0.92)	3.21 (1.50)
		Geometric Mean (CV%)	3.37 (26.380)	2.82 (46.657)
		Median	3.54	3.32
		Q1 : Q3	2.89 : 4.16	2.57 : 3.77
		Min : Max	1.7 : 5.1	0.7 : 6.8
HOE901-U300 0.4 U/kg	GIR-AUC_{0-24h} (mg/kg)	Number	9	8
		Mean (SD)	2307.24 (1272.74)	1713.14 (1162.85)
		Geometric Mean (CV%)	1962.91 (55.163)	1074.08 (67.878)
		Median	2293.40	1839.95
		Q1 : Q3	1184.70 : 2853.10	786.35 : 2513.75
		Min : Max	712.1 : 4195.5	79.2 : 3345.8
	GIR-AUC_{0-36h} (mg/kg)	Number	9	8
		Mean (SD)	2710.76 (1356.95)	2118.30 (1424.71)
		Geometric Mean (CV%)	2345.08 (50.058)	1560.74 (67.257)
		Median	3025.20	2082.75
		Q1 : Q3	1579.30 : 3653.00	1058.20 : 2873.50
		Min : Max	801.2 : 4373.8	263.4 : 4654.1

			Antibody status	
			Negative	**Positive**
	GIR_{max} (mg/kg/min)	Number	9	8
		Mean (SD)	2.93 (1.05)	2.24 (1.04)
		Geometric Mean (CV%)	2.77 (35.854)	1.97 (46.608)
		Median	2.63	2.02
		Q1 : Q3	2.12 : 3.37	1.64 : 3.31
		Min : Max	1.8 : 4.9	0.6 : 3.4
HOE901-U300 0.6 U/kg	$GIR\text{-}AUC_{0\text{-}24h}$ (mg/kg)	Number	5	6
		Mean (SD)	3854.20 (1568.16)	3713.02 (1342.48)
		Geometric Mean (CV%)	3638.16 (40.687)	3520.02 (36.156)
		Median	3582.10	3468.20
		Q1 : Q3	3230.20 : 3594.10	2526.80 : 4574.20
		Min : Max	2354.2 : 6510.4	2469.8 : 5770.9
	$GIR\text{-}AUC_{0\text{-}36h}$ (mg/kg)	Number	5	6
		Mean (SD)	4881.58 (1724.43)	4667.38 (1707.50)
		Geometric Mean (CV%)	4651.10 (35.325)	4418.80 (36.584)
		Median	4520.10	4320.60
		Q1 : Q3	4390.40 : 4994.10	3308.70 : 5738.50
		Min : Max	2881.4 : 7621.9	3035.3 : 7280.6
	GIR_{max} (mg/kg/min)	Number	5	6
		Mean (SD)	4.16 (1.48)	4.38 (1.48)
		Geometric Mean (CV%)	3.99 (35.692)	4.17 (33.852)
		Median	3.65	4.36
		Q1 : Q3	3.60 : 3.75	2.91 : 5.66
		Min : Max	3.0 : 6.8	2.8 : 6.2

GIR = body weight standardized glucose infusion rate

Q1 and Q3 denote first and third quartiles

Antibody status “positive” denotes patients with a positive anti-insulin antibody status, both at baseline and at end-of-study

Antibody status “negative” denotes patients with a negative anti-insulin antibody status, both at baseline and at end-of-study

Patients with a change in antibody status are not included in this analysis.

Adapted from: PGM=PRODOPS/HOE901/TDR11626/CSR/REPORT/PGM/pd_idescgir_ab_d_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pd_idescgir_ab_d_t_i.rtf (25OCT2013 - 10:42)

表 32 - 薬力学パラメータ（$T_{50\%}$-GIR-AUC_{0-24}）の記述統計量
－　抗インスリン抗体の判定（陽性又は陰性）別（TDR11626 試験）

			Antibody status	
			Negative	**Positive**
Lantus 0.4 U/kg				
	T50% GIR-AUC_{0-24h} (h)	Number	15	14
		Mean (SD)	9.75 (1.62)	10.42 (3.30)
		Median	10.13	10.58
		Q1 : Q3	8.98 : 11.15	9.53 : 11.35
		Min : Max	5.5 : 11.9	5.1 : 19.5
HOE901-U300 0.4 U/kg				
	T50% GIR-AUC_{0-24h} (h)	Number	9	8
		Mean (SD)	10.19 (3.13)	11.66 (5.35)
		Median	11.23	11.80
		Q1 : Q3	10.12 : 11.63	9.07 : 13.45
		Min : Max	3.9 : 13.6	2.9 : 21.7
HOE901-U300 0.6 U/kg				
	T50% GIR-AUC_{0-24h} (h)	Number	5	6
		Mean (SD)	11.02 (0.61)	11.19 (1.00)
		Median	10.93	11.36
		Q1 : Q3	10.57 : 11.05	11.05 : 11.98
		Min : Max	10.5 : 12.0	9.4 : 12.0

GIR=body weight standardized glucose infusion rate
Q1 and Q3 denote first and third quartiles
Antibody status “positive” denotes patients with a positive anti-insulin antibody status, both at baseline and at end-of-study
Antibody status “negative” denotes patients with a negative anti-insulin antibody status, both at baseline and at end-of-study
Patients with a change in antibody status are not included in this analysis.

4.4.2　PKD13560 試験

抗インスリン抗体の判定（陽性及び陰性）別の薬力学パラメータ（GIR-AUC_{0-24}、GIR_{max}、GIR-T_{max}及び$T_{50\%}$-GIR-AUC_{0-24}）の記述統計量を、投与期ごとに表 33及び表 34に示す。ベースライン時の抗体陰性から試験終了時の検査で陽性に転じた 4 名の患者は本解析から除外した。

4.3.2項に示したとおり、血清中インスリン グラルギン濃度は抗体陽性グループで低値を示す傾向が見られたが、GIR-AUC_{0-24}は抗体陽性及び陰性グループで同様であったことから薬力学作用全般には抗体の影響は見られなかった。また、基礎インスリン製剤の GIR プロファイルの特徴を表すパラメータである $T_{50\%}$-GIR-AUC_{0-24}及び GIR_{max}も、両サブグループ間で同様の値を示した。

表 33 - HOE901-U300（0.4 単位/kg/日）投与時の薬力学パラメータ（GIR-AUC_{0-24}、GIR_{max}、GIR-T_{max}）の記述統計量 ー 投与期ごと、抗インスリン抗体の判定（陽性又は陰性）別（PKD13560 試験）

			Antibody status	
			Negative	**Positive**
Period 1	GIR-AUC_{0-24h} (mg/kg)	Number	30	16
		Mean (SD)	1887.92 (963.33)	1950.42 (1212.40)
		Geometric Mean (CV%)	1627.35 (51.026)	1661.82 (62.161)
		Median	1866.70	1670.75
		Q1 : Q3	1259.20 : 2311.90	1150.75 : 2407.30
		Min : Max	133.6 : 5041.7	545.2 : 5410.7
	GIR_{max} (mg/kg/min)	Number	30	16
		Mean (SD)	3.05 (0.97)	2.91 (1.15)
		Geometric Mean (CV%)	2.90 (31.774)	2.70 (39.741)
		Median	2.80	2.85
		Q1 : Q3	2.50 : 3.50	2.10 : 3.60
		Min : Max	1.3 : 5.2	1.3 : 5.6
	GIR-T_{max} (h)	Number	30	16
		Mean (SD)	11.46 (8.02)	8.05 (7.83)
		Median	11.54	4.79
		Q1 : Q3	4.13 : 18.00	1.50 : 13.70
		Min : Max	0.0 : 24.0	0.0 : 24.0
Period 2	GIR-AUC_{0-24h} (mg/kg)	Number	30	16
		Mean (SD)	1836.17 (813.70)	1888.29 (1105.19)
		Geometric Mean (CV%)	1628.82 (44.315)	1597.60 (58.529)
		Median	1831.00	1854.10
		Q1 : Q3	1249.00 : 2243.70	1211.10 : 2329.10
		Min : Max	364.3 : 3803.1	325.7 : 5076.8
	GIR_{max} (mg/kg/min)	Number	30	16
		Mean (SD)	2.79 (1.12)	2.81 (0.92)
		Geometric Mean (CV%)	2.58 (40.118)	2.64 (32.801)
		Median	2.55	2.80
		Q1 : Q3	2.20 : 3.50	2.60 : 3.20
		Min : Max	1.1 : 6.0	1.1 : 4.8
	GIR-T_{max} (h)	Number	30	16
		Mean (SD)	10.00 (9.35)	10.59 (7.29)
		Median	5.54	12.29
		Q1 : Q3	0.95 : 20.25	3.10 : 14.26
		Min : Max	0.0 : 24.0	0.0 : 24.0

GIR=body weight standardized glucose infusion rate
GIRmax and GIR-Tmax are based on smoothed GIR profiles (LOESS, factor 0.06).
Q1 and Q3 denote first and third quartiles
Antibody status “positive” denotes patients with a positive anti-insulin antibody status, both at baseline and at end-of-study.
Antibody status “negative” denotes patients with a negative anti-insulin antibody status, both at baseline and at end-of-study.
Patients with a change in antibody status are not included in this analysis.
PGM=PRODOPS/HOE901/PKD13560/CSR/REPORT/PGM/pd_idescgir_ab2_d_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pd_idescgir_ab2_d_t_i.rtf (25OCT2013 - 15:21)

表 34 - HOE901-U300（0.4 単位/kg/日）投与時の薬力学パラメータ（$T_{50\%}$-GIR-AUC_{0-24}）の記述統計量
－ 投与期ごと、抗インスリン抗体の判定（陽性又は陰性）別（PKD13560 試験）

			Antibody status	
			Negative	**Positive**
Period 1	T50% GIR-AUC_{0-24h} (h)	Number	30	16
		Mean (SD)	11.350 (3.116)	11.839 (2.325)
		Median	11.385	11.825
		Q1 : Q3	9.820 : 12.420	10.365 : 12.755
		Min : Max	4.72 : 22.32	7.90 : 17.40
Period 2	T50% GIR-AUC_{0-24h} (h)	Number	30	16
		Mean (SD)	11.002 (2.166)	11.449 (3.004)
		Median	10.825	11.475
		Q1 : Q3	10.170 : 11.870	9.325 : 13.180
		Min : Max	4.33 : 16.05	6.68 : 19.35

GIR=body weight standardized glucose infusion rate

Q1 and Q3 denote first and third quartiles

Antibody status “positive” denotes patients with a positive anti-insulin antibody status, both at baseline and at end-of-study.

Antibody status “negative” denotes patients with a negative anti-insulin antibody status, both at baseline and at end-of-study.

Patients with a change in antibody status are not included in this analysis.

PGM=PRODOPS/HOE901/PKD13560/CSR/REPORT/PGM/pd_idescgauc_ab2_d_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pd_idescgauc_ab2_d_t_i.rtf (25OCT2013 - 15:22)

5 全般的結論

5.1 HOE901-U300 の臨床薬理試験成績の要約

HOE901-U300 について、第 I 相試験 6 試験を実施した。そのうち、単回投与試験は 3 試験（PKD10086 試験：健康被験者対象、PKD11627 試験：1 型糖尿病患者対象、PKD12270 試験：日本人 1 型糖尿病患者対象）、反復投与試験は 3 試験（TDR11626 試験、PKD13560 試験：1 型糖尿病患者対象、PDY12335 試験：日本人 1 型糖尿病患者対象）であった。以下に、これらの試験結果の要約を示す。

- 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）のバイオアベイラビリティ及び血糖降下作用を比較した最初の生物学的同等性試験（PKD10086 試験）において、製剤間の生物学的同等性を示すには至らなかった。しかしながら、この試験で示された両製剤の薬物動態／薬力学プロファイルの違いから、HOE901-U300 は、持効性の更なる延長及び血清中インスリン グラルギン濃度の日内変動の更なる低下の観点から、ランタスに対する利点を有する可能性が示唆された。
- 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。
- HOE901-U300 の血糖降下作用は、ランタスに比べて、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。
- 定常状態における HOE901-U300 投与後 24 時間血清中インスリン 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%信頼区間：14.9 ; 21.1）と小さかった（PKD13560 試験）。

- ランタス（0.4 単位/kg/日）及び HOE901-U300（0.4 単位/kg/日）群において、INS-AUC$_{0-24}$ は、それぞれの抗インスリン抗体陰性グループに対して陽性グループで同程度に低下した（32%及び 38%）が、HOE901-U300（0.6 単位/kg/日）群の陽性グループでは 5%の低下にとどまった。

5.2 HOE901-U300 とランタスの比較

HOE901-U300 は、ランタスに比べて血糖降下作用の推移がより平坦かつ持続的な製剤であり、持効性が更に延長するとともに血清中インスリン グラルギン濃度の日内変動が更に小さい基礎インスリン製剤として期待される。定常状態における HOE901-U300 の血清中インスリン グラルギン濃度及び血糖降下作用の 24 時間プロファイルから、同用量のインスリン グラルギンをランタスとして投与した場合に比べてピーク及び日内変動が低下することが示された。

HOE901-U300 とランタスの製剤間における薬物動態及び薬力学プロファイルの差異は、皮下に形成される無晶性沈殿物からのインスリン グラルギンの吸収速度が異なることに起因すると考えられる。HOE901-U300 の消失半減期が見かけ上ランタスに比べて延長したことは、投与部位におけるインスリン グラルギンの溶解がより緩徐になった結果と考えられる。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。

予めランタスについて知られていたインスリン グラルギンの内因性要因に関する情報は、HOE901-U300 にも適用可能である。HOE901-U300 の薬物動態及び薬力学に及ぼす抗インスリン抗体の影響もランタスと同程度であった。

以上、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。

参 考 文 献

1. Scholtz HE, Pretorius SG, Wessels DH, Venter C, Potgieter MA, Becker RH. Equipotency of insulin glargine and regular human insulin on glucose disposal in healthy subjects following intravenous infusion. Acta Diabetol. 2003;40(4):156-62.

6 付録

表 35 - 臨床薬理試験に関連する生体試料中薬物濃度及び抗体分析法の要約

試験（分析法）	対象物質	マトリックス（抗凝固剤）	検量範囲	LLOQ	真度（%）	操作内精度（%）	操作間精度（%）	臨床試験	添付資料番号
VAL030/01（ラジオイムノアッセイ法）	インスリングラルギン	血清	5.02～150 µU/mL	5.02 µU/mL	0.5～8.4%	0.9～4.6%	1.4～5.0%	PKD10086 PKD11627 TDR11626 PKD12270 PKD13560 PDY12335	5.3.1.4-1 VAL030/01
SPH0296（VAL030/01 における長期安定性試験）									5.3.1.4-2 SPH0296
DOH1006（LC-MS/MS）	インスリングラルギン	血漿 (K_2-EDTA)	0.2～10 ng/mL	0.2 ng/mL	81～124% (-19～24%)	4.11～8.95%	1.17～6.73%	TDR11626 PKD12270	5.3.1.4-3 DOH1006
	M1		0.2～10 ng/mL	0.2 ng/mL	83～124% (-17～24%)	3.35～11.1%	2.03～6.41%		
	M2		0.2～10 ng/mL	0.2 ng/mL	89～124% (-11～24%)	3.63～7.23%	0.72～4.26%		
VAL0280/01（ラジオイムノアッセイ法）	C-ペプチド	血清	0.300～8.00 ng/mL	0.300 ng/mL	-4.4～11.0%	1.6～6.4%	1.8～3.2%	PKD10086	5.3.1.4-4 VAL028/01
DOH1298 (放射免疫沈降法)	抗インスリン抗体	血漿 (K_2-EDTA)	適用外	50 ng/mL（無希釈） 100 ng/mL（希釈）	適用外	1.0～4.0%[a]（無希釈）	4.2～10.7%[a]（無希釈） 2.7～10.3%[a]（希釈）	PKD11627 TDR11626 PKD12270 PKD13560 PDY12335	5.3.1.4-5 DOH1298

CI=信頼区間； LLOQ=定量下限

a：^{125}I-インスリングラルギン、プールした正常血漿を用いたデータより

表 36 - 試験の要約及び関連薬力学パラメータ

治験実施計画書識別コード 添付資料番号 実施国	試験の目的	試験デザイン 投与期間	被験者数	投与方法		主要 PD パラメータ
				HOE901-U300	ランタス	
PKD10086 5.3.1.2-1 ドイツ	HOE901-U300 とランタスの単回皮下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） 各期 1 日（4 期）	健康被験者： 24 名	0.4 単位/kg 、 単回皮下投与、 2 回繰返し投与	0.4 単位/kg 、 単回皮下投与、 2 回繰返し投与	• GIR-AUC_{0-24} 及び GIR-AUC_{0-30} • $T_{50\%}$-GIR-AUC_{0-24} 及び $T_{50\%}$-GIR-AUC_{0-30} • GIR_{max} 及び GIR-T_{max}
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、4 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） 各期 6 日（2 期）	1 型糖尿病患者： 50 名	[redacted]製剤 0.4 単位/kg 反復皮下投与 カートリッジ製剤 0.4 単位/kg 、 反復皮下投与		投与 6 日目 • GIR-AUC_{0-24} • $T_{50\%}$-GIR-AUC_{0-24} • GIR_{max} 及び GIR-T_{max} • 規定の血糖レベル（105、110、130、150 mg/dL）維持時間
PKD12270 5.3.4.2-1 日本	HOE901-U300 及びランタスの単回投与による PD 及び PK 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） 各期 1 日（3 期）	1 型糖尿病患者（日本人）： 18 名	0.4、0.6 単位/kg 単回皮下投与	0.4 単位/kg 単回皮下投与	• GIR-AUC_{0-36} • $T_{50\%}$-GIR-AUC_{0-36} • GIR_{max} 及び GIR-T_{max} • 規定の血糖レベル（105、110、130、150 mg/dL）維持時間

治験実施計画書識別コード 添付資料番号 実施国	試験の目的	試験デザイン 投与期間	被験者数	投与方法		主要 PD パラメータ
				HOE901-U300	ランタス	
PDY12335 5.3.4.2-2 日本	HOE901-U300 及びランタスの反復投与による持続血糖モニタリング（CGM）を用いた 24 時間血糖プロファイル比較	ランダム化、非盲検、実薬対照、2 投与群、2 投与期、2 投与順クロスオーバー、CGM（24 時間） 各期 28 日（2 期） 投与前、第 1 期及び第 2 期の終了時に連続 3 日間 CGM データを測定	1 型糖尿病患者（日本人）：20 名	1 日 1 回 28 日間反復皮下投与（患者ごとに用量調節）	1 日 1 回 28 日間反復皮下投与（患者ごとに用量調節）	• $AUC_{mean-24h}$ CGM 2 日目の個々の患者の平均血糖値（AGV）からの上方及び下方の AUC 面積の絶対値和 • AUC_{mean_noc} CGM 2 日目の夜間（00:00～06:00）における個々の患者の AGV からの上方及び下方の AUC 面積の絶対値和 • J-Index • M value • Hyperglycemic index, Hypoglycemic index and Index of Glycemic control (ICG) • MAGE (Mean Amplitude of Glycemic Excursions) • MODD (Mean of Daily Difference) • 定義された血糖値範囲（TBG：80～140 mg/dL）の達成状況 - 24 時間で TBG 範囲内であった時間（$Dur_{-TBG[80-140]}$） • 全体のベースラインから各投与期の終了時までの FPG、SMPG 及び PPG の投与ごとの変化 • 全体のベースラインから各投与期の終了時までの血糖パラメータ（1,5AG、グリコアルブミン及び HbA1c）の投与ごとの変化

治験実施計画書識別コード 添付資料番号 実施国	試験の目的	試験デザイン 投与期間	被験者数	投与方法		主要 PD パラメータ
				HOE901-U300	ランタス	
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） 各期 1 日（4 期）	1 型糖尿病患者：22 名	0.4、0.6、0.9 単位/kg 単回皮下投与	0.4 単位/kg 単回皮下投与	• GIR-AUC_{0-36} • $T_{50\%}$-GIR-AUC_{0-36} • GIR_{max} 及び GIR-T_{ma} • 規定の血糖レベル（105、110、130、150 mg/dL）維持時間
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） 各期 8 日（2 期）	1 型糖尿病患者：30 名（コホート 1：18 名、コホート 2：12 名）	コホート 1：0.4 単位/kg 反復皮下投与 コホート 2：0.6 単位/kg 反復皮下投与	コホート 1、2：0.4 単位/kg 反復皮下投与	投与 8 日目 • GIR-AUC_{0-24} 及び GIR-AUC_{0-36} • GIR-AUC_{0-24} 及び GIR-AUC_{0-36} の各 10 分位点到達時間 • GIR_{max} 及び GIR-T_{max} • 規定の血糖レベル（105、110、130、150 mg/dL）維持時間

サノフィ株式会社

ランタス XR 注ソロスター

CTD 第二部ー臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

Total number of pages: 309

目　　次

2.7.3 臨床的有効性 1

表　目　次 5

図　目　次 6

略号と用語の定義 7

1　背景及び概観 9

1.1　緒言 9

1.2　試験の方法 11

1.2.1　試験のデザイン 11
1.2.1.1　対照薬の選択 12
1.2.1.2　非盲検で実施することの妥当性 12
1.2.1.3　試験期間 12
1.2.1.4　試験対象集団の選択 13
1.2.1.5　治験薬の投与方法 13
1.2.1.6　治験薬以外の糖尿病治療薬 17
1.2.1.7　その他の併用薬 18

1.2.2　有効性評価及びパラメータ 18
1.2.2.1　評価期間並びに主要有効性評価項目及び主な副次有効性評価項目の定義 19
1.2.2.2　症例数の設定根拠 25

1.2.3　データ解析 27
1.2.3.1　投与群 27
1.2.3.2　解析対象集団 27
1.2.3.3　解析手法 28

2　個々の試験成績の要約 33

2.1　1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験〔主要投与期間（6 ヵ月）〕（評価資料） 35

2.1.1　EFC12449 試験 35
2.1.1.1　試験デザイン 35
2.1.1.2　結果 35

2.1.2 EFC12456 試験 38
2.1.2.1 試験デザイン 38
2.1.2.2 結果 38

2.2 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験〔主要投与期間（6 ヵ月）〕（評価資料） 42

2.2.1 EFC12512 試験 42
2.2.1.1 試験デザイン 42
2.2.1.2 結果 42

2.2.2 EFC12347 試験 45
2.2.2.1 試験デザイン 45
2.2.2.2 結果 45

3 全試験を通しての結果の比較と解析 49

3.1 試験対象集団 49

3.1.1 患者の内訳 49

3.1.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 51
3.1.2.1 人口統計学的特性及びベースライン特性 51
3.1.2.2 糖尿病歴及び合併症 63

3.2 全有効性試験の結果の比較検討 65

3.2.1 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 65
3.2.1.1 主要解析 65
3.2.1.2 HbA1c の経時推移 67

3.2.2 主な副次有効性評価項目 68
3.2.2.1 投与前 SMPG 値 68
3.2.2.2 投与前 SMPG 値のばらつき 69
3.2.2.3 HbA1c 値 7%未満の到達率 71
3.2.2.4 FPG 値 74
3.2.2.5 SMPG 76
3.2.2.6 インスリン投与量 79
3.2.2.7 救済治療 81

3.2.3 免疫原性 82
3.2.3.1 抗インスリン抗体サブグループ別の HbA1c 83
3.2.3.2 抗インスリン抗体サブグループ別のインスリン投与量 84

3.2.4 糖尿病治療満足度 85

3.3 部分集団における結果の比較 85

3.3.1 人口統計学的特性及びベースライン特性 85
3.3.2 薬物相互作用 86
3.3.3 主要有効性評価項目に対する抗インスリン抗体の影響 86
3.4 朝投与及び夜投与の比較 86
3.5 EFC11628 試験及び EFC11629 試験の投与時間サブスタディ 89
3.6 CGM 解析 89
3.6.1 EFC12449 試験の CGM サブスタディ 90
3.6.2 EFC12512 試験の CGM サブスタディ 92
3.6.3 PDY12777 試験 95
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 98
4.1 投与方法 98
4.2 投与量 99
4.2.1 他の基礎インスリンから HOE901-U300 への切替え 99
4.2.2 インスリン以外の血糖降下薬による治療からインスリン療法への切替え 101
4.2.3 HOE901-U300 から市販の基礎インスリン製剤への切替え 101
5 効果の持続、耐薬性 103
参 考 文 献 104
6 付録 105

表　目　次

表 1 - 有効性評価に用いた第Ⅲ相試験（評価資料）の概要 10

表 2 - 有効性評価に用いた第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（参考資料）の概要 10

表 3 - 治験薬の投与方法の概略（第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験） 15

表 4 - 試験期間中に用いた治験薬以外の糖尿病治療薬（第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験） 18

表 5 - 第Ⅲ相試験〔主要投与期間（6 ヵ月）〕における主な副次有効性評価項目の概要 22

表 6 - 日本人集団と全集団との一貫性が担保される確率（日本人集団の症例数別） 27

表 7 - 各試験の投与群及び割付け因子 29

表 8 - 有効性評価試験の一覧 33

表 9 - 主要投与期間（6 ヵ月）における解析対象集団－1 型及び 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験－Randomized 集団 50

表 10 - 人口統計学的特性及びベースライン特性－1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験－mITT 集団 . 54

表 11 - 人口統計学的特性及びベースライン特性－2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験（評価資料）－mITT 集団 57

表 12 - 人口統計学的特性及びベースライン特性－2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験（参考資料）－mITT 集団 60

表 13 - 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 67

表 14 - 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 69

表 15 - 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 71

表 16 - 投与後 6 ヵ月（26 週）時の HbA1c 値が 7%未満の患者の割合－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 73

表 17 - 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 76

表 18 - 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（単位）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 80

表 19 - ベースラインから投与後 6 ヵ月（26 週）時までの 1 日の総インスリン投与量（単位）の変化量－LOCF 法－1 型及び 2 型糖尿病患者を対象とした Basal-Bolus 療法による第Ⅲ相試験－mITT 集団 81

表 20 - 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、EFC11629 試験－mITT 集団 82

表 21 - 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） 88

表 22 - HOE901-U300 群における治験薬への切替え前後のインスリン投与量（単位）－mITT 集団（EFC12449 試験、EFC12456 試験、及び EFC12512 試験の日本人集団） 100

図　目　次

図 1 - CGM 2 日目における平均血糖プロファイルの推移－CGM 解析対象集団（EFC12449 試験） 91

図 2 - CGM 2 日目における平均血糖プロファイルの推移－CGM 解析対象集団（EFC12512 試験） 92

図 3 - CGM 2 日目における個々の患者の平均血糖プロファイルの推移（HOE901-U300 群：ベースライン）－CGM 解析対象集団（EFC12512 試験） 93

図 4 - CGM 2 日目における個々の患者の平均血糖プロファイルの推移〔HOE901-U300 群：投与後 6 ヵ月（26 週）時〕－CGM 解析対象集団（EFC12512 試験） 93

図 5 - CGM 2 日目における個々の患者の平均血糖プロファイルの推移（ランタス群：ベースライン）－CGM 解析対象集団（EFC12512 試験） 94

図 6 - CGM 2 日目における個々の患者の平均血糖プロファイルの推移〔ランタス群：投与後 6 ヵ月 （26 週）時〕－CGM 解析対象集団（EFC12512 試験） 94

図 7 - 1 日平均血糖プロファイルの推移－各 8 週間の投与期間の最後の 2 週間 －CGM 解析対象集団（PDY12777 試験） 95

図 8 - 1 日平均血糖プロファイルの推移－各 8 週間の投与期間の最後の 2 週間－朝投与群 －CGM 解析対象集団（PDY12777 試験） 96

図 9 - 1 日平均血糖プロファイルの推移－各 8 週間の投与期間の最後の 2 週間－夜投与群 －CGM 解析対象集団（PDY12777 試験） 97

略号と用語の定義

AGV:	average plasma glucose value ／平均血糖値
ANCOVA:	analysis of covariance／共分散分析
ANOVA:	analysis of variance／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
AUC_{value_24h}:	absolute AUC above and below the defined blood glucose value on 2nd day of CGM term (24-hours)／CGM 2 日目の 1 日の定義された血糖値からの上方及び下方の AUC の絶対値和
$AUC_{value_daytime}$:	absolute AUC above and below the defined blood glucose value on 2nd day of CGM term (daytime)／CGM 2 日目の日中の定義された血糖値からの上方及び下方の AUC の絶対値和
AUC_{value_noc}::	absolute AUC above and below the defined blood glucose value on 2nd day of CGM term (nocturnal)／CGM 2 日目の夜間の定義された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
CI:	confidence interval／信頼区間
CSR:	clinical study report／総括報告書
$Dur_{_TBG[80\ 140]}$:	duration of target blood glucose range over 24 hours／24 時間のうち血糖値の基準範囲内にあった時間
DTSQ:	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire／糖尿病治療満足度質問表
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）
eGFR:	estimated glomerular filtration rate／推定糸球体濾過量
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）
HbA1c:	glycated hemoglobin A1c／ヘモグロビン A1c
HFS:	Hypoglycemia Fear Scale
ICG:	Index of glycemic control
IMP:	investigational medicinal product／治験薬
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
LOCF:	last observation carried forward
LS mean:	least squares mean／調整平均
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
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

1　背景及び概観

1.1　緒言

HOE901-U300 の有効性評価に用いた臨床試験（第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験）の概要を表 1及び表 2に示す。

本申請の臨床データパッケージに含まれる有効性評価に用いた評価資料は、主要投与期間（6 ヵ月）が完了した第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）であり、EFC12449 試験及び EFC12512 試験では持続血糖モニタリング（CGM）サブスタディも実施した。EFC12449 試験及び EFC12512 試験は国内で実施した試験であり、EFC12456 試験及び EFC12347 試験は日本を含む国際共同治験である。

参考資料として、2 型糖尿病患者を対象とした海外の第Ⅲ相試験 2 試験（EFC11628 試験及び EFC11629 試験）の主要投与期間（6 ヵ月）の結果を示し、EFC11628 試験及び EFC11629 試験の投与時間サブスタディの結果を3.5項に示した。

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。本申請では、主要投与期間（6 ヵ月）における有効性の結果を中心に述べる。

また、参考資料として、1 型糖尿病患者を対象とした海外の第Ⅱ相試験（PDY12777 試験）の CGM の結果を3.6.3項に示した。

表 1 - 有効性評価に用いた第Ⅲ相試験（評価資料）の概要

試験	対象集団	治験薬	患者数		試験の状況
			予定	ランダム化	（2014 年 5 月 30 日時点）
EFC12449	日本人 1 型糖尿病患者（Basal-Bolus 療法）	HOE901-U300 又はランタスを 1 日 1 回夜投与	240	243	主要投与期間（6 ヵ月）：完了 継続投与期間（6 ヵ月）：2014 年 11 月 28 日時点で完了
CGM サブスタディ			30	30	
EFC12456	日本人患者を含む 1 型糖尿病患者（Basal-Bolus 療法）	HOE901-U300 又はランタスを 1 日 1 回朝投与又は夜投与	500	549	主要投与期間（6 ヵ月）：完了 継続投与期間（6 ヵ月）：進行中
EFC12512	日本人 2 型糖尿病患者（経口血糖降下薬との併用）	HOE901-U300 又はランタスを 1 日 1 回夜投与	240	241	主要投与期間（6 ヵ月）：完了 継続投与期間（6 ヵ月）：2014 年 11 月 28 日時点で完了
CGM サブスタディ			30	28	
EFC12347	日本人患者を含むインスリン未治療の 2 型糖尿病患者（インスリン以外の血糖降下薬併用）	HOE901-U300 又はランタスを 1 日 1 回夜投与	800	878	主要投与期間（6 ヵ月）：完了 継続投与期間（6 ヵ月）：進行中

CGM = 持続血糖モニタリング

表 2 - 有効性評価に用いた第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（参考資料）の概要

試験	対象集団	治験薬	患者数		試験の状況
			予定	ランダム化	（2014 年 5 月 30 日時点）
第Ⅱ相試験					
PDY12777	1 型糖尿病患者（Basal-Bolus 療法）	HOE901-U300 又はランタスを 1 日 1 回朝投与から夜投与又は夜投与から朝投与[a]	56	59	16 週（2×8 週）投与期間：完了
第Ⅲ相試験					
EFC11628	2 型糖尿病患者（Basal-Bolus 療法）	HOE901-U300 又はランタスを 1 日 1 回夜投与	800	807	主要投与期間（6 ヵ月）：完了 継続投与期間（6 ヵ月）：進行中
サブスタディ	主要投与期間（6 ヵ月）の HOE901-U300 投与を完了した患者	HOE901-U300 を 24±3 時間ごと又は 24 時間ごとの 1 日 1 回夜投与	最大 300	109	3 ヵ月（投与後 6 ヵ月時～9 ヵ月時）投与期間：完了
EFC11629	2 型糖尿病患者（経口血糖降下薬との併用）	HOE901-U300 又はランタスを 1 日 1 回夜投与	800	811	主要投与期間（6 ヵ月）：完了 継続投与期間（6 ヵ月）：進行中
サブスタディ	主要投与期間（6 ヵ月）の HOE901-U300 投与を完了した患者	HOE901-U300 を 24±3 時間ごと又は 24 時間ごとの 1 日 1 回夜投与	最大 300	89	3 ヵ月（投与後 6 ヵ月時～9 ヵ月時）投与期間：完了

a 割付けに従って、投与期間の前半の 8 週間に朝投与又は夜投与であった患者は、後半の 8 週間にはそれぞれ夜投与又は朝投与に変更した。

1.2 試験の方法

1.2.1 試験のデザイン

第Ⅲ相試験

第Ⅲ相試験 6 試験〔EFC12449 試験、EFC12456 試験、EFC12512 試験、及び EFC12347 試験（評価資料）、並びに EFC11628 試験及び EFC11629 試験（参考資料）〕は、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〕までのヘモグロビン A1c（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。

本申請では、第Ⅲ相試験の主要投与期間（6 ヵ月）における有効性の結果を述べる。

いずれの第Ⅲ相試験も、試験デザインはおおむね同様であり、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。

- スクリーニング期間：患者の適格性を確認し、患者に血糖自己測定器の使用方法、患者日誌への記入方法、及びペン型注入器の投与手技等を習得させた。
- 主要投与期間（6 ヵ月）：朝食前空腹時の血糖自己測定（SMPG）値の目標範囲に達するように HOE901-U300 及びランタスの用量を調節し、HOE901-U300 の有効性及び安全性をランタスと比較した。
- 継続投与期間（6 ヵ月）：12 ヵ月間の長期投与時の安全性を評価するために設けた。
- 後観察期間：EFC12449 試験、EFC12512 試験、EFC11628 試験及び EFC11629 試験では、治験実施計画書改訂に基づいて、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。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。

また、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。

第Ⅲ相試験サブスタディ

EFC12449 試験及び EFC12512 試験（評価資料）では、CGM サブスタディを実施し、主要投与期間（6 ヵ月）において CGM を測定した。探索的な本 CGM サブスタディの目的は、HOE901-U300 及びランタスの CGM による 24 時間血糖プロファイルを確認することであった。

EFC11628 試験及び EFC11629 試験（参考資料）では、投与時間サブスタディを実施し、主要目的として、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、HbA1c の変化量を指標として比較した。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 の割合で割り付けた。投与時間サブスタディの終了後、投与時間調節可能群の患者は、投与後 12 ヵ月時（継続投与期間終了時）まで調節可能な間隔で投与を継続するか、主要投与期間（6 ヵ月）での固定された間隔での投与に戻すことが可能であった。また、投与時間固定群は、本投与方法を投与後 12 ヵ月時（継続投与期間終了時）まで継続することとした。

第Ⅱ相試験

PDY12777 試験（参考資料）は、CGM の測定を伴った 16 週間の第Ⅱ相試験（多施設共同、ランダム化、非盲検、4 群、並行群間比較）で、1 型糖尿病患者を対象とした Basal-Bolus 療法における HOE901-U300 の有効性及び安全性をランタスと比較することを目的とした。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 における朝投与又は夜投与を、患者に 1:1:1:1 の割合で割り付けた。割付けに従って、前半の投与期間 A の 8 週間に朝投与又は夜投与であった患者は、後半の投与期間 B の 8 週間にはそれぞれ夜投与又は朝投与に変更した。

1.2.1.1 対照薬の選択

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験のいずれの試験においても、ランタスを対照薬とした。ランタスは、インスリン グラルギンの 100 単位/mL 製剤で、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ことから対照薬として選択した。

1.2.1.2 非盲検で実施することの妥当性

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。

1.2.1.3 試験期間

有効性の指標として用いた HbA1c は過去 1～2 ヵ月間の平均血糖値を反映し、その値が安定すると考えられる期間は 3 ヵ月であること(1)、並びに治験薬への切替え後又はインスリン未治療の患者の治験薬の用量調節及び血糖値の安定を考慮し、治験薬投与期間を 6 ヵ月（26 週間）とした。また、「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するため

に必要な症例数と投与期間について」（平成 7 年 5 月 24 日付 薬審第 592 号）に基づき、6 ヵ月間の安全性を評価するために治験薬投与期間を 6 ヵ月（26 週間）とした。

更に、長期安全性データを収集するために、継続投与期間（6 ヵ月）を設けて、合計 12 ヵ月とした。

1.2.1.4 試験対象集団の選択

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点の 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、試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。

1.2.1.5 治験薬の投与方法

治験薬の投与方法の概略を表 3に示す。

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。

第Ⅲ相試験では、ペン型注入器を用いて HOE901-U300 又はランタスを投与した。

EFC12449 試験、EFC12456 試験、EFC12512 試験、及び EFC12347 試験で HOE901-U300 に割り付けられた患者は、ペン型注入器として Modified Tactipen を用いた。Modified Tactipen は、1.5 単位刻みで 3～90 単位の範囲で投与量の設定が可能であった。Modified Tactipen は、再利用可能なペン型注入器であるが、カートリッジは、患者による交換は行わないこととし、実施医療機関で治験スタッフが交換した。EFC11628 試験及び EFC11629 試験で HOE901-U300 に割り付けられた患者は、ペン型注入器としてディスポーザブルタイプの Modified Solostar を用いた。Modified Solostar は、3 単位刻みで 39～180 単位の範囲で投与量の設定が可能であった。

一方、すべての第Ⅲ相試験でランタスに割り付けられた患者は、ペン型注入器としてディスポーザブルタイプの Solostar を用いた。Solostar は、1 単位刻みで 1～80 単位の範囲で投与量の設定が可能であった。

第Ⅱ相試験の PDY12777 試験では、シリンジを用いて HOE901-U300 又はランタスを投与した。HOE901-U300 では 0.5 単位目盛の付いたシリンジを、ランタスではインスリン グラルギンの投与量が 1～30 単位の場合には 0.5 単位目盛の付いたシリンジを、30 単位を超える場合には 1 単位目盛の付いたシリンジを用いた。

開始用量については1.2.1.5.1項に、用量調節については1.2.1.5.2項に示す。

表 3 - 治験薬の投与方法の概略（第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験）

	PDY12777	EFC12449	EFC12456	EFC12512	EFC12347	EFC11628	EFC11629
	参考資料	評価資料	評価資料	評価資料	評価資料	参考資料	参考資料
患者	1 型糖尿病			2 型糖尿病			
前治療	基礎インスリン + 追加インスリン			基礎インスリン + 経口血糖降下薬	インスリン以外の血糖降下薬（スルホニルウレア剤を除く）、インスリン未治療	基礎インスリン + 追加インスリン	基礎インスリン + 経口血糖降下薬（スルホニルウレア剤を除く）
基礎インスリン投与方法	1 日 1 回朝投与又は夜投与	1 日 1 回夜投与	1 日 1 回朝投与又は夜投与	1 日 1 回夜投与			
HOE901-U300 注入器	0.5 単位シリンジ	Modified Tactipen				Modified Solostar	
ランタス注入器	0.5 単位及び 1 単位シリンジ	Solostar					
開始用量：インスリン未治療であった場合	該当なし				0.2 単位/kg	該当なし	
試験前ランタスの 1 日総投与量との比	1:1				該当なし	1:1	
試験前 NPH 又はデテミルの 1 日総投与量との比又は相当する量							
1 日 1 回	1:1				該当なし	1:1	
1 日 2 回以上	試験前の 1 日の総基礎インスリン投与量の 80%				該当なし	試験前の 1 日の総基礎インスリン投与量の 80%	
用量調節の頻度	週 1 回としたが、高頻度な調節を必要とする場合でも、3～4 日に 1 回を上回る頻度で行わない。1 回で調節せず、3～4 日おきに 2～3 回に分けて調節することも可能とした。			週 1 回としたが、高頻度な調節を必要とする場合でも、3～4 日に 1 回を上回る頻度で行わない。	週 1 回としたが、高頻度な調節を必要とする場合でも、3 日に 1 回を上回る頻度で行わない。	週 1 回としたが、1 回で調節せず、2 回に分けて調節することも可能とした。	

NPH = 中間型インスリン

1.2.1.5.1 開始用量

PDY12777 試験、EFC12449 試験、EFC12456 試験、EFC12512 試験、EFC11628 試験及び EFC11629 試験では、ランタスの投与方法に基づき、試験前にランタスを投与していた患者、並びに中間型インスリン（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。

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。

1.2.1.5.2 用量調節

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 SMPG 値が以下の目標範囲に達するよう調節した。用量調節の頻度は、原則として週 1 回としたが、数回に分けて調節することも可能とした（表 3）。

- 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。

  <u>EFC12512 試験</u>

  - 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）

  <u>EFC12347 試験、EFC11628 試験、及び EFC11629 試験</u>

  - 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

重症低血糖が見られた場合、又は SMPG 値が 60 mg/dL （3.3 mmol/L）未満であった場合は、当該事象に対する適切な説明（例えば、食事を抜いた、激しい運動をした）がない限り、用量漸増を 1 週間中止することとした。また、治験責任医師又は治験分担医師は、更なる増量が危険であると判断した場合には、増量を中止又は一時的に減量することも可能とした。食事を抜いた、普段と異なる運動をした、あるいは飲酒をした時に軽度から中等度の低血糖症を起こした被験者には、これらの行動を正すよう指導し、インスリンの投与量の減量は行わないこととした。

Basal-Bolus 療法による PDY12777 試験、EFC12449 試験、EFC12456 試験、及び EFC11628 試験では、いずれの投与群でも、試験期間中、超速効型インスリンの投与を継続することとした。超速効型インスリンの用量調節は、治験責任医師又は治験分担医師の判断で、低血糖症を発現せずに、食後 2 時間の SMPG 値が 160 mg/dL（8.9 mmol/L）未満を目標値とした。また、基礎インスリン投与量を増量している間、日中の低血糖症を予防するため、超速効型インスリンの投与量の減量も可能とした。

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。

1.2.1.6 治験薬以外の糖尿病治療薬

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験における試験期間中に用いた治験薬以外の糖尿病治療薬を表 4 に示す。

PDY12777 試験、EFC12449 試験、EFC12456 試験、及び EFC11628 試験では、超速効型インスリンの投与を試験期間中も継続することとした。なお、EFC11628 試験では、メトホルミンを併用している患者は、安全上の懸念によりメトホルミンの減量又は中止を余儀なくされる場合を除き、試験前の投与量を試験期間中も継続することとした。

EFC12512 試験では、試験前から投与されている経口血糖降下薬を試験期間中も継続することとした。なお、2 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には、スルホニルウレア剤又はグリニドを投与していた患者では、それらの減量が推奨された。また、他の経口血糖降下薬を使用していた場合には、必要に応じてそれらを減量することも可能とした。

EFC12347 試験では、安全上の懸念によりインスリン以外の血糖降下薬の減量又は中止を余儀なくされる場合を除き、これらの血糖降下薬の投与を試験期間中も継続することとした。ただし、インスリンとの併用が認められないインスリン以外の血糖降下薬、スルホニルウレア剤、及びグリニドを使用していた場合は、治験薬投与開始時に使用を中止した。

EFC11629 試験では、スクリーニング来院前 2 ヵ月以内及び試験期間中の使用を禁止されているスルホニルウレア剤を除き、試験前から使用している経口血糖降下薬を試験期間中も継続することとした。

表 4 - 試験期間中に用いた治験薬以外の糖尿病治療薬（第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験）

試験	治験薬以外の糖尿病治療薬
PDY12777（1 型糖尿病）	超速効型インスリン
EFC12449（1 型糖尿病）	超速効型インスリン
EFC12456（1 型糖尿病）	超速効型インスリン
EFC12512（2 型糖尿病）	経口血糖降下薬
EFC12347（2 型糖尿病）	インスリン以外の血糖降下薬（ただし、インスリンとの併用が認められないインスリン以外の血糖降下薬、スルホニルウレア剤、及びグリニドは、治験薬投与開始時に使用を中止した）
EFC11628（2 型糖尿病）	超速効型インスリン又は超速効型インスリン + メトホルミン
EFC11629（2 型糖尿病）	スルホニルウレア剤を除く経口血糖降下薬

また、EFC12512 試験、EFC12347 試験及び EFC11629 試験では、投与後 12 週以降に、空腹時血糖（血漿グルコース）〔FPG〕値、HbA1c 値、又は SMPG 値が目標値を超え、連続して用量調節しても改善が見られず、原因が明確でない場合には、医師の判断に基づき、血糖降下薬を用いた救済治療の追加による治療の強化を可能とした。また、超速効型インスリンの短期間（最大で連続 10 日間）の使用（例えば、急性疾患又は手術のため）は、救済治療とはみなさないこととした。

1.2.1.7 その他の併用薬

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験において、スクリーニング期間及び治験薬投与期間中に、血糖コントロールに影響を及ぼす可能性があるため、局所使用又は吸入を除くステロイド剤の 10 日間（PDY12777 試験では 5 日間）を超える全身投与を禁止した。更に、第Ⅲ相試験では、体重減少薬の新たな使用や変更を禁止し、PDY12777 試験では、CGM に影響を及ぼす可能性があるため、CGM 測定中はアセトアミノフェン含有薬剤の使用を禁止した。

1.2.2 有効性評価及びパラメータ

詳細は、個々の試験の解析計画書及び総括報告書に示す。

1.2.2.1　評価期間並びに主要有効性評価項目及び主な副次有効性評価項目の定義

1.2.2.1.1　第Ⅲ相試験〔主要投与期間（6 ヵ月）〕

第Ⅲ相試験では、主要投与期間（6 ヵ月）の有効性を評価した。主要投与期間（6 ヵ月）は、HOE901-U300 又はランタスの初回投与時から投与後 6 ヵ月（26 週）時の来院日、治験薬の投与を中止した場合の最終投与日の 2 日後（FPG 値及び SMPG 値については 1 日後、インスリン投与量については当日）、あるいは EFC12512 試験、EFC12347 試験、及び EFC11629 試験における救済治療開始日のうち、いずれか早い方の時点までの期間と定義した。

1.2.2.1.1.1 主要有効性評価項目

第Ⅲ相試験では、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 の変化量であり、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 (2), (3), (4)、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、National Glycohemoglobin Standardization Program（NGSP）値で表記された。

1.2.2.1.1.2 主な副次有効性評価項目

第Ⅲ相試験の主な副次有効性評価項目の概要を表 5に示す。なお、投与後 9 週時から投与後 6 ヵ月時（26 週時）までの重症又は血糖値 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の夜間低血糖が認められた患者の割合を、EFC12449 試験及び EFC12512 試験以外の第Ⅲ相試験の総括報告書では有効性評価項目として解析したが、本申請資料では国内で実施された EFC12449 試験及び EFC12512 試験に合わせて安全性評価項目として解析し、[Module2.7.4 内 2.2 項]に示した。

第Ⅲ相試験における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（午前 0 時 00 分から午前 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 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（午前 0 時 00 分から午前 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
  なお、経時推移は、EFC12449 試験及び EFC12512 試験では 7 点 SMPG 値の平均値を、EFC12456 試験、EFC12347 試験、EFC11628 試験、及び EFC11629 試験では 8 点 SMPG 値の平均値を提示した。
- 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）

なお、以下に示すその他の副次有効性評価項目については、個々の試験の総括報告書に示した。

- 投与後 6 ヵ月（26 週）時に HbA1c 値が 6.5%未満であった患者の割合
- 投与後 6 ヵ月（26 週）時に FPG 値が 100 mg/dL（5.6 mmol/L）未満であった患者の割合

- ベースラインから投与後 6 ヵ月（26 週）時までの血漿遊離脂肪酸値の変化量
- 4 点 SMPG プロファイル（EFC12449 試験及び EFC12456 試験では 5 点 SMPG プロファイル）

1.2.2.1.1.3 糖尿病治療満足度

糖尿病治療満足度質問表（DTSQ）は DTSQs（現状）と DTSQc（変化）から成り、治療満足度（6 項目）、高血糖の自覚症状（1 項目）及び低血糖の自覚症状（1 項目）に関する質問表である。

- 治療満足度（項目 1、4、5、6、7 及び 8 の 6 項目の合計）
- 高血糖の自覚症状（項目 2）
- 低血糖の自覚症状（項目 3）

いずれの第Ⅲ相試験でも 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。

表 5 - 第Ⅲ相試験〔主要投与期間（6 ヵ月）〕における主な副次有効性評価項目の概要

評価項目	EFC12449（日本人 1 型糖尿病患者対象試験）	EFC12456（日本人を含む 1 型糖尿病患者対象試験）	EFC12512（日本人 2 型糖尿病患者対象試験）	EFC12347（日本人を含む 2 型糖尿病患者対象試験）	EFC11628（2 型糖尿病患者対象試験）	EFC11629（2 型糖尿病患者対象試験）
	評価資料	評価資料	評価資料	評価資料	参考資料	参考資料
投与前 SMPG 値	x	x	x	x	x	x
投与前 SMPG 値のばらつき	x	x	x	x	x	x
HbA1c 値 7%未満の患者	x	x	x	x	x	x
FPG 値	x	x	x	x	x	x
FPG 値 130 mg/dL（7.2 mmol/L）未満	x	x				
FPG 値 120 mg/dL（6.7 mmol/L）未満			x	x	x	x
8 点 SMPG プロファイル	x	x	x	x	x	x
24 時間平均血糖値	x	x	x	x	x	x
24 時間平均血糖値のばらつき	x	x	x	x	x	x
朝食前空腹時 SMPG 値	x	x	x	x	x	x
基礎インスリン投与量	x	x	x	x	x	x
総インスリン投与量	x	x			x	
救済治療			x	x		x

FPG = 空腹時血糖（血漿グルコース）、SMPG = 血糖自己測定

1.2.2.1.2 第Ⅲ相試験サブスタディ

1.2.2.1.2.1 EFC12449 試験及び EFC12512 試験の CGM サブスタディ

EFC12449 試験及び EFC12512 試験（評価資料）の CGM サブスタディでは、CGM から得られた血糖値変動のばらつきを、主に以下の有効性評価項目を用いて探索的に評価した（[Module 2.7.6 内 2.8 項]、[Module 2.7.6 内 2.10 項]、[添付資料番号 5.3.5.1-2]、及び[添付資料番号 5.3.5.1-4]）。

- AUC_{mean_24h}
  - 2 日目の 1 日平均血糖値（AGV）からの上方及び下方の AUC の絶対値和

    注）
    - 1 日目：3 日間測定された CGM データの 0～24 時間
    - 2 日目：3 日間測定された CGM データの 24～48 時間
    - 3 日目：3 日間測定された CGM データの 48～72 時間
- AUC_{mean_noc} 及び $AUC_{mean_daytime}$
  - 2 日目の 1 日平均血糖値（AGV）からの上方及び下方の AUC の絶対値和
    - AUC_{mean_noc}：2 日目の CGM の夜間（0:00-6:00）期を解析に用いる
    - $AUC_{mean_daytime}$：2 日目の CGM の日中（6:00-24:00）期を解析に用いる
- AUC_{value_24h}、AUC_{value_noc}、及び $AUC_{value_daytime}$
  - 定義された血糖値（例えば 100 mg/dL）からの上方及び下方の AUC の絶対値和（1 日、夜間、日中）
- 平均日差変動（MODD）
  - $MODD=\dfrac{\sum_{t=t_1}^{t_k}\left|GV_t-GV_{t-1,440}\right|}{k}$
- 血糖値の基準範囲（80～140 mg/dL）の達成状況
  - 24 時間のうち血糖値の基準範囲内にあった時間（$Dur_{_TBG[80\text{-}140]}$）
- Hyperglycemic index、Hypoglycemic index、及び Index of glycemic control（ICG）
  - Hyperglycemic index：［（血糖値）－（定義された高血糖値）］$^{1.1}$/30 の平均
  - Hypoglycemic index：［（定義された低血糖値）－（血糖値）］$^{2.0}$/30 の平均
  - ICG = Hyperglycemic index + Hypoglycemic index

1.2.2.1.2.2 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、主要投与期間（6 ヵ月）終了時から投与後 9 ヵ月時において、1 日 1 回 24 時間ごとの投与（投与時間固定群）と 1 日 1 回 24 ± 3 時間ごとの投与（投与時間調節可能群）の有効性を、以下の評価項目を用いて比較した（[Module 2.7.6 内 2.13 項]、[Module 2.7.6 内 2.15 項]、[添付資料番号 5.3.5.1-6b]、及び[添付資料番号 5.3.5.1-7b]）。

主要有効性評価項目

- 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

副次有効性評価項目

- 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）までの投与前 SMPG 値の変化量
- 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）までの投与前 SMPG 値のばらつきの変化量
- 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 FPG 値の変化量
- 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 8 点 SMPG 値プロファイルの変化
- 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 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〔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 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）（EFC11628 試験）

1.2.2.1.3 第 II 相試験

PDY12777 試験（参考資料）では、HOE901-U300 及びランタスの有効性を、主に以下の評価項目を用いて比較した（[Module 2.7.6 内 2.7 項]及び[添付資料番号 5.3.5.1-1]）。

主要有効性評価項目

- 投与期間 A の投与後 7～8 週時及び投与期間 B の投与後 15～16 週時において、CGM による血糖値の範囲が 80～140 mg/dL（4.4～7.8 mmol/L）（基準範囲）である時間の割合

CGM 解析による副次有効性評価項目

- 血糖値の基準範囲の上限（140 mg/dL）を超えた時間の割合（高血糖の発現時間の割合）
- 血糖値の基準範囲の下限（80 mg/dL）を下回った時間の割合（低血糖の発現時間の割合）
- 血糖値の中央値曲線の AUC
- 中央値曲線の変化率に基づく 1 日血糖値の安定性
- 四分位範囲に基づく 1 日血糖値のばらつき
- 血糖プロファイルの平均及び変動
- 8 週間の投与期間の最後の 2 週間における 14 日間の CGM 測定で、各投与期間の最後の 4 時間の血糖値が 80 mg/dL～140 mg/dL の範囲にある時間の割合の平均値
- CGM の血糖プロファイルより下方で、血糖値の基準範囲の上限（140 mg/dL）から上方の面積（高血糖 AUC）
- CGM の血糖プロファイルより上方で、血糖値の基準範囲の下限（80 mg/dL）から下方の面積（低血糖 AUC）

その他の副次有効性評価項目として、HbA1c、FPG、投与前 SMPG、7 点 SMPG プロファイル（朝食前及び朝食後 2 時間、昼食前及び昼食後 2 時間、夕食前及び夕食後 2 時間、就寝前）、7 点 SMPG プロファイルの経時変化、インスリン投与量を評価した。

1.2.2.2 症例数の設定根拠

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（評価資料）の症例数は、主要評価項目（ベースラインからエンドポイントまでの HbA1c の変化量）に関して十分な検出力を確保できるように設定した。HOE901-U300 とランタスとの HbA1c の変化量の差を「0」、標準偏差を 0.9%、かつすべての患者が評価可能であると仮定し、HOE901-U300 とランタスとの HbA1c の変化量（平均値）の差の 95%両側信頼区間の上限が 0.4%を超えないことを、90%を超える検出力で保証するため、modified intention-to-treat（mITT）集団として、240 名（HOE901-U300 120 名、ランタス 120 名）を集積することとした。

1 型糖尿病患者を対象とした EFC12456 試験（評価資料）の症例数は、主要評価項目（ベースラインからエンドポイントまでの HbA1c の変化量）に関して十分な検出力を確保できるように設定した。

HOE901-U300 とランタスとの HbA1c 1 の変化量の差を「0」、標準偏差を 1.0%、かつ全ての患者が評価可能であると仮定し、HOE901-U300 とランタスとの HbA1c の変化量（平均値）の差の 95%両側信頼区間の上限が 0.4%を超えないことを、99%を超える検出力で保証するため、mITT 集団として、500 名〔4 因子の組合せ（朝投与又は夜投与による HOE901-U300 又はランタス）についてそれぞれ 125 名〕集積することとした。

2 型糖尿病患者を対象とした EFC12347 試験（評価資料）並びに EFC11628 試験及び EFC11629 試験（参考資料）の症例数は、主要評価項目（ベースラインからエンドポイントまでの HbA1c の変化量）に関して十分な検出力を確保でき、かつ、夜間低血糖の発現が評価できるように設定した。HOE901-U300 とランタスとの HbA1c の変化量の差を「0」、標準偏差を 1.3%、かつすべての患者が評価可能であると仮定し、HOE901-U300 とランタスとの HbA1c の変化量（平均値）の差の 95%両側信頼区間の上限が 0.4%を超えないことを、99%を超える検出力で保証するため、mITT 集団として、800 名（HOE901-U300 400 名、ランタス 400 名）集積することとした。また、症例数を 800 名とすれば、両側 5%の有意水準の検定を用いて、夜間低血糖発現に関する HOE901-U300 とランタスとの治療間差 12.5%と 20%（オッズ比 0.571）を、80%を超える検出力で検出することも保証できる。

また、国際共同治験の EFC12456 試験及び EFC12347 試験（評価資料）における日本人集団の症例数の設定根拠について以下に述べる。

主要有効性評価項目〔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〕が以下の「1.」及び「2.」の条件を満たす場合に、日本人集団と全集団とで主要有効性評価結果の一貫性が保証されると考えた〔「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）〕。

1. 全集団における治験薬群と対照薬群との差の 95%両側信頼区間の上限が 0.4%（非劣性限界値）を下回ることによって、非劣性が認められること
2. 日本人集団における治験薬群と対照薬群との差の点推定値が 0.4%（非劣性限界値）を上回らないこと

日本人集団と全集団において、主要有効性評価結果の一貫性が担保される確率が 80%以上となるには、日本人集団の症例数が、EFC12347 試験では 32 名、EFC12456 試験では 20 名必要となる（表 6）。

これらの試験では、米国及び欧州における申請を最優先に計画したため、それ以外の国々における患者数には上限を設けた。日本人集団の症例数の上限はいずれの試験でも 50 名であった。

したがって、各試験における日本人集団の症例数を以下のように定めた。

- EFC12347 試験：50 名（各群 25 名×2 群）
- EFC12456 試験：48 名（各群 12 名×4 群）

表 6 - 日本人集団と全集団との一貫性が担保される確率（日本人集団の症例数別）

試験	症例数	一貫性が担保される確率
EFC12347	32（各群 16 名）	> 80%
	50（各群 25 名）	> 86%
EFC12456	20（各群 5 名）	> 81%
	48（各群 12 名）	> 91%

EFC12347 試験（予定）：全集団 800 名（各群 400 名）、標準偏差は 1.3%
EFC12456 試験（予定）：全集団 500 名（各群 125 名）、標準偏差は 1.0%（投与時間を考慮せず HOE901-U300 とランタスとの比較で算出）

EFC12449 試験及び EFC12512 試験のサブスタディ（評価資料）では、症例数算出のための計算は行わず、経験的考察に基づいて 30 名とした。EFC11628 試験及び EFC11629 試験のサブスタディ（参考資料）では、主要解析が記述的であるため、具体的な症例数は設定しなかった。PDY12777 試験（参考資料）では、正式な症例数の設定は行わず、評価可能症例数 48 名を目標に、約 15%の患者を評価不能と仮定し、56 名の患者の組入れを計画した。

1.2.3 データ解析

1.2.3.1 投与群

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、ランダムに割り付けられた群で解析を行った。

1.2.3.2 解析対象集団

第Ⅲ相試験〔主要投与期間（6 ヵ月）〕

第Ⅲ相試験における主要有効性解析は、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相試験サブスタディ

EFC12449 試験又は EFC12512 試験（評価資料）のサブスタディにおける CGM の解析は、mITT サブスタディ集団（CGM 解析対象集団）を対象とした。本集団は、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、CGM データ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。

EFC11628 試験又は EFC11629 試験（参考資料）のサブスタディにおける主要有効性解析は、mITT サブスタディ集団を対象とした。本集団は、サブスタディについての同意が得られた後に、ランダム

化され、非盲検の治験薬（HOE901-U300）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 HOE901-U300 群の患者と定義した。

第Ⅱ相試験

PDY12777 試験（参考資料）における主要有効性解析は、CGM 解析対象集団を対象とした。CGM 解析対象集団は、mITT 集団のうち、CGM データ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。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。

1.2.3.3 解析手法

本項では、第Ⅲ相試験の主要投与期間（6 ヵ月）における解析を中心に記述する。詳細は、個々の試験の解析計画書に記述した。

1.2.3.3.1 主要有効性評価項目の解析

第Ⅲ相試験における主要有効性評価項目は、ベースラインからエンドポイント〔投与後 6 ヵ月（26 週）時〕までの HbA1c の変化量〔投与後 6 ヵ月（26 週）時における HbA1c 値－ベースラインにおける HbA1c 値〕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%両側信頼区間を推定した。

投与群及び割付け因子を固定効果、ベースラインの HbA1c 値を共変量とした共分散分析モデルを用いた。各試験の投与群及び割付け因子を表 7に示す。

表 7 - 各試験の投与群及び割付け因子

試験	投与群	割付け因子
EFC12449 （日本人 1 型糖尿病患者対象）	HOE901-U300 及びランタス	- スクリーニング時 HbA1c（< 8.0%、≥ 8.0%）
EFC12456 （日本人を含む 1 型糖尿病患者対象）	HOE901-U300 朝投与、 HOE901-U300 夜投与、 ランタス朝投与、 ランタス夜投与	- スクリーニング時 HbA1c（< 8.0%、≥ 8.0%） - 実施国（日本以外、日本）
EFC12512 （日本人 2 型糖尿病患者対象）	HOE901-U300 及びランタス	- スクリーニング時 HbA1c（< 8.0%、≥ 8.0%） - スルホニルウレア剤又はグリニドの使用（有無）
EFC12347 （日本人を含む 2 型糖尿病患者対象）	HOE901-U300 及びランタス	- スクリーニング時 HbA1c（< 8.0%、≥ 8.0%） - 実施国（日本以外、日本）
EFC11628 （2 型糖尿病患者対象）	HOE901-U300 及びランタス	- スクリーニング時 HbA1c（< 8.0%、≥ 8.0%） - 実施国
EFC11629 （2 型糖尿病患者対象）	HOE901-U300 及びランタス	- スクリーニング時 HbA1c（< 8.0%、≥ 8.0%） - 実施国

EFC12456 試験では、共分散分析モデルに 4 つの投与群を因子として用いたが、投与時刻（朝、夜）を問わない HOE901-U300 及びランタスの各投与群全体で比較した。

いずれの第Ⅲ相試験でも、Step-wise の閉手順を用いて、主要有効性評価項目における非劣性及び優越性を順次評価した。

1. Step 1 ではランタスに対する HOE901-U300 の非劣性を評価した。非劣性評価では、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 の変化量における HOE901-U300 とランタスとの群間差の 95%両側信頼区間の上限を、あらかじめ規定した非劣性限界値 0.4%と比較した。mITT 集団における HOE901-U300 とランタスとの群間差の 95%両側信頼区間の上限が 0.4%を下回った場合に非劣性が示されることとした。

2. ランタスに対する HOE901-U300 の非劣性が示された場合に限り、Step 2 としてランタスに対する HOE901-U300 の優越性を評価した。mITT 集団における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 の変化量における HOE901-U300 とランタスとの群間差の 95%両側信頼区間の上限が「0」を下回った場合に、ランタスに対する HOE901-U300 の優越性が示されることとした。主要評価項目〔投与後 6 ヵ月（26 週）時〕に関する検定は、有意水準 $\alpha = 0.025$（片側）で実施した。

患者が早期に治験薬投与を中止した場合又はエンドポイント〔投与後 6 ヵ月（26 週）時〕における HbA1c 値が得られなかった場合には、主要投与期間（6 ヵ月）において、治験薬投与中の期間でベースライン後の最も遅い時点で測定された HbA1c 値を、投与後 6 ヵ月（26 週）時の HbA1c 値として用いた〔Last observation carried forward（LOCF）法〕。

また、EFC12512 試験、EFC12347 試験、及び EFC11629 試験では、患者が主要投与期間（6 ヵ月）中に救済治療を受けた場合には、救済治療開始前でベースライン後の最も遅い時点で測定された HbA1c 値をエンドポイントにおける HbA1c 値として用いた。

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 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、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。

1.2.3.3.2 部分集団における主要有効性評価項目の解析

第Ⅲ相試験では、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 の変化量に関するサブグループ解析を個々の試験の総括報告書に示した。本申請では、以下のサブグループを中心に評価する。

- 年齢カテゴリー
  - 65 歳未満、65 歳以上（EFC12449 試験及び EFC12512 試験）
  - 65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上（EFC12456 試験、EFC12347 試験、EFC11628 試験、及び EFC11629 試験）
- 性別
  - 男性、女性（すべての第Ⅲ相試験）
- ベースラインの体格指数（BMI）カテゴリー
  - 25 kg/m²未満、25 kg/m²以上（EFC12449 試験及び EFC12512 試験）

- 30 kg/m²未満、30 kg/m²以上（EFC12456 試験、EFC12347 試験、EFC11628 試験、及び EFC11629 試験）

- スクリーニング時の HbA1c カテゴリー
  - 8%未満、8%以上（すべての第Ⅲ相試験）
- 糖尿病罹病期間カテゴリー
  - 10 年未満、10 年以上（すべての第Ⅲ相試験）

1.2.3.3.3 主な副次有効性評価項目の解析

1.2.2.1.1.2項に示した主な副次有効性評価項目のうち、連続変数については、主要有効性評価項目と同様の共分散分析モデルを用いて解析した。また、カテゴリー変数については、Cochran Mantel-Haenszel 法を用いて解析した。

1.2.3.3.4 一貫性の評価

有効性の結果について、第Ⅲ相試験を通した一貫性を評価するために、個々の試験結果の比較により示すこととした。また、国際共同治験の EFC12456 試験及び EFC12347 試験では、日本人集団及び全集団における有効性の結果の一貫性を評価するため、日本人集団でも全集団と同様な解析を実施し、全集団の結果とともに示した。

更に、患者の内訳、人口統計学的特性及びベースラインの特性を要約した。

1.2.3.3.5 抗インスリン抗体サブグループ別の HbA1c 及びインスリン投与量の評価

本項では、抗インスリン抗体サブグループ別の HbA1c 及びインスリン投与量について、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 試験による日本人の解析を中心に扱う。なお、1 型糖尿病患者を対象とした EFC12456 試験、及び 2 型糖尿病患者を対象とした EFC11628 試験及び EFC11629 試験の当該総括報告書に示した解析を補足する。

抗インスリン抗体サブグループ別の HbA1c

- 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 の変化量について、抗体サブグループ因子及び抗体サブグループと投与群の交互作用の項を含む主要解析と同様の共分散分析モデルを用いて、エンドポイント〔投与後 6 ヵ月（26 週）時〕における抗インスリン抗体の有無及び抗体価カテゴリー（高抗体価、低抗体価）別での一貫性を評価する。
- 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 の変化量のカテゴリー（−1%未満、1%以上）別に抗インスリン抗体価の記述統計量を示す。また、抗インスリン抗体の有無及び抗体価カテゴリー（高抗体価、低抗体価）別の記述統計量も示す。

抗インスリン抗体サブグループ別のインスリン投与量

- 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 1 日の基礎インスリン投与量の変化量について、エンドポイント〔投与後 6 ヵ月（26 週）時〕における抗インスリン抗体の有無及び抗体価カテゴリー（高抗体価、低抗体価）別の記述統計量を示す。
- 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 1 日の基礎インスリン投与量の変化量のカテゴリー（10 パーセンタイル値未満、90 パーセンタイル値以上）別に抗インスリン抗体価の記述統計量を示す。また、抗インスリン抗体の有無及び抗体価カテゴリー（高抗体価、低抗体価）別の記述統計量も示す。

1.2.3.3.6 糖尿病治療満足度の解析

いずれの第Ⅲ相試験でも、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 DTSQs（現状）を、主要有効性評価項目と同様の共分散分析モデルを用いて解析した。EFC12449 試験及び EFC12512 試験では、DTSQc（変化）の解析も同様に行った。

EFC12456 試験及び EFC12347 試験では、当該総括報告書に HFS-Ⅱ解析及び EQ-5D 解析を示す。

2　個々の試験成績の要約

本申請における有効性評価試験の一覧を表 8に示す。

表 8 - 有効性評価試験の一覧

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**	**mITT 解析対象例数又は CGM 解析対象例数**	**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] CGM サブスタディ： HOE901-U300 群: 10[a]、 ランタス群: 19[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: 273 (24[a])、ランタス群: 273 (22[a]) HOE901-U300 群: 朝投与 136 (11[a])、夜投与 137 (13[a])、 ランタス群: 朝投与 135 (11[a])、夜投与 138 (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] CGM サブスタディ： HOE901-U300 群: 13[a]、 ランタス群: 14[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: 432 (25[a])、ランタス群: 430 (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**	**mITT 解析対象例数又は CGM 解析対象例数**	**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: 400	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: 55、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: 405	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）
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: 42	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

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	mITT 解析対象例数又は CGM 解析対象例数	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

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

本項では、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）の主要投与期間（6 ヵ月）における有効性の結果を要約した。当該総括報告書の解析に基づき、EFC12449 試験及び EFC12512 試験では LOCF 法による結果を、EFC12456 試験及び EFC12347 試験では MMRM による結果（ただし、HbA1c 値 7%未満の到達率及びインスリン投与量については Observed case での結果）を示す。その他の結果の要約については、[Module 2.7.6 内 2.8 項]、[Module 2.7.6 内 2.9 項]、[Module 2.7.6 内 2.10 項]、[Module 2.7.6 内 2.11 項]に示す。

また、参考資料の PDY12777 試験、並びに投与時間サブスタディを含めた EFC11628 試験及び EFC11629 試験の結果の要約については、[Module 2.7.6 内 2.7 項]、[Module 2.7.6 内 2.12 項]、[Module 2.7.6 内 2.13 項]、[Module 2.7.6 内 2.14 項]、[Module 2.7.6 内 2.15 項]に示す。

2.1 1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験〔主要投与期間（6 ヵ月）〕（評価資料）

2.1.1 EFC12449 試験

[添付資料番号 5.3.5.1-2]

2.1.1.1 試験デザイン

本試験は、ランダム化、非盲検、2 群、並行群間比較、日本でのみ実施した多施設共同試験であり、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。HbA1c 値が 7.0%以上 10.0%以下で、1 年以上にわたり Basal-Bolus 療法を継続していた 1 型糖尿病患者を対象に、HOE901-U300 及びランタスの有効性及び安全性を比較した。HOE901-U300 又はランタスを患者に 1:1 の割合で割り付けた。割付けは、スクリーニング時の HbA1c 値（8.0%未満、8.0%以上）によって層別化した。更に、主要投与期間（6 ヵ月）において、CGM サブスタディを実施して CGM を測定した。

2.1.1.2 結果

1 型糖尿病患者 243 名を HOE901-U300 群（122 名）又はランタス群（121 名）に割り付け、243 名に治験薬が投与された。mITT 集団は 243 名（HOE901-U300 群 122 名、ランタス群 121 名）であった（表 9）。また、本試験の適格性基準を満たした患者のうち、30 名で CGM サブスタディへの参加についての同意も得られた。CGM 解析対象集団は、29 名（HOE901-U300 群 10 名、ランタス群 19 名）であった。

人口統計学的特性及びベースライン特性に投与群間で不均衡は認められなかった。年齢（平均値）は、HOE901-U300 群で 44.1 歳、ランタス群で 46.3 歳であった。男性の割合は、HOE901-U300 群で 45.9%（56/122 名）、ランタス群で 46.3%（56/121 名）、女性の割合は、HOE901-U300 群で 54.1%（66/122 名）、ランタス群で 53.7%（65/121 名）であった。ベースラインの BMI（平均値）は、HOE901-U300 群で 23.8 kg/m²、ランタス群で 23.2 kg/m²であった（表 10）。糖尿病罹病期間（平均値）は、HOE901-U300 群で 12.2 年、ランタス群で 13.9 年であった。基礎インスリンによる前治療期間（平均値）は、HOE901-U300 群で 9.04 年、ランタス群で 10.53 年であった（ 付録 2.7.3.6.1.8 ）。

2.1.1.2.1 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（調整平均 ± 標準誤差）は、HOE901-U300 群で−0.30 ± 0.058%、ランタス群で−0.43% ± 0.058%であり、両投与群で同程度に低下した。HbA1c の変化量（調整平均）の群間差（HOE901-U300 群 − ランタス群）は、0.13%（95%両側信頼区間： −0.029; 0.291%）であり、95%両側信頼区間の上限が事前に規定した非劣性限界値 0.4%を下回ったことから、HOE901-U300 群のランタス群に対する非劣性は示された。しかし、HbA1c の変化量の群間差の 95%両側信頼区間の上限が 「0」以上であったため、ランタス群に対する HOE901-U300 群の優越性は示されなかった（表 13）。

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（付録 2.7.3.6.1.16、付録 2.7.3.6.1.18）。

2.1.1.2.2 主な副次有効性評価項目

投与前 SMPG 値

ベースラインからエンドポイント〔投与後 6 ヵ月（26 週）時〕までの基礎インスリン投与前 SMPG 値の変化量（調整平均 ± 標準誤差）は、HOE901-U300 群で−11.29 ± 4.847 mg/dL、ランタス群で 7.22 ± 4.892 mg/dL、調整平均の群間差は−18.51 mg/dL（95%両側信頼区間：−32.023; −4.999 mg/dL）であり、ランタス群と比べて HOE901-U300 群で有意に低下した（表 14）。

投与前 SMPG 値のばらつき

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 ± 標準誤差）は、HOE901-U300 群で−2.81 ± 2.045%、ランタス群で −2.67 ± 2.065%、調整平均の群間差は−0.15%（95%両側信頼区間：−5.851; 5.555%）であり、両投与群で同程度であった（表 15）。

HbA1c 値 7%未満の到達率

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は、HOE901-U300 群で 15.6%（19/122 名）、ランタス群で 20.0%（24/120 名）であり、投与群間で差は認められなかった〔相対リスク 0.78（95%両側信頼区間：0.46; 1.32）〕。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は、HOE901-U300 群で 5.7%（7/122 名）、ランタス群で 2.5%（3/120 名）であり〔相対リスク 2.29（95%両側信頼区間：0.62; 8.45）〕、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、HOE901-U300 群で 13.9%（17/122 名）、ランタス群で 13.3%（16/120 名）であった〔相対リスク 1.04（95%両側信頼区間：0.57; 1.92）〕（表 16）。

FPG 値

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 FPG の変化量（調整平均 ± 標準誤差）は、HOE901-U300 群で−13.43 ± 6.299 mg/dL、ランタス群で−20.76 ± 6.483 mg/dL、群間差は 7.33 mg/dL（95%両側信頼区間：−10.415; 25.075 mg/dL）であり、投与群間で違いは認められなかった（表 17）。

SMPG プロファイル

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。HOE901-U300 群ではすべての時点で SMPG 値の低下が見られたのに対し、ランタス群では一貫した傾向が認められなかった（付録 2.7.3.6.2.1.2.2.1）。

24 時間平均血糖値

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 24 時間平均血糖値（8 点 SMPG 値の平均値）の変化量（調整平均）は、HOE901-U300 群で−17.91 mg/dL、ランタス群で−1.85 mg/dL、群間差が−16.06 mg/dL（95%両側信頼区間：−26.143; −5.973 mg/dL）であり、ランタス群と比べて HOE901-U300 群で 24 時間平均血糖値が有意に低下した（付録 2.7.3.6.1.31）。

24 時間血糖値のばらつき

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 24 時間血糖値のばらつき（8 点 SMPG プロファイルの変動係数として算出）の変化量（調整平均）は、HOE901-U300 群で−3.97%、ランタス群で−2.11%、群間差が−1.86%（95%両側信頼区間：−6.527; 2.813%）であり、投与群間で違いは認められなかった（付録 2.7.3.6.1.32）。

インスリン投与量

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 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、ランタス群で 0.46 単位であり、ランタス群と比べて HOE901-U300 群で増加した（表 18）。また、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 1 日の総インスリン投与量の変化量（調整平均）は、HOE901-U300 群で 7.58 単位、ランタス群で 4.15 単位であり、ランタス群と比べて HOE901-U300 群で増加した（表 19）。

CGM サブスタディの結果を3.6.1項に示す。

2.1.2 EFC12456 試験

[添付資料番号 5.3.5.1-3]

2.1.2.1 試験デザイン

本試験は、ランダム化、非盲検、4 群、並行群間比較、多施設国際共同治験（日本を含む）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。HbA1c 値が 7.0%以上 10.0%以下で、1 年以上にわたり Basal-Bolus 療法を継続していた 1 型糖尿病患者を対象に、HOE901-U300 及びランタスの朝投与（朝食前から昼食前までの間）と夜投与（夕食直前から就寝までの間）による有効性及び安全性を比較した。HOE901-U300 朝投与群、HOE901-U300 夜投与群、ランタス朝投与群、ランタス夜投与群に 1:1:1:1 の割合で患者を割り付けた。割付けは、スクリーニング時の HbA1c 値（8.0%未満、8.0%以上）及び実施国（日本以外、日本）によって層別化した。

2.1.2.2 結果

1 型糖尿病患者 549 名を HOE901-U300 群（274 名）又はランタス群（275 名）に割り付け、すべての患者に治験薬が投与された。また、mITT 集団は 546 名（HOE901-U300 群 273 名、ランタス群 273 名）であった（表 9）。

日本人集団では、1 型糖尿病患者 46 名を HOE901-U300 群（24 名）又はランタス群（22 名）に割り付け、すべての患者に治験薬が投与された。また、mITT 集団は 46 名（HOE901-U300 群 24 名、ランタス群 22 名）であった（表 9）。

人口統計学的特性及びベースライン特性に投与群間で不均衡は認められなかったが、性別で男性の割合が HOE901-U300 群で 54.2%（148/273 名）、ランタス群で 59.3%（162/273 名）、女性の割合が HOE901-U300 群で 45.8%（125/273 名）、ランタス群で 40.7%（111/273 名）であり、男性患者の割合が女性患者に比べてやや高かった。年齢（平均値）は、HOE901-U300 群で 46.4 歳、ランタス群で 48.1 歳であった。ベースラインの BMI（平均値）は、両群とも 27.6 kg/m^2 であった（表 10）。糖尿病罹病期間（平均値）は、HOE901-U300 群で 20.5 年、ランタス群で 21.3 年であった。基礎インスリンによる前治療期間（平均値）は、HOE901-U300 群で 14.44 年、ランタス群で 16.34 年であった（付録 2.7.3.6.1.8）。

日本人集団では、人口統計学的特性及びベースライン特性に投与群間で不均衡は認められなかった。年齢（平均値）は、HOE901-U300 群で 48.0 歳、ランタス群で 49.1 歳であった。男性の割合は、HOE901-U300 群で 50.0%（12/24 名）、ランタス群で 54.5%（12/22 名）で、女性の割合は、HOE901-U300 群で 50.0%

（12/24 名）、ランタス群で 45.5%（10/22 名）であった。ベースラインの BMI（平均値）は、HOE901-U300 群で 22.9 kg/m^2、ランタス群で 23.9 kg/m^2 であった（表 10）。糖尿病罹病期間（平均値）は、HOE901-U300 群で 15.5 年、ランタス群で 11.8 年であった。基礎インスリンによる前治療期間（平均値）は、HOE901-U300 群で 12.25 年、ランタス群で 9.84 年であった（付録 2.7.3.6.1.8）。

2.1.2.2.1 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（調整平均 ± 標準誤差）は、HOE901-U300 群で−0.40 ± 0.051%、ランタス群で−0.44 ± 0.051%であり、両投与群で同程度に低下した。HbA1c の変化量（調整平均）の群間差（HOE901-U300 群 − ランタス群）は、0.04%（95%両側信頼区間： −0.098; 0.185%）であり、95%両側信頼区間の上限が事前に規定した非劣性限界値 0.4%を下回ったことから、HOE901-U300 群のランタス群に対する非劣性は示された。しかし、HbA1c の変化量の群間差の 95%両側信頼区間の上限が「0」以上であったため、ランタス群に対する HOE901-U300 群の優越性は示されなかった（付録2.7.3.6.1.18）。

日本人集団では、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（調整平均 ± 標準誤差）は、HOE901-U300 群で−0.58 ± 0.159%、ランタス群で−1.06 ± 0.174%であり、両投与群ともに HbA1c 値の低下が認められたが、HOE901-U300 群に比べてランタス群の方が低下した（付録2.7.3.6.1.18）。

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 LOCF 法による解析）でも MMRM による解析と同様の結果であった（付録 2.7.3.6.1.16、表 13）。

2.1.2.2.2 主な副次有効性評価項目

投与前 SMPG 値

ベースラインからエンドポイント〔投与後 6 ヵ月（26 週）時〕までの基礎インスリン投与前 SMPG 値の変化量（調整平均 ± 標準誤差）は、HOE901-U300 群で−20.97 ± 4.017 mg/dL、ランタス群で−14.72 ± 4.206 mg/dL、調整平均の群間差は−6.26 mg/dL（95%両側信頼区間： −17.686; 5.168 mg/dL）であり、投与群間で違いは認められなかった（[添付資料番号 5.3.5.1-3 内 Table 20]）。

日本人集団では、ベースラインからエンドポイント〔投与後 6 ヵ月（26 週）時〕までの基礎インスリン投与前 SMPG 値の変化量（調整平均 ± 標準誤差）は、HOE901-U300 群で−1.96 ± 11.019 mg/dL、ランタス群で−6.28 ± 13.026 mg/dL、調整平均の群間差は 4.32 mg/dL（95%両側信頼区間： −30.428; 39.067 mg/dL）であった（[添付資料番号 5.3.5.4-1 内 5.3.5.4.1.5.1.2.2.2]）。

投与前 SMPG 値のばらつき

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 ± 標準誤差）は、HOE901-U300 群で−3.03 ± 1.573%、ランタス群で−1.76 ± 1.651%、調整平均の群間差は−1.27%（95%両側信頼区間： −5.735; 3.193%）であり、投与群間で違いは認められなかった（[添付資料番号 5.3.5.1-3 内 15.2 項内 Table 5]）。

日本人集団では、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 ± 標準誤差）は、HOE901-U300 群で−11.76 ± 4.199%、ランタス群で−8.82 ± 4.777%、調整平均の群間差は−2.94%（95%両側信頼区間： −15.859; 9.972%）であった（[添付資料番号 5.3.5.4-1 内 5.3.5.4.1.5.1.2.3.1]）。

HbA1c 値 7%未満の到達率

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は、HOE901-U300 群で 16.8%（46/273 名）、ランタス群で 15.0%（41/273 名）〔相対リスク 1.10（95%両側信頼区間： 0.76; 1.59）〕、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は、HOE901-U300 群で 6.2%（17/273 名）、ランタス群で 5.9%（16/273 名）〔相対リスク 1.04（95%両側信頼区間：0.56; 1.93）〕、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、HOE901-U300 群で 11.0%（30/273 名）、ランタス群で 10.6%（29/273 名）〔相対リスク 1.01（95%両側信頼区間： 0.64; 1.59）〕であり、いずれも両投与群で同程度であった（[添付資料番号 5.3.5.1-3 内 Table 17]）。

日本人集団では、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は、HOE901-U300 群で 20.8%（5/24 名）、ランタス群で 18.2%（4/22 名）であり、両投与群で同程度であった〔相対リスク 1.06（95%両側信頼区間： 0.37; 3.09）〕。また、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は、HOE901-U300 群で 8.3%（2/24 名）、ランタス群で 4.5%（1/22 名）であり〔相対リスク 1.27（95%両側信頼区間： 0.27; 6.01）〕、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、HOE901-U300 群で 16.7%（4/24 名）、ランタス群で 18.2%（4/22 名）であった〔相対リスク 0.87（95%両側信頼区間： 0.29; 2.56）〕（[添付資料番号 5.3.5.4-1 内 5.3.5.4.1.5.1.2.4.1]）。

FPG 値

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 FPG の変化量（調整平均 ± 標準誤差）は、HOE901-U300 群で−17.09 ± 4.730 mg/dL、ランタス群で−20.54 ± 4.678 mg/dL、群間差は 3.45 mg/dL（95%両側信頼区間： −9.657; 16.558 mg/dL）であり、投与群間で違いは認められなかった（[添付資料番号 5.3.5.1-3 内 Table 22]）。

日本人集団では、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 FPG の変化量（調整平均 ± 標準誤差）は、HOE901-U300 群で−2.31 ± 12.513 mg/dL、ランタス群で−55.37 ± 13.411 mg/dL、調整平均の群間差は 53.06 mg/dL（95%両側信頼区間：15.544; 90.578 mg/dL）であり、HOE901-U300 群と比べてランタス群の方が低下した（[添付資料番号 5.3.5.4-1 内 5.3.5.4.1.5.1.2.5.2]）。しかしながら、

日本人集団の患者数は少なく、ベースライン値が HOE901-U300 群で 171.82 mg/dL、ランタス群で 207.53 mg/dL と 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。

SMPG プロファイル

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。また、SMPG 値は、午後の時間帯及び就寝時に、HOE901-U300 群と比べてランタス群の方が低かった（付録 2.7.3.6.3.1.2.2.1）。

日本人集団でも、同様であった（付録 2.7.3.6.4.1.2.2.1）。

24 時間平均血糖値

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 24 時間平均血糖値（8 点 SMPG 値の平均値）の変化量（調整平均）は、HOE901-U300 群で−11.69 mg/dL、ランタス群で−18.29 mg/dL、群間差が 6.61 mg/dL（95%両側信頼区間： −0.702; 13.917 mg/dL）であり、HOE901-U300 群と比べてランタス群で 24 時間平均血糖値がより低下した（[添付資料番号 5.3.5.1-3 内 15.2 項内 Table 14]）。

日本人集団では、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 24 時間平均血糖値の変化量（調整平均）が HOE901-U300 群で−23.97 mg/dL、ランタス群で−39.80 mg/dL、群間差が 15.83 mg/dL（95%両側信頼区間： −9.909; 41.569 mg/dL）であり、投与群間で違いは認められなかった（[添付資料番号 5.3.5.4-1 内 5.3.5.4.1.5.1.2.8.2]）。

24 時間血糖値のばらつき

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 24 時間血糖値のばらつき（8 点 SMPG プロファイルの変動係数として算出）の変化量（調整平均）は、HOE901-U300 群で−3.92%、ランタス群で−2.87%、群間差が−1.06%（95%両側信頼区間： −4.180; 2.068%）であり、投与群間で違いは認められなかった（[添付資料番号 5.3.5.1-3 内 15.2 項内 Table 9]）。

日本人集団では、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 24 時間血糖値のばらつきの変化量（調整平均）は、HOE901-U300 群で−3.68%、ランタス群で−0.79%、群間差が−2.89%（95%両側信頼区間： −12.973; 7.190%）であり、投与群間で違いは認められなかった（[添付資料番号 5.3.5.4-1 内 5.3.5.4.1.5.1.2.8.27]）。

インスリン投与量

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 1 日の基礎インスリン投与量の変化量（平均）は、HOE901-U300 群で 12.79 単位、ランタス群で 7.98 単位であり、ランタス群と比べて HOE901-U300 群で増加した（[添付資料番号 5.3.5.1-3 内 16.2.6.2.7.1]）。また、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 1 日の総インスリン投与量の変化量（平均）は、

HOE901-U300 群で 16.66 単位、ランタス群で 9.32 単位であり、ランタス群と比べて HOE901-U300 群で増加した（添付資料番号 5.3.5.1-3 内 16.2.6.2.7.5）。

日本人集団では、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 1 日の基礎インスリン投与量の変化量（平均）は、HOE901-U300 群で 5.93 単位、ランタス群で 5.20 単位であった（添付資料番号 5.3.5.4-1 内 5.3.5.4.1.5.1.2.7.1）。また、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 1 日の総インスリン投与量の変化量（平均）は、HOE901-U300 群で 10.64 単位、ランタス群で 11.47 単位であり、両投与群ともに増加した（[添付資料番号 5.3.5.4-1 内 5.3.5.4.1.5.1.2.7.5]）。

朝投与及び夜投与の比較した結果を3.4項に示す。

2.2　2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験〔主要投与期間（6 ヵ月）〕（評価資料）

2.2.1　EFC12512 試験

[添付資料番号 5.3.5.1-4]

2.2.1.1　試験デザイン

本試験は、ランダム化、非盲検、2 群、並行群間比較、日本でのみ実施した多施設共同試験であり、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。HbA1c 値が 7.0%以上 10.0%以下で、スクリーニング前 6 ヵ月以上にわたり基礎インスリン及び経口血糖降下薬を併用していた 2 型糖尿病患者を対象に、HOE901-U300 及びランタスの有効性及び安全性を比較した。HOE901-U300 又はランタスを患者に 1:1 の割合で割り付けた。割付けは、スクリーニング時の HbA1c 値（8.0%未満、8.0%以上）及びスクリーニング時のスルホニルウレア剤又はグリニド剤の投与の有無によって層別化した。更に、主要投与期間（6 ヵ月）において、CGM サブスタディを実施して CGM を測定した。

2.2.1.2　結果

2 型糖尿病患者 241 名を HOE901-U300 群（121 名）又はランタス群（120 名）に割り付け、240 名に治験薬が投与された。mITT 集団は 240 名（HOE901-U300 群 120 名、ランタス群 120 名）であった（表 9）。また、本試験の適格性基準を満たした患者のうち、28 名で CGM サブスタディへの参加についての同意も得られた。CGM 解析対象集団は、27 名（HOE901-U300 群 13 名、ランタス群 14 名）であった。

人口統計学的特性及びベースライン特性に投与群間で不均衡は認められなかった。年齢（平均値）は、HOE901-U300 群で 61.3 歳、ランタス群で 60.5 歳であった。男性の割合は、HOE901-U300 群で 63.3%（76/120 名）、ランタス群で 58.3%（70/120 名）で、女性の割合は、HOE901-U300 群で 36.7%（44/120 名）、ランタス群で 41.7%（50/120 名）であった。ベースラインの BMI（平均値）は、HOE901-U300 群で 25.7 kg/m²、ランタス群で 24.8 kg/m²であった（表 11）。糖尿病罹病期間（平均値）は、HOE901-U300

群で14.1年、ランタス群で13.9年であった。基礎インスリンによる前治療期間（平均値）は、HOE901-U300群で2.38年、ランタス群で2.52年であった（付録 2.7.3.6.1.9）。

2.2.1.2.1 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（調整平均±標準誤差）は、HOE901-U300群で−0.45±0.063%、ランタス群で−0.55±0.063%であり、両投与群で同程度に低下した。HbA1cの変化量（調整平均）の群間差（HOE901-U300群－ランタス群）は、0.10%（95%両側信頼区間：−0.075; 0.272%）であり、95%両側信頼区間の上限が事前に規定した非劣性限界値0.4%を下回ったことから、HOE901-U300群のランタス群に対する非劣性は示された。しかし、HbA1cの変化量の群間差の95%両側信頼区間の上限が「0」以上であったため、ランタス群に対するHOE901-U300群の優越性は示されなかった（表13）。

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（付録 2.7.3.6.1.16、付録 2.7.3.6.1.18）。

2.2.1.2.2 主な副次有効性評価項目

投与前SMPG値

ベースラインからエンドポイント〔投与後6ヵ月（26週）時〕までの基礎インスリン投与前SMPG値の変化量（調整平均±標準誤差）は、HOE901-U300群で12.53±5.232 mg/dL、ランタス群で16.56±5.177 mg/dL、調整平均の群間差は−4.03 mg/dL（95%両側信頼区間：−18.387; 10.335 mg/dL）であり、投与群間で違いは認められなかった（表14）。

投与前SMPG値のばらつき

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±標準誤差）は、HOE901-U300群で2.21±1.298%、ランタス群で0.04±1.284%、調整平均の群間差は2.17%（95%両側信頼区間：−1.396; 5.726%）であり、投与群間で違いは認められなかった（表15）。

HbA1c値7%未満の到達率

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は、HOE901-U300群で25.0%（30/120名）、ランタス群で24.2%（29/120名）〔相対リスク1.01（95%両側信頼区間：0.67; 1.53）〕、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は、HOE901-U300群で23.3%（28/120名）、ランタス群で22.5%（27/120名）〔相対リスク1.02（95%両側信頼区間：0.67; 1.57）〕、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、HOE901-U300群で23.3%（28/120名）、ランタス群で23.3%（28/120名）〔相対リスク0.98（95%両側信頼区間：0.65; 1.50）〕であり、いずれも両投与群で同程度であった（表16）。

FPG 値

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 FPG の変化量（調整平均 ± 標準誤差）は、HOE901-U300 群で−21.77 ± 2.902 mg/dL、ランタス群で−22.53 ± 2.913 mg/dL、群間差は 0.76 mg/dL（95%両側信頼区間：−7.267; 8.792 mg/dL）であり、両投与群で同程度であった（表 17）。

SMPG プロファイル

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。また、朝食前には両投与群ともに同程度に低下し、昼食後にはランタス群と比べて HOE901-U300 群でより改善が見られた（付録 2.7.3.6.5.1.2.2.1）。

24 時間平均血糖値

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 24 時間平均血糖値（8 点 SMPG 値の平均値）の変化量（調整平均）は、HOE901-U300 群で−13.98 mg/dL、ランタス群で−18.58 mg/dL、群間差が 4.60 mg/dL（95%両側信頼区間：−4.365; 13.558 mg/dL）であり、投与群間で違いは認められなかった（付録 2.7.3.6.1.31）。

24 時間血糖値のばらつき

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 24 時間血糖値のばらつき（8 点 SMPG プロファイルの変動係数として算出）の変化量（調整平均）は、HOE901-U300 群で 1.42%、ランタス群で 0.54%、群間差が 0.88%（95%両側信頼区間：−1.938; 3.691%）であり、投与群間で違いは認められなかった（付録 2.7.3.6.1.32）。

インスリン投与量

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 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 8.18 単位、ランタス群で 4.46 単位であり、ランタス群と比べて HOE901-U300 群で増加した（表 18）。

救済治療

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、HOE901-U300 群で 1.7%（2/120 名）、ランタス群では認められなかった（表 20）。

CGM サブスタディの結果を3.6.2項に示す。

2.2.2 EFC12347 試験

[添付資料番号 5.3.5.1-5]

2.2.2.1 試験デザイン

本試験は、ランダム化、非盲検、2 群、並行群間比較、多施設国際共同治験（日本を含む）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。HbA1c 値が 7.0%以上 11.0%以下で、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 型糖尿病患者を対象に、HOE901-U300 及びランタスの有効性及び安全性を比較した。HOE901-U300 又はランタスを患者に 1:1 の割合で割り付けた。割付けは、スクリーニング時の HbA1c 値（8.0%未満、8.0%以上）及び実施国（日本以外、日本）によって層別化した。

2.2.2.2 結果

2 型糖尿病患者 878 名を HOE901-U300 群（439 名）又はランタス群（439 名）に割り付け、873 名に治験薬が投与された。また、mITT 集団は 862 名（HOE901-U300 群 432 名、ランタス群 430 名）であった（表 9）。

日本人集団では、2 型糖尿病患者 50 名を HOE901-U300 群（25 名）又はランタス群（25 名）に割り付け、すべての患者に治験薬が投与された。また、mITT 集団は 50 名（HOE901-U300 群 25 名、ランタス群 25 名）であった（表 9）。

人口統計学的特性及びベースライン特性に投与群間で不均衡は認められなかった。年齢（平均値）は、HOE901-U300 群で 58.2 歳、ランタス群で 57.4 歳であった。男性の割合は、HOE901-U300 群で 57.4%（248/432 名）、ランタス群で 58.1%（250/430 名）で、女性の割合は、HOE901-U300 群で 42.6%（184/432 名）、ランタス群で 41.9%（180/430 名）であった。ベースラインの BMI（平均値）は、HOE901-U300 群で 32.8 kg/m²、ランタス群で 33.1 kg/m²であった（表 11）。糖尿病罹病期間（平均値）は、HOE901-U300 群で 10.1 年、ランタス群で 9.5 年であった。インスリン以外の血糖降下薬による前治療期間（平均値）は、HOE901-U300 群で 4.01 年、ランタス群で 4.12 年であった（付録 2.7.3.6.1.9）。

日本人集団では、人口統計学的特性及びベースライン特性に投与群間で不均衡は認められなかった。年齢（平均値）は、HOE901-U300 群で 59.7 歳、ランタス群で 62.0 歳であった。男性の割合は、HOE901-U300 群で 56.0%（14/25 名）、ランタス群で 68.0%（17/25 名）であった。女性の割合は、HOE901-U300 群で 44.0%（11/25 名）、ランタス群で 32.0%（8/25 名）であった。ベースラインの BMI（平均値）は、HOE901-U300 群で 25.6 kg/m²、ランタス群で 26.0 kg/m²であった（表 11）。糖尿病罹病期間（平均値）は、HOE901-U300 群で 9.9 年、ランタス群で 11.6 年であった。インスリン以外の血糖降下薬による前治療期間（平均値）は、HOE901-U300 群で 2.66 年、ランタス群で 1.90 年であった（付録 2.7.3.6.1.9）。

2.2.2.2.1 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（調整平均±標準誤差）は、HOE901-U300 群で−1.42 ± 0.047%、ランタス群で−1.46 ± 0.048%であり、両投与群で同程度に低下した。HbA1c の変化量（調整平均）の群間差（HOE901-U300 群 − ランタス群）は、0.04%（95%両側信頼区間： −0.090; 0.174%）であり、95%両側信頼区間の上限が事前に規定した非劣性限界値 0.4%を下回ったことから、HOE901-U300 群のランタス群に対する非劣性は示された。しかし、HbA1c の変化量の群間差の 95%両側信頼区間の上限が 「0」以上であったため、ランタス群に対する HOE901-U300 群の優越性は示されなかった（付録2.7.3.6.1.18）。

日本人集団では、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（調整平均 ± 標準誤差）は、HOE901-U300 群で−1.23 ± 0.111%、ランタス群で−1.02 ± 0.113%であり、両投与群ともに HbA1c 値の低下が認められた（付録2.7.3.6.1.18）。

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 LOCF 法による解析）でも MMRM による解析と同様の結果であった（付録 2.7.3.6.1.16、表 13）。

2.2.2.2.2 主な副次有効性評価項目

投与前 SMPG 値

ベースラインからエンドポイント〔投与後 6 ヵ月（26 週）時〕までの基礎インスリン投与前 SMPG 値の変化量（調整平均 ± 標準誤差）は、HOE901-U300 群で−38.92 ± 2.912 mg/dL、ランタス群で−41.89 ± 2.812 mg/dL、調整平均の群間差は 2.97 mg/dL（95%両側信頼区間： −4.946; 10.895 mg/dL）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 Table 18]）。

日本人集団では、ベースラインからエンドポイント〔投与後 6 ヵ月（26 週）時〕までの基礎インスリン投与前 SMPG 値の変化量（調整平均 ± 標準誤差）は、HOE901-U300 群で−19.10 ± 9.098 mg/dL、ランタス群で−15.60 ± 9.149 mg/dL、調整平均の群間差は−3.50 mg/dL（95%両側信頼区間： −29.714; 22.709 mg/dL）であった（[添付資料番号 5.3.5.4-2 内 5.3.5.4.2.5.1.2.2.2]）。

投与前 SMPG 値のばらつき

本試験では、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基礎インスリン投与前 SMPG 測定は 1 回のみであり、ベースラインにおける基礎インスリン投与前 SMPG 値のばらつきを評価しなかったため、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を算出しなかった。

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）は、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%両側信頼区間：−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]）。

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%両側信頼区間： −5.619; 4.827%）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]）。

HbA1c 値 7%未満の到達率

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は、HOE901-U300 群で 43.1%（186/432 名）、ランタス群で 42.1%（181/430 名）〔相対リスク 1.03（95%両側信頼区間：0.88; 1.19）〕、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は、HOE901-U300 群で 40.5%（175/432 名）、ランタス群で 37.9%（163/430 名）〔相対リスク 1.07（95%両側信頼区間：0.91; 1.26）〕、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、HOE901-U300 群で 42.6%（184/432 名）、ランタス群で 40.7%（175/430 名）〔相対リスク 1.05（95%両側信頼区間： 0.90; 1.22）〕であり、いずれも両投与群で同程度であった（[添付資料番号 5.3.5.1-5 内 Table 20]）。

日本人集団では、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、及び 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、いずれも、HOE901-U300 群で 60.0%（15/25 名）、ランタス群で 52.0%（13/25 名）〔相対リスク 1.18（95%両側信頼区間：0.73; 1.90）〕であった（[添付資料番号 5.3.5.4-2 内 5.3.5.4.2.5.1.3.1.1]）。

FPG 値

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 FPG の変化量（調整平均 ± 標準誤差）は、HOE901-U300 群で−61.51 ± 1.850 mg/dL、ランタス群で−68.50 ± 1.887 mg/dL、調整平均の群間差は 6.99 mg/dL（95%両側信頼区間： 1.800; 12.178 mg/dL）であり、HOE901-U300 群と比べてランタス群の方が低下した（[添付資料番号 5.3.5.1-5 内 Table 22]）。

日本人集団では、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 FPG の変化量（調整平均 ± 標準誤差）は、HOE901-U300 群で−59.54 ± 4.007 mg/dL、ランタス群で−56.73 ± 4.084 mg/dL、調整平均の群間差は−2.81 mg/dL（95%両側信頼区間： −14.442; 8.818 mg/dL）であった（[添付資料番号 5.3.5.4-2 内 5.3.5.4.2.5.1.3.2.2]）。

SMPG プロファイル

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（付録 2.7.3.6.6.1.2.2.1）。

日本人集団でも、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（付録 2.7.3.6.7.1.2.2.1）。

24 時間平均血糖値

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 24 時間平均血糖値（8 点 SMPG 値の平均値）の変化量（調整平均）は、HOE901-U300 群で−49.06 mg/dL、ランタス群で−52.24 mg/dL、群間差が 3.18 mg/dL（95%両側信頼区間：−1.233; 7.590 mg/dL）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 16.2.6.3.6.2]）。

日本人集団では、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 24 時間平均血糖値の変化量（調整平均）は、HOE901-U300 群で−20.37 mg/dL、ランタス群で−17.90 mg/dL、群間差が−2.47 mg/dL（95%両側信頼区間：−17.966; 13.024 mg/dL）であった（[添付資料番号 5.3.5.4-2 内 5.3.5.4.2.5.1.3.6.2]）。

24 時間血糖値のばらつき

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 24 時間血糖値のばらつき（8 点 SMPG プロファイルの変動係数として算出）の変化量（調整平均）は、HOE901-U300 群で 1.53%、ランタス群で 1.41%、群間差が 0.11%（95%両側信頼区間：−1.676; 1.905%）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 16.2.6.3.6.15]）。

日本人集団では、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 24 時間血糖値のばらつきの変化量（調整平均）は、HOE901-U300 群で 5.61%、ランタス群で 1.60%、群間差が 4.01%（95%両側信頼区間：−1.760; 9.772%）であった（[添付資料番号 5.3.5.4-2 内 5.3.5.4.2.5.1.3.6.15]）。

インスリン投与量

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 1 日の基礎インスリン投与量の変化量（平均）は、HOE901-U300 群で 41.21 単位、ランタス群で 33.69 単位であり、ランタス群と比べて HOE901-U300 群で増加した（[添付資料番号 5.3.5.1-5 内 16.2.6.3.5.1]）。

日本人集団では、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 1 日の基礎インスリン投与量の変化量（平均）は、HOE901-U300 群で 15.73 単位、ランタス群で 8.75 単位であった（[添付資料番号 5.3.5.4-2 内 5.3.5.4.2.5.1.3.5.1]）。

救済治療

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、HOE901-U300 群で 1.6%（7/432 名）、ランタス群で 3.5%（15/430 名）であった（表 20）。そのうち、ランタス群の 1 名が日本人集団であった。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、第Ⅲ相試験（国内で実施した EFC12449 試験及び EFC12512 試験、日本を含む国際共同治験の EFC12456 試験及び EFC12347 試験、海外で実施した EFC11628 試験及び EFC11629 試験）の主要投与期間（6 ヵ月）における日本人集団及び全集団の結果を中心に、個々の試験結果の比較により示す。

3.1　試験対象集団

3.1.1　患者の内訳

EFC12449 試験、EFC12456 試験、EFC12512 試験、及び EFC12347 試験の日本人集団では、HOE901-U300 群（292 名）又はランタス群（288 名）に割り付けられ、このうちの 579 名（HOE901-U300 群 291 名、ランタス群 288 名）が mITT 集団に含まれた。患者の大半〔90.9%（EFC12456 試験 ランタス群）～100%（EFC12347 試験 HOE901-U300 群）〕が主要投与期間（6 ヵ月）を完了した（表 9）。6 ヵ月の投与期間を完了した患者の割合は、両投与群でおおむね同程度であった。また、治験薬の投与中止の理由に、両投与群で臨床的に意味のある差は認められなかった。治験薬の投与中止の理由として、「効果不十分」は、5 名（HOE901-U300 群 1 名、ランタス群 4 名）であった（付録 2.7.3.6.1.2、付録 2.7.3.6.1.3）。

第Ⅲ相試験の全集団では、HOE901-U300 群（1764 名）又はランタス群（1765 名）に割り付けられ、このうちの 3503 名（HOE901-U300 群 1754 名、ランタス群 1749 名）が mITT 集団に含まれた。患者の大半〔79.7%（EFC12347 試験 ランタス群）～98.3%（EFC12512 試験 ランタス群）〕が主要投与期間（6 ヵ月）を完了した（表 9）。6 ヵ月の投与期間を完了した患者の割合は、両投与群でおおむね同程度であった。また、治験薬の投与中止の理由に、両投与群で臨床的に意味のある差は認められなかった。治験薬の投与中止の理由として、「効果不十分」は、18 名（HOE901-U300 群 9 名、ランタス群 9 名）であった（付録 2.7.3.6.1.2、付録 2.7.3.6.1.3、付録 2.7.3.6.1.4）。

なお、曝露状況については、[Module 2.7.4 内 1.2.2.2 項]に、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験における 1 型糖尿病患者対象試験の併合及び 2 型糖尿病患者対象試験の併合による結果を示した。

表 9 - 主要投与期間（6 ヵ月）における解析対象集団－1 型及び 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験－Randomized 集団

Phase 3 study Treatment group	Randomized	mITT	Completed main 6-month treatment period[a]
T1DM - EFC12449			
HOE901-U300	122 (100%)	122 (100%)	117 (95.9%)
Lantus	121 (100%)	121 (100%)	117 (96.7%)
T1DM - EFC12456			
HOE901-U300	274 (100%)	273 (99.6%)	231 (84.3%)
Lantus	275 (100%)	273 (99.3%)	236 (85.8%)
T1DM - EFC12456 JP			
HOE901-U300	24 (100%)	24 (100%)	23 (95.8%)
Lantus	22 (100%)	22 (100%)	20 (90.9%)
T2DM - EFC12512			
HOE901-U300	121 (100%)	120 (99.2%)	115 (95.0%)
Lantus	120 (100%)	120 (100%)	118 (98.3%)
T2DM - EFC12347			
HOE901-U300	439 (100%)	432 (98.4%)	366 (83.4%)
Lantus	439 (100%)	430 (97.9%)	350 (79.7%)
T2DM - EFC12347 JP			
HOE901-U300	25 (100%)	25 (100%)	25 (100%)
Lantus	25 (100%)	25 (100%)	24 (96.0%)
T2DM - EFC11628			
HOE901-U300	404 (100%)	404 (100%)	374 (92.6%)
Lantus	403 (100%)	400 (99.3%)	371 (92.1%)
T2DM - EFC11629			
HOE901-U300	404 (100%)	403 (99.8%)	344 (85.1%)
Lantus	407 (100%)	405 (99.5%)	349 (85.7%)

JP = Japanese subpopulation
[a] For EFC12512, EFC12347 and EFC11629, patients who completed the main 6-month treatment period without rescue therapy.
NOTE: Percentages are calculated using the number of randomized patients as denominator. Patients are tabulated according to their randomized treatment.
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/dis_pop_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dis_pop_r_t_i.rtf (17APR2014 - 7:35)

3.1.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

3.1.2.1 人口統計学的特性及びベースライン特性

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（表 10、表 11、表 12）。

主な項目について、日本人集団での結果を以下に示す。

- 年齢：1 型糖尿病患者を対象とした EFC12449 試験及び EFC12456 試験の日本人集団の年齢（平均値）は、HOE901-U300 群で 44.1 歳（EFC12449 試験）～48.0 歳（EFC12456 試験の日本人集団）、ランタス群で 46.3 歳（EFC12449 試験）～49.1 歳（EFC12456 試験の日本人集団）、2 型糖尿病患者を対象とした EFC12512 試験及び EFC12347 試験の日本人集団の年齢（平均値）は、HOE901-U300 群で 59.7 歳（EFC12347 試験の日本人集団）～61.3 歳（EFC12512 試験）、ランタス群で 60.5 歳（EFC12512 試験）～62.0 歳（EFC12347 試験の日本人集団）であり、いずれの試験でも両投与群で同程度であり、1 型糖尿病患者では 2 型糖尿病患者よりも若い傾向が見られた。また、年齢カテゴリー別に見た場合にも、いずれの試験でも両投与群でおおむね同程度であった。

- 性別：1 型糖尿病患者を対象とした EFC12449 試験及び EFC12456 試験の日本人集団では男性の割合が HOE901-U300 群で 45.9%（EFC12449 試験）～50.0%（EFC12456 試験の日本人集団）、ランタス群で 46.3%（EFC12449 試験）～54.5%（EFC12456 試験の日本人集団）、女性の割合が HOE901-U300 群で 50.0%（EFC12456 試験の日本人集団）～54.1%（EFC12449 試験）、ランタス群で 45.5%（EFC12456 試験の日本人集団）～53.7%（EFC12449 試験）で男性と女性の割合がおおむね同程度であり、2 型糖尿病患者を対象とした EFC12512 試験及び EFC12347 試験の日本人集団では男性の割合が HOE901-U300 群で 56.0%（EFC12347 試験の日本人集団）～63.3%（EFC12512 試験）、ランタス群で 58.3%（EFC12512 試験）～68.0%（EFC12347 試験の日本人集団）、女性の割合が HOE901-U300 群で 36.7%（EFC12512 試験）～44.0%（EFC12347 試験の日本人集団）、ランタス群で 32.0%（EFC12347 試験の日本人集団）～41.7%（EFC12512 試験）で男性の割合が女性の割合よりも多かったが、いずれの試験でも両投与群でおおむね同程度であった。

- ベースラインの BMI：1 型糖尿病患者を対象とした EFC12449 試験及び EFC12456 試験の日本人集団のベースラインの BMI（平均値）は、HOE901-U300 群で 22.9 kg/m^2（EFC12456 試験の日本人集団）～23.8 kg/m^2（EFC12449 試験）、ランタス群で 23.2 kg/m^2（EFC12449 試験）～23.9 kg/m^2（EFC12456 試験の日本人集団）、2 型糖尿病患者を対象とした EFC12512 試験及び EFC12347 試験の日本人集団のベースラインの BMI（平均値）は、HOE901-U300 群 25.6 kg/m^2（EFC12347 試験の日本人集団）～25.7 kg/m^2（EFC12512 試験）、ランタス群 24.8 kg/m^2（EFC12512

試験）～26.0 kg/m^2（EFC12347 試験の日本人集団）であり、いずれの試験でも両投与群で同程度であり、1 型糖尿病患者では、2 型糖尿病患者よりも低い傾向が見られた。また、ベースラインの BMI カテゴリー別に見た場合にも、いずれの試験でも両投与群でおおむね同程度であった。

また、主な項目について、全集団での結果を以下に示す。

- 年齢：1 型糖尿病患者を対象とした EFC12449 試験及び EFC12456 試験の年齢（平均値）は、HOE901-U300 群で 44.1 歳（EFC12449 試験）～46.4 歳（EFC12456 試験）、ランタス群で 46.3 歳（EFC12449 試験）～48.1 歳（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 試験の年齢（平均値）は、HOE901-U300 群で 57.9 歳（EFC11629 試験）～61.3 歳（EFC12512 試験）、ランタス群で 57.4 歳（EFC12347 試験）～60.5 歳（EFC12512 試験）であり、いずれの試験でも両投与群で同程度であり、1 型糖尿病患者では 2 型糖尿病患者よりも若い傾向が見られた。また、年齢カテゴリー別に見た場合にも、いずれの試験でも両投与群でおおむね同程度であった。
- 性別：1 型糖尿病患者を対象とした EFC12449 試験及び EFC12456 試験では男性の割合が HOE901-U300 群で 45.9%（EFC12449 試験）～54.2%（EFC12456 試験）、ランタス群で 46.3%（EFC12449 試験）～59.3%（EFC12456 試験）、女性の割合が HOE901-U300 群で 45.8%（EFC12456 試験）～54.1%（EFC12449 試験）、ランタス群で 40.7%（EFC12456 試験）～53.7%（EFC12449 試験）で男性と女性の割合がおおむね同程度であり、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 試験では男性の割合が HOE901-U300 群で 46.4%（EFC11629 試験）～63.3%（EFC12512 試験）、ランタス群で 45.4%（EFC11629 試験）～58.3%（EFC12512 試験）、女性の割合が HOE901-U300 群で 36.7%（EFC12512 試験）～53.6%（EFC11629 試験）、ランタス群で 41.7%（EFC12512 試験）～54.6%（EFC11629 試験）で男性と女性の割合がおおむね同程度又は男性の割合が女性の割合よりもやや多かったが、いずれの試験でも両投与群でおおむね同程度であった。
- ベースラインの BMI：1 型糖尿病患者を対象とした EFC12449 試験及び EFC12456 試験のベースラインの BMI（平均値）は、HOE901-U300 群で 23.8 kg/m^2（EFC12449 試験）～27.6 kg/m^2（EFC12456 試験）、ランタス群で 23.2 kg/m^2（EFC12449 試験）～27.6 kg/m^2（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 試験のベースラインの BMI（平均値）は、HOE901-U300 群 25.7 kg/m^2（EFC12512 試験）～36.6 kg/m^2（EFC11628 試験）、ランタス群 24.8 kg/m^2（EFC12512 試験）～36.6 kg/m^2（EFC11628 試験）であり、いずれの試験でも両投与群で同程度であり、1 型糖尿病患者では、2 型糖尿病患者よりも低い傾向が見られた。また、ベースラインの BMI カテゴリー別に見た場合にも、いずれの試験でも両投与群でおおむね同程度であった。

なお、日本人集団及び全集団において、いずれの試験でのいずれの投与群でも、患者の大半は、推定糸球体濾過量が90 mL/分/1.73 m²以上の腎機能正常又は60 mL/分/1.73 m²以上90 mL/分/1.73 m²未満の軽度腎機能障害の患者であった。また、EFC12449 試験及び EFC12512 試験以外の試験では、患者の大半が白人であった（表 10、表 11、表 12）。

表 10 - 人口統計学的特性及びベースライン特性－1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験－mITT 集団

	EFC12449 (N=243)		EFC12456 (N=546)		EFC12456 JP (N=46)	
	HOE901-U300 (N=122)	Lantus (N=121)	HOE901-U300 (N=273)	Lantus (N=273)	HOE901-U300 (N=24)	Lantus (N=22)
Age (years)						
Number	122	121	273	273	24	22
Mean (SD)	44.1 (13.9)	46.3 (15.3)	46.4 (13.9)	48.1 (13.4)	48.0 (12.3)	49.1 (13.3)
Median	42.0	45.0	47.0	49.0	48.0	48.0
Min : Max	19 : 75	20 : 83	19 : 80	18 : 86	25 : 66	27 : 78
Age Group (years) [n (%)]						
Number	122	121	273	273	24	22
<65	113 (92.6%)	107 (88.4%)	244 (89.4%)	248 (90.8%)	22 (91.7%)	20 (90.9%)
[65-75[	7 (5.7%)	11 (9.1%)	23 (8.4%)	19 (7.0%)	2 (8.3%)	1 (4.5%)
≥75	2 (1.6%)	3 (2.5%)	6 (2.2%)	6 (2.2%)	0	1 (4.5%)
Gender [n (%)]						
Number	122	121	273	273	24	22
Male	56 (45.9%)	56 (46.3%)	148 (54.2%)	162 (59.3%)	12 (50.0%)	12 (54.5%)
Female	66 (54.1%)	65 (53.7%)	125 (45.8%)	111 (40.7%)	12 (50.0%)	10 (45.5%)
Race [n (%)]						
Number	122	121	273	273	24	22
Caucasian/White	0	0	231 (84.6%)	233 (85.3%)	0	0
Black	0	0	14 (5.1%)	12 (4.4%)	0	0
Asian/Oriental	122 (100%)	121 (100%)	24 (8.8%)	23 (8.4%)	24 (100%)	22 (100%)
Other	0	0	4 (1.5%)	5 (1.8%)	0	0

	EFC12449 (N=243)		EFC12456 (N=546)		EFC12456 JP (N=46)	
	HOE901-U300 (N=122)	**Lantus (N=121)**	**HOE901-U300 (N=273)**	**Lantus (N=273)**	**HOE901-U300 (N=24)**	**Lantus (N=22)**
Baseline weight (kg)						
Number	122	121	273	273	24	22
Mean (SD)	63.9 (11.6)	61.0 (11.8)	81.9 (20.5)	81.8 (16.9)	61.4 (10.3)	63.6 (10.6)
Median	62.1	58.6	79.0	79.0	60.4	63.0
Min : Max	38 : 107	42 : 102	44 : 147	43 : 134	47 : 82	43 : 85
Baseline BMI (kg/m^2)						
Number	122	121	273	273	24	22
Mean (SD)	23.8 (3.9)	23.2 (3.3)	27.6 (5.5)	27.6 (4.7)	22.9 (3.3)	23.9 (2.7)
Median	23.0	22.5	27.0	27.0	21.7	23.7
Min : Max	17 : 42	17 : 37	17 : 51	19 : 48	18 : 30	19 : 31
Baseline BMI categories (kg/m^2) [n(%)]						
Number	122	121	273	273	24	22
<25	90 (73.8%)	90 (74.4%)	91 (33.3%)	95 (34.8%)	18 (75.0%)	17 (77.3%)
[25-30[	23 (18.9%)	28 (23.1%)	102 (37.4%)	105 (38.5%)	6 (25.0%)	4 (18.2%)
≥30	9 (7.4%)	3 (2.5%)	80 (29.3%)	73 (26.7%)	0	1 (4.5%)
Baseline eGRF ($mL/min/1.73m^2$)						
Number	122	121	273	273	24	22
Mean (SD)	93.1 (18.8)	92.1 (17.7)	82.7 (19.7)	82.0 (19.3)	86.8 (17.3)	88.7 (15.7)
Median	90.8	93.4	81.9	81.9	87.5	88.6
Min : Max	29 : 142	48 : 142	25 : 151	25 : 146	55 : 115	52 : 124

	EFC12449 (N=243)		EFC12456 (N=546)		EFC12456 JP (N=46)	
	HOE901-U300 (N=122)	Lantus (N=121)	HOE901-U300 (N=273)	Lantus (N=273)	HOE901-U300 (N=24)	Lantus (N=22)
Baseline eGFR categories (mL/min/1.73m^2) [n(%)]						
Number	122	121	273	273	24	22
≥90	65 (53.3%)	67 (55.4%)	97 (35.5%)	80 (29.3%)	11 (45.8%)	11 (50.0%)
[60-90[	54 (44.3%)	52 (43.0%)	143 (52.4%)	160 (58.6%)	10 (41.7%)	10 (45.5%)
[30-60[	2 (1.6%)	2 (1.7%)	31 (11.4%)	31 (11.4%)	3 (12.5%)	1 (4.5%)
<30	1 (0.8%)	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0
Randomization strata of screening HbA1c[a] (%) [n(%)]						
Number	122	121	273	273	24	22
<8	53 (43.4%)	52 (43.0%)	105 (38.5%)	104 (38.1%)	5 (20.8%)	4 (18.2%)
≥8	69 (56.6%)	69 (57.0%)	168 (61.5%)	169 (61.9%)	19 (79.2%)	18 (81.8%)
Randomization strata of geographical region[a] (%) [n(%)]						
Number	NA	NA	273	273	24	22
Japan	NA	NA	24 (8.8%)	22 (8.1%)	24 (100%)	22 (100%)
Non-Japan	NA	NA	249 (91.2%)	251 (91.9%)	0	0

BMI = Body Mass Index, eGFR = Estimated glomerular filtration rate (derived from MDRD formula), JP = Japanese subpopulation
[a] Applicable to EFC12456.
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/dem_demo_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_m_t_t1_i.rtf (18APR2014 - 11:58)

表 11 - 人口統計学的特性及びベースライン特性－2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験（評価資料）－mITT 集団

	EFC12512 (N=240)		EFC12347 (N=862)		EFC12347 JP (N=50)	
	HOE901-U300 (N=120)	Lantus (N=120)	HOE901-U300 (N=432)	Lantus (N=430)	HOE901-U300 (N=25)	Lantus (N=25)
Age (years)						
Number	120	120	432	430	25	25
Mean (SD)	61.3 (10.7)	60.5 (12.0)	58.2 (9.8)	57.4 (10.3)	59.7 (9.6)	62.0 (7.6)
Median	62.0	62.0	59.0	58.0	61.0	63.0
Min : Max	26 : 81	27 : 81	26 : 87	28 : 84	42 : 79	42 : 74
Age Group (years) [n (%)]						
Number	120	120	432	430	25	25
<65	71 (59.2%)	67 (55.8%)	319 (73.8%)	321 (74.7%)	19 (76.0%)	15 (60.0%)
[65-75[	39 (32.5%)	43 (35.8%)	96 (22.2%)	90 (20.9%)	5 (20.0%)	10 (40.0%)
≥75	10 (8.3%)	10 (8.3%)	17 (3.9%)	19 (4.4%)	1 (4.0%)	0
Gender [n (%)]						
Number	120	120	432	430	25	25
Male	76 (63.3%)	70 (58.3%)	248 (57.4%)	250 (58.1%)	14 (56.0%)	17 (68.0%)
Female	44 (36.7%)	50 (41.7%)	184 (42.6%)	180 (41.9%)	11 (44.0%)	8 (32.0%)
Race [n (%)]						
Number	120	120	432	430	25	25
Caucasian/White	0	0	342 (79.2%)	331 (77.0%)	0	0
Black	0	0	44 (10.2%)	56 (13.0%)	0	0
Asian/Oriental	120 (100%)	120 (100%)	37 (8.6%)	36 (8.4%)	25 (100%)	25 (100%)
Other	0	0	9 (2.1%)	7 (1.6%)	0	0

	EFC12512 (N=240)		EFC12347 (N=862)		EFC12347 JP (N=50)	
	HOE901-U300 (N=120)	Lantus (N=120)	HOE901-U300 (N=432)	Lantus (N=430)	HOE901-U300 (N=25)	Lantus (N=25)
Baseline weight (kg)						
Number	120	120	432	430	25	25
Mean (SD)	67.4 (13.7)	65.9 (12.8)	94.9 (23.1)	95.4 (22.6)	67.0 (15.0)	68.6 (13.3)
Median	65.3	64.1	91.9	93.6	65.2	66.4
Min : Max	39 : 110	42 : 112	43 : 173	48 : 190	43 : 101	48 : 112
Baseline BMI (kg/m^2)						
Number	120	120	432	430	25	25
Mean (SD)	25.7 (4.0)	24.8 (3.6)	32.8 (6.8)	33.1 (6.6)	25.6 (4.8)	26.0 (4.1)
Median	25.7	24.7	31.8	32.5	25.1	25.2
Min : Max	15 : 34	18 : 35	18 : 55	20 : 55	18 : 37	20 : 35
Baseline BMI categories (kg/m^2) [n(%)]						
Number	120	120	432	430	25	25
<25	49 (40.8%)	67 (55.8%)	48 (11.1%)	39 (9.1%)	12 (48.0%)	11 (44.0%)
[25-30[	53 (44.2%)	45 (37.5%)	117 (27.1%)	110 (25.6%)	9 (36.0%)	10 (40.0%)
≥30	18 (15.0%)	8 (6.7%)	267 (61.8%)	281 (65.3%)	4 (16.0%)	4 (16.0%)
Baseline eGRF ($mL/min/1.73m^2$)						
Number	120	120	432	430	25	25
Mean (SD)	80.1 (18.8)	84.2 (17.7)	81.3 (19.5)	80.8 (19.9)	88.0 (15.6)	83.8 (18.1)
Median	82.4	83.5	82.5	80.6	88.2	86.1
Min : Max	15 : 125	50 : 150	26 : 137	29 : 172	50 : 125	54 : 131

	EFC12512 (N=240)		EFC12347 (N=862)		EFC12347 JP (N=50)	
	HOE901-U300 (N=120)	Lantus (N=120)	HOE901-U300 (N=432)	Lantus (N=430)	HOE901-U300 (N=25)	Lantus (N=25)
Baseline eGFR categories ($mL/min/1.73m^2$) [n(%)]						
Number	120	120	432	430	25	25
≥90	32 (26.7%)	38 (31.7%)	124 (28.7%)	126 (29.3%)	11 (44.0%)	9 (36.0%)
[60-90[	71 (59.2%)	77 (64.2%)	253 (58.6%)	243 (56.5%)	13 (52.0%)	13 (52.0%)
[30-60[	15 (12.5%)	5 (4.2%)	52 (12.0%)	60 (14.0%)	1 (4.0%)	3 (12.0%)
<30	2 (1.7%)	0	3 (0.7%)	1 (0.2%)	0	0
Randomization strata of screening HbA1c (%) [n(%)]						
Number	120	120	432	430	25	25
<8	62 (51.7%)	60 (50.0%)	138 (31.9%)	139 (32.3%)	11 (44.0%)	12 (48.0%)
≥8	58 (48.3%)	60 (50.0%)	294 (68.1%)	291 (67.7%)	14 (56.0%)	13 (52.0%)
Randomization strata of use of sulfonylurea or glinides[a] [n(%)]						
Number	120	120	NA	NA	NA	NA
Yes	71 (59.2%)	73 (60.8%)	NA	NA	NA	NA
No	49 (40.8%)	47 (39.2%)	NA	NA	NA	NA
Randomization strata of geographical region[b] (%) [n(%)]						
Number	NA	NA	432	430	25	25
Japan	NA	NA	25 (5.8%)	25 (5.8%)	25 (100%)	25 (100%)
Non-Japan	NA	NA	407 (94.2%)	405 (94.2%)	0	0

BMI = Body Mass Index, eGFR = Estimated glomerular filtration rate (derived from MDRD formula), JP = Japanese subpopulation

[a] Applicable to EFC12512.

[b] Applicable to EFC12347.

PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/dem_demo_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_m_t_t2p_i.rtf (18APR2014 - 11:58)

表 12 - 人口統計学的特性及びベースライン特性ー2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験（参考資料）ーmITT 集団

	EFC11628 (N=804)		EFC11629 (N=808)	
	HOE901-U300 (N=404)	**Lantus (N=400)**	**HOE901-U300 (N=403)**	**Lantus (N=405)**
Age (years)				
Number	404	400	403	405
Mean (SD)	60.1 (8.5)	59.8 (8.7)	57.9 (9.1)	58.5 (9.2)
Median	61.0	60.0	59.0	59.0
Min : Max	28 : 83	32 : 86	24 : 84	27 : 80
Age Group (years) [n (%)]				
Number	404	400	403	405
<65	277 (68.6%)	282 (70.5%)	317 (78.7%)	303 (74.8%)
[65-75[	114 (28.2%)	105 (26.3%)	79 (19.6%)	87 (21.5%)
≥75	13 (3.2%)	13 (3.3%)	7 (1.7%)	15 (3.7%)
Gender [n (%)]				
Number	404	400	403	405
Male	217 (53.7%)	208 (52.0%)	187 (46.4%)	184 (45.4%)
Female	187 (46.3%)	192 (48.0%)	216 (53.6%)	221 (54.6%)
Race [n (%)]				
Number	404	400	403	405
Caucasian/White	371 (91.8%)	371 (92.8%)	377 (93.5%)	381 (94.1%)
Black	26 (6.4%)	21 (5.3%)	20 (5.0%)	16 (4.0%)
Asian/Oriental	6 (1.5%)	5 (1.3%)	3 (0.7%)	7 (1.7%)
Other	1 (0.2%)	3 (0.8%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)

	EFC11628 (N=804)		EFC11629 (N=808)	
	HOE901-U300 (N=404)	**Lantus (N=400)**	**HOE901-U300 (N=403)**	**Lantus (N=405)**
Baseline weight (kg)				
Number	404	400	403	405
Mean (SD)	106.2 (21.5)	106.4 (20.0)	98.7 (22.4)	98.1 (20.7)
Median	104.3	104.1	94.4	95.0
Min : Max	60 : 197	62 : 164	48 : 209	55 : 188
Baseline BMI (kg/m^2)				
Number	404	400	403	405
Mean (SD)	36.6 (6.8)	36.6 (6.1)	34.8 (6.6)	34.8 (6.0)
Median	35.8	36.0	33.5	34.0
Min : Max	23 : 62	24 : 62	20 : 63	21 : 59
Baseline BMI categories (kg/m^2) [n(%)]				
Number	404	400	403	405
<25	5 (1.2%)	2 (0.5%)	11 (2.7%)	4 (1.0%)
[25-30[	54 (13.4%)	47 (11.8%)	91 (22.6%)	89 (22.0%)
≥30	345 (85.4%)	351 (87.8%)	301 (74.7%)	312 (77.0%)
Baseline eGRF ($mL/min/1.73m^2$)				
Number	404	400	403	405
Mean (SD)	73.7 (19.3)	74.9 (21.4)	82.1 (21.7)	80.5 (20.9)
Median	73.6	75.7	81.2	78.7
Min : Max	20 : 144	15 : 142	23 : 155	25 : 159

	EFC11628 (N=804)		EFC11629 (N=808)	
	HOE901-U300 (N=404)	**Lantus (N=400)**	**HOE901-U300 (N=403)**	**Lantus (N=405)**
Baseline eGFR categories (mL/min/1.73m^2) [n(%)]				
Number	404	400	403	405
≥90	75 (18.6%)	89 (22.3%)	134 (33.3%)	132 (32.6%)
[60-90[	234 (57.9%)	219 (54.8%)	213 (52.9%)	217 (53.6%)
[30-60[	93 (23.0%)	82 (20.5%)	54 (13.4%)	54 (13.3%)
<30	2 (0.5%)	10 (2.5%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)
Randomization strata of screening HbA1c (%) [n(%)]				
Number	404	400	403	405
<8	144 (35.6%)	144 (36.0%)	143 (35.5%)	146 (36.0%)
≥8	260 (64.4%)	256 (64.0%)	260 (64.5%)	259 (64.0%)

BMI = Body Mass Index, eGFR = Estimated glomerular filtration rate (derived from MDRD formula), JP = Japanese subpopulation
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/dem_demo_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_m_t_t2r_i.rtf (18APR2014 - 11:58)

3.1.2.2 糖尿病歴及び合併症

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（付録 2.7.3.6.1.8、付録 2.7.3.6.1.9、付録 2.7.3.6.1.10、付録 2.7.3.6.1.11、付録 2.7.3.6.1.12、付録 2.7.3.6.1.13）。

主な項目について、日本人集団での結果を以下に示す。

- 糖尿病罹病期間：1 型糖尿病患者を対象とした EFC12449 試験及び EFC12456 試験の日本人集団の糖尿病罹患期間（平均値）は、HOE901-U300 群で 12.2 年（EFC12449 試験）～15.5 年（EFC12456 試験の日本人集団）、ランタス群で 11.8 年（EFC12456 試験の日本人集団）～13.9 年（EFC12449 試験）、2 型糖尿病患者を対象とした EFC12512 試験及び EFC12347 試験の日本人集団の糖尿病罹患期間（平均値）は、HOE901-U300 群で 9.9 年（EFC12347 試験の日本人集団）～14.1 年（EFC12512 試験）、ランタス群で 11.6 年（EFC12347 試験の日本人集団）～13.9 年（EFC12512 試験）であり、いずれの試験でも両投与群でおおむね同程度であった。

- 基礎インスリンによる前治療期間: 1 型糖尿病患者を対象とした EFC12449 試験及び EFC12456 試験の日本人集団の基礎インスリンによる前治療期間（平均値）は、HOE901-U300 群で 9.04 年（EFC12449 試験）～12.25 年（EFC12456 試験の日本人集団）、ランタス群で 9.84 年（EFC12456 試験の日本人集団）～10.53 年（EFC12449 試験）、2 型糖尿病患者を対象とした EFC12512 試験の基礎インスリンによる前治療期間（平均値）は、HOE901-U300 群で 2.38 年、ランタス群で 2.52 年であり、いずれの試験でも両投与群でおおむね同程度であった。

- ベースラインの糖尿病合併症（細小血管障害）：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、並びに 2 型糖尿病患者を対象とした EFC12512 試験及び EFC12347 試験の日本人集団では、糖尿病合併症（細小血管障害）を有していた患者の割合は以下のとおりであり、いずれの試験でも両投与群でおおむね同程度であった。
  糖尿病腎症は、1 型糖尿病患者を対象とした試験では、HOE901-U300 群で 9.8%（EFC12449 試験）～12.5%（EFC12456 試験の日本人集団）、ランタス群で 8.3%（EFC12449 試験）～9.1%（EFC12456 試験の日本人集団）、2 型糖尿病患者を対象とした試験では、HOE901-U300 群で 16.0%（EFC12347 試験の日本人集団）～34.2%（EFC12512 試験）、ランタス群で 24.0%（EFC12347 試験の日本人集団）～30.8%（EFC12512 試験）であった。
  糖尿病網膜症は、1 型糖尿病患者を対象とした試験では、HOE901-U300 群で 16.4%（EFC12449 試験）～25.0%（EFC12456 試験の日本人集団）、ランタス群で 22.7%（EFC12456 試験の日本人集団）～27.3%（EFC12449 試験）、2 型糖尿病患者を対象とした試験では、HOE901-U300

群で 24.0%（EFC12347 試験の日本人集団）～40.8%（EFC12512 試験）、ランタス群で 36.0%（EFC12347 試験の日本人集団）～41.7%（EFC12512 試験）であった。
糖尿病性感覚又は運動神経障害は、1 型糖尿病患者を対象とした試験では、HOE901-U300 群で 20.8%（EFC12456 試験の日本人集団）～26.2%（EFC12449 試験）、ランタス群で 13.6%（EFC12456 試験の日本人集団）～22.3%（EFC12449 試験）、2 型糖尿病患者を対象とした試験では、HOE901-U300 群で 12.0%（EFC12347 試験の日本人集団）～31.7%（EFC12512 試験）、ランタス群で 0%（EFC12347 試験の日本人集団）～23.3%（EFC12512 試験）であった。
糖尿病自律神経障害は、1 型糖尿病患者を対象とした試験では、HOE901-U300 群で 0.8%（EFC12449 試験）～8.3%（EFC12456 試験の日本人集団）、ランタス群で 1.7%（EFC12449 試験）～9.1%（EFC12456 試験の日本人集団）、2 型糖尿病患者を対象とした試験では、HOE901-U300 群で 0%（EFC12347 試験の日本人集団）～6.7%（EFC12512 試験）、ランタス群で 0%（EFC12347 試験の日本人集団）～6.7%（EFC12512 試験）であった。

また、主な項目について、全集団での結果を以下に示す。

- 糖尿病罹病期間：1 型糖尿病患者を対象とした EFC12449 試験及び EFC12456 試験の糖尿病罹患期間（平均値）は、HOE901-U300 群で 12.2 年（EFC12449 試験）～20.5 年（EFC12456 試験）、ランタス群で 13.9 年（EFC12449 試験）～21.3 年（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 試験の糖尿病罹患期間（平均値）は、HOE901-U300 群で 10.1 年（EFC12347 試験）～15.6 年（EFC11628 試験）、ランタス群で 9.5 年（EFC12347 試験）～16.1 年（EFC11628 試験）であり、いずれの試験でも両投与群でおおむね同程度であった。

- 基礎インスリンによる前治療期間: 1 型糖尿病患者を対象とした EFC12449 試験及び EFC12456 試験の基礎インスリンによる前治療期間（平均値）は、HOE901-U300 群で 9.04 年（EFC12449 試験）～14.44 年（EFC12456 試験）、ランタス群で 10.53 年（EFC12449 試験）～16.34 年（EFC12456 試験）、2 型糖尿病患者を対象とした EFC12512 試験、EFC11628 試験、及び EFC11629 試験の基礎インスリンによる前治療期間（平均値）は、HOE901-U300 群で 2.38 年（EFC12512 試験）～6.71 年（EFC11628 試験）、ランタス群で 2.52 年（EFC12512 試験）～6.50 年（EFC11628 試験）であり、いずれの試験でも両投与群でおおむね同程度であった。

- ベースラインの糖尿病合併症（細小血管障害）：1 型糖尿病患者を対象とした EFC12449 試験及び EFC12456 試験、並びに 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 試験では、糖尿病合併症（細小血管障害）を有していた患者の割合は以下のとおりであり、いずれの試験でも両投与群でおおむね同程度であった。
糖尿病腎症は、1 型糖尿病患者を対象とした試験では、HOE901-U300 群で 9.8%（EFC12449 試験）～11.0%（EFC12456 試験）、ランタス群で 8.3%（EFC12449 試験）～9.5%（EFC12456 試

験）、2 型糖尿病患者を対象とした試験では、HOE901-U300 群で 7.9%（EFC12347 試験）～34.2%（EFC12512 試験）、ランタス群で 5.3%（EFC12347 試験）～30.8%（EFC12512 試験）であった。

糖尿病網膜症は、1 型糖尿病患者を対象とした試験では、HOE901-U300 群で 16.4%（EFC12449 試験）～37.0%（EFC12456 試験）、ランタス群で 27.3%（EFC12449 試験）～40.7%（EFC12456 試験）、2 型糖尿病患者を対象とした試験では、HOE901-U300 群で 14.4%（EFC12347 試験）～40.8%（EFC12512 試験）、ランタス群で 12.1%（EFC12347 試験）～41.7%（EFC12512 試験）であった。

糖尿病性感覚又は運動神経障害は、1 型糖尿病患者を対象とした試験では、HOE901-U300 群で 24.2%（EFC12456 試験）～26.2%（EFC12449 試験）、ランタス群で 22.3%（EFC12449 試験）～24.9%（EFC12456 試験）、2 型糖尿病患者を対象とした試験では、HOE901-U300 群で 26.6%（EFC12347 試験）～39.1%（EFC11628 試験及び EFC11629 試験）、ランタス群で 21.9%（EFC12347 試験）～42.5%（EFC11628 試験）であった。

糖尿病自律神経障害は、1 型糖尿病患者を対象とした試験では、HOE901-U300 群で 0.8%（EFC12449 試験）～2.2%（EFC12456 試験）、ランタス群で 1.7%（EFC12449 試験）～3.7%（EFC12456 試験）、2 型糖尿病患者を対象とした試験では、HOE901-U300 群で 1.2%（EFC11629 試験）～6.7%（EFC12512 試験）、ランタス群で 1.5%（EFC11629 試験）～6.7%（EFC12512 試験）であった。

なお、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（付録 2.7.3.6.1.8、付録 2.7.3.6.1.9、付録 2.7.3.6.1.10）。

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 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

3.2.1.1 主要解析

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%両側信頼区間の上限〔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。しかし、いずれの試験でも、HbA1c の変化量の群間差の 95%両側信頼区間の上限が「0」以上であったため、ランタス群に対する HOE901-U300 群の優越性は示されなかった（表 13）。

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 13）。

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（付録 2.7.3.6.1.16、付録 2.7.3.6.1.17、付録 2.7.3.6.1.18、付録 2.7.3.6.1.19）。

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（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。

表 13 - 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)

3.2.1.2 HbA1c の経時推移

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（付録 2.7.3.6.2.1.1.1.1、

付録 2.7.3.6.3.1.1.1.1、付録 2.7.3.6.4.1.1.1.1、付録 2.7.3.6.5.1.1.1.1、付録 2.7.3.6.6.1.1.1.1、付録 2.7.3.6.7.1.1.1.1、付録 2.7.3.6.8.1.1.1.1、付録 2.7.3.6.9.1.1.1.1）。

なお、投与後 6 ヵ月（26 週）時に HbA1c 値 7%未満であった患者の割合については3.2.2.3項に示す。

3.2.2 主な副次有効性評価項目

3.2.2.1 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%両側信頼区間 : −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%両側信頼区間：−18.387;10.335 mg/dL）（EFC12512 試験）～−1.87 mg/dL（95%両側信頼区間：−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%両側信頼区間 : −19.200; 3.964 mg/dL）（EFC12456 試験）～3.18 mg/dL（95%両側信頼区間：−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 14）。

EFC12456 試験及び EFC12347 試験では、mITT 集団の約半数で、ベースラインにおける基礎インスリン投与前 SMPG の欠測値が見られた。欠測値が及ぼす影響を評価するため、ベースライン値が欠測した患者を含めて、投与後 6 ヵ月（26 週）時における基礎インスリン投与前 SMPG 値の追加解析を行った結果、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）は両投与群で同程度であり、表 14で得られた結果と同様であった（付録 2.7.3.6.10.1.1.1）。

表 14 - 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)

3.2.2.2 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%両側信頼区間：−16.593; 9.208%）（EFC12456 試験の日本人集団）～2.17%（95%両側信頼区間:−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 15）。

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%両側信頼区間：−3.833; 0.210%）（EFC11629 試験）～2.17%（95%両側信頼区間：−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 15）。

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基礎インスリン投与前 SMPG 測定は 1 回のみであり、ベースラインにおける基礎インスリン投与前 SMPG 値のばらつきを評価しなかったため、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を算出しなかった。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%両側信頼区間：−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、EFC12347 試験の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%両側信頼区間：−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]）。

表 15 - 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)

3.2.2.3 HbA1c 値 7%未満の到達率

EFC12449 試験、EFC12456 試験、EFC12512 試験、及び EFC12347 試験の日本人集団において、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は、投与群間で差は認められなかった〔相対リスク 0.78（95%両側信頼区間：0.46; 1.32）（EFC12449 試験）～1.18（95%両側信頼区間：0.73; 1.90）（EFC12347 試験の日本人集団）〕（表 16）。また、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も、投与群間で差は認められなかった〔相対リスク 1.02（95%両側信頼区間：0.67; 1.57）（EFC12512 試験）～2.29（95%両側信頼区間：0.62; 8.45）（EFC12449 試験）〕（表 16）。更に、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）未満の夜間低血糖（午前 0 時 00 分から午前 5 時 59 分まで）が認められなかった患者の割合も、投与群間で差は認められなかった〔相対リスク 0.83（95%両側信頼区間：0.24; 2.89）（EFC12456 試験の日本人集団）～1.18（95%両側信頼区間：0.73; 1.90）（EFC12347 試験の日本人集団）〕（表 16）。

第Ⅲ相試験の全集団において、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は、投与群間で差は認められなかった〔相対リスク 0.78（95%両側信頼区間：0.46; 1.32）（EFC12449 試験）～1.09（95%両側信頼区間：0.77; 1.56）（EFC12456 試験）〕（表 16）。また、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も、投与群間で差は認められなかった〔相対リスク 1.02（95%両側信頼区間：0.67; 1.57）（EFC12512 試験）及び 1.02（95%両側信頼区間：0.80; 1.30）（EFC11629 試験）～2.29（95%両側信頼区間：0.62; 8.45）（EFC12449 試験）〕（表 16）。更に、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が 54 mg/dL（3.0 mmol/L）未満の夜間低血糖（午前 0 時 00 分から午前 5 時 59 分まで）が認められなかった患者の割合も、投与群間で差は認められなかった〔相対リスク 0.97（95%両側信頼区間：0.81; 1.17）（EFC11628 試験）及び 0.97（95%両側信頼区間：0.78; 1.21）（EFC11629 試験）～1.06（95%両側信頼区間：0.92; 1.22）（EFC12347 試験）〕（表 16）。

表 16 - 投与後 6 ヵ月（26 週）時の HbA1c 値が 7%未満の患者の割合－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

Endpoint Study	HOE901-U300 n/N(%)	Lantus n/N(%)	vs Lantus RR[a] (95%CI)
HbA1c <7%			
T1DM - EFC12449	19/122 (15.6%)	24/120 (20.0%)	0.78 (0.46 to 1.32)
T1DM - EFC12456	48/258 (18.6%)	45/264 (17.0%)	1.09 (0.77 to 1.56)
T1DM - EFC12456 JP	5/24 (20.8%)	4/22 (18.2%)	1.07 (0.34 to 3.37)
T2DM - EFC12512	30/120 (25.0%)	29/120 (24.2%)	1.01 (0.67 to 1.53)
T2DM - EFC12347	199/410 (48.5%)	191/406 (47.0%)	1.03 (0.90 to 1.19)
T2DM - EFC12347 JP	15/25 (60.0%)	13/25 (52.0%)	1.18 (0.73 to 1.90)
T2DM - EFC11628	155/391 (39.6%)	161/394 (40.9%)	0.97 (0.83 to 1.14)
T2DM - EFC11629	118/386 (30.6%)	119/392 (30.4%)	1.02 (0.83 to 1.25)
HbA1c <7% and no severe or confirmed hypoglycemia within the last 3 month (<54 mg/dL) [b]			
T1DM - EFC12449	7/122 (5.7%)	3/120 (2.5%)	2.29 (0.62 to 8.45)
T1DM - EFC12456	17/266 (6.4%)	16/269 (5.9%)	1.07 (0.56 to 2.04)
T1DM - EFC12456 JP	2/24 (8.3%)	1/22 (4.5%)	1.66 (0.15 to 18.19)
T2DM - EFC12512	28/120 (23.3%)	27/120 (22.5%)	1.02 (0.67 to 1.57)
T2DM - EFC12347	188/410 (45.9%)	172/407 (42.3%)	1.09 (0.94 to 1.26)
T2DM - EFC12347 JP	15/25 (60.0%)	13/25 (52.0%)	1.18 (0.73 to 1.90)
T2DM - EFC11628	100/394 (25.4%)	97/394 (24.6%)	1.03 (0.81 to 1.31)
T2DM - EFC11629	93/388 (24.0%)	94/396 (23.7%)	1.02 (0.80 to 1.30)
HbA1c <7% and no severe or confirmed nocturnal hypoglycemia within the last 3 month (<54 mg/dL) [c]			
T1DM - EFC12449	17/122 (13.9%)	16/120 (13.3%)	1.04 (0.57 to 1.92)
T1DM - EFC12456	30/263 (11.4%)	29/265 (10.9%)	1.03 (0.65 to 1.64)
T1DM - EFC12456 JP	4/24 (16.7%)	4/22 (18.2%)	0.83 (0.24 to 2.89)
T2DM - EFC12512	28/120 (23.3%)	28/120 (23.3%)	0.98 (0.65 to 1.50)
T2DM - EFC12347	197/410 (48.0%)	185/407 (45.5%)	1.06 (0.92 to 1.22)
T2DM - EFC12347 JP	15/25 (60.0%)	13/25 (52.0%)	1.18 (0.73 to 1.90)
T2DM - EFC11628	139/391 (35.5%)	144/394 (36.5%)	0.97 (0.81 to 1.17)
T2DM - EFC11629	107/387 (27.6%)	113/394 (28.7%)	0.97 (0.78 to 1.21)

N = mITT population with available endpoint value, n (%) = Number and percentage of patients with endpoint, RR = Relative ratio, LOCF = last observation carried forward, JP = Japanese subpopulation, Not estimated = No event in either group

[a] 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 EFC12512, randomization strata of use of sulfonylurea or glinides as additional stratification factor. For EFC12456, randomization strata of geographical region (non-Japan, Japan) and time of injection (Morning, Evening) as additional stratification factors.
For EFC12347, randomization strata of geographical region (non-Japan, Japan) as additional stratification factor.

[b] Hypoglycemia event which indicated as severe and/or confirmed by plasma glucose <54 mg/dL (3.0 mmol/L) that occurred during the last 3 months of the main 6-month on-treatment period.

[c] Nocturnal hypoglycemia event which indicated as severe and/or confirmed by plasma glucose <54 mg /dL (3.0 mmol/L) which occurred between 00:00 and 05:59 hours during the last 3 months of the main 6-month on-treatment period.

NOTE: Endpoint (Month 6 [Week 26]) value is the LOCF procedure during the main 6-month treatment period, before initiation of rescue therapy for EFC12512, EFC12347 and EFC11629.

PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/eff_hba1c7_locf_m6_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_hba1c7_locf_m6_m_t_i.rtf (22APR2014 - 7:42)

3.2.2.4　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 値の低下が見られた。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%両側信頼区間：−13.966; 8.929 mg/dL）（EFC12347 試験の日本人集団）～7.33 mg/dL（95%両側信頼区間：−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 17）。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%両側信頼区間：−7.267; 8.792 mg/dL）（EFC12512 試験）～7.33 mg/dL（95%両側信頼区間：−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%両側信頼区間：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 17）。

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〔相対リスク 0.54（95%両側信頼区間：0.24; 1.23）（EFC12456 試験の日本人集団）～0.85（95%両側信頼区間：0.61; 1.20）（EFC12449 試験）〕。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、HOE901-U300 群で 17.2%（21/122 名）、ランタス群で 5.0%（6/119 名）と、ランタス群と比べて HOE901-U300 群の方が高く〔相対リスク 3.42（95%両側信頼区間：1.43; 8.16）〕、EFC12456 試験の日本人集団では、投与群間で差は認められなかった〔相対リスク 0.32（95%両側信頼区間：0.07; 1.50）〕。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（午前 0 時 00 分から午前 5 時 59 分まで）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〔相対リスク 0.45（95%両側信頼区間：0.18; 1.13）（EFC12456 試験の日本人集団）～1.10（95%両側信頼区間：0.72; 1.68）（EFC12449 試験）〕。全集団においても、EFC12449 試験で投与後 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、ランタス群と比べて HOE901-U300 群の方が高かったが、それ以外では、投与群間で差は認められなかった（付録 2.7.3.6.1.30）。

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は、投与群間で差は認められなかった〔相対リスク 0.96（95%両側信頼区間：0.75; 1.22）（EFC12347 試験の日本人集団）～1.05

（95%両側信頼区間：0.87; 1.27）（EFC12512 試験）〕。また、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は、投与群間で差は認められなかった〔相対リスク 0.91（95%両側信頼区間：0.70; 1.18）（EFC12347 試験の日本人集団）～1.06（95%両側信頼区間 : 0.85; 1.31）（EFC12512 試験）〕。更に、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）未満の夜間低血糖（午前 0 時 00 分から午前 5 時 59 分まで）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〔相対リスク 0.91（95%両側信頼区間 : 0.70; 1.18）（EFC12347 試験の日本人集団）～1.05（95%両側信頼区間 : 0.86; 1.30）（EFC12512 試験）〕。EFC12512 試験、EFC12347 試験、EFC11628 試験、及び EFC11629 試験の全集団においても、いずれも投与群間で差は認められなかった（付録 2.7.3.6.1.29）。

表 17 - 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)

3.2.2.5 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。変化の度合いを見てみると、EFC12449 試験では、HOE901-U300 群ではすべての時点で SMPG 値の低下が認められたのに対し、ランタス群では一貫した傾向は認められなかった。EFC12456 試験では、日本人集団及び全集団のいずれも、SMPG 値は、午後の時間帯及び就寝時に、HOE901-U300 群と比べてランタス群の方が低かった。EFC12512 試験では、

朝食前には両投与群ともに同程度に低下し、昼食後にはランタス群と比べて HOE901-U300 群でより改善が見られた。EFC12347 試験における日本人集団及び全集団、EFC11628 試験、及び EFC11629 試験では、両投与群で同程度の変化であった（付録 2.7.3.6.2.1.2.2.1、付録 2.7.3.6.3.1.2.2.1、付録 2.7.3.6.4.1.2.2.1、付録 2.7.3.6.5.1.2.2.1、付録 2.7.3.6.6.1.2.2.1、付録 2.7.3.6.7.1.2.2.1、付録 2.7.3.6.8.1.2.2.1、付録 2.7.3.6.9.1.2.2.1）。

24 時間平均血糖値

EFC12449 試験、EFC12456 試験、EFC12512 試験、及び EFC12347 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 24 時間平均血糖値（8 点 SMPG 値の平均値）の変化量（調整平均）は、HOE901-U300 群で−23.81 mg/dL（EFC12456 試験の日本人集団）～−13.98 mg/dL（EFC12512 試験）、ランタス群で−39.90 mg/dL（EFC12456 試験の日本人集団）～−1.85 mg/dL（EFC12449 試験）であり、両投与群ともに 24 時間平均血糖値の低下が認められた。EFC12449 試験では、群間差が−16.06 mg/dL（95%両側信頼区間：−26.143; −5.973 mg/dL）であり、ランタス群と比べて HOE901-U300 群で 24 時間平均血糖値が有意に低下した。EFC12456 試験、EFC12512 試験、及び EFC12347 試験の日本人集団では、群間差が−2.73 mg/dL（95%両側信頼区間：−18.603;13.133 mg/dL）（EFC12347 試験の日本人集団）～16.09 mg/dL（95%両側信頼区間：−7.484; 39.654 mg/dL）（EFC12456 試験の日本人集団）であり、投与群間で違いは認められなかった（付録 2.7.3.6.1.31）。

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 24 時間平均血糖値（8 点 SMPG 値の平均値）の変化量（調整平均）は、HOE901-U300 群で−46.08 mg/dL（EFC12347 試験）～−9.00 mg/dL（EFC12456 試験）、ランタス群で−47.98 mg/dL（EFC12347 試験）～−1.85 mg/dL（EFC12449 試験）であり、両投与群ともに 24 時間平均血糖値の低下が認められた。EFC12449 試験では、群間差が−16.06 mg/dL（95%両側信頼区間：−26.143; −5.973 mg/dL）であり、ランタス群と比べて HOE901-U300 群で 24 時間平均血糖値が有意に低下した。EFC12456 試験では、群間差が 7.19 mg/dL（95%両側信頼区間：0.544; 13.829 mg/dL）であり、HOE901-U300 群と比べてランタス群で 24 時間平均血糖値がより低下したが、EFC12512 試験、EFC12347 試験、EFC11628 試験、及び EFC11629 試験では、群間差が 1.55 mg/dL（95%両側信頼区間：−3.455;6.553 mg/dL）（EFC11628 試験）～4.60 mg/dL（95%両側信頼区間：−4.365; 13.558 mg/dL）（EFC12512 試験）であり、投与群間で違いは認められなかった（付録 2.7.3.6.1.31）。

経時推移を見てみると、EFC12449 試験及び EFC12512 試験の主要投与期間（6 ヵ月）における平均血糖値（7 点 SMPG 値の平均値）、並びに EFC12456 試験及び EFC12347 試験の日本人集団及び全集団、EFC11628 試験、及び EFC11629 試験の主要投与期間（6 ヵ月）における 24 時間平均血糖値（8 点 SMPG 値の平均値）は、ベースラインに比べて投与後 6 ヵ月（26 週）時までに両投与群ともに改善が見られた。EFC12456 試験の日本人集団及び全集団、並びに EFC11628 試験では投与後 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。また、EFC12449 試験では投与後 6 ヵ月（26 週）時にランタス群と比べて HOE901-U300 群の方が大きく低下した（付録 2.7.3.6.2.1.2.3.1、

付録 2.7.3.6.3.1.2.2.2、付録 2.7.3.6.4.1.2.2.2、付録 2.7.3.6.5.1.2.3.1、付録 2.7.3.6.6.1.2.2.2、付録 2.7.3.6.7.1.2.2.2、付録 2.7.3.6.8.1.2.2.2、付録　2.7.3.6.9.1.2.2.2）。

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（調整平均）は、EFC12449 試験、EFC12456 試験、EFC12512 試験、及び EFC12347 試験の日本人集団では、HOE901-U300 群で−3.97%（EFC12449 試験）～5.32%（EFC12347 試験の日本人集団）、ランタス群で−2.11%（EFC12449 試験）～1.62%（EFC12347 試験の日本人集団）、群間差が−4.69%（95%両側信頼区間：−14.185; 4.803%）（EFC12456 試験の日本人集団）～3.69%（95%両側信頼区間：−1.920; 9.307%）（EFC12347 試験の日本人集団）であり、投与群間で違いは認められなかった（付録 2.7.3.6.1.32）。

第Ⅲ相試験の全集団でも、HOE901-U300 群で−3.97%（EFC12449 試験）～1.42%（EFC12512 試験）、ランタス群で−2.33%（EFC12456 試験）～1.28%（EFC12347 試験）、群間差が−1.93%（95%両側信頼区間：−3.913; 0.053%）（EFC11628 試験）～0.88%（95%両側信頼区間：−1.938; 3.691%）（EFC12512 試験）であり、投与群間で違いは認められなかった（付録 2.7.3.6.1.32）。

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（1.2.1.5.2項）。

インスリン未治療であった 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（付録 2.7.3.6.6.1.3.1.1、付録 2.7.3.6.7.1.3.1.1）。

前治療としてインスリンを用いていた EFC12449 試験、EFC12456 試験、及び EFC12512 試験の日本人集団では、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、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（付録 2.7.3.6.2.1.2.4.1、付録 2.7.3.6.4.1.3.1.1、付録 2.7.3.6.5.1.2.4.1）。

全集団において、前治療としてインスリンを用いていた EFC12449 試験、EFC12456 試験、EFC12512 試験、EFC11628 試験、及び EFC11629 試験では、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（付録　2.7.3.6.2.1.2.4.1、付録 2.7.3.6.3.1.3.1.1、付録2.7.3.6.5.1.2.4.1、付録 2.7.3.6.8.1.3.1.1、付録 2.7.3.6.9.1.3.1.1）。

3.2.2.6　インスリン投与量

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（1.2.1.5.2項）。

EFC12449試験、EFC12456試験、EFC12512試験、及びEFC12347試験の日本人集団では、ベースラインの1日の基礎インスリン投与量（平均値）は、両投与群で同程度であり、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（表18）。

第Ⅲ相試験の全集団でも、ベースラインの1日の基礎インスリン投与量（平均値）は、両投与群で同程度であり、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（表18）。

経時推移を見てみると、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ける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た。また、1型及び2型糖尿病患者を対象とした試験のいずれでも、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（付録 2.7.3.6.2.1.2.5.1.1、付録 2.7.3.6.3.1.4.1.1、付録 2.7.3.6.4.1.4.1.1、付録 2.7.3.6.5.1.2.5.1.1、付録 2.7.3.6.6.1.4.1.1、付録 2.7.3.6.7.1.4.1.1、付録 2.7.3.6.8.1.4.1.1、付録 2.7.3.6.9.1.4.1.1）。

Basal-Bolus療法を用いたEFC12449試験、EFC12456試験の日本人集団及び全集団、並びにEFC11628試験では、ベースラインから投与後6ヵ月（26週）時までの1日の総インスリン投与量も、基礎インスリンの増加に伴い、両投与群ともに増加が認められた（表19）。

表 18 - 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（単位）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	17.37	5.58 (0.449)	121	17.69	0.46 (0.451)	5.12 (3.878 to 6.372)
T1DM - EFC12456	267	27.37	12.46 (0.806)	267	26.94	7.74 (0.806)	4.71 (2.474 to 6.954)
T1DM - EFC12456 JP	24	14.94	6.04 (0.833)	22	16.00	4.80 (0.868)	1.23 (-1.200 to 3.669)
T2DM - EFC12512	120	16.11	8.18 (0.687)	120	15.80	4.46 (0.689)	3.72 (1.819 to 5.612)
T2DM - EFC12347	430	18.34	39.94 (1.208)	427	18.57	32.40 (1.212)	7.55 (4.188 to 10.904)
T2DM - EFC12347 JP	25	13.20	15.65 (2.376)	25	13.20	9.32 (2.376)	6.33 (-0.441 to 13.094)
T2DM - EFC11628	403	70.33	30.33 (1.936)	400	70.90	20.41 (1.953)	9.92 (6.405 to 13.433)
T2DM - EFC11629	402	62.12	27.31 (2.209)	403	63.91	16.17 (2.189)	11.14 (8.135 to 14.143)

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_basalins_locf_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_basalins_locf_m_t_i.rtf (21APR2014 - 16:26)

表 19 - ベースラインから投与後 6 ヵ月（26 週）時までの 1 日の総インスリン投与量（単位）の変化量－LOCF 法－1 型及び 2 型糖尿病患者を対象とした Basal-Bolus 療法による第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	121	43.21	7.58 (0.815)	121	41.74	4.15 (0.817)	3.42 (1.160 to 5.689)
T1DM - EFC12456	210	53.72	16.24 (1.325)	190	51.21	9.62 (1.390)	6.62 (2.853 to 10.391)
T1DM - EFC12456 JP	24	36.02	10.60 (1.693)	21	37.43	10.65 (1.815)	-0.05 (-5.080 to 4.973)
T2DM - EFC11628	383	125.04	38.85 (3.197)	381	126.51	29.22 (3.205)	9.63 (3.788 to 15.472)

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.
[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 geographical region for EFC12456, and country for EFC11628 as additional fixed term.
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/eff_totalins_locf_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_totalins_locf_m_t_i.rtf (21APR2014 - 16:43)

3.2.2.7 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（1.2.1.6項）。

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（表 20）。

全集団において、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（表 20）。

表 20 - 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、EFC11629 試験－mITT 集団

	Rescue therapy		
Phase 3 study **Treatment group**	**n/N(%)**	**RR vs. Lantus[a]**	**95% CI[a]**
T2DM EFC12512			
HOE901-U300	2/120 (1.7%)	Not estimated	Not estimated
Lantus	0/120	-	-
T2DM EFC12347			
HOE901-U300	7/432 (1.6%)	0.50	(0.22 to 1.14)
Lantus	15/430 (3.5%)	-	-
T2DM EFC12347 JP			
HOE901-U300	0/25	Not estimated	Not estimated
Lantus	1/25 (4.0%)	-	-
T2DM EFC11629			
HOE901-U300	23/403 (5.7%)	1.15	(0.64 to 2.06)
Lantus	20/405 (4.9%)	-	-

N = mITT population, n (%) = Number and percentage of patients with endpoint, RR = Relative risk, JP = Japanese subpopulation, Not estimated = No event in either group
[a] 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 EFC12512, randomization strata of use of sulfonylurea or glinides as additional stratification factor. For EFC12347, randomization strata of geographical region (non-Japan, Japan) as additional stratification factor.
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/eff_rescue_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_rescue_m_t_bo_i.rtf (21APR2014 - 16:48)

3.2.3 免疫原性

本項では、抗インスリン抗体による影響を評価するため、抗インスリン抗体サブグループ別に、主要投与期間（6 ヵ月）における HbA1c 及び 1 日の基礎インスリン投与量について、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 試験の結果を中心に評価した。なお、1 型糖尿病患者を対象とした EFC12456 試験、及び 2 型糖尿病患者を対象とした EFC11628 試験及び EFC11629 試験の全集団の結果を当該総括報告書より補足した。

抗体価カテゴリーは、最高抗体価が 2 以上 64 未満であれば「低抗体価」、最高抗体価が 64 以上であれば「高抗体価」と定義した。

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

（6 ヵ月）を通して、抗インスリン抗体陽性患者の割合は、いずれの試験でも両投与群でわずかに増加又は変化がなかった。抗体価の経時的な変化も投与群間にも大きな差は認められなかった（[Module 2.7.4 内 5.4.2 項]）。

3.2.3.1　抗インスリン抗体サブグループ別の HbA1c

EFC12449 試験では、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（調整平均）の群間差は、抗体陰性患者で 0.06%（95%両側信頼区間： −0.120; 0.247%）、抗体陽性患者で 0.39%（95%両側信頼区間： 0.052; 0.724%）で、抗体陰性患者では投与群間で違い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（付録 2.7.3.6.2.2.1.1.1）。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。抗体価カテゴリー（高抗体価、低抗体価）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（調整平均）の群間差は、低抗体価の患者では 0.33%（95%両側信頼区間: −0.015; 0.679%）、高抗体価の患者では 0.90%（95%両側信頼区間：−0.218; 2.026%）であったが、ランタス群の高抗体価の患者で極端に HbA1c が低下しており、両投与群での症例分布の偏りが示唆されるとともに、抗体価カテゴリー別の患者数が少なく、投与群間の比較は困難である（付録 2.7.3.6.2.2.1.1.1）。

また、EFC12512 試験では、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（調整平均）の群間差は、抗体陰性患者で 0.03%（95%両側信頼区間: −0.162; 0.216%）、抗体陽性患者で 0.44%（95%両側信頼区間： 0.005; 0.880%）で、抗体陰性患者では投与群間で違い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 が低下した（付録 2.7.3.6.5.2.1.1.1）。EFC12449 試験と同様に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。抗体価カテゴリー（高抗体価、低抗体価）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（調整平均）の群間差は、低抗体価の患者では 0.50%（95%両側信頼区間： 0.109; 0.892%）、高抗体価の患者では 1.28%（95%両側信頼区間：0.013; 2.540%）で、いずれの抗体価カテゴリーでも HbA1c 値は HOE901-U300 群と比べてランタス群で低下したが、抗体価カテゴリー別の患者数が少なく、投与群間の比較は困難である（付録 2.7.3.6.5.2.1.1.1）。

EFC12449 試験及び EFC12512 試験において、HbA1c の変化量のカテゴリー（−1%未満、1%以上）別に解析した結果では、患者数が少なく、投与群間の比較は困難であるが、抗インスリン抗体のカテゴリーによらず投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（付録 2.7.3.6.2.2.1.1.2、付録 2.7.3.6.5.2.1.1.2）。

EFC12449 試験及び EFC12512 試験の全投与期間（12 ヵ月）でも、HbA1c 値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（[添付資料番号 5.3.5.1-2b 内 11.6.3.2 項]、[添付資料番号 5.3.5.1-4b 内 11.6.3.2 項]）。

EFC12456 試験、EFC11628 試験、及び EFC11629 試験の全集団においては、HbA1c 値に対する抗インスリン抗体による影響は見られなかった（[添付資料番号 5.3.5.1-3 内 11.6.3.2 項]、[添付資料番号 5.3.5.1-6 内 11.6.3.2 項]、[添付資料番号 5.3.5.1-7 内 11.6.3.2 項]）。

3.2.3.2　抗インスリン抗体サブグループ別のインスリン投与量

EFC12449 試験では、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）時までの基礎インスリン投与量の変化量（調整平均）の群間差は、抗体陰性患者で 5.28 単位（95%両側信頼区間： 3.839; 6.724 単位）、抗体陽性患者で 4.94 単位（95%両側信頼区間： 2.288; 7.590 単位）で、基礎インスリン投与量は、抗体陰性及び陽性患者で同程度に、ランタス群と比べて HOE901-U300 群で増加した（付録 2.7.3.6.2.2.1.2.1）。抗体価カテゴリー（高抗体価、低抗体価）別による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量の変化量（調整平均）の群間差は、低抗体価の患者では 4.93 単位（95%両側信頼区間：2.781; 7.086 単位）、高抗体価の患者では 5.52 単位（95%両側信頼区間：−1.276; 12.310 単位）で、基礎インスリン投与量は、いずれの抗体価カテゴリーでも数値上同程度に、ランタス群と比べて HOE901-U300 群で増加したが、抗体価カテゴリー別の患者数が少なく、投与群間の比較は困難である（付録 2.7.3.6.2.2.1.2.1）。抗インスリン抗体を考慮しない場合でも、1 日の基礎インスリン投与量は、ランタス群と比べて HOE901-U300 群で増加しており、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る（3.2.2.6項内表 18）。

また、EFC12512 試験では、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）時までの基礎インスリン投与量の変化量（調整平均）の群間差は、抗体陰性患者で 4.53 単位（95%両側信頼区間： 2.481; 6.576 単位）、抗体陽性患者で−1.76 単位（95%両側信頼区間： −6.522; 3.003 単位）で、基礎インスリン投与量は、抗体陰性患者ではランタス群と比べて HOE901-U300 群で増加したが、抗体陽性患者では投与群間で違いは認められなかった（付録 2.7.3.6.5.2.1.2.1）。抗体価カテゴリー（高抗体価、低抗体価）別による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量の変化量（調整平均）の群間差は、低抗体価の患者では−1.15 単位（95%両側信頼区間: −4.611; 2.303 単位）、高抗体価の患者では−5.65 単位（95%両側信頼区間：−16.596; 5.296 単位）で、いずれの抗体価カテゴリーでも投与群間で違いは認められなかったが、抗体価カテゴリー別の患者数が少なく、投与群間の比較は困難である（付録 2.7.3.6.5.2.1.2.1）。抗インスリン抗体を考慮しない場合でも、1 日の基礎インスリン投与量は、ランタス群と比べて HOE901-U300 群で増加しており、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る（3.2.2.6項内表 18）。

EFC12449 試験及び EFC12512 試験において、基礎インスリン投与量のカテゴリー（10 パーセンタイル値未満、90 パーセンタイル値以上）別に解析した結果では、患者数が少なく、投与群間の比較は困難であるが、抗インスリン抗体のカテゴリーによらず投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（付録 2.7.3.6.2.2.1.2.3、付録 2.7.3.6.5.2.1.2.3）。

EFC12449 試験及び EFC12512 試験の全投与期間（12 ヵ月）でも、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（[添付資料番号 5.3.5.1-2b 内 11.6.3.2 項]、[添付資料番号 5.3.5.1-4b 内 11.6.3.2 項]）。

EFC12456 試験、EFC11628 試験、及び EFC11629 試験の全集団においても、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（[添付資料番号 5.3.5.1-3 内 11.6.3.2 項]、[添付資料番号 5.3.5.1-6 内 11.6.3.2 項]、[添付資料番号 5.3.5.1-7 内 11.6.3.2 項]）。

3.2.4 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（付録 2.7.3.6.1.39、付録 2.7.3.6.1.40、付録 2.7.3.6.1.41、付録 2.7.3.6.1.42、付録 2.7.3.6.1.43、付録 2.7.3.6.1.44）。

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%両側信頼区間：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かった（[添付資料番号 5.3.5.1-2 内 10.2.7.1 項]）。一方、EFC12512 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 11.76、ランタス群では 10.87 で、調整平均の群間差が 0.89（95%両側信頼区間：−0.580; 2.354）であり、投与群間で違いは認められなかった（[添付資料番号 5.3.5.1-4 内 10.2.7.1 項]）。

3.3 部分集団における結果の比較

3.3.1 人口統計学的特性及びベースライン特性

本項では、1.2.3.3.2項で規定した年齢カテゴリー、性別、ベースラインの 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に、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、有意水準 10%（片側）で見たときの第Ⅲ相試験（全集団）で得られた解析結果を示す。

EFC12449 試験では、投与群と性別の交互作用が有意であり（p = 0.0497）、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）の群間差は、男性で 0.30%（95%両側信頼区間：0.071; 0.534%）、女性で−0.01%（95%両側信頼区間：−0.230; 0.200%）であった（[添付資料番号 5.3.5.1-2 内 10.1.2 項]）。

EFC12512 試験では、投与群と年齢の交互作用が有意であり（p = 0.0429）、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）の群間差は、65 歳未満で−0.05%（95%両側信頼区間：−0.282; 0.175%）、65 歳以上で 0.31%（95%両側信頼区間：0.044; 0.573%）であった（[添付資料番号 5.3.5.1-4 内 10.1.2 項]）。

EFC11628 試験では、投与群と性別の交互作用（p = 0.0604）、投与群とベースラインの BMI カテゴリーの交互作用（p = 0.0944）、及び投与群と糖尿病罹病期間の交互作用（p = 0.0483）が有意であり、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）の群間差は、男性で 0.10%（95%両側信頼区間：−0.054; 0.248%）、女性で−0.11%（95%両側信頼区間：−0.272; 0.046%）、BMI 30 kg/m²未満で 0.23%（95%両側信頼区間：−0.066; 0.533%）、BMI 30 kg/m²以上で−0.04%（95%両側信頼区間：−0.160; 0.076%）、糖尿病罹病期間 10 年未満で−0.21%（95%両側信頼区間：−0.448; 0.024%）、

10 年以上で 0.06%（95%両側信頼区間：−0.067; 0.180%）であった（[添付資料番号 5.3.5.1-6 内 10.1.2 項]）。

EFC11629 試験では、投与群とスクリーニング時の HbA1c カテゴリーの交互作用が有意であり（p = 0.0513）、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）の群間差は、HbA1c 値 8%未満で 0.16%（95%両側信頼区間：−0.054; 0.376%）、8%以上で−0.11%（95%両側信頼区間：−0.267; 0.055%）であった（[添付資料番号 5.3.5.1-7 内 10.1.2 項]）。

EFC12456 試験及び EFC12347 試験では、有意な投与群とサブグループの交互作用は認められなかった。

HOE901-U300 群をランタス群と比較したときの HbA1c の変化量に関するサブグループ解析では、わずかに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。

3.3.2 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。

3.3.3 主要有効性評価項目に対する抗インスリン抗体の影響

本結果については、3.2.3.1項に示した。

3.4 朝投与及び夜投与の比較

1 型糖尿病患者を対象とした日本人患者を含む EFC12456 試験（評価資料）では、患者を HOE901-U300 朝投与群、HOE901-U300 夜投与群、ランタス朝投与群、又はランタス夜投与群のいずれかに 1:1:1:1 の割合で割り付けた。

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%両側信頼区間： −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%両側信頼区間： −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 21）。

当該総括報告書の結果から、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（[添付資料番号 5.3.5.1-3]）。

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。夜投与では、血糖値が基準範囲内であった時間の割合、血糖値が基準範囲外であった値の数及び分布、並びに血糖値のばらつき（平均値）は、投与群間で差は認められなかった。一方、朝投与では、ベースラインから投与期間の最後の 2 週間における血糖値が基準範囲内であった時間の割合が HOE901-U300 群でより多く、HOE901-U300 群を支持する傾向が認められた。HOE901-U300 の朝投与群における血糖値の基準の下限を下回った値の数はいずれの夜投与群で認められた値の数ともおおむね同程度であったが、HOE901-U300 の朝投与群ではランタスの朝投与群と比べて血糖値の基準の下限を下回った値の数がより少なかった。また、HOE901-U300 及びランタスの朝投与群及び夜投与群は、血糖値の基準の上限を超えた値の数に影響しなかった。更に、1 日の時間ごとの血糖値（平均値）の推移では、HOE901-U300 朝投与群で最も平坦なプロファイルが認められた（[添付資料番号 5.3.5.1-1]）。

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。

表 21 - 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)

3.5 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、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%両側信頼区間： −0.189; 0.298%）、EFC11629 試験では 0.13%（95%両側信頼区間： −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（[添付資料番号 5.3.5.1-6b 内 Table10]、[添付資料番号 5.3.5.1-7b 内 Table10]）。

副次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）までの投与前 SMPG 値の変化量（調整平均）の群間差は、EFC11628 試験では 6.99 mg/dL（95%両側信頼区間：−4.338; 18.309 mg/dL）、EFC11629 試験では 4.17 mg/dL（95%両側信頼区間：−10.370; 18.708 mg/dL）であり、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（[添付資料番号 5.3.5.1-6b 内 16.2.6.2.1.6]、[添付資料番号 5.3.5.1-7b 内 16.2.6.2.1.6]）。また、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）までの投与前 SMPG 値のばらつきの変化量（調整平均）の群間差は、EFC11628 試験では−1.96%（95%両側信頼区間： −6.293; 2.369%）、EFC11629 試験では−0.43%（95%両側信頼区間： −5.205; 4.337%）であり、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（[添付資料番号 5.3.5.1-6b 内 Table 13]、[添付資料番号 5.3.5.1-7b 内 Table 13]）。更に、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 FPG の変化量（調整平均）の群間差は、EFC11628 試験では 4.85 mg/dL（95%両側信頼区間： −10.622; 20.314 mg/dL）、EFC11629 試験では−3.74 mg/dL（95%両側信頼区間： −21.609; 14.132 mg/dL）であり、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（[添付資料番号 5.3.5.1-6b 内 16.2.6.2.2.5]、[添付資料番号 5.3.5.1-7b 内 16.2.6.2.2.5]）。

ベースライン〔主要投与期間（6 ヵ月）終了時〕及びエンドポイント（投与後 9 ヵ月時）における 8 点 SMPG プロファイルは、両投与時間群でおおむね類似していた（[添付資料番号 5.3.5.1-6b 内 10.2.4 項]、[添付資料番号 5.3.5.1-7b 内 10.2.4 項]）。また、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（[添付資料番号 5.3.5.1-6b 内 10.2.5 項]、[添付資料番号 5.3.5.1-7b 内 10.2.5 項]）。

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。

3.6 CGM 解析

日本人 1 型糖尿病患者を対象とした PDY12335 試験（第 I 相試験）において、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（[Module 2.7.2 内 図 18]）。

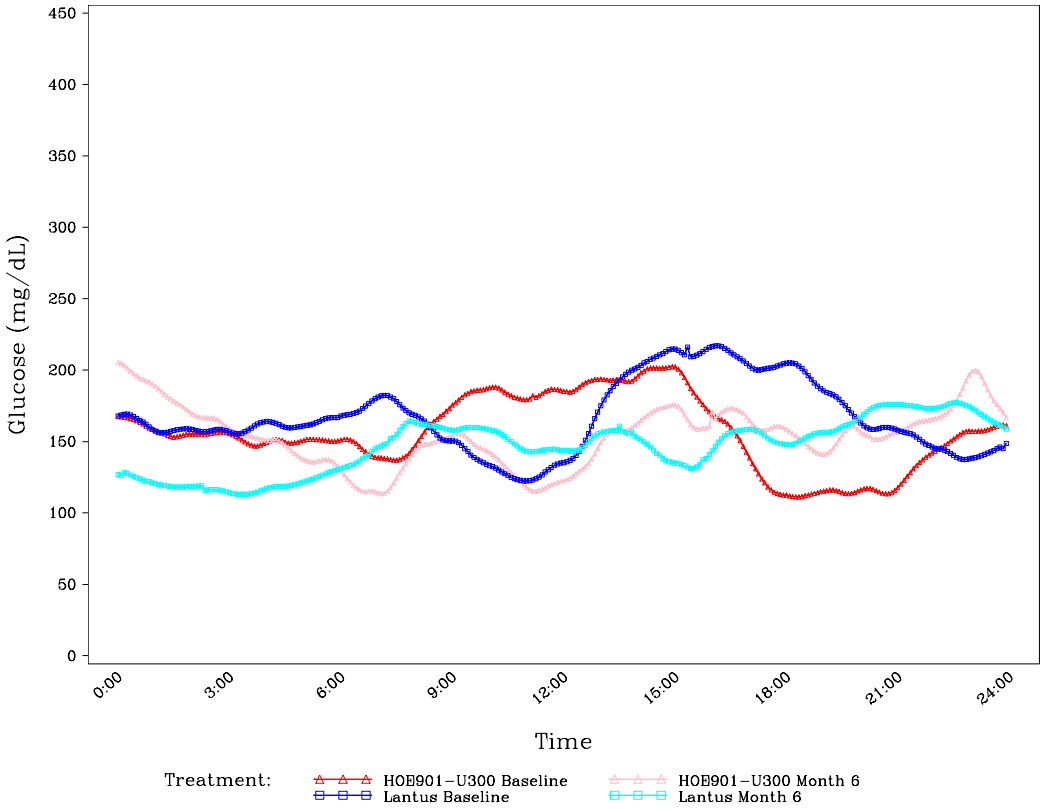
本項では、EFC12449 試験及び EFC12512 試験の CGM サブスタディ（第Ⅲ相試験）並びに PDY12777 試験（第Ⅱ相試験）の CGM による血糖プロファイルを示す。

3.6.1 EFC12449 試験の CGM サブスタディ

1 型糖尿病患者を対象とする EFC12449 試験の 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（図 1）。

投与後 6 ヵ月時の CGM 2 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。AUC_{mean_24h} 及び $AUC_{mean_daytime}$ の投与群比の点推定値は、それぞれ 1.04（95%両側信頼区間：0.68; 1.58）及び 1.12（95%両側信頼区間：0.74; 1.68）であった（[添付資料番号 5.3.5.1-2 内 Table 24、Table 25]）。投与後 6 ヵ月（26 週）時の平均 AUC_{mean_noc} 値（CGM 2 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、投与群比の点推定値は 0.87（95%両側信頼区間：0.45; 1.69）であった（[添付資料番号 5.3.5.1-2 内 Table 25]）。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り、投与群比の点推定値は 0.77（95%両側信頼区間：0.49; 1.22）であった（[添付資料番号 5.3.5.1-2 内 Table 25]）。これは、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、mITT 集団と比較し、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（[添付資料番号 5.3.5.1-2 内 Table 26]）。ベースラインから投与後 6 ヵ月時までの MODD の変化量は、HOE901-U300 群で−16.44、ランタス群で−7.37 であり、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（[添付資料番号 5.3.5.1-2 内 15.2.4.34]）。

図 1 - CGM 2 日目における平均血糖プロファイルの推移ーCGM 解析対象集団（EFC12449 試験）



CGM = continuous glucose monitoring
This figure is plotted using mean value by 5 min.

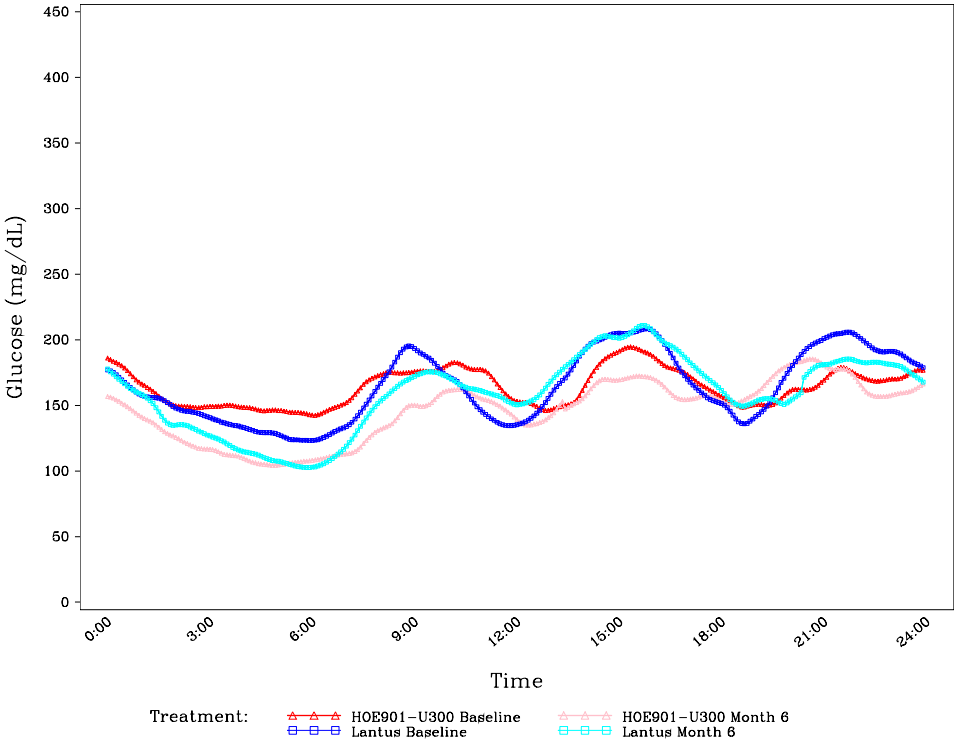
PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12449/CSR_02/REPORT/PGM/eff_cgm_plot_over_tm_c_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_cgm_plot_over_tm_mean_c_g_i.rtf (06FEB2014 - 8:58)

3.6.2　EFC12512 試験の CGM サブスタディ

2 型糖尿病患者を対象とする EFC12512 試験の 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（図 2、図 3、図 4、図 5、図 6）。また、夜間の解析においても同様の傾向が認められた（[添付資料番号 5.3.5.1-4 内 Figure 15、Figure 20、Figure 21、Figure 22、Figure 23]）。

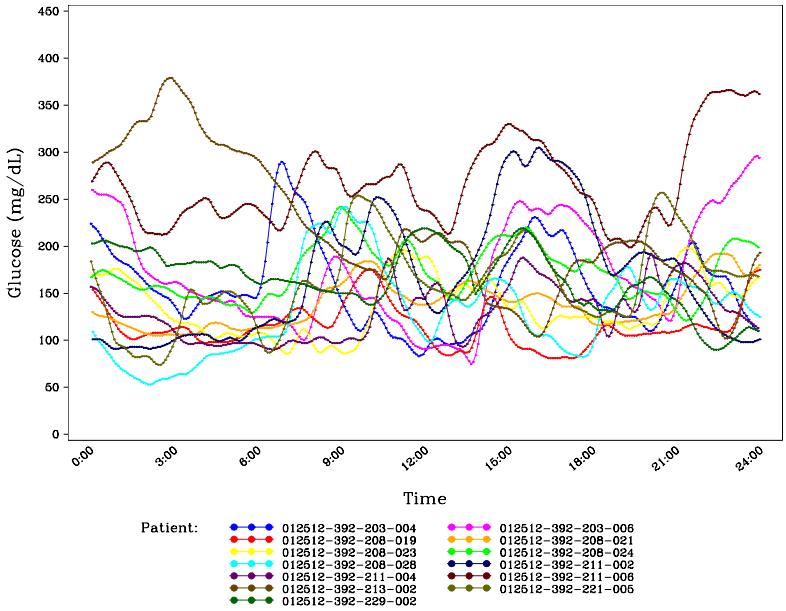
投与後 6 ヵ月時の CGM 2 日目の平均 AUC_{mean_24h} 値はベースラインと比べて両投与群でわずかに低下し、投与群比の点推定値は 1.00（95%両側信頼区間：0.73; 1.39）であった（[添付資料番号 5.3.5.1-4 内 Table 30]）。AUC_{mean_noc} は、HOE901-U300 群では低下が、ランタス群では上昇が認められ、投与群比の点推定値は、0.74（95%両側信頼 区間：0.41; 1.32）であった。また、$AUC_{mean_daytime}$ の投与群比の点推定値は、1.02（95%両側信頼区間：0.74; 1.41）であった。血糖値の基準範囲（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く、投与群比の点推定値は 0.80（95%両側信頼区間：0.46; 1.40）であった（[添付資料番号 5.3.5.1-4 内 Table 31]）。

図 2 - CGM 2 日目における平均血糖プロファイルの推移－CGM 解析対象集団（EFC12512 試験）



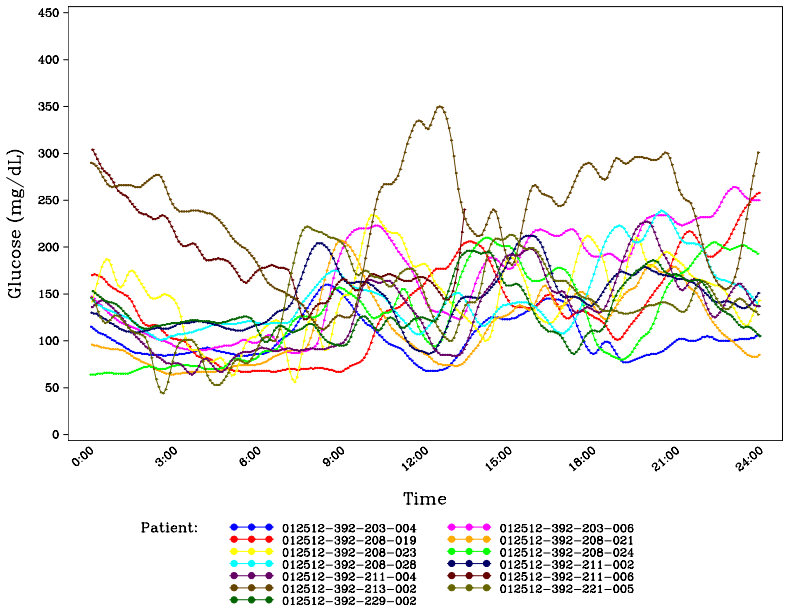
CGM = continuous glucose monitoring
This figure is plotted using mean value by 5 min.
PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12512/CSR_02/REPORT/PGM/eff_cgm_plot_over_tm_c_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_cgm_plot_over_tm_mean_c_g_i.rtf (06FEB2014 - 10:11)

図 3 - CGM 2 日目における個々の患者の平均血糖プロファイルの推移（HOE901-U300 群：ベースライン）ーCGM 解析対象集団（EFC12512 試験）



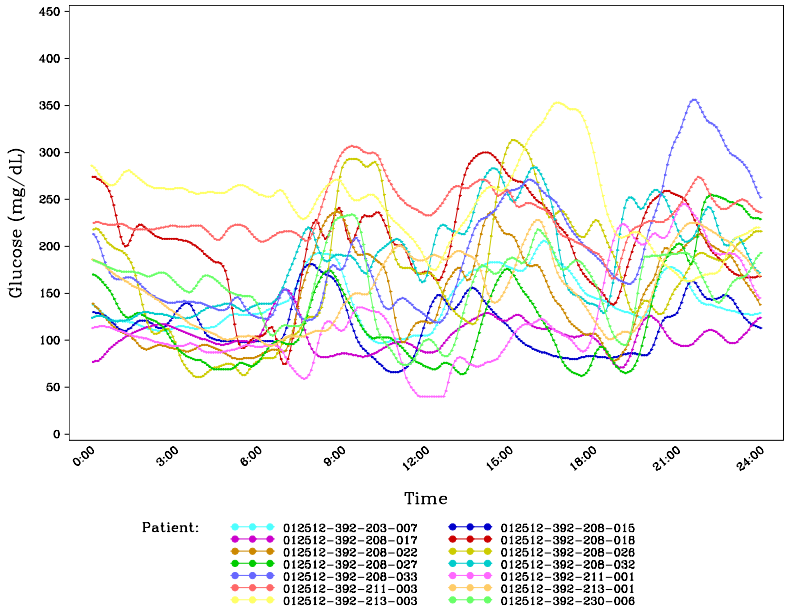
CGM = continuous glucose monitoring
PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12512/CSR_02/REPORT/PGM/eff_cgm_plot_trt_tm_c_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_cgm_plot_trt_tm_u300bas_c_g_i.rtf (06FEB2014 - 10:14)

図 4 - CGM 2 日目における個々の患者の平均血糖プロファイルの推移〔HOE901-U300 群：投与後 6 ヵ月（26 週）時〕ーCGM 解析対象集団（EFC12512 試験）



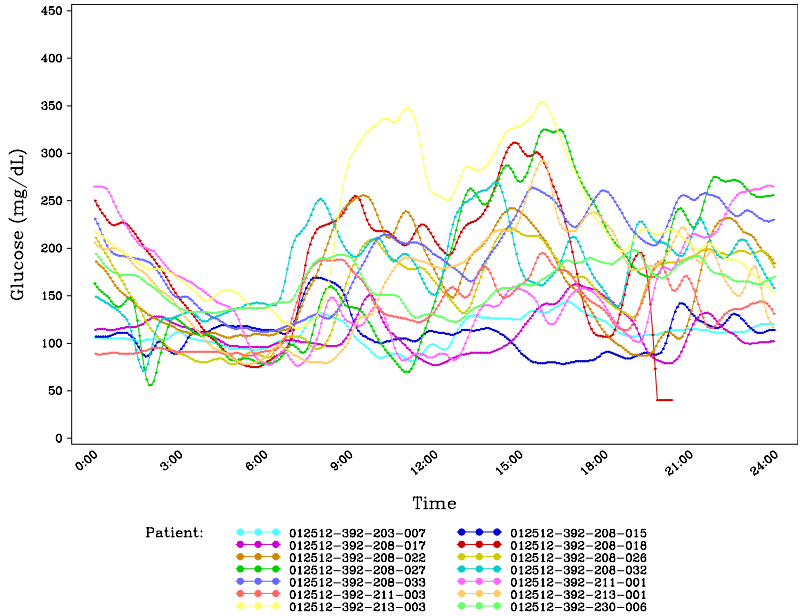
CGM = continuous glucose monitoring
PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12512/CSR_02/REPORT/PGM/eff_cgm_plot_trt_tm_c_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_cgm_plot_trt_tm_u300m6_c_g_i.rtf (06FEB2014 - 10:14)

図 5 - CGM 2 日目における個々の患者の平均血糖プロファイルの推移（ランタス群：ベースライン）
ーCGM 解析対象集団（EFC12512 試験）



CGM = continuous glucose monitoring
PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12512/CSR_02/REPORT/PGM/eff_cgm_plot_trt_tm_c_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_cgm_plot_trt_tm_lanbas_c_g_i.rtf (06FEB2014 - 10:14)

図 6 - CGM 2 日目における個々の患者の平均血糖プロファイルの推移〔ランタス群：投与後 6 ヵ月（26 週）時〕ーCGM 解析対象集団（EFC12512 試験）



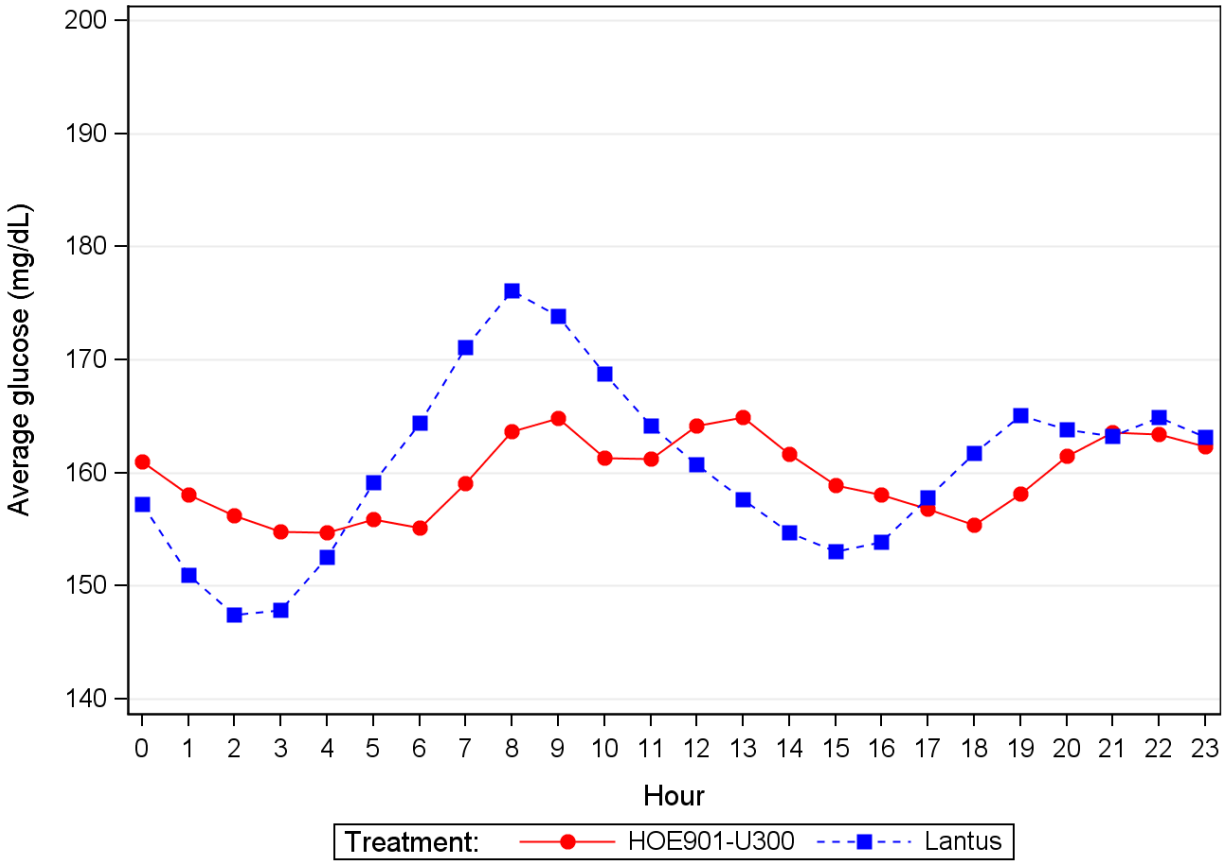
CGM = continuous glucose monitoring
PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12512/CSR_02/REPORT/PGM/eff_cgm_plot_trt_tm_c_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_cgm_plot_trt_tm_lanm6_c_g_i.rtf (07MAR2014 - 7:19)

3.6.3　PDY12777 試験

1 型糖尿病患者を対象とする PDY12777 試験では、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（図 7）。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（図 8、図 9）。

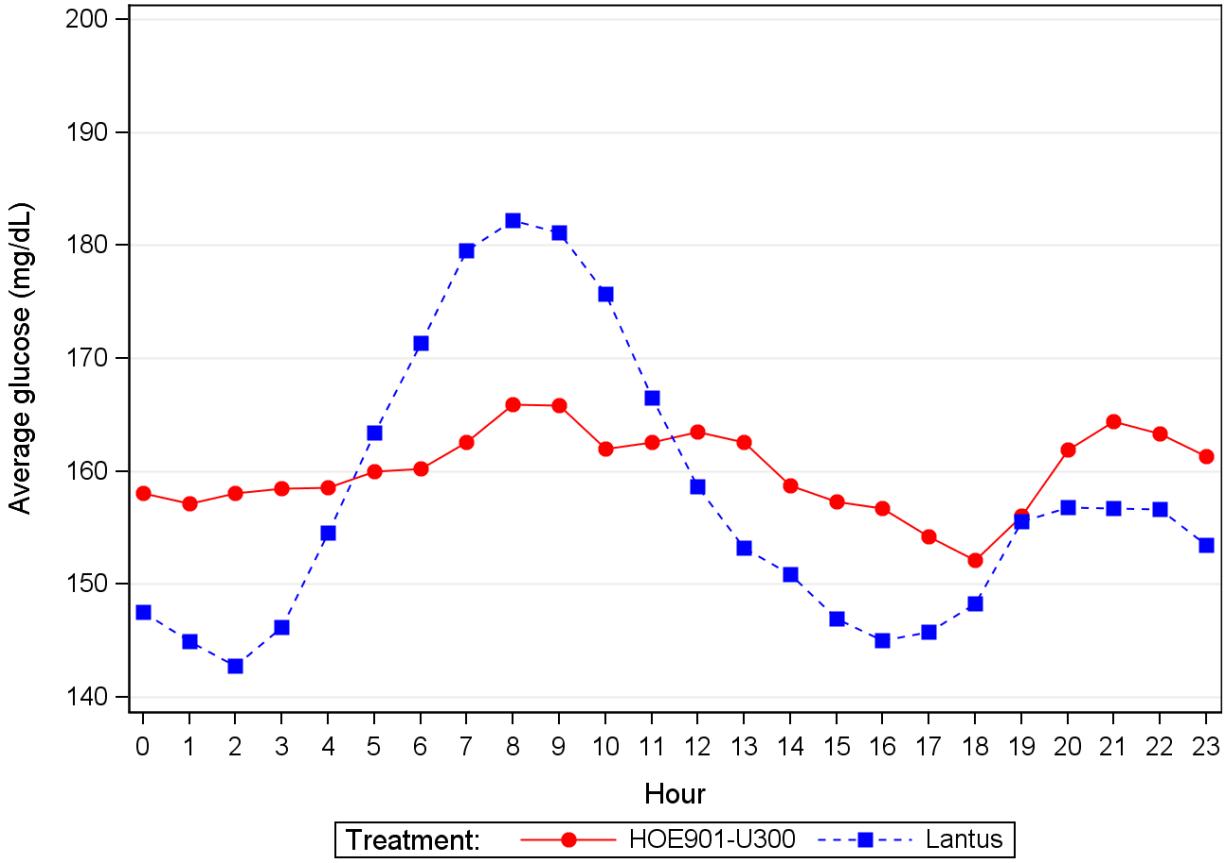
CGM 解析の詳細は、[Module 2.7.6 内 2.7 項]及び[添付資料番号 5.3.5.1-1]に示した。

図 7 - 1 日平均血糖プロファイルの推移－各 8 週間の投与期間の最後の 2 週間
－CGM 解析対象集団（PDY12777 試験）



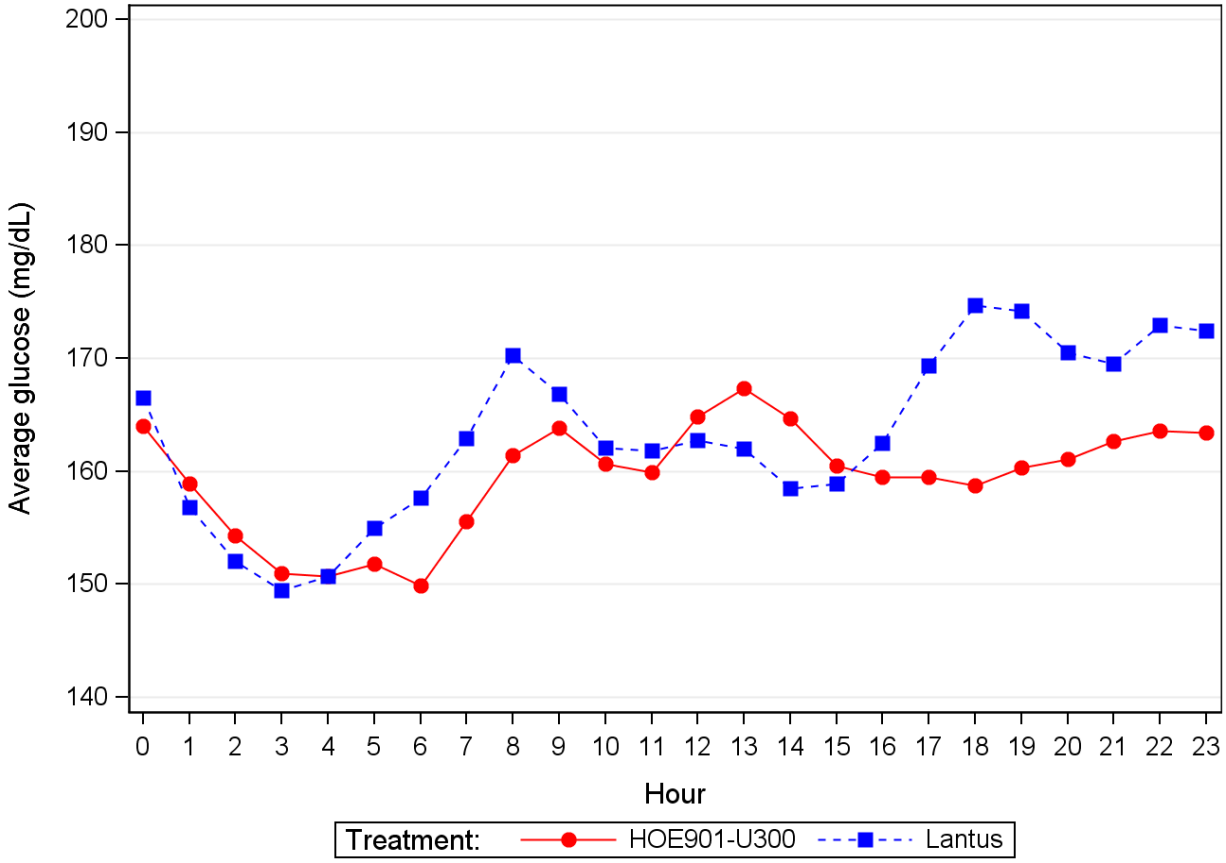
Source: PDY12777, CSR No 5.3.5.1-1, 16.2.6.2.51a

図 8 - 1 日平均血糖プロファイルの推移－各 8 週間の投与期間の最後の 2 週間－朝投与群
－CGM 解析対象集団（PDY12777 試験）



Source: PDY12777, CSR No 5.3.5.1-1, 16.2.6.2.53a

図 9 - 1 日平均血糖プロファイルの推移－各 8 週間の投与期間の最後の 2 週間－夜投与群
－CGM 解析対象集団（PDY12777 試験）



Source: PDY12777, CSR No 5.3.5.1-1, 16.2.6.2.55a

4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

HOE901-U300 の推奨用法・用量は、以下のとおりである。

「通常、成人では、初期は 1 日 1 回 4～20 単位を皮下注射するが、ときに他のインスリン製剤を併用することがある。注射時刻は毎日一定とする。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減する。なお、その他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常 1 日 4～80 単位である。ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。」

その根拠となる臨床情報を、EFC12449 試験、EFC12456 試験、EFC12512 試験、及び EFC12347 試験（評価資料）の日本人集団の結果を中心に示す。

4.1　投与方法

PKD10086 試験、PKD11627 試験、TDR11626 試験、及び PKD12270 試験（第 I 相試験）における結果から、HOE901-U300 はより平坦かつ持続的（最大 36 時間まで）な血糖降下作用プロファイルを示したことから、1 日 1 回の投与により得られる血糖コントロールはランタスに比べてより確実になるものと考えられ、同時に、血糖値の日内変動がより小さくなるとともに、投与時間をより柔軟に設定することができるようになるものと考えられた（[Module 2.7.2 内 5.1 項]）。

1 型糖尿病患者を対象とした EFC12449 試験及び EFC12456 試験（Basal-Bolus 療法）、並びに 2 型糖尿病患者を対象とした EFC12512 試験（基礎インスリン及び経口血糖降下薬による治療）及び EFC12347 試験（インスリン未治療の患者を対象とした基礎インスリン及びインスリン以外の血糖降下薬による治療）において、HOE901-U300 の 1 日 1 回の投与により良好な血糖コントロールが得られた（3.2.1項）。

EFC12449 試験、EFC12512 試験、及び EFC12347 試験では、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、ペン型注入器を用いて皮下投与した。また、EFC12456 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、ペン型注入器を用いて皮下投与した（1.2.1.5項）が、朝投与群及び夜投与群でほぼ同様な結果が認められた（3.4項）。

また、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、1 日 1 回の定期的な投与時刻より最大 3 時間早いか遅い時間での投与間隔に基づき HOE901-U300 を投与しても、投与間隔を固定したときと比べて、同様な血糖降下作用が認められた（3.5項）。

また、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（1.2.1.5項）。

4.2　投与量

4.2.1　他の基礎インスリンから HOE901-U300 への切替え

インスリン療法は、患者個々に、病態、生活習慣、血糖値等を考慮しながら、投与量が調節される。試験前に基礎インスリンを使用していた患者を対象とした第Ⅲ相試験において、既承認の持効型溶解インスリン製剤の用量を準用し、ランタス、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、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（1.2.1.5.1項）。

EFC12449 試験、EFC12456 試験、及び EFC12512 試験の日本人集団での HOE901-U300 群における他の基礎インスリンから治験薬への切替え前後のインスリン投与量の比較について、表 22 に示す。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（3.1.2.2項）。1 日の基礎インスリン投与量及び 1 日の総インスリン投与量のいずれも、他の基礎インスリンから HOE901-U300 への切替え後は、切替え前とほぼ同量であった。これらの試験結果から、良好な血糖コントロールが得られ、かつ治験薬投与後 8 週間の切替え初期における低血糖症の発現頻度がランタスと比べて低かった（[Module 2.7.4 内 2.5 項]）ことから、同単位での切替えが可能であると判断した。

投与後 6 ヵ月（26 週）時における HOE901-U300 群の 1 日の総インスリン投与量（最小値～最大値）は、EFC12449 試験で 17.1 ～125.7 単位、EFC12456 試験の日本人集団で 25.4 ～96.1 単位、EFC12512 試験の投与後 6 ヵ月（26 週）時における HOE901-U300 群の 1 日の HOE901-U300 投与量（最小値～最大値）は 3.0 ～72.2 単位であり、ランタスの添付文書の「その他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常 1 日 4～80 単位である。ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。」の範囲内であると考えられた（表 22）。

したがって、ランタスと同様に、HOE901-U300 を 1 日 1 回 4～20 単位、その他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量として 1 日 4～80 単位とし、必要により本用量を超えて使用することは妥当であると考えた。なお、通常のインスリン療法に従い、投与量は、低血糖症を起こさずに目標血糖値に達するよう個々の患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減することとした。

表 22 - HOE901-U300 群における治験薬への切替え前後のインスリン投与量（単位）－mITT 集団

（EFC12449 試験、EFC12456 試験、及び EFC12512 試験の日本人集団）

	EFC12449 試験			EFC12456 試験の日本人集団			EFC12512 試験		
	切替え前[a]	切替え後[b]	26 週時[c]	切替え前[a]	切替え後[b]	26 週時[c]	切替え前[a]	切替え後[b]	26 週時[c]
1 日の基礎インスリン投与量									
解析対象例数	122	122	122	24	24	23	120	120	120
平均値	17.37	17.65	23.03	14.94	16.51	21.20	16.11	16.23	24.20
標準偏差	8.89	8.73	10.73	7.83	6.61	6.86	10.72	10.71	13.76
中央値	15.75	16.50	21.00	15.00	16.50	19.50	13.50	13.50	21.00
最大値	49.5	49.5	60.0	30.0	30.0	39.0	60.0	60.0	72.2
最小値	3.0	3.0	6.0	3.0	6.9	12.0	3.0	3.0	3.0
1 日の総インスリン投与量									
解析対象例数	121	121	121	24	24	23	-	-	-
平均値	43.21	46.92	50.73	36.02	42.64	47.33	-	-	-
標準偏差	19.00	19.88	20.35	18.90	17.57	16.26	-	-	-
中央値	41.00	42.93	48.93	29.75	38.43	41.00	-	-	-
最大値	125.0	120.9	125.7	87.0	93.6	96.1	-	-	-
最小値	12.0	15.7	17.1	15.0	20.5	25.4	-	-	-

a ベースライン（Visit 前 1 週間の平均値）

b Week1（Visit 前 1 週間の平均値）

c 投与後 6 ヵ月（26 週）時（EFC12449 試験及び EFC12512 試験では LOCF を、EFC12456 試験の日本人集団では Observed case を用いた。）

Source: EFC12449, CSR No 5.3.5.1-2, PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12449/CSR_01/REPORT/PGM/eff_insu_desc_allvisit_m_t_m6.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_insub_desc_allvisit_m_t_m6_x.rtf (24DEC2013 - 17:01), PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12449/CSR_01/REPORT/PGM/eff_insu_desc_allvisit_m_t_m6.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_insut_desc_allvisit_m_t_m6_x.rtf (24DEC2013 - 17:02);
EFC12456, 添付資料番号 5.3.5.4-1, PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12456/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/eff_desc_allvisitm6_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_basam_desc_allvisitm6_m_t_4_x.rtf (06FEB2014 - 9:40), PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12456/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/eff_desc_allvisitm6ins_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_totalm_desc_allvisitm6_m_t_4_x.rtf (06FEB2014 - 9:48);
EFC12512, CSR No 5.3.5.1-4, PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12512/CSR_01/REPORT/PGM/eff_insu_desc_allvisit_m_t_m6.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_insub_desc_allvisit_m_t_m6_x.rtf (09JAN2014 - 4:46)

4.2.2　インスリン以外の血糖降下薬による治療からインスリン療法への切替え

経口血糖降下薬により治療中の患者のインスリン療法への移行開始時におけるインスリン用量を0.2～0.3 単位/kg /日とすることが糖尿病治療ガイドで推奨されていることから (5)、インスリン未治療の患者を対象とした EFC12347 試験では下限の 0.2 単位/kg/日以上から開始し、HOE901-U300 の有効性及び安全性が確認された。

EFC12347 試験の日本人集団での投与後 6 ヵ月（26 週）時における HOE901-U300 群の 1 日の HOE901-U300 投与量（最小値～最大値）は、6.0～75.0 単位であり、ランタスの添付文書の用量（1 日 4～80 単位）の範囲内であった（[添付資料番号 5.3.5.4-2 内 5.3.5.4.2.5.1.3.5.1]）。

4.2.3　HOE901-U300 から市販の基礎インスリン製剤への切替え

PDY12777 試験

PDY12777 試験（参考資料）では、治験薬投与期間（16 週間）の後の後観察期間（4 週間）において、HOE901-U300（治験薬）から市販の基礎インスリン製剤に切り替えた 26 名、及びランタス（治験薬）から市販の基礎インスリンに切り替えた 22 名のデータが得られた。市販の基礎インスリン製剤の選択及び投与に関する指示は、治験責任医師又は治験分担医師の判断に基づいて行われた（[添付資料番号 5.3.5.1-1 内 10.2.2.4 項]）。

治験薬投与終了時からの基礎インスリンの投与量の変化量（平均値）は、後観察開始後 1 週時には、HOE901-U300 前投与群で−4.00 単位（−0.05 単位/kg）、ランタス前投与群で−1.45 単位（−0.02 単位/kg）であったが、後観察開始後 4 週時（LOCF）には、HOE901-U300 前投与群で−2.71 単位（−0.03 単位/kg）、ランタス前投与群で−1.06 単位（−0.01 単位/kg）となり、治験薬投与終了時の投与量との差は小さくなった（[添付資料番号 5.3.5.1-1 内 16.2.6.3.1.1.85.1、16.2.6.3.1.1.88.1]）。また、後観察期間における低血糖の発現状況は両投与群で同程度であった（[添付資料番号 5.3.5.1-1 内 11.2.1.1 項]）。

EFC12449 試験

EFC12449 試験（評価資料）では、HOE901-U300 前投与群で 108 名、ランタス前投与群で 107 名が全投与期間（12 ヵ月）終了後に後観察期間（4 週間）に移行した（[添付資料番号 5.3.5.1-2b 内 11.8.2 項]）。治験薬から市販の基礎インスリン製剤への切替えのうちの大多数は、インスリン グラルギンへの切替えであった（[添付資料番号 5.3.5.1-2b 内 11.8.4 項]）。

治験薬投与終了時からの基礎インスリンの投与量の変化量（平均値）は、HOE901-U300 前投与群では、後観察開始後 1 週時に−2.88 単位（−0.045 単位/kg）で、それ以降、後観察開始後 4 週時〔−3.32 単位（−0.052 単位/kg）〕までほぼ同程度で推移した。一方、ランタス前投与群では、後観察開始後 1 週時に−0.20 単位（−0.003 単位/kg）で、後観察開始後 4 週時〔−0.20 単位（−0.003 単位/kg）〕まで同程度であった（[添付資料番号 5.3.5.1-2b 内 16.2.6.3.1.1、16.2.6.3.1.2]）。なお、追加インスリンの投与量は、後観察期間の 4 週間を通じて同程度で推移した（[添付資料番号 5.3.5.1-2b 内 11.8.4.1 項]）。

朝食前空腹時 SMPG 値は、治験薬投与終了時では HOE901-U300 前投与群で 145.55 mg/dL、ランタス前投与群で 137.88 mg/dL、後観察開始後 4 週時では HOE901-U300 前投与群で 137.27 mg/dL、ランタス前投与群で 149.75 mg/dL と、いずれの時点でも両投与群でおおむね同程度であった。治験薬投与終了時からの朝食前空腹時 SMPG 値の変化量（平均値）は、HOE901-U300 前投与群では、後観察開始後 1 週時に−7.68 mg/dL と、治験薬投与終了時に比べてわずかに低下し、ランタス前投与群では、後観察開始後 1 週時に 17.34 mg/dL と、治験薬投与終了時に比べて上昇した。しかし、後観察開始後 4 週時における変化量は、HOE901-U300 前投与群で−8.68 mg/dL、ランタス前投与群で 11.98 mg/dL となった（[添付資料番号 5.3.5.1-2b 内 16.2.6.10.5.2]）。

また、後観察期間における低血糖症は、HOE901-U300 前投与群で 84.3%（91/108 名）、ランタス前投与群で 79.4%（85/107 名）に認められた。重症低血糖は、HOE901-U300 前投与群 2 名（1.9%）、ランタス前投与群 3 名（2.8%）に認められた（[添付資料番号 5.3.5.1-2b 内 11.8.6.1 項、16.2.7.1.2.2.1]）。

EFC12512 試験

EFC12512 試験（評価資料）では、HOE901-U300 前投与群で 112 名、ランタス前投与群で 114 名が全投与期間（12 ヵ月）終了後に後観察期間（4 週間）に移行した（[添付資料番号 5.3.5.1-4b 内 11.8.2 項]）。治験薬から市販の基礎インスリン製剤への切替えのうちの大多数は、インスリン グラルギンへの切替えであった（[添付資料番号 5.3.5.1-4b 内 11.8.4 項]）。

治験薬投与終了時からの基礎インスリンの投与量の変化量（平均値）は、後観察開始後 1 週時には、HOE901-U300 前投与群で−1.38 単位（−0.021 単位/kg）、ランタス前投与群で−0.46 単位（−0.006 単位/kg）で、それ以降も同程度で推移し、後観察開始後 4 週時には、HOE901-U300 前投与群で−1.31 単位（−0.019 単位/kg）、ランタス前投与群で−0.49 単位（−0.006 単位/kg）であった（[添付資料番号 5.3.5.1-4b 内 11.8.4.1 項、16.2.6.3.1.1、16.2.6.3.1.2]）。

朝食前空腹時 SMPG 値は、治験薬投与終了時では HOE901-U300 前投与群で 114.04 mg/dL、ランタス前投与群で 109.94 mg/dL、後観察開始後 4 週時では HOE901-U300 前投与群で 115.69 mg/dL、ランタス前投与群で 116.08 mg/dL と、いずれの時点でも両投与群でおおむね同程度であった。治験薬投与終了時からの朝食前空腹時 SMPG 値の変化量（平均値）は、HOE901-U300 前投与群では、後観察開始後 1 週時に−2.40 mg/dL と、治験薬投与終了時に比べてわずかに低下したが、その後、治験薬投与終了時との差は小さくなり、後観察開始後 4 週時には 0.68 mg/dL と治験薬投与終了時の値に近づいた。一方、ランタス前投与群では、後観察開始後 1 週時に 6.49 mg/dL となり、それ以降、後観察開始後 4 週時（6.36 mg/dL）まで同程度で推移した（[添付資料番号 5.3.5.1-4b 内 16.2.6.6.5.2]）

また、後観察期間における低血糖症は、HOE901-U300 前投与群で 58.0%（65/112 名）、ランタス前投与群で 41.2%（47/114 名）に認められた。重症低血糖は、いずれの群でも認められなかった（[添付資料番号 5.3.5.1-4b 内 11.8.6.1 項、15.3.5.5 Table10]）。

5　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（[Module 2.7.2 内 5.2 項]）。

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（付録 2.7.3.6.2.1.1.1.1、付録 2.7.3.6.3.1.1.1.1、付録 2.7.3.6.5.1.1.1.1、付録 2.7.3.6.6.1.1.1.1、付録 2.7.3.6.8.1.1.1.1、付録 2.7.3.6.9.1.1.1.1）及びインスリン投与量の経時推移（付録 2.7.3.6.2.1.2.5.1.1、付録 2.7.3.6.3.1.4.1.1、付録 2.7.3.6.5.1.2.5.1.1、付録 2.7.3.6.6.1.4.1.1、付録2.7.3.6.8.1.4.1.1、付録 2.7.3.6.9.1.4.1.1）から、HOE901-U300 の耐薬性（経時的な効果の減弱）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（付録2.7.3.6.11.1.1.1、付録2.7.3.6.12.1.1.1）及びインスリン投与量の経時推移（付録2.7.3.6.11.1.2.1.1 、付録2.7.3.6.12.1.2.1）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、HbA1c の変化量及びインスリン投与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（3.2.3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。

参 考 文 献

1. 加来浩平編. インスリン療法指導 Q&A. 日本医学出版; 2004. p. 79.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 日本糖尿病学会編. 薬物療法. In: 糖尿病治療ガイド 2012-2013. 東京: 文光堂; 2013. p. 46-68.

サノフィ株式会社

ランタス XR 注ソロスター

CTD 第二部－臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Total number of pages: 2477

目　　次

2.7.4 臨床的安全性 1

表　目　次 10

図　目　次 13

略号と用語の定義 15

1　医薬品への曝露 17

1.1　統括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 17

1.1.1　背景及び概観 17

1.1.1.1　緒言 17

1.1.2　安全性情報 17

1.1.2.1　心血管系疾患 17

1.1.2.2　悪性腫瘍 19

1.1.3　非臨床データと関連する安全性に関する潜在的な問題 21

1.1.4　安全性評価試験 22

1.1.4.1　臨床試験の要約 22

1.1.5　評価方法 27

1.1.5.1　盲検化 27

1.1.5.2　安全性評価項目 27

1.1.5.3　データ解析に関する事項 29

1.2　全般的な曝露状況 37

1.2.1　被験者及び患者の内訳 37

1.2.1.1　第Ⅰ相試験 37

1.2.1.2　第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 37

1.2.2 曝露状況 41
1.2.2.1 第Ⅰ相試験 41
1.2.2.2 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 41

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 45
1.3.1 人口統計学 45
1.3.1.1 第Ⅰ相試験 45
1.3.1.2 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 45
1.3.2 既往歴及びベースラインの疾患特性 51
1.3.2.1 ベースラインの糖尿病歴 51
1.3.2.2 ベースライン時の既往歴及び合併症 52
1.3.3 前治療及び併用薬／併用療法 54
1.3.3.1 糖尿病治療薬 54
1.3.3.2 糖尿病治療薬以外の併用薬（心血管系薬剤） 55

2 低血糖症 56

2.1 低血糖症の定義 56
2.2 評価期間 57
2.3 重症低血糖評価委員会 58
2.4 第Ⅰ相試験 58
2.4.1 重症低血糖 58
2.4.2 すべての低血糖 59
2.4.3 夜間低血糖 59
2.5 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 59
2.5.1 重症低血糖 60
2.5.1.1 1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験での重症低血糖 60
2.5.1.2 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 61
2.5.1.3 重症低血糖の症状 61
2.5.1.4 重症低血糖評価委員会による評価 62

2.5.2 1 型糖尿病患者を対象とした試験での低血糖症 63
2.5.2.1 1 型糖尿病：低血糖（発現時刻を問わない） 63
2.5.2.2 1 型糖尿病：曝露人年当たりの低血糖（発現時刻を問わない） 80
2.5.2.3 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〕 84
2.5.2.4 1 型糖尿病：曝露人年当たりの夜間低血糖 94
2.5.2.5 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） 99
2.5.2.6 1 型糖尿病：低血糖症の 24 時間での分布 99
2.5.2.7 1 型糖尿病：低血糖の累積件数 101
2.5.2.8 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） 104
2.5.2.9 1 型糖尿病：治験薬投与後 8 週間の低血糖症（夜間低血糖） 105
2.5.2.10 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 106
2.5.3 2 型糖尿病患者を対象とした試験 110
2.5.3.1 2 型糖尿病：発現時刻を問わない低血糖 110
2.5.3.2 2 型糖尿病：曝露人年当たりの低血糖（発現時刻を問わない） 124
2.5.3.3 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〕 127
2.5.3.4 2 型糖尿病：曝露人年当たりの夜間低血糖 133
2.5.3.5 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） 136
2.5.3.6 2 型糖尿病：低血糖症の 24 時間での分布 137
2.5.3.7 2 型糖尿病：低血糖症の累積件数 140
2.5.3.8 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） 145
2.5.3.9 2 型糖尿病：治験薬投与後 8 週間の低血糖症（夜間低血糖） 146
2.5.3.10 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 147
2.5.4 EFC11628 試験及び EFC11629 試験のサブスタディ 151
2.5.5 朝投与群及び夜投与群における低血糖症 151
2.5.6 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 151
2.5.7 サブグループ解析（低血糖症） 152
2.5.8 EFC12449 試験及び EFC12512 試験の全投与期間（12 ヵ月） 152
3 有害事象 154
3.1 有害事象の概要 154
3.1.1 第Ⅰ相試験 154

3.1.2 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 154
3.1.2.1 1 型糖尿病患者対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 154
3.1.2.2 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験 155
3.1.2.3 EFC12449 試験及び EFC12512 試験の全投与期間（12 ヵ月） 156
3.1.2.4 EFC11628 試験及び EFC11629 試験のサブスタディ 156

3.2 比較的よく見られた TEAE 157
3.2.1 第Ⅰ相試験 157
3.2.2 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 157
3.2.2.1 1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 158
3.2.2.2 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験 162
3.2.2.3 EFC12449 試験及び EFC12512 試験の全投与期間（12 ヵ月） 167
3.2.2.4 EFC11628 試験及び EFC11629 試験のサブスタディ 167
3.2.2.5 重症度別の TEAE 168
3.2.2.6 治験薬との因果関係が否定できない TEAE 169

3.3 死亡 169
3.3.1 第Ⅰ相試験 169
3.3.2 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 169
3.3.2.1 1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 169
3.3.2.2 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験 170
3.3.2.3 EFC12449 試験及び EFC12512 試験の全投与期間（12 ヵ月） 172
3.3.2.4 EFC11628 試験及び EFC11629 試験のサブスタディ 172

3.4 その他の重篤な TEAE 172
3.4.1 第Ⅰ相試験 172
3.4.2 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 172
3.4.2.1 1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 172
3.4.2.2 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験 179
3.4.2.3 EFC12449 試験及び EFC12512 試験の全投与期間（12 ヵ月） 186
3.4.2.4 EFC11628 試験及び EFC11629 試験のサブスタディ 186

3.5 治験薬の投与中止に至った TEAE 187

3.5.1 第Ⅰ相試験 187
3.5.2 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 187
3.5.2.1 1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 187
3.5.2.2 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験 189
3.5.2.3 EFC12449 試験及び EFC12512 試験の全投与期間（12 ヵ月） 192
3.5.2.4 EFC11628 試験及び EFC11629 試験のサブスタディ 192
3.6 その他の重要な TEAE 192
3.6.1 注射部位反応 192
3.6.1.1 1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 192
3.6.1.2 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験 193
3.6.2 過敏反応 195
3.6.2.1 第Ⅰ相試験 195
3.6.2.2 1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 195
3.6.2.3 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験 198
3.6.3 悪性腫瘍 201
3.6.4 主要心血管イベント（MACE） 205
3.6.4.1 1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 205
3.6.4.2 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験 206
3.6.5 肝機能疾患 213
3.6.5.1 1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 214
3.6.5.2 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験 216
3.6.6 妊娠 217
3.7 叙述 218
4 臨床検査値の評価 219
4.1 血液学的検査 219
4.1.1 ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球及び血小板 219
4.1.1.1 1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 219
4.1.1.2 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験 219

4.1.2 白血球 219
4.1.2.1 1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 219
4.1.2.2 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験 220

4.2 脂質パラメータ 220
4.2.1 1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験 220
4.2.2 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験 220

4.3 電解質 221
4.3.1 1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 221
4.3.2 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験 221

4.4 腎機能検査 221
4.4.1 1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 221
4.4.2 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験 221

4.5 肝機能検査 222
4.5.1 1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 222
4.5.2 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験 222

5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目 224

5.1 血圧及び心拍数 224
5.1.1 1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 224
5.1.2 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験 224

5.2 体重 224
5.2.1 1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験 225
5.2.2 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験 227
5.2.3 EFC12449 試験及び EFC12512 試験の全投与期間（12 ヵ月） 230

5.3 心電図 232
5.3.1 1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 232

5.3.2 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験 232

5.4 抗体の有無及び抗体価の推移 233

5.4.1 第Ⅰ相試験 233

5.4.2 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 233

5.4.2.1 1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験（EFC12456 試験及び EFC12449 試験） 233

5.4.2.2 2 型糖尿病患者を対象にした第Ⅲ相試験（EFC12512 試験、EFC11628 試験及び EFC11629 試験） 235

5.4.2.3 EFC12449 試験及び EFC12512 試験の全投与期間（12 ヵ月） 237

6 特別な患者集団及び状況下における安全性 238

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） 238

6.1.1 1 型糖尿病患者を対象とした EFC12456 試験 238

6.1.1.1 治験対象集団の人口統計学的特性、その他の特性及び曝露状況 238

6.1.1.2 低血糖 238

6.1.1.3 有害事象 239

6.1.1.4 免疫原性 240

6.1.2 2 型糖尿病患者を対象とした EFC12347 試験 240

6.1.2.1 治験対象集団の人口統計学的特性、その他の特性及び曝露状況 240

6.1.2.2 低血糖 241

6.1.2.3 有害事象 242

6.1.2.4 免疫原性 242

6.2 内因性要因 242

6.2.1 1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ及び第Ⅲ相試験 243

6.2.1.1 年齢 243

6.2.1.2 性別 243

6.2.1.3 人種 243

6.2.1.4 ベースラインの BMI 243

6.2.1.5 ベースラインの eGFR 及び肝疾患 243

6.2.1.6 サブグループ解析の要約 244

6.2.2 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験 244
6.2.2.1 年齢 244
6.2.2.2 性別 244
6.2.2.3 人種 244
6.2.2.4 ベースラインの BMI 245
6.2.2.5 ベースラインの eGFR 及び肝疾患 245
6.2.2.6 サブグループ解析の要約 245
6.3 外的要因 245
6.4 薬物相互作用 245
6.5 妊娠及び授乳時の使用 246
6.5.1 妊婦 246
6.5.2 授乳婦 246
6.6 過量投与 246
6.6.1 治験薬又は治験薬以外の治療薬の偶発的過量投与 246
6.6.2 治験薬又は治験薬以外の治療薬の企図的過量投与 247
6.7 薬物乱用 248
6.8 離脱症状及び反跳現象 248
6.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 248
7 市販後データ 249
8 付録 258

表　目　次

表 1 - 第Ⅰ相試験の概要 22

表 2 - 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の要約 24

表 3 - その他の重要な有害事象の定義 28

表 4 - 第Ⅰ相試験（1 型糖尿病）の併合データの定義 30

表 5 - 第Ⅰ相試験（全被験者／患者）の併合データの定義 30

表 6 - 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の併合データの定義 31

表 7 - 臨床検査パラメータ 35

表 8 - 患者の内訳 - ランダム化集団（1 型　第Ⅱ/Ⅲ相試験） 38

表 9 - 患者の内訳 - ランダム化集団（2 型　第Ⅲ相試験） 40

表 10 - 曝露状況 - 安全性解析対象集団（1 型　第Ⅱ/Ⅲ相試験） 42

表 11 - 曝露状況 - 安全性解析対象集団（2 型　第Ⅲ相試験） 44

表 12 - 人口統計学的特性及びベースライン特性 - 安全性解析対象集団（1 型　第Ⅱ/Ⅲ相試験） 46

表 13 - 人口統計学的特性及びベースライン特性 - 安全性解析対象集団（2 型　第Ⅲ相試験） 49

表 14 - 低血糖の発現例数及び発現率（発現時間帯別） - 安全性解析対象集団（1 型　第Ⅱ/Ⅲ相試験） .. 64

表 15 - 発現時刻を問わない低血糖の発現率及び相対リスク - 安全性解析対象集団（1 型　第Ⅱ/Ⅲ相試験） 73

表 16 - 発現時刻を問わない低血糖の曝露人年当たりの発現件数及び相対リスク - 安全性解析対象集団（1 型　第Ⅱ/Ⅲ相試験） 81

表 17 - 夜間低血糖の発現率及び相対リスク - 安全性解析対象集団（1 型　第Ⅱ/Ⅲ相試験） 86

表 18 -夜間低血糖の曝露人年当たりの発現件数及び相対リスク - 安全性解析対象集団（1 型　第Ⅱ/Ⅲ相試験） 95

表 19 - 低血糖の発現例数及び発現率（発現時間帯別） - 安全性解析対象集団（2 型　第Ⅲ相試験） 112

表 20 - 発現時刻を問わない低血糖の発現率及び相対リスク - 安全性解析対象集団（2 型　第Ⅲ相試験） 119

表 21 -発現時刻を問わない低血糖の曝露人年当たりの発現件数及び相対リスク - 安全性解析対象集団（2 型　第Ⅲ相試験） 125

表 22 - 夜間低血糖の発現率及び相対リスク - 安全性解析対象集団（2 型　第Ⅲ相試験） 128

表 23 - 夜間低血糖の曝露人年当たりの発現件数及び相対リスク - 安全性解析対象集団（2 型 第Ⅲ相試験） 134

表 24 - TEAE の概要 - 安全性解析対象集団（1 型　第Ⅱ/Ⅲ相試験） 155

表 25 - TEAE の概要 - 安全性解析対象集団（2 型　第Ⅲ相試験） 156

表 26 - 比較的よく見られた TEAE - 安全性解析対象集団（1 型　第Ⅱ/Ⅲ相試験） 159

表 27 - 比較的よく見られた TEAE - 安全性解析対象集団（2 型　第Ⅲ相試験） 163

表 28 - 死亡の概要 - 安全性解析対象集団（1 型　第Ⅱ/Ⅲ相試験） 170

表 29 - 死亡の概要 - 安全性解析対象集団（2 型　第Ⅲ相試験） 171

表 30 - 重篤な TEAE - 安全性解析対象集団（1 型　第Ⅱ/Ⅲ相試験） 174

表 31 - 重篤な TEAE として報告された低血糖症症例（1 型糖尿病） 176

表 32 - 重篤な TEAE - 安全性解析対象集団（2 型　第Ⅲ相試験） 180

表 33 - 治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団（1 型　第Ⅱ/Ⅲ相試験） 188

表 34 - 治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団（2 型　第Ⅲ相試験） 189

表 35 - 注射部位反応の TEAE - 安全性解析対象集団（1 型　第Ⅱ/Ⅲ相試験） 193

表 36 - 注射部位反応の TEAE - 安全性解析対象集団（2 型　第Ⅲ相試験） 194

表 37 - 過敏反応の TEAE - 安全性解析対象集団（1 型　第Ⅱ/Ⅲ相試験） 197

表 38 - 過敏反応の TEAE - 安全性解析対象集団（2 型　第Ⅲ相試験） 200

表 39 - 悪性腫瘍の TEAE - 安全性解析対象集団（1 型　第Ⅱ/Ⅲ相試験） 202

表 40 - 悪性腫瘍の TEAE - 安全性解析対象集団（2 型　第Ⅲ相試験） 203

表 41 - 悪性腫瘍の TEAE - 安全性解析対象集団（EFC12449 試験） 204

表 42 - 悪性腫瘍の TEAE - 安全性解析対象集団（EFC12512 試験） 204

表 43 - 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 第Ⅱ/Ⅲ相試験） 206

表 44 - 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 第Ⅲ相試験） 208

表 45 - 肝機能疾患の TEAE - 安全性解析対象集団（1 型　第Ⅱ/Ⅲ相試験） 215

表 46 - 肝機能疾患の TEAE - 安全性解析対象集団（2 型　第Ⅲ相試験） 217

表 47 - 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） 249

表 48 - 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） 253

表 49 - 被験者の内訳 - 安全性解析対象集団（第Ⅰ相試験） 259

表 50 - 被験者の内訳 - 安全性解析対象集団（1 型糖尿病患者　第Ⅰ相試験） 260

表 51 - 人口統計学的特性及びベースライン特性 - 安全性解析対象集団（第Ⅰ相試験） 261

表 52 - 人口統計学的特性及びベースライン特性 - 安全性解析対象集団（第Ⅰ相試験　単回投与試験） 264

表 53 - 人口統計学的特性及びベースライン特性 - 安全性解析対象集団（第Ⅰ相試験 反復投与試験の集団別） 266

表 54 - 曝露状況 - 安全性解析対象集団（第Ⅰ相試験） 269

表 55 - 低血糖症の発現状況 - 安全性解析対象集団（TDR11626 試験） 271

表 56 - 低血糖症の発現状況 - 安全性解析対象集団（PKD13560 試験） 272

表 57 - 低血糖症の発現状況 - 安全性解析対象集団（PDY12335 試験） 273

表 58 - 夜間低血糖の発現状況 - 安全性解析対象集団（TDR11626 試験） 274

表 59 - 夜間低血糖の発現状況 - 安全性解析対象集団（PKD13560 試験） 275

表 60 - 夜間低血糖の発現状況 - 安全性解析対象集団（PDY12335 試験） 276

表 61 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（第Ⅰ相試験） 277

表 62 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（第Ⅰ相試験　単回投与試験） 278

表 63 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（第Ⅰ相試験　反復投与試験） 279

表 64 - すべての TEAE - 安全性解析対象集団（第Ⅰ相試験併合） 280

図　目　次

図 1 - 重症又は血糖値 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の低血糖の発現率推移 - 安全性解析対象集団〔EFC12449 試験（左）及び EFC12456 試験（右）〕 100

図 2 - 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） 102

図 3 - 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（EFC12456 試験） 103

図 4 - 発現時刻を問わない低血糖及び夜間低血糖を発現した患者数の相対リスク - 安全性対象集団（EFC12449 試験） 108

図 5 - 発現時刻を問わない低血糖及び夜間低血糖を発現した患者数の相対リスク - 安全性対象集団（EFC12456 試験） 109

図 6 - 重症又は血糖値 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の低血糖の発現率（%）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） 138

図 7 - 主要投与期間（6 ヵ月）の重症又は血糖値 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） 141

図 8 - 発現時刻を問わない低血糖及び夜間低血糖を発現した患者数の相対リスク - 安全性解析対象集団（EFC12512 試験） 149

図 9 - 発現時刻を問わない低血糖及び夜間低血糖を発現した患者数の相対リスク - 安全性解析対象集団（EFC12347 試験） 150

図 10 - 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 +/- SE）- 安全性解析対象集団（EFC12449 試験） 226

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 +/- SE）- 安全性解析対象集団（EFC12456 試験） 227

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 +/- SE）- 安全性解析対象集団（EFC12512 試験） 228

図 13 - 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 +/- SE） - 安全性解析対象集団（EFC12347 試験、EFC11628 試験及び EFC12629 試験の併合） 229

図 14 - 全投与期間（12 ヵ月）における体重（kg）の経時的変化量（平均値 +/- SE） - 安全性解析対象集団（EFC12449 試験） 230

図 15 - 全投与期間（12 ヵ月）における体重（kg）の経時的変化量（平均値 +/- SE） - 安全性解析対象集団（EFC12512 試験） 231

略号と用語の定義

AIA:	anti-insulin antibody	抗インスリン抗体
ALT:	alanine aminotransferase	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AST:	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AWAERE:	Application for Worldwide Adverse Event Reporting and Evaluation	
BMI:	body mass index	体格指数
BOT	Basal supported oral therapy	
CI:	confidence interval	信頼区間
CT:	computed tomography	コンピューター断層撮影
CGM:	Continuous Glucose Monitoring	持続血糖モニタリング
DPP-4:	Dipeptidyl Peptidase-4	
ECG:	electrocardiogram	心電図
EMA	European Medicines Evaluation Agency	欧州医薬品庁
eGFR:	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FDA:	Food and Drug Administration	アメリカ食品医薬品局
GCP:	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HbA1c:	glycated hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HLT:	high level term	高位語
HR:	hazard ratio	ハザード比
IGF-1:	insuline-like growth factor 1	インスリン様成長因子
IMP:	investigational medicinal product	治験薬
IV:	intravenous	静脈内投与
MACE:	major adverse cardiovascular events	主要心血管イベント
MDRD:	Modified Diet and Renal Disease	
MedDRA/J:	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese Ver.	ICH 国際医薬用語集日本語版
MI:	myocardial infarction	心筋梗塞
NPH:	Neutral Protamine Hagedorn	
OAD:	oral antihyperglycemic drugs	経口血糖降下薬
ORIGIN:	Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention	
PCSA:	potentially clinically significant abnormality	
PD:	pharmacodynamic	薬理学
PK:	pharmacokinetic	薬物動態
PT:	preferred term	基本語

RR:	relative risk	相対リスク
SD:	standard deviation	標準偏差
SMPG:	self-monitored plasma glucose	自己血糖測定値
SMQ:	Standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC:	System Organ Class	器官別大分類
T1DM:	type 1 diabetes mellitus	1 型糖尿病
T2DM:	type 2 diabetes mellitus	2 型糖尿病
TEAE:	treatment-emergent adverse event	
ULN:	upper limit of normal	正常上限

1　医薬品への曝露

1.1　統括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1　背景及び概観

1.1.1.1　緒言

HOE901-U300（インスリン グラルギン 300 単位/mL）は、糖尿病患者における血糖コントロールの改善を目的とした遺伝子組み換えによる持効型溶解インスリンアナログ製剤である。

HOE901-U300 の臨床開発は、1 型糖尿病患者及び広範囲な 2 型糖尿病患者を対象に実施した。2 型糖尿病患者は、基礎インスリンと追加インスリンを投与している患者、基礎インスリンと併用してインスリン以外の血糖降下薬を投与している患者、及びインスリン未治療の患者を対象とした。

HOE901-U300 の安全性評価には、日本及び海外で実施された 13 試験（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）を用いた。

1.1.2　安全性情報

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）と同様の組成を持ち、有効成分[redacted]を 3 倍に調整した製剤である。ランタスは、米国では 2000 年 4 月に、欧州では 2000 年 6 月に、日本では 2003 年 10 月に承認を取得し、現在、世界 100 ヵ国以上で販売されている。

以下に、ランタスを用いてインスリン グラルギンの心血管系疾患及び癌の発症リスクへの影響を検討した試験及び疫学プログラムの結果を記載する。

1.1.2.1　心血管系疾患

糖尿病治療のためにランタスの投与を受けている患者の心血管系疾患の発症及び重症度は、過去 10 年間のモニタリングにおいて、リスク増加は確認されていない。

サノフィが実施した心血管リスクに関する大規模試験〔Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention（ORIGIN）試験〕では、インスリン グラルギンによる治療により心血管疾患又は心血管死の相対リスクに影響を及ぼさないことが示された(1)。

本試験では、心血管系リスク因子に加え、空腹時血糖値の異常、耐糖能異常、又は 2 型糖尿病を有する合計 12537 名の成人患者（平均年齢 63.5 歳）がインスリン グラルギン又は標準治療に 1：1 で割り付けられた。主要評価項目は、（1）心血管イベントによる死亡、非致死的な心筋梗塞又は非致死的な脳卒中のいずれかの発症、並びに（2）心血管イベントによる死亡、非致死的な心筋梗塞、非致死的な脳卒中、血行再建術の実施、心不全による入院のいずれかの発症の 2 項目であった。

追跡期間の中央値は 6.2 年であった。試験終了時点で、ヘモグロビン A1c（HbA1c）〔標準偏差（SD）〕は、インスリン グラルギン群 6.5%（1.1）及び標準治療群 6.8%（1.2）であった。インスリングラルギンの投与量の中央値は、0.45 単位/kg であり、試験終了時点でインスリングラルギン群の 81%の患者が投与を継続していた。 評価項目（1）心血管イベントによる死亡、非致死的な心筋梗塞又は非致死的な脳卒中の発現率は、インスリン グラルギン群と標準治療群で同様であり、100 人年当たりの発現率はそれぞれ 2.94 及び 2.85〔ハザード比（HR）：1.02、95%信頼区間（CI）：0.94; 1.11、p = 0.63〕であった。また、（2）心血管イベントによる死亡、非致死的な心筋梗塞、非致死的な脳卒中、血行再建術の実施、心不全による入院のいずれかの発症について、100 人年当たりの発現率はそれぞれ 5.52 及び 5.28（HR：1.04、95%CI：0.97; 1.11、p = 0.27）であった。

ORIGIN 試験において、インスリン グラルギン 100 単位/mL の投与は、標準的な血糖降下薬との比較において、心血管イベントあるいは致死的なイベントの発症リスクを誘発するものではないということを示した。

ORIGIN 試験の結果は、2012 年 12 月に欧州医薬品庁（EMA）及びアメリカ食品医薬品局（FDA）に提出され、各国の添付文書の改訂が行われた。これらの規制当局は、主要評価項目とした心血管イベントの発現率及びすべての原因による死亡率がランタス群と標準治療群で同様であることに同意した。

ランタス発売からの定期的安全性最新報告で、伝導障害を含む心臓病の発症に対する、インスリン グラルギンの影響に関するエビデンスは明らかになっていない（[添付資料番号 5.3.6-1INSULIN GLARGINE PBRER]）。主要評価項目として用いた心血管イベントを報告した症例の大部分は、心血管系の基礎疾患及び心血管リスク因子を有する高齢糖尿病患者であった。これまでの定期的安全性最新報告で特定された心疾患イベントから、インスリン グラルギンの心疾患に対する安全性上の懸念される兆候は認められなかった。

サノフィの安全性に関するデータベース（AWARE™）（2012 年 4 月 2 日までの累積）及び公表文献のレビューでは、インスリングラルギンの使用に関する新たな懸念、及び心血管イベントリスクの増加又は死亡リスクの増加は認められなかった。これらの症例報告は、インスリン グラルギンの投与を受けた患者における心血管イベント又は死亡のリスクが糖尿病患者集団で予測されるよりも高くないことを示唆した（[添付資料番号 5.3.6-1Appendix 10.2-Appendix 3 page 440]）。

カナダ保健省からの指示により、インスリン グラルギン使用により報告されたすべての心血管イベント及び死亡の解析（2012 年 4 月 2 日までの累積）を行った（[添付資料番号 5.3.6-1 Appendix 10.2-Appendix 3 page 420]）。インスリン グラルギン使用により報告された主要心血管イベント（非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中）、及び心血管系関連死を特定するために、サノフィの安全性に関するデータベースにおいて、すべての死亡について、心血管イベントあるいは他の有害事象によるものかの調査を行い、その後のメディカルレビューで死因を分類した。心筋梗塞、脳卒中、及び死亡の発現率は、公表されている疫学研究における発現率及び死亡率をはるかに下回った。この結果、インスリン グラルギンと心血管イベント又は死亡のリスク増加の関連性は認められなかった。

サノフィの安全性に関するデータベース及び公表文献等に基づきレビューした結果、心血管イベントの発現リスクの増加とインスリン グラルギンの因果関係は示されなかった。

1.1.2.2 悪性腫瘍

インスリンアナログ製剤（特にインスリン グラルギン）と癌のリスク上昇との関連性を検討した、疫学研究 4 件(2)(3)(4)(5)及びランダム化比較試験の二次分析(6)の結果が、2009 年 6 月 26 日付で Diabetologia 誌のウェブサイトに掲載された。この公表後、当局への回答の一部として、インスリン グラルギンと悪性腫瘍に関する市販後調査結果を提出した。

悪性腫瘍は、医薬品リスク管理計画書の重要な潜在的リスクとして記載している。

1.1.2.2.1 定期的安全性最新報告

定期的安全性最新報告 19（2009 年 4 月 22 日～2009 年 10 月 21 日）以降は、それぞれの定期的安全性最新報告で悪性腫瘍のレビューを実施している。最新のレビューは定期的安全性最新報告 25（2012 年 4 月 22 日～2012 年 10 月 21 日）であった。このレビューの結果、インスリン グラルギンによる治療を受けた患者で多く報告された癌の発現率は、一般集団での発現率よりも低かった。

1.1.2.2.2 ランタスを用いた臨床試験のメタアナリシス

サノフィの安全性に関するデータベースのメタアナリシスを 2009 年に実施し、インスリン グラルギンによる治療と癌（乳癌含む）の発現率の増加の関連性を検討した(6)。

1 型又は 2 型糖尿病患者を対象にインスリン グラルギンと実対照薬を比較した、すべての第Ⅱ相～Ⅳ相ランダム化比較試験についてサノフィの安全性に関するデータベースを解析し、2009 年 5 月 15 日付けの総括報告書を作成した。器官別大分類（SOC）「良性、悪性および詳細不明の新生物」の下位にコード化されたすべての重篤な treatment-emergent adverse event （TEAE）が特定され、試験中に発生した悪性新生物を本解析に含めた。本データベースには、1 型糖尿病患者を対象にした 12 試験及び 2 型糖尿病患者を対象にした 19 試験の計 31 試験が含まれた。このうち 20 試験は、インスリン グラルギンと他の種類のインスリン又は経口血糖降下薬との比較試験であった。また、29 試験は並行群間試験で、2 試験はクロスオーバーデザインであった。試験期間が 5 年の 1 試験（1017 名）を除き、ほとんどの試験で試験期間は 6 ヵ月であった。全体で、10880 名が本解析に含まれた（インスリン グラルギン：5657 名、対照薬：5223 名）。インスリン グラルギン群の 0.8%（45/5657 名）及び対照群の 0.9%（46/5223 名）に、それぞれ 52 件及び 48 件の癌が発症した〔相対リスク（RR）：0.90、95% CI：0.60; 1.36〕。主な癌の発生部位は、皮膚（12 名に 16 件及び 6 名に 7 件、RR：1.85、95% CI：0.69; 4.92）、結腸及び直腸（6 名及び 10 名、RR：0.55、95% CI：0.20; 1.52）、乳房（4 名及び 6 名、RR：0.62、95% CI：0.17; 2.18）、及び消化器（6 名及び 4 名、RR：1.38、95% CI：0.39; 4.90）であった。これら 31 試験のランダム化比較試験のメタアナリシスの結果、インスリン グラルギンは、対照群と比較して癌（乳癌を含む）の発現率増加 との関連は認められなかった。

1.1.2.2.3 ORIGIN 試験

ORIGIN 試験は、インスリン治療とインスリン以外の血糖降下薬治療の糖尿病患者集団を比較した最長かつ最大のランダム化比較試験であり、インスリン治療と癌のリスク上昇との関連を検討した試験である(1)。本試験は 2003 年～2011 年に実施された。結果は、癌の発現率がインスリン グラルギン群又は標準治療群で同様であることを示した。解析の結果、すべての癌の発現率（HR：1.00、95%CI：0.88; 1.13、p = 0. 97）又は癌による死亡率（HR：0.94、95%CI：0.77; 1.15、p = 0. 52）において有意差がないことを示した。主な癌（乳癌、前立腺癌、肺癌又は大腸癌）のいずれの発現率においても、インスリン グラルギン群と標準治療群の間に差は認められなかった。治験中のいずれの癌においてもイベント発現までの時間又は新たな癌の発現までの時間は、両投与群で同程度であった（それぞれ HR：0.99、95%CI：0.88; 1.11、及び HR：0.96、95%CI：0.85; 1.09）。

1.1.2.2.4 国際疫学プログラム

2009 年に Diabetologia に論文が公表された後(2)(3)(4)(5) (6)、サノフィが依頼者となり、EMA の合意を得て世界中の保健当局と共同で、大規模で頑健な方法論を用いた国際疫学プログラムが開始された。国際疫学プログラムには、主要な 3 研究が含まれており（2010 年から 2012 年にかけて実施）、主な目的は、インスリン グラルギンの使用と乳癌（女性）、前立腺癌（男性）、及び結腸直腸癌（男女）との関連性の評価であった。副次目的は、性別を問わずインスリン グラルギンの使用と全癌種との関連性の検討であった。

サノフィはこのプログラムの依頼者であったが、研究は独立した研究者により実施されている。

研究実施計画書も、独立した研究者により作成され、EMA によるレビュー及び承認を受けた。これらの試験に関する詳細な結果を、[添付資料番号 5.3.6-1Appendix 10.5-Appendix 2 page 627]に示す。

2013 年 9 月に、インスリン使用に関連して膵癌(7)、乳癌(8)及び大腸癌(9)の発生リスクは増加しないことを示した最近の 3 つのメタアナリシスの結果により、疫学プログラムは更新された。別の最近のメタアナリシスは、インスリン グラルギン使用は他のインスリン使用と比較して、乳癌、結腸直腸癌、前立腺癌、肺癌、膵癌、及び癌全般の発生リスクの増加は認められなかったことを報告した(10)。

国際疫学プログラムでは、異なる国のさまざまなデータベースの疫学プログラムから収集した結果の不一致及び限界、公表されている試験との関連性がないことも考慮に入れ、これらの疫学プログラム及び臨床試験のメタアナリシスの結果から、インスリン グラルギン使用と癌リスクとの関連を示すエビデンスは認められないと結論付けた。

1.1.2.2.5 代謝試験

インスリン グラルギンは、*in vitro* で IGF-1 結合及び細胞増殖性を亢進したことにより、IGF-1 受容体結合を介して癌を誘発する可能性が懸念された。しかしながら、1 型及び 2 型糖尿病患者を対象とした代謝試験 2 試験　(11)、(12)では、インスリン グラルギンは皮下投与後、速やかかつほぼ完全に代謝物 M1 となることが明確に示され、投与されたインスリン グラルギンの血糖降下作用はこの代謝物によって引き起こされた。この代謝物は IGF-1 受容体に対する親和性は低く、細胞増殖性は低い。

両試験で示されたように、インスリン ラルギンが皮下投与後の循環血中に未変化体としてほとんど存在しないことから、インスリン グラルギンがヒトインスリンよりヒトでの細胞の増殖を促進する可能性があるとの仮説は支持されない。これらの試験結果は、ORIGIN 試験の最近の知見並びに最近のメタアナリシスの結果で示されたインスリン グラルギンが癌の発現率を増加しないことを裏付けている。

1.1.2.2.6 結論

ランダム化試験のメタアナリシス(6)、ORIGIN 試験(1)、及び国際疫学プログラムから得られた結果のいずれからも、インスリン グラルギンの使用と癌の発現リスクの関連性は認められなかった。

1.1.3 非臨床データと関連する安全性に関する潜在的な問題

HOE901-U300 は、ランタスと原薬（インスリン グラルギン）が同一であることから、インスリン グラルギン 100 単位/mL（ランタス）の非臨床プロファイル（薬理作用、薬物動態、毒性）は HOE901-U300 に適用できると考えられる。

1.1.4 安全性評価試験

1.1.4.1 臨床試験の要約

HOE901-U300 の臨床データパッケージに含まれる安全性評価に用いた 13 試験〔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（第Ⅲ相試験に組み込まれたサブスタディ 2 試験から得られたデータを含む）〕について以下に記載する。

1.1.4.1.1 第Ⅰ相試験

第Ⅰ相試験 6 試験は、健康成人及び 1 型糖尿病患者を対象に実施された（表 1 ）。

表 1 - 第Ⅰ相試験の概要

試験	患者数	対照薬又は標準製剤	投与量 投与期間	主目的
健康成人対象				
PKD10086	24	ランタス	0.4 単位/kg 単回投与	生物学的同等性
1 型糖尿病患者対象				
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（カートリッジ製剤）	0.4 単位/kg 反復投与（1 日 1 回 6 日間）	HOE901-U300 の 2 製剤（バイアル、カートリッジ）の生物学的同等性
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	患者個々に調整 反復投与〔8 週間　（2 x 4 週）〕	日本人患者での PK/PD、CGM

CGM=持続血糖モニタリング、 PD= 薬力学、 PK= 薬物動態

1.1.4.1.2 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

1 型及び 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相試験 1 試験及び第Ⅲ相試験 6 試験では、ランタスを対照として HOE901-U300 の有効性及び安全性について検討した。

第Ⅲ相試験 （EFC12449 試験、EFC12456 試験、EFC12512 試験、EFC12347 試験、EFC11628 試験及び EFC11629 試験）の主要投与期間は 6 ヵ月である。その後、すべての第Ⅲ相試験で、安全性評価のための継続投与期間（6 ヵ月）を設けている。

2.7.4 臨床的安全性
HOE901-U300

第Ⅲ相試験 6 試験のうち、EFC12449 試験及び EFC12512 試験は国内で日本人患者を対象として実施した。EFC12456 試験及び EFC12347 試験は日本人患者を含む国際共同治験として実施した。

国内試験（EFC12449 試験及び EFC12512 試験）では、夜投与による HOE901-U300 又はランタスの安全性が検討された。EFC12347 試験では夜投与により、EFC12456 試験では朝投与又は夜投与により、HOE901-U300 又はランタスの安全性が検討された。EFC11628 試験及び EFC11629 試験では夜投与により HOE901-U300 又はランタスの安全性が検討され、更に、HOE901-U300 群において主要投与期間の後 3 ヵ月（投与後 6 ヵ月時から投与後 9 ヵ月時）にサブスタディとして、調節可能な投与間隔（24 時間 ± 3 時間ごと）又は 24 時間の固定投与間隔で投与したときの安全性を検討した。

第Ⅱ相試験（PDY12777 試験）では、持続血糖モニタリング（CGM）を用い、HOE901-U300 又はランタスの朝又は夜投与で 16 週間の投与期間のうち 最初の 8 週間は朝投与又は夜投与、次の 8 週間は最初の 8 週間の逆の投与（夜又は朝）で行われた。

主要な第Ⅲ相試験 6 試験：

- 1 型糖尿病患者を対象とした 2 試験
  - EFC12449 試験：超速効型インスリンの併用下で基礎インスリンを投与している患者対象
  - EFC12456 試験：超速効型インスリンの併用下で基礎インスリンを投与している患者対象（朝投与群及び夜投与群に割り付けた）
- 2 型糖尿病患者を対象とした 4 試験
  - EFC12512 試験：経口血糖降下薬の併用下で基礎インスリンを投与している患者対象
  - EFC12347 試験：インスリン以外の血糖降下薬で血糖コントロールが不良であったインスリン未治療患者対象
  - EFC11628 試験：超速効型インスリンの併用下で高用量（42 単位以上）の基礎インスリンを投与している患者対象
  - EFC11629 試験：経口血糖降下薬の併用下で高用量（42 単位以上）の基礎インスリンを投与している患者対象

本申請における第Ⅲ相試験の安全性は、主要投与期間（6 ヵ月）における結果を中心に述べ、EFC11628 試験及び EFC11629 試験の投与時間サブスタディの結果も示す。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の要約を表 2に、臨床データパッケージに含まれる安全性評価試験の一覧を[添付資料番号 5.2]に示す。

表 2 - 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の要約

試験（フェーズ）	対象集団／注入器	デザイン／主要目的／投与期間	安全性の評価項目	安全性評価解析対象例数	
				全体	HOE901-U300 群
第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（1 型糖尿病患者）－実薬対照					
EFC12449 （第Ⅲ相）	Basal-Bolus 療法の日本人 1 型糖尿病患者 HOE901-U300 用注入器：Modified Tactipen[a] 対照薬ランタス用注入器：Solostar	デザイン： 6 ヵ月、ランダム化、並行群間比較試験及び安全性評価のための継続投与期間（6 ヵ月） ランダム化：1：1 主要目的： 1 型糖尿病患者を対象に、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 HbA1c の変化量を指標として、HOE901-U300 の有効性をランタスと比較する。 投与期間： 12 ヵ月	低血糖症、AE（特に TEAE）及び重篤な TEAE の発現、注射部位反応、過敏反応、診察、及び臨床検査データ、バイタルサイン（体重を含む）、12 誘導 ECG、及び AIA を含むその他の安全性に関する情報	243 名	122 名
EFC12456 （第Ⅲ相）	Basal-Bolus 療法の 1 型糖尿病患者 HOE901-U300 用注入器：Modified Tactipen[a] 対照薬ランタス用注入器：Solostar	デザイン： 6 ヵ月、ランダム化、並行群間比較試験〔及び安全性評価のための継続投与期間（6 ヵ月）：2014 年 5 月 30 日時点で進行中〕 ランダム化：1：1：1：1 HOE901-U300 朝投与及び夜投与 ランタス朝投与及び夜投与 主要目的： 1 型糖尿病患者を対象に、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 HbA1c の変化量を指標として、HOE901-U300 の有効性をランタスと比較する。 投与期間：6 ヵ月（主要投与期間）		549 名 （日本人：46 名）	274 名 （日本人：24 名）
PDY12777	Basal-Bolus 療法の 1 型糖尿病患者	デザイン：		59 名	30 名

試験（フェーズ）	対象集団／注入器	デザイン／主要目的／投与期間	安全性の評価項目	安全性評価解析対象例数	
				全体	HOE901-U300 群
（第Ⅱ相）	HOE901-U300 用注入器：市販の 0.5 単位目盛りの付いたシリンジ 対照薬ランタス用注入器：市販のシリンジ	16 週、4 群並行群間比較試験 患者を、1 日 1 回の基礎インスリン（HOE901-U300 又はランタス）それぞれの投与期間 A 及び投与期間 B における投与時間の順序（朝投与から夜投与又は夜投与から朝投与）に 1：1：1：1 で割り付けた。 主要目的： 1 型糖尿病患者に対し HOE901-U300 を投与したときの血糖コントロールをランタスと比較する。 投与期間： 16 週（8 週×2）			
第Ⅲ相試験（2 型糖尿病患者）ー実薬対照					
EFC12512 （第Ⅲ相）	基礎インスリンと経口血糖降下薬の併用療法を受けている日本人 2 型糖尿病患者 HOE901-U300 用注入器：Modified Tactipen[a] 対照薬ランタス用注入器：Solostar	デザイン： 6 ヵ月、ランダム化、並行群間比較試験〔及び安全性評価のための継続投与期間（6 ヵ月）：2014 年 5 月 30 日時点で進行中〕 ランダム化：1：1	低血糖症、AE（特に TEAE）及び重篤な TEAE の発現、注射部位反応、過敏反応、診察、及び臨床検査データ、バイタルサイン（体重を含む）、12 誘導 ECG、及び AIA を含むその他の安全性に関する情報	240 名	120 名
EFC12347 （第Ⅲ相）	インスリン以外の血糖降下薬で血糖コントロールが不良であった、インスリン未治療、2 型糖尿病患者 HOE901-U300 用注入器：Modified Tactipen[a] 対照薬ランタス用注入器：Solostar	主要目的： 2 型糖尿病患者を対象に、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 HbA1c の変化量を指標として、HOE901-U300 の有効性をランタスと比較する。 投与期間：6 ヵ月（主要投与期間）〔EFC12512 試験：12 ヵ月（2014 年 11 月 28 日時点）〕		873 名 （日本人：50 名）	435 名 （日本人：25 名）
EFC11628	Basal-Bolus 療法において高用量の基礎イ			806 名	404 名

試験（フェーズ）	対象集団／注入器	デザイン／主要目的／投与期間	安全性の評価項目	安全性評価解析対象例数	
				全体	HOE901-U300 群
（第Ⅲ相）	ンスリン（≥42 単位）投与中の 2 型糖尿病患者 HOE901-U300 用注入器：Modified Solostar（ディスポーザブルタイプのペン型注入器、3 単位の増量幅） 対照薬ランタス用注入器：Solostar				
EFC11629（第Ⅲ相）	基礎インスリンと経口血糖降下薬の併用療法において高用量の基礎インスリン(≥42 単位）投与中の 2 型糖尿病患者 HOE901-U300 用注入器：Modified Solostar（ペン型注入器、3 単位の増量幅） 対照薬ランタス用注入器：Solostar			809 名	403 名
EFC11628 サブスタディ（第Ⅲ相）	主要投与期間（6 ヵ月）を完了し、サブスタディ期間（3 ヵ月）の適格基準を満たした HOE901-U300 投与患者	HOE901-U300 に割り付けられ、主要投与期間（6 ヵ月）の HOE901-U300 投与を完了した被験者を、24 時間ごと（投与時間固定）又は 24 ± 3 時間ごと（投与時間調節可能）の HOE901-U300 1 日 1 回投与に 1：1 で割り付けた。	低血糖症、AE（特に TEAE）及び重篤な TEAE の発現、注射部位反応、過敏反応、診察、及びバイタルサイン及び過量投与を含むその他の安全性に関する情報	109 名	109 名
EFC11629 サブスタディ（第Ⅲ相）				87 名	87 名

a EFC12449 試験、EFC12456 試験、EFC12512 試験及び EFC12347 試験では、HOE901-U300 に割り付けられた患者は、modified Tactipen を用いた。この注入器は、1.5 単位を最小単位として 3〜90 単位の範囲で用量設定が可能であった。modified Tactipen は再利用可能なペン型注入器であるが、ペン型注入器のカートリッジを被験者自身が交換しないこととし、実施医療機関で治験スタッフが交換した。これらの試験で使用したすべてのペン型注入器は、患者が表示窓で用量を読むことができるようにデザインされた。

AE = 有害事象、ECG = 心電図、AIA = 抗インスリン抗体、TEAE = treatment-emergent adverse event

1.1.5 評価方法

1.1.5.1 盲検化

HOE901-U300 の投与量（液量）は対照薬であるランタスの 1/3 量であり明確に識別可能であることから、すべての第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験は非盲検で行った。

1.1.5.2 安全性評価項目

安全性は、低血糖症（発現率及び発現件数）、有害事象（重症度、治験薬との因果関係）、死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象及びその他の重要な有害事象（注射部位反応、過敏反応、悪性腫瘍、主要心血管イベント、及び肝機能疾患）の発現率、主要な患者背景及びベースラインによるサブグループ別〔年齢別、性別、人種別、ベースライン時の体格指数（BMI）別、eGFR、肝疾患（進行中）の有無別〕の有害事象の発現率、並びに臨床検査値、バイタルサイン、体重及び心電図のベースラインからの変化に基づき評価した。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。

更に、抗インスリン抗体（以下 AIA）の有無（陽性又は陰性）、抗体価、及び交差反応性を収集した。すべての第Ⅲ相試験で、AIA はバリデートされた測定法により、集中測定機関で測定した。

その他の重要な有害事象の定義を表 3 に示す。これらの有害事象は、treatment-emergent adverse event（以下、TEAE）に基づき解析した。

表 3 - その他の重要な有害事象の定義

パラメータ	定義
注射部位反応	以下の MedDRA 検索を用いて特定した。 • 注射部位反応：SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」：HLGT「投与部位反応」下の HLT「投与部位反応 NEC」、「注射部位反応」、「注入部位反応」、「適用および滴下投与部位反応」
過敏反応	以下の MedDRA 検索を用いて特定した。 • 過敏反応：SMQ「血管浮腫」（狭域）、SMQ「重症皮膚副作用」（広域）、HLT「アナフィラキシー反応」、SMQ「過敏症」（広域）
腫瘍	MedDRA 検索として SMQ「悪性疾患」（狭域）を用いて特定した。
主要心血管イベント（MACE）	HOE901-U300 の臨床試験は、心血管イベントの発現リスクを評価又は主要心血管イベントを判定するための前向きデザインではないため、試験デザインを考慮すると、心血管イベントの発現数は低いことが予想された。心血管イベントは、治験責任医師により報告された有害事象又は重篤な有害事象に基づき特定した。以下の主要心血管イベントについて MedDRA 検索を用いて特定した。 • 心血管系関連死亡: 以下の MedDRA 探索を用いて特定し、死亡に至った事象とした。 SOC「心臓障害」のすべての PT SOC「血管障害」のすべての PT HLGT「心臓治療手技」の HLT「心臓機器による治療手技」、「心治療手技 NEC」及び「心臓弁膜治療手技」 HLT「死亡及び突然死」の関連 PT HLT「全身徴候および症状 NEC」の PT「仮死」 HLT「心血管系処置合併症」の関連 PT • 非致死性心筋梗塞：SMQ「心筋梗塞」（広域） • 非致死性脳卒中：SMQ「出血性脳血管障害」（狭域）及び SMQ「虚血性脳血管障害」（狭域） これらの定義を用いて特定した有害事象には、MACE でないイベントが含まれる可能性がある。
肝機能疾患	MedDRA 検索として SMQ「肝障害」に準じて特定した Hy's Law 症例（ALT が 3 × ULN 超及び総ビリルビンが 2 × ULN 超）を含む ALT が 3 × ULN 超及び ALT が 10 × ULN 超の肝機能疾患を評価した。

SMQ = MedDRA 標準検索式、SOC = 器官大分類、HLGT =高位グループ用語、HLT = 高位語、PT = 基本語、MACE = 主要心血管イベント、 ULN=基準値上限、ALT=アラニン・アミノトランスフェラーゼ

以下の有害事象についても評価した。

- 妊娠
- 治験薬の症候性過量投与
- 治験薬以外の治療薬の症候性過量投与
- 治験薬又は治験薬以外の治療薬の無症候性過量投与（偶発的又は企図的）

1.1.5.3 データ解析に関する事項

1.1.5.3.1 解析集団

安全性解析対象集団は、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。

1.1.5.3.2 観察期間

1.1.5.3.2.1 第Ⅰ相試験

観察期間は以下のように定義した。

- pre-treatment phase：被験者の同意取得から治験薬初回投与前までの期間
- on-treatment phase：各期における治験薬投与開始から 72 時間後までの期間。PDY12335 試験では、治験薬の初回投与から治験薬の最終投与の 2 日後までの期間
- post-treatment phase：各期における on-treatment phase 以降から次の治験薬投与まで又は最終観察日までの期間

1.1.5.3.2.2 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

安全性データの観察期間は以下の 3 つの期間に分けた。

- pre-treatment period：同意取得から治験薬の初回投与までの期間
- on-treatment period：第Ⅲ相試験の主要投与期間（6 ヵ月）は、治験薬の初回投与後の 6 ヵ月後の来院時又は治験薬の最終投与の 2 日後のいずれか早い方までの期間。第Ⅱ相 PDY12777 試験の投与期間（16 週間）は、治験薬の初回投与から治験薬の最終投与の 2 日後までの期間
- post-treatment period：治験薬の最終投与の 3 日後以降の期間

1.1.5.3.3 併合の方針

第Ⅰ相試験

第Ⅰ相試験の併合データは、低血糖の解析を含まない。反復投与試験（PKD13560 試験、TDR11626 試験及び PDY12335 試験）で報告された低血糖は、個々の試験結果として示した。第Ⅰ相試験の併合の要約を、1 型糖尿病については表 4に、全被験者／患者については表 5に示す。

表 4 - 第Ⅰ相試験（1 型糖尿病）の併合データの定義

投与方法ごとの併合		
併合	**目的**	**試験**
反復投与		
全患者	1 型糖尿病患者における HOE901-U300 及びランタス反復投与時の全般的な安全性評価（有害事象）	PKD13560、TDR11626、PDY12335
外国人患者[a]	外国人 1 型糖尿病患者における HOE901-U300 及びランタス反復投与時の全般的な安全性評価（有害事象）	PKD13560、TDR11626
日本人患者	日本人 1 型糖尿病患者における HOE901-U300 及びランタス反復投与時の全般的な安全性評価（有害事象）	PDY12335
単回投与		
全患者	第Ⅰ相試験における HOE901-U300 及びランタス単回投与時の全般的な安全性評価（有害事象）	PKD11627、PKD12270
外国人患者[a]	外国人 1 型糖尿病患者における HOE901-U300 及びランタス単回投与時の全般的な安全性評価（有害事象）	PKD11627
日本人患者	日本人 1 型糖尿病患者における HOE901-U300 及びランタス単回投与時の全般的な安全性評価（有害事象）	PKD12270

a 外国人患者：日本人を除く被験者／患者全員

表 5 - 第Ⅰ相試験（全被験者／患者）の併合データの定義

集団ごとの併合		
併合	**目的**	**試験**
全体	第Ⅰ相試験における HOE901-U300 及びランタスの全般的な安全性評価（有害事象）	PKD10086、PKD11627、PKD12270、PKD13560、TDR11626、PDY12335
1 型糖尿病患者	1 型糖尿病患者における HOE901-U300 及びランタスの全般的な安全性評価（有害事象）	PKD11627、PKD12270、PKD13560、TDR11626、PDY12335
健康被験者	健康被験者における HOE901-U300 及びランタスの全般的な安全性評価（有害事象）	PKD10086

HOE901-U300 群及びランタス群は、特に表記されていない限り投与量及び製剤を問わないこととした。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の安全性の併合解析について、併合データの定義を表 6に示す。

併合データは、投与方法（朝又は夜投与）を問わずHOE901-U300群及びランタス群で示した。PDY12777試験については16週間の投与期間全体を対象とし（第1回と第2回投与期間を区別しない）、EFC12456試験についてはHOE901-U300群全体及びランタス群全体で結果を提示した（朝投与群及び夜投与群を併合）。投与時間（朝又は夜）を考慮した解析は個別の総括報告書に記載した。

表 6 - 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の併合データの定義

併合	目的	試験／試験期間／対象集団
1型糖尿病対象試験併合（1型試験併合）	1型糖尿病患者におけるHOE901-U300とランタス[a]の全般的な安全性評価（有害事象、臨床検査、バイタルサイン）の比較	EFC12449試験〔国内第Ⅲ相、非盲検、基礎及び追加インスリンで治療中の日本人患者、ランタス又はHOE901-U300[b]、主要投与期間（6ヵ月）〕 EFC12456試験〔国際共同第Ⅲ相、非盲検、基礎及び追加インスリンで治療中の患者（日本人患者を含む）、ランタス又はHOE901-U300[c]、主要投与期間（6ヵ月）〕 PDY12777試験〔海外第Ⅱ相、非盲検、基礎及び追加インスリンで治療中の患者、ランタス又はHOE901-U300[d]、16週間（8週間×2）〕
1型糖尿病対象第Ⅲ相試験併合（1型第Ⅲ相試験併合）	1型糖尿病患者におけるHOE901-U300とランタス[a]の低血糖症評価の比較	EFC12449試験 EFC12456試験
日本人1型糖尿病患者併合（日本人1型併合）	日本人1型糖尿病患者におけるHOE901-U300とランタス[a]の全般的な安全性評価（有害事象、臨床検査、バイタルサイン）及び低血糖症評価の比較	EFC12449試験の患者全員 EFC12456試験の日本人患者（地域 = 日本）

併合	目的	試験／試験期間／対象集団
2 型糖尿病対象試験併合（2 型試験併合）	2 型糖尿病における HOE901-U300 とランタスの全般的な安全性評価（有害事象、臨床検査、バイタルサイン）の比較	EFC12512 試験〔国内第Ⅲ相、非盲検、基礎インスリン及び経口血糖降下薬で治療中の日本人患者、ランタス又は HOE901-U300[b]、主要投与期間（6 ヵ月）〕 EFC12347 試験〔国際共同第Ⅲ相、非盲検、インスリン以外の血糖降下薬でコントロール不十分なインスリン未治療の患者、ランタス又は HOE901-U300[b]、主要投与期間（6 ヵ月）〕 EFC11628 試験〔海外第Ⅲ相、非盲検、高用量基礎及び追加インスリンで治療中の患者、ランタス又は HOE901-U300[b]、主要投与期間（6 ヵ月）〕 EFC11629 試験〔海外第Ⅲ相、非盲検、高用量基礎インスリン及び経口血糖降下薬で治療中の患者、ランタス又は HOE901-U300[b]、主要投与期間（6 ヵ月）〕
2 型糖尿病対象 BOT 試験併合（2 型 BOT 試験併合）	基礎インスリン及びインスリン以外の血糖降下薬の投与（BOT：Basal supported oral therapy）を受けている 2 型糖尿病患者のサブグループにおける HOE901-U300 とランタスの低血糖症評価の比較	EFC12512 試験 EFC12347 試験 EFC11629 試験
日本人 2 型糖尿病患者併合（日本人 2 型併合）	日本人 2 型糖尿病患者における HOE901-U300 とランタスの全般的な安全性評価（有害事象、臨床検査、バイタルサイン）及び低血糖症評価の比較	EFC12512 試験の患者全員 EFC12347 試験の日本人患者（地域 = 日本）

a 投与方法（朝又は夜投与）を問わず HOE901-U300 群及びランタス群を提示

b 24 時間ごとに夜投与

c 24 時間ごとに朝又は夜投与（各化合物に対して朝投与群及び夜投与群）

d 24 時間ごとに朝又は夜投与（ランダム化による割付けに応じて、第 1 期投与期間中に朝又は夜投与、第 2 期投与期間中に逆の投与）

1.1.5.3.4 統計解析及びデータの提示

特に断りのない限り、安全性の結果は、投与方法（朝又は夜投与及び投与量）を問わず HOE901-U300 群及びランタス群について示した。記述的統計には入手可能な観察数、平均、標準偏差、平均の標準誤差（適宜）、中央値、範囲（連続データ）、及び数と割合（カテゴリーデータ）を含めた。

1.1.5.3.4.1 低血糖症

第Ⅰ相試験

第Ⅰ相反復投与試験では、投与中に低血糖症を 1 回以上発現した患者数、その割合、及び曝露人年当たりの低血糖の発現件数を試験別及び投与群別に示した。低血糖症は、2.1項で定義した低血糖症分類別に示した。夜間低血糖症についても、同様に行った。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、対象患者及び治療方法等により、低血糖発現頻度が異なることがあるため、個々の試験の結果を主として評価した。2 型糖尿病患者を対象と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使用した BOT 試験（EFC12512 試験、EFC12347 試験及び EFC11629 試験）の併合データ（以下、2 型 BOT 試験併合）、日本人 1 型及び 2 型糖尿病患者の併合、及び 1 型第Ⅲ相試験併合データについても投与群別に低血糖症の解析を行った（1.1.5.3.3項を参照）。

低血糖症の解析は、主要投与期間中（6 ヵ月）に低血糖症を 1 回以上発現した患者数、その割合、及び曝露人年当たりの低血糖の発現件数について行った。この解析において、HOE901-U300 群とランタス群で低血糖を少なくとも 1 回以上発現した患者の割合を、ランダム化時又はスクリーニング時の HbA1c カテゴリーを固定効果とするロジスティック回帰モデル及びそれを層とした Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて比較した。曝露人年当たりの低血糖の発現件数は、対数リンク関数及び曝露期間の対数をオフセット項として用い、過分散を調整したポアソン回帰モデルを用いた。

すべての低血糖症の結果は、2.1項で定義した低血糖症分類別に示した。

低血糖に関する解析結果は、必要に応じて個々の総括報告書を参照した（1 日の時間別要約、1 ヵ月ごとの発現率のグラフ等）。

また、主要な患者背景及びベースラインによるサブグループ別〔年齢別（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）、性別、人種別、BMI 別（25 kg/m^2 未満、25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上）、HbA1c 別（8%未満、8%以上）、糖尿病罹病期間別（10 年未満、10 年以上）〕に、低血糖症の発現率について解析を行った。更に、BOT 試験については、併用治療（ビグアナイド系薬剤、スルホニルウレア剤、α - GI 薬、チアゾリジン系薬剤、及び DPP-4 阻害薬）の有無別に、低血糖症の発現率について解析を行った。

1.1.5.3.4.2 有害事象

第Ⅰ相試験

TEAE の全体の要約において、すべての TEAE、重度の TEAE、重篤な TEAE、死に至った TEAE、及び投与中止に至った TEAE について、発現例数及び発現率を示した。

更に、注射部位反応、過敏反応、主要心血管イベント、妊娠、治験薬の過量投与、及び治験薬以外の治療薬の過量投与について要約した。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

特に断りのない限り、1.1.5.3.3項に定義したとおり、1 型糖尿病患者対象試験の併合データ（以下、1 型試験併合）及び日本人 1 型糖尿病患者併合（以下、日本人 1 型併合）、及び 2 型糖尿病患者対象試験の併合データ（以下、2 型試験併合）及び日本人 2 型糖尿病患者併合（以下、日本人 2 型併合）について有害事象を要約した。比較的よく見られた TEAE、すべての TEAE、死亡、重篤な TEAE、投与中止に至った TEAE、及びその他の重要な TEAE（注射部位反応、過敏反応、癌、主要心血管イベント、及び肝機能疾患）について、投与群別に MedDRA の階層〔器官別大分類（SOC）、高位語（HLT）、基本語（PT）〕に応じて、発現例数及び発現率を要約した。その他の重要な TEAE（過量投与、妊娠）は個別の総括報告書を参照した。

更に、主要な患者背景及びベースラインによるサブグループ別〔年齢別（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）、性別、人種別、BMI 別（25 kg/m^2 未満、25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上）、eGFR（60 mL/min/1.73m^2 未満、60 mL/min/1.73m^2 以上）、肝疾患（進行中）の有無別〕の集計も行った。

1.1.5.3.4.3 臨床検査パラメータ

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験において、1.1.5.3.3項に定義したとおり、1 型試験併合、日本人 1 型併合、2 型試験併合、及び日本人 2 型併合のデータについて臨床検査パラメータを要約した。

各来院又は評価時期（ベースライン、ベースライン後の規定の各来院、投与後の最終測定時）について、臨床検査集中測定機関の値及びベースラインからの変化量を投与群別に示した。検査値測定の時点が異なることから、1 型試験併合の来院別の記述統計量には PDY12777 試験を含めず、PDY12777 試験の結果は総括報告書を参照することとした。

主要投与期間中の任意の時点で、potentially clinically significant abnormality（PCSA）を 1 件以上発現した患者の割合を、ベースライン時のレベルを問わず、またベースライン時の状況分類（PCSA の基準による正常／異常、及び欠落）に応じて、投与群別に要約した。PCSA の基準が定められていない推定糸球体濾過量については、30 mL/min/1.73m²未満、30～60 mL/min/1.73m²未満、60～90 mL/min/1.73m²未満、90 mL/min/1.73m²以上の分類で示した。

PCSA の基準は個別の総括報告書に定義した。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験について、臨床検査パラメータの詳細を表 7に示す。

表 7 - 臨床検査パラメータ

	ベースライン後収集パラメータ
臨床検査項目	• 血液学的検査 - ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球及び血小板 - 白血球数及び分画数（好中球、リンパ球、単球、好塩基球、好酸球） • 血液生化学的検査 - 総コレステロール、高比重リポ蛋白コレステロール（HDL-C）、低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）及びトリグリセリドを含む脂質パラメータ（PDY12777 試験では血清脂質を収集しなかった） - ナトリウム及びカリウムを含む電解質（EFC11628 試験及び EFC11629 試験ではカルシウム及びクロールも収集した） - クレアチニン、クレアチニンクリアランス（Cockroft-Gault 式）及び eGFR（MDRD 式）を含む腎機能（EFC11628 試験及び EFC11629 試験では尿酸も収集した） - アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アルカリフォスファターゼ（ALP）及び総ビリルビンを含む肝機能

1.1.5.3.4.4 薬剤誘発性肝障害

第Ⅰ相試験について、Hy's Law 症例（FDA の定義にて、血清 ALT 又は AST が 3 × ULN 超及び総ビリルビンが 2 × ULN 超）について、1 件以上の発現が見られた被験者／患者の数及び割合を算出した。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、1.1.5.3.3項に示したとおり、ALT、AST、ALP 及び総ビリルビンによる肝機能検査により、潜在的な薬剤誘発性の肝毒性を評価した。各パラメータについて、主要投与期間に PCSA が認められたベースライン時の状況別の患者の割合を投与群別に示した。

必要に応じて、投与群別の Hy's Law 症例（ALT が 3 × ULN 超及び総ビリルビンが 2 × ULN 超）について個別の総括報告書を参照することとした。表 3 に定義した肝機能疾患の TEAE の発現率を投与群別に要約した。

1.1.5.3.4.5 バイタルサイン

1.1.5.3.3項に定義したとおり、1 型試験併合、日本人 1 型併合、2 型試験併合及び日本人 2 型併合について、バイタルサインの結果を要約した。

各来院又は評価時期（ベースライン、ベースライン後の規定の各来院、投与後の最終測定時点）について、結果及びベースラインからの変化の記述統計量を投与群別に示した。PDY12777 試験は、検査値測定の時点が異なることから、1 型試験併合の来院別の記述統計量には含めず、結果は総括報告書を参照することとした。

主要投与期間の任意の時点で PCSA を 1 件以上発現した患者の割合を、ベースライン時のレベルを問わず投与群別に要約した。

1.1.5.3.4.6 抗インスリン抗体（免疫原性）

第Ⅰ相試験では､1型糖尿病患者を対象とした第Ⅰ相試験（PKD11627試験､PKD12270試験､TDR11626試験、PKD13560 試験及び PDY12335 試験）で AIA の評価を実施し、単回投与試験 2 試験（PKD11627 試験及び PKD12270 試験）と反復投与試験 3 試験（TDR11626 試験、PKD13560 試験及び PDY12335 試験）について別々に記載した。

AIA の結果について以下の解析を実施した。

- AIA の判定が陽性である患者の来院別の数及び割合
- ヒトインスリンに対して交差反応を示した患者の来院別の数及び割合

1 型糖尿病併合、単回投与及び反復投与併合（1.1.5.3.3項に定義）の抗体価及び交差反応の情報を含め、ベースライン時から試験終了時（PDY12335 試験はベースライン時、投与後 4 週及び 8 週の来院時）の判定の変化に関するシフトテーブルを示した。

第Ⅲ相試験では、1 型試験（EFC12449 試験及び EFC12456 試験）及び 2 型試験（EFC12512 試験、EFC 11628 試験、EFC11629 試験）について各試験で評価した。EFC12347 試験は、データカットオフ日までに主要投与期間（6 ヵ月）の免疫原性データが得られなかった。第Ⅱ相試験の PDY12777 試験では AIA の評価を行わなかった。

AIA が陽性及び陰性の患者数及び割合、並びにベースラインからの転換率を投与群別及び主要投与期間の来院別に要約した。

各検体採取時点における AIA 抗体価及びベースラインからの変化率を、記述統計量を用いて投与群別及び主要投与期間の来院別に要約した。また、ヒトインスリンに対して交差反応を示した患者数及び割合についても、投与群別及び主要投与期間中の来院別に要約した。

AIA データが低血糖症の発現率に及ぼす影響を評価するため、以下の AIA サブグループに対しても同様のサブグループ解析を実施した。

- AIA の有無（陽性、陰性）：主要投与期間の任意の時点で陽性だった場合、当該患者を AIA 陽性と定義した。
- AIA 抗体価分類（低抗体価、高抗体価）：AIA 陽性患者について、主要投与期間に見られた最大の抗体価を用いて AIA 抗体価分類を定義した。分類は実測データに基づき、最高抗体価が 64 未満の場合は低抗体価、64 以上の場合は高抗体価と定義した。

AIA が、比較的よく見られた TEAE、注射部位反応及び過敏反応の発現率に及ぼす影響を評価するため、AIA サブグループについて投与群別の例数及び割合による要約を示した。

1.2　全般的な曝露状況

1.2.1　被験者及び患者の内訳

1.2.1.1　第Ⅰ相試験

第Ⅰ相試験 6 試験全体で、被験者 166 名（健康被験者 24 名及び 1 型糖尿病患者 142 名）が 1 回以上治験薬投与を受けた（表 49）。

第Ⅰ相試験 6 試験は、いずれもクロスオーバー試験であった。健康被験者 1 名（PKD10086 試験）及び 1 型糖尿病患者の 2 名（PKD11627 試験）は、自己都合による同意撤回により第Ⅰ期終了後に治験を中止した。TDR11626 試験の 1 名（患者番号 011626276001015）は第 1 期（ランタス投与）終了後に有害事象（心室性期外収縮）を発現したため治験薬投与を中止した（3.5.1項）。

1.2.1.2　第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験について、患者の内訳（ランダム化集団）を表 8 、表 9 に示す。

1.2.1.2.1　1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

日本人 1 型併合（EFC12449 試験及び EFC12456 試験の日本人）では、HOE901-U300 群に 146 名が、ランタス群に 143 名が割り付けられた。すべての患者が治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団に含まれた。患者のほとんどが主要投与期間（6 ヵ月）を完了した〔HOE901-U300 群 95.9%（140/146 名）、ランタス群 95.8%（137/143 名）〕。

主要投与期間に投与を中止した患者の割合は両投与群で同程度であった〔それぞれ 4.1%（6/146 名）及び 4.2%（6/143 名）〕。主な中止理由は、「その他の理由」であり、安全性と関連がない個人的理由であった〔それぞれ 2.7%（4/146 名）及び 2.1%（3/143 名）〕。

HOE901-U300 群の 1 名（0.7%）で TEAE が原因で投与が中止されたが、ランタス群では報告されなかった。

1 型試験併合（EFC12449 試験、EFC12456 試験の 6 ヵ月間の主要投与期間及び PDY12777 試験の 16 週間の投与期間）では、HOE901-U300 群に 426 名が、ランタス群に 425 名が割り付けられ、すべての患者が治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団に含まれた。ランダム化された患者のほとんどが主要投与期間を終了した〔HOE901-U300 群 88.5%（377/426 名）、ランタス群 89.2%（379/425 名）〕。

主要投与期間に投与を中止した患者の割合は両投与群で同程度であった〔それぞれ 11.5%（49/426 名）及び 10.8%（46/425 名）〕。主な中止理由は、「その他の理由」であり、安全性と関連がない個人的理由、家族、仕事上の都合等であった〔それぞれ 6.8%（29/426 名）及び 8.2%（35/425 名）〕。TEAE が原因で投与を中止した患者の割合は両投与群で同程度であった〔それぞれ 1.2%（5/426 名）及び 0.9%（4/425 名）〕。

表 8 - 患者の内訳 - ランダム化集団（1 型　第Ⅱ/Ⅲ相試験）

	T1DM study pool		T1DM Japanese patient pool	
	HOE901-U300	Lantus	HOE901-U300	Lantus
Randomized	426	425	146	143
Randomized and treated (Safety population)	426 (100%)	425 (100%)	146 (100%)	143 (100%)
Completed main treatment period	377 (88.5%)	379 (89.2%)	140 (95.9%)	137 (95.8%)
Permanently discontinued the main treatment period	49 (11.5%)	46 (10.8%)	6 (4.1%)	6 (4.2%)
Subject's request for treatment discontinuation	39 (9.2%)	37 (8.7%)	4 (2.7%)	5 (3.5%)
Reason for main treatment period discontinuation				
Adverse event	5 (1.2%)	4 (0.9%)	1 (0.7%)	0
Lack of efficacy	5 (1.2%)	3 (0.7%)	1 (0.7%)	3 (2.1%)
Poor compliance to protocol	9 (2.1%)	4 (0.9%)	0	0
Other reasons	29 (6.8%)	35 (8.2%)	4 (2.7%)	3 (2.1%)
Missing	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
NOTE: Percentages are calculated using the number of patients randomized as denominator. Patients are considered in the treatment group to which they were randomized.
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/dis_dispo_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_r_t1_i.rtf (16APR2014 - 4:39)

1 型試験併合及び日本人 1 型併合における主要投与期間の理由を問わない投与中止までの期間、及び TEAE による投与中止までの期間のカプラン・マイヤープロットを、それぞれ 付録 2.7.4.8.1.3 、付録 2.7.4.8.1.4、付録2.7.4.8.1.7、及び付録2.7.4.8.1.8に示した。主要投与期間全体の TEAE による投与中止は両投与群で少なく、臨床的に問題とはならなかった。主要投与期間における理由を問わない投与中止までの期間又は TEAE による投与中止までの期間に、投与群間で顕著な差は認められなかった。

1.2.1.2.2 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験

日本人 2 型併合（EFC12512 試験及び EFC12347 試験の日本人）では、HOE901-U300 群に 146 名が、ランタス群に 145 名が割り付けられ、このうち HOE901-U300 群の 99.3%（145/146 名）及びランタス群の 100%（145/145 名）が治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団に含まれた。患者のほとんどが主要投与期間（6 ヵ月）を完了した〔HOE901-U300 群 95.9%（140/146 名）、ランタス群 97.9%（142/145 名）〕。

主要投与期間に投与を中止した患者の割合は両投与群で少なく、同程度であった〔それぞれ 2.1%（3/146 名）及び 1.4%（2/145 名）〕。主な中止理由は、「有害事象」であり、両投与群で同程度であった〔それぞれ 2.1%（3/146 名）及び 0.7%（1/145 名）〕。

主要投与期間に救済治療を開始した患者数は少なく、HOE901-U300 群 2 名及びランタス群 1 名であった。

救済治療は、EFC12512 試験、EFC12347 試験及び EFC11629 試験で、用量漸増期間後（すなわち、投与後 12 週時以降）に血糖目標値に到達しない患者に限って検討された。救済治療（追加インスリン又は新たなインスリン以外の血糖降下薬）は、血糖値の確認後、HOE901-U300 及びランタスに追加投与することにより行われた。救済治療を開始した患者は主要投与期間を完了していないとみなされたが、これらの患者は安全性の追跡調査を継続され、安全性解析対象集団に含まれた。

2 型試験併合（EFC12512 試験、EFC12347 試験、EFC11628 試験及び EFC11629 試験）では、HOE901-U300 群に 1368 名が、ランタス群に 1369 名が割り付けられた。これらの患者のうち、HOE901- U300 群の 99.6%（1362/1368 名）及びランタス群の 99.8%（1366/1369 名）が治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団に含まれた。ほとんどの患者が主要投与期間を完了した〔HOE901-U300 群 87.6%（1199/1368 名）、ランタス群 86.8%（1188/1369 名）〕。

主要投与期間に投与を中止した患者の割合は両投与群で同程度であった〔それぞれ 9.6%（131/1368 名）及び 10.7%（146/1369 名）〕。主な中止理由は、「その他の理由」であり、安全性と関連がない個人的理由、家族、仕事上の都合等であった〔それぞれ 6.7%（91/1368 名）及び 7.7%（105/1369 名）〕。TEAE が原因で投与を中止した患者の割合は、HOE901-U300 群 1.8%（24/1368 名）及びランタス群 1.3%（18/1369 名）であった。

主要投与期間に救済治療を開始した患者数は、各投与群で同程度であった〔それぞれ 2.3%（32/1368 名）及び 2.6%（35/1369 名）〕。

表 9 - 患者の内訳 - ランダム化集団（2 型　第Ⅲ相試験）

	T2DM study pool		T2DM Japanese patient pool	
	HOE901-U300	Lantus	HOE901-U300	Lantus
Randomized	1368	1369	146	145
Randomized and treated (Safety population)	1362 (99.6%)	1366 (99.8%)	145 (99.3%)	145 (100%)
Completed main treatment period [a]	1199 (87.6%)	1188 (86.8%)	140 (95.9%)	142 (97.9%)
Permanently discontinued the main treatment period	131 (9.6%)	146 (10.7%)	3 (2.1%)	2 (1.4%)
Rescue intake during the main 6-month period [b]	32 (2.3%)	35 (2.6%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Subject's request for treatment discontinuation	85 (6.2%)	98 (7.2%)	0	0
Reason for main treatment period discontinuation				
Adverse event	24 (1.8%)	18 (1.3%)	3 (2.1%)	1 (0.7%)
Lack of efficacy	4 (0.3%)	6 (0.4%)	0	1 (0.7%)
Poor compliance to protocol	12 (0.9%)	17 (1.2%)	0	0
Other reasons	91 (6.7%)	105 (7.7%)	0	0
Missing	0	0	0	0

Study included: T2DM study pool = EFC12512, EFC12347, EFC11628 and EFC11629; T2DM Japanese patient pool = EFC12512 and Japanese subpopulation of EFC12347
[a] For EFC12512, EFC12347 and EFC11629, patients who completed the main 6-month treatment period without rescue therapy.
[b] Only applicable for EFC12512, EFC12347 and EFC11629.
NOTE: Percentages are calculated using the number of patients randomized as denominator. Patients are considered in the treatment group to which they were randomized.
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/dis_dispo_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_r_t2_i.rtf (16APR2014 - 4:39)

2 型試験併合及び日本人 2 型併合における主要投与期間の理由を問わない投与中止までの期間、及び TEAE による投与中止までの期間のカプラン・マイヤープロットを、それぞれ付録2.7.4.8.1.5、付録2.7.4.8.1.6、付録2.7.4.8.1.9、及び付録2.7.4.8.1.10に示した。主要投与期間全体の TEAE による投与中止の割合は両投与群で小さく、臨床的に問題とはならなかった。主要投与期間における理由を問わない投与中止までの期間又は TEAE による投与中止までの期間に、両投与群で顕著な差は認められなかった。

1.2.2 曝露状況

1.2.2.1 第Ⅰ相試験

治験薬に対する曝露状況の要約を表 54に示す。

第Ⅰ相試験全体で 1 回でも治験薬を投与された被験者は 166 名（1 型糖尿病患者 142 名を含む）であり、HOE901-U300 を投与された被験者は 163 名（1 型糖尿病患者 140 名）、ランタスを投与された被験者は 115 名であった（1 型糖尿病患者 91 名）（表 49）。

1.2.2.2 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験について、主要投与期間（第Ⅱ相試験 16 週及び第Ⅲ相試験 6 ヵ月）の曝露状況を表 10 及び表 11 に示す。

1 型及び 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の曝露期間は、HOE901-U300 の安全性及び有効性の評価に適切な期間であったと考えられた。

1.2.2.2.1 1 型糖尿病を対象にした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

日本人 1 型併合で、主要投与期間の累積曝露期間は両投与群で同程度であった（HOE901-U300 群が 71.3 人年及びランタス群が 69.1 人年）。曝露期間の中央値は、いずれの投与群も 183.0 日であり、多くの患者が、26 週を超えて治験薬に曝露された〔HOE901-U300 群 72.6%（106/146 名）及びランタス群 72.7%（104/143 名）〕。

1 型試験併合で、主要投与期間の累積曝露期間は両投与群で同様であった（HOE901-U300 群が 192.5 人年及びランタス群が 193.9 人年）。曝露期間の中央値は、いずれの投与群も 183.0 日であり、半数以上の患者が、26 週を超える投与期間曝露された〔HOE901-U300 群 58.7%（250/426 名）及びランタス群 64.2%（272/425 名）〕。

表 10 - 曝露状況 - 安全性解析対象集団（1 型　第Ⅱ/Ⅲ相試験）

	T1DM study pool		T1DM Japanese patient pool	
	HOE901-U300 (N=426)	**Lantus (N=425)**	**HOE901-U300 (N=146)**	**Lantus (N=143)**
Cumulative exposure to main 6-month treatment (patient years)	192.5	193.9	71.3	69.1
Duration of main 6-month study treatment (days)				
Number	426	424	146	143
Mean (SD)	165.0 (43.4)	167.1 (42.3)	178.3 (23.5)	176.4 (32.1)
Median	183.0	183.0	183.0	183.0
Min : Max	1 : 218	1 : 260	14 : 190	6 : 190
Duration of main 6-month study treatment by category [n(%)]				
up to 2 weeks	7 (1.6%)	10 (2.4%)	1 (0.7%)	3 (2.1%)
>2 to 4 weeks	9 (2.1%)	5 (1.2%)	0	1 (0.7%)
>4 to 8 weeks	7 (1.6%)	8 (1.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
>8 to 12 weeks	10 (2.3%)	6 (1.4%)	3 (2.1%)	1 (0.7%)
>12 to 17 weeks	39 (9.2%)	34 (8.0%)	0	0
>17 to 26 weeks	104 (24.4%)	89 (21.0%)	35 (24.0%)	33 (23.1%)
>26 weeks	250 (58.7%)	272 (64.2%)	106 (72.6%)	104 (72.7%)
Cumulative duration of main 6-month study treatment by category [n(%)]				
≥1 days	426 (100%)	424 (100%)	146 (100%)	143 (100%)
>2 weeks	419 (98.4%)	414 (97.6%)	145 (99.3%)	140 (97.9%)
>4 weeks	410 (96.2%)	409 (96.5%)	145 (99.3%)	139 (97.2%)
>8 weeks	403 (94.6%)	401 (94.6%)	144 (98.6%)	138 (96.5%)
>12 weeks	393 (92.3%)	395 (93.2%)	141 (96.6%)	137 (95.8%)
>17 weeks	354 (83.1%)	361 (85.1%)	141 (96.6%)	137 (95.8%)
>26 weeks	250 (58.7%)	272 (64.2%)	106 (72.6%)	104 (72.7%)

Study included: T1DM study pool = EFC12449, EFC12456 and PDY12777; T1DM Japanese patient pool = EFC12449 and Japanese subpopulation of EFC12456
NOTE: Patients are considered in the treatment group they actually received.
Patients with missing treatment duration were not included in the analysis.
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)

1.2.2.2.2 2型糖尿病における第Ⅲ相試験

日本人2型併合で、主要投与期間の累積曝露期間は、HOE901-U300群が71.5人年及びランタス群が72.1人年であった。曝露期間の中央値は、いずれの投与群も183.0日であり、多くの患者が、26週を超えて治験薬に曝露された〔HOE901-U300群71.7%（104/145名）及びランタス群73.8%（107/145名）〕。

2型試験併合では、主要投与期間の累積曝露期間は、HOE901-U300群が645.5人年及びランタス群が643.6人年であった。曝露期間の中央値は、いずれの投与群も183.0日であり、多くの患者が、26週を超えて治験薬に曝露された〔HOE901-U300群64.4%（876/1362名）及びランタス群65.7%（893/1366名）〕。

表 11 - 曝露状況 - 安全性解析対象集団（2 型　第Ⅲ相試験）

	T2DM study pool		T2DM Japanese patient pool	
	HOE901-U300 (N=1362)	**Lantus (N=1366)**	**HOE901-U300 (N=145)**	**Lantus (N=145)**
Cumulative exposure to main 6-month treatment (patient years)	645.5	643.6	71.5	72.1
Duration of main 6-month study treatment (days)				
Number	1360	1360	145	145
Mean (SD)	173.3 (35.4)	172.8 (36.2)	180.2 (17.7)	181.6 (11.5)
Median	183.0	183.0	183.0	183.0
Min : Max	1 : 209	1 : 228	29 : 188	49 : 191
Duration of main 6-month study treatment by category [n(%)]				
up to 2 weeks	19 (1.4%)	21 (1.5%)	0	0
>2 to 4 weeks	12 (0.9%)	17 (1.3%)	0	0
>4 to 8 weeks	27 (2.0%)	22 (1.6%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
>8 to 12 weeks	20 (1.5%)	19 (1.4%)	0	0
>12 to 17 weeks	15 (1.1%)	17 (1.3%)	1 (0.7%)	0
>17 to 26 weeks	391 (28.8%)	371 (27.3%)	38 (26.2%)	37 (25.5%)
>26 weeks	876 (64.4%)	893 (65.7%)	104 (71.7%)	107 (73.8%)
Cumulative duration of main 6-month study treatment by category [n(%)]				
≥1 days	1360 (100%)	1360 (100%)	145 (100%)	145 (100%)
>2 weeks	1341 (98.6%)	1339 (98.5%)	145 (100%)	145 (100%)
>4 weeks	1329 (97.7%)	1322 (97.2%)	145 (100%)	145 (100%)
>8 weeks	1302 (95.7%)	1300 (95.6%)	143 (98.6%)	144 (99.3%)
>12 weeks	1282 (94.3%)	1281 (94.2%)	143 (98.6%)	144 (99.3%)
>17 weeks	1267 (93.2%)	1264 (92.9%)	142 (97.9%)	144 (99.3%)
>26 weeks	876 (64.4%)	893 (65.7%)	104 (71.7%)	107 (73.8%)

Study included: T2DM study pool = EFC12512, EFC12347, EFC11628 and EFC11629; T2DM Japanese patient pool = EFC12512 and Japanese subpopulation of EFC12347
NOTE: Patients are considered in the treatment group they actually received.
Patients with missing treatment duration were not included in the analysis.
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)

1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1　人口統計学

1.3.1.1　第Ⅰ相試験

第Ⅰ相試験全6試験の安全性解析対象集団における人口統計学的特性及びベースライン特性を表 51に示す。また、1型糖尿病患者を対象とした第Ⅰ相試験について、人口統計学的特性及びベースライン特性を、単回投与試験及び反復投与試験別にそれぞれ表 52及び表 53に示す。

平均年齢は、全体では 42.0 歳、健康被験者では 36.1 歳、1型糖尿病患者では 42.9 歳であり、ほとんどが 65 歳未満の被験者であった。

性別は男性被験者の割合が高く、全体では 75.9%（126/166 名）、健康被験者では 70.8%（17/24 名）、及び 1 型糖尿病患者では 76.8%（109/142 名）であった。人種は白人被験者の割合が高く、全体では 76.5%、健康被験者では 95.8%、及び 1 型糖尿病患者では 73.2%であった。BMI は 30 kg/m^2 未満の被験者の割合が多く、全体では 98.2%、健康被験者では 100%、及び 1 型糖尿病患者では 97.9%であった。

PKD12270 試験及び PDY12335 試験の 2 試験は、日本人 1 型糖尿病患者を対象に実施した。BMI は外国人被験者の方が日本人被験者よりも大きかった。

1.3.1.2　第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の 1 型試験併合及び日本人 1 型併合、第Ⅲ相試験の 2 型試験併合及び日本人 2 型併合における、人口統計学的特性及びベースラインの特性は、年齢、性別、人種、ベースラインの BMI、ベースラインの推定糸球体濾過量、HbA1c、及び地域について投与群間で不均衡は見られなかった。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験について、人口統計学的特性及びベースラインの患者の特性を表 12 及び表 13 に示す。

1.3.1.2.1　1 型糖尿病を対象にした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

日本人 1 型併合で、患者の平均年齢は HOE901-U300 群が 44.7 歳及びランタス群が 46.8 歳であり、性別は女性がやや多かった（HOE901-U300 群 53.4%及びランタス群 52.4%）。ベースライン時の平均体重は、HOE901-U300 群が 63.5 kg 及びランタス群が 61.4 kg であった。

1 型試験併合は、患者の平均年齢は HOE901-U300 群が 45.6 歳及びランタス群が 47.3 歳であった。人種は、白人（HOE901-U300 群 61.5%及びランタス群 62.1%）及びアジア人（HOE901-U300 群 34.3%及びランタス群 33.9%）が多く、性別は男性がやや多かった（HOE901-U300 群 52.1%及びランタス群 55.3%）。ベースライン時の平均体重は、HOE901-U300 群が 76.8 kg 及びランタス群が 75.9 kg であった。EFC12456試験の日本人の割合は、HOE901 U300群が8.8%（24/274名）及びランタス群が8.0%（22/275名）であった。

表 12 - 人口統計学的特性及びベースライン特性 - 安全性解析対象集団（1 型　第Ⅱ/Ⅲ相試験）

	T1DM study pool		T1DM Japanese patient pool	
	HOE901-U300 (N=426)	**Lantus (N=425)**	**HOE901-U300 (N=146)**	**Lantus (N=143)**
Age (years)				
Number	426	425	146	143
Mean (SD)	45.6 (14.0)	47.3 (14.0)	44.7 (13.7)	46.8 (15.0)
Median	45.0	48.0	42.0	45.0
Min : Max	19 : 80	18 : 86	19 : 75	20 : 83
Age Group (years) [n (%)]				
Number	426	425	146	143
<65	387 (90.8%)	384 (90.4%)	135 (92.5%)	127 (88.8%)
[65-75[	31 (7.3%)	32 (7.5%)	9 (6.2%)	12 (8.4%)
≥75	8 (1.9%)	9 (2.1%)	2 (1.4%)	4 (2.8%)
Gender [n (%)]				
Number	426	425	146	143
Male	222 (52.1%)	235 (55.3%)	68 (46.6%)	68 (47.6%)
Female	204 (47.9%)	190 (44.7%)	78 (53.4%)	75 (52.4%)
Race [n (%)]				
Number	426	425	146	143
Caucasian/White	262 (61.5%)	264 (62.1%)	0	0
Black	14 (3.3%)	12 (2.8%)	0	0
Asian/Oriental	146 (34.3%)	144 (33.9%)	146 (100%)	143 (100%)
Other	4 (0.9%)	5 (1.2%)	0	0
Baseline weight (kg)				
Number	426	425	146	143
Mean (SD)	76.8 (19.8)	75.9 (18.2)	63.5 (11.4)	61.4 (11.6)
Median	74.5	73.8	61.9	60.0
Min : Max	38 : 147	42 : 134	38 : 107	42 : 102
Baseline BMI (kg/m^2)				
Number	426	425	146	143
Mean (SD)	26.5 (5.3)	26.3 (4.8)	23.7 (3.8)	23.3 (3.2)
Median	25.6	25.5	22.9	23.0
Min : Max	17 : 51	17 : 48	17 : 42	17 : 37

	T1DM study pool		T1DM Japanese patient pool	
	HOE901-U300 (N=426)	**Lantus (N=425)**	**HOE901-U300 (N=146)**	**Lantus (N=143)**
Baseline BMI categories (kg/m^2) [n(%)]				
Number	426	425	146	143
<25	189 (44.4%)	198 (46.6%)	108 (74.0%)	107 (74.8%)
[25-30[	141 (33.1%)	142 (33.4%)	29 (19.9%)	32 (22.4%)
≥30	96 (22.5%)	85 (20.0%)	9 (6.2%)	4 (2.8%)
Baseline eGRF (mL/min/1.73m^2)				
Number	426	425	146	143
Mean (SD)	85.51 (20.06)	84.97 (19.25)	92.06 (18.63)	91.56 (17.41)
Median	84.76	84.78	90.48	93.36
Min : Max	25.3 : 150.8	25.1 : 145.9	28.9 : 142.2	47.8 : 141.8
Baseline eGFR categories (mL/min/1.73m^2) [n(%)]				
Number	426	425	146	143
≥90	172 (40.4%)	157 (36.9%)	76 (52.1%)	78 (54.5%)
[60-90[	213 (50.0%)	230 (54.1%)	64 (43.8%)	62 (43.4%)
[30-60[	37 (8.7%)	36 (8.5%)	5 (3.4%)	3 (2.1%)
<30	4 (0.9%)	2 (0.5%)	1 (0.7%)	0
Randomization strata of screening HbA1c[a] (%) [n(%)]				
Number	426	425	146	143
<8	181 (42.5%)	180 (42.4%)	58 (39.7%)	56 (39.2%)
≥8	245 (57.5%)	245 (57.6%)	88 (60.3%)	87 (60.8%)
Randomization strata of geographical region[b] (%) [n(%)]				
Number	274	275	24	22
Japan	24 (8.8%)	22 (8.0%)	24 (100%)	22 (100%)
Non-Japan	250 (91.2%)	253 (92.0%)	0	0

Study included: T1DM study pool = EFC12449, EFC12456 and PDY12777; T1DM Japanese patient pool = EFC12449 and Japanese subpopulation of EFC12456
BMI = Body Mass Index, eGFR = Estimated glomerular filtration rate (derived from MDRD formula)
[a] For PDY12777, category of screening HbA1c is presented (randomization was not stratified).
[b] Applicable only to EFC12456
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/dem_demo_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_s_t_t1_i.rtf (16APR2014 - 4:53)

1.3.1.2.2 2型糖尿病を対象にした第Ⅲ相試験

日本人2型併合で、患者の平均年齢はHOE901-U300群が61.0歳及びランタス群が60.7歳であり、性別は男性がやや多かった（HOE901-U300群62.1%及びランタス群60.0%）。ベースライン時の平均体重は、HOE901-U300群が67.4 kg及びランタス群が66.4 kgであった。

2型試験併合で、患者の平均年齢はHOE901-U300群が59.0歳及びランタス群が58.7歳であった。人種は、白人（HOE901-U300群80.2%及びランタス群79.9%）及びアジア人（HOE901-U300群12.3%及びランタス群12.4%）が多く、性別は男性がやや多かった（HOE901-U300群53.6%及びランタス群52.5%）。ベースライン時の平均体重は、HOE901-U300群が97.0 kg及びランタス群が96.9 kgであった。EFC12347試験の日本人はHOE901-U300群が5.7%（25/435名）及びランタス群が5.7%（25/438名）であった。

表 13 - 人口統計学的特性及びベースライン特性 - 安全性解析対象集団（2 型　第Ⅲ相試験）

	T2DM study pool		T2DM Japanese patient pool	
	HOE901-U300 (N=1362)	**Lantus (N=1366)**	**HOE901-U300 (N=145)**	**Lantus (N=145)**
Age (years)				
Number	1362	1366	145	145
Mean (SD)	59.0 (9.4)	58.7 (9.8)	61.0 (10.5)	60.7 (11.3)
Median	60.0	59.0	62.0	62.0
Min : Max	24 : 87	27 : 86	26 : 81	27 : 81
Age Group (years) [n (%)]				
Number	1362	1366	145	145
<65	986 (72.4%)	981 (71.8%)	90 (62.1%)	82 (56.6%)
[65-75[	329 (24.2%)	327 (23.9%)	44 (30.3%)	53 (36.6%)
≥75	47 (3.5%)	58 (4.2%)	11 (7.6%)	10 (6.9%)
Gender [n (%)]				
Number	1362	1366	145	145
Male	730 (53.6%)	717 (52.5%)	90 (62.1%)	87 (60.0%)
Female	632 (46.4%)	649 (47.5%)	55 (37.9%)	58 (40.0%)
Race [n (%)]				
Number	1362	1366	145	145
Caucasian/White	1092 (80.2%)	1092 (79.9%)	0	0
Black	90 (6.6%)	94 (6.9%)	0	0
Asian/Oriental	167 (12.3%)	169 (12.4%)	145 (100%)	145 (100%)
Other	13 (1.0%)	11 (0.8%)	0	0
Baseline weight (kg)				
Number	1362	1366	145	145
Mean (SD)	97.0 (24.0)	96.9 (23.1)	67.4 (13.9)	66.4 (12.8)
Median	94.8	96.0	65.2	64.2
Min : Max	39 : 209	42 : 190	39 : 110	42 : 112
Baseline BMI (kg/m^2)				
Number	1362	1366	145	145
Mean (SD)	33.9 (7.2)	34.0 (6.8)	25.7 (4.1)	25.0 (3.7)
Median	32.9	33.4	25.6	24.9
Min : Max	15 : 63	18 : 62	15 : 37	18 : 35

	T2DM study pool		T2DM Japanese patient pool	
	HOE901-U300 (N=1362)	**Lantus (N=1366)**	**HOE901-U300 (N=145)**	**Lantus (N=145)**
Baseline BMI categories (kg/m^2) [n(%)]				
Number	1362	1366	145	145
<25	113 (8.3%)	113 (8.3%)	61 (42.1%)	78 (53.8%)
[25-30[	316 (23.2%)	291 (21.3%)	62 (42.8%)	55 (37.9%)
≥30	933 (68.5%)	962 (70.4%)	22 (15.2%)	12 (8.3%)
Baseline eGRF (mL/min/1.73m^2)				
Number	1362	1366	145	145
Mean (SD)	79.14 (20.37)	79.24 (20.64)	81.43 (18.48)	84.10 (17.72)
Median	79.02	78.73	83.28	84.59
Min : Max	15.5 : 155.3	15.0 : 172.2	15.5 : 125.3	49.9 : 149.6
Baseline eGFR categories (mL/min/1.73m^2) [n(%)]				
Number	1362	1366	145	145
≥90	366 (26.9%)	387 (28.3%)	43 (29.7%)	47 (32.4%)
[60-90[	772 (56.7%)	762 (55.8%)	84 (57.9%)	90 (62.1%)
[30-60[	215 (15.8%)	204 (14.9%)	16 (11.0%)	8 (5.5%)
<30	9 (0.7%)	13 (1.0%)	2 (1.4%)	0
Randomization strata of screening HbA1c (%) [n(%)]				
Number	1362	1366	145	145
<8	489 (35.9%)	492 (36.0%)	73 (50.3%)	72 (49.7%)
≥8	873 (64.1%)	874 (64.0%)	72 (49.7%)	73 (50.3%)
Randomization strata of use of sulfonylurea or glinides[a] [n(%)]				
Number	120	120	120	120
Yes	71 (59.2%)	73 (60.8%)	71 (59.2%)	73 (60.8%)
No	49 (40.8%)	47 (39.2%)	49 (40.8%)	47 (39.2%)

	T2DM study pool		T2DM Japanese patient pool	
	HOE901-U300 (N=1362)	Lantus (N=1366)	HOE901-U300 (N=145)	Lantus (N=145)
Randomization strata of geographical region[b] (%) [n(%)]				
Number	435	438	25	25
Japan	25 (5.7%)	25 (5.7%)	25 (100%)	25 (100%)
Non-Japan	410 (94.3%)	413 (94.3%)	0	0

Study included: T2DM study pool = EFC12512, EFC12347, EFC11628 and EFC11629; T2DM Japanese patient pool = EFC12512 and Japanese subpopulation of EFC12347
BMI = Body Mass Index, eGFR = Estimated glomerular filtration rate (derived from MDRD formula)
[a] Applicable only to EFC12512 [b] Applicable only to EFC12347
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/dem_demo_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_s_t_t2_i.rtf (16APR2014 - 4:54)

1.3.2 既往歴及びベースラインの疾患特性

1.3.2.1 ベースラインの糖尿病歴

1.3.2.1.1 第Ⅰ相試験

第Ⅰ相単回及び反復投与試験に登録されたすべての被験者又は患者は、治験計画書に示した基準に従い組み入れ時点で1年を超える1型糖尿病を有していた。

1.3.2.1.2 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験について、ベースラインの糖尿病の疾患特性及び合併症（細小血管合併症及び神経合併症）を付録2.7.4.8.1.13～付録2.7.4.8.1.16に示す。

1.3.2.1.2.1 1型糖尿病を対象にした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

日本人1型併合で、ベースライン時の糖尿病の平均罹患期間は、HOE901-U300群が12.8年及びランタス群が13.5年で、両投与群で同程度であった。ベースライン時の糖尿病の平均罹患期間は、半数以上の患者で10年以上であり〔それぞれ54.1%（79/146名）及び62.2%（89/143名）〕、ほとんどの患者が過去にランタスの使用経験があった（90.4%及び88.8%）。ベースライン時に1つ以上の糖尿病合併症が認められた患者はそれぞれ37.7%（55/146名）及び40.6%（58/143名）であり、主な合併症は、糖尿病性感覚又は運動神経障害〔25.3%（37/146名）及び21.0%（30/143名）〕、及び糖尿病網膜症〔17.8%（26/146名）及び26.6%（38/143名）〕であった。

1型試験併合で、ベースライン時の糖尿病の平均罹患期間は、HOE901-U300群が18.4年及びランタス群が19.2年で、両投与群で同程度であった。ベースライン時の糖尿病の平均罹患期間は、多くの患者で10年以上であり〔それぞれ71.6%（305/426名）及び74.2%（313/422名）〕、ほとんどの患者が過去にランタスの使用経験があった（87.4%及び82.3%）。ベースライン時に1つ以上の糖尿病合併症

が認められた患者は HOE901-U300 群で 45.1%（192/426 名）及びランタス群で 47.8%（203/425 名）であり、主な合併症は、糖尿病網膜症であった〔30.3%（129/426 名）及び 36.5%（155/425 名）〕。

1.3.2.1.2.2 2 型糖尿病を対象にした第Ⅲ相試験

日本人 2 型併合で、ベースライン時の糖尿病の平均罹患期間は、HOE901-U300 群が 13.34 年及びランタス群が 13.54 年で、両投与群で同程度であった。ベースライン時の糖尿病の平均罹患期間は、半数以上の患者で 10 年以上であり〔それぞれ 57.9%（84/145 名）及び 63.4%（92/145 名）〕、ほとんどの患者が過去にランタスの使用経験があった（98.3%及び 91.7%）。ベースライン時に 1 つ以上の糖尿病合併症が認められた患者は、HOE901-U300 群で 59.3%（86/145 名）及びランタス群で 66.9%（97/145 名）であり、主な合併症は、糖尿病網膜症〔37.9%（55/145 名）及び 40.7%（59/145 名）〕であった。

2 型試験併合で、ベースライン時の糖尿病の平均罹患期間は、HOE901-U300 群が 12.84 年及びランタス群が 12.76 年で、両投与群で同程度であった。ベースライン時の糖尿病の平均罹患期間は、半数以上の患者で 10 年以上であり〔それぞれ 61.3%（832/1357 名）及び 60.1%（819/1363 名）〕、インスリン未治療患者を組み入れた EFC12347 試験を除くほとんどの患者で過去にランタスの使用経験があった（85.6%及び 87.7%）。ベースライン時に 1 つ以上の糖尿病合併症が認められた患者は、HOE901-U300 群で 55.1%（750/1362 名）及びランタス群で 51.6%（705/1366 名）であり、主な合併症は、糖尿病性感覚又は運動神経障害であった〔34.5%（470/1362 名）及び 32.1%（439/1366 名）〕。

1.3.2.2 ベースライン時の既往歴及び合併症

1.3.2.2.1 第Ⅰ相試験

1 型糖尿病患者を対象とした第 I 相試験において、ベースライン時に重要な合併症を有していた患者はいなかった。

1.3.2.2.2 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験について、病歴又は手術歴を付録2.7.4.8.1.17及び付録2.7.4.8.1.18に示す（いずれかの投与群において 10%以上の HLT）。また、ベースライン時の合併症（肝疾患、及び心血管リスク因子又は心血管障害）を付録2.7.4.8.1.19及び付録2.7.4.8.1.20に、心血管障害歴を付録2.7.4.8.1.21及び付録2.7.4.8.1.22に示す。

1.3.2.2.2.1 1 型糖尿病を対象にした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

日本人 1 型併合で、既往歴及び合併症を有する患者の割合は、HOE901-U300 群が 82.9%（121/146 名）及びランタス群が 89.5%（128/143 名）であった。主な既往歴及び合併症（SOC）は、代謝および栄養障害（それぞれ 31.5%及び 32.2%）、胃腸障害（30.1%及び 25.9%）及び眼障害（24.7%及び 31.5%）であった。

肝疾患（進行中の事象のみ）を有する患者の割合は、HOE901-U300 群が 13.0%（19/146 名）及びランタス群が 10.5%（15/143 名）であった。

心血管リスク因子又は心血管障害を有する患者（ベースラインで進行中の合併症から SMQ 検索を用いた）の割合は、それぞれ 43.8%（64/146 名）及び 50.3%（72/143 名）であった。このうち、心血管障害を有する患者は、それぞれ 29.5%（43/146 名）及び 30.8%（44/143 名）であり、主な事象は、高血圧（それぞれ 26.0%及び 25.2%）、末梢動脈閉塞性疾患（2.7%及び 2.1%）及び狭心症（2.1%及び 1.4%）であった。

1 型試験併合で、既往歴及び合併症を有する患者の割合は、HOE901-U300 群が 90.1%（384/426 名）及びランタス群が 93.2%（396/425 名）であった。主な既往歴及び合併症（SOC）は、代謝および栄養障害（それぞれ 46.2%及び 52.5%）及び血管障害（38.7%及び 39.5%）であった。

肝疾患（進行中の事象のみ）を有する患者の割合は低く、両投与群で同程度であった〔HOE901-U300 群が 5.9%（25/426 名）及びランタス群が 5.4%（23/425 名）〕。

心血管リスク因子又は心血管障害を有する患者の割合は、それぞれ 57.3%（244/426 名）及び 64.5%（274/425 名）であった。このうち、心血管障害を有する患者は、それぞれ 43.7%（186/426 名）及び 43.3%（184/425 名）であり、主な事象は、高血圧（それぞれ 35.4%及び 36.2%）、冠動脈疾患（3.1%及び 2.1%）、糖尿病性大血管障害（3.1%及び 1.9%）、心筋梗塞（1.9%及び 1.2%）及び末梢動脈閉塞性疾患（1.9%及び 0.7%）であった。

1.3.2.2.2.2 2 型糖尿病を対象にした第Ⅲ相試験

日本人 2 型併合で、既往歴及び合併症を有する患者の割合は HOE901-U300 群及びランタス群ともに 97.9%（142/145 名）であった。主な既往歴及び合併症（SOC）は、代謝および栄養障害（それぞれ 76.6%及び 71.0%）、血管障害（68.3%及び 60.7%）、胃腸障害（45.5%及び 40.7%）、及び眼障害（38.6%及び 40.0%）であった。

肝疾患（進行中の事象のみ）を有する患者の割合は低く、両投与群で同程度であった〔HOE901-U300 群が 4.1%（6/145 名）及びランタス群が 1.4%（2/145 名）〕。

心血管リスク因子又は心血管障害を有する患者（ベースラインで進行中の合併症から SMQ 検索を用いた）の割合は、それぞれ 90.3%（131/145 名）及び 84.1%（122/145 名）であった。このうち、心血管障害を有する患者は、それぞれ 20.7%（30/145 名）及び 17.2%（25/145 名）であり、主な事象は、高血圧（それぞれ 12.4%及び 10.3%）であった。

2 型試験併合で、既往歴及び合併症を有する患者の割合は、HOE901-U300 群が 98.1%（1336/1362 名）及びランタス群が 98.7%（1348/1366 名）であった。主な既往歴及び合併症（SOC）は、血管障害（それぞれ 79.1%及び 77.7%）、代謝および栄養障害（76.1%及び 74.8%）、外科および内科処置（50.6%及び 52.0%）、及び筋骨格系および結合組織障害（41.0%及び 41.5%）であった。

肝疾患（進行中の事象のみ）を有する患者の割合は、HOE901-U300 群が 8.7%（118/1362 名）及びランタス群が 8.3%（113/1366 名）であった。

心血管リスク因子又は心血管障害を有する患者の割合は、それぞれ 91.3%（1243/1362 名）及び 90.5%（1236/1366 名）であった。このうち、心血管障害を有する患者はそれぞれ 76.9%（1048/1362 名）及び 76.1%（1039/1366 名）であり、主な事象は、高血圧（それぞれ 70.0%及び 68.7%）、冠動脈疾患（6.7%及び 9.2%）、心筋梗塞（4.7%及び 5.1%）狭心症（3.7%及び 4.7%）及び心筋虚血（3.7%及び 3.5%）であった。

1.3.3 前治療及び併用薬／併用療法

1.3.3.1 糖尿病治療薬

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験について、糖尿病治療薬による前治療（薬理学的及び化学分類別）を付録2.7.4.8.1.23及び付録2.7.4.8.1.24に、糖尿病治療薬の併用薬を付録2.7.4.8.1.25及び付録2.7.4.8.1.26に示した。

1.3.3.1.1 1 型糖尿病患者を対象にした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

1 型糖尿病患者を対象とした試験では、治験期間中、ベースライン前から使用していた追加インスリンの投与を継続することとした。追加インスリンの用量は治験責任医師の判断により調節可能とした。

前治療に用いられた糖尿病治療薬は、1 型試験併合及び日本人 1 型併合のいずれも標準的な基礎インスリン及び追加インスリンを使用しており、両投与群で同様であった。

併用薬として用いられた糖尿病治療薬は、1 型試験併合及び日本人 1 型併合のいずれも両投与群で明らかな不均衡は認められなかった。

1.3.3.1.2 2 型糖尿病を対象にした第Ⅲ相試験

2 型糖尿病患者を対象とした試験では、治験期間中、ベースライン前から使用していた糖尿病治療薬の投与を継続することとした。EFC12512 試験では経口血糖降下薬、EFC12347 試験ではインスリン以外の血糖降下薬（ただし、スルホニルウレア剤及びグリニドを使用していた場合はベースライン時に中止した）、EFC11628 試験では追加インスリン又は追加インスリン+メトホルミン、EFC11629 試験では経口血糖降下薬（スルホニルウレア剤を除く）を併用薬として使用した。なお、EFC12347 試験はインスリン未治療患者を対象とした。

前治療に用いられた糖尿病治療薬は、2 型試験併合及び日本人 2 型併合のいずれも、HOE901-U300 群及びランタス群で明らかな不均衡は認められなかった。

併用薬として用いられた糖尿病治療薬は、2 型試験併合及び日本人 2 型併合のいずれも、両投与群で明らかな不均衡は認められなかった。インスリン以外の糖尿病治療薬の併用状況を見ると、日本人 2 型併合では、ビグアナイド薬（HOE901-U300 群 59.3%及びランタス群 58.6%）、DPP-4 阻害薬

（HOE901-U300 群 43.4%及びランタス群 45.5%）及びスルホニルウレア剤（HOE901-U300 群 44.1%及びランタス群 42.1%）の使用が多かった。2 型試験併合では、ビグアナイド薬（HOE901-U300 群 78.2%及びランタス群 79.4%）が最も多く使用されており、次いで DPP-4 阻害薬（HOE901-U300 群 11.5%及びランタス群 13.4%）、スルホニルウレア剤（HOE901-U300 群及びランタス群共に 6.8%）であった。2 型試験併合でスルホニルウレア剤の使用が少なかったのは、日本人患者対象の EFC12512 試験以外はスルホニルウレア剤の使用が禁止されていたためである。

1.3.3.2　糖尿病治療薬以外の併用薬（心血管系薬剤）

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験について、一般的な心血管系薬剤の併用薬を付録2.7.4.8.1.27及び付録2.7.4.8.1.28に示す。

1.3.3.2.1　1 型糖尿病を対象にした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

日本人 1 型併合で、心血管系薬剤を併用していた患者は、HOE901-U300 群 40.4%（59/146 名）及びランタス群 46.9%（67/143 名）であった。主な薬剤は、降圧薬（それぞれ 24.0%及び 26.6%）、高脂血症治療薬（17.8%及び 19.6%）及び心血管系薬剤（12.3%及び 13.3%）であった。全体として、心血管系薬剤の併用状況は両投与群で同様であった。

1 型試験併合で、心血管系薬剤を併用していた患者は、HOE901-U300 群 62.0%（264/426 名）及びランタス群 67.5%（287/425 名）であった。主な薬剤は、降圧薬（それぞれ 40.6%及び 43.8%）及び高脂血症治療薬（35.9%及び 39.1%）であった。全体として、心血管系薬剤の併用状況は両投与群で同様であった。

1.3.3.2.2　2 型糖尿病を対象にした第Ⅲ相試験

日本人 2 型併合で、心血管系薬剤を併用していた患者は、HOE901-U300 群 83.4%（121/145 名）及びランタス群 76.6%（111/145 名）であった。主な薬剤は、降圧薬（それぞれ 67.6%及び 53.1%）及び高脂血症治療薬（53.8%及び 46.9%）であった。全体として、心血管系薬剤の併用状況は両投与群で同様であった。

2 型試験併合で、心血管系薬剤を併用していた患者は、HOE901-U300 群 90.8%（1237/1362 名）及びランタス群 90.3%（1234/1366 名）であった。主な薬剤は、降圧薬（それぞれ 81.5%及び 79.4%）及び高脂血症治療薬（62.8%及び 63.7%）であった。全体として、心血管系薬剤の併用状況は両投与群で同様であった。

2　低血糖症

低血糖症の解析は事前に定義し、すべての第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の治験実施計画書で統一した。すべての低血糖症は、症例報告書の低血糖に関するページに記録された。低血糖症は、有害事象とはみなされておらず、有害事象として報告していない。ただし、重篤な有害事象の基準を満たす低血糖症、及び発作、意識消失又は昏睡を伴った低血糖症は、重篤な有害事象として報告した。

2.1　低血糖症の定義

低血糖症は、症例報告書の低血糖に関するページに記録された情報を基に、以下のカテゴリーに分け解析した。

米国糖尿病学会及び FDA の分類(13)(14)に基づいた低血糖症：

- 重症低血糖（Severe hypoglycemia）：糖質、グルカゴン及び他の救急処置のために他者の介助を必要とする低血糖で、治験責任医師により報告される。これらの事象は神経低糖症と関連しており、発作、意識消失又は昏睡を伴う可能性がある。そのような事象では血糖値の測定が不可能な場合もあるが、血糖値が正常に回復することにより神経学的な回復が見られることから、これらの事象が血糖値の低下によってもたらされたという十分な証拠と考えられる。重症症候性低血糖は、重篤な TEAE の基準を満たす場合のみ、重篤な TEAE とみなされる。治験責任医師による低血糖症が重症か否かの判断は、症例報告書で報告される「介助の必要の有無」を基に行われた。低血糖症の詳細は患者が日誌に記入した情報に基づいて報告された。治験責任医師により報告された重症低血糖は、独立した評価委員会で評価された（2.3項）。
- 血糖値低下を伴った症候性低血糖（Documented symptomatic hypoglycemia）：典型的な低血糖症の症状を伴う、血糖値が 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の事象
- 無症候性低血糖（Asymptomatic hypoglycemia）：典型的な低血糖症の症状を伴わないが、血糖値が 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の事象
- 症候性低血糖の疑い（Probable symptomatic hypoglycemia）：典型的な低血糖症の症状、すなわち、炭水化物の経口摂取、グルカゴン、又はグルコース静注による治療で、症状が著しく改善又は速やかに回復する症状で、血糖値の測定は行われなかったが、血糖値が 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下であることにより引き起こされたと推測される事象
- 低血糖関連事象（Relative hypoglycemia）：糖尿病を有する者が典型的な低血糖症の症状を報告し、その症状が低血糖を示唆すると解釈されるが、血糖値が 70 mg/dL（3.9 mmol/L）を超える事象

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)〕」のカテゴリーで要約した。また、血糖値が 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の基準に加えて、血糖値 54 mg/dL（3.0 mmol/L）未満を用いた結果を示した。この下限値は治験実施計画書作成時に欧州医薬品委員会のドラフトガイダンスに従って選択したものである(15)。低血糖の分類ごとに、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。

低血糖症は、個々の試験結果に基づき評価した。更に、1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験の併合データ、2 型糖尿病患者を対象と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用いた第Ⅲ相試験（EFC12512 試験、EFC12347 試験、及び EFC11629 試験）の併合データ（BOT 試験併合）、並びに日本人 1 型及び 2 型糖尿病患者のそれぞれの併合データも評価した。

2.2 評価期間

低血糖症は、主要投与期間（第Ⅱ相試験 16 週及び第Ⅲ相試験 6 ヵ月）及び以下の期間について評価した。

- 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

2.3 重症低血糖評価委員会

治験責任医師又は治験分担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は自動的に重症低血糖に分類された。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れなかった。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、及び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。

評価委員会の判定は別途解析した。評価委員会で判定された重症低血糖と治験責任医師が報告した重症低血糖との相違について2.5.1.4項に示す。

2.4 第Ⅰ相試験

第Ⅰ相試験の 1 型糖尿病患者を対象に実施した反復投与試験（TDR11626 試験、PKD13560 試験及び PDY12335 試験）では、低血糖は症例報告書内の低血糖に関するページで報告され、別個に解析を行った。健康被験者又は 1 型糖尿病患者を対象に実施した単回投与試験（PKD10086 試験、PKD11627 試験及び PKD12270 試験）において、低血糖は有害事象として報告され、別途解析を行わなかった。

また、TDR11626 試験では、重症の低血糖を有害事象として、また、PKD13560 試験及び PDY12335 試験では、重篤な低血糖を有害事象としてそれぞれ報告した。

2.4.1 重症低血糖

第Ⅰ相試験全体で 3 件の重症低血糖が認められ、いずれも 1 型糖尿病患者対象反復投与試験の HOE901-U300 投与期間に発現した。

TDR11626 試験では、HOE901-U300 群の 2 名に 2 件の重症低血糖が認められた（表 55）。これら 2 件は夜間低血糖であり、いずれも投与期間の前半に発現した。患者番号 011626276001009 の 1 件は、HOE901-U300 0.4 単位/kg 群の 4 日目投与約 6 時間後に、患者番号 01162627600102 の 1 件は、HOE901-U300 0.6 単位/kg 群の 2 日目投与約 9 時間後に発現した。両事象は、グルカゴン 1 mg の筋肉内投与により治療した。両患者は回復し、試験を継続した。治験責任医師は、両事象を治験薬と関連ありと判断した。

PKD13560 試験では、患者番号 013560276001028 が、第 1 期 2 日目の投与約 2.5 時間後に重症低血糖を 1 件発現した（表 56）。本事象は、グルコース静注により治療した。本患者は速やかに回復し、試験を継続した。

PDY12335 試験では、重症低血糖は報告されなかった（表 57）。

2.4.2 すべての低血糖

健康被験者対象単回投与試験では、低血糖は認められなかった。

1 型糖尿病患者対象単回投与試験 2 試験では、低血糖が HOE901-U300 群の 7.3%（3/41 名）及びランタス群の 2.4%（1/41 名）に認められた。低血糖が認められたのはいずれも日本人であった。

1 型糖尿病患者対象 TDR11626 試験では、HOE901-U300 群の 96.6%（28/29 名）及びランタス群の 96.7%（29/30 名）に、それぞれ 184 件及び 188 件の低血糖が認められた（表 55 ）。このうち、無症候性低血糖は、HOE901-U300 群の 96.6%（28/29 名）及びランタス群の 86.7%（26/30 名）に認められ、血糖値低下を伴う症候性低血糖は、72.4%（21/29 名）及び 76.7%（23/30 名）にそれぞれ認められた。

1 型糖尿病患者対象 PKD13560 試験では、HOE901-U300 群の 100%（50/50 名）に 497 件の低血糖が認められた（表 56 ）。このうち、無症候性低血糖は 70.0%（35/50 名）に認められ、血糖値低下を伴う症候性低血糖は 86.0%（43/50 名）に 306 件認められた。

1 型糖尿病患者対象 PDY12335 試験では、HOE901-U300 群の 85.0%（17/20 名）及びランタス群の 100%（20/20 名）に、それぞれ 126 件及び 192 件の低血糖が認められた（表 57）。このうち、血糖値低下を伴う症候性低血糖は、HOE901-U300 群の 70.0%（14/20 名）及びランタス群の 90.0%（18/20 名）に認められた。

第 I 相試験の 1 型糖尿病患者併合において、TEAE として報告された低血糖症は、HOE901-U300 群では 17.1%（24/140 名）及びランタス群では 26.4%（24/91 名）であった（表 64 ）。

2.4.3 夜間低血糖

PKD10086 試験、PKD11627 試験及び PKD12270 試験の各単回投与試験では、夜間低血糖は報告されなかった。

TDR11626 試験では、HOE901-U300 群の 69.0%（20/29 名）及びランタス群の 86.7%（26/30 名）にそれぞれ 46 件及び 62 件の夜間低血糖が認められた（表 58 ）。このうち、無症候性夜間低血糖は、HOE901-U300 群の 51.7%（15/29 名）及びランタス群の 63.3%（19/30 名）に認められ、血糖値低下を伴う症候性夜間低血糖は、41.4%（12/29 名）及び 53.3%（16/30 名）にそれぞれ認められた。

PKD13560 試験では、HOE901-U300 群の 80.0%（40/50 名）に 116 件の夜間低血糖が認められた（表 59 ）。このうち、無症候性夜間低血糖は 42.0%（21/50 名）に、血糖値低下を伴う症候性夜間低血糖は 68.0%（34/50 名）に認められた。

PDY12335 試験では、HOE901-U300 群の 20.0%（4/20 名）及びランタス群の 40.0%（8/20 名）に、それぞれ 6 件及び 20 件の夜間低血糖が認められた（表 60）。このうち、無症候性夜間低血糖は、HOE901-U300 群及びランタス群とも 10.0%（2/20 名）に認められ、血糖値低下を伴う症候性夜間低血糖は、HOE901-U300 群の 15.0%（3/20 名）及びランタス群の 35.0%（7/20 名）に認められた。

2.5 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験についての低血糖を以下に述べる。本項では、多重性を考慮せず記述的な意味合いで 95%信頼区間を用いて群間差の有無を評価した。

2.5.1　重症低血糖

重症低血糖は、糖質摂取及び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。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、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2.5.6項に示した。

2.5.1.1　1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相及び第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Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で認められた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 試験でそれぞれ 6.6%（18/274 名）及び 9.5%（26/275 名）、並びに PDY12777 試験で 3.3%（1/30 名）及び 10.3%（3/29 名）であった（表 14）。

夜間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。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 試験ではそれぞれ 5.1%（14/274 名）及び 6.9%（19/275 名）、並びに PDY12777 試験で 3.3%（1/30 名）及び 3.4%（1/29 名）であり、HOE901-U300 群で低い傾向であった。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。PDY12777 試験では認められなかった（[添付資料番号 5.3.5.1-1 内 11.2.5 項]、[添付資料番号 5.3.5.1-2 内 11.2.5.2 項]及び[添付資料番号 5.3.5.1-3 内 11.2.5.2 項]）。

重症低血糖の曝露人年当たりの発現件数は、EFC12449 試験で、HOE901-U300 群 0.32 件及びランタス群 0.22 件であり、HOE901-U300 群で多い傾向であった（RR：1.45、95% CI：0.40; 5.26、表 16）。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。EFC12456 試験では、HOE901-U300 群 0.24 件及びランタス群 0.34 件であり、HOE901-U300 群で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（付録2.7.4.8.2.13）。投与期間が 16 週間の PDY12777 試験では、HOE901-U300 群 0.11 件及びランタス群 0.35 件であり、HOE901-U300 群で少ない傾向であった（RR：0.30、95% CI：0.03; 2.80）。

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、付録2.7.4.8.2.29、付録2.7.4.8.2.69）。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、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、ランタス群 0.61 件、RR：1.01、95%CI：0.37; 2.82）。1 型糖尿病患者対象試験では、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。

2.5.1.2　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。EFC11628 試験では、HOE901-U300 群の 5.0%（20/404 名）及びランタス群の 5.7%（23/402 名）で重症低血糖が発現し、そのうち、それぞれ 20 名中 12 名及び 23 名中 5 名で同一患者に重症低血糖が 2 件以上認められた。各群のそれぞれ 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。

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 3 試験（EFC12512 試験、EFC12347 試験及び EFC11629 試験）では、重症低血糖の発現率は、Basal-Bolus 療法の EFC11628 試験よりも低く、3 試験で同程度であった。日本人 2 型糖尿病患者を対象とした EFC12512 試験では、HOE901-U300 群 2.5%（3/120 名）及びランタス群 1.7%（2/120 名）、EFC12347 試験ではそれぞれ 0.9%（4/435 名、日本人 1 名含む）及び 0.9%（4/438 名）、EFC11629 試験では 1.0%（4/403 名）及び 1.5%（6/406 名）であった。EFC11629 試験の HOE901-U300 群で 4 名中 1 名及びランタス群 6 名中 2 名で同一患者に重症低血糖が 2 件以上認められた（表 19、[添付資料番号 5.3.5.1-4 内 11.2.5.2 項]、[添付資料番号 5.3.5.1-5 内 11.2.5.2 項]、[添付資料番号 5.3.5.1-6 内 11.2.5.2 項]及び[添付資料番号 5.3.5.1-7 内 11.2.5.2 項]）。

すべての試験で、重症低血糖の曝露人年当たりの発現件数は少なく、両投与群で同程度であった（表 21）。また、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同程度であった（付録2.7.4.8.2.30、付録2.7.4.8.2.70）。

2.5.1.3　重症低血糖の症状

1 型及び 2 型試験のいずれも、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。

2.5.1.4　重症低血糖評価委員会による評価

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、PDY12777 試験（16 週間の投与期間）の 4 名 4 件であり、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、PDY12777 試験の 4 名 4 件であり、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（[添付資料番号 5.3.5.1-1 内 11.2.5.2 項]、付録2.7.4.8.2.29　、付録2.7.4.8.2.30、付録2.7.4.8.2.33、付録2.7.4.8.2.34、付録2.7.4.8.2.69、付録2.7.4.8.2.70、付録2.7.4.8.2.73及び付録2.7.4.8.2.74）。

症例報告書上の低血糖に関するページにある他者の介助に関する情報が不明であった低血糖が、PDY12777 試験で各投与群 1 名に報告され、海外で実施された 2 型試験（EFC12347 試験、EFC11628 試験及び EFC11629 試験）では、すべての低血糖のうち 2%未満の報告で、両投与群で同様の割合で報告された。しかしこれらの情報によって全体の結論に影響を与えることはなく、HOE901-U300 群及びランタス群で報告された重症低血糖の発現率及び発現件数は同様であった。 国内試験 EFC12449 試験及び EFC12512 試験では、他者の介助に関する情報が不明であった低血糖はなかった。

１型糖尿病患者を対象とした EFC12456 試験では、HOE901-U300 群の 43 名 555 件、ランタス群の 39 名 289 件で、他者の介助に関する情報が不明であった。他者の介助に関する情報が不明の事象について分類し、重症低血糖の包括的な評価を行うため、潜在的な重症低血糖を分類するアルゴリズムを重症低血糖評価委員会の手順書に規定した。治験責任医師により他者の介助が必要と判断された低血糖に加え、他者の介助に関する情報が不明で昏睡、発作、又は意識消失の症状が報告された、又は血糖値が 50 mg/dL（2.8 mmol/L）未満であった低血糖について感度分析を行い、重症低血糖の発現率及び発現件数は HOE901-U300 群及びランタス群で同様であったと一貫した結果が得られた。

以上のことから、重症低血糖評価委員会に盲検下で評価された重症低血糖の解析結果、及びその後実施された感度分析の結果により全体の結論を変えることはなかった。

2.5.2 1型糖尿病患者を対象とした試験での低血糖症

1型糖尿病における低血糖症の解析は、主に主要投与期間が6ヵ月の第Ⅲ相試験2試験〔EFC12449試験（国内試験）243名及びEFC12456試験549名〕の結果に基づいて行った。また、EFC12449試験とEFC12456試験に組み入れられた日本人を併合（以下、日本人1型併合）した結果、及び第Ⅲ相試験EFC12449試験及びEFC12456試験の併合（以下、1型第Ⅲ相試験併合）の結果も記載した。投与期間が16週の持続血糖モニタリングによるPDY12777試験（59名）の結果は、患者数が比較的少ないことと試験期間が短いことを考慮して、補助的な情報とした。

EFC12449試験及びEFC12456試験ではインスリンの前治療を受けた患者でスクリーニング時のHbA1cが7.0%以上かつ10.0%以下、PDY12777試験では9.0%以下の18歳以上の成人患者を対象とした。また、試験参加の1年以上前から基礎インスリン及び追加インスリンで治療中の患者を対象とした。

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の異なる投与時間の有効性及び安全性を検討するために、患者をHOE901-U300及びランタスの朝投与又は夜投与に割り付けたが、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。特に明記しない限り、低血糖症の結果は朝投与群及び夜投与群で概ね同様であった。

2.5.2.1 1型糖尿病：低血糖（発現時刻を問わない）

1型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験において、発現時刻を問わない低血糖の発現率は、HOE901-U300群でランタス群より低い又は同程度であった（表14、表15）。EFC12449試験では、特に「重症又は血糖値54 mg/dL未満の低血糖」の発現率は、HOE901-U300群78.7%（96/122名）及びランタス群90.9%（110/121名）であり、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。日本人1型併合の結果においても、HOE901-U300群78.1%（114/146名）及びランタス群88.1%（126/143名）であり、11%（RR：0.89、95%CI：0.80; to 0.99）のリスク低下を示し有意な差が認められた。

「重症又は血糖値70 mg/dL以下の低血糖」の発現率

「重症又は血糖値70 mg/dL以下の低血糖」の発現率は、EFC12449試験ではHOE901-U300群及びランタス群で同程度であった〔HOE901-U300群96.7%（118/122名）及びランタス群97.5%（118/121名）、RR：0.99、95%CI：0.95; 1.04〕。日本人1型併合の結果においても同様の傾向が見られた〔HOE901-U300群96.6%（141/146名）及びランタス群97.2%（139/143名）、RR：0.99、95%CI：0.95; 1.04〕。

EFC12456試験の発現率も、HOE901-U300群93.1%（255/274名）及びランタス群93.5%（257/275名）であり、両投与群で同程度であった。1型第Ⅲ相試験併合においても同様な結果であった〔HOE901-U300群94.2%（373/396名）及びランタス群94.7%（375/396名）〕。

PDY12777試験では、HOE901-U300群100%（30/30名）及びランタス群100%（29/29名）で同程度であった。

表 14 - 低血糖の発現例数及び発現率（発現時間帯別） - 安全性解析対象集団（1 型　第Ⅱ/Ⅲ相試験）

	All hypoglycemia		Nocturnal hypoglycemia (00:00-05:59)		Nocturnal hypoglycemia by sleep status[a]		Daytime hypoglycemia (06:00-23:59)	
Type of hypoglycemia event n(%)	**HOE901-U300**	**Lantus**	**HOE901-U300**	**Lantus**	**HOE901-U300**	**Lantus**	**HOE901-U300**	**Lantus**
T1DM - EFC12449								
Number of patients	122	121	122	121	122	121	122	121
Any hypoglycemia	119 (97.5%)	118 (97.5%)	85 (69.7%)	98 (81.0%)	57 (46.7%)	67 (55.4%)	117 (95.9%)	118 (97.5%)
Severe hypoglycemia								
As per investigator	7 (5.7%)	12 (9.9%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	0	2 (1.7%)	6 (4.9%)	10 (8.3%)
As confirmed by review board	6 (4.9%)	8 (6.6%)	2 (1.6%)	0	0	2 (1.7%)	5 (4.1%)	7 (5.8%)
Documented symptomatic hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	107 (87.7%)	108 (89.3%)	63 (51.6%)	81 (66.9%)	54 (44.3%)	67 (55.4%)	106 (86.9%)	105 (86.8%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	86 (70.5%)	98 (81.0%)	38 (31.1%)	59 (48.8%)	30 (24.6%)	45 (37.2%)	82 (67.2%)	87 (71.9%)
Asymptomatic hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	104 (85.2%)	106 (87.6%)	54 (44.3%)	61 (50.4%)	0	1 (0.8%)	101 (82.8%)	105 (86.8%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	62 (50.8%)	71 (58.7%)	18 (14.8%)	23 (19.0%)	0	0	57 (46.7%)	70 (57.9%)
Probable symptomatic hypoglycemia	24 (19.7%)	18 (14.9%)	9 (7.4%)	5 (4.1%)	8 (6.6%)	2 (1.7%)	20 (16.4%)	16 (13.2%)
Relative hypoglycemia								
> 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	23 (18.9%)	18 (14.9%)	5 (4.1%)	7 (5.8%)	5 (4.1%)	9 (7.4%)	21 (17.2%)	17 (14.0%)
Severe and/or confirmed[b] hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	118 (96.7%)	118 (97.5%)	84 (68.9%)	98 (81.0%)	54 (44.3%)	67 (55.4%)	116 (95.1%)	118 (97.5%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	96 (78.7%)	110 (90.9%)	45 (36.9%)	65 (53.7%)	30 (24.6%)	45 (37.2%)	93 (76.2%)	103 (85.1%)

Type of hypoglycemia event n(%)	All hypoglycemia		Nocturnal hypoglycemia (00:00-05:59)		Nocturnal hypoglycemia by sleep status[a]		Daytime hypoglycemia (06:00-23:59)	
	HOE901-U300	Lantus	HOE901-U300	Lantus	HOE901-U300	Lantus	HOE901-U300	Lantus
T1DM - EFC12456								
All dosing regimens								
Number of patients	274	275	274	275	274	275	274	275
Any hypoglycemia	257 (93.8%)	258 (93.8%)	191 (69.7%)	196 (71.3%)	168 (61.3%)	157 (57.1%)	256 (93.4%)	254 (92.4%)
Severe hypoglycemia								
As per investigator	18 (6.6%)	26 (9.5%)	6 (2.2%)	7 (2.5%)	6 (2.2%)	5 (1.8%)	14 (5.1%)	19 (6.9%)
As confirmed by review board	15 (5.5%)	21 (7.6%)	6 (2.2%)	5 (1.8%)	6 (2.2%)	4 (1.5%)	11 (4.0%)	16 (5.8%)
Documented symptomatic hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	233 (85.0%)	230 (83.6%)	162 (59.1%)	159 (57.8%)	151 (55.1%)	147 (53.5%)	229 (83.6%)	224 (81.5%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	189 (69.0%)	192 (69.8%)	112 (40.9%)	107 (38.9%)	99 (36.1%)	109 (39.6%)	179 (65.3%)	173 (62.9%)
Asymptomatic hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	192 (70.1%)	209 (76.0%)	77 (28.1%)	96 (34.9%)	24 (8.8%)	26 (9.5%)	190 (69.3%)	203 (73.8%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	93 (33.9%)	107 (38.9%)	27 (9.9%)	27 (9.8%)	11 (4.0%)	11 (4.0%)	91 (33.2%)	102 (37.1%)
Probable symptomatic hypoglycemia	21 (7.7%)	37 (13.5%)	10 (3.6%)	13 (4.7%)	10 (3.6%)	14 (5.1%)	16 (5.8%)	29 (10.5%)
Relative hypoglycemia								
> 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	31 (11.3%)	24 (8.7%)	8 (2.9%)	11 (4.0%)	8 (2.9%)	10 (3.6%)	28 (10.2%)	18 (6.5%)
Severe and/or confirmed[b] hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	255 (93.1%)	257 (93.5%)	188 (68.6%)	193 (70.2%)	162 (59.1%)	155 (56.4%)	254 (92.7%)	253 (92.0%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	214 (78.1%)	221 (80.4%)	127 (46.4%)	126 (45.8%)	105 (38.3%)	114 (41.5%)	205 (74.8%)	209 (76.0%)
Morning injection								
Number of patients	135	136	135	136	135	136	135	136

	All hypoglycemia		Nocturnal hypoglycemia (00:00-05:59)		Nocturnal hypoglycemia by sleep status[a]		Daytime hypoglycemia (06:00-23:59)	
Type of hypoglycemia event n(%)	**HOE901-U300**	**Lantus**	**HOE901-U300**	**Lantus**	**HOE901-U300**	**Lantus**	**HOE901-U300**	**Lantus**
Any hypoglycemia	128 (94.8%)	127 (93.4%)	94 (69.6%)	95 (69.9%)	80 (59.3%)	79 (58.1%)	128 (94.8%)	125 (91.9%)
Severe hypoglycemia								
As per investigator	9 (6.7%)	11 (8.1%)	1 (0.7%)	4 (2.9%)	0	3 (2.2%)	8 (5.9%)	7 (5.1%)
As confirmed by review board	7 (5.2%)	9 (6.6%)	1 (0.7%)	3 (2.2%)	0	2 (1.5%)	6 (4.4%)	6 (4.4%)
Documented symptomatic hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	117 (86.7%)	117 (86.0%)	81 (60.0%)	81 (59.6%)	74 (54.8%)	72 (52.9%)	116 (85.9%)	114 (83.8%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	93 (68.9%)	98 (72.1%)	53 (39.3%)	54 (39.7%)	45 (33.3%)	54 (39.7%)	89 (65.9%)	87 (64.0%)
Asymptomatic hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	94 (69.6%)	98 (72.1%)	37 (27.4%)	45 (33.1%)	11 (8.1%)	15 (11.0%)	93 (68.9%)	94 (69.1%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	47 (34.8%)	49 (36.0%)	16 (11.9%)	14 (10.3%)	7 (5.2%)	8 (5.9%)	45 (33.3%)	46 (33.8%)
Probable symptomatic hypoglycemia	13 (9.6%)	18 (13.2%)	7 (5.2%)	4 (2.9%)	7 (5.2%)	5 (3.7%)	11 (8.1%)	16 (11.8%)
Relative hypoglycemia								
> 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	18 (13.3%)	13 (9.6%)	4 (3.0%)	8 (5.9%)	3 (2.2%)	6 (4.4%)	18 (13.3%)	7 (5.1%)
Severe and/or confirmed[b] hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	127 (94.1%)	127 (93.4%)	92 (68.1%)	94 (69.1%)	77 (57.0%)	78 (57.4%)	126 (93.3%)	125 (91.9%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	104 (77.0%)	113 (83.1%)	59 (43.7%)	62 (45.6%)	45 (33.3%)	56 (41.2%)	101 (74.8%)	105 (77.2%)
Evening injection								
Number of patients	139	139	139	139	139	139	139	139
Any hypoglycemia	129 (92.8%)	131 (94.2%)	97 (69.8%)	101 (72.7%)	88 (63.3%)	78 (56.1%)	128 (92.1%)	129 (92.8%)
Severe hypoglycemia								
As per investigator	9 (6.5%)	15 (10.8%)	5 (3.6%)	3 (2.2%)	6 (4.3%)	2 (1.4%)	6 (4.3%)	12 (8.6%)
As confirmed by review board	8 (5.8%)	12 (8.6%)	5 (3.6%)	2 (1.4%)	6 (4.3%)	2 (1.4%)	5 (3.6%)	10 (7.2%)

Type of hypoglycemia event n(%)	All hypoglycemia		Nocturnal hypoglycemia (00:00-05:59)		Nocturnal hypoglycemia by sleep status[a]		Daytime hypoglycemia (06:00-23:59)	
	HOE901-U300	Lantus	HOE901-U300	Lantus	HOE901-U300	Lantus	HOE901-U300	Lantus
Documented symptomatic hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	116 (83.5%)	113 (81.3%)	81 (58.3%)	78 (56.1%)	77 (55.4%)	75 (54.0%)	113 (81.3%)	110 (79.1%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	96 (69.1%)	94 (67.6%)	59 (42.4%)	53 (38.1%)	54 (38.8%)	55 (39.6%)	90 (64.7%)	86 (61.9%)
Asymptomatic hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	98 (70.5%)	111 (79.9%)	40 (28.8%)	51 (36.7%)	13 (9.4%)	11 (7.9%)	97 (69.8%)	109 (78.4%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	46 (33.1%)	58 (41.7%)	11 (7.9%)	13 (9.4%)	4 (2.9%)	3 (2.2%)	46 (33.1%)	56 (40.3%)
Probable symptomatic hypoglycemia	8 (5.8%)	19 (13.7%)	3 (2.2%)	9 (6.5%)	3 (2.2%)	9 (6.5%)	5 (3.6%)	13 (9.4%)
Relative hypoglycemia								
> 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	13 (9.4%)	11 (7.9%)	4 (2.9%)	3 (2.2%)	5 (3.6%)	4 (2.9%)	10 (7.2%)	11 (7.9%)
Severe and/or confirmed[b] hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	128 (92.1%)	130 (93.5%)	96 (69.1%)	99 (71.2%)	85 (61.2%)	77 (55.4%)	128 (92.1%)	128 (92.1%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	110 (79.1%)	108 (77.7%)	68 (48.9%)	64 (46.0%)	60 (43.2%)	58 (41.7%)	104 (74.8%)	104 (74.8%)
T1DM - EFC12456 JP								
All dosing regimens								
Number of patients	24	22	24	22	24	22	24	22
Any hypoglycemia	23 (95.8%)	22 (100%)	18 (75.0%)	12 (54.5%)	14 (58.3%)	9 (40.9%)	23 (95.8%)	22 (100%)
Severe hypoglycemia								
As per investigator	1 (4.2%)	2 (9.1%)	0	0	0	0	1 (4.2%)	2 (9.1%)
As confirmed by review board	0	1 (4.5%)	0	0	0	0	0	1 (4.5%)
Documented symptomatic hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	21 (87.5%)	19 (86.4%)	13 (54.2%)	10 (45.5%)	11 (45.8%)	9 (40.9%)	19 (79.2%)	19 (86.4%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	15 (62.5%)	15 (68.2%)	7 (29.2%)	4 (18.2%)	6 (25.0%)	4 (18.2%)	13 (54.2%)	15 (68.2%)

Type of hypoglycemia event n(%)	All hypoglycemia		Nocturnal hypoglycemia (00:00-05:59)		Nocturnal hypoglycemia by sleep status[a]		Daytime hypoglycemia (06:00-23:59)	
	HOE901-U300	Lantus	HOE901-U300	Lantus	HOE901-U300	Lantus	HOE901-U300	Lantus
Asymptomatic hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	17 (70.8%)	16 (72.7%)	6 (25.0%)	5 (22.7%)	1 (4.2%)	0	17 (70.8%)	16 (72.7%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	9 (37.5%)	4 (18.2%)	2 (8.3%)	0	0	0	9 (37.5%)	4 (18.2%)
Probable symptomatic hypoglycemia	4 (16.7%)	7 (31.8%)	4 (16.7%)	0	4 (16.7%)	0	2 (8.3%)	7 (31.8%)
Relative hypoglycemia								
> 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	4 (16.7%)	6 (27.3%)	1 (4.2%)	5 (22.7%)	1 (4.2%)	3 (13.6%)	4 (16.7%)	4 (18.2%)
Severe and/or confirmed[b] hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	23 (95.8%)	21 (95.5%)	16 (66.7%)	11 (50.0%)	11 (45.8%)	9 (40.9%)	23 (95.8%)	21 (95.5%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	18 (75.0%)	16 (72.7%)	9 (37.5%)	4 (18.2%)	6 (25.0%)	4 (18.2%)	17 (70.8%)	16 (72.7%)
Morning injection								
Number of patients	11	11	11	11	11	11	11	11
Any hypoglycemia	11 (100%)	11 (100%)	9 (81.8%)	5 (45.5%)	6 (54.5%)	4 (36.4%)	11 (100%)	11 (100%)
Severe hypoglycemia								
As per investigator	0	1 (9.1%)	0	0	0	0	0	1 (9.1%)
As confirmed by review board	0	0	0	0	0	0	0	0
Documented symptomatic hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	10 (90.9%)	11 (100%)	5 (45.5%)	5 (45.5%)	3 (27.3%)	4 (36.4%)	10 (90.9%)	11 (100%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	7 (63.6%)	8 (72.7%)	2 (18.2%)	2 (18.2%)	2 (18.2%)	2 (18.2%)	7 (63.6%)	8 (72.7%)
Asymptomatic hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	7 (63.6%)	7 (63.6%)	2 (18.2%)	2 (18.2%)	0	0	7 (63.6%)	7 (63.6%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	4 (36.4%)	3 (27.3%)	1 (9.1%)	0	0	0	4 (36.4%)	3 (27.3%)

Type of hypoglycemia event n(%)	All hypoglycemia		Nocturnal hypoglycemia (00:00-05:59)		Nocturnal hypoglycemia by sleep status[a]		Daytime hypoglycemia (06:00-23:59)	
	HOE901-U300	Lantus	HOE901-U300	Lantus	HOE901-U300	Lantus	HOE901-U300	Lantus
Probable symptomatic hypoglycemia	3 (27.3%)	5 (45.5%)	3 (27.3%)	0	3 (27.3%)	0	2 (18.2%)	5 (45.5%)
Relative hypoglycemia								
> 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	2 (18.2%)	3 (27.3%)	1 (9.1%)	3 (27.3%)	1 (9.1%)	2 (18.2%)	2 (18.2%)	1 (9.1%)
Severe and/or confirmed[b] hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	11 (100%)	11 (100%)	7 (63.6%)	5 (45.5%)	3 (27.3%)	4 (36.4%)	11 (100%)	11 (100%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	8 (72.7%)	9 (81.8%)	3 (27.3%)	2 (18.2%)	2 (18.2%)	2 (18.2%)	8 (72.7%)	9 (81.8%)
Evening injection								
Number of patients	13	11	13	11	13	11	13	11
Any hypoglycemia	12 (92.3%)	11 (100%)	9 (69.2%)	7 (63.6%)	8 (61.5%)	5 (45.5%)	12 (92.3%)	11 (100%)
Severe hypoglycemia								
As per investigator	1 (7.7%)	1 (9.1%)	0	0	0	0	1 (7.7%)	1 (9.1%)
As confirmed by review board	0	1 (9.1%)	0	0	0	0	0	1 (9.1%)
Documented symptomatic hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	11 (84.6%)	8 (72.7%)	8 (61.5%)	5 (45.5%)	8 (61.5%)	5 (45.5%)	9 (69.2%)	8 (72.7%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	8 (61.5%)	7 (63.6%)	5 (38.5%)	2 (18.2%)	4 (30.8%)	2 (18.2%)	6 (46.2%)	7 (63.6%)
Asymptomatic hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	10 (76.9%)	9 (81.8%)	4 (30.8%)	3 (27.3%)	1 (7.7%)	0	10 (76.9%)	9 (81.8%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	5 (38.5%)	1 (9.1%)	1 (7.7%)	0	0	0	5 (38.5%)	1 (9.1%)
Probable symptomatic hypoglycemia	1 (7.7%)	2 (18.2%)	1 (7.7%)	0	1 (7.7%)	0	0	2 (18.2%)
Relative hypoglycemia								
> 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	2 (15.4%)	3 (27.3%)	0	2 (18.2%)	0	1 (9.1%)	2 (15.4%)	3 (27.3%)

Type of hypoglycemia event n(%)	All hypoglycemia		Nocturnal hypoglycemia (00:00-05:59)		Nocturnal hypoglycemia by sleep status[a]		Daytime hypoglycemia (06:00-23:59)	
	HOE901-U300	Lantus	HOE901-U300	Lantus	HOE901-U300	Lantus	HOE901-U300	Lantus
Severe and/or confirmed[b] hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	12 (92.3%)	10 (90.9%)	9 (69.2%)	6 (54.5%)	8 (61.5%)	5 (45.5%)	12 (92.3%)	10 (90.9%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	10 (76.9%)	7 (63.6%)	6 (46.2%)	2 (18.2%)	4 (30.8%)	2 (18.2%)	9 (69.2%)	7 (63.6%)
T1DM - PDY12777								
Number of patients	30	29	30	29	30	29	30	29
Any hypoglycemia	30 (100%)	29 (100%)	24 (80.0%)	27 (93.1%)	17 (56.7%)	21 (72.4%)	30 (100%)	29 (100%)
Severe hypoglycemia								
As per investigator	1 (3.3%)	3 (10.3%)	0	2 (6.9%)	0	0	1 (3.3%)	1 (3.4%)
As confirmed by review board	1 (3.3%)	3 (10.3%)	0	2 (6.9%)	0	0	1 (3.3%)	1 (3.4%)
Documented symptomatic hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	28 (93.3%)	28 (96.6%)	20 (66.7%)	23 (79.3%)	17 (56.7%)	19 (65.5%)	28 (93.3%)	27 (93.1%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	25 (83.3%)	26 (89.7%)	15 (50.0%)	19 (65.5%)	12 (40.0%)	16 (55.2%)	25 (83.3%)	25 (86.2%)
Asymptomatic hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	26 (86.7%)	28 (96.6%)	12 (40.0%)	14 (48.3%)	3 (10.0%)	6 (20.7%)	26 (86.7%)	28 (96.6%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	14 (46.7%)	17 (58.6%)	5 (16.7%)	8 (27.6%)	1 (3.3%)	5 (17.2%)	13 (43.3%)	15 (51.7%)
Probable symptomatic hypoglycemia	5 (16.7%)	8 (27.6%)	1 (3.3%)	3 (10.3%)	1 (3.3%)	3 (10.3%)	4 (13.3%)	6 (20.7%)
Relative hypoglycemia								
> 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	0	2 (6.9%)	0	2 (6.9%)	0	1 (3.4%)	0	1 (3.4%)
Severe and/or confirmed[b] hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	30 (100%)	29 (100%)	24 (80.0%)	27 (93.1%)	17 (56.7%)	21 (72.4%)	30 (100%)	29 (100%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	28 (93.3%)	28 (96.6%)	17 (56.7%)	25 (86.2%)	12 (40.0%)	18 (62.1%)	27 (90.0%)	28 (96.6%)

Type of hypoglycemia event n(%)	All hypoglycemia		Nocturnal hypoglycemia (00:00-05:59)		Nocturnal hypoglycemia by sleep status[a]		Daytime hypoglycemia (06:00-23:59)	
	HOE901-U300	Lantus	HOE901-U300	Lantus	HOE901-U300	Lantus	HOE901-U300	Lantus
T1DM phase 3 study pool								
Number of patients	396	396	396	396	396	396	396	396
Any hypoglycemia	376 (94.9%)	376 (94.9%)	276 (69.7%)	294 (74.2%)	225 (56.8%)	224 (56.6%)	373 (94.2%)	372 (93.9%)
Severe hypoglycemia								
As per investigator	25 (6.3%)	38 (9.6%)	8 (2.0%)	8 (2.0%)	6 (1.5%)	7 (1.8%)	20 (5.1%)	29 (7.3%)
As confirmed by review board	21 (5.3%)	29 (7.3%)	8 (2.0%)	5 (1.3%)	6 (1.5%)	6 (1.5%)	16 (4.0%)	23 (5.8%)
Documented symptomatic hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	340 (85.9%)	338 (85.4%)	225 (56.8%)	240 (60.6%)	205 (51.8%)	214 (54.0%)	335 (84.6%)	329 (83.1%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	275 (69.4%)	290 (73.2%)	150 (37.9%)	166 (41.9%)	129 (32.6%)	154 (38.9%)	261 (65.9%)	260 (65.7%)
Asymptomatic hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	296 (74.7%)	315 (79.5%)	131 (33.1%)	157 (39.6%)	24 (6.1%)	27 (6.8%)	291 (73.5%)	308 (77.8%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	155 (39.1%)	178 (44.9%)	45 (11.4%)	50 (12.6%)	11 (2.8%)	11 (2.8%)	148 (37.4%)	172 (43.4%)
Probable symptomatic hypoglycemia	45 (11.4%)	55 (13.9%)	19 (4.8%)	18 (4.5%)	18 (4.5%)	16 (4.0%)	36 (9.1%)	45 (11.4%)
Relative hypoglycemia								
> 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	54 (13.6%)	42 (10.6%)	13 (3.3%)	18 (4.5%)	13 (3.3%)	19 (4.8%)	49 (12.4%)	35 (8.8%)
Severe and/or confirmed[b] hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	373 (94.2%)	375 (94.7%)	272 (68.7%)	291 (73.5%)	216 (54.5%)	222 (56.1%)	370 (93.4%)	371 (93.7%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	310 (78.3%)	331 (83.6%)	172 (43.4%)	191 (48.2%)	135 (34.1%)	159 (40.2%)	298 (75.3%)	312 (78.8%)
T1DM Japanese patient pool								
Number of patients	146	143	146	143	146	143	146	143

	All hypoglycemia		Nocturnal hypoglycemia (00:00-05:59)		Nocturnal hypoglycemia by sleep status[a]		Daytime hypoglycemia (06:00-23:59)	
Type of hypoglycemia event n(%)	**HOE901-U300**	**Lantus**	**HOE901-U300**	**Lantus**	**HOE901-U300**	**Lantus**	**HOE901-U300**	**Lantus**
Any hypoglycemia	142 (97.3%)	140 (97.9%)	103 (70.5%)	110 (76.9%)	71 (48.6%)	76 (53.1%)	140 (95.9%)	140 (97.9%)
Severe hypoglycemia								
As per investigator	8 (5.5%)	14 (9.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	2 (1.4%)	7 (4.8%)	12 (8.4%)
As confirmed by review board	6 (4.1%)	9 (6.3%)	2 (1.4%)	0	0	2 (1.4%)	5 (3.4%)	8 (5.6%)
Documented symptomatic hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	128 (87.7%)	127 (88.8%)	76 (52.1%)	91 (63.6%)	65 (44.5%)	76 (53.1%)	125 (85.6%)	124 (86.7%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	101 (69.2%)	113 (79.0%)	45 (30.8%)	63 (44.1%)	36 (24.7%)	49 (34.3%)	95 (65.1%)	102 (71.3%)
Asymptomatic hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	121 (82.9%)	122 (85.3%)	60 (41.1%)	66 (46.2%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	118 (80.8%)	121 (84.6%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	71 (48.6%)	75 (52.4%)	20 (13.7%)	23 (16.1%)	0	0	66 (45.2%)	74 (51.7%)
Probable symptomatic hypoglycemia	28 (19.2%)	25 (17.5%)	13 (8.9%)	5 (3.5%)	12 (8.2%)	2 (1.4%)	22 (15.1%)	23 (16.1%)
Relative hypoglycemia								
> 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	27 (18.5%)	24 (16.8%)	6 (4.1%)	12 (8.4%)	6 (4.1%)	12 (8.4%)	25 (17.1%)	21 (14.7%)
Severe and/or confirmed[b] hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	141 (96.6%)	139 (97.2%)	100 (68.5%)	109 (76.2%)	65 (44.5%)	76 (53.1%)	139 (95.2%)	139 (97.2%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	114 (78.1%)	126 (88.1%)	54 (37.0%)	69 (48.3%)	36 (24.7%)	49 (34.3%)	110 (75.3%)	119 (83.2%)

Study included: T1DM phase 3 study pool = EFC12449 and EFC12456; T1DM Japanese patient pool = EFC12449 and Japanese subpopulation of EFC12456
n (%) = Number and percentage of patients with at least one treatment-emergent hypoglycemia event
[a] Hypoglycemia waking the patient from sleep
[b] 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/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hypo_overview_t1_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hypo_overview_s_t_t1_i.rtf (17APR2014 - 11:50)

表 15 - 発現時刻を問わない低血糖の発現率及び相対リスク - 安全性解析対象集団（1 型　第Ⅱ/Ⅲ相試験）

Study pool type of hypoglycemia event	HOE901-U300 n/N (%)	Lantus n/N (%)	vs Lantus OR (95%CI)	vs Lantus RR: (95%CI)
T1DM - EFC12449				
Any hypoglycemia	119/122 (97.5%)	118/121 (97.5%)	1.01 (0.20 to 5.15)	1.00 (0.96 to 1.04)
Severe hypoglycemia				
As per investigator	7/122 (5.7%)	12/121 (9.9%)	0.55 (0.21 to 1.45)	0.58 (0.24 to 1.42)
As confirmed by review board	6/122 (4.9%)	8/121 (6.6%)	0.73 (0.25 to 2.17)	0.74 (0.27 to 2.08)
Documented symptomatic hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	107/122 (87.7%)	108/121 (89.3%)	0.86 (0.39 to 1.90)	0.98 (0.90 to 1.08)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	86/122 (70.5%)	98/121 (81.0%)	0.56 (0.31 to 1.02)	0.87 (0.75 to 1.00)
Asymptomatic hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	104/122 (85.2%)	106/121 (87.6%)	0.82 (0.39 to 1.71)	0.97 (0.88 to 1.07)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	62/122 (50.8%)	71/121 (58.7%)	0.73 (0.44 to 1.21)	0.87 (0.69 to 1.09)
Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	118/122 (96.7%)	118/121 (97.5%)	0.75 (0.16 to 3.44)	0.99 (0.95 to 1.04)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	96/122 (78.7%)	110/121 (90.9%)	0.37 (0.17 to 0.79)	0.87 (0.78 to 0.96)
T1DM - EFC12456				
All dosing regimens				
Any hypoglycemia	257/274 (93.8%)	258/275 (93.8%)	1.01 (0.50 to 2.04)	1.00 (0.96 to 1.04)
Severe hypoglycemia				
As per investigator	18/274 (6.6%)	26/275 (9.5%)	0.68 (0.36 to 1.28)	0.69 (0.39 to 1.23)
As confirmed by review board	15/274 (5.5%)	21/275 (7.6%)	0.71 (0.35 to 1.41)	0.72 (0.38 to 1.36)
Documented symptomatic hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	233/274 (85.0%)	230/275 (83.6%)	1.11 (0.70 to 1.76)	1.02 (0.95 to 1.09)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	189/274 (69.0%)	192/275 (69.8%)	0.96 (0.67 to 1.38)	0.99 (0.88 to 1.11)

Study pool type of hypoglycemia event	HOE901-U300 n/N (%)	Lantus n/N (%)	vs Lantus OR (95%CI)	vs Lantus RR: (95%CI)
Asymptomatic hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	192/274 (70.1%)	209/275 (76.0%)	0.73 (0.50 to 1.07)	0.92 (0.83 to 1.02)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	93/274 (33.9%)	107/275 (38.9%)	0.81 (0.57 to 1.15)	0.87 (0.70 to 1.09)
Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	255/274 (93.1%)	257/275 (93.5%)	0.95 (0.49 to 1.86)	1.00 (0.95 to 1.04)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	214/274 (78.1%)	221/275 (80.4%)	0.86 (0.57 to 1.31)	0.97 (0.89 to 1.06)
Morning injection				
Any hypoglycemia	128/135 (94.8%)	127/136 (93.4%)	1.30 (0.47 to 3.60)	1.02 (0.96 to 1.08)
Severe hypoglycemia				
As per investigator	9/135 (6.7%)	11/136 (8.1%)	0.81 (0.32 to 2.02)	0.82 (0.35 to 1.92)
As confirmed by review board	7/135 (5.2%)	9/136 (6.6%)	0.77 (0.28 to 2.14)	0.78 (0.30 to 2.06)
Documented symptomatic hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	117/135 (86.7%)	117/136 (86.0%)	1.05 (0.53 to 2.11)	1.01 (0.92 to 1.11)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	93/135 (68.9%)	98/136 (72.1%)	0.86 (0.51 to 1.44)	0.96 (0.82 to 1.12)
Asymptomatic hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	94/135 (69.6%)	98/136 (72.1%)	0.89 (0.53 to 1.50)	0.97 (0.83 to 1.13)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	47/135 (34.8%)	49/136 (36.0%)	0.95 (0.57 to 1.56)	0.97 (0.70 to 1.33)
Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	127/135 (94.1%)	127/136 (93.4%)	1.13 (0.42 to 3.02)	1.01 (0.95 to 1.07)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	104/135 (77.0%)	113/136 (83.1%)	0.68 (0.37 to 1.24)	0.93 (0.82 to 1.05)
Evening injection				
Any hypoglycemia	129/139 (92.8%)	131/139 (94.2%)	0.79 (0.30 to 2.06)	0.98 (0.93 to 1.05)

Study pool type of hypoglycemia event	HOE901-U300 n/N (%)	Lantus n/N (%)	vs Lantus OR (95%CI)	vs Lantus RR: (95%CI)
Severe hypoglycemia				
As per investigator	9/139 (6.5%)	15/139 (10.8%)	0.57 (0.24 to 1.36)	0.60 (0.27 to 1.32)
As confirmed by review board	8/139 (5.8%)	12/139 (8.6%)	0.65 (0.26 to 1.63)	0.67 (0.28 to 1.58)
Documented symptomatic hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	116/139 (83.5%)	113/139 (81.3%)	1.16 (0.63 to 2.15)	1.03 (0.92 to 1.14)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	96/139 (69.1%)	94/139 (67.6%)	1.07 (0.65 to 1.78)	1.02 (0.87 to 1.20)
Asymptomatic hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	98/139 (70.5%)	111/139 (79.9%)	0.60 (0.35 to 1.05)	0.88 (0.77 to 1.01)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	46/139 (33.1%)	58/139 (41.7%)	0.69 (0.42 to 1.13)	0.80 (0.59 to 1.08)
Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	128/139 (92.1%)	130/139 (93.5%)	0.80 (0.32 to 2.01)	0.98 (0.92 to 1.05)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	110/139 (79.1%)	108/139 (77.7%)	1.09 (0.62 to 1.93)	1.02 (0.90 to 1.15)
T1DM - EFC12456 JP				
All dosing regimens				
Any hypoglycemia	23/24 (95.8%)	22/22 (100%)	Not estimated	0.96 (0.81 to 1.14)
Severe hypoglycemia				
As per investigator	1/24 (4.2%)	2/22 (9.1%)	Not estimated	0.69 (0.15 to 3.10)
As confirmed by review board	0/24	1/22 (4.5%)	Not estimated	Not estimated
Documented symptomatic hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	21/24 (87.5%)	19/22 (86.4%)	Not estimated	1.01 (0.79 to 1.30)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	15/24 (62.5%)	15/22 (68.2%)	0.74 (0.21 to 2.62)	0.91 (0.60 to 1.37)
Asymptomatic hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	17/24 (70.8%)	16/22 (72.7%)	0.85 (0.23 to 3.22)	0.97 (0.66 to 1.41)

Study pool type of hypoglycemia event	HOE901-U300 n/N (%)	Lantus n/N (%)	vs Lantus OR (95%CI)	vs Lantus RR: (95%CI)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	9/24 (37.5%)	4/22 (18.2%)	3.11 (0.69 to 13.94)	1.82 (0.74 to 4.49)
Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	23/24 (95.8%)	21/22 (95.5%)	Not estimated	1.00 (0.84 to 1.20)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	18/24 (75.0%)	16/22 (72.7%)	1.04 (0.27 to 4.09)	1.02 (0.72 to 1.45)
Morning injection				
Any hypoglycemia	11/11 (100%)	11/11 (100%)	Not estimated	Not estimated
Severe hypoglycemia				
As per investigator	0/11	1/11 (9.1%)	Not estimated	Not estimated
As confirmed by review board	0/11	0/11	Not estimated	Not estimated
Documented symptomatic hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	10/11 (90.9%)	11/11 (100%)	Not estimated	0.92 (0.69 to 1.21)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	7/11 (63.6%)	8/11 (72.7%)	0.64 (0.10 to 4.11)	0.88 (0.49 to 1.59)
Asymptomatic hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	7/11 (63.6%)	7/11 (63.6%)	1.00 (0.18 to 5.71)	1.00 (0.53 to 1.88)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	4/11 (36.4%)	3/11 (27.3%)	1.55 (0.25 to 9.72)	1.29 (0.40 to 4.09)
Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	11/11 (100%)	11/11 (100%)	Not estimated	Not estimated
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	8/11 (72.7%)	9/11 (81.8%)	0.59 (0.08 to 4.55)	0.89 (0.55 to 1.45)
Evening injection				
Any hypoglycemia	12/13 (92.3%)	11/11 (100%)	Not estimated	0.93 (0.72 to 1.19)
Severe hypoglycemia				
As per investigator	1/13 (7.7%)	1/11 (9.1%)	Not estimated	0.93 (0.11 to 7.91)
As confirmed by review board	0/13	1/11 (9.1%)	Not estimated	Not estimated

Study pool type of hypoglycemia event	HOE901-U300 n/N (%)	Lantus n/N (%)	vs Lantus OR (95%CI)	vs Lantus RR: (95%CI)
Documented symptomatic hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	11/13 (84.6%)	8/11 (72.7%)	Not estimated	1.14 (0.74 to 1.75)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	8/13 (61.5%)	7/11 (63.6%)	0.85 (0.15 to 4.74)	0.94 (0.52 to 1.68)
Asymptomatic hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	10/13 (76.9%)	9/11 (81.8%)	0.73 (0.10 to 5.42)	0.94 (0.60 to 1.48)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	5/13 (38.5%)	1/11 (9.1%)	6.26 (0.59 to 66.81)	2.91 (0.65 to 13.11)
Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	12/13 (92.3%)	10/11 (90.9%)	Not estimated	1.01 (0.76 to 1.33)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	10/13 (76.9%)	7/11 (63.6%)	1.85 (0.30 to 11.34)	1.17 (0.70 to 1.96)
T1DM - PDY12777				
Any hypoglycemia	30/30 (100%)	29/29 (100%)	Not estimated	Not estimated
Severe hypoglycemia				
As per investigator	1/30 (3.3%)	3/29 (10.3%)	0.30 (0.03 to 3.04)	0.42 (0.07 to 2.58)
As confirmed by review board	1/30 (3.3%)	3/29 (10.3%)	0.30 (0.03 to 3.04)	0.42 (0.07 to 2.58)
Documented symptomatic hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	28/30 (93.3%)	28/29 (96.6%)	Not estimated	0.97 (0.84 to 1.10)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	25/30 (83.3%)	26/29 (89.7%)	0.56 (0.12 to 2.63)	0.93 (0.75 to 1.14)
Asymptomatic hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	26/30 (86.7%)	28/29 (96.6%)	0.23 (0.02 to 2.26)	0.90 (0.77 to 1.06)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	14/30 (46.7%)	17/29 (58.6%)	0.62 (0.22 to 1.79)	0.81 (0.50 to 1.30)
Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	30/30 (100%)	29/29 (100%)	Not estimated	Not estimated

Study pool type of hypoglycemia event	HOE901-U300 n/N (%)	Lantus n/N (%)	vs Lantus OR (95%CI)	vs Lantus RR: (95%CI)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	28/30 (93.3%)	28/29 (96.6%)	Not estimated	0.97 (0.84 to 1.10)
T1DM PIII study pool				
Any hypoglycemia	376/396 (94.9%)	376/396 (94.9%)	1.04 (0.54 to 2.01)	1.00 (0.97 to 1.03)
Severe hypoglycemia				
As per investigator	25/396 (6.3%)	38/396 (9.6%)	0.68 (0.39 to 1.18)	0.66 (0.40 to 1.07)
As confirmed by review board	21/396 (5.3%)	29/396 (7.3%)	0.72 (0.39 to 1.35)	0.72 (0.42 to 1.25)
Documented symptomatic hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	340/396 (85.9%)	338/396 (85.4%)	1.05 (0.68 to 1.60)	1.01 (0.95 to 1.07)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	275/396 (69.4%)	290/396 (73.2%)	0.84 (0.60 to 1.16)	0.95 (0.87 to 1.04)
Asymptomatic hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	296/396 (74.7%)	315/396 (79.5%)	0.77 (0.55 to 1.09)	0.94 (0.87 to 1.01)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	155/396 (39.1%)	178/396 (44.9%)	0.82 (0.60 to 1.11)	0.87 (0.74 to 1.02)
Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	373/396 (94.2%)	375/396 (94.7%)	0.94 (0.50 to 1.77)	0.99 (0.96 to 1.03)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	310/396 (78.3%)	331/396 (83.6%)	0.70 (0.48 to 1.02)	0.94 (0.88 to 1.00)
T1DM JP patient pool				
Any hypoglycemia	142/146 (97.3%)	140/143 (97.9%)	Not estimated	0.99 (0.95 to 1.04)
Severe hypoglycemia				
As per investigator	8/146 (5.5%)	14/143 (9.8%)	Not estimated	0.60 (0.28 to 1.30)
As confirmed by review board	6/146 (4.1%)	9/143 (6.3%)	Not estimated	0.72 (0.30 to 1.73)
Documented symptomatic hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	128/146 (87.7%)	127/143 (88.8%)	Not estimated	0.99 (0.91 to 1.08)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	101/146 (69.2%)	113/143 (79.0%)	0.62 (0.24 to 1.61)	0.88 (0.76 to 1.00)

Study pool **type of hypoglycemia event**	**HOE901-U300** **n/N (%)**	**Lantus** **n/N (%)**	**vs Lantus** **OR (95%CI)**	**vs Lantus** **RR: (95%CI)**
Asymptomatic hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	121/146 (82.9%)	122/143 (85.3%)	0.90 (0.35 to 2.29)	0.97 (0.88 to 1.07)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	71/146 (48.6%)	75/143 (52.4%)	1.12 (0.44 to 2.87)	0.93 (0.74 to 1.16)
Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	141/146 (96.6%)	139/143 (97.2%)	Not estimated	0.99 (0.95 to 1.04)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	114/146 (78.1%)	126/143 (88.1%)	0.53 (0.18 to 1.54)	0.89 (0.80 to 0.99)

Study included: T1DM phase 3 study pool = EFC12449 and EFC12456; T1DM Japanese patient pool = EFC12449 and Japanese subpopulation of EFC12456
OR = Odds ratio, RR: = relative risk, CMH = Cochran Mantel Haenszel, n (%) = Number and percentage of patients with at least one treatment-emergent hypoglycemia event
[a] 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))
NOTE: OR is based on logistic model with treatment and randomization strata of screening HbA1c (screening HbA1c categories for PDY12777) (<8.0 and ≥8.0%) as fixed effects. RR is based on CMH method stratified by randomization strata of screening HbA1c (screening HbA1c categories for PDY12777) (<8.0 and ≥8.0%). For EFC12456 (all dosing regimens), additionnal stratification by time of injection (morning, evening) in CMH method.
For pools, fixed-effect meta-analysis was performed by adding study as fixed effect in the logistic model and as stratification factor in the CMH method.
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hypo_s_t_t1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hypo_s_t_t1_i.rtf (18APR2014 - 12:12)

2.5.2.2　1 型糖尿病：曝露人年当たりの低血糖（発現時刻を問わない）

曝露人年当たりの低血糖の発現件数は、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 16）。日本人 1 型併合の結果においても同様な傾向が見られた（それぞれ RR：0.94、95%CI：0.64; 1.38 及び RR 0.91、95%CI：0.60; 1.38）。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。

「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」の曝露人年当たり発現件数

「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」の曝露人年当たり発現件数は、EFC12449 試験では HOE901-U300 群で少なく、20%（HOE901-U300 群 75.31 件及びランタス群 94.76 件、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。日本人 1 型併合の結果においても同様に HOE901-U300 群はランタス群と比べ発現件数は少なかった（HOE901-U300 群 75.14 件及びランタス群 88.27 件、RR：0.91、95%CI：0.60; 1.38）。

EFC12456 試験での発現件数は、HOE901-U300 群 78.42 件及びランタス群 72.53 件であり、両投与群で同程度であった（RR：1.09、95%CI： 0.94; 1.25）。1 型第Ⅲ相試験併合においても同様な傾向であった（77.41 件及び 79.59 件、RR：1.01、95%CI： 0.89; 1.14）。

PDY12777 試験では、HOE901-U300 群で 126.54 件及びランタス群 137.97 件であり、HOE901-U300 群の方がランタス群よりも発現件数は少なかった（RR：0.92、95%CI：0.72; 1.18）。

表 16 - 発現時刻を問わない低血糖の曝露人年当たりの発現件数及び相対リスク - 安全性解析対象集団（1型　第Ⅱ/Ⅲ相試験）

	HOE901-U300	Lantus	RR versus Lantus	
Type of hypoglycemia event	Number of events (rate per patient-year)	Number of events (rate per patient-year)	RR	95% CI
T1DM - EFC12449				
Total patient-years	59.55	58.98		
Any hypoglycemia	4622 (77.62)	5696 (96.58)	0.80	(0.66 to 0.98)
Severe hypoglycemia				
As per investigator	19 (0.32)	13 (0.22)	1.45	(0.40 to 5.26)
As confirmed by review board	16 (0.27)	9 (0.15)	1.77	(0.39 to 8.04)
Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	4485 (75.31)	5589 (94.76)	0.80	(0.65 to 0.98)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	1126 (18.91)	1373 (23.28)	0.81	(0.60 to 1.11)
T1DM - EFC12456				
All dosing regimens				
Total patient-years	124.10	126.83		
Any hypoglycemia	9936 (80.06)	9380 (73.96)	1.09	(0.95 to 1.25)
Severe hypoglycemia				
As per investigator	30 (0.24)	43 (0.34)	0.74	(0.30 to 1.84)
As confirmed by review board	24 (0.19)	29 (0.23)	0.82	(0.34 to 2.00)
Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	9732 (78.42)	9199 (72.53)	1.09	(0.94 to 1.25)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	2327 (18.75)	2302 (18.15)	1.04	(0.85 to 1.27)
Morning injection				
Total patient-years	61.09	62.58		
Any hypoglycemia	5006 (81.94)	4588 (73.32)	1.12	(0.92 to 1.36)
Severe hypoglycemia				
As per investigator	9 (0.15)	11 (0.18)	0.84	(0.18 to 3.89)
As confirmed by review board	7 (0.11)	9 (0.14)	0.80	(0.18 to 3.52)
Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	4836 (79.16)	4487 (71.70)	1.10	(0.90 to 1.35)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	1120 (18.33)	1120 (17.90)	1.02	(0.77 to 1.37)

Type of hypoglycemia event	HOE901-U300 Number of events (rate per patient-year)	Lantus Number of events (rate per patient-year)	RR versus Lantus RR	RR versus Lantus 95% CI
Evening injection				
Total patient-years	63.01	64.25		
Any hypoglycemia	4930 (78.24)	4792 (74.58)	1.06	(0.87 to 1.29)
Severe hypoglycemia				
As per investigator	21 (0.33)	32 (0.50)	0.66	(0.25 to 1.72)
As confirmed by review board	17 (0.27)	20 (0.31)	0.85	(0.32 to 2.25)
Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	4896 (77.70)	4712 (73.34)	1.07	(0.88 to 1.31)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	1207 (19.16)	1182 (18.40)	1.05	(0.79 to 1.39)
T1DM - EFC12456 JP				
All dosing regimens				
Total patient-years	11.75	10.14		
Any hypoglycemia	953 (81.14)	570 (56.22)	1.39	(0.80 to 2.42)
Severe hypoglycemia				
As per investigator	1 (0.09)	2 (0.20)		Not estimated
As confirmed by review board	0	1 (0.10)		Not estimated
Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	872 (74.24)	511 (50.40)	1.36	(0.77 to 2.41)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	167 (14.22)	74 (7.30)	1.87	(0.78 to 4.50)
Morning injection				
Total patient-years	5.50	5.04		
Any hypoglycemia	415 (75.41)	363 (72.06)	0.99	(0.48 to 2.05)
Severe hypoglycemia				
As per investigator	0	1 (0.20)		Not estimated
As confirmed by review board	0	0		Not estimated
Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	338 (61.42)	313 (62.13)	0.93	(0.42 to 2.02)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	44 (8.00)	58 (11.51)	0.64	(0.22 to 1.82)
Evening injection				
Total patient-years	6.24	5.10		

Type of hypoglycemia event	HOE901-U300 Number of events (rate per patient-year)	Lantus Number of events (rate per patient-year)	RR versus Lantus RR	95% CI
Any hypoglycemia	538 (86.19)	207 (40.58)	1.96	(0.86 to 4.47)
Severe hypoglycemia				
As per investigator	1 (0.16)	1 (0.20)	0.69	(0.03 to 16.28)
As confirmed by review board	0	1 (0.20)		Not estimated
Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	534 (85.55)	198 (38.82)	1.99	(0.87 to 4.57)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	123 (19.70)	16 (3.14)	5.50	(1.36 to 22.23)
T1DM - PDY12777				
Total patient-years	9.27	8.56		
Any hypoglycemia	1181 (127.40)	1237 (144.51)	0.89	(0.69 to 1.13)
Severe hypoglycemia				
As per investigator	1 (0.11)	3 (0.35)	0.30	(0.03 to 2.80)
As confirmed by review board	1 (0.11)	3 (0.35)	0.30	(0.03 to 2.80)
Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	1173 (126.54)	1181 (137.97)	0.92	(0.72 to 1.18)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	282 (30.42)	395 (46.14)	0.66	(0.43 to 1.01)
T1DM phase 3 study pool				
Total patient-years	183.65	185.81		
Any hypoglycemia	14558 (79.27)	15076 (81.14)	1.01	(0.90 to 1.15)
Severe hypoglycemia				
As per investigator	49 (0.27)	56 (0.30)	0.87	(0.34 to 2.19)
As confirmed by review board	40 (0.22)	38 (0.20)	0.96	(0.37 to 2.49)
Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	14217 (77.41)	14788 (79.59)	1.01	(0.89 to 1.14)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	3453 (18.80)	3675 (19.78)	0.97	(0.81 to 1.16)
T1DM Japanese patient pool				
Total patient-years	71.29	69.11		
Any hypoglycemia	5575 (78.20)	6266 (90.67)	0.94	(0.64 to 1.38)
Severe hypoglycemia				
As per investigator	20 (0.28)	15 (0.22)		Not estimated
As confirmed by review board	16 (0.22)	10 (0.14)		Not estimated

Type of hypoglycemia event	HOE901-U300 Number of events (rate per patient-year)	Lantus Number of events (rate per patient-year)	RR versus Lantus RR	95% CI
Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	5357 (75.14)	6100 (88.27)	0.91	(0.60 to 1.38)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	1293 (18.14)	1447 (20.94)	0.78	(0.36 to 1.70)

Study included: T1DM phase 3 study pool = EFC12449 and EFC12456; T1DM Japanese patient pool = EFC12449 and Japanese subpopulation of EFC12456
RR = Risk ratio
[a] 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))
NOTE: RR is based on overdispersed Poisson regression model with treatment and randomization strata of screening HbA1c (screening HbA1c categories for PDY12777) (<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.
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)

2.5.2.3 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」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 15%（RR：0.85、95%CI：0.73; 0.99）及び 31%（RR：0.69、95%CI：0.52; 0.91）のリスク低下を示し有意な差が認められた（表 17）。日本人 1 型併合においても HOE901-U300 群の方がランタス群よりも同様に低い傾向を示した（それぞれ RR：0.90、95%CI ： 0.78; 1.04、及び RR：0.77、95%CI：0.59; 1.00）

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。1 型第Ⅲ相試験併合においては、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かった。PDY12777 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も低かった。

「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖」の発現率

「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖」の発現率は、EFC12449 試験では HOE901-U300 群の方がランタス群より有意に低かった〔HOE901-U300 群 68.9%（84/122 名）及びランタス群 81.0%（98/121 名）、RR：0.85、95%CI：0.73; 0.99〕。日本人 1 型併合の結果においても HOE901-U300 群の方が発現率は低かった（68.5%及び 76.2%、RR：0.90、95%CI：0.78; 1.04）。

EFC12456 試験での発現率は、HOE901-U300 群 68.6%及びランタス群 70.2%であり、両投与群で同程度であった（RR：0.98、95%CI：0.88; 1.09）。1 型第Ⅲ相試験併合においても両投与群で同程度であった（68.7%及び 73.5%、RR：0.93、95%CI：0.86; 1.02）。

一方、PDY12777 試験では、HOE901-U300 群 80.0%及びランタス群 93.1%であり、HOE901-U300 群で低かった（RR：0.86、95%CI：0.70; 1.06）。

第Ⅲ相 1 型糖尿病対象試験で、就寝中に患者が目覚めた低血糖は、発現時刻で定義した夜間低血糖よりも発現例数が全体的に少なかった。重症低血糖及び症候性低血糖の疑い以外のいずれのカテゴリーの夜間低血糖においても、のいずれのカテゴリーの夜間低血糖においても、EFC12449 試験では HOE901-U300 群の方がランタス群より低く、日本人 1 型併合においても同様に HOE901-U300 群で低い傾向であった。EFC12456 試験では両投与群で同程度であったが、1 型第Ⅲ相試験併合では HOE901-U300 群で低い傾向であった。（表 14 ）。

表 17 - 夜間低血糖の発現率及び相対リスク - 安全性解析対象集団（1 型　第Ⅱ/Ⅲ相試験）

Study pool type of hypoglycemia event	HOE901-U300 n/N (%)	Lantus n/N (%)	vs Lantus OR (95%CI)	vs Lantus RR: (95%CI)
T1DM - EFC12449				
Any nocturnal hypoglycemia	85/122 (69.7%)	98/121 (81.0%)	0.54 (0.30 to 0.98)	0.86 (0.74 to 1.00)
Severe nocturnal hypoglycemia				
As per investigator	2/122 (1.6%)	1/121 (0.8%)	2.00 (0.18 to 22.41)	1.66 (0.22 to 12.44)
As confirmed by review board	2/122 (1.6%)	0/121	Not estimated	Not estimated
Documented symptomatic nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	63/122 (51.6%)	81/121 (66.9%)	0.52 (0.31 to 0.88)	0.77 (0.62 to 0.96)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	38/122 (31.1%)	59/121 (48.8%)	0.46 (0.27 to 0.79)	0.64 (0.47 to 0.88)
Asymptomatic nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	54/122 (44.3%)	61/121 (50.4%)	0.78 (0.47 to 1.29)	0.88 (0.67 to 1.15)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	18/122 (14.8%)	23/121 (19.0%)	0.74 (0.37 to 1.45)	0.78 (0.44 to 1.36)
Severe and/or confirmed[a] nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	84/122 (68.9%)	98/121 (81.0%)	0.52 (0.29 to 0.94)	0.85 (0.73 to 0.99)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	45/122 (36.9%)	65/121 (53.7%)	0.49 (0.29 to 0.83)	0.69 (0.52 to 0.91)
T1DM - EFC12456				
All dosing regimens				
Any nocturnal hypoglycemia	191/274 (69.7%)	196/275 (71.3%)	0.93 (0.64 to 1.34)	0.98 (0.88 to 1.09)
Severe nocturnal hypoglycemia				
As per investigator	6/274 (2.2%)	7/275 (2.5%)	0.65 (0.17 to 2.42)	0.87 (0.32 to 2.38)
As confirmed by review board	6/274 (2.2%)	5/275 (1.8%)	0.92 (0.23 to 3.76)	1.17 (0.40 to 3.44)

Study pool type of hypoglycemia event	HOE901-U300 n/N (%)	Lantus n/N (%)	vs Lantus OR (95%CI)	vs Lantus RR: (95%CI)
Documented symptomatic nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	162/274 (59.1%)	159/275 (57.8%)	1.05 (0.75 to 1.48)	1.02 (0.89 to 1.18)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	112/274 (40.9%)	107/275 (38.9%)	1.08 (0.77 to 1.53)	1.05 (0.86 to 1.29)
Asymptomatic nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	77/274 (28.1%)	96/275 (34.9%)	0.73 (0.51 to 1.05)	0.81 (0.63 to 1.03)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	27/274 (9.9%)	27/275 (9.8%)	0.99 (0.56 to 1.74)	1.00 (0.60 to 1.67)
Severe and/or confirmed[a] nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	188/274 (68.6%)	193/275 (70.2%)	0.93 (0.64 to 1.34)	0.98 (0.88 to 1.09)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	127/274 (46.4%)	126/275 (45.8%)	1.02 (0.73 to 1.43)	1.01 (0.85 to 1.21)
Morning injection				
Any nocturnal hypoglycemia	94/135 (69.6%)	95/136 (69.9%)	0.99 (0.59 to 1.66)	1.00 (0.85 to 1.17)
Severe nocturnal hypoglycemia				
As per investigator	1/135 (0.7%)	4/136 (2.9%)	0.25 (0.03 to 2.23)	0.33 (0.05 to 2.08)
As confirmed by review board	1/135 (0.7%)	3/136 (2.2%)	0.33 (0.03 to 3.22)	0.43 (0.06 to 2.89)
Documented symptomatic nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	81/135 (60.0%)	81/136 (59.6%)	1.02 (0.63 to 1.66)	1.01 (0.83 to 1.23)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	53/135 (39.3%)	54/136 (39.7%)	0.98 (0.60 to 1.60)	0.99 (0.74 to 1.33)
Asymptomatic nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	37/135 (27.4%)	45/136 (33.1%)	0.76 (0.45 to 1.28)	0.83 (0.58 to 1.19)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	16/135 (11.9%)	14/136 (10.3%)	1.17 (0.55 to 2.51)	1.15 (0.58 to 2.26)

Study pool type of hypoglycemia event	HOE901-U300 n/N (%)	Lantus n/N (%)	vs Lantus OR (95%CI)	vs Lantus RR: (95%CI)
Severe and/or confirmed[a] nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	92/135 (68.1%)	94/136 (69.1%)	0.95 (0.57 to 1.59)	0.99 (0.84 to 1.16)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	59/135 (43.7%)	62/136 (45.6%)	0.92 (0.57 to 1.49)	0.96 (0.74 to 1.25)
Evening injection				
Any nocturnal hypoglycemia	97/139 (69.8%)	101/139 (72.7%)	0.87 (0.52 to 1.47)	0.96 (0.83 to 1.12)
Severe nocturnal hypoglycemia				
As per investigator	5/139 (3.6%)	3/139 (2.2%)	1.69 (0.40 to 7.22)	1.56 (0.42 to 5.84)
As confirmed by review board	5/139 (3.6%)	2/139 (1.4%)	2.55 (0.49 to 13.40)	2.19 (0.50 to 9.56)
Documented symptomatic nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	81/139 (58.3%)	78/139 (56.1%)	1.09 (0.68 to 1.76)	1.04 (0.85 to 1.27)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	59/139 (42.4%)	53/139 (38.1%)	1.20 (0.74 to 1.94)	1.12 (0.84 to 1.49)
Asymptomatic nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	40/139 (28.8%)	51/139 (36.7%)	0.70 (0.42 to 1.16)	0.79 (0.56 to 1.10)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	11/139 (7.9%)	13/139 (9.4%)	0.83 (0.36 to 1.93)	0.85 (0.39 to 1.83)
Severe and/or confirmed[a] nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	96/139 (69.1%)	99/139 (71.2%)	0.90 (0.54 to 1.51)	0.97 (0.83 to 1.13)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	68/139 (48.9%)	64/139 (46.0%)	1.12 (0.70 to 1.80)	1.06 (0.83 to 1.36)
T1DM - EFC12456 JP				
All dosing regimens				
Any nocturnal hypoglycemia	18/24 (75.0%)	12/22 (54.5%)	2.63 (0.72 to 9.56)	1.32 (0.87 to 2.01)

Study pool type of hypoglycemia event	HOE901-U300 n/N (%)	Lantus n/N (%)	vs Lantus OR (95%CI)	vs Lantus RR: (95%CI)
Severe nocturnal hypoglycemia				
As per investigator	0/24	0/22	Not estimated	Not estimated
As confirmed by review board	0/24	0/22	Not estimated	Not estimated
Documented symptomatic nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	13/24 (54.2%)	10/22 (45.5%)	1.40 (0.43 to 4.52)	1.15 (0.66 to 2.01)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	7/24 (29.2%)	4/22 (18.2%)	1.67 (0.38 to 7.33)	1.39 (0.55 to 3.50)
Asymptomatic nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	6/24 (25.0%)	5/22 (22.7%)	1.07 (0.26 to 4.39)	1.05 (0.39 to 2.83)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	2/24 (8.3%)	0/22	Not estimated	Not estimated
Severe and/or confirmed[a] nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	16/24 (66.7%)	11/22 (50.0%)	2.00 (0.60 to 6.61)	1.29 (0.79 to 2.10)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	9/24 (37.5%)	4/22 (18.2%)	2.56 (0.63 to 10.43)	1.76 (0.73 to 4.26)
Morning injection				
Any nocturnal hypoglycemia	9/11 (81.8%)	5/11 (45.5%)	5.40 (0.78 to 37.52)	1.73 (0.91 to 3.28)
Severe nocturnal hypoglycemia				
As per investigator	0/11	0/11	Not estimated	Not estimated
As confirmed by review board	0/11	0/11	Not estimated	Not estimated
Documented symptomatic nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	5/11 (45.5%)	5/11 (45.5%)	1.00 (0.19 to 5.37)	1.00 (0.44 to 2.27)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	2/11 (18.2%)	2/11 (18.2%)	1.00 (0.11 to 9.21)	1.00 (0.21 to 4.74)

Study pool type of hypoglycemia event	HOE901-U300 n/N (%)	Lantus n/N (%)	vs Lantus OR (95%CI)	vs Lantus RR: (95%CI)
Asymptomatic nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	2/11 (18.2%)	2/11 (18.2%)	1.00 (0.11 to 8.82)	1.00 (0.21 to 4.85)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	1/11 (9.1%)	0/11	Not estimated	Not estimated
Severe and/or confirmed[a] nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	7/11 (63.6%)	5/11 (45.5%)	2.10 (0.38 to 11.62)	1.36 (0.65 to 2.85)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	3/11 (27.3%)	2/11 (18.2%)	1.71 (0.22 to 13.36)	1.40 (0.34 to 5.71)
Evening injection				
Any nocturnal hypoglycemia	9/13 (69.2%)	7/11 (63.6%)	1.28 (0.23 to 7.04)	1.05 (0.61 to 1.82)
Severe nocturnal hypoglycemia				
As per investigator	0/13	0/11	Not estimated	Not estimated
As confirmed by review board	0/13	0/11	Not estimated	Not estimated
Documented symptomatic nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	8/13 (61.5%)	5/11 (45.5%)	1.96 (0.38 to 10.05)	1.29 (0.61 to 2.76)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	5/13 (38.5%)	2/11 (18.2%)	2.80 (0.40 to 19.67)	1.75 (0.55 to 5.52)
Asymptomatic nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	4/13 (30.8%)	3/11 (27.3%)	1.15 (0.19 to 6.88)	1.09 (0.31 to 3.87)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	1/13 (7.7%)	0/11	Not estimated	Not estimated
Severe and/or confirmed[a] nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	9/13 (69.2%)	6/11 (54.5%)	1.90 (0.35 to 10.13)	1.23 (0.64 to 2.37)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	6/13 (46.2%)	2/11 (18.2%)	3.84 (0.57 to 25.88)	2.09 (0.67 to 6.54)

Study pool type of hypoglycemia event	HOE901-U300 n/N (%)	Lantus n/N (%)	vs Lantus OR (95%CI)	vs Lantus RR: (95%CI)
T1DM - PDY12777				
Any nocturnal hypoglycemia	24/30 (80.0%)	27/29 (93.1%)	0.30 (0.05 to 1.62)	0.86 (0.70 to 1.06)
Severe nocturnal hypoglycemia				
As per investigator	0/30	2/29 (6.9%)	Not estimated	Not estimated
As confirmed by review board	0/30	2/29 (6.9%)	Not estimated	Not estimated
Documented symptomatic nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	20/30 (66.7%)	23/29 (79.3%)	0.52 (0.16 to 1.68)	0.84 (0.61 to 1.15)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	15/30 (50.0%)	19/29 (65.5%)	0.51 (0.18 to 1.48)	0.76 (0.49 to 1.18)
Asymptomatic nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	12/30 (40.0%)	14/29 (48.3%)	0.72 (0.25 to 2.05)	0.84 (0.47 to 1.48)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	5/30 (16.7%)	8/29 (27.6%)	0.53 (0.15 to 1.90)	0.64 (0.24 to 1.66)
Severe and/or confirmed[a] nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	24/30 (80.0%)	27/29 (93.1%)	0.30 (0.05 to 1.62)	0.86 (0.70 to 1.06)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	17/30 (56.7%)	25/29 (86.2%)	0.20 (0.06 to 0.74)	0.65 (0.46 to 0.93)
T1DM PIII study pool				
Any nocturnal hypoglycemia	276/396 (69.7%)	294/396 (74.2%)	0.83 (0.60 to 1.15)	0.94 (0.86 to 1.02)
Severe nocturnal hypoglycemia				
As per investigator	8/396 (2.0%)	8/396 (2.0%)	0.66 (0.19 to 2.34)	1.00 (0.41 to 2.43)
As confirmed by review board	8/396 (2.0%)	5/396 (1.3%)	1.09 (0.27 to 4.35)	1.43 (0.55 to 3.72)
Documented symptomatic nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	225/396 (56.8%)	240/396 (60.6%)	0.89 (0.66 to 1.20)	0.94 (0.83 to 1.06)

Study pool type of hypoglycemia event	HOE901-U300 n/N (%)	Lantus n/N (%)	vs Lantus OR (95%CI)	vs Lantus RR: (95%CI)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	150/396 (37.9%)	166/396 (41.9%)	0.88 (0.65 to 1.18)	0.91 (0.76 to 1.07)
Asymptomatic nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	131/396 (33.1%)	157/396 (39.6%)	0.75 (0.55 to 1.03)	0.83 (0.69 to 1.00)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	45/396 (11.4%)	50/396 (12.6%)	0.95 (0.60 to 1.51)	0.90 (0.62 to 1.31)
Severe and/or confirmed[a] nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	272/396 (68.7%)	291/396 (73.5%)	0.82 (0.60 to 1.14)	0.93 (0.86 to 1.02)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	172/396 (43.4%)	191/396 (48.2%)	0.85 (0.63 to 1.14)	0.90 (0.77 to 1.05)
T1DM JP patient pool				
Any nocturnal hypoglycemia	103/146 (70.5%)	110/143 (76.9%)	1.79 (0.65 to 4.91)	0.92 (0.80 to 1.05)
Severe nocturnal hypoglycemia				
As per investigator	2/146 (1.4%)	1/143 (0.7%)	Not estimated	1.28 (0.33 to 5.01)
As confirmed by review board	2/146 (1.4%)	0/143	Not estimated	Not estimated
Documented symptomatic nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	76/146 (52.1%)	91/143 (63.6%)	0.77 (0.32 to 1.85)	0.82 (0.67 to 1.00)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	45/146 (30.8%)	63/143 (44.1%)	0.74 (0.24 to 2.25)	0.70 (0.52 to 0.94)
Asymptomatic nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	60/146 (41.1%)	66/143 (46.2%)	0.90 (0.30 to 2.73)	0.89 (0.69 to 1.16)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	20/146 (13.7%)	23/143 (16.1%)	Not estimated	0.87 (0.52 to 1.48)
Severe and/or confirmed[a] nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	100/146 (68.5%)	109/143 (76.2%)	1.12 (0.46 to 2.76)	0.90 (0.78 to 1.04)

Study pool type of hypoglycemia event	HOE901-U300 n/N (%)	Lantus n/N (%)	vs Lantus OR (95%CI)	vs Lantus RR: (95%CI)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	54/146 (37.0%)	69/143 (48.3%)	1.00 (0.35 to 2.84)	0.77 (0.59 to 1.00)

Study included: T1DM phase 3 study pool = EFC12449 and EFC12456; T1DM Japanese patient pool = EFC12449 and Japanese subpopulation of EFC12456
OR = Odds ratio, RR = relative risk, CMH = Cochran Mantel Haenszel, n (%) = Number and percentage of patients with at least one treatment-emergent hypoglycemia event
[a] 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))
NOTE: OR is based on logistic model with treatment and randomization strata of screening HbA1c (screening HbA1c categories for PDY12777) (<8.0 and ≥8.0%) as fixed effects. RR is based on CMH method stratified by randomization strata of screening HbA1c (screening HbA1c categories for PDY12777) (<8.0 and ≥8.0%). For EFC12456 (all dosing regimens), additionnal stratification by time of injection (morning, evening) in CMH method.
For pools, fixed-effect meta-analysis was performed by adding study as fixed effect in the logistic model and as stratification factor in the CMH method.
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hyponoc_s_t_t1.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hyponoc_s_t_t1_i.rtf (18APR2014 - 12:43)

2.5.2.4　1 型糖尿病：曝露人年当たりの夜間低血糖

曝露人年当たりの夜間低血糖の発現件数は、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）、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 18 ）。

日本人 1 型併合においても HOE901-U300 群の方がランタス群よりも少なく同様な傾向を示した。

一方、EFC12456 試験では、各カテゴリーの発現件数は両投与群で同程度であったが、1 型第Ⅲ相試験併合では、HOE901-U300 群の方がランタス群よりも少なかった。

PDY12777 試験では、HOE901-U300 群の方がランタス群よりも少なく、リスク低下が見られた。

「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖」の曝露人年当たりの発現件数

「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖」の曝露人年当たりの発現件数は、EFC12449 試験で HOE901-U300 群 7.46 件及びランタス群 11.24 件であり、HOE901-U300 群で低く、34%（RR：0.66、95%CI：0.48; 0.92）のリスク低下を示し有意な差が認められた。また、日本人 1 型併合の結果においても同様な傾向であった（7.34 件及び 10.40 件、RR：0.73、95%CI：0.32; 1.69）。

EFC12456 試験での発現件数は、HOE901-U300 群 8.00 件及びランタス群 8.95 件であり、同程度であった（RR：0.90、95%CI：0.71; 1.14）。

1 型第Ⅲ相試験併合において、HOE901-U300 群で 7.82 件及びランタス群で 9.68 件と HOE901-U300 群で低かった（RR：0.83、95%CI：0.67; 1.01）。

PDY12777 試験では、HOE901-U300 群 11.97 件及びランタス群 19.28 件であり、HOE901-U300 群で発現件数が低かった（RR：0.62、95%CI：0.35; 1.11）。

表 18 -夜間低血糖の曝露人年当たりの発現件数及び相対リスク - 安全性解析対象集団（1 型　第Ⅱ/Ⅲ相試験）

	HOE901-U300	Lantus	RR versus Lantus	
Type of hypoglycemia event	**Number of events (rate per patient-year)**	**Number of events (rate per patient-year)**	**RR**	**95% CI**
T1DM - EFC12449				
Total patient-years	59.55	58.98		
Any nocturnal hypoglycemia	467 (7.84)	684 (11.60)	0.68	(0.49 to 0.93)
Severe nocturnal hypoglycemia				
As per investigator	3 (0.05)	1 (0.02)	2.98	(0.23 to 38.76)
As confirmed by review board	3 (0.05)	0		Not estimated
Severe and/or confirmed[a] nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	444 (7.46)	663 (11.24)	0.66	(0.48 to 0.92)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	119 (2.00)	240 (4.07)	0.49	(0.31 to 0.76)
T1DM - EFC12456				
All dosing regimens				
Total patient-years	124.10	126.83		
Any nocturnal hypoglycemia	1026 (8.27)	1174 (9.26)	0.90	(0.71 to 1.13)
Severe nocturnal hypoglycemia				
As per investigator	10 (0.08)	7 (0.06)	0.88	(0.09 to 8.21)
As confirmed by review board	10 (0.08)	5 (0.04)	1.24	(0.10 to 14.76)
Severe and/or confirmed[a] nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	993 (8.00)	1135 (8.95)	0.90	(0.71 to 1.14)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	342 (2.76)	416 (3.28)	0.84	(0.62 to 1.14)
Morning injection				
Total patient-years	61.09	62.58		
Any nocturnal hypoglycemia	493 (8.07)	567 (9.06)	0.89	(0.64 to 1.24)
Severe nocturnal hypoglycemia				
As per investigator	1 (0.02)	4 (0.06)	0.26	(0.01 to 11.88)
As confirmed by review board	1 (0.02)	3 (0.05)	0.34	(0.01 to 20.63)
Severe and/or confirmed[a] nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	469 (7.68)	551 (8.80)	0.87	(0.62 to 1.22)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	158 (2.59)	202 (3.23)	0.80	(0.52 to 1.24)

Type of hypoglycemia event	HOE901-U300 Number of events (rate per patient-year)	Lantus Number of events (rate per patient-year)	RR versus Lantus RR	RR versus Lantus 95% CI
Evening injection				
Total patient-years	63.01	64.25		
Any nocturnal hypoglycemia	533 (8.46)	607 (9.45)	0.91	(0.66 to 1.25)
Severe nocturnal hypoglycemia				
As per investigator	9 (0.14)	3 (0.05)	3.02	(0.31 to 29.76)
As confirmed by review board	9 (0.14)	2 (0.03)	4.50	(0.28 to 72.44)
Severe and/or confirmed[a] nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	524 (8.32)	584 (9.09)	0.93	(0.67 to 1.28)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	184 (2.92)	214 (3.33)	0.89	(0.59 to 1.34)
T1DM - EFC12456 JP				
All dosing regimens				
Total patient-years	11.75	10.14		
Any nocturnal hypoglycemia	89 (7.58)	62 (6.12)	1.20	(0.60 to 2.39)
Severe nocturnal hypoglycemia				
As per investigator	0	0		Not estimated
As confirmed by review board	0	0		Not estimated
Severe and/or confirmed[a] nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	79 (6.73)	56 (5.52)	1.08	(0.51 to 2.31)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	16 (1.36)	7 (0.69)	1.75	(0.46 to 6.60)
Morning injection				
Total patient-years	5.50	5.04		
Any nocturnal hypoglycemia	27 (4.91)	26 (5.16)	0.98	(0.33 to 2.91)
Severe nocturnal hypoglycemia				
As per investigator	0	0		Not estimated
As confirmed by review board	0	0		Not estimated
Severe and/or confirmed[a] nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	18 (3.27)	22 (4.37)	0.77	(0.22 to 2.69)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	4 (0.73)	4 (0.79)	0.92	(0.13 to 6.51)
Evening injection				
Total patient-years	6.24	5.10		
Any nocturnal hypoglycemia	62 (9.93)	36 (7.06)	1.47	(0.64 to 3.39)
Severe nocturnal hypoglycemia				

Type of hypoglycemia event	HOE901-U300 Number of events (rate per patient-year)	Lantus Number of events (rate per patient-year)	RR versus Lantus RR	95% CI
As per investigator	0	0		Not estimated
As confirmed by review board	0	0		Not estimated
Severe and/or confirmed[a] nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	61 (9.77)	34 (6.67)	1.52	(0.65 to 3.57)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	12 (1.92)	3 (0.59)	3.31	(0.55 to 19.81)
T1DM - PDY12777				
Total patient-years	9.27	8.56		
Any nocturnal hypoglycemia	112 (12.08)	179 (20.91)	0.58	(0.33 to 1.03)
Severe nocturnal hypoglycemia				
As per investigator	0	2 (0.23)		Not estimated
As confirmed by review board	0	2 (0.23)		Not estimated
Severe and/or confirmed[a] nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	111 (11.97)	165 (19.28)	0.62	(0.35 to 1.11)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	37 (3.99)	77 (9.00)	0.45	(0.24 to 0.82)
T1DM phase 3 study pool				
Total patient-years	183.65	185.81		
Any nocturnal hypoglycemia	1493 (8.13)	1858 (10.00)	0.83	(0.68 to 1.02)
Severe nocturnal hypoglycemia				
As per investigator	13 (0.07)	8 (0.04)	0.88	(0.13 to 6.00)
As confirmed by review board	13 (0.07)	5 (0.03)	1.44	(0.17 to 12.01)
Severe and/or confirmed[a] nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	1437 (7.82)	1798 (9.68)	0.83	(0.67 to 1.01)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	461 (2.51)	656 (3.53)	0.73	(0.56 to 0.96)
T1DM Japanese patient pool				
Total patient-years	71.29	69.11		
Any nocturnal hypoglycemia	556 (7.80)	746 (10.79)	0.83	(0.40 to 1.72)
Severe nocturnal hypoglycemia				
As per investigator	3 (0.04)	1 (0.01)		Not estimated
As confirmed by review board	3 (0.04)	0		Not estimated
Severe and/or confirmed[a] nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	523 (7.34)	719 (10.40)	0.73	(0.32 to 1.69)

Type of hypoglycemia event	HOE901-U300 Number of events (rate per patient-year)	Lantus Number of events (rate per patient-year)	RR versus Lantus RR	95% CI
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	135 (1.89)	247 (3.57)	0.70	(0.18 to 2.75)

Study included: T1DM phase 3 study pool = EFC12449 and EFC12456; T1DM Japanese patient pool = EFC12449 and Japanese subpopulation of EFC12456
RR = Risk ratio
[a] 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))
NOTE: RR is based on overdispersed Poisson regression model with treatment and randomization strata of screening HbA1c (screening HbA1c categories for PDY12777) (<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.
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)

2.5.2.5　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、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 14 、付録2.7.4.8.2.13）。日本人 1 型併合の結果においても同様の結果であった。

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、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 70 mg/dL 以下の場合であるが、血糖値 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。

1 型第Ⅲ相試験併合及び PDY12777 試験でも両投与群で同程度であった。

日中に発現した「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」の発現率及び曝露人年当たりの発現件数

日中に発現した「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」の発現率は、EFC12449 試験で、HOE901-U300 群 95.1%及びランタス群 97.5%であった。曝露人年当たりの発現件数は、それぞれ 67.86 件及び 83.50 件で、HOE901-U300 群の方がランタス群よりも少なかった。

日本人 1 型併合の結果において、発現率は同程度であったが、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（発現率 : HOE901-U300 群 95.2%及びランタス群 97.2%、発現件数：67.81 件及び 77.85 件）。

EFC12456 試験では、発現率は HOE901-U300 群 92.7%及びランタス群 92.0%で同程度であった。曝露人年当たりの発現件数は、それぞれ 70.42 件及び 63.57 件で、HOE901-U300 群の方がランタス群よりも多かったが、日中に発現した「重症又は血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖」の発現率及び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（発現率 : HOE901-U300 群 74.8%及びランタス群 76.0%、発現件数：15.99 件及び 14.87 件）。

1 型第Ⅲ相試験併合では、両投与群で同程度であった（発現率：HOE901-U300 群 93.4%及びランタス群 93.7%、発現件数：69.59 件及び 69.90 件）。

PDY12777 試験でも、両投与群で同程度であった（発現率：HOE901-U300 群 100%及びランタス群 100%、発現件数：114.56 件及び 118.57 件）。

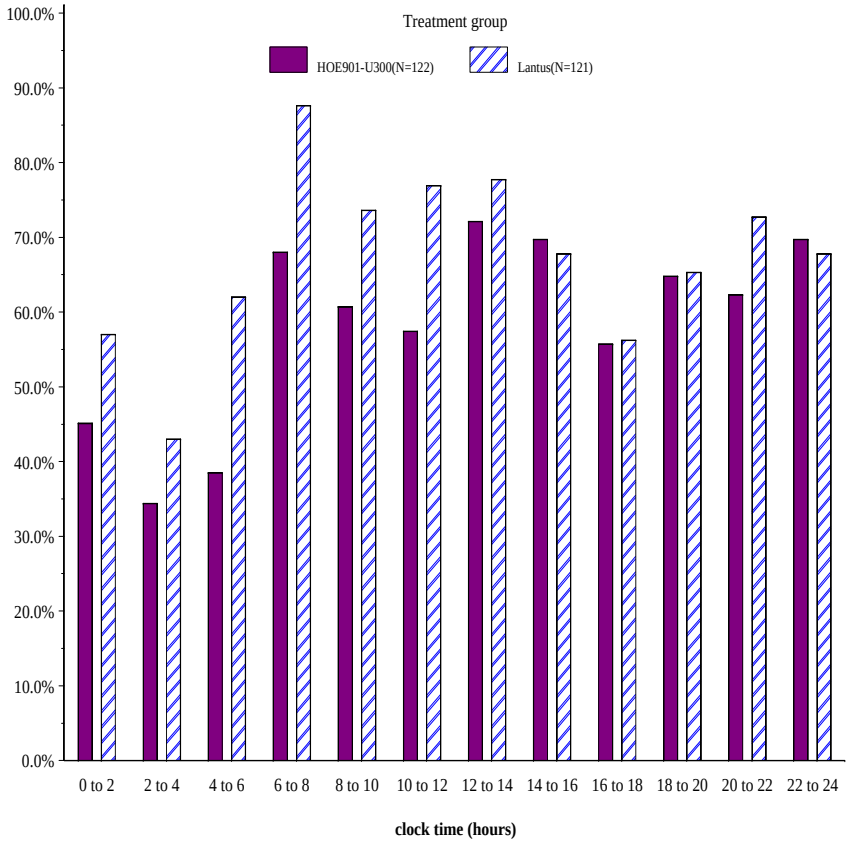
2.5.2.6　1 型糖尿病：低血糖症の 24 時間での分布

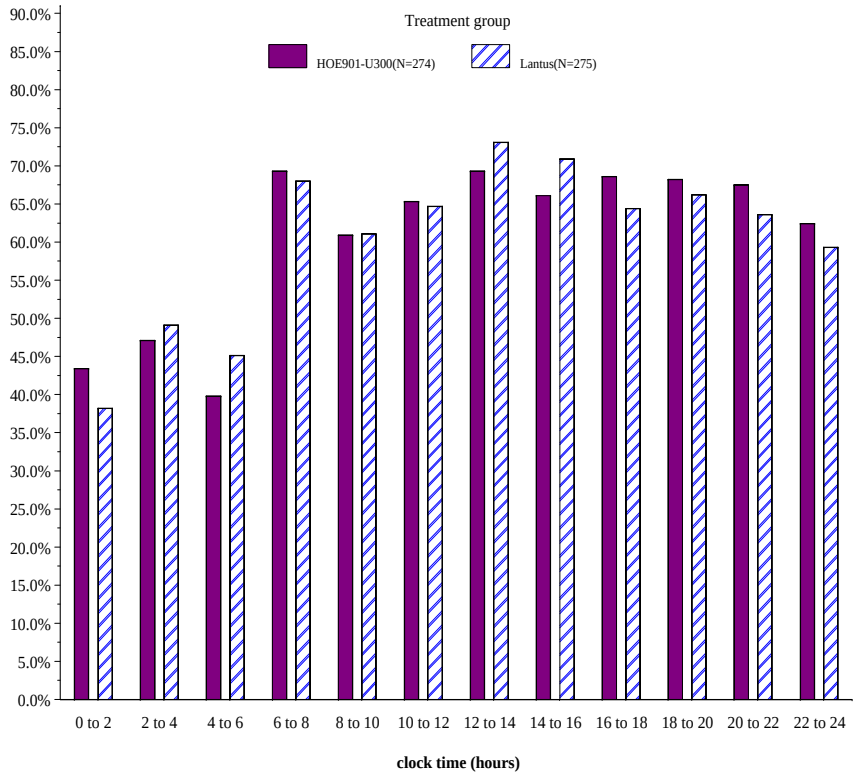
低血糖症の 24 時間での発現状況は、「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」の発現率に基づいて考察する。これは他のカテゴリーでの結果を代表するものと考える。

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」は、HOE901-U300 群の方がランタス群よりも発現率が低かった。14 時 00 分から 24 時 00 分までの発現率では投与群間で差はなかった（図 1 ）。

EFC12456 試験では、「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」の発現率の 24 時間の推移は両投与群で同程度であり、投与群間で差が見られた時間帯はなかった。

図 1 - 重症又は血糖値 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の低血糖の発現率推移 - 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)

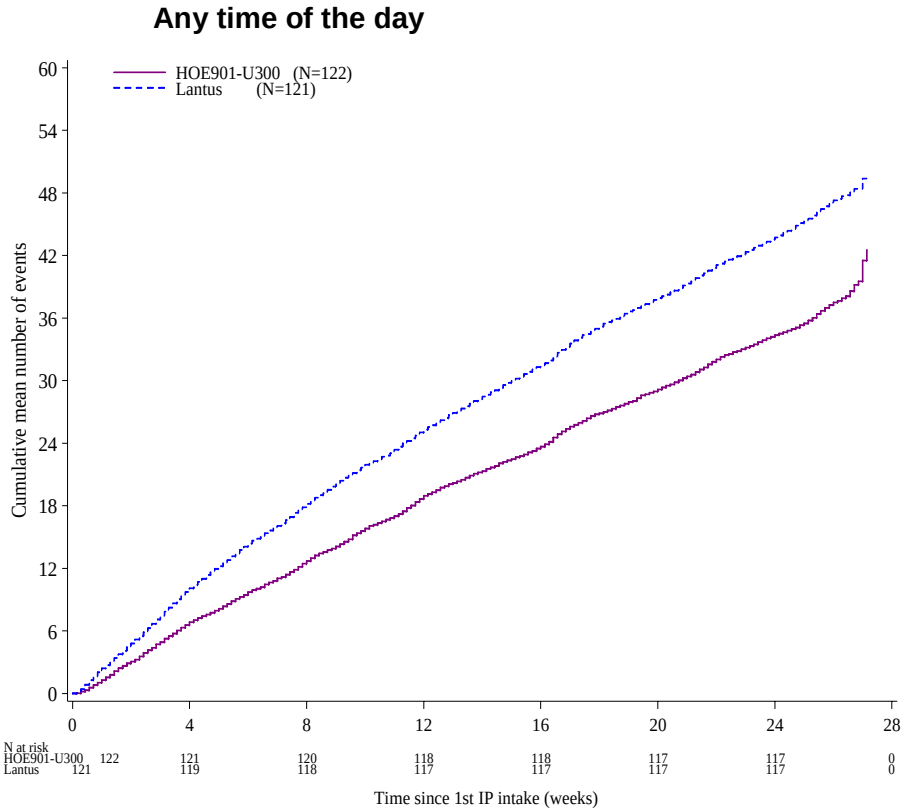
2.5.2.7　1 型糖尿病：低血糖の累積件数

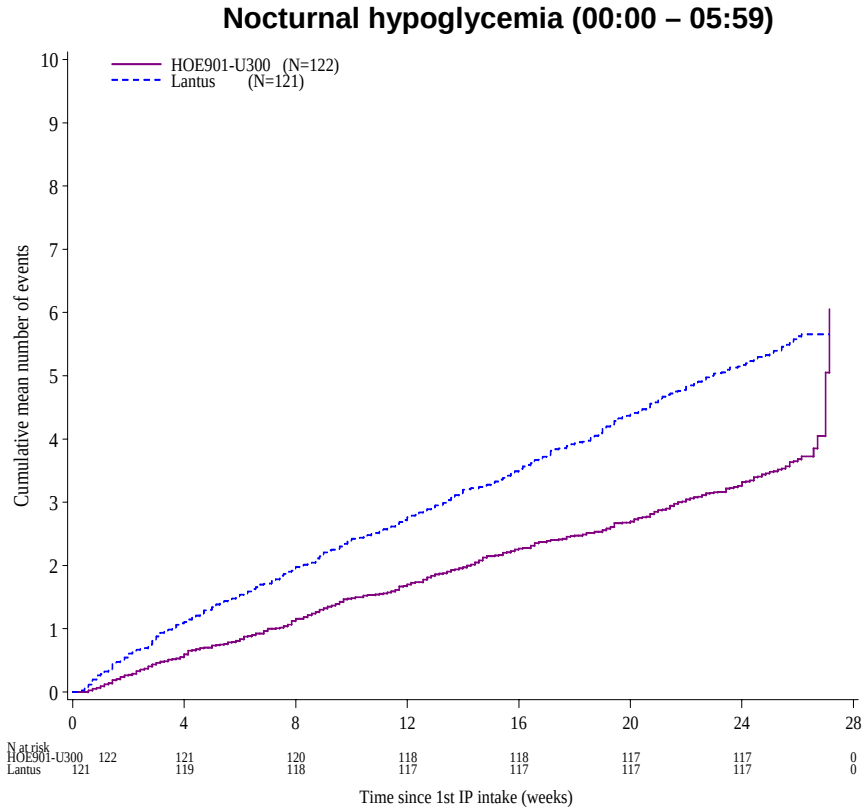
主要投与期間での低血糖の発現件数の分布は、この期間での「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」を発現した患者当たりの平均累積件数に基づいて考察する。これは他のカテゴリーでの結果を代表するものと考えられる。

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 2 ）。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、夜間のみでの累積件数において、より顕著に表れている。なお、図 2 において、HOE901-U300 群での 主要投与期間（6 ヵ月）の最後の数日間での急激な上昇は、この期間で全体の患者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 3 ）。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。

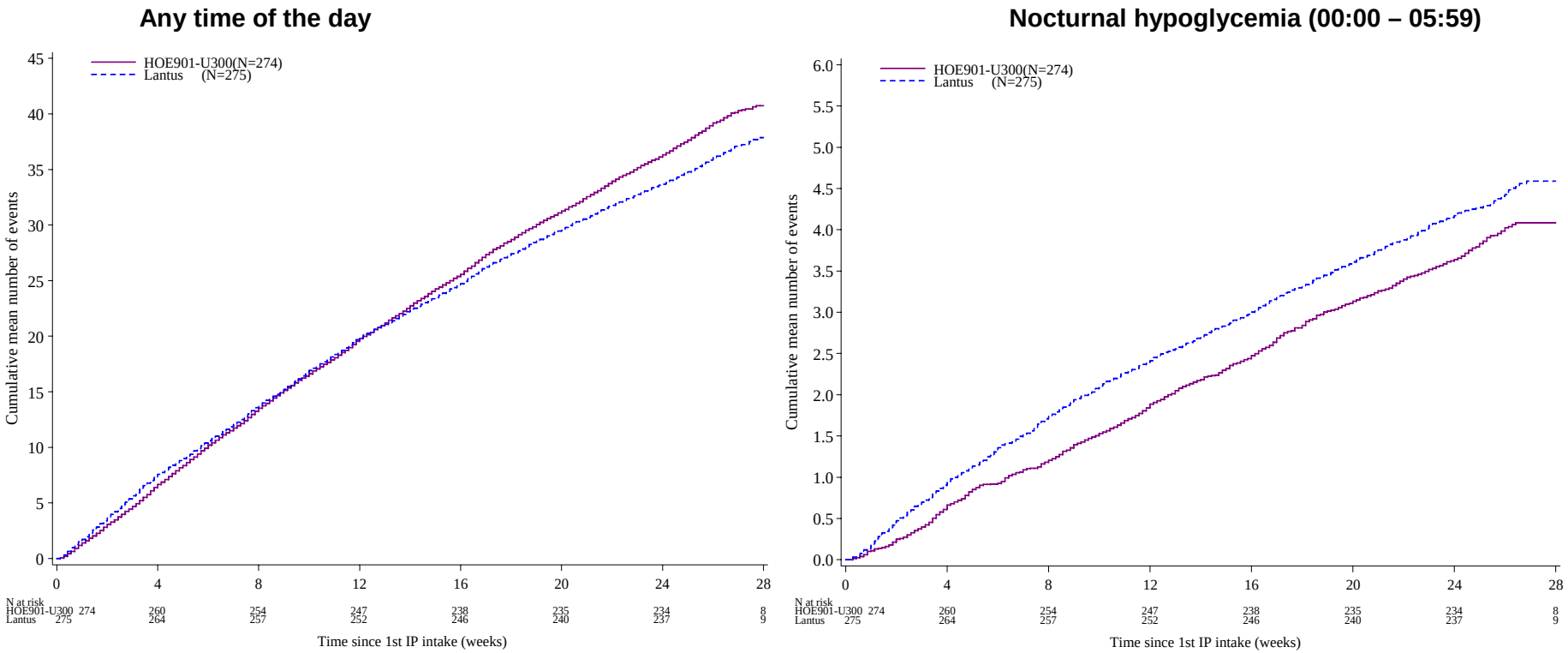
図 2 - 重症又は血糖値 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の低血糖の患者当たりの平均累積件数（Nelson-Aalen 推定量） - 安全性解析対象集団（EFC12449 試験）





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)

図 3 - 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（EFC12456 試験）



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)

2.5.2.8　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り、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（図 4）。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（図 5）。

治験薬投与後 8 週間の低血糖の曝露人年当たりの発現件数は、EFC12449 試験で、HOE901-U300 群の方がランタス群より少なかったが、EFC12456 試験では両投与群で同程度であった。

治験薬投与後 8 週間の低血糖の発現率について、「すべての低血糖」、「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」、「重症又は血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖」をそれぞれ付録2.7.4.8.2.25、付録2.7.4.8.2.37、及び付録2.7.4.8.2.41 に、曝露人年当たりの発現件数については、それぞれ付録2.7.4.8.2.65、付録2.7.4.8.2.77、付録2.7.4.8.2.81 に示す。

治験薬投与後 8 週間の「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」の発現率

治験薬投与後 8 週間の「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」の発現率は、EFC12449 試験で、HOE901-U300 群 86.9%（106/122 名）及びランタス群 95.0%（115/121 名）であり、HOE901-U300 群でランタス群よりも低く、9%（RR：0.91、95%CI：0.84; 0.99）のリスク低下を示し、有意な差が認められた。日本人 1 型併合の結果においても同様な傾向であった（87.7%及び 95.1%、RR：0.92、95%CI：0.86; 0.99）。

EFC12456 試験及び 1 型第Ⅲ相試験併合それぞれにおいては両投与群で同程度であった（EFC12456 試験：88.3%及び 90.2%、RR：0.98、95%CI： 0.92; 1.04、1 型第Ⅲ相試験併合：87.9%及び 91.7%、RR：0.96、95%CI：0.91; 1.00）。

治験薬投与後 8 週間の「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

治験薬投与後 8 週間の「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、EFC12449 試験で HOE901-U300 群 82.77 件及びランタス群 119.10 件であり、HOE901-U300 群で少なく有意な差が認められた（RR：0.69、95%CI：0.56; 0.86）。日本人 1 型併合においても同様な傾向であった（85.79 件及び 111.37 件、RR：0.87、95%CI：0.59; 1.30）。

EFC12456 試験では両投与群で同程度であった（87.39 件及び 89.49 件、RR：0.98、95%CI：0.85; 1.13）。1 型第Ⅲ相試験併合でも同様であった（85.94 件及び 98.61 件、RR：0.90、95%CI：0.80; 1.03）。

2.5.2.9　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（図 4、図 5）。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。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 試験では、40～63%の リスク低下が認められ（「すべての夜間低血糖」RR：0.60、95%CI：0.42; 0.86、「重症又は血糖値 54mg/dL 未満の夜間低血糖」RR：0.37、95%CI：0.22; 0.64）、EFC12456 試験では 29～31%の リスク低下が認められた（「すべての夜間低血糖」 RR：0.71、95%CI：0.54; 0.92、「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖」RR ：0.69、95%CI：0.53; 0.91）。

治験薬投与後 8 週間の夜間低血糖の発現率について、「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」をそれぞれ付録2.7.4.8.2.45、付録2.7.4.8.2.57、及び付録2.7.4.8.2.61に、曝露人年当たりの発現件数については、それぞれ付録2.7.4.8.2.85 、付録2.7.4.8.2.97、及び付録2.7.4.8.2.101に示す。

治験薬投与後 8 週間の「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖」の発現率

治験薬投与後 8 週間の「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖」の発現率は、EFC12449 試験で HOE901-U300 群 43.4%（53/122 名）及びランタス群 61.2%（74/121 名）であり、29%（RR：0.71、95%CI ：0.56; 0.91）のリスク低下が見られ有意な差が認められた。日本人 1 型併合の結果においても同様に 22%（46.6%及び 59.4%、RR：0.78、95%CI： 0.63; 0.98）のリスク低下が見られ有意な差が認められた。

また、EFC12456 試験では HOE901-U300 群 46.7%及びランタス群 57.1%であり、HOE901-U300 群の方がランタス群よりも発現率が低く、18%（RR：0.82、95%CI 0.70; 0.96）のリスク低下を示し有意な差が認められた。1 型第Ⅲ相試験併合においても同様な傾向であった（45.7%及び 58.3%、RR：0.78、95%CI： 0.69; 0.90）。

治験薬投与後 8 週間の「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖」の曝露人年当たりの発現件数

治験薬投与後 8 週間の「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖」の曝露人年当たりの発現件数は、EFC12449 試験で HOE901-U300 群 7.48 件及びランタス群 12.79 件であり、ランタス群に対し 42%の顕著なリスク低下が見られた（RR：0.58、95%CI：0.41; 0.84）。日本人 1 型併合の結果においても同様な傾向であった（7.70 件及び 12.24 件、RR：0.63、95%CI：0.31; 1.28）。

EFC12456 試験では、HOE901-U300 群 7.75 件及びランタス群 11.20 件であり、ランタス群に対し 31%の顕著なリスク低下が見られた（RR：0.69、95%CI　0.53; 0.91）。1 型第Ⅲ相試験併合においてもランタス群に対し 34%の顕著なリスク低下が見られた（7.66 件及び 11.69 件、RR：0.66、95%CI：0.52; 0.84）。

2.5.2.10 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 4）。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。日本人 1 型併合でも同様であった。

EFC12456 試験では、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両投与群で同程度であった（図 5 ）。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」、及びこのカテゴリーが含まれる「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いおり、夜間低血糖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 未満でも、曝露人年当たりの発現件数は同程度であった。

1 型第Ⅲ相試験併合においても、両投与群で同程度であった。

治験薬投与後 9 週から 6 ヵ月（26 週）までの低血糖の発現率について、「すべての低血糖」、「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」、及び「重症又は血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖」をそれぞれ付録2.7.4.8.2.25、付録2.7.4.8.2.37、及び付録2.7.4.8.2.41に、曝露人年当たりの発現件数については、それぞれ付録2.7.4.8.2.65、付録2.7.4.8.2.77、及び付録2.7.4.8.2.81に示す。

治験薬投与後 9 週から 6 ヵ月（26 週）までの夜間低血糖の発現率について、「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」をそれぞれ付録2.7.4.8.2.45、付録2.7.4.8.2.57、及び付録2.7.4.8.2.61に、曝露人年当たりの発現件数については、それぞれ付録2.7.4.8.2.85、付録2.7.4.8.2.97、及び付録2.7.4.8.2.101に示す。

<u>治験薬投与後 9 週から 6 ヵ月（26 週）までの「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」の発現率</u>

治験薬投与後 9 週から 6 ヵ月（26 週）までの「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」の発現率は、EFC12449 試験で、両投与群で同程度であった〔HOE901-U300 群 94.2%（113/120 名）及びランタス群 93.2%（110/118 名）、RR：1.01、95%CI： 0.95;　1.08〕。日本人 1 型併合でも同様であった（92.4%及び 91.3%、RR:：1.01、95%CI： 0.95;1.09）。

EFC12456 試験でも 両投与群で同程度であり（89.3%及び 90.6%、RR : 0.99、95%CI : 0.93; 1.05）、1 型第Ⅲ相試験併合においても同様であった（90.9%及び 91.4%、RR : 0.99、95%CI : 0.95; 1.04）。

治験薬投与後 9 週から 6 ヵ月（26 週）までの「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

治験薬投与後 9 週から 6 ヵ月（26 週）までの「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では、EFC12449 試験で HOE901-U300 群 71.86 件及びランタス群 83.58 件であり、やや HOE901-U300 群で少ない傾向であった（RR : 0.86、95%CI : 0.69; 1.07）。日本人 1 型併合でも同様な傾向であった（70.21 件及び 77.59 件、RR : 0.93、95%CI : 0.58; 1.50）。

EFC12456 試験では、73.93 件及び 64.18 件であり、HOE901-U300 群でやや多かった（RR : 1.16、95%CI : 0.98; 1.37）。1 型第Ⅲ相試験併合においても同様な傾向であった（73.25 件及び 70.43 件、RR : 1.08、95%CI : 0.93; 1.24）。

治験薬投与後 9 週から 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

治験薬投与後 9 週から 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」の発現率は、EFC12449 試験で、HOE901-U300 群の方がランタス群よりも低かった〔HOE901-U300 群 61.7%（74/120 名）及びランタス群 73.7%（87/118 名）、RR : 0.84、95%CI : 0.70; 1.00〕。日本人 1 型併合の結果においても同様であった（60.4%及び 68.8%、RR : 0.88、95%CI : 0.74;1.05）。

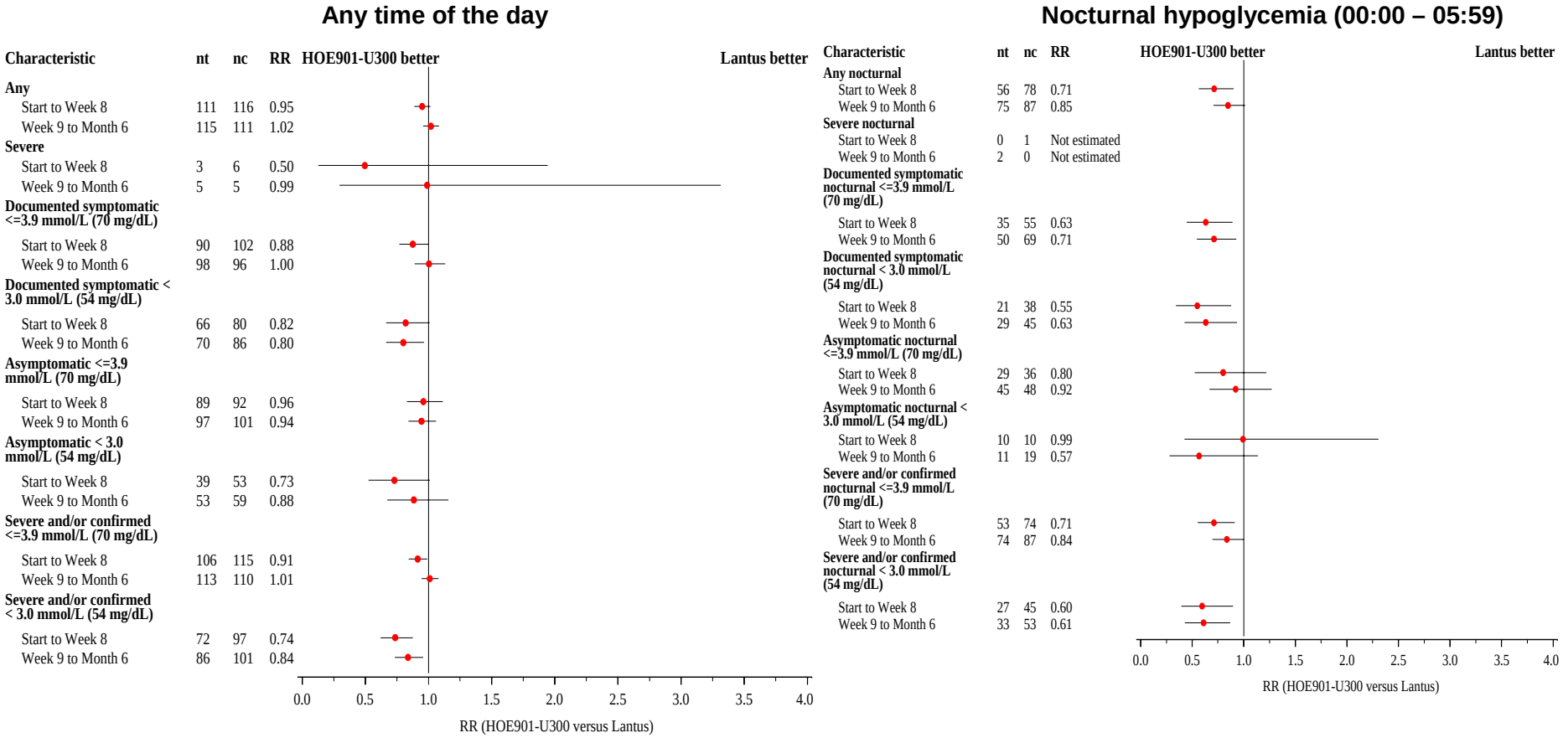
EFC12456 試験では、両投与群で同程度であった（64.3%及び 60.0%、RR : 1.07、95%CI : 0.93; 1.23）。1 型第Ⅲ相試験併合においても同様であった（63.4%及び 64.3%、RR : 0.99、95%CI : 0.88; 1.10）。

治験薬投与後 9 週から 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」の曝露人年当たりの発現件数

治験薬投与後 9 週から 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」の曝露人年当たりの発現件数は、EFC12449 試験の HOE901-U300 群で少なかった（HOE901-U300 群 7.45 件及びランタス群 10.53 件、RR : 0.71、95%CI : 0.49; 1.01）。日本人 1 型併合の結果においても同様であった（7.17 件及び 9.56 件、RR : 0.89、95%CI : 0.27; 2.96）。

EFC12456 試験では、両投与群で同程度であり（8.13 件及び 7.85 件、RR : 1.04、95%CI : 0.80; 1.36）、1 型第Ⅲ相試験併合においても同様であった（7.90 件及び 8.71 件、RR : 0.93、95%CI : 0.74; 1.17）。

図 4 - 発現時刻を問わない低血糖及び夜間低血糖を発現した患者数の相対リスク - 安全性対象集団（EFC12449 試験）

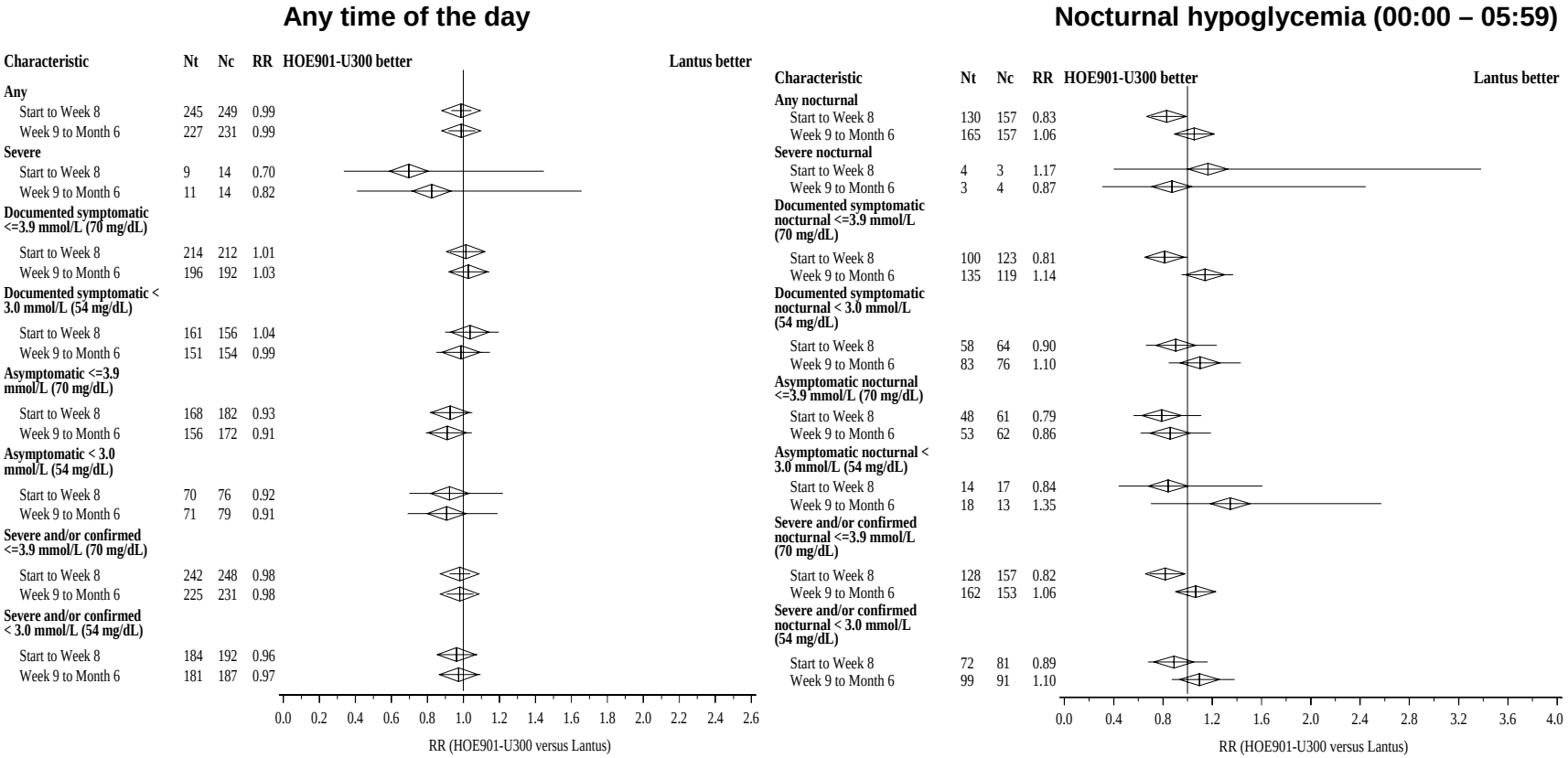


RR = relative risk : Based on RR stratified by randomization strata of screening HbA1c (<8.0 or ≥8.0 %) if not a subgroup factor, using a CMH methodology Confirmed hypoglycemia = documented symptomatic hypoglycemia or asymptomatic hypoglycemia

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)

図 5 - 発現時刻を問わない低血糖及び夜間低血糖を発現した患者数の相対リスク - 安全性対象集団（EFC12456 試験）



RR=relative risk
a Based on RR stratified by randomization strata of screening HbA1c (<8.0; ≥ 8.0 %), randomization strata of geographical region (Non Japan; Japan) and time of injection (Morning; Evening), using a CMH methodology
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))
Nt: Number of patients with events in HOE901-U300, Nc : Number of patients with events in Lantus
PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12456/CSR_01/REPORT/PGM/ae_saf_hypo_m6_by_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_saf_hypo_m6_by_s_g_4_i.rtf (22NOV2013 - 12:18)
PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12456/CSR_01/REPORT/PGM/ae_saf_hypo_m6_by_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_saf_hyponoc_m6_by_s_g_4_i.rtf (22NOV2013 - 12:19)

2.5.3　2 型糖尿病患者を対象とした試験

2 型糖尿病患者での低血糖症の解析に用いたデータは、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（国内試験）、EFC12347 試験及び EFC11629 試験〕、並びに基礎インスリンと追加インスリンを併用した Basal-Bolus 療法の EFC11628 試験の第Ⅲ相試験の主要投与期間（6 ヵ月間）の結果である。また、EFC12512 試験と EFC12347 試験に組み入れられた日本人の併合の結果、及び BOT 試験の併合の結果も示した。

- EFC12512 試験は、スクリーニング時 HbA1c 値が 7～10%の範囲の患者を対象として、経口血糖降下薬と HOE901-U300 又はランタスの併用により実施した。患者は試験前に使用していた経口血糖降下薬は試験中も継続した。
- EFC11629 試験は、スクリーニング時 HbA1c 値が 7～10%の範囲の患者を対象として、経口血糖降下薬と HOE901-U300 又はランタスの併用により実施した。患者はスクリーニング時にランタス又は NPH インスリンを 42 単位以上使用し、試験前に使用していた経口血糖降下薬は試験中も継続した。
- EFC12347 試験は、スクリーニング時 HbA1c 値が 7～11%の範囲のインスリン未使用患者で、一定用量のインスリン以外の血糖降下薬でコントロール不良の患者を対象として、実施した。患者は試験期間中、インスリン以外の血糖降下薬を継続し、HOE901-U300 又はランタスと併用した。
- EFC11628 試験は、スクリーニング時 HbA1c 値が 7～10%の範囲の患者を対象として、HOE901-U300 又はランタスと追加インスリンの併用により実施した。基礎インスリンと追加インスリンによる治療を行っており、ランタス又は NPH インスリンを 42 単位以上使用していた患者を本試験に組み入れた。

2 型糖尿病患者を対象としたすべての試験において、ベースライン時に安定していた抗糖尿病薬の前治療（EFC11629 試験及び EFC12347 試験ではスルホニルウレア剤は中止）は、試験の期間中変更せず継続することとした。投与による特定の安全性に関する問題が認められない場合は、これらの投与量を維持することとした。

これら 4 試験すべての主要投与期間（6 ヵ月）では、試験前基礎インスリン投与からの変更後又はインスリン未治療で基礎インスリンの投与開始後に HOE901-U300 又はランタスにより目標血糖値を達成するのに十分と考えられる期間を設定した。

インスリン投与量の調整の多くが行われる用量増量期間並びにインスリン投与量の微調整のみが行われる維持期間において、この 6 ヵ月の期間は HbA1c の変化量及び低血糖症の評価に十分であった。

2.5.3.1　2 型糖尿病：発現時刻を問わない低血糖

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、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 19、表 20）。また、日本人 2 型併合及び BOT 試験併合においても、同様な結果であった。

「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」の発現率

「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」の発現率は、日本人 2 型を対象とした EFC12512 試験では HOE901-U300 群でランタス群より発現率が低く〔HOE901-U300 群：65.0%（78/120 名）及びランタス群：76.7%（92/120 名）、RR：0.85、95%CI：0.72; 1.00〕、日本人 2 型併合の結果においても同様の傾向が見られ HOE901-U300 群でリスク低下を示し有意な差が認められた〔それぞれ 62.8%（91/145 名）及び 75.9%（110/145 名）、RR：0.83、95%CI：0.71; 0.97〕。

BOT 試験の EFC12347 試験〔46.2%（201/435 名）及び 52.5%（230/438 名）〕、及び EFC11629 試験〔70.0%（282/403 名）及び 77.3%（314/406 名）においても HOE901-U300 群でランタス群より発現率が低かった。BOT 試験（EFC12512 試験、EFC12347 試験及び EFC11629 試験）併合においても HOE901-U300 群でリスク低下を示し有意な差が認められた〔58.6%（561/958 名）及び 66.0%（636/964 名）、RR：0.89、95%CI：0.83; 0.95〕。

Basal-Bolus 療法の EFC11628 試験では、HOE901-U300 群 81.9%（331/404 名）及びランタス群 87.8%（353/402 名）であり、HOE901-U300 群でランタス群より発現率が低かった。

表 19 - 低血糖の発現例数及び発現率（発現時間帯別） - 安全性解析対象集団（2 型　第Ⅲ相試験）

	All hypoglycemia		Nocturnal hypoglycemia (00:00-05:59)		Nocturnal hypoglycemia by sleep status[a]		Daytime hypoglycemia (06:00-23:59)	
Type of hypoglycemia event n(%)	**HOE901-U300**	**Lantus**	**HOE901-U300**	**Lantus**	**HOE901-U300**	**Lantus**	**HOE901-U300**	**Lantus**
T2DM - EFC12512								
Number of patients	120	120	120	120	120	120	120	120
Any hypoglycemia	85 (70.8%)	96 (80.0%)	37 (30.8%)	57 (47.5%)	16 (13.3%)	26 (21.7%)	83 (69.2%)	88 (73.3%)
Severe hypoglycemia								
As per investigator	3 (2.5%)	2 (1.7%)	1 (0.8%)	2 (1.7%)	0	2 (1.7%)	2 (1.7%)	0
As confirmed by review board	2 (1.7%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0
Documented symptomatic hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	47 (39.2%)	50 (41.7%)	19 (15.8%)	32 (26.7%)	14 (11.7%)	24 (20.0%)	42 (35.0%)	41 (34.2%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	14 (11.7%)	10 (8.3%)	9 (7.5%)	8 (6.7%)	7 (5.8%)	6 (5.0%)	7 (5.8%)	3 (2.5%)
Asymptomatic hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	68 (56.7%)	81 (67.5%)	25 (20.8%)	36 (30.0%)	0	0	67 (55.8%)	75 (62.5%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	7 (5.8%)	11 (9.2%)	2 (1.7%)	3 (2.5%)	0	0	5 (4.2%)	9 (7.5%)
Probable symptomatic hypoglycemia	8 (6.7%)	4 (3.3%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	7 (5.8%)	4 (3.3%)
Relative hypoglycemia								
> 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	22 (18.3%)	23 (19.2%)	5 (4.2%)	11 (9.2%)	6 (5.0%)	7 (5.8%)	20 (16.7%)	18 (15.0%)
Severe and/or confirmed[b] hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	78 (65.0%)	92 (76.7%)	34 (28.3%)	55 (45.8%)	14 (11.7%)	24 (20.0%)	75 (62.5%)	85 (70.8%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	20 (16.7%)	23 (19.2%)	12 (10.0%)	13 (10.8%)	7 (5.8%)	8 (6.7%)	11 (9.2%)	12 (10.0%)

	All hypoglycemia		Nocturnal hypoglycemia (00:00-05:59)		Nocturnal hypoglycemia by sleep status[a]		Daytime hypoglycemia (06:00-23:59)	
Type of hypoglycemia event n(%)	**HOE901-U300**	**Lantus**	**HOE901-U300**	**Lantus**	**HOE901-U300**	**Lantus**	**HOE901-U300**	**Lantus**
T2DM - EFC12347								
Number of patients	435	438	435	438	435	438	435	438
Any hypoglycemia	217 (49.9%)	242 (55.3%)	88 (20.2%)	105 (24.0%)	60 (13.8%)	62 (14.2%)	207 (47.6%)	232 (53.0%)
Severe hypoglycemia								
As per investigator	4 (0.9%)	4 (0.9%)	0	0	0	0	4 (0.9%)	4 (0.9%)
As confirmed by review board	1 (0.2%)	4 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.2%)	4 (0.9%)
Documented symptomatic hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	133 (30.6%)	157 (35.8%)	54 (12.4%)	68 (15.5%)	50 (11.5%)	59 (13.5%)	115 (26.4%)	141 (32.2%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	33 (7.6%)	61 (13.9%)	14 (3.2%)	28 (6.4%)	12 (2.8%)	25 (5.7%)	23 (5.3%)	43 (9.8%)
Asymptomatic hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	137 (31.5%)	169 (38.6%)	44 (10.1%)	56 (12.8%)	7 (1.6%)	9 (2.1%)	134 (30.8%)	159 (36.3%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	7 (1.6%)	8 (1.8%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	5 (1.1%)	7 (1.6%)
Probable symptomatic hypoglycemia	11 (2.5%)	12 (2.7%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	10 (2.3%)	12 (2.7%)
Relative hypoglycemia								
> 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	41 (9.4%)	48 (11.0%)	16 (3.7%)	11 (2.5%)	17 (3.9%)	9 (2.1%)	34 (7.8%)	40 (9.1%)
Severe and/or confirmed[b] hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	201 (46.2%)	230 (52.5%)	78 (17.9%)	103 (23.5%)	51 (11.7%)	62 (14.2%)	190 (43.7%)	219 (50.0%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	43 (9.9%)	71 (16.2%)	17 (3.9%)	29 (6.6%)	12 (2.8%)	25 (5.7%)	33 (7.6%)	53 (12.1%)
T2DM - EFC12347 JP								
Number of patients	25	25	25	25	25	25	25	25

Type of hypoglycemia event n(%)	All hypoglycemia		Nocturnal hypoglycemia (00:00-05:59)		Nocturnal hypoglycemia by sleep status[a]		Daytime hypoglycemia (06:00-23:59)	
	HOE901-U300	Lantus	HOE901-U300	Lantus	HOE901-U300	Lantus	HOE901-U300	Lantus
Any hypoglycemia	14 (56.0%)	18 (72.0%)	6 (24.0%)	9 (36.0%)	3 (12.0%)	4 (16.0%)	13 (52.0%)	18 (72.0%)
Severe hypoglycemia								
As per investigator	1 (4.0%)	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0
As confirmed by review board	0	0	0	0	0	0	0	0
Documented symptomatic hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	9 (36.0%)	10 (40.0%)	4 (16.0%)	4 (16.0%)	2 (8.0%)	4 (16.0%)	6 (24.0%)	8 (32.0%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	1 (4.0%)	2 (8.0%)	1 (4.0%)	2 (8.0%)	1 (4.0%)	2 (8.0%)	0	1 (4.0%)
Asymptomatic hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	10 (40.0%)	17 (68.0%)	4 (16.0%)	8 (32.0%)	1 (4.0%)	0	9 (36.0%)	16 (64.0%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	0	0	0	0	0	0	0	0
Probable symptomatic hypoglycemia	1 (4.0%)	2 (8.0%)	0	0	0	0	1 (4.0%)	2 (8.0%)
Relative hypoglycemia								
> 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	5 (20.0%)	4 (16.0%)	2 (8.0%)	0	2 (8.0%)	0	5 (20.0%)	4 (16.0%)
Severe and/or confirmed[b] hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	13 (52.0%)	18 (72.0%)	5 (20.0%)	9 (36.0%)	2 (8.0%)	4 (16.0%)	12 (48.0%)	18 (72.0%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	2 (8.0%)	2 (8.0%)	1 (4.0%)	2 (8.0%)	1 (4.0%)	2 (8.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)
T2DM - EFC11628								
Number of patients	404	402	404	402	-	-	404	402
Any hypoglycemia	337 (83.4%)	356 (88.6%)	183 (45.3%)	240 (59.7%)	-	-	328 (81.2%)	345 (85.8%)
Severe hypoglycemia								
As per investigator	20 (5.0%)	23 (5.7%)	8 (2.0%)	10 (2.5%)	-	-	17 (4.2%)	16 (4.0%)
As confirmed by review board	17 (4.2%)	15 (3.7%)	6 (1.5%)	7 (1.7%)	-	-	14 (3.5%)	9 (2.2%)

Type of hypoglycemia event n(%)	All hypoglycemia		Nocturnal hypoglycemia (00:00-05:59)		Nocturnal hypoglycemia by sleep status[a]		Daytime hypoglycemia (06:00-23:59)	
	HOE901-U300	Lantus	HOE901-U300	Lantus	HOE901-U300	Lantus	HOE901-U300	Lantus
Documented symptomatic hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	283 (70.0%)	313 (77.9%)	145 (35.9%)	194 (48.3%)	-	-	265 (65.6%)	293 (72.9%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	151 (37.4%)	167 (41.5%)	49 (12.1%)	68 (16.9%)	-	-	131 (32.4%)	141 (35.1%)
Asymptomatic hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	255 (63.1%)	274 (68.2%)	84 (20.8%)	102 (25.4%)	-	-	245 (60.6%)	263 (65.4%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	69 (17.1%)	66 (16.4%)	9 (2.2%)	13 (3.2%)	-	-	67 (16.6%)	60 (14.9%)
Probable symptomatic hypoglycemia	18 (4.5%)	28 (7.0%)	6 (1.5%)	9 (2.2%)	-	-	15 (3.7%)	20 (5.0%)
Relative hypoglycemia								
> 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	56 (13.9%)	76 (18.9%)	15 (3.7%)	33 (8.2%)	-	-	48 (11.9%)	60 (14.9%)
Severe and/or confirmed[b] hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	331 (81.9%)	353 (87.8%)	180 (44.6%)	231 (57.5%)	-	-	321 (79.5%)	339 (84.3%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	181 (44.8%)	201 (50.0%)	63 (15.6%)	82 (20.4%)	-	-	164 (40.6%)	171 (42.5%)
T2DM - EFC11629								
Number of patients	403	406	403	406	-	-	403	406
Any hypoglycemia	288 (71.5%)	322 (79.3%)	123 (30.5%)	169 (41.6%)	-	-	273 (67.7%)	310 (76.4%)
Severe hypoglycemia								
As per investigator	4 (1.0%)	6 (1.5%)	0	2 (0.5%)	-	-	4 (1.0%)	5 (1.2%)
As confirmed by review board	4 (1.0%)	6 (1.5%)	0	2 (0.5%)	-	-	4 (1.0%)	5 (1.2%)
Documented symptomatic hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	200 (49.6%)	233 (57.4%)	91 (22.6%)	126 (31.0%)	-	-	176 (43.7%)	209 (51.5%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	83 (20.6%)	109 (26.8%)	33 (8.2%)	47 (11.6%)	-	-	66 (16.4%)	87 (21.4%)

	All hypoglycemia		Nocturnal hypoglycemia (00:00-05:59)		Nocturnal hypoglycemia by sleep status[a]		Daytime hypoglycemia (06:00-23:59)	
Type of hypoglycemia event n(%)	**HOE901-U300**	**Lantus**	**HOE901-U300**	**Lantus**	**HOE901-U300**	**Lantus**	**HOE901-U300**	**Lantus**
Asymptomatic hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	200 (49.6%)	238 (58.6%)	43 (10.7%)	77 (19.0%)	-	-	196 (48.6%)	237 (58.4%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	43 (10.7%)	59 (14.5%)	10 (2.5%)	9 (2.2%)	-	-	37 (9.2%)	55 (13.5%)
Probable symptomatic hypoglycemia	6 (1.5%)	10 (2.5%)	3 (0.7%)	3 (0.7%)	-	-	3 (0.7%)	7 (1.7%)
Relative hypoglycemia								
> 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	23 (5.7%)	45 (11.1%)	9 (2.2%)	23 (5.7%)	-	-	17 (4.2%)	34 (8.4%)
Severe and/or confirmed[b] hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	282 (70.0%)	314 (77.3%)	114 (28.3%)	162 (39.9%)	-	-	270 (67.0%)	301 (74.1%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	110 (27.3%)	143 (35.2%)	40 (9.9%)	54 (13.3%)	-	-	94 (23.3%)	121 (29.8%)
T2DM BOT study pool								
Number of patients	958	964	958	964	555	558	958	964
Any hypoglycemia	590 (61.6%)	660 (68.5%)	248 (25.9%)	331 (34.3%)	76 (13.7%)	88 (15.8%)	563 (58.8%)	630 (65.4%)
Severe hypoglycemia								
As per investigator	11 (1.1%)	12 (1.2%)	1 (0.1%)	4 (0.4%)	0	2 (0.4%)	10 (1.0%)	9 (0.9%)
As confirmed by review board	7 (0.7%)	11 (1.1%)	1 (0.1%)	3 (0.3%)	0	1 (0.2%)	6 (0.6%)	9 (0.9%)
Documented symptomatic hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	380 (39.7%)	440 (45.6%)	164 (17.1%)	226 (23.4%)	64 (11.5%)	83 (14.9%)	333 (34.8%)	391 (40.6%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	130 (13.6%)	180 (18.7%)	56 (5.8%)	83 (8.6%)	19 (3.4%)	31 (5.6%)	96 (10.0%)	133 (13.8%)
Asymptomatic hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	405 (42.3%)	488 (50.6%)	112 (11.7%)	169 (17.5%)	7 (1.3%)	9 (1.6%)	397 (41.4%)	471 (48.9%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	57 (5.9%)	78 (8.1%)	15 (1.6%)	13 (1.3%)	1 (0.2%)	0	47 (4.9%)	71 (7.4%)

Type of hypoglycemia event n(%)	All hypoglycemia		Nocturnal hypoglycemia (00:00-05:59)		Nocturnal hypoglycemia by sleep status[a]		Daytime hypoglycemia (06:00-23:59)	
	HOE901-U300	Lantus	HOE901-U300	Lantus	HOE901-U300	Lantus	HOE901-U300	Lantus
Probable symptomatic hypoglycemia	25 (2.6%)	26 (2.7%)	5 (0.5%)	3 (0.3%)	2 (0.4%)	0	20 (2.1%)	23 (2.4%)
Relative hypoglycemia								
> 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	86 (9.0%)	116 (12.0%)	30 (3.1%)	45 (4.7%)	23 (4.1%)	16 (2.9%)	71 (7.4%)	92 (9.5%)
Severe and/or confirmed[b] hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	561 (58.6%)	636 (66.0%)	226 (23.6%)	320 (33.2%)	65 (11.7%)	86 (15.4%)	535 (55.8%)	605 (62.8%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	173 (18.1%)	237 (24.6%)	69 (7.2%)	96 (10.0%)	19 (3.4%)	33 (5.9%)	138 (14.4%)	186 (19.3%)
T2DM Japanese patient pool								
Number of patients	145	145	145	145	145	145	145	145
Any hypoglycemia	99 (68.3%)	114 (78.6%)	43 (29.7%)	66 (45.5%)	19 (13.1%)	30 (20.7%)	96 (66.2%)	106 (73.1%)
Severe hypoglycemia								
As per investigator	4 (2.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0	2 (1.4%)	3 (2.1%)	0
As confirmed by review board	2 (1.4%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
Documented symptomatic hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	56 (38.6%)	60 (41.4%)	23 (15.9%)	36 (24.8%)	16 (11.0%)	28 (19.3%)	48 (33.1%)	49 (33.8%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	15 (10.3%)	12 (8.3%)	10 (6.9%)	10 (6.9%)	8 (5.5%)	8 (5.5%)	7 (4.8%)	4 (2.8%)
Asymptomatic hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	78 (53.8%)	98 (67.6%)	29 (20.0%)	44 (30.3%)	1 (0.7%)	0	76 (52.4%)	91 (62.8%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	7 (4.8%)	11 (7.6%)	2 (1.4%)	3 (2.1%)	0	0	5 (3.4%)	9 (6.2%)
Probable symptomatic hypoglycemia	9 (6.2%)	6 (4.1%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0	8 (5.5%)	6 (4.1%)
Relative hypoglycemia								
> 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	27 (18.6%)	27 (18.6%)	7 (4.8%)	11 (7.6%)	8 (5.5%)	7 (4.8%)	25 (17.2%)	22 (15.2%)

	All hypoglycemia		Nocturnal hypoglycemia (00:00-05:59)		Nocturnal hypoglycemia by sleep status[a]		Daytime hypoglycemia (06:00-23:59)	
Type of hypoglycemia event n(%)	**HOE901-U300**	**Lantus**	**HOE901-U300**	**Lantus**	**HOE901-U300**	**Lantus**	**HOE901-U300**	**Lantus**
Severe and/or confirmed[b] hypoglycemia								
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	91 (62.8%)	110 (75.9%)	39 (26.9%)	64 (44.1%)	16 (11.0%)	28 (19.3%)	87 (60.0%)	103 (71.0%)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	22 (15.2%)	25 (17.2%)	13 (9.0%)	15 (10.3%)	8 (5.5%)	10 (6.9%)	12 (8.3%)	13 (9.0%)

Study included: T2DM BOT study pool = EFC12512, EFC12347 and EFC11629; T2DM Japanese patient pool = EFC12512 and Japanese subpopulation of EFC12347
n (%) = Number and percentage of patients with at least one treatment-emergent hypoglycemia event, BOT = Basal supported oral therapy
[a] Hypoglycemia waking the patient from sleep (not applicable to EFC11628 and EFC11629 where wake status was not collected)
[b] 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/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hypo_overview_t2_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hypo_overview_s_t_t2_i.rtf (17APR2014 - 11:56)

表 20 - 発現時刻を問わない低血糖の発現率及び相対リスク - 安全性解析対象集団（2 型　第Ⅲ相試験）

Study pool type of hypoglycemia event	HOE901-U300 n/N (%)	Lantus n/N (%)	vs Lantus OR (95%CI)	vs Lantus RR: (95%CI)
T2DM - EFC12512				
Any hypoglycemia	85/120 (70.8%)	96/120 (80.0%)	0.61 (0.33 to 1.10)	0.89 (0.77 to 1.02)
Severe hypoglycemia				
As per investigator	3/120 (2.5%)	2/120 (1.7%)	1.50 (0.25 to 9.17)	1.39 (0.28 to 6.84)
As confirmed by review board	2/120 (1.7%)	1/120 (0.8%)	2.04 (0.18 to 22.89)	1.50 (0.26 to 8.75)
Documented symptomatic hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	47/120 (39.2%)	50/120 (41.7%)	0.90 (0.54 to 1.51)	0.94 (0.69 to 1.28)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	14/120 (11.7%)	10/120 (8.3%)	1.47 (0.62 to 3.45)	1.41 (0.65 to 3.04)
Asymptomatic hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	68/120 (56.7%)	81/120 (67.5%)	0.63 (0.37 to 1.06)	0.84 (0.69 to 1.02)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	7/120 (5.8%)	11/120 (9.2%)	0.61 (0.23 to 1.64)	0.64 (0.26 to 1.59)
Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	78/120 (65.0%)	92/120 (76.7%)	0.56 (0.32 to 0.99)	0.85 (0.72 to 1.00)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	20/120 (16.7%)	23/120 (19.2%)	0.85 (0.44 to 1.64)	0.87 (0.51 to 1.50)
T2DM - EFC12347				
Any hypoglycemia	217/435 (49.9%)	242/438 (55.3%)	0.81 (0.62 to 1.05)	0.90 (0.80 to 1.02)
Severe hypoglycemia				
As per investigator	4/435 (0.9%)	4/438 (0.9%)	1.00 (0.25 to 4.05)	1.00 (0.27 to 3.69)
As confirmed by review board	1/435 (0.2%)	4/438 (0.9%)	0.25 (0.03 to 2.24)	0.33 (0.05 to 2.12)
Documented symptomatic hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	133/435 (30.6%)	157/438 (35.8%)	0.79 (0.59 to 1.05)	0.85 (0.71 to 1.03)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	33/435 (7.6%)	61/438 (13.9%)	0.51 (0.32 to 0.79)	0.54 (0.36 to 0.81)

Study pool type of hypoglycemia event	HOE901-U300 n/N (%)	Lantus n/N (%)	vs Lantus OR (95%CI)	vs Lantus RR: (95%CI)
Asymptomatic hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	137/435 (31.5%)	169/438 (38.6%)	0.73 (0.55 to 0.97)	0.82 (0.68 to 0.98)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	7/435 (1.6%)	8/438 (1.8%)	0.88 (0.32 to 2.45)	0.88 (0.32 to 2.41)
Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	201/435 (46.2%)	230/438 (52.5%)	0.78 (0.60 to 1.01)	0.88 (0.77 to 1.01)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	43/435 (9.9%)	71/438 (16.2%)	0.57 (0.38 to 0.85)	0.61 (0.43 to 0.87)
T2DM - EFC12347 JP				
Any hypoglycemia	14/25 (56.0%)	18/25 (72.0%)	0.49 (0.14 to 1.67)	0.79 (0.53 to 1.19)
Severe hypoglycemia				
As per investigator	1/25 (4.0%)	0/25	Not estimated	Not estimated
As confirmed by review board	0/25	0/25	Not estimated	Not estimated
Documented symptomatic hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	9/25 (36.0%)	10/25 (40.0%)	0.87 (0.27 to 2.77)	0.92 (0.46 to 1.84)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	1/25 (4.0%)	2/25 (8.0%)	Not estimated	0.57 (0.08 to 3.92)
Asymptomatic hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	10/25 (40.0%)	17/25 (68.0%)	0.30 (0.09 to 1.01)	0.60 (0.36 to 1.02)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	0/25	0/25	Not estimated	Not estimated
Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	13/25 (52.0%)	18/25 (72.0%)	0.41 (0.12 to 1.40)	0.74 (0.48 to 1.13)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	2/25 (8.0%)	2/25 (8.0%)	Not estimated	0.94 (0.18 to 4.85)
T2DM - EFC11628				
Any hypoglycemia	337/404 (83.4%)	356/402 (88.6%)	0.65 (0.43 to 0.97)	0.94 (0.89 to 1.00)
Severe hypoglycemia				
As per investigator	20/404 (5.0%)	23/402 (5.7%)	0.86 (0.46 to 1.59)	0.87 (0.48 to 1.55)

Study pool type of hypoglycemia event	HOE901-U300 n/N (%)	Lantus n/N (%)	vs Lantus OR (95%CI)	vs Lantus RR: (95%CI)
As confirmed by review board	17/404 (4.2%)	15/402 (3.7%)	1.13 (0.56 to 2.30)	1.13 (0.57 to 2.23)
Documented symptomatic hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	283/404 (70.0%)	313/402 (77.9%)	0.66 (0.48 to 0.91)	0.90 (0.83 to 0.98)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	151/404 (37.4%)	167/402 (41.5%)	0.84 (0.63 to 1.11)	0.90 (0.76 to 1.07)
Asymptomatic hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	255/404 (63.1%)	274/402 (68.2%)	0.80 (0.60 to 1.07)	0.93 (0.84 to 1.02)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	69/404 (17.1%)	66/402 (16.4%)	1.05 (0.72 to 1.52)	1.04 (0.76 to 1.42)
Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	331/404 (81.9%)	353/402 (87.8%)	0.63 (0.42 to 0.93)	0.93 (0.88 to 0.99)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	181/404 (44.8%)	201/402 (50.0%)	0.81 (0.61 to 1.07)	0.90 (0.77 to 1.04)
T2DM - EFC11629				
Any hypoglycemia	288/403 (71.5%)	322/406 (79.3%)	0.65 (0.47 to 0.90)	0.90 (0.83 to 0.98)
Severe hypoglycemia				
As per investigator	4/403 (1.0%)	6/406 (1.5%)	0.67 (0.19 to 2.39)	0.67 (0.19 to 2.37)
As confirmed by review board	4/403 (1.0%)	6/406 (1.5%)	0.67 (0.19 to 2.39)	0.67 (0.19 to 2.37)
Documented symptomatic hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	200/403 (49.6%)	233/406 (57.4%)	0.73 (0.55 to 0.96)	0.86 (0.76 to 0.98)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	83/403 (20.6%)	109/406 (26.8%)	0.71 (0.51 to 0.98)	0.77 (0.60 to 0.98)
Asymptomatic hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	200/403 (49.6%)	238/406 (58.6%)	0.69 (0.53 to 0.92)	0.85 (0.75 to 0.96)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	43/403 (10.7%)	59/406 (14.5%)	0.70 (0.46 to 1.07)	0.73 (0.51 to 1.06)

Study pool type of hypoglycemia event	HOE901-U300 n/N (%)	Lantus n/N (%)	vs Lantus OR (95%CI)	vs Lantus RR: (95%CI)
Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	282/403 (70.0%)	314/406 (77.3%)	0.68 (0.50 to 0.94)	0.90 (0.83 to 0.98)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	110/403 (27.3%)	143/406 (35.2%)	0.69 (0.51 to 0.93)	0.78 (0.63 to 0.95)
T2DM BOT study pool				
Any hypoglycemia	590/958 (61.6%)	660/964 (68.5%)	0.72 (0.60 to 0.88)	0.90 (0.84 to 0.96)
Severe hypoglycemia				
As per investigator	11/958 (1.1%)	12/964 (1.2%)	0.92 (0.40 to 2.10)	0.93 (0.43 to 2.02)
As confirmed by review board	7/958 (0.7%)	11/964 (1.1%)	0.64 (0.25 to 1.65)	0.69 (0.29 to 1.63)
Documented symptomatic hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	380/958 (39.7%)	440/964 (45.6%)	0.78 (0.64 to 0.93)	0.87 (0.78 to 0.96)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	130/958 (13.6%)	180/964 (18.7%)	0.68 (0.53 to 0.87)	0.73 (0.59 to 0.89)
Asymptomatic hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	405/958 (42.3%)	488/964 (50.6%)	0.70 (0.58 to 0.84)	0.84 (0.76 to 0.92)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	57/958 (5.9%)	78/964 (8.1%)	0.71 (0.49 to 1.02)	0.74 (0.53 to 1.02)
Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	561/958 (58.6%)	636/964 (66.0%)	0.71 (0.59 to 0.86)	0.89 (0.83 to 0.95)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	173/958 (18.1%)	237/964 (24.6%)	0.66 (0.53 to 0.83)	0.74 (0.62 to 0.87)
T2DM JP patient pool				
Any hypoglycemia	99/145 (68.3%)	114/145 (78.6%)	0.58 (0.34 to 0.99)	0.87 (0.76 to 1.00)
Severe hypoglycemia				
As per investigator	4/145 (2.8%)	2/145 (1.4%)	2.03 (0.37 to 11.25)	1.55 (0.42 to 5.80)
As confirmed by review board	2/145 (1.4%)	1/145 (0.7%)	Not estimated	1.34 (0.31 to 5.83)

Study pool type of hypoglycemia event	HOE901-U300 n/N (%)	Lantus n/N (%)	vs Lantus OR (95%CI)	vs Lantus RR: (95%CI)
Documented symptomatic hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	56/145 (38.6%)	60/145 (41.4%)	0.89 (0.56 to 1.42)	0.94 (0.71 to 1.24)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	15/145 (10.3%)	12/145 (8.3%)	1.29 (0.58 to 2.87)	1.24 (0.61 to 2.51)
Asymptomatic hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	78/145 (53.8%)	98/145 (67.6%)	0.55 (0.34 to 0.90)	0.80 (0.66 to 0.96)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	7/145 (4.8%)	11/145 (7.6%)	Not estimated	0.67 (0.28 to 1.58)
Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	91/145 (62.8%)	110/145 (75.9%)	0.53 (0.32 to 0.89)	0.83 (0.71 to 0.97)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	22/145 (15.2%)	25/145 (17.2%)	0.86 (0.46 to 1.62)	0.88 (0.53 to 1.47)

Study included: T2DM BOT study pool = EFC12512, EFC12347 and EFC11629; T2DM Japanese patient pool = EFC12512 and Japanese subpopulation of EFC12347
OR = Odds ratio, RR = relative risk, CMH = Cochran Mantel Haenszel, n (%) = Number and percentage of patients with at least one treatment-emergent hypoglycemia event, BOT = Basal supported oral therapy
[a] 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))
NOTE: OR is based on logistic model with treatment and randomization strata of screening HbA1c (<8.0 and ≥8.0%) as fixed effects. RR is based on CMH method stratified by randomization strata of screening HbA1c (screening HbA1c categories for PDY12777) (<8.0 and ≥8.0%).
For pools, fixed-effect meta-analysis was performed by adding study as fixed effect in the logistic model and as stratification factor in the CMH method.
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hypo_s_t_t2.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hypo_s_t_t2_i.rtf (18APR2014 - 12:38)

2.5.3.2　2 型糖尿病：曝露人年当たりの低血糖（発現時刻を問わない）

低血糖の曝露人年当たりの発現件数は、BOT 試験（EFC12512 試験、EFC12347 試験及び EFC11629 試験）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 21）。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。また、日本人 2 型併合の「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 31%（RR : 0.69、95%CI : 0.48; 0.97）、及び 34%（RR：0.66、95%CI：0.46; 0.96）のリスク低下を示し、有意な差が認められた。BOT 試験併合においてもそれぞれ 25%（RR：0.75、95%CI：0.64; 0.87）、及び 25%（RR：0.75、95%CI：0.64; 0.87）の同様なリスク低下が認められた。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。

「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

「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、EFC12512 試験では HOE901-U300 群でランタス群より低く（HOE901-U300 群 10.48 件及びランタス群 16.52 件、RR : 0.64、95%CI：0.42; 0.96）、日本人 2 型併合の結果においても同様の傾向が見られ（それぞれ 10.23 件及び 15.45 件、RR：0.66、95%CI：0.46; 0.96）、いずれも有意な差が認められた。

BOT 試験の EFC12347 試験（6.41 件及び 8.50 件、RR：0.75、95%CI：0.57; 0.99）、及び EFC11629 試験（14.01 件及び 18.14 件、RR：0.77、95%CI：0.63; 0.96）においても HOE901-U300 群でランタス群より少なかった。BOT 試験併合においても同様な傾向であった（10.16 件及び 13.70 件、RR：0.75、95%CI： 0.64; 0.87）。

Basal-Bolus 療法の EFC11628 試験では、HOE901-U300 群 25.48 件及びランタス群 26.76 件であり、両投与群で同程度であった（RR：0.95、95% CI：0.80; 1.13）。

なお、EFC12512 試験において、治験実施計画書に規定したスクリーニング時の HbA1c カテゴリーとスルホニルウレア剤又はグリニドの使用有無を固定効果とした場合の結果を[添付資料番号 5.3.5.4]に示した。

表 21 -発現時刻を問わない低血糖の曝露人年当たりの発現件数及び相対リスク - 安全性解析対象集団（2型　第Ⅲ相試験）

	HOE901-U300	Lantus	RR versus Lantus	
Type of hypoglycemia event	**Number of events (rate per patient-year)**	**Number of events (rate per patient-year)**	**RR**	**95% CI**
T2DM - EFC12512				
Total patient-years	59.06	59.64		
Any hypoglycemia	682 (11.55)	1066 (17.87)	0.65	(0.44 to 0.96)
Severe hypoglycemia				
As per investigator	3 (0.05)	2 (0.03)	1.51	(0.26 to 8.66)
As confirmed by review board	2 (0.03)	1 (0.02)	2.04	(0.16 to 26.26)
Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	619 (10.48)	985 (16.52)	0.64	(0.42 to 0.96)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	36 (0.61)	38 (0.64)	0.97	(0.47 to 2.00)
T2DM - EFC12347				
Total patient-years	200.98	197.73		
Any hypoglycemia	1431 (7.12)	1787 (9.04)	0.79	(0.61 to 1.02)
Severe hypoglycemia				
As per investigator	4 (0.02)	4 (0.02)	0.98	(0.23 to 4.23)
As confirmed by review board	1 (<0.01)	4 (0.02)	0.25	(0.03 to 2.23)
Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	1289 (6.41)	1681 (8.50)	0.75	(0.57 to 0.99)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	81 (0.40)	106 (0.54)	0.75	(0.47 to 1.22)
T2DM - EFC12347 JP				
Total patient-years	12.51	12.46		
Any hypoglycemia	137 (10.95)	140 (11.24)	0.99	(0.49 to 2.03)
Severe hypoglycemia				
As per investigator	1 (0.08)	0		Not estimated
As confirmed by review board	0	0		Not estimated
Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	113 (9.04)	129 (10.35)	0.89	(0.41 to 1.92)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	3 (0.24)	3 (0.24)	0.92	(0.22 to 3.96)

Type of hypoglycemia event	HOE901-U300 Number of events (rate per patient-year)	Lantus Number of events (rate per patient-year)	RR versus Lantus RR	RR versus Lantus 95% CI
T2DM - EFC11628				
Total patient-years	194.86	193.40		
Any hypoglycemia	5138 (26.37)	5430 (28.08)	0.94	(0.80 to 1.11)
Severe hypoglycemia				
As per investigator	53 (0.27)	47 (0.24)	1.12	(0.42 to 3.00)
As confirmed by review board	37 (0.19)	31 (0.16)	1.18	(0.35 to 3.97)
Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	4966 (25.48)	5176 (26.76)	0.95	(0.80 to 1.13)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	737 (3.78)	698 (3.61)	1.05	(0.78 to 1.41)
T2DM - EFC11629				
Total patient-years	191.33	193.80		
Any hypoglycemia	2750 (14.37)	3675 (18.96)	0.76	(0.62 to 0.93)
Severe hypoglycemia				
As per investigator	5 (0.03)	12 (0.06)	0.42	(0.07 to 2.40)
As confirmed by review board	5 (0.03)	8 (0.04)	0.64	(0.15 to 2.75)
Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	2680 (14.01)	3516 (18.14)	0.77	(0.63 to 0.96)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	313 (1.64)	414 (2.14)	0.77	(0.52 to 1.13)
T2DM BOT study pool				
Total patient-years	451.37	451.17		
Any hypoglycemia	4863 (10.77)	6528 (14.47)	0.75	(0.64 to 0.87)
Severe hypoglycemia				
As per investigator	12 (0.03)	18 (0.04)	0.67	(0.25 to 1.77)
As confirmed by review board	8 (0.02)	13 (0.03)	0.62	(0.22 to 1.71)
Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	4588 (10.16)	6182 (13.70)	0.75	(0.64 to 0.87)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	430 (0.95)	558 (1.24)	0.78	(0.59 to 1.02)
T2DM Japanese patient pool				
Total patient-years	71.56	72.10		
Any hypoglycemia	819 (11.44)	1206 (16.73)	0.69	(0.48 to 0.97)
Severe hypoglycemia				
As per investigator	4 (0.06)	2 (0.03)	2.02	(0.38 to 10.81)

Type of hypoglycemia event	HOE901-U300 Number of events (rate per patient-year)	Lantus Number of events (rate per patient-year)	RR versus Lantus RR	95% CI
As confirmed by review board	2 (0.03)	1 (0.01)	2.04	(0.20 to 20.89)
Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	732 (10.23)	1114 (15.45)	0.66	(0.46 to 0.96)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	39 (0.54)	41 (0.57)	0.97	(0.50 to 1.88)

Study included: T2DM BOT study pool = EFC12512, EFC12347 and EFC11629; T2DM Japanese patient pool = EFC12512 and Japanese subpopulation of EFC12347
RR = Risk ratio, BOT = Basal supported oral therapy
[a] 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))
NOTE: RR is based on overdispersed Poisson regression model with treatment and randomization strata of screening HbA1c (<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.
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)

2.5.3.3 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、4 試験すべてで、特に「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（表 22）。「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。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」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。

「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖」の発現率

「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖」の発現率は、EFC12512 試験では HOE901-U300 群でランタス群より発現率が低く、顕著なリスク低下が見られた〔HOE901-U300 群 28.3%（34/120 名）及びランタス群 45.8%（55/120 名）、RR：0.62、95%CI：0.44; 0.87〕。日本人 2 型併合においても同様の傾向であり、39%の顕著なリスク低下が見られた〔26.9%（39/145 名）及び 44.1%（64/145 名）、RR：0.61、95%CI：0.45; 0.85）〕。

BOT 試験の EFC12347 試験（17.9%及び 23.5%、RR：0.76、95%CI：0.59; 0.99）、及び EFC11629 試験（28.3%及び 39.9%、RR：0.71、95%CI：0.58; 0.86）においても HOE901-U300 群でランタス群に比べてリスク低下が見られた。BOT 試験併合についても 29%の顕著なリスク低下が見られた（23.6%及び 33.2%、RR：0.71、95%CI：0.62; 0.82）。

Basal-Bolus 療法の EFC11628 試験でも、HOE901-U300 群でランタス群より発現率が低く、リスク低下が認められた（44.6%及び 57.5%、RR：0.78、95%CI：0.68; 0.89）。

表 22 - 夜間低血糖の発現率及び相対リスク - 安全性解析対象集団（2 型　第Ⅲ相試験）

Study pool type of hypoglycemia event	HOE901-U300 n/N (%)	Lantus n/N (%)	vs Lantus OR (95%CI)	vs Lantus RR: (95%CI)
T2DM - EFC12512				
Any nocturnal hypoglycemia	37/120 (30.8%)	57/120 (47.5%)	0.49 (0.29 to 0.84)	0.65 (0.47 to 0.90)
Severe nocturnal hypoglycemia				
As per investigator	1/120 (0.8%)	2/120 (1.7%)	0.49 (0.04 to 5.49)	0.67 (0.11 to 3.87)
As confirmed by review board	1/120 (0.8%)	1/120 (0.8%)	1.00 (0.06 to 16.19)	1.00 (0.14 to 6.90)
Documented symptomatic nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	19/120 (15.8%)	32/120 (26.7%)	0.52 (0.27 to 0.98)	0.60 (0.36 to 0.99)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	9/120 (7.5%)	8/120 (6.7%)	1.15 (0.43 to 3.10)	1.14 (0.45 to 2.85)
Asymptomatic nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	25/120 (20.8%)	36/120 (30.0%)	0.61 (0.34 to 1.11)	0.70 (0.45 to 1.08)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	2/120 (1.7%)	3/120 (2.5%)	0.67 (0.11 to 4.06)	0.67 (0.11 to 3.96)
Severe and/or confirmed[a] nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	34/120 (28.3%)	55/120 (45.8%)	0.47 (0.27 to 0.80)	0.62 (0.44 to 0.87)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	12/120 (10.0%)	13/120 (10.8%)	0.92 (0.40 to 2.12)	0.93 (0.44 to 1.95)
T2DM - EFC12347				
Any nocturnal hypoglycemia	88/435 (20.2%)	105/438 (24.0%)	0.80 (0.58 to 1.11)	0.84 (0.66 to 1.08)
Severe nocturnal hypoglycemia				
As per investigator	0/435	0/438	Not estimated	Not estimated
As confirmed by review board	0/435	0/438	Not estimated	Not estimated

Study pool type of hypoglycemia event	HOE901-U300 n/N (%)	Lantus n/N (%)	vs Lantus OR (95%CI)	vs Lantus RR: (95%CI)
Documented symptomatic nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	54/435 (12.4%)	68/438 (15.5%)	0.77 (0.52 to 1.13)	0.80 (0.57 to 1.11)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	14/435 (3.2%)	28/438 (6.4%)	0.49 (0.25 to 0.94)	0.50 (0.27 to 0.94)
Asymptomatic nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	44/435 (10.1%)	56/438 (12.8%)	0.77 (0.50 to 1.17)	0.79 (0.55 to 1.15)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	3/435 (0.7%)	1/438 (0.2%)	3.04 (0.32 to 29.38)	2.35 (0.35 to 15.88)
Severe and/or confirmed[a] nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	78/435 (17.9%)	103/438 (23.5%)	0.71 (0.51 to 0.99)	0.76 (0.59 to 0.99)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	17/435 (3.9%)	29/438 (6.6%)	0.57 (0.31 to 1.06)	0.59 (0.33 to 1.06)
T2DM - EFC12347 JP				
Any nocturnal hypoglycemia	6/25 (24.0%)	9/25 (36.0%)	0.57 (0.16 to 1.98)	0.68 (0.29 to 1.60)
Severe nocturnal hypoglycemia				
As per investigator	0/25	0/25	Not estimated	Not estimated
As confirmed by review board	0/25	0/25	Not estimated	Not estimated
Documented symptomatic nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	4/25 (16.0%)	4/25 (16.0%)	1.03 (0.22 to 4.77)	1.03 (0.29 to 3.59)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	1/25 (4.0%)	2/25 (8.0%)	Not estimated	0.57 (0.08 to 3.92)
Asymptomatic nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	4/25 (16.0%)	8/25 (32.0%)	0.40 (0.10 to 1.63)	0.52 (0.19 to 1.45)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	0/25	0/25	Not estimated	Not estimated

Study pool type of hypoglycemia event	HOE901-U300 n/N (%)	Lantus n/N (%)	vs Lantus OR (95%CI)	vs Lantus RR: (95%CI)
Severe and/or confirmed[a] nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	5/25 (20.0%)	9/25 (36.0%)	0.44 (0.12 to 1.64)	0.58 (0.23 to 1.43)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	1/25 (4.0%)	2/25 (8.0%)	Not estimated	0.57 (0.08 to 3.92)
T2DM - EFC11628				
Any nocturnal hypoglycemia	183/404 (45.3%)	240/402 (59.7%)	0.56 (0.42 to 0.74)	0.76 (0.66 to 0.87)
Severe nocturnal hypoglycemia				
As per investigator	8/404 (2.0%)	10/402 (2.5%)	0.79 (0.31 to 2.03)	0.80 (0.32 to 2.00)
As confirmed by review board	6/404 (1.5%)	7/402 (1.7%)	0.85 (0.28 to 2.55)	0.85 (0.29 to 2.52)
Documented symptomatic nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	145/404 (35.9%)	194/402 (48.3%)	0.60 (0.45 to 0.79)	0.74 (0.63 to 0.88)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	49/404 (12.1%)	68/402 (16.9%)	0.68 (0.46 to 1.01)	0.72 (0.51 to 1.01)
Asymptomatic nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	84/404 (20.8%)	102/402 (25.4%)	0.77 (0.56 to 1.07)	0.82 (0.64 to 1.06)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	9/404 (2.2%)	13/402 (3.2%)	0.68 (0.29 to 1.61)	0.69 (0.30 to 1.59)
Severe and/or confirmed[a] nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	180/404 (44.6%)	231/402 (57.5%)	0.59 (0.45 to 0.78)	0.78 (0.68 to 0.89)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	63/404 (15.6%)	82/402 (20.4%)	0.72 (0.50 to 1.04)	0.76 (0.57 to 1.03)
T2DM - EFC11629				
Any nocturnal hypoglycemia	123/403 (30.5%)	169/406 (41.6%)	0.62 (0.46 to 0.82)	0.73 (0.61 to 0.88)
Severe nocturnal hypoglycemia				
As per investigator	0/403	2/406 (0.5%)	Not estimated	Not estimated

Study pool type of hypoglycemia event	HOE901-U300 n/N (%)	Lantus n/N (%)	vs Lantus OR (95%CI)	vs Lantus RR: (95%CI)
As confirmed by review board	0/403	2/406 (0.5%)	Not estimated	Not estimated
Documented symptomatic nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	91/403 (22.6%)	126/406 (31.0%)	0.65 (0.47 to 0.89)	0.73 (0.58 to 0.92)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	33/403 (8.2%)	47/406 (11.6%)	0.68 (0.43 to 1.09)	0.71 (0.46 to 1.08)
Asymptomatic nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	43/403 (10.7%)	77/406 (19.0%)	0.51 (0.34 to 0.76)	0.56 (0.40 to 0.80)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	10/403 (2.5%)	9/406 (2.2%)	1.12 (0.45 to 2.79)	1.12 (0.46 to 2.73)
Severe and/or confirmed[a] nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	114/403 (28.3%)	162/406 (39.9%)	0.59 (0.44 to 0.80)	0.71 (0.58 to 0.86)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	40/403 (9.9%)	54/406 (13.3%)	0.72 (0.47 to 1.11)	0.75 (0.51 to 1.10)
T2DM BOT study pool				
Any nocturnal hypoglycemia	248/958 (25.9%)	331/964 (34.3%)	0.66 (0.54 to 0.81)	0.75 (0.66 to 0.86)
Severe nocturnal hypoglycemia				
As per investigator	1/958 (0.1%)	4/964 (0.4%)	Not estimated	0.57 (0.17 to 1.94)
As confirmed by review board	1/958 (0.1%)	3/964 (0.3%)	Not estimated	0.67 (0.19 to 2.35)
Documented symptomatic nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	164/958 (17.1%)	226/964 (23.4%)	0.67 (0.53 to 0.84)	0.73 (0.61 to 0.87)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	56/958 (5.8%)	83/964 (8.6%)	0.66 (0.46 to 0.93)	0.68 (0.49 to 0.94)
Asymptomatic nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	112/958 (11.7%)	169/964 (17.5%)	0.62 (0.48 to 0.80)	0.67 (0.54 to 0.83)

Study pool type of hypoglycemia event	HOE901-U300 n/N (%)	Lantus n/N (%)	vs Lantus OR (95%CI)	vs Lantus RR: (95%CI)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	15/958 (1.6%)	13/964 (1.3%)	1.16 (0.55 to 2.47)	1.16 (0.56 to 2.38)
Severe and/or confirmed[a] nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	226/958 (23.6%)	320/964 (33.2%)	0.61 (0.50 to 0.75)	0.71 (0.62 to 0.82)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	69/958 (7.2%)	96/964 (10.0%)	0.70 (0.50 to 0.97)	0.72 (0.54 to 0.97)
T2DM JP patient pool				
Any nocturnal hypoglycemia	43/145 (29.7%)	66/145 (45.5%)	0.50 (0.31 to 0.82)	0.66 (0.48 to 0.89)
Severe nocturnal hypoglycemia				
As per investigator	1/145 (0.7%)	2/145 (1.4%)	Not estimated	0.75 (0.17 to 3.26)
As confirmed by review board	1/145 (0.7%)	1/145 (0.7%)	Not estimated	1.00 (0.21 to 4.83)
Documented symptomatic nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	23/145 (15.9%)	36/145 (24.8%)	0.57 (0.32 to 1.02)	0.64 (0.40 to 1.03)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	10/145 (6.9%)	10/145 (6.9%)	1.01 (0.40 to 2.51)	1.00 (0.44 to 2.27)
Asymptomatic nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	29/145 (20.0%)	44/145 (30.3%)	0.57 (0.33 to 0.98)	0.66 (0.44 to 1.00)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	2/145 (1.4%)	3/145 (2.1%)	Not estimated	0.75 (0.17 to 3.31)
Severe and/or confirmed[a] nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	39/145 (26.9%)	64/145 (44.1%)	0.46 (0.28 to 0.76)	0.61 (0.45 to 0.85)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	13/145 (9.0%)	15/145 (10.3%)	0.86 (0.39 to 1.88)	0.87 (0.44 to 1.73)

Study included: T2DM BOT study pool = EFC12512, EFC12347 and EFC11629; T2DM Japanese patient pool = EFC12512 and Japanese subpopulation of EFC12347
OR = Odds ratio, RR = relative risk, CMH = Cochran Mantel Haenszel, n (%) = Number and percentage of patients with at least one treatment-emergent hypoglycemia event, BOT = Basal supported oral therapy
[a] 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))

NOTE: OR is based on logistic model with treatment and randomization strata of screening HbA1c (<8.0 and ≥8.0%) as fixed effects. RR is based on CMH method stratified by randomization strata of screening HbA1c (screening HbA1c categories for PDY12777) (<8.0 and ≥8.0%).
For pools, fixed-effect meta-analysis was performed by adding study as fixed effect in the logistic model and as stratification factor in the CMH method.
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_hyponoc_s_t_t2.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hyponoc_s_t_t2_i.rtf (18APR2014 - 13:08)

2.5.3.4　2 型糖尿病：曝露人年当たりの夜間低血糖

夜間低血糖の曝露人年当たりの発現件数は、EFC12512 試験、EFC11628 試験及び EFC11629 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 23）。特に、EFC12512 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 56% （RR：0.44、95% CI：0.20; 0.96）のリスク低下を示し有意な差が認められた。日本人 2 型併合及び BOT 試験併合においても同様の結果であった。EFC12347 試験では、HOE901-U300 群及びランタス群の発現件数は同程度であった。

「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖」の曝露人年当たりの発現件数

「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖」の曝露人年当たりの発現件数は、EFC12512 試験では HOE901-U300 群でランタス群より 56%の顕著なリスク低下が見られ（HOE901-U300 群 2.18 件及びランタス群 4.98 件、RR：0.44、95% CI：0.20; 0.96） 、日本人 2 型併合の結果においても同様の傾向が見られた（それぞれ 2.49 件及び 4.38 件、RR：0.57、95% CI：0.28; 1.16）。

BOT 試験の EFC12347 試験では、両投与群で同程度であった（1.31 件及び 1.34 件、RR：0.98、95% CI：0.64; 1.48）。EFC11629 試験では HOE901-U300 群でランタス群より発現件数が少なく 48%の顕著なリスク低下が見られた（1.89 件及び 3.68 件、RR：0.52、95% CI：0.35; 0.77）。BOT 試験併合においても同様に 41%の顕著なリスク低下が見られた（1.67 件及び 2.83 件、RR：0.59、95% CI：0.45; 0.78）。

Basal-Bolus 療法の EFC11628 試験では、HOE901-U300 群 3.13 件及びランタス群 4.20 件であり、ランタスに対し 25%のリスク低下が見られた（RR：0.75、95% CI：0.58; 0.95）。

表 23 - 夜間低血糖の曝露人年当たりの発現件数及び相対リスク - 安全性解析対象集団（2 型 第Ⅲ相試験）

	HOE901-U300	Lantus	RR versus Lantus	
Type of hypoglycemia event	Number of events (rate per patient-year)	Number of events (rate per patient-year)	RR	95% CI
T2DM - EFC12512				
Total patient-years	59.06	59.64		
Any nocturnal hypoglycemia	144 (2.44)	316 (5.30)	0.46	(0.22 to 1.00)
Severe nocturnal hypoglycemia				
As per investigator	1 (0.02)	2 (0.03)	0.50	(0.04 to 6.26)
As confirmed by review board	1 (0.02)	1 (0.02)	1.01	(0.06 to 15.97)
Severe and/or confirmed[a] nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	129 (2.18)	297 (4.98)	0.44	(0.20 to 0.96)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	14 (0.24)	21 (0.35)	0.68	(0.29 to 1.58)
T2DM - EFC12347				
Total patient-years	200.98	197.73		
Any nocturnal hypoglycemia	295 (1.47)	281 (1.42)	1.03	(0.69 to 1.55)
Severe nocturnal hypoglycemia				
As per investigator	0	0		Not estimated
As confirmed by review board	0	0		Not estimated
Severe and/or confirmed[a] nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	263 (1.31)	265 (1.34)	0.98	(0.64 to 1.48)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	23 (0.11)	37 (0.19)	0.61	(0.33 to 1.15)
T2DM - EFC12347 JP				
Total patient-years	12.51	12.46		
Any nocturnal hypoglycemia	54 (4.32)	19 (1.52)	2.88	(0.55 to 15.04)
Severe nocturnal hypoglycemia				
As per investigator	0	0		Not estimated
As confirmed by review board	0	0		Not estimated
Severe and/or confirmed[a] nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	49 (3.92)	19 (1.52)	2.61	(0.48 to 14.23)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	2 (0.16)	2 (0.16)	0.92	(0.16 to 5.27)

Type of hypoglycemia event	HOE901-U300 Number of events (rate per patient-year)	Lantus Number of events (rate per patient-year)	RR versus Lantus RR	RR versus Lantus 95% CI
T2DM - EFC11628				
Total patient-years	194.86	193.40		
Any nocturnal hypoglycemia	646 (3.32)	883 (4.57)	0.73	(0.57 to 0.92)
Severe nocturnal hypoglycemia				
As per investigator	12 (0.06)	15 (0.08)	0.79	(0.28 to 2.27)
As confirmed by review board	7 (0.04)	10 (0.05)	0.69	(0.21 to 2.26)
Severe and/or confirmed[a] nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	610 (3.13)	813 (4.20)	0.75	(0.58 to 0.95)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	122 (0.63)	156 (0.81)	0.78	(0.50 to 1.20)
T2DM - EFC11629				
Total patient-years	191.33	193.80		
Any nocturnal hypoglycemia	379 (1.98)	766 (3.95)	0.50	(0.34 to 0.74)
Severe nocturnal hypoglycemia				
As per investigator	0	2 (0.01)		Not estimated
As confirmed by review board	0	2 (0.01)		Not estimated
Severe and/or confirmed[a] nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	362 (1.89)	713 (3.68)	0.52	(0.35 to 0.77)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	75 (0.39)	133 (0.69)	0.57	(0.32 to 1.02)
T2DM BOT study pool				
Total patient-years	451.37	451.17		
Any nocturnal hypoglycemia	818 (1.81)	1363 (3.02)	0.60	(0.46 to 0.79)
Severe nocturnal hypoglycemia				
As per investigator	1 (<0.01)	4 (0.01)	0.25	(0.06 to 1.09)
As confirmed by review board	1 (<0.01)	3 (0.01)	0.34	(0.07 to 1.54)
Severe and/or confirmed[a] nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	754 (1.67)	1275 (2.83)	0.59	(0.45 to 0.78)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	112 (0.25)	191 (0.42)	0.59	(0.41 to 0.86)
T2DM Japanese patient pool				
Total patient-years	71.56	72.10		

Type of hypoglycemia event	HOE901-U300 Number of events (rate per patient-year)	Lantus Number of events (rate per patient-year)	RR versus Lantus RR	95% CI
Any nocturnal hypoglycemia	198 (2.77)	335 (4.65)	0.60	(0.30 to 1.20)
Severe nocturnal hypoglycemia				
As per investigator	1 (0.01)	2 (0.03)	0.50	(0.05 to 4.99)
As confirmed by review board	1 (0.01)	1 (0.01)	1.01	(0.08 to 12.46)
Severe and/or confirmed[a] nocturnal hypoglycemia				
≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	178 (2.49)	316 (4.38)	0.57	(0.28 to 1.16)
< 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	16 (0.22)	23 (0.32)	0.71	(0.32 to 1.55)

Study included: T2DM BOT study pool = EFC12512, EFC12347 and EFC11629; T2DM Japanese patient pool = EFC12512 and Japanese subpopulation of EFC12347
RR = Risk ratio, BOT = Basal supported oral therapy
[a] 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))
NOTE: RR is based on overdispersed Poisson regression model with treatment and randomization strata of screening HbA1c (<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.
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)

2.5.3.5 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）

2 型糖尿病患者を対象としたすべての第Ⅲ相試験で、日中の低血糖の発現率は、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 19 ）。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、同様であり、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（付録2.7.4.8.2.14）。

日中に発現した「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」の発現率及び曝露人年当たりの発現件数

日中に発現した「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」の発現率は、EFC12512 試験で、HOE901-U300 群 62.5%（75/120 名）及びランタス群 70.8%（85/120 名）であり、曝露人年当たりの発現件数は、それぞれ 8.30 件及び 11.54 件で、HOE901-U300 群の方がランタス群よりも低かった。日本人 2 型併合においても、同様であった〔発現率：HOE901-U300 群 60.0%（87/145 名）及びランタス群 71.0%（103/145 名）、発現件数：7.74 件及び 11.07 件〕。

BOT 試験の EFC12347 試験〔発現率： 43.7%（190/435 名）及び 50.0%（219/438 名）、発現件数：5.11 件及び 7.16 件〕及び EFC11629 試験〔発現率： 67.0%（270/403 名）及び 74.1%（301/406 名）、発現件数：12.11 件及び 14.46 件〕においても HOE901-U300 群でランタス群より発現率が低かった。BOT 試験併合においても同様な傾向が見られた〔発現率：55.8%（535/958 名）及び 62.8%（605/964 名）、発現件数：8.49 件及び 10.88 件〕。

Basal-Bolus 療法の EFC11628 試験では、両投与群で同程度であった〔発現率：79.5%（321/404 名）及び 84.3%（339/402 名）、発現件数：22.35 件及び 22.55 件〕。

2.5.3.6　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 6 ）。これは他のカテゴリーでの結果を代表するものと考えられる。

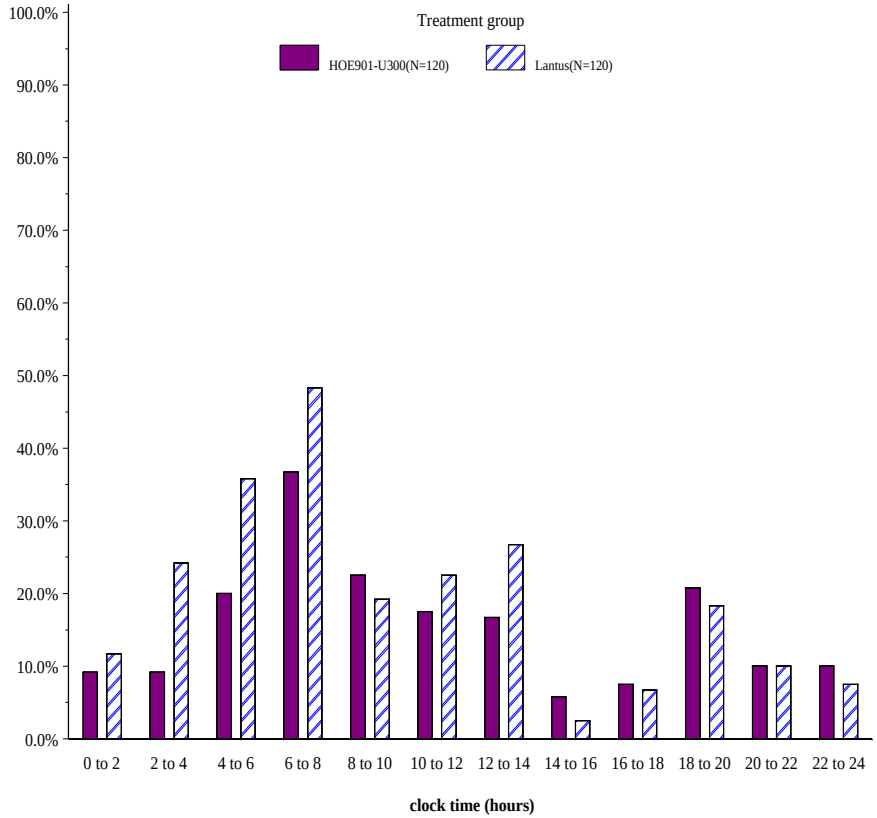
EFC12512 試験では、8 時 00 分から 10 時 00 分を除き、0 時 00 分（深夜）から 14 時 00 分までに、発現した「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」の発現率は、HOE901-U300 群の方がランタス群よりも低かった。14 時 00 分から 0 時 00 分（深夜）までに発現した低血糖の発現率は、HOE901-U300 群の方がランタス群よりも高い又は同程度であった。

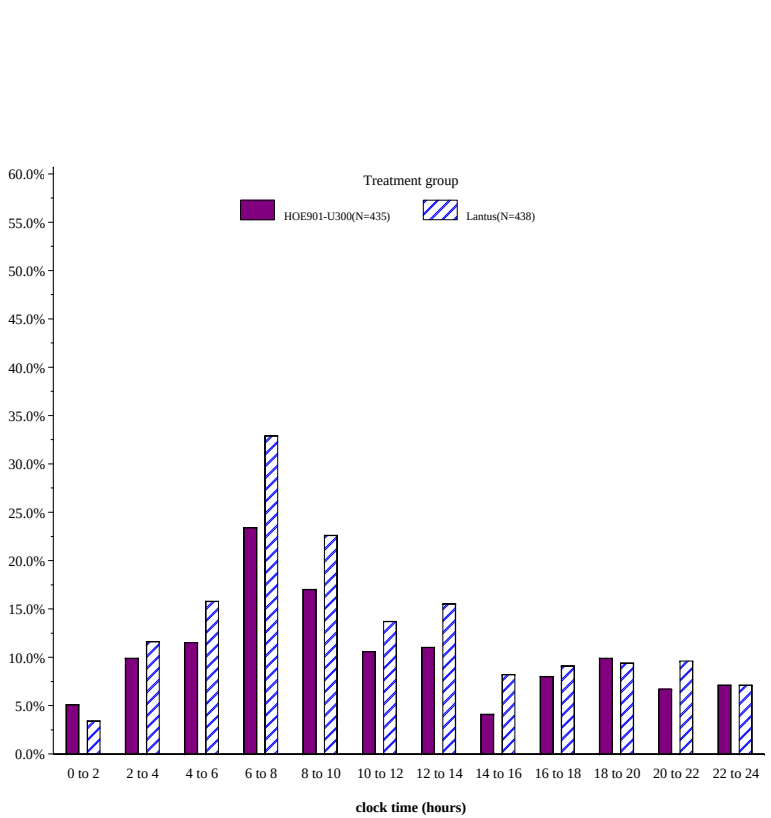
EFC11629 試験で 0 時 00 分（深夜）から 14 時 00 分まで、及び EFC12347 試験で 2 時 00 分から 16 時 00 分までに発現した「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」は、HOE901-U300 群の方がランタス群よりも低い発現率であった。いずれの試験も 6 時 00 分から 10 時 00 分までが特に投与群間の差がより大きく、HOE901-U300 群の方が低かった。夕刻前から夜では、低血糖の発現率に投与群間の差はなかった。

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。

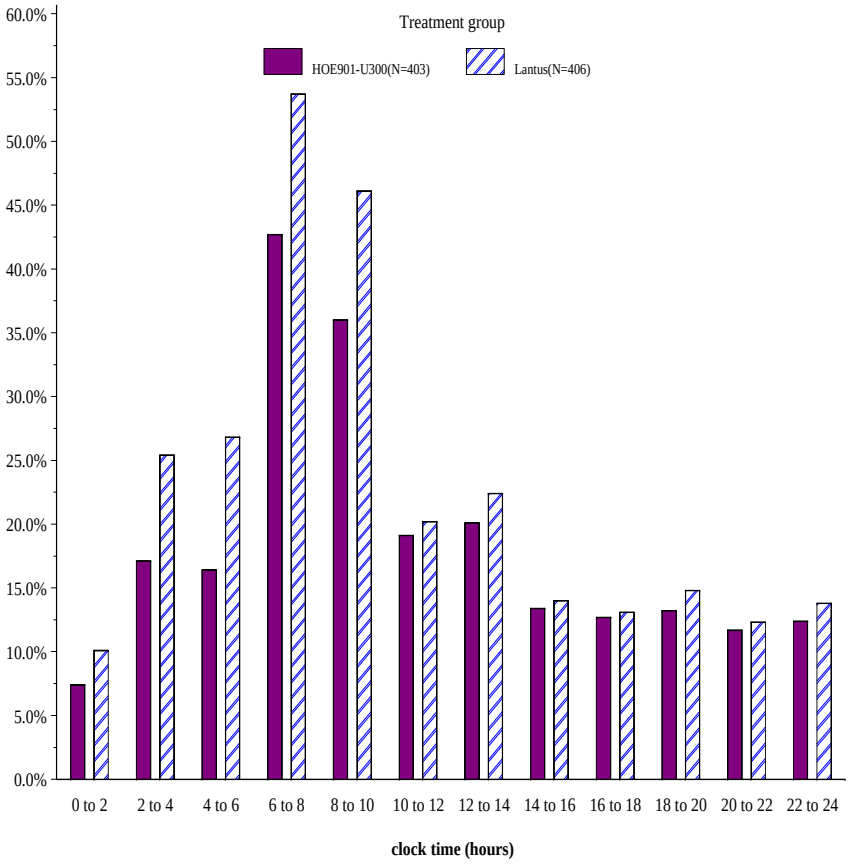
図 6 - 重症又は血糖値 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の低血糖の発現率（%）推移 - 安全性解析対象集団（EFC12512 試験、EFC11629 試験、EFC12347 試験及び EFC11628 試験）



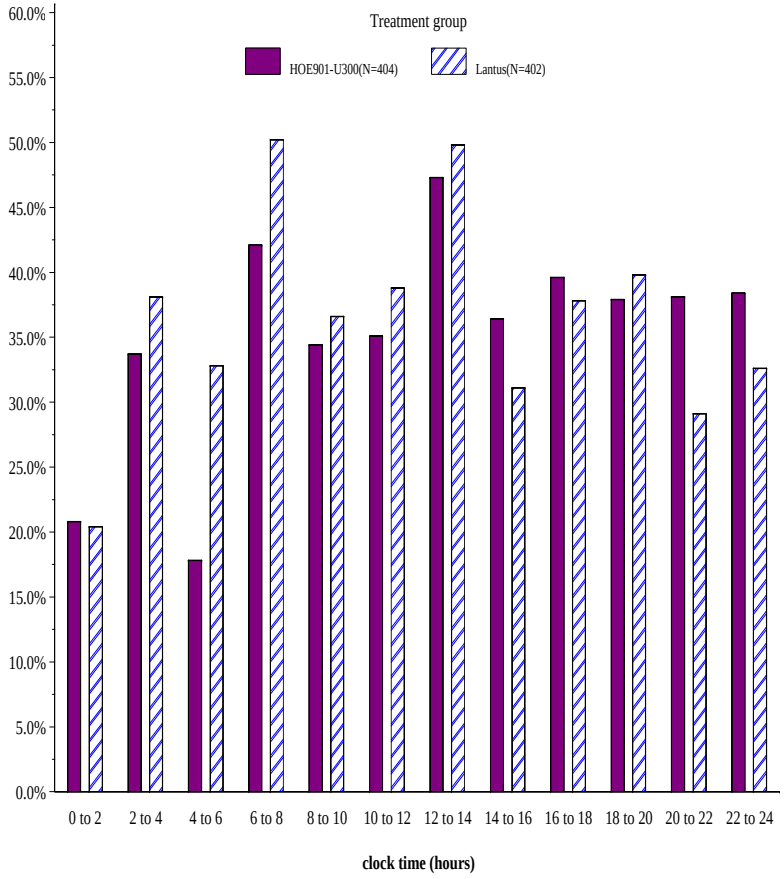


PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12512/CSR_01/REPORT/PGM/ae_saf_hypo_bytime_con70_s_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_saf_hypo_bytime_con70_s_g_m6_i.rtf (09JAN2014 - 6:25)
PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12347/CSR_01/REPORT/PGM/ae_saf_hypo_m6_bytime_s_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_saf_hypo_m6_bytime_con70_s_g_3_i.rtf (21NOV2013 - 22:54)

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



EFC11628
Insulin pretreated patients with T2DM
Basal insulin in combination with mealtime insulin



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/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)

2.5.3.7　2 型糖尿病：低血糖症の累積件数

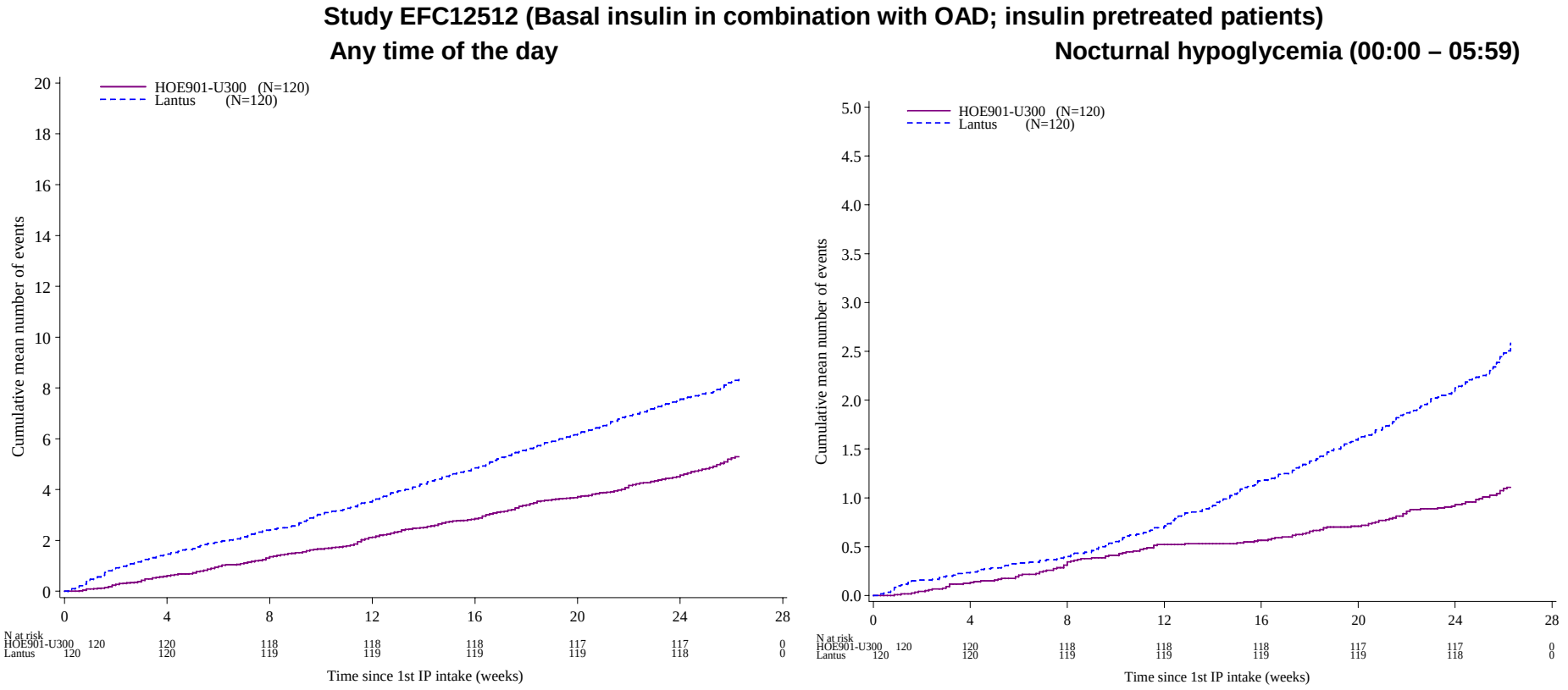
主要投与期間（6 ヵ月）での低血糖の発現件数の分布は、この期間での「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」を発現した患者当たりの平均累積件数に基づいて考察する。これは他のカテゴリーでの結果を代表するものであると考えられる。

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 7）。

この差は、治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。

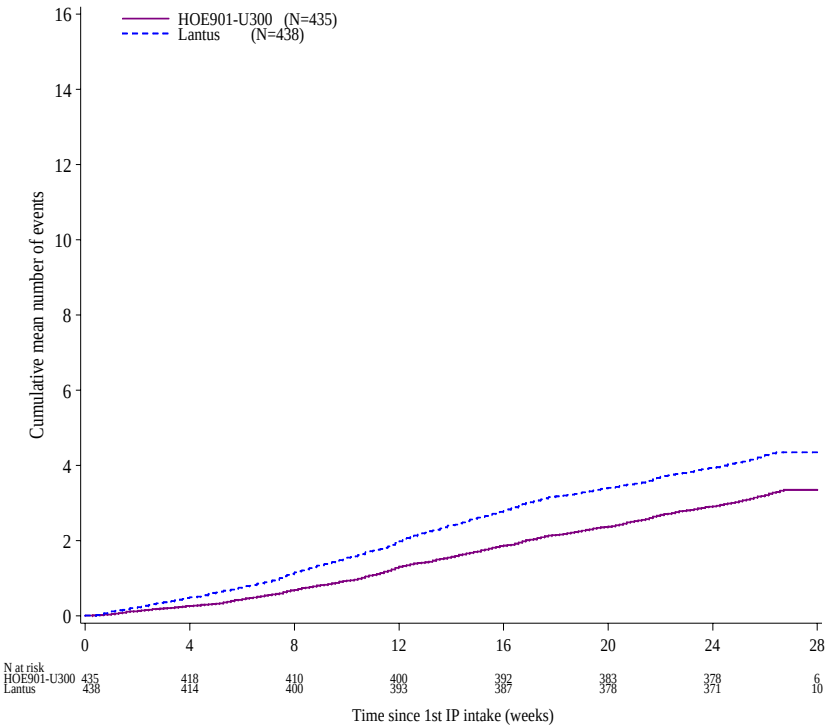
図 7 - 主要投与期間（6 ヵ月）の重症又は血糖値 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の低血糖の患者当たりの平均累積件数（Nelson-Aalen 推定量）- 安全性解析対象集団（EFC12512 試験、EFC12347 試験、EFC11629 試験及び EFC11628 試験）



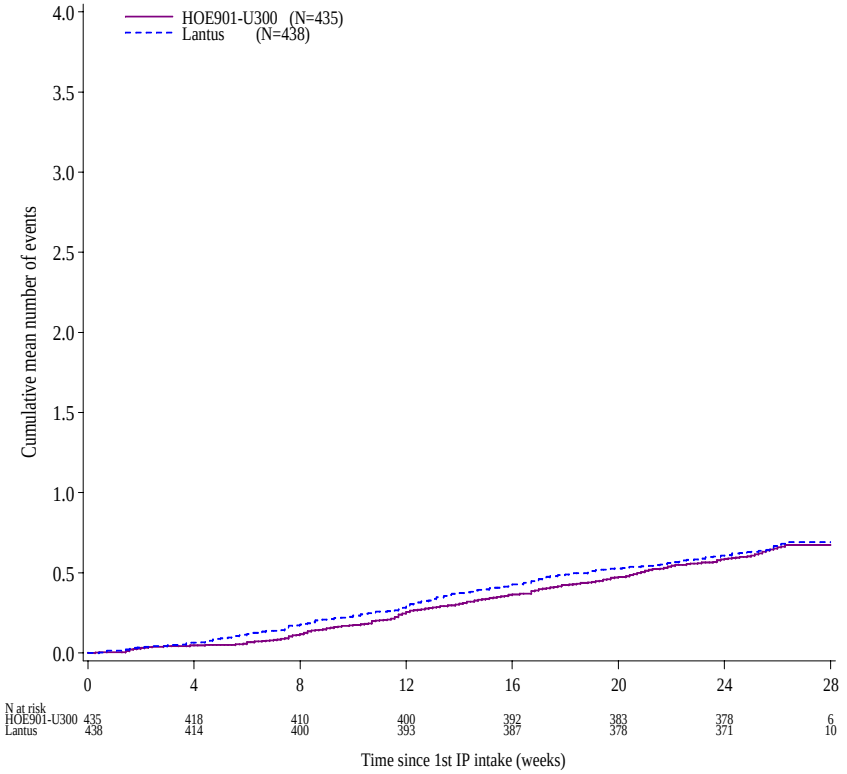
PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12512/CSR_01/REPORT/PGM/ae_na_hypo_s_g_m6.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_na_hypo_con70_s_g_m6_i.rtf (09JAN2014 - 7:05)
PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12512/CSR_01/REPORT/PGM/ae_na_hypo_s_g_m6.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_na_hypo_con70n_s_g_m6_i.rtf (09JAN2014 - 7:09)

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

Any time of the day



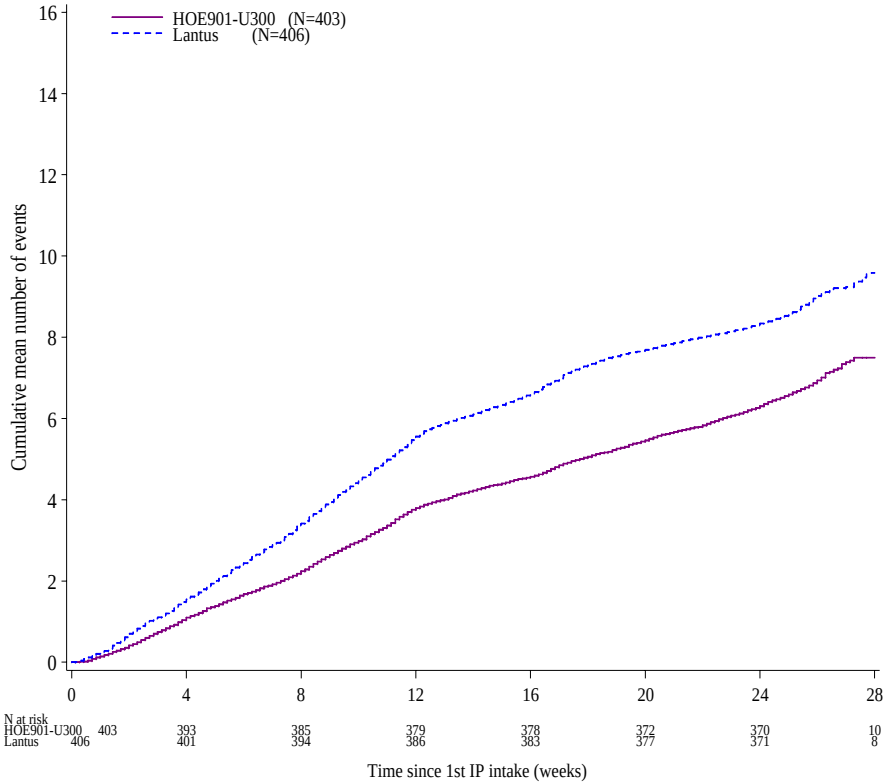
Nocturnal hypoglycemia (00:00 – 05:59)



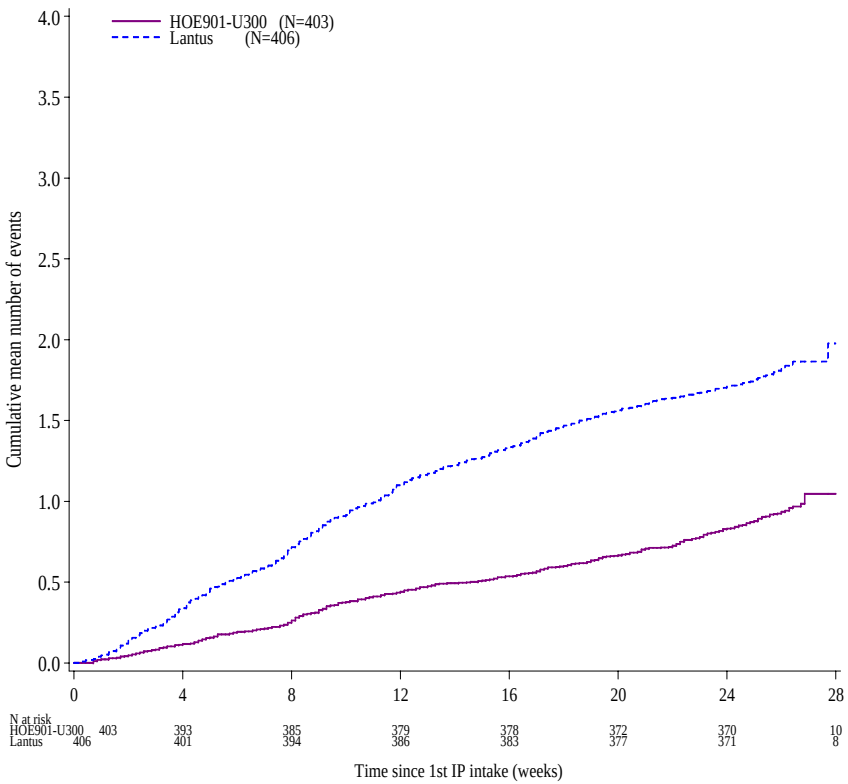
Nelson-Aalen estimates
PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12347/CSR_01/REPORT/PGM/ae_na_hypo_m6_s_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_na_hypo_conf_m6_s_g_3_i.rtf (22NOV2013 - 1:00)
PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12347/CSR_01/REPORT/PGM/ae_na_hypo_m6_s_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_na_hypo_conf_n_m6_s_g_3_i.rtf (22NOV2013 - 1:02)

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

Any time of the day



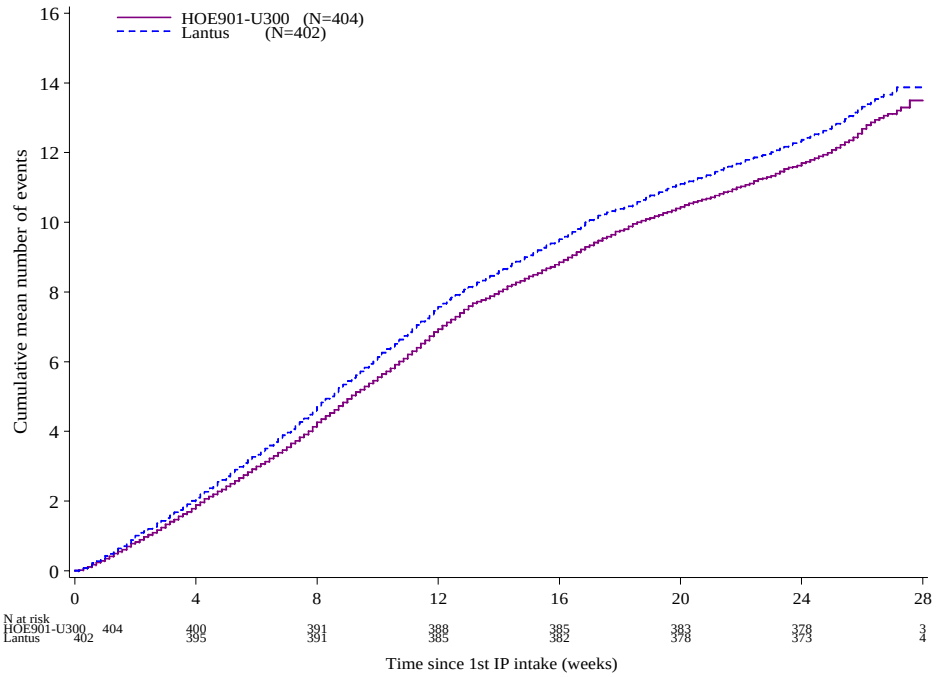
Nocturnal hypoglycemia (00:00 – 05:59)



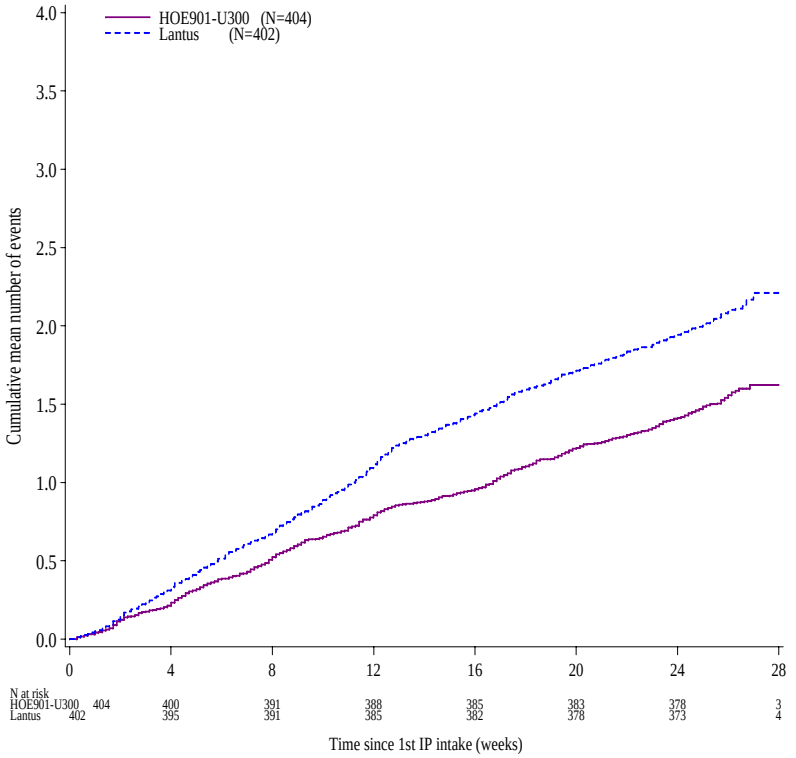
Nelson-Aalen estimates
PGM=PRODOPS/HOE901/EFC11629/CSR_01/REPORT/PGM/ae_na_hypo_m6_s_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_na_hypo_conf_m6_s_g_2_i.rtf (17JUL2013 - 12:43)
PGM=PRODOPS/HOE901/EFC11629/CSR_01/REPORT/PGM/ae_na_hypo_m6_s_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_na_hypo_conf_n_m6_s_g_2_i.rtf (17JUL2013 - 12:46)

Study EFC11628 (Basal insulin in combination with mealtime insulin; insulin pretreated patients)

Any time of the day



Nocturnal hypoglycemia (00:00 – 05:59)



Nelson-Aalen estimates
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_i.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_i.rtf (05JUL2013 - 5:43)

2.5.3.8　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）

治験薬投与後 8 週間の低血糖の発現率は、4 試験すべてで、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（図 8 ）。

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 試験併合においても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。

治験薬投与後 8 週間の低血糖の発現率について、「すべての低血糖」、「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」及び「重症又は血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖」をそれぞれ付録2.7.4.8.2.26、付録2.7.4.8.2.38、及び付録2.7.4.8.2.42に、曝露人年当たりの発現件数については、それぞれ付録2.7.4.8.2.66、付録2.7.4.8.2.78、及び付録2.7.4.8.2.82に示す。

<u>治験薬投与後 8 週間の「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」の発現率</u>

治験薬投与後 8 週間の「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」の発現率は、EFC12512 試験では HOE901-U300 群でランタス群より低く〔HOE901-U300 群 37.5%（45/120 名）及びランタス群 55.0%（66/120 名）、RR：0.68、95%CI： 0.51; 0.90） 、日本人 2 型併合の結果においても同様の傾向が見られ 33%のリスク低下が示された〔それぞれ 37.2%（54/145 名）及び 55.9%（81/145 名）、RR：0.67、95%CI：0.52; 0.86）〕。

BOT 試験の EFC12347 試験〔24.1%（105/435 名）及び 29.2%（128/438 名）〕、及び EFC11629 試験〔47.1%（190/403 名）及び 60.1%（244/406 名）〕においても HOE901-U300 群でランタス群より発現率が低かった。BOT 試験併合においても同様に発現率が低く、22%のリスク低下が見られた〔35.5%（340/958 名）及び 45.4%（438/964 名）、RR：0.78、95%CI：0.70; 0.87〕。

Basal-Bolus 療法の EFC11628 試験においても HOE901-U300 群でランタス群より発現率が低く、14%のリスク低下が見られた〔64.4%（260/404 名）及び 75.1%（302/402 名）、RR：0.86、95%CI：0.78; 0.94〕。

<u>治験薬投与後 8 週間の「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</u>

治験薬投与後 8 週間の「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、EFC12512 試験では HOE901-U300 群でランタス群より少なく、42%の顕著なリスク低下が示された（HOE901-U300 群 9.00 件及びランタス群 15.66 件、RR：0.58、95%CI：0.38; 0.88）。日本人 2 型併合の結果においても同様の傾向が見られ 42%のリスク低下を示し、有意な差が認められた（それぞれ 8.91 件及び 15.46 件、RR：0.58、95%CI：0.39; 0.85）。

BOT 試験の EFC12347 試験（4.52 件及び 7.45 件）、及び EFC11629 試験（14.78 件及び 22.23 件）においても HOE901-U300 群でランタス群より発現率が低かった。BOT 試験併合においても同様に発現率が低く 36%のリスク低下が見られた（9.42 件及び 14.82 件、RR：0.64、95%CI：0.53; 0.77）。

Basal-Bolus 療法の EFC11628 試験でも曝露人年当たりの発現件数は HOE901-U300 群が少なかった（27.87 件及び 31.21 件、RR：0.89、95%CI：0.74; 1.08）。

2.5.3.9　2 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は、4 試験すべてで、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。

治験薬投与後 8 週間の夜間低血糖の発現率について、「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」をそれぞれ付録2.7.4.8.2.46、付録2.7.4.8.2.58、及び付録2.7.4.8.2.62に、曝露人年当たりの発現件数については、それぞれ付録2.7.4.8.2.86、付録2.7.4.8.2.98、及び付録2.7.4.8.2.102に示す。

治験薬投与後 8 週間の「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖」の発現率

治験薬投与後 8 週間の「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖」の発現率は、EFC12512 試験では HOE901-U300 群でランタス群より低く〔HOE901-U300 群 13.3%（16/120 名）及びランタス群 16.7%（20/120 名）、RR：0.81、95%CI： 0.44; 1.47〕、日本人 2 型併合の結果においても同様の傾向が見られた〔それぞれ 12.4%（18/145 名）及び 17.2%（25/145 名）、RR：0.73、95%CI：0.42; 1.27〕。

BOT 試験の EFC12347 試験〔7.4%（32/435 名）及び 10.0%（44/438 名）〕、及び EFC11629 試験〔13.2%（53/403 名）及び 24.6%（100/406 名）〕においても HOE901-U300 群でランタス群より発現率が低かった。また BOT 試験併合及び Basal-Bolus 療法の EFC11628 試験においても、ランタス群と比較して HOE901-U300 群でそれぞれ 38%〔10.5%（101/958 名）及び 17.0%（164/964 名）、RR：0.62、95%CI：0.49; 0.78〕、及び 21%〔26.2%（106/404 名）及び 33.3%（134/402 名）、RR：0.79、95%CI：0.64; 0.98〕のリスク低下を示し、有意な差が認められた。

治験薬投与後 8 週間の「重症及び血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖」の曝露人年当たりの発現件数

治験薬投与後 8 週間の「重症及び血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖」の曝露人年当たりの発現件数は、EFC12512 試験では HOE901-U300 群でランタス群よりやや少なく〔HOE901-U300 群 2.25 件及びランタス群 2.67 件、RR：0.84、95%CI：0.37; 1.92〕、日本人 2 型併合の結果においても同様の傾向が見られた〔それぞれ 1.95 件及び 2.48 件、RR：0.79、95%CI：0.38; 1.65〕。

BOT 試験の EFC12347 試験（0.79 件及び 1.14 件）、及び EFC11629 試験（1.79 件及び 4.70 件）においても HOE901-U300 群でランタス群より少なかった。BOT 試験併合においても同様であり、51%の

顕著なリスク低下が示された（1.40 件及び 2.86 件、RR：0.49、95%CI：0.36; 0.67）。Basal-Bolus 療法の EFC11628 試験においても同様な傾向が認められた（3.47 件及び 4.53 件、RR：0.77、95%CI：0.57; 1.02）。

2.5.3.10 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、4 試験すべてで、HOE901-U300 群でランタス群よりも低く、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の発現率についても、4 試験すべてで 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」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 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。曝露人年当たりの発現件数も同様の傾向であった。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 試験及び EFC12347 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 8 及び図 9 に示す

治験薬投与後 9 週から 6 ヵ月（26 週）までの低血糖の発現率について、「すべての低血糖」、「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」、及び「重症又は血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖」をそれぞれ付録2.7.4.8.2.26、付録2.7.4.8.2.38、及び付録2.7.4.8.2.42に、曝露人年当たりの発現件数については、それぞれ付録2.7.4.8.2.66、付録2.7.4.8.2.78、及び付録2.7.4.8.2.82に示す。

治験薬投与後 9 週から 6 ヵ月（26 週）までの夜間低血糖の発現率について、「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」をそれぞれ付録2.7.4.8.2.46、付録2.7.4.8.2.58、及び付録2.7.4.8.2.62に、曝露人年当たりの発現件数については、それぞれ付録2.7.4.8.2.86、付録2.7.4.8.2.98、及び付録2.7.4.8.2.102に示す。

<u>治験薬投与後 9 週から 6 ヵ月（26 週）までの「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」の発現率</u>

治験薬投与後 9 週から 6 ヵ月（26 週）までの「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」の発現率は、EFC12512 試験では HOE901-U300 群の方がランタス群より低く〔HOE901-U300 群 60.2%（71/118 名）及びランタス群 72.3%（86/119 名）、RR：0.83、95%CI：0.69; 1.00〕、日本人 2 型併合においても同様の傾向が見られ 21%のリスク低下が示され有意な差が認められた〔それぞれ 55.9%（80/143 名）及び 70.8%（102/144 名）、RR：0.79、95%CI：0.66; 0.95〕。

BOT 試験併合においても HOE901-U300 群の方がランタス群より発現率が低く、13%〔53.0%（483/912 名）及び 60.9%（553/908 名）、RR：0.87、95%CI：0.81; 0.94〕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、両投与群で同程度であった〔77.2%（302/391 名）及び 79.8%（312/391 名）、RR：0.97、95%CI：0.90; 1.04〕。

治験薬投与後 9 週から 6 ヵ月（26 週）までの「重症及び血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」の曝露人年当たりの発現件数

治験薬投与後 9 週から 6 ヵ月（26 週）までの「重症及び血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」の曝露人年当たりの発現件数は、EFC12512 試験では HOE901-U300 群でランタス群よりも少なく（HOE901-U300 群 11.17 件及びランタス群 16.91 件、RR：0.66、95%CI：0.42; 1.04）、日本人 2 型併合の結果でも同様の傾向が見られた（それぞれ 10.83 件及び 15.45 件、RR：0.70、95%CI：0.47; 1.06）。

BOT 試験併合においても HOE901-U300 群でランタス群よりも少なく、20%（10.52 件及び 13.16 件、RR：0.80、95%CI：0.68; 0.95）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、両投与群で同程度であった（24.36 件及び 24.67 件、RR：0.99、95%CI：0.82; 1.19）。

治験薬投与後 9 週から 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

治験薬投与後 9 週から 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」の発現率は、EFC12512 試験では HOE901-U300 群でランタス群より低く、42%の顕著なリスク低下が認められた〔HOE901-U300 群 25.4%（30/118 名）及びランタス群 43.7%（52/119 名）、RR：0.58、95%CI：0.40; 0.84〕。日本人 2 型併合においても同様の傾向が見られ、42%のリスク低下を示し有意な差が認められた〔それぞれ 23.8%（34/143 名）及び 41.0%（59/144 名）、RR：0.58、95%CI：0.41; 0.83〕。

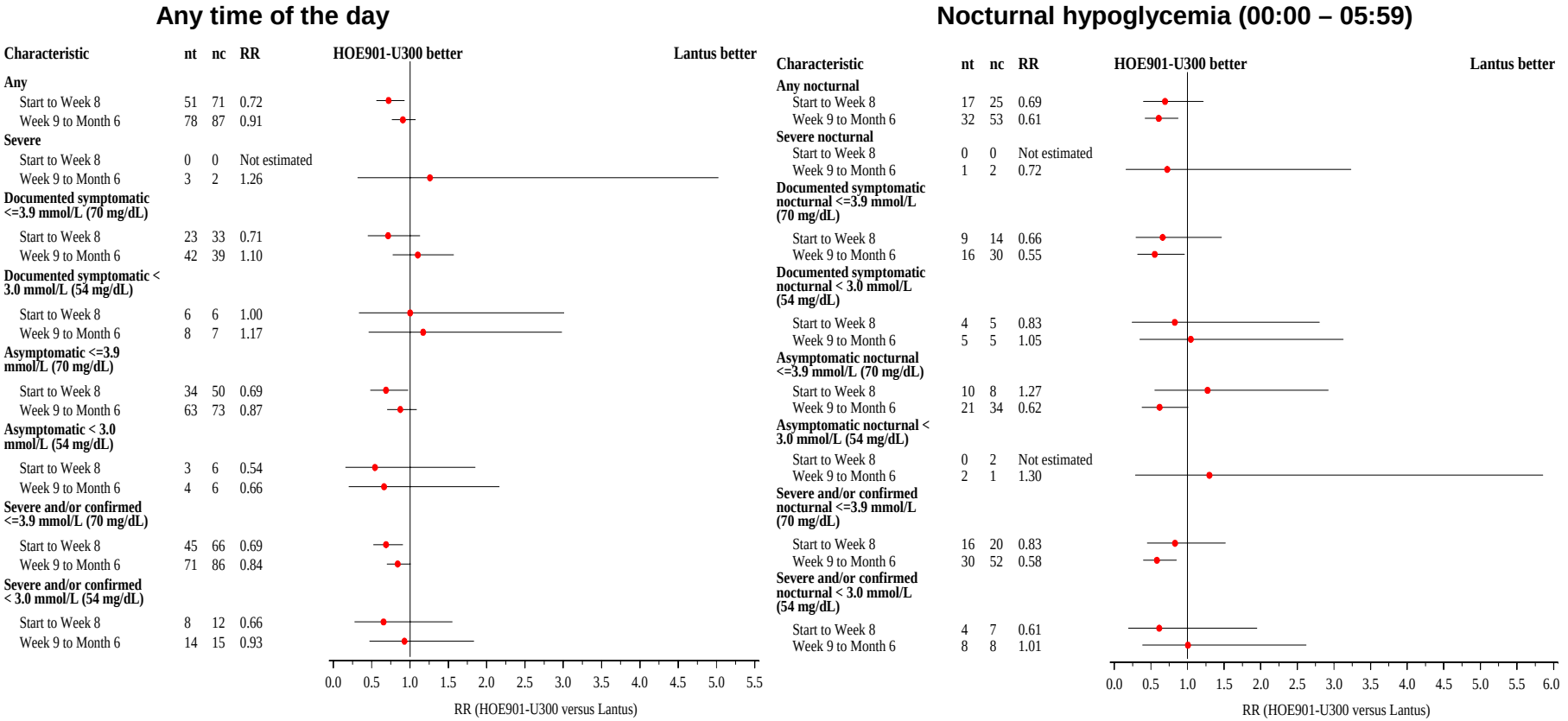
BOT 試験併合及び Basal-Bolus 療法の EFC11628 試験においても同様に HOE901-U300 群でランタス群より発現率が低く、それぞれ 24%〔20.4%（186/912 名）及び 26.9%（244/908 名）、RR：0.76、95%CI：0.65; 0.90〕、及び 20%〔37.3%（146/391 名）及び 47.1%（184/391 名）、RR：0.80、95%CI：0.67; 0.94〕のリスク低下を示し有意な差が認められた。

治験薬投与後 9 週から 6 ヵ月（26 週）までの「重症及び血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖」の曝露人年当たりの発現件数

治験薬投与後 9 週から 6 ヵ月（26 週）までの「重症及び血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖」の曝露人年当たりの発現件数は、EFC12512 試験では HOE901-U300 群でランタス群よりも少なく、64%の顕著なリスク低下が見られ（HOE901-U300 群 2.15 件及びランタス群 6.03 件、RR：0.36、95%CI：0.16; 0.83）、日本人併合の結果においても同様の傾向が見られた（それぞれ 2.73 件及び 5.25 件、RR：0.52、95%CI：0.24; 1.14）。

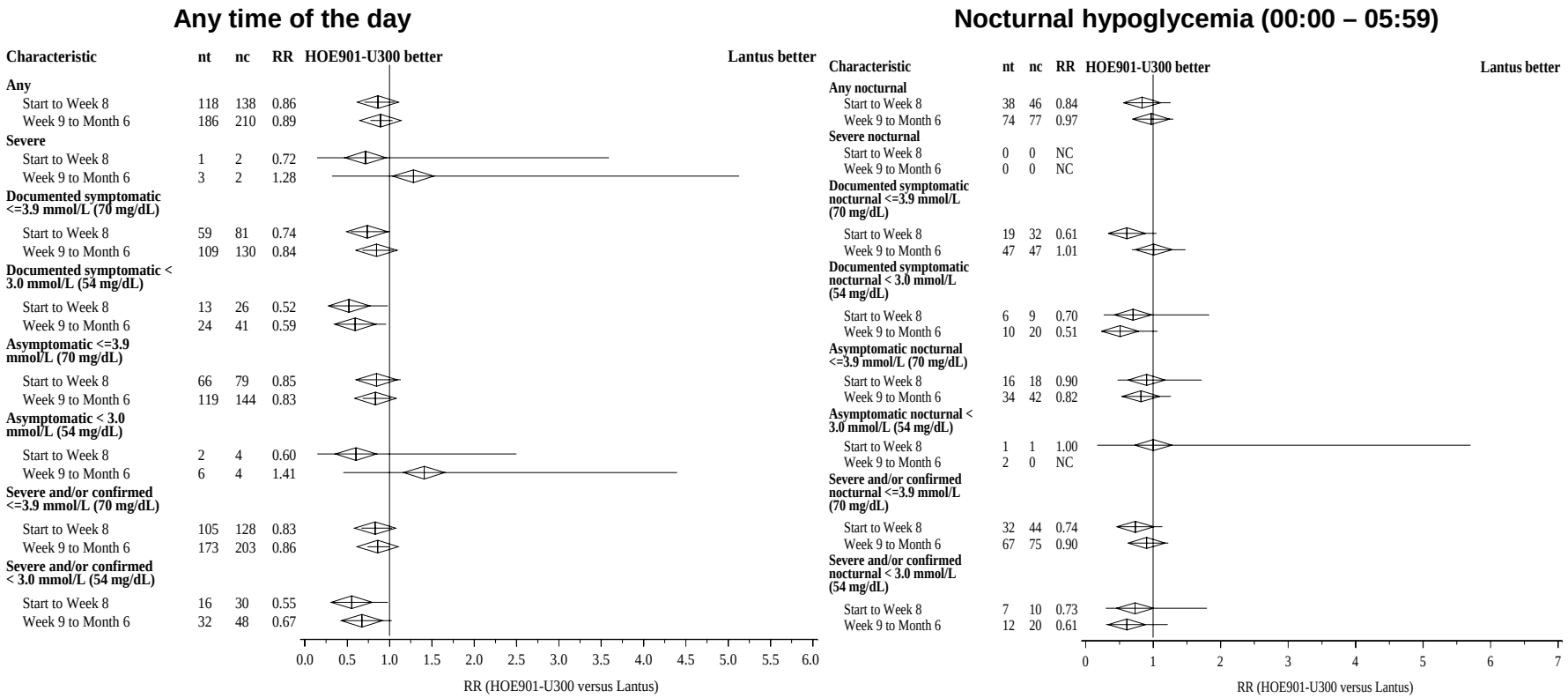
BOT 試験併合及び Basal-Bolus 療法の EFC11628 試験においては、HOE901-U300 群でランタス群より発現件数が少なく、それぞれ 36%（1.80 件及び 2.81 件、RR：0.64、95%CI：0.47; 0.88）、及び 27%（2.97 件及び 4.05 件、RR：0.73、95%CI：0.55; 0.98）のリスク低下を示し有意な差が認められた。

図 8 - 発現時刻を問わない低血糖及び夜間低血糖を発現した患者数の相対リスク - 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)

図 9 - 発現時刻を問わない低血糖及び夜間低血糖を発現した患者数の相対リスク - 安全性解析対象集団（EFC12347 試験）



RR = relative risk
Based on RR stratified by randomization strata of screening HbA1c (<8.0; ≥ 8.0 %), randomization strata of geographical region (Non Japan; Japan), using a CMH methodology
nt: Number of patients with events in HOE901-U300, nc : Number of patients with events in Lantus
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/EFC12347/CSR_01/REPORT/PGM/ae_saf_hypo_m6_by_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_saf_hypo_m6_by_s_g_3_i.rtf (21NOV2013 - 22:38) modified
PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12347/CSR_01/REPORT/PGM/ae_saf_hypo_m6_by_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_saf_hyponoc_m6_by_s_g_3_i.rtf (21NOV2013 - 22:41) modified

2.5.4　EFC11628 試験及び EFC11629 試験のサブスタディ

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。

サブスタディで報告された低血糖の詳細は、各試験の総括報告書[添付資料番号 5.3.5.1-6b 内 11.2 項]及び[添付資料番号 5.3.5.1-7b 内 11.2 項]に示す。

2.5.5　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）。

日中の低血糖（6 時 00 分から 23 時 59 分）は、朝投与及び夜投与でランタス群より HOE901-U300 群で高かった（曝露人年当たりの「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の低血糖」の発現件数、朝投与：HOE901-U300 群 71.48 件及びランタス群 62.90 件、夜投与：HOE901-U300 群 69.38 件及びランタス群 64.23 件）。一方、夜間低血糖については、朝投与及び夜投与でランタス群より HOE901-U300 群でやや低かった（曝露人年当たりの「重症又は血糖値 70 mg/dL 以下の夜間低血糖」の発現件数は、朝投与：HOE901-U300 群 7.68 件及びランタス群 8.80 件、夜投与：HOE901-U300 群 8.32 件及びランタス群 9.09 件）（付録2.7.4.8.2.13）。

2.5.6　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 型併合で、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（表 30）。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 型試験併合で、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 型併合では、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（表 32 ）。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 型試験併合で、重篤な TEAE として報告された低血糖症は、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（表 34 ）。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。

2.5.7 サブグループ解析（低血糖症）

主要な患者背景及びベースライン値によるサブグループ〔年齢別（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）、性別、人種別、BMI 別（25 kg/m^2 未満、25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上）、HbA1c 別（8%未満、8%以上）、糖尿病罹病期間別（10 年未満、10 年以上）〕別の低血糖症の発現率、及び BOT 試験について、併用治療（ビグアナイド系薬剤、スルホニルウレア剤、α - GI 薬、チアゾリジン系薬剤、及び DPP-4 阻害薬）の有無別の低血糖症の発現率について　付録3　に示す。

全体的に、日本人 1 型及び 2 型のそれぞれの併合、1 型及び 2 型試験併合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。

2.5.8 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 61%（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。

EFC12449 試験及び EFC12512 試験で報告された低血糖の詳細は、各試験の総括報告書[添付資料番号 5.3.5.1-2b 内 11.2 項] 及び[添付資料番号 5.3.5.1-4b 内 11.2 項]に示す。

3　有害事象

併合解析の対象となった有害事象はすべて、MedDRA/J バージョン 16.0 に従ってコード化した。

3.1　有害事象の概要

3.1.1　第Ⅰ相試験

第Ⅰ相試験 6 試験（PKD10086、PKD11627、PKD12270、TDR11626、PKD13560 及び PDY12335 試験）の集計で、HOE901-U300 群の 42.3%（69/163 名）及びランタス群の 32.2%（37/115 名）に TEAE が認められた（表 61）。

重度の TEAE は、HOE901-U300 群の 1.8%（3/163 名）に認められ、ランタス群では認められなかった。いずれの投与群でも重篤な TEAE は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った TEAE は、HOE901-U300 群では認められず、ランタス群の 0.9%（1/115 名）に認められた。

健康被験者、1 型糖尿病患者を対象に実施した第Ⅰ相単回投与試験 2 試験（PKD11627 試験及び PKD12270 試験）及び 1 型糖尿病患者を対象に実施した第Ⅰ相反復投与試験 3 試験（TDR11626 試験、PKD13560 試験及び PDY12335 試験）についての要約をそれぞれ表 61、表 62及び表 63 に示す。

3.1.2　第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験について、主要投与期間（6 ヵ月、ただし第Ⅱ相 PDY12777 試験は 16 週）の TEAE の概要を表 24及び表 25 に示す。

3.1.2.1　1 型糖尿病患者対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

日本人 1 型併合で、主要投与期間の TEAE の発現率は、HOE901-U300 群 58.9%（86/146 名）及びランタス群 62.2%（89/143 名）であり、両投与群で同程度であった（表 24）。重篤な TEAE の発現率は、それぞれ 2.1%（3/146 名）及び 2.1%（3/143 名）であった。死亡に至った TEAE は報告されなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE が HOE901-U300 群 1 名（0.7%）で報告された。

1 型試験併合で、主要投与期間の TEAE の発現率は、HOE901-U300 群 62.7%（267/426 名）及びランタス群 60.5%（257/425 名）であり、両投与群で同程度であった（表 24）。重篤な TEAE の発現率はそれぞれ 4.9%（21/426 名）及び 5.9%（25/425 名）であった。死亡に至った TEAE が HOE901-U300 群で 1 名（0.2%）に報告された。治験薬の投与中止に至った TEAE は、HOE901-U300 群 5 名（1.2%）及びランタス群 3 名（0.7%）であった。

表 24 - TEAE の概要 - 安全性解析対象集団（1 型　第Ⅱ/Ⅲ相試験）

	T1DM study pool		T1DM Japanese patient pool	
	HOE901-U300 (N=426)	Lantus (N=425)	HOE901-U300 (N=146)	Lantus (N=143)
Patients with any TEAE	267 (62.7%)	257 (60.5%)	86 (58.9%)	89 (62.2%)
Patients with any treatment emergent SAE	21 (4.9%)	25 (5.9%)	3 (2.1%)	3 (2.1%)
Patients with any TEAE leading to death	1 (0.2%)	0	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	5 (1.2%)	3 (0.7%)	1 (0.7%)	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, SAE = Serious adverse event, n (%): Number and percentage of patients with at least one TEAE
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_s_t_t1_i.rtf (15APR2014 - 5:58)

3.1.2.2　2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験

日本人 2 型併合で、主要投与期間の TEAE の発現率は、HOE901-U300 群 59.3%（86/145 名）及びランタス群 60.7%（88/145 名）であり、両投与群で同程度であった（表 25）。重篤な TEAE の発現率はそれぞれ 4.1%（6/145 名）及び 4.8%（7/145 名）であった。死亡に至った TEAE は報告されなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE は HOE901-U300 群 3 名（2.1%）及びランタス群 1 名（0.7%）であった。

2 型試験併合では、主要投与期間の TEAE の発現率は、HOE901-U300 群 57.4%（782/1362 名）及びランタス群 54.0%（737/1366 名）であり、両投与群で同程度であった（表 25）。重篤な TEAE の発現率はそれぞれ 5.1%（70/1362 名）及び 4.8%（66/1366 名）であった。また、死亡に至った TEAE の発現率は、HOE901-U300 群で 4 名（0.3%）及びランタス群 3 名（0.2%）であった。治験薬の投与中止に至った TEAE は、それぞれ 1.5%（20/1362 名）及び 1.2%（17/1366 名）で、両投与群で同程度であった。

表 25 - TEAE の概要 - 安全性解析対象集団（2 型　第Ⅲ相試験）

	T2DM study pool		T2DM Japanese patient pool	
	HOE901-U300 (N=1362)	Lantus (N=1366)	HOE901-U300 (N=145)	Lantus (N=145)
Patients with any TEAE	782 (57.4%)	737 (54.0%)	86 (59.3%)	88 (60.7%)
Patients with any treatment emergent SAE	70 (5.1%)	66 (4.8%)	6 (4.1%)	7 (4.8%)
Patients with any TEAE leading to death	4 (0.3%)	3 (0.2%)	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	20 (1.5%)	17 (1.2%)	3 (2.1%)	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, SAE = Serious adverse event, n (%): Number and percentage of patients with at least one TEAE
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_s_t_t2_i.rtf (15APR2014 - 5:58)

3.1.2.3　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の発現率は、HOE901-U300群79.5%（97/122名）及びランタス群 77.7%（94/121 名）で、重篤な TEAE は HOE901-U300 群 5.7%（7/122 名）及びランタス群 7.4%（9/121 名）であり、両投与群で同程度であった。死亡に至った TEAE が、ランタス群の 1 名で認められた。治験薬の投与中止に至った TEAE は、HOE901-U300 群の 1.6%（2/122 名）及びランタス群の 0.8%（1/121 名）に認められ、両投与群で同程度であった。

後観察期間で認められた投与後有害事象の発現率は HOE901-U300 群及びランタス群で同程度であった。

EFC12512試験の全投与期間（12ヵ月）に報告されたTEAEの発現率は、HOE901-U300群78.3%（94/120名）及びランタス群 73.3%（88/120 名）、重篤な TEAE の発現率〔HOE901-U300 群 10.0%（12/120 名）、ランタス群 6.7%（8/120 名）〕は、両投与群間で同程度であった。死亡に至った TEAE は認められなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE は、HOE901-U300 群の 3.3%（4/120 名）及びランタス群の 1.7%（2/120 名）に認められ、両投与群で同程度であった。

後観察期間で認められた投与後有害事象の発現率は HOE901-U300 群とランタス群で同程度であった。

EFC12449 試験及び EFC12512 試験の全投与期間（12 ヵ月）に報告された TEAE の概要を、[Module2.7.6 内表 75]及び[Module2.7.6 内表 93]に示す。

3.1.2.4　EFC11628 試験及び EFC11629 試験のサブスタディ

サブスタディ期間（3 ヵ月）に報告された TEAE の発現率は、EFC11628 試験の HOE901-U300 の投与時間調節可能群 26.8%（15/56 名）及び投与時間固定群 28.3%（15/53 名）であり、EFC11629 試験の

HOE901-U300 の投与時間調節可能群 20.5%（9/44 名）及び投与時間固定群 25.6%（11/43 名）であり同程度であった。

EFC11628 試験のサブスタディ期間（3 ヵ月）に報告された重篤な TEAE の発現率は、HOE901-U300 の投与時間調節可能群 7.1%（4/56 名）及び投与時間固定群 9.4%（5/53 名）で同程度であった。EFC11629 試験のサブスタディでは、重篤な TEAE が HOE901-U300 の投与時間調節可能群 4.5%（2/44 名）でのみ認められた。いずれの投与群でも、死亡に至った TEAE 及び治験薬投与中止に至った TEAE は認められなかった。

EFC11628 試験及び EFC11629 試験のサブスタディ期間（3 ヵ月）に報告された TEAE の概要を、[添付資料番号 5.3.5.1-6b 内表 17]及び[添付資料番号 5.3.5.1-7b 内表 17]に示す。

3.2　比較的よく見られた TEAE

3.2.1　第Ⅰ相試験

健康被験者への単回投与（PKD10086 試験）時に比較的よく見られた TEAE は頭痛であり、HOE901-U300 群で 17.4%（4/23 名）、ランタス群で 16.7%（4/24 名）に認められ、その他の TEAE はいずれも 1 名以下であった（表 64 ）。治験薬と関連は否定できないが、頭痛はグルコースクランプ試験でよく見られる事象であり、高浸透圧のグルコース溶液の注入と関連があると考えられた。

1 型糖尿病患者の単回投与試験及び反復投与試験の集計で、比較的よく見られた TEAE は、低血糖症〔HOE901-U300 群 17.1%（24/140 名）及びランタス群 26.4%（24/91 名）〕、及び頭痛〔HOE901-U300 群 14.3%（20/140 名）及びランタス群 5.5%（5/91 名）〕であった（表 64 ）。

第Ⅰ相試験では、全体として、HOE901-U300 群及びランタス群で臨床的に意味のある差は確認できなかった。

低血糖症については、本 2.7.4 内2項に詳細を記載した。

3.2.2　第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

すべての TEAE を検討した結果、安全性上の懸念される兆候は認められなかった。

第Ⅲ相試験の日本人 1 型及び 2 型糖尿病患者で報告された比較的よく見られた TEAE は、第Ⅱ及び第Ⅲ相の 1 型及び 2 型試験併合で見られた結果と同様であった。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で比較的よく見られた TEAE は、いずれかの投与群で主要投与期間に HLT レベルの TEAE の発現率が 2%以上の TEAE と定義し、MedDRA の 3 つの階層（SOC／HLT／PT）を用いて記載した。SOC／PT 別にまとめる代わりに HLT を使用し、潜在的な安全性シグナルを見逃さないようにした。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験について、主要投与期間の比較的よく見られた TEAE（いずれかの投与群における発現率が 2%以上の HLT）を表 26及び表 27 に、すべての TEAE（治験薬との因果関別）を付録2.7.4.8.4.9～ 付録2.7.4.8.4.12に示す。

3.2.2.1　1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

日本人 1 型併合で、1 件以上の TEAE を発現した患者の割合は、HOE901-U300 群 58.9%（86/146 名）及びランタス群 62.2%（89/143 名）であった。

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 37.7%（55/146 名）及びランタス群 36.4%（52/143 名）〕及び胃腸障害〔それぞれ 8.2%（12/146 名）及び 8.4%（12/143 名）〕であった。

HLT レベルでは上気道感染の発現率が高く〔26.0%（38/146 名）及び 28.0%（40/143 名）〕、これは主として鼻咽頭炎によるものであった〔23.3%（34/146 名）及び 23.1%（33/143 名）〕。その他の TEAE（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。

1 型試験併合で、1 件以上の TEAE を発現した患者の割合は、HOE901-U300 群 62.7%（267/426 名）及びランタス群 60.5%（257/425 名）であった。

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 40.1%（171/426 名）及びランタス群 36.5%（155/425 名）〕及び胃腸障害〔それぞれ 10.3%（44/426 名）及び 11.3%（48/425 名）〕であった。

HLT レベルでは上気道感染の発現率が高く、HOE901-U300 群でランタス群と比較してやや高かった〔26.5%（113/426 名）及び 23.8%（101/425 名）〕。これは主として PT レベルで比較的よく見られた鼻咽頭炎〔16.4%（70/426 名）及び 14.6%（62/425 名）〕及び上気道感染（PT）〔7.0%（30/426 名）及び 5.9%（25/425 名）〕によるものであった。その他の TEAE（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。

表 26 - 比較的よく見られた TEAE - 安全性解析対象集団（1 型　第Ⅱ/Ⅲ相試験）

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)
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
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

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)
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%)
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

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)
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)

3.2.2.2　2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験

日本人 2 型併合では、1 件以上の TEAE を発現した患者の割合は、HOE901-U300 群 59.3%（86/145 名）及びランタス群 60.7%（88/145 名）であった。

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 42.1%（61/145 名）及びランタス群 33.8%（49/145 名）〕及び胃腸障害〔それぞれ 13.8%（20/145 名）及び 12.4%（18/145 名）〕であった。

HLT レベルでは、上気道感染の発現率が高く、HOE901-U300 群の方がランタス群に比べて高かった〔33.1%（48/145 名）及び 24.1%（35/145 名）〕。これは主として、鼻咽頭炎（PT）の発現によるものであった。

PT レベルで比較的よく見られた TEAE は、鼻咽頭炎〔29.7%（43/145 名）及び 22.8%（33/145 名）〕、及び胃腸炎〔6.9%（10/145 名）及び 2.8%（4/145 名）〕であり、HOE901-U300 群でランタス群に比べやや高かった。その他の TEAE（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。

2 型試験併合では、1 件以上の TEAE を発現した患者の割合は、HOE901-U300 群 57.4%（782/1362 名）及びランタス群 54.0%（737/1366 名）であった。

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 31.7%（432/1362 名）及びランタス群 30.9%（422/1366 名）〕、胃腸障害〔13.0%（177/1362 名）及び 11.6%（158/1366 名）〕、及び筋骨格系および結合組織障害〔12.0%（163/1362 名）及び 12.8%（175/1366 名）〕であった。

HLT のレベルでは、上気道感染の発現率が高く、両投与群で発現率は同程度であった〔18.0%（245/1362 名）及び 16.3%（222/1366 名）〕。

PT レベルで比較的よく見られた TEAE は、鼻咽頭炎〔9.4%（128/1362 名）及び 7.5%（102/1366 名）〕、及び上気道感染〔5.4%（73/1362 名）及び 4.9%（67/1366 名）〕であった。その他の TEAE（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。

表 27 - 比較的よく見られた TEAE - 安全性解析対象集団（2 型　第Ⅲ相試験）

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)
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)

3.2.2.3 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。
EFC12449 試験及び EFC12512 試験の全投与期間（12 ヵ月）に報告されたすべての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE を、[Module2.7.6 内表 77]及び[Module2.7.6 内表 95]に示す。

3.2.2.4 EFC11628 試験及び EFC11629 試験のサブスタディ

EFC11628 試験のサブスタディ期間（3 ヵ月）に、HOE901-U300 の投与時間調節可能群及び投与時間固定群で比較的よく見られた TEAE（SOC）は、感染症および寄生虫症（投与時間調節可能群 12.5%及び投与時間固定群 7.5%）、筋骨格系および結合組織障害（7.1%及び 5.7%）、胃腸障害（5.4%及び及び 5.7%）、傷害、中毒および処置合併症（5.4%及び 5.7%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（5.4%及び 3.8%）であった。報告された各 TEAE の発現率は両投与群で同程度であった。
EFC11629 試験のサブスタディ期間（3 ヵ月）に、HOE901-U300 の投与時間調節可能群及び投与時間固定群で比較的よく見られた TEAE（SOC）は、感染症および寄生虫症（投与時間調節可能群 6.8%及び投与時間固定群 9.3%）、筋骨格系および結合組織障害（6.8%及び 2.3%）であった。報告された各 TEAE の発現率は両投与群で同程度であった。

EFC11628 試験及び EFC11629 試験のサブスタディ期間（3 ヵ月）に比較的よく見られた TEAE の結果は、2 型試験併合での結果と同様であった。

サブスタディ投与期間（3ヵ月）の比較的よく見られたTEAE（いずれかの投与群で5%以上）の詳細は、[添付資料番号 5.3.5.1-6b 内 11.3.3 項]及び[添付資料番号 5.3.5.1-7b 内 11.3.3 項]に示す。

3.2.2.5　重症度別のTEAE

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験について、主要投与期間（6ヵ月、ただし第Ⅱ相PDY12777試験は16週）に発現した重症度別のすべてのTEAEを付録2.7.4.8.4.17～付録2.7.4.8.4.20に示す。

3.2.2.5.1　1型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

重症度別TEAEについて、日本人1型併合のいずれの投与群もほとんどが軽度〔HOE901-U300群49.3%（72/146名）及びランタス群47.6%（68/143名）〕又は中等度〔8.2%（12/146名）及び13.3%（19/143名）〕であった。重度のTEAEの発現率は、両投与群で各2名（1.4%）であり、HOE901-U300群では、回転性めまい及び脊柱管狭窄症、ランタス群では胃腸炎、下肢骨折、転倒及び上肢骨折が、いずれも各1名（0.7%）で報告され、明らかな傾向は見られなかった。

1型試験併合のいずれの投与群でもほとんどが軽度〔HOE901-U300群37.6%（160/426名）及びランタス群36.2%（154/425名）〕又は中等度〔20.2%（86/426名）及び19.8%（84/425名）〕であった。重度のTEAEの発現率は、HOE901-U300群4.7%（20/426名）及びランタス群4.5%（19/425名）であり、いずれの投与群も低血糖症で多く報告された〔それぞれ6名（1.4%）及び10名（2.4%）〕。それ以外の事象は各1名であった。

3.2.2.5.2　2型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験

重症度別TEAEについて、日本人2型併合のいずれの投与群もほとんどが軽度〔HOE901-U300群47.6%（69/145名）及びランタス群42.1%（61/145名）〕又は中等度〔9.0%（13/145名）及び17.2%（25/145名）〕であった。重度のTEAEの発現率は、HOE901-U300群2.8%（4/145名）及びランタス群1.4%（2/145名）であり、主な事象はHOE901-U300群で低血糖症、黄斑線維症、出血性十二指腸潰瘍及び胃潰瘍　、ランタス群で狭心症及び脛骨骨折が、いずれも各1名（0.7%）で報告され、明らかな傾向は見られなかった。

2型試験併合のいずれの投与群でもほとんどが軽度〔HOE901-U300群30.1%（410/1362名）及びランタス群26.6%（364/1366名）〕又は中等度〔22.5%（307/1362名）及び23.8%（325/1366名）〕であった。重度のTEAEの発現率は、HOE901-U300群4.8%（65/1362名）及びランタス群3.5%（48/1366名）であり、主な事象はHOE901-U300群で背部痛3名（0.2%）、低血糖症、低血糖性意識消失、頭痛、転倒、インフルエンザ及び失神が各2名（0.1%）、ランタス群で肺炎3名（0.2%）、心不全、低血糖症、虚血性脳卒中及び変形性関節症が各2名（0.1%）であった。その他の重度のTEAEはすべて各1名（0.1%未満）で報告された。

3.2.2.6　治験薬との因果関係が否定できない TEAE

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験について、主要投与期間（6 ヵ月、ただし第Ⅱ相 PDY12777 試験は 16 週）に発現したすべての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE を付録2.7.4.8.4.9～付録2.7.4.8.4.12に示す。

3.2.2.6.1　1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

日本人 1 型併合で、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現率は低く、両投与群で同程度であった〔HOE901-U300 群 2.1%（3/146 名）及びランタス群 2.1%（3/143 名）〕。主な事象は低血糖性意識消失 であった〔2 名（1.4%）及び 1 名（0.7%）〕。その他の事象はすべて各 1 名（0.7%）であった。

1 型試験併合で、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現率は低く、両投与群で同程度であった〔HOE901-U300 群 6.8%（29/426 名）及びランタス群 4.7%（20/425 名）〕。主な事象は低血糖症であった〔7 名（1.6%）及び 8 名（1.9%）〕。その他の事象はすべて各投与群で 1.0%以下であった。

3.2.2.6.2　2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験

日本人 2 型併合で、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現率は低く、HOE901-U300 群 4.1%（6/145 名）及びランタス群 0.7%（1/145 名）であった。いずれの事象も各 1 名で報告され、明らかな傾向は見られなかった。

2 型試験併合で、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現率は低く、両投与群で同程度であった〔HOE901-U300 群 4.8%（66/1362 名）及びランタス群 5.0%（68/1366 名）〕。主な事象は、HOE901-U300 群で注射部位疼痛 9 名（0.7%）、体重増加 7 名 （0.5%）及び頭痛 6 名（0.4%）、ランタス群で注射部位疼痛 9 名（0.7%）、注射部位内出血及び注射部位出血各 7 名（0.5%）、体重増加及び頭痛各 6 名（0.4%）であった。

3.3　死亡

3.3.1　第Ⅰ相試験

第Ⅰ相試験の期間中に死亡は認められなかった。

3.3.2　第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験について、死亡した患者数及びその割合を治験期間別（治験中の観察期間、投与期間、治験終了後）に表 28及び表 29 に示す。TEAE より死亡した症例の一覧を付録2.7.4.8.6.1～付録2.7.4.8.6.7に、主要投与期間（6 ヵ月）に死亡した症例の一覧を付録2.7.4.8.6.8～付録2.7.4.8.6.14に示す。

3.3.2.1　1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

日本人 1 型併合では、主要投与期間（6 ヵ月）に両投与群で死亡は報告されなかった。

1 型試験併合では、主要投与期間（6 ヵ月、ただし第Ⅱ相 PDY12777 試験は 16 週）に HOE901-U300 群 1 名（0.2%）で死亡が報告された。ランタス群では死亡は報告されなかった（表 28）。この死亡症例（患者番号 012456840426008、詳細3.6.4.1項参照）は主要投与期間に発現した冠動脈疾患により死に至ったが、治験薬と関連はないと判断された。

表 28 - 死亡の概要 - 安全性解析対象集団（1 型　第Ⅱ/Ⅲ相試験）

	T1DM study pool		T1DM Japanese patient pool	
	HOE901-U300 (N=426)	Lantus (N=425)	HOE901-U300 (N=146)	Lantus (N=143)
Death on-study[a]	1 (0.2%)	0	0	0
Death on-study during main treatment period	1 (0.2%)	0	0	0
Death on-treatment[b]	1 (0.2%)	0	0	0
Death post-study[c]	0	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, SAE = Serious adverse event
[a] Includes all deaths that occurred after the start of treatment up to end of study (defined as last protocol planned visit or the resolution/stabilization of all treatment emergent SAE and adverse event of pre-specified monitoring, up to data cut-off date)
[b] On-treatment is TEAE period
[c] Includes deaths that occurred after the end of the study (as defined in footnote a) and reported in the database
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_deaths_by_study_phase_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_deaths_by_study_phase_s_t_t1_i.rtf (17APR2014 - 12:12)

3.3.2.2　2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験

日本人 2 型併合では、主要投与期間（6 ヵ月）に両投与群で死亡は報告されなかった。

2 型試験併合で、主要投与期間（6 ヵ月）に HOE901-U300 群 5 名（0.4%）及びランタス群の患者 3 名（0.2%）で死亡が報告された（表 29）。

表 29 - 死亡の概要 - 安全性解析対象集団（2 型　第Ⅲ相試験）

	T2DM study pool		T2DM Japanese patient pool	
	HOE901-U300 (N=1362)	Lantus (N=1366)	HOE901-U300 (N=145)	Lantus (N=145)
Death on-study[a]	7 (0.5%)	5 (0.4%)	0	0
Death on-study during main treatment period	5 (0.4%)	3 (0.2%)	0	0
Death on-treatment[b]	3 (0.2%)	3 (0.2%)	0	0
Death post-study[c]	0	0	0	0

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, SAE = Serious adverse event
[a] Includes all deaths that occurred after the start of treatment up to end of study (defined as last protocol planned visit or the resolution/stabilization of all treatment emergent SAE and adverse event of pre-specified monitoring, up to data cut-off date)
[b] On-treatment is TEAE period
[c] Includes deaths that occurred after the end of the study (as defined in footnote a) and reported in the database
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP/REPORT/PGM/ae_deaths_by_study_phase_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_deaths_by_study_phase_s_t_t2_i.rtf (17APR2014 - 12:13)

主要投与期間（6 ヵ月）に、HOE901-U300 群で死亡に至った 3 名の TEAE は、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）であった（詳細3.6.4.2項参照）。ランタス群で死亡に至った 3 名の TEAE は、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、慢性心不全（患者番号 011628428003009、詳細3.6.4.2項）、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、治験薬と関連はないと判断された。

更に、HOE901-U300 群 1 名（患者番号 528008004）が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）後に死亡した（表 25 ）。

また、主要投与期間（6 ヵ月）に、治験薬の投与中止後に HOE901-U300 群 2 名（患者番号 011628528004001、患者番号 011628840041001）において致死的転帰を伴った有害事象が報告された。

- 患者番号 011628528004001：投与後 160 日目に治験薬の投与が中止され、その時点で足感染に起因する敗血症が報告された。投与後 161 日目に大動脈弁由来の心内膜炎と診断された後に複数の敗血症性塞栓が認められた。治験薬の投与中止後 12 日目に敗血症性血栓症及び塞栓症が発現し、死亡に至った。これらの事象は治験薬と関連はないと判断された。
- 患者番号 011628840041001：投与後 76 日目に左膝の変形性関節症と診断され、人工膝関節全置換のため入院し、治験薬の投与が一時的に中断した。その後、投与後 84 日目に治験薬の投与を完全に中止した。投与後 85 日目にこの事象から回復したと報告されたが、治験薬の投与中止 4 日後に肺塞栓症が発現し、死亡に至った。これらの事象は治験薬と関連はないと判断された。

3.3.2.3　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%）で死亡が報告された。

- 患者番号 012449392109022（79 歳、男性、ランタス群）は重篤な TEAE である肝転移（報告事象名：肝転移）を発現した。Day 323、腹部超音波検査により肝腫瘍の疑いが認められた。Day 333、中等度の肝転移が報告され、胃が原発病巣部（primary lesion site）であると確定診断された。患者の予後は約半年であり、患者は積極的治療を望まなかったため、対症療法のみが行われた。本事象により治療を中止し、Day 335 に治験薬投与を中止した。死亡前の治験薬の最終投与（11 単位）は Day 335 午後 7 時 26 分で、患者は Day 377 午前 11 時 20 分に死亡した。剖検は行われなかった。患者が治験組入れ前の 2007 年から 2013 年 3 月 7 日までインスリン グラルギンを投与されていたことから、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。

EFC12449 試験の全投与期間（12 ヵ月）に報告された TEAE により死亡した症例一覧を付録2.7.4.8.7.1.1 に示す。

3.3.2.4　EFC11628 試験及び EFC11629 試験のサブスタディ

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。

3.4　その他の重篤な TEAE

3.4.1　第Ⅰ相試験

第Ⅰ相試験の期間中に重篤な TEAE は認められなかった。

3.4.2　第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験について、主要投与期間（6 ヵ月、ただし第Ⅱ相 PDY12777 試験は 16 週）に発現したすべての重篤な TEAE を表 30及び表 32 に、治験薬との因果関係別の重篤な TEAE を付録2.7.4.8.4.25及び付録2.7.4.8.4.26に示す。重篤な TEAE を発現した症例一覧を付録2.7.4.8.6.15 ～付録2.7.4.8.6.21に示す。

3.4.2.1　1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

日本人 1 型併合で、主要投与期間に報告された重篤な TEAE の発現率は少なく、両投与群で同程度であった〔HOE901-U300 群 2.1%（3/146 名）及びランタス群 2.1%（3/143 名）、表 30〕。

いずれかの投与群で 2 名以上に報告された重篤な TEAE は、低血糖性意識消失〔2 名（1.4%）及び 1 名（0.7%）〕であり、いずれも治験薬との因果関係が否定できないと判断された。その他の事象は各 1 名で報告され、明らかな傾向は認められなかった。

1 型試験併合で、主要投与期間に報告された重篤な TEAE の発現率は両投与群で同程度であった〔HOE901-U300 群 4.9%（21/426 名）及びランタス群 5.9%（25/425 名）〕（表 30）。

比較的よく見られた重篤な TEAE （SOC）は、代謝および栄養障害であった〔2.1%（9/426 名）及び 3.1%（13/425 名）〕。これは、主として低血糖症（PT）の発現によるものであった〔2.1%（9/426 名）及び 2.8%（12/425 名）〕。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE と判断された事象は、低血糖症〔7 名（1.6%）及び、8 名（1.9%）〕、低血糖性意識消失〔各 2 名（0.5%）〕及び過量投与〔HOE901-U300 群 1 名（0.2%）〕であった。

表 30 - 重篤な TEAE - 安全性解析対象集団（1 型　第Ⅱ/Ⅲ相試験）

	T1DM study pool		T1DM Japanese patient pool	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	**HOE901-U300 (N=426)**	**Lantus (N=425)**	**HOE901-U300 (N=146)**	**Lantus (N=143)**
Any class	21 (4.9%)	25 (5.9%)	3 (2.1%)	3 (2.1%)
感染症および寄生虫症	3 (0.7%)	3 (0.7%)	0	1 (0.7%)
胃腸炎	0	1 (0.2%)	0	1 (0.7%)
ウイルス感染	1 (0.2%)	0	0	0
尿路感染	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
丹毒	1 (0.2%)	0	0	0
腎盂腎炎	1 (0.2%)	0	0	0
慢性扁桃炎	0	1 (0.2%)	0	0
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）	0	1 (0.2%)	0	0
悪性黒色腫	0	1 (0.2%)	0	0
免疫系障害	1 (0.2%)	0	0	0
過敏症	1 (0.2%)	0	0	0
代謝および栄養障害	9 (2.1%)	13 (3.1%)	0	0
低血糖症	9 (2.1%)	12 (2.8%)	0	0
脱水	0	1 (0.2%)	0	0
糖尿病性ケトアシドーシス	0	1 (0.2%)	0	0
神経系障害	4 (0.9%)	4 (0.9%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
低血糖性意識消失	3 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
痙攣	1 (0.2%)	0	0	0
低血糖性痙攣	1 (0.2%)	0	0	0
意識消失	1 (0.2%)	0	0	0
失語症	0	1 (0.2%)	0	0
糖尿病性ニューロパチー	0	1 (0.2%)	0	0
耳および迷路障害	1 (0.2%)	0	1 (0.7%)	0
回転性めまい	1 (0.2%)	0	1 (0.7%)	0
心臓障害	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0
狭心症	0	1 (0.2%)	0	0

Primary System Organ Class 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)
完全房室ブロック	1 (0.2%)	0	0	0
冠動脈疾患	1 (0.2%)	0	0	0
血管障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
大腿動脈閉塞	1 (0.2%)	0	0	0
高血圧	0	1 (0.2%)	0	0
胃腸障害	1 (0.2%)	0	0	0
腸閉塞	1 (0.2%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.2%)	0	0
デュプイトラン拘縮	0	1 (0.2%)	0	0
腎および尿路障害	0	1 (0.2%)	0	0
尿閉	0	1 (0.2%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.7%)	2 (0.5%)	0	1 (0.7%)
偶発的過量投与	1 (0.2%)	0	0	0
過量投与	2 (0.5%)	0	0	0
開放骨折	1 (0.2%)	0	0	0
肋骨骨折	0	1 (0.2%)	0	0
脳挫傷	0	1 (0.2%)	0	0
下肢骨折	0	1 (0.2%)	0	1 (0.7%)
骨盤骨折	0	1 (0.2%)	0	0
硬膜下血腫	0	1 (0.2%)	0	0
胸椎骨折	0	1 (0.2%)	0	0
上肢骨折	0	1 (0.2%)	0	1 (0.7%)

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, PT = Preferred term (MedDRA 16.0)
n (%) = Number and percentage of patients with at least one TEAE
NOTE: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT in the HOE901-U300 treatment group of T1DM study pool for the all TEAEs.
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_j_socpt_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_j_socpt_serious_s_t_t1_i.rtf (18APR2014 - 4:32)

重篤な TEAE として報告された低血糖は、日本人 1 型併合では、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%）〕であり、1 型試験併合では、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。

重篤な TEAE として報告された低血糖症を発現した患者（HOE901-U300 群 9 名及びランタス群 12 名）に関する詳細を表 31に示す。

表 31 - 重篤な TEAE として報告された低血糖症症例（1 型糖尿病）

投与群 患者番号	年齢／性別	重篤な TEAE（報告事象名）	SMPG 値、mmol/L [mg/dL]	臨床症状	対処療法	因果関係	
						IMP	NIMP
HOE901-U300 群							
012456840184008	50 / F	低血糖症	2.94 [52.9]	多汗、錯乱	砂糖入りソーダ、チョコレート、ブドウ糖 2 錠	Y	N
012456348103004	32 / M	低血糖症	1.60 [28.8]	錯乱、痙攣発作、多汗、意識消失	グルコース（IV）	Y	NR
012456840412006	57 / F	低血糖症（多汗、脱力、浮動性めまい、意識消失）	NR	浮動性めまい、多汗、脱力、意識消失	炭水化物（経口）	Y	Y（インスリン リスプロ）
012456840145007	57 / M	介助を要する低血糖症	1.61 [28.98]	意識消失	グルコース（IV）	Y	N
012456840188005	22 / M	重症低血糖症	2.39 [43.02]	錯乱、浮動性めまい、多汗、振戦、脱力	炭水化物（経口）	N	Y（インスリン リスプロ）
		重症低血糖症	3.11 [55.98]	錯乱、神経過敏、睡眠障害、多汗、脱力	炭水化物（経口）	N	Y（インスリン リスプロ）
012456840127003	38 / M	重症低血糖症	1.61 [28.98]	錯乱、頭痛、神経過敏、多汗、脱力、意識消失	炭水化物（経口）	Y	N
012456528102002	25 / F	重症低血糖症	0.80 [14.4]	浮動性めまい、食欲亢進、多汗、振戦、脱力、意識消失	グルコース（IV）	N	Y（インスリングルリジン）
012456840120004	48 / M	重症低血糖症	0.83[15.0]	意識消失	グルコース（IV）、炭水化物（経口）	Y	N
012456840155005	36 / M	重症低血糖症	2.16 [38.88]	痙攣発作、意識消失	炭水化物（経口）	Y	N

投与群 患者番号	年齢／性別	重篤な TEAE（報告事象名）	SMPG 値、mmol/L [mg/dL]	臨床症状	対処療法	因果関係	
						IMP	NIMP
Lantus 群							
012456233103002	46 / F	低血糖症	NR	意識消失	グルコース（IV）	Y	N
012456840420012	25 / M	低血糖症	1.33 [23.94]	意識消失	グルカゴン注射 、炭水化物（経口）	Y	N
012456528105005	45 / F	低血糖症	1.90 [34.2]	食欲亢進、痙攣発作、意識消失	炭水化物（経口）	Y	Y（インスリンアスパルト）
012456528105003	54 / M	低血糖症	1.10 [19.8]	多汗、振戦、意識消失	グルコース（IV）	N	Y（インスリンアスパルト）
012456840184006	36 / F	低血糖症	NR	意識消失	グルカゴン、炭水化物（経口）	Y	N
012456840161001	44 / M	自動車事故に至る低血糖症	1.28 [23.04]	意識消失	グルコース（IV）	N	N
012456840132002	47 / M	重症低血糖症	2.28 [41.04]	錯乱、浮動性めまい、意識消失、失禁	炭水化物（経口）	N	Y（インスリンアスパルト）
012456528101003	58 / M	重症低血糖症	1.80 [32.4]	錯乱、浮動性めまい、意識消失	グルカゴン、グルコース（IV）	N	Y（インスリンアスパルト）
012456840403007	70 / M	重症低血糖症	2.72 [48.96]	錯乱、激越、摂食拒否	デキストロース（IV）	Y	Y（インスリンアスパルト）
012456840149001	42 / M	重症低血糖症	NR	意識消失	グルコース（IV）	Y	N
012456208105006	57 / M	重症低血糖症	1.70 [30.6]	意識消失、昏睡	グルコース（IV）	Y	N
012456840411002	35 / M	重症低血糖症	2.28 [41.04]	錯乱、発作、意識消失	グルコース（IV）	Y	N

F=女性；IMP=治験薬；IV=静脈内投与；M=男性；N=なし；NIMP=治験薬以外の治療薬；NR=報告なし；SAE=重篤な有害事象；SMPG=自己血糖測定値；Y=否定できない

重篤な TEAE として報告された低血糖性痙攣は、HOE901-U300 群の 1 名（患者番号 012456840412006）で認められた。

重篤な TEAE として報告された低血糖性意識消失を発現した患者〔HOE901-U300 群の 3 名（日本人 2 名含む）及びランタス群の 2 名（日本人 1 名含む）〕の詳細を以下に記載する。

HOE901-U300 群

- 患者番号 012449392115004：58 歳の日本人女性で、投与後 16 日目の 14 時 20 分に中等度の低血糖性意識消失の重篤な TEAE が発現した。低血糖症の発現に伴い、意識消失、発汗、脱力、

悪心等の症状が認められた。対症療法は実施しなかった。患者は 10 分後に回復した。意識回復後の SMPG 値は 197 mg/dL であった。低血糖症発現前の最後の HOE901-U300（16.5 単位）は投与後 15 日目の 22 時 00 分に投与された。発現前の最後の食事が行われたのは投与後 16 日目の 12 時 00 分であった。最後の追加インスリン（6 単位）は投与後 16 日目の 12 時 10 分に投与された。HOE901-U300 の投与量が 15 単位に減量された。患者は投与後 16 日目にその事象から回復しているとみなされ、後遺症は認められなかった。治験責任医師及び治験依頼者はこの事象が治験薬及び治験薬以外の治療薬に関連があると判断した。

- 患者番号 012449392109001：65 歳の日本人女性患者が、投与後 149 日目の午前 5 時 10 分に指定された投与量（37.5 単位）よりも低い 21 単位の HOE901-U300 を投与した。患者は投与後 149 日目の 14 時 04 分に低血糖症を発現した。その後、投与後 150 日目の午前 1 時 30 分に患者は中等度の低血糖性意識消失を重篤な TEAE として報告した。低血糖症と関連がある症状は意識消失だけであった。患者はその治療に介助を必要としたが、救急治療室には入院しなかった。炭水化物の経口投与による対症療法が実施され、速やかな回復が認められた。この事象が発現する前に HOE901-U300（30 単位）の最後の投与が行われたのは投与後 149 日目の 23 時 40 分であり、追加インスリンの最後の投与と最後の食事が行われたのは投与後 149 日目の 19 時 39 分であった。投与後 150 日目に、患者はこの事象から回復しているとみなされ、後遺症は認められなかった。治験責任医師及び治験依頼者はこの事象が治験薬に関連があるが、治験薬以外の治療薬には関連がないと判断した。

- 患者番号 012456840403002：HOE901-U300 の夜投与群の 47 歳の女性で投与後 25 日目に意識消失を伴う低血糖症を発現し、重篤な TEAE として報告された。患者は夕食時に十分量のインスリン（インスリン アスパルト 6 単位）を投与していないと思い、血糖値を測定せずに更にインスリンアスパルト 10 単位を投与した。睡眠中に低血糖症の症状が発現し、そのため患者は目を覚ました。腕及び脚の腫脹及び発作、錯乱、睡眠障害、多汗、振戦、脱力及び意識消失等の症状が認められた〔SMPG 値 18.9 mg/dL（1.05 mmol/L）〕。対症療法としてグルコースの静脈内投与を行い、10 分後に患者は回復した。治験責任医師及び治験依頼者は、この事象は治験薬と関連はないが治験薬以外の治療薬（インスリン アスパルト）に関連があると判断した。

<u>ランタス群</u>

- 患者番号 012449392109006：83 歳の日本人女性で、投与後 173 日目の 12 時 00 分に中等度の低血糖性意識消失が重篤な TEAE として報告された。低血糖症と関連がある症状は意識消失だけであった。患者は朝に起床困難、正午に不明瞭発言の症状を発現した。患者はこの症状の治療に介助が必要であり、救急治療室に入院した。病院に移送中に患者は意識を失った。SMPG 値は 32.04 mg/dL（1.78 mmol/L）であった。グルコースの静脈内投与による対症療法を実施した。低血糖症が発現する前にランタス（10 単位）を最後に投与したのは初回投与後 172 日目の 21 時 00 分であった。投与後 173 日目の朝は基礎インスリンを投与しなかった。低血糖症が発現する前に最後に追加インスリンを投与し、最後に食事をとったのは投与後 172 日目の 17 時 30 分であった。投与後 173 日目に患者はその事象から回復したとみなされ、後遺症は認められず、翌日退院した。治験責任医師及び治験依頼者はこの事象が治験薬及び治験薬以外の治療薬と関連があると判断した。

- 患者番号 012456124110002：ランタスの朝投与群の 72 歳の男性で、前日の夕食時にビール 2 杯を飲み、それに伴う投与過誤に起因する低血糖性意識消失が発現し、重篤な TEAE として報告された。投与後 7 日目の午前 3 時 00 分に夜間低血糖症が発現し、患者はそのために目を覚ました〔SMPG 値 120.6 mg/dL（6.70 mmol/L）〕。錯乱、睡眠障害、意識消失等の症状が見られた。患者は炭水化物の経口投与を受け、同日中に回復した。この事象は飲酒（前日の夕食時のビール 2 杯）と抗糖尿病薬（インスリン アスパルト）投与の過誤が原因であった。この事象は治験責任医師によって治験薬及び治験薬以外の治療薬（インスリン アスパルト）に関連があると判断された。治験依頼者はこの事象が治験薬又は治験薬以外の治療薬に関連がないと判断した。

その他、過敏反応が HOE901-U300 群の 1 名（患者番号 012456840145003）で重篤な TEAE として報告された。この患者に関する詳細を3.6.2項に示す。

すべての重篤な TEAE の詳細な説明を各試験の総括報告書の 15.3.3 項に示す。

3.4.2.2　2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験

日本人 2 型併合で、主要投与期間に報告された重篤な TEAE の発現率は両投与群で同程度であった〔HOE901-U300 群 4.1%（6/145 名）、ランタス群 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 はなく、明らかな傾向は認められなかった（表 32 ）。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE と判断された事象は、低血糖症（HOE901-U300 群 1 名）のみであった。

2 型試験併合で、主要投与期間に報告された重篤な TEAE の発現率は両投与群で同程度であった〔HOE901-U300 群で 5.1%（70/1362 名）、ランタス群で 4.8%（66/1366 名）〕。報告された PT レベルの事象の種類に明確な傾向は認められなかった（表 32）。

比較的よく見られた重篤な TEAE は心臓障害（SOC）であった〔両投与群各 16 名（1.2%）〕。PT レベルでは、冠動脈疾患〔3 名（0.2%）及び 1 名（0.1%未満）〕及び狭心症〔1 名（0.1%未満）及び 3 名（0.2%）〕であった。

心臓障害の重篤な TEAE を発現したすべての患者で、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、これらの TEAE はいずれも治験薬との因果関係はないと判断された。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE と判断された事象は、HOE901-U300 群で低血糖症、低血糖性意識消失及び ALT 増加各 1 名（0.1%未満）、ランタス群で低血糖症 2 名（0.1%）であった。

表 32 - 重篤な TEAE - 安全性解析対象集団（2 型　第Ⅲ相試験）

	T2DM study pool		T2DM Japanese patient pool	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	**HOE901-U300 (N=1362)**	**Lantus (N=1366)**	**HOE901-U300 (N=145)**	**Lantus (N=145)**
Any class	70 (5.1%)	66 (4.8%)	6 (4.1%)	7 (4.8%)
感染症および寄生虫症	14 (1.0%)	14 (1.0%)	0	0
上気道感染	0	1 (<0.1%)	0	0
気管支炎	1 (<0.1%)	0	0	0
尿路感染	0	2 (0.1%)	0	0
肺炎	0	3 (0.2%)	0	0
膀胱炎	1 (<0.1%)	0	0	0
蜂巣炎	0	1 (<0.1%)	0	0
憩室炎	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
創傷感染	1 (<0.1%)	0	0	0
限局性感染	0	1 (<0.1%)	0	0
骨髄炎	2 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
慢性副鼻腔炎	1 (<0.1%)	0	0	0
気管支肺炎	1 (<0.1%)	0	0	0
心内膜炎	1 (<0.1%)	0	0	0
丹毒	1 (<0.1%)	0	0	0
鼠径部膿瘍	1 (<0.1%)	0	0	0
肝膿瘍	1 (<0.1%)	0	0	0
術後創感染	1 (<0.1%)	0	0	0
肺真菌症	1 (<0.1%)	0	0	0
急性腎盂腎炎	0	1 (<0.1%)	0	0
敗血症	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
敗血症性塞栓	1 (<0.1%)	0	0	0
糖尿病性足感染	0	1 (<0.1%)	0	0
咬傷感染	0	1 (<0.1%)	0	0
肺感染	0	1 (<0.1%)	0	0
慢性腎盂腎炎	0	1 (<0.1%)	0	0
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）	6 (0.4%)	4 (0.3%)	0	0
前立腺癌	2 (0.1%)	0	0	0
甲状腺の良性新生物	1 (<0.1%)	0	0	0
乳癌	1 (<0.1%)	0	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	T2DM study pool HOE901-U300 (N=1362)	 Lantus (N=1366)	T2DM Japanese patient pool HOE901-U300 (N=145)	 Lantus (N=145)
遠隔転移を伴う気管支癌	1 (<0.1%)	0	0	0
骨髄異形成症候群	1 (<0.1%)	0	0	0
基底細胞癌	0	1 (<0.1%)	0	0
慢性骨髄性白血病	0	1 (<0.1%)	0	0
乳管内増殖性病変	0	1 (<0.1%)	0	0
悪性黒色腫	0	1 (<0.1%)	0	0
代謝および栄養障害	2 (0.1%)	4 (0.3%)	1 (0.7%)	0
コントロール不良の糖尿病	0	1 (<0.1%)	0	0
高カリウム血症	0	1 (<0.1%)	0	0
低血糖症	2 (0.1%)	2 (0.1%)	1 (0.7%)	0
精神障害	0	1 (<0.1%)	0	0
うつ病	0	1 (<0.1%)	0	0
神経系障害	5 (0.4%)	10 (0.7%)	0	2 (1.4%)
感覚鈍麻	0	1 (<0.1%)	0	0
失神	1 (<0.1%)	2 (0.1%)	0	0
低血糖性意識消失	2 (0.1%)	0	0	0
一過性脳虚血発作	1 (<0.1%)	0	0	0
脳脊髄液漏	1 (<0.1%)	0	0	0
脳梗塞	0	1 (<0.1%)	0	1 (0.7%)
脳血管発作	0	1 (<0.1%)	0	0
ギラン・バレー症候群	0	1 (<0.1%)	0	0
虚血性脳卒中	0	3 (0.2%)	0	0
意識消失	0	1 (<0.1%)	0	1 (0.7%)
眼障害	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
白内障	0	1 (<0.1%)	0	1 (0.7%)
黄斑線維症	1 (<0.1%)	0	1 (0.7%)	0
心臓障害	16 (1.2%)	16 (1.2%)	0	1 (0.7%)
うっ血性心不全	2 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
冠動脈疾患	3 (0.2%)	1 (<0.1%)	0	0
狭心症	1 (<0.1%)	3 (0.2%)	0	1 (0.7%)
心房細動	1 (<0.1%)	2 (0.1%)	0	0
心筋梗塞	2 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0

	T2DM study pool		T2DM Japanese patient pool	
Primary System Organ Class	**HOE901-U300**	**Lantus**	**HOE901-U300**	**Lantus**
Preferred Term n(%)	**(N=1362)**	**(N=1366)**	**(N=145)**	**(N=145)**
急性冠動脈症候群	1 (<0.1%)	0	0	0
急性心筋梗塞	1 (<0.1%)	2 (0.1%)	0	0
冠動脈硬化症	1 (<0.1%)	0	0	0
左脚ブロック	0	1 (<0.1%)	0	0
心障害	1 (<0.1%)	0	0	0
心不全	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
心血管障害	1 (<0.1%)	0	0	0
心筋虚血	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
心室性頻脈	1 (<0.1%)	0	0	0
不安定狭心症	0	1 (<0.1%)	0	0
大動脈弁狭窄	0	1 (<0.1%)	0	0
慢性心不全	0	1 (<0.1%)	0	0
結節性調律	0	1 (<0.1%)	0	0
血管障害	1 (<0.1%)	2 (0.1%)	1 (0.7%)	0
静脈瘤	1 (<0.1%)	0	1 (0.7%)	0
低血圧	0	1 (<0.1%)	0	0
大動脈狭窄	0	1 (<0.1%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (0.3%)	3 (0.2%)	0	0
呼吸困難	1 (<0.1%)	0	0	0
喘息	1 (<0.1%)	0	0	0
労作性呼吸困難	1 (<0.1%)	0	0	0
急性呼吸不全	1 (<0.1%)	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0	2 (0.1%)	0	0
急性肺水腫	0	1 (<0.1%)	0	0
胃腸障害	9 (0.7%)	4 (0.3%)	3 (2.1%)	1 (0.7%)
腹痛	1 (<0.1%)	2 (0.1%)	0	0
大腸ポリープ	1 (<0.1%)	0	1 (0.7%)	0
腸憩室	1 (<0.1%)	0	0	0
胃潰瘍	1 (<0.1%)	0	1 (0.7%)	0
痔核	1 (<0.1%)	0	0	0
十二指腸潰瘍	1 (<0.1%)	0	0	0
出血性十二指腸潰瘍	1 (<0.1%)	0	1 (0.7%)	0
イレウス	1 (<0.1%)	0	0	0

	T2DM study pool		T2DM Japanese patient pool	
Primary System Organ Class	**HOE901-U300**	**Lantus**	**HOE901-U300**	**Lantus**
Preferred Term n(%)	**(N=1362)**	**(N=1366)**	**(N=145)**	**(N=145)**
腸閉塞	1 (<0.1%)	0	1 (0.7%)	0
下部消化管出血	1 (<0.1%)	0	0	0
虚血性大腸炎	0	1 (<0.1%)	0	0
出血性胃潰瘍	0	2 (0.1%)	0	1 (0.7%)
肝胆道系障害	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
胆石症	0	1 (<0.1%)	0	0
胆嚢炎	1 (<0.1%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
皮膚潰瘍	0	1 (<0.1%)	0	0
糖尿病性足病変	1 (<0.1%)	0	0	0
蕁麻疹	1 (<0.1%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (0.4%)	6 (0.4%)	0	0
四肢痛	1 (<0.1%)	0	0	0
変形性関節症	2 (0.1%)	2 (0.1%)	0	0
筋骨格系胸痛	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
変形性脊椎症	1 (<0.1%)	0	0	0
側腹部痛	0	1 (<0.1%)	0	0
脊椎炎	0	1 (<0.1%)	0	0
横紋筋融解症	1 (<0.1%)	0	0	0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	1 (<0.1%)	0	0
腎および尿路障害	4 (0.3%)	4 (0.3%)	0	0
腎結石症	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
急性腎不全	1 (<0.1%)	0	0	0
腎仙痛	1 (<0.1%)	0	0	0
糖尿病性腎症	0	1 (<0.1%)	0	0
慢性腎不全	0	2 (0.1%)	0	0
膀胱ポリープ	1 (<0.1%)	0	0	0
尿路結石	0	1 (<0.1%)	0	0
生殖系および乳房障害	2 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
良性前立腺肥大症	0	1 (<0.1%)	0	0
月経過多	1 (<0.1%)	0	0	0

Primary System Organ Class 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)
不正子宮出血	1 (<0.1%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (0.2%)	1 (<0.1%)	0	0
非心臓性胸痛	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
胸痛	1 (<0.1%)	0	0	0
心突然死	1 (<0.1%)	0	0	0
臨床検査	1 (<0.1%)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (<0.1%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (0.3%)	6 (0.4%)	0	1 (0.7%)
転倒	2 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
挫傷	1 (<0.1%)	0	0	0
四肢損傷	0	1 (<0.1%)	0	0
半月板損傷	1 (<0.1%)	0	0	0
各種物質毒性	0	1 (<0.1%)	0	0
麻酔による気道合併症	0	1 (<0.1%)	0	0
頭部損傷	0	1 (<0.1%)	0	0
硬膜下血腫	0	1 (<0.1%)	0	0
脛骨骨折	0	1 (<0.1%)	0	1 (0.7%)
外科および内科処置	0	1 (<0.1%)	0	1 (0.7%)
医療機器除去	0	1 (<0.1%)	0	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, PT = Preferred term (MedDRA 16.0)
n (%) = Number and percentage of patients with at least one TEAE
NOTE: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT in the HOE901-U300 treatment group of T2DM study pool for the all TEAEs.
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_j_socpt_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_j_socpt_serious_s_t_t2_i.rtf (18APR2014 - 4:33)

重篤な TEAE として報告された低血糖は、日本人 2 型併合では、低血糖症（HOE901-U300 群の 1 名）であった。2 型試験併合では、低血糖症〔HOE901-U300 群 2 名（日本人 1 名含む）及びランタス群 2 名〕及び低血糖性意識消失（HOE901-U300 群 2 名）であった。

重篤な TEAE として報告された低血糖症を発現した患者〔HOE901-U300 群の 2 名（日本人 1 名含む）及びランタス群の 2 名〕の詳細を以下に記載する。

HOE901-U300 群

- 患者番号 012512392223001：日本人 63 歳男性患者で、投与後 128 日目の 18 時 30 分に、重症低血糖を発現し、重篤な TEAE として報告された。HOE901-U300 の自己投与後に意識消失しているのを発見された。意識消失を伴う低血糖症であった。患者は 19 時 30 分頃に救急病院へ搬送された。そこで測定した血中グルコース値は 43 mg/dL であり、対症療法としてグルコースが点滴投与された。頭部 CT 検査で異常は認められなかった。この事象の前に、最後に HOE901-U300（60 単位）を使用したのは投与後 128 日目の 17 時 44 分であり、最後に食事を摂ったのは投与後 128 日目の 13 時 00 分、経口血糖降下薬（グリメピリド 3 mg、治験前から使用）を最後に服用したのは投与後 128 日目の 7 時 30 分であった。投与後 128 日目の 22 時 00 分に後遺症なく回復したと判断された。投与後 129 日目に治験責任医師は、HOE901-U300 を 34.5 単位に、グリメピリドを 1 mg に減量した。この低血糖症について、治験責任医師は治験薬及び治験薬以外の治療薬（グリメピリド）と関連ありと判断した。
- 患者番号 011628840001001： 74 歳男性患者は、抗生物質の投与で悪心及び嘔吐が発現し、通常の食事を摂れなかった。脱力、浮動性めまい及び錯乱を伴う低血糖症を発現した（SMPG 値不明）。失見当識、低体温及び徐脈が続いたため来院した。対症療法としてグルコースの静脈内投与が行われ、同日に回復したと判断された。この低血糖症は治験薬と関連なしと治験責任医師により判断された。

ランタス群

- 患者番号 011628840010004： 50 歳女性患者は、意識消失及び錯乱を伴う SMPG 値が 54 mg/dL（3.0 mmol/L）未満の症候性低血糖により入院した。対症療法としてグルコースの静脈内投与が行われ回復し、ランタスは半量に減量された。この低血糖症は治験薬と関連ありと治験責任医師により判断された。
- 患者番号 011629840162004：患者は、ランタス 39 単位の投与から 45 分後に脱力、錯乱及び発汗が現れ始めた。救急対応がされ、SMPG 値は 25.92 mg/dL（1.44 mmol/L）であった。この事象は、生命を脅かすものとみなされ、重篤な低血糖と判断された。救急スタッフが対症療法としてグルコースの静脈内投与を行い、速やかに回復した。

重篤な TEAE として報告された低血糖性意識消失を発現した患者（HOE901-U300 群 2 名）の詳細を以下に記載する。

- 患者番号 011628840068002： 37 歳男性患者は、夕食前にインスリン リスプロ 60 単位を使用したが、その用量に見合う十分量の炭水化物を摂らなかった。不調を感じ始めたとき〔SMPG 値は 30 mg/dL（1.67 mmol/L）〕にオレンジジュースを飲み始めたが、その後 10 分以内に意識を

消失した。目覚めたときに妻がジュースを更に飲ませ、回復した。この低血糖性意識消失は治験薬以外の治療薬（インスリン リスプロ）との関連ありと治験責任医師により判断された。

- 患者番号 011628840112009： 83 歳男性患者は、意識消失を発現した。SMPG 値は 21.06 mg/dL（1.17 mmol/L）であった。患者は前日に早めの夕食を摂り、用量調節の指示に従いHOE901-U300 を 60 単位から 63 単位に増量していた。グルコースの静脈内投与後に回復し、治験薬の投与を継続した。この低血糖症は治験薬と関連ありと治験責任医師により判断された。

その他、過敏反応が、HOE901-U300 群の 3 名で重篤な TEAE として報告された〔軽度の喘息 1 件（患者番号 011629643013010）、重度の蕁麻疹 1 件（患者番号 11629642014005）、重度の急性呼吸不全（原因不明）1 件（患者番号 012347840222011）〕。この 3 名の詳細は3.6.2項に示す。

ALT 増加が、HOE901-U300 群の 1 名（患者番号 012347840270006）で重篤な TEAE として報告された。この患者の詳細は3.6.5項に示す。

3.4.2.3　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。

EFC12449 試験及び EFC12512 試験の全投与期間（12 ヵ月）に報告された重篤な TEAE の結果の詳細は、各総括報告書（[添付資料番号 5.3.5.1-2b 内 11.4.2 項]及び[添付資料番号 5.3.5.1- 4b 内 11.4.2 項]に示す。重篤な TEAE を発現した症例一覧を付録2.7.4.8.7.3.1及び付録2.7.4.8.7.3.2 に示す。

3.4.2.4　EFC11628 試験及び EFC11629 試験のサブスタディ

EFC11628 試験のサブスタディ期間（3 ヵ月）に重篤な TEAE が HOE901-U300 の投与時間調節可能群の 4 名（7.1%）、投与時間固定群の 5 名（9.4%）に認められた。

EFC11629 試験のサブスタディ投与期間（3 ヵ月）に重篤な TEAE が HOE901-U300 投与時間調節可能群の 2 名（4.5%）に認められた。HOE901-U300 投与時間固定群では重篤な有害事象は認められなかった。

サブスタディ投与期間（3ヵ月）の重篤な TEAE に関する詳細は、[添付資料番号 5.3.5.1-6b 内 11.4.2 項]及び[添付資料番号 5.3.5.1-7b 内 11.4.2 項]に示す。

3.5　治験薬の投与中止に至った TEAE

3.5.1　第Ⅰ相試験

第Ⅰ相試験全体で、治験薬の投与中止に至った TEAE が 1 件認められた。

- 患者番号 011626276001015：TDR11626 試験に参加した 45 歳の男性 1 名が、第 1 期にランタス（0.4 単位/kg）、第 2 期に HOE901-U300（0.4 単位/kg）を 1 日 1 回 8 日間反復投与するコホートに割り付けられた。不整脈の既往歴はなく、第 1 期のランタス（0.4 単位/kg）投与 8 日目、最終投与約 2 時間後に心室性期外収縮（心室性ラン）が 4 回発現した。その他の症状は報告されなかった。その後の心電図テレメトリー（投与 36 時間）では、重要な異常は認められず、電解質異常も認められなかった。心臓病学的評価を行ったが、この患者に心臓の基礎疾患は見つからなかった。本 TEAE（心室性期外収縮）は、治験責任医師によって、軽度であり、治験薬投与との因果関係なしと判断された。同被験者は、第 1 期終了後に治験を中止した。

3.5.2　第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験について、主要投与期間（6ヵ月、ただし第Ⅱ相 PDY12777 試験は 16 週）に報告された治験薬の投与中止に至った TEAE を表 33及び表 34 に示す。治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した症例一覧を付録2.7.4.8.6.22～付録2.7.4.8.6.28 に示す。

全体として、両投与群間で差は認められなかった。

3.5.2.1　1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

日本人 1 型併合で、治験薬の投与中止に至った TEAE は、HOE901-U300 群で報告された脊柱管狭窄症 1 名（0.7%）のみであった。ランタス群では報告されなかった。

1 型試験併合で、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〔HOE901-U300 群 1.2%（5/426 名）及びランタス群 0.7%（3/425 名）〕。報告された TEAE の SOC 及び PT について、2 名以上で報告された事象はなく、明らかな傾向は認められなかった。

HOE901-U300 群で報告された発現率がやや高かった鼻咽頭炎や上気道感染等の主な TEAE（3.2項）で、治験薬の投与中止に至る事象は認められなかった。

表 33 - 治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団（1 型　第Ⅱ/Ⅲ相試験）

	T1DM study pool		T1DM Japanese patient pool	
Primary System Organ Class	**HOE901-U300**	**Lantus**	**HOE901-U300**	**Lantus**
Preferred Term n(%)	**(N=426)**	**(N=425)**	**(N=146)**	**(N=143)**
Any class	5 (1.2%)	3 (0.7%)	1 (0.7%)	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
好中球減少症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
神経系障害	1 (0.2%)	0	0	0
錯感覚	1 (0.2%)	0	0	0
心臓障害	1 (0.2%)	0	0	0
冠動脈疾患	1 (0.2%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.2%)	0	1 (0.7%)	0
脊柱管狭窄症	1 (0.2%)	0	1 (0.7%)	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.2%)	0	0	0
妊娠	1 (0.2%)	0	0	0
臨床検査	0	1 (0.2%)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.2%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.2%)	0	0
肋骨骨折	0	1 (0.2%)	0	0
脳挫傷	0	1 (0.2%)	0	0
骨盤骨折	0	1 (0.2%)	0	0
硬膜下血腫	0	1 (0.2%)	0	0
胸椎骨折	0	1 (0.2%)	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, PT = Preferred term (MedDRA 16.0)
n (%) = Number and percentage of patients with at least one TEAE
NOTE: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT in the HOE901-U300 treatment group of T1DM study pool for the all TEAEs.
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_j_socpt_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_j_socpt_discont_s_t_t1_i.rtf (18APR2014 - 4:33)

3.5.2.2　2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験

日本人2型併合では､治験薬の投与中止に至ったTEAEの発現は少なく､HOE901-U300群で3名(2.1%)及びランタス群で1名（0.7%）であった。両投与群で、2名以上の患者で報告されたTEAE（PT）はなく、明らかな傾向は見られなかった。

2型試験併合では、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〔HOE901-U300群で1.5%（20/1362名）、ランタス群で1.2%（17/1366名）〕。HOE901-U300群の2名で報告された体重増加を除き、両投与群で2名以上に報告されたTEAE（PT）はなく、明らかな傾向は見られなかった。

HOE901-U300群で報告された発現率がやや高かった鼻咽頭炎や上気道感染等の主なTEAE（3.2項）で、治験薬の投与中止に至る事象は認められなかった。

表 34 - 治験薬の投与中止に至ったTEAE - 安全性解析対象集団（2型　第Ⅲ相試験）

	T2DM study pool		T2DM Japanese patient pool	
Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	**HOE901-U300 (N=1362)**	**Lantus (N=1366)**	**HOE901-U300 (N=145)**	**Lantus (N=145)**
Any class	20 (1.5%)	17 (1.2%)	3 (2.1%)	1 (0.7%)
感染症および寄生虫症	0	3 (0.2%)	0	0
急性副鼻腔炎	0	1 (<0.1%)	0	0
創傷感染	0	1 (<0.1%)	0	0
慢性腎盂腎炎	0	1 (<0.1%)	0	0
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）	2 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
遠隔転移を伴う気管支癌	1 (<0.1%)	0	0	0
骨髄異形成症候群	1 (<0.1%)	0	0	0
慢性骨髄性白血病	0	1 (<0.1%)	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
好中球減少症	1 (<0.1%)	0	0	0
血小板減少症	0	1 (<0.1%)	0	0
代謝および栄養障害	0	2 (0.1%)	0	0
コントロール不良の糖尿病	0	1 (<0.1%)	0	0
低血糖症	0	1 (<0.1%)	0	0
精神障害	2 (0.1%)	3 (0.2%)	0	0
不安	1 (<0.1%)	0	0	0

Primary System Organ Class 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)
うつ病	1 (<0.1%)	0	0	0
不眠症	0	1 (<0.1%)	0	0
双極性障害	0	1 (<0.1%)	0	0
燃え尽き症候群	0	1 (<0.1%)	0	0
神経系障害	2 (0.1%)	2 (0.1%)	0	0
浮動性めまい	1 (<0.1%)	0	0	0
糖尿病性ニューロパチー	0	1 (<0.1%)	0	0
傾眠	0	1 (<0.1%)	0	0
第３脳神経麻痺	1 (<0.1%)	0	0	0
脳虚血	0	1 (<0.1%)	0	0
心臓障害	3 (0.2%)	3 (0.2%)	0	0
心筋梗塞	1 (<0.1%)	0	0	0
急性心筋梗塞	0	1 (<0.1%)	0	0
冠動脈硬化症	1 (<0.1%)	0	0	0
心筋虚血	0	1 (<0.1%)	0	0
心室性頻脈	1 (<0.1%)	0	0	0
慢性心不全	0	1 (<0.1%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (<0.1%)	0	0
肺塞栓症	0	1 (<0.1%)	0	0
胃腸障害	4 (0.3%)	0	2 (1.4%)	0
悪心	1 (<0.1%)	0	0	0
嘔吐	1 (<0.1%)	0	0	0
腸憩室	1 (<0.1%)	0	0	0
胃潰瘍	1 (<0.1%)	0	1 (0.7%)	0
出血性十二指腸潰瘍	1 (<0.1%)	0	1 (0.7%)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (<0.1%)	0	1 (0.7%)	0
全身性そう痒症	1 (<0.1%)	0	1 (0.7%)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
変形性関節症	1 (<0.1%)	0	0	0
脊椎炎	0	1 (<0.1%)	0	0

Primary System Organ Class 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)
腎および尿路障害	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
糖尿病性腎症	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
慢性腎不全	0	1 (<0.1%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.1%)	3 (0.2%)	0	0
疲労	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
非心臓性胸痛	0	1 (<0.1%)	0	0
心突然死	1 (<0.1%)	0	0	0
注射部位発疹	0	1 (<0.1%)	0	0
臨床検査	3 (0.2%)	1 (<0.1%)	0	0
体重増加	2 (0.1%)	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	1 (<0.1%)	0	0
血中ブドウ糖減少	1 (<0.1%)	0	0	0
糸球体濾過率減少	0	1 (<0.1%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	3 (0.2%)	0	1 (0.7%)
各種物質毒性	0	1 (<0.1%)	0	0
麻酔による気道合併症	0	1 (<0.1%)	0	0
脛骨骨折	0	1 (<0.1%)	0	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, PT = Preferred term (MedDRA 16.0)
n (%) = Number and percentage of patients with at least one TEAE
NOTE: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT in the HOE901-U300 treatment group of T2DM study pool for the all TEAEs.
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_j_socpt_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_j_socpt_discont_s_t_t2_i.rtf (03FEB2015 - 6:11)

3.5.2.3　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。

EFC12449 試験及び EFC12512 試験の全投与期間（12 ヵ月）に報告された治験薬の投与中止に至った TEAE の結果の詳細は、各総括報告書（[添付資料番号 5.3.5.1-2b 内 11.4.3.1 項]及び[添付資料番号 5.3.5.1- 4b 内 11.4.3.1 項]に示す。治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した症例一覧を付録2.7.4.8.7.4.1及び付録2.7.4.8.7.4.2に示す。

3.5.2.4　EFC11628 試験及び EFC11629 試験のサブスタディ

EFC11628 試験及び EFC11629 試験のサブスタディ期間（3 ヵ月）に、治験薬の中止に至った TEAE は報告されなかった。

3.6　その他の重要な TEAE

3.6.1　注射部位反応

1 型及び 2 型試験併合のいずれの投与群においても、注射部位反応についての安全性プロファイルに違いは認められなかった。

注射部位反応の TEAE は、表 3に規定した MedDRA 検索〔「投与部位反応」（HLGT）、「投与部位反応 NEC」（HLT）、「注射部位反応」（HLT）、「注入部位反応」（HLT）、「適用および滴下投与部位反応」（HLT）〕を用いて特定した。

PDY12777 試験における持続血糖モニタリング（CGM）センサー部位に関連した事象は、この検索から除外した（HOE901-U300 群 5 名に認められた 6 件、ランタス群の 1 名に認められた 5 件）。

第 I 相試験では、注射部位反応の TEAE は報告されなかった。

3.6.1.1　1 型糖尿病患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験

日本人 1 型併合では、注射部位反応の TEAE は両投与群で認められなかった（表 35 ）。

1 型試験併合では、主要投与期間の注射部位反応の TEAE の発現率は低く、両投与群で同程度であった〔HOE901-U300 群 1.9%（8/426 名）及びランタス群 1.2%（5/425 名）表 35〕。主な事象は、注射部位内出血〔5 名（1.2%）及び 2 名（0.5%）〕及び注射部位疼痛〔3 名（0.7%）及び 1 名（0.2%）〕であった。すべて軽度であり、重篤又は治験薬の投与中止に至った TEAE は報告されなかった。

表 35 - 注射部位反応の TEAE - 安全性解析対象集団（1 型　第Ⅱ/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 injection site reaction	8 (1.9%)	5 (1.2%)	0	0
注射部位内出血	5 (1.2%)	2 (0.5%)	0	0
注射部位疼痛	3 (0.7%)	1 (0.2%)	0	0
注射部位浮腫	1 (0.2%)	0	0	0
注射部位不快感	0	1 (0.2%)	0	0
注射部位紅斑	0	1 (0.2%)	0	0
注射部位腫脹	0	1 (0.2%)	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, PT = Preferred term (MedDRA 16.0)
n (%) = Number and percentage of patients with at least one injection site reaction 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.
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_j_pt_smq_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_j_pt_injrea_s_t_t1_i.rtf (18APR2014 - 3:53)

3.6.1.2　2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験

日本人 2 型併合では、主要投与期間の注射部位反応の TEAE の発現率は低く、両投与群で同程度であった〔HOE901-U300 群 2.1%（3/145 名）及びランタス群 1.4%（2/145 名）、表 36〕。いずれの事象も各 1 名で報告され、すべて軽度であった。重篤又は治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

2 型試験併合では、主要投与期間の注射部位反応の発現率は低く、両投与群で同程度であった〔HOE901-U300 群 2.3%（32/1362 名）及びランタス群 2.9%（40/1366 名）表 36〕。主な事象は、注射部位疼痛〔10 名（0.7%）及び 13 名（1.0%）〕及び注射部位内出血〔9 名（0.7%）及び 12 名（0.9%）〕であった。ほとんどの事象は軽度又は中等度と報告され、重篤と判断された TEAE は認められなかった。治験薬の投与中止に至った注射部位発疹がランタス群の 1 名（患者番号 012347840233002）に認められ、この事象は過敏反応としても報告された。

- 患者番号 012347840233002： 64 歳の男性で、BMI は 33.6 kg/m^2 であり、2008 年より 2 型糖尿病であった。治験責任医師により、アレルギーの既往歴がないことが確認されている。ランタス投与後 5 日目に中等度のアレルギー反応の発疹（注射部位の発疹）が発現した。対処療法としてジフェンヒドラミンを経口投与した。同日治験薬の投与を中止した。投与後 7 日目、患者は後遺症なくこの事象から回復した。治験責任医師は、治験薬と関連ありと判断した。

表 36 - 注射部位反応の TEAE - 安全性解析対象集団（2 型　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 injection site reaction	32 (2.3%)	40 (2.9%)	3 (2.1%)	2 (1.4%)
注射部位疼痛	10 (0.7%)	13 (1.0%)	0	0
注射部位内出血	9 (0.7%)	12 (0.9%)	0	0
注射部位出血	4 (0.3%)	7 (0.5%)	1 (0.7%)	0
注射部位そう痒感	4 (0.3%)	0	0	0
注射部位反応	4 (0.3%)	3 (0.2%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
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
注射部位腫脹	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	1 (0.7%)	0
注入部位出血	0	1 (<0.1%)	0	1 (0.7%)
注射部位萎縮	0	1 (<0.1%)	0	0
注射部位硬結	0	4 (0.3%)	0	0
注射部位発疹	0	1 (<0.1%)	0	0

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, PT = Preferred term (MedDRA 16.0)
n (%) = Number and percentage of patients with at least one injection site reaction 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.
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_j_pt_smq_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_j_pt_injrea_s_t_t2_i.rtf (18APR2014 - 3:53)

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。

EFC12449 試験及び EFC12512 試験の全投与期間（12 ヵ月）の注射部位反応の結果の詳細は、各総括報告書[添付資料番号 5.3.5.1-2b 内 11.4.3.2.2 項]及び[添付資料番号 5.3.5.1- 4b 内 11.4.3.2.2 項]に示す。

EFC11628 試験及び EFC11629 試験のサブスタディ期間（3 ヵ月）に、注射部位反応の TEAE は認められなかった。

3.6.2 過敏反応

1 型及び 2 型試験併合のいずれの投与群においても、過敏反応についての安全性プロファイルに違いは認められず、過敏反応に関する安全性上の懸念される兆候は認められなかった。

過敏反応の TEAE は表 3に規定した MedDRA 検索〔SMQ「血管浮腫」（狭域）、SMQ「重症皮膚副作用」（広域）、HLT「アナフィラキシー反応」、SMQ「過敏症」（広域）〕を用いて特定した。

3.6.2.1 第Ⅰ相試験

PDY12335 試験において、20 名中 2 名の女性患者に 3 件の過敏症が認められた。1 名（患者番号 012335392001004）は HOE901-U300 投与中に軽度の口内炎を発現した。口内炎は約 27 日間にわたって持続し、デキサメタゾンによる治療を行った。1 名（患者番号 012335392001019）はランタス投与中に下肢に軽度の発疹及び軽度のそう痒症を発現し、いずれも約 23 日間にわたって持続した。これらの TEAE（過敏症）は、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

3.6.2.2 1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

日本人 1 型併合で、主要投与期間の過敏反応の TEAE の発現率は、両投与群で同程度であった〔HOE901-U300 群 7.5%（11/146 名）及びランタス群 10.5%（15/143 名）、表 37〕。

主な事象は、接触性皮膚炎〔HOE901-U300 群 2 名（1.4%）及びランタス群 3 名（2.1%）〕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。

日本人 1 型糖尿病患者を対象とした EFC12449 試験の HOE901-U300 群 1 名（患者番号 012449392103009）で、主要投与期間に異なる時点で過敏反応の TEAE（アレルギー性咳嗽及び全身性そう痒症）を 2 回発現した。またこの患者は、回転性めまいを重篤な TEAE として報告した。

- 患者番号 012449392103009：35 歳日本人男性で、咽喉頭炎とアレルギー性鼻炎の既往歴があった。投与後 13 日目に咽喉痛の症状を発現し、サリチルアミド／アセトアミノフェン／無水カフェイン／プロメタジンメチレンジサリチル酸塩の併用投与とアセトアミノフェンによる治療を受けた。投与後 21 日目に患者は耳介ヘルペスと診断された。バラシクロビルによる対症療法を受け、ヘルペスの徴候は改善された。しかし、患者は難聴（左側）を発症し、アデノシン三リン酸二ナトリウム塩とビタミン B12 による治療を受け、これによって難聴が改善した。この患者は投与後 27 日目に重度の回転性めまい（耳由来の回転性めまい）を発現した。更に悪心、頭痛（左側で顕著）及び食欲減退が認められた。回転性めまいは投与後 31 日目に重篤となり、悪心、眼振も認められ入院した。臨床症状からハント症候群が疑われた。胸部 X 線検査、超音波検査（心臓、腹部及び頚動脈）等のすべての画像検査及び生理学的検査 ABI の結果は正常であった。投与後 33 日目に患者は回転性めまいと悪心はあったが、眼振は消失した。また、同日に中等度のアレルギー性咳嗽を発現し、薬剤による対症療法が行われた。投与後 35 日目に患者の左軟口蓋に軽度の麻痺が認められた。脳の MRI 検査の結果は正常であった。対症療法が実施された。治験薬に関する処置は実施しなかった。患者は投与後 40 日目に退院し、投与後 59 日目に回転性めまいと麻痺は回復した。後遺症は認められなかった。投与後 115 日目にアレルギー性咳嗽が回復した。後遺症は認められなかった。投与後 132 日目に中等度の

全身性そう痒症が認められ、フェキソフェナジン塩酸塩による対症療法が実施された。投与後157日目に全身性そう痒症は回復した。治験責任医師はこれらの事象は治験薬に関連がないと判断した。

1型試験併合で、主要投与期間の過敏反応のTEAEの発現率は低く、両投与群で同程度であった〔HOE901-U300群6.6%（28/426名）及びランタス群6.6%（28/425名）、表37〕。PTレベルで報告された事象に明らかな傾向は認められなかった。

過敏症が、HOE901-U300群の3名で報告された〔重篤なアレルギー反応1名（患者番号012456840145003以下に詳細を示す。）、原因不明の環境アレルギー1名（患者番号012456840407001）、及び環境アレルギー1名（患者番号012777840003020）〕。これらの事象は、すべて治験薬との因果関連が否定された。

薬物過敏症が、HOE901-U300群の1名（患者番号012456840123010）でAltaceに対するアレルギー反応として報告された。治験薬との因果関連が否定された。

発疹が、HOE901-U300群の1名（患者番号012777840001032）に発現し、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。ほとんどの事象は軽度又は中等度と報告された。

重篤なアレルギー反応（患者番号012456840145003）の詳細を以下に記載する。

- 患者番号012456840145003：HOE901-U300朝投与群に割り付けられた33歳の男性で、心雑音の既往歴があった。投与後93日目、重度のアレルギー反応（過敏症）が発現し、重篤なTEAEとして報告された。患者は同日、入院した。また、患者はびまん性紅斑性皮疹及びそう痒を発現し、対症治療として、プレドニゾン60 mgの経口投与、ファモチジン40 mgの経口投与、塩酸ジフェンヒドラミン50 mgの静脈内投与等を行った。治験薬に対する措置は行われなかった。患者にアレルギーの既往歴はなかったが、投与後110日目にグルテンに対するアレルギーと診断され、最終報告の時点で症状は継続していた。投与後93日目、患者は後遺症なくこの事象から回復した。過敏症は、治験薬との因果関係はなしと判断された。

表 37 - 過敏反応の TEAE - 安全性解析対象集団（1 型　第Ⅱ/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 hypersensitivity reactions	28 (6.6%)	28 (6.6%)	11 (7.5%)	15 (10.5%)
過敏症	3 (0.7%)	0	0	0
発疹	3 (0.7%)	2 (0.5%)	0	2 (1.4%)
季節性アレルギー	3 (0.7%)	1 (0.2%)	0	1 (0.7%)
喘息	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	2 (1.4%)
接触性皮膚炎	2 (0.5%)	3 (0.7%)	2 (1.4%)	3 (2.1%)
湿疹	2 (0.5%)	3 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (1.4%)
全身性そう痒症	2 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
口内炎	2 (0.5%)	0	2 (1.4%)	0
アレルギー性咳嗽	1 (0.2%)	0	1 (0.7%)	0
結膜炎	1 (0.2%)	3 (0.7%)	1 (0.7%)	0
アレルギー性結膜炎	1 (0.2%)	2 (0.5%)	1 (0.7%)	2 (1.4%)
アトピー性皮膚炎	1 (0.2%)	0	1 (0.7%)	0
薬物過敏症	1 (0.2%)	0	0	0
紅斑	1 (0.2%)	0	0	0
痒疹	1 (0.2%)	0	1 (0.7%)	0
そう痒症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
紅斑性皮疹	1 (0.2%)	0	0	0
全身性皮疹	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
くしゃみ	1 (0.2%)	0	0	0
喘鳴	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
水疱	0	1 (0.2%)	0	0
皮膚炎	0	1 (0.2%)	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.2%)	0	0
薬疹	0	1 (0.2%)	0	0
口腔内潰瘍形成	0	1 (0.2%)	0	0
複合アレルギー	0	1 (0.2%)	0	0

	T1DM study pool		T1DM Japanese patient pool	
Preferred Term n(%)	HOE901-U300 (N=426)	Lantus (N=425)	HOE901-U300 (N=146)	Lantus (N=143)
アレルギー性鼻炎	0	3 (0.7%)	0	1 (0.7%)

Study included: T1DM study pool = EFC12449, EFC12456 and PDY12777; T1DM Japanese patient pool = EFC12449 and Japanese subpopulation of EFC12456
TEAE = Treatment-emergent adverse event, PT = Preferred term (MedDRA 16.0)
n (%) = Number and percentage of patients with at least one hypersensitivity reaction 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.
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_j_pt_smq_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_j_pt_hypersens_s_t_t1_i.rtf (18APR2014 - 3:53)

3.6.2.3 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験

日本人 2 型併合では、主要投与期間の過敏反応の TEAE の発現率は、両投与群で同程度であった〔HOE901-U300 群 7.6%（11/145 名）及びランタス群 9.0%（13/145 名）、表 38〕。

主な事象は、接触性皮膚炎〔HOE901-U300 群 2 名（1.4%）及びランタス群 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。

全身性そう痒症が、日本人 2 型を対象とした EFC12512 試験の HOE901-U300 群 1 名（患者番号 012512392223002）で報告され、この事象は、治験責任医師により治験薬と関連が否定できないと判断された。

- 患者番号 012512392223002：65 歳の日本人女性で、2003 年より 2 型糖尿病であるが、糖尿病合併症は認められなかった。またこの患者には、高血圧、不眠症、背部痛、甲状腺機能低下症、高脂血症及び便秘の既往歴があった。投与後 105 日目に中等度の全身性そう痒症を発現したため、治験薬の投与を中止した。対症療法は実施しなかった。投与後 116 日目に治験薬の投与を完全に中止した。最終報告時点でこの事象は回復中であった。治験責任医師はこの事象が治験薬と関連があると判断した。

2 型試験併合では、主要投与期間の過敏反応の TEAE の発現率は低く、両投与群で同程度であった〔HOE901-U300 群 5.4%（73/1362 名）及びランタス群 4.8%（65/1366 名）、表 38〕。PT レベルで報告された事象に明らかな傾向は認められなかった。

薬物過敏症（PT）として、ヒドロクロロチアジド過敏症が HOE901-U300 群 1 名（患者番号 011629840009002）で、ニフェジピンによるアレルギーがランタス群 1 名（患者番号 011629152013003）で報告された。過敏症（PT）として、環境アレルギーが HOE901-U300 群 2 名（患者番号 012347124211006、患者番号 012347840296002）で、アレルギー増悪が HOE901-U300 群 1 名（患者番号 012347840269007）で報告された。これらの事象はいずれも、治験責任医師によって治験薬と関連なしと判断された。

ほとんどの事象は軽度又は中等度と報告された。

過敏反応の重篤な TEAE として、急性呼吸不全（患者番号 012347840222011）、蕁麻疹（患者番号 011629642014005）、及び喘息（患者番号 011629643013010）が HOE901-U300 群の各 1 名で報告された。以下に詳細を記載する。

- 患者番号 012347840222011：2001 年より 2 型糖尿病であり、BMI は 20.4 kg/m^2 の 62 歳の男性患者で、糖尿病網膜症（2012 年）、高血圧（2008 年）、高脂血症（2007 年）及び頭痛（2004 年）の既往歴があった。投与後 28 日目に、重度の急性呼吸不全（原因不明）が発現し、重篤な TEAE として報告された。同日、患者は入院した。クレアチンキナーゼ MB 分画及びトロポニン I レベルは正常範囲内であり、胸部 X 線検査も正常であった。対症治療は行なわれず、治験薬に対する措置も行われなかった。同日、患者は後遺症なくこの事象から回復した。また、この患者は、投与後 43 日目にも左足裏に摩擦による水疱（水疱）が発現し、 非重篤で軽度な過敏反応として報告された。これらの事象は、治験責任医師により治療と関連なしと判断された。

- 患者番号 011629642014005：49 歳の女性で過敏症の既往歴はなかった。投与後 99 日目、抗菌薬治療により、重度の蕁麻疹様の発疹（蕁麻疹）が発現し、重篤な TEAE として報告された。入院時の身体検査では、バイタルサインは正常であったが、そう痒を伴う全身性紅斑性皮疹、口唇腫脹、眼部腫脹、発声障害、足部白癬、爪真菌症が認められた。対症治療として、抗アレルギー薬投与及び抗ヒスタミン薬投与等を行った。治験薬に対する措置は行われなかった。投与後 105 日目に、患者は後遺症なくこの事象から回復した。

- 患者番号 011629643013010：48 歳の女性で過敏症の既往歴はなかった。投与後 35 日目、軽度の喘息が発現し、重篤な TEAE として報告された。患者は 2012 年 8 月 8 日に感冒症状が認められ、2013 年 8 月 17 日に喘息と診断された。対症治療として、臭化水素酸フェノテロール／臭化イプラトロピウム併用投与及びフェンスピリド投与等を行った。2012 年 8 月 20 日、患者は感冒から回復したが、喘息の後遺症が認められた。治験薬に対する措置は行われなかった。2012 年 12 月 10 日の時点では、患者は喘息から回復していなかった。

表 38 - 過敏反応の TEAE - 安全性解析対象集団（2 型　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 hypersensitivity reactions	73 (5.4%)	65 (4.8%)	11 (7.6%)	13 (9.0%)
発疹	10 (0.7%)	7 (0.5%)	0	0
そう痒症	7 (0.5%)	3 (0.2%)	1 (0.7%)	0
喘息	6 (0.4%)	7 (0.5%)	0	0
接触性皮膚炎	5 (0.4%)	1 (<0.1%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
皮膚炎	4 (0.3%)	4 (0.3%)	0	2 (1.4%)
水疱	3 (0.2%)	6 (0.4%)	0	0
結膜炎	3 (0.2%)	4 (0.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
紅斑	3 (0.2%)	4 (0.3%)	0	0
過敏症	3 (0.2%)	0	0	0
全身性そう痒症	3 (0.2%)	1 (<0.1%)	1 (0.7%)	0
季節性アレルギー	3 (0.2%)	5 (0.4%)	0	1 (0.7%)
湿疹	2 (0.1%)	4 (0.3%)	1 (0.7%)	2 (1.4%)
アレルギー性鼻炎	2 (0.1%)	6 (0.4%)	0	3 (2.1%)
皮膚剥脱	2 (0.1%)	0	0	0
くしゃみ	2 (0.1%)	0	0	0
蕁麻疹	2 (0.1%)	2 (0.1%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
喘鳴	2 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
急性呼吸不全	1 (<0.1%)	0	0	0
アレルギー性咳嗽	1 (<0.1%)	0	0	0
化学物質アレルギー	1 (<0.1%)	0	0	0
気管支反応性亢進	1 (<0.1%)	0	0	0
アレルギー性結膜炎	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
アレルギー性皮膚炎	1 (<0.1%)	2 (0.1%)	1 (0.7%)	0
剥脱性皮膚炎	1 (<0.1%)	0	0	0
感染性皮膚炎	1 (<0.1%)	0	0	0
薬疹	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
薬物過敏症	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
好酸球増加症	1 (<0.1%)	0	0	0
潮紅	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
全身性浮腫	1 (<0.1%)	0	0	0
歯肉腫脹	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	1 (0.7%)
痒疹	1 (<0.1%)	0	1 (0.7%)	0

	T2DM study pool		T2DM Japanese patient pool	
Preferred Term n(%)	HOE901-U300 (N=1362)	Lantus (N=1366)	HOE901-U300 (N=145)	Lantus (N=145)
全身性皮疹	1 (<0.1%)	0	0	0
口内炎	1 (<0.1%)	0	1 (0.7%)	0
アレルギー性副鼻腔炎	0	1 (<0.1%)	0	0
喘息クリーゼ	0	1 (<0.1%)	0	0
注射部位発疹	0	1 (<0.1%)	0	0
神経皮膚炎	0	1 (<0.1%)	0	0
光線過敏性反応	0	1 (<0.1%)	0	1 (0.7%)
アレルギー性そう痒症	0	1 (<0.1%)	0	0
そう痒性皮疹	0	1 (<0.1%)	0	0
季節性鼻炎	0	1 (<0.1%)	0	0
顔面腫脹	0	1 (<0.1%)	0	0

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, PT = Preferred term (MedDRA 16.0)
n (%) = Number and percentage of patients with at least one hypersensitivity reaction 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.
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_j_pt_smq_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_j_pt_hypersens_s_t_t2_i.rtf (18APR2014 – 3:54)

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（患者番号 012512392223002）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。

EFC12449 試験及び EFC12512 試験の全投与期間（12 ヵ月）の過敏反応の結果の詳細は、各総括報告書（[添付資料番号 5.3.5.1-2b 内 11.4.3.2.2 項]及び[添付資料番号 5.3.5.1- 4b 内 11.4.3.2.2 項]に示す。

EFC11629 試験のサブスタディ期間（3 ヵ月）に過敏反応は認められなかった。

EFC11628 試験のサブスタディ期間（3 ヵ月）に、HOE901-U300 投与時間固定群の 1 名が喘息の過敏反応を発現した。この事象は重篤な TEAE として報告され、治験薬と関連なしと判断された。

3.6.3 悪性腫瘍

悪性腫瘍の TEAE に関する安全性上の懸念される兆候は認められなかった。

悪性腫瘍は、表 3に規定した MedDRA 検索〔SMQ「悪性疾患」（狭域）〕を用いて特定した。

第Ⅰ相試験、第Ⅱ相 PDY12777 試験、日本人 1 型及び 2 型糖尿病患者で悪性腫瘍の TEAE は報告されなった。

第Ⅲ相試験で、悪性腫瘍の TEAE が発現した患者は 16 名〔1 型：ランタス群 0.2%（1/425 名）、2 型：0.4%（6/1362 名）及び 0.7%（9/1366 名）〕であり、ほとんどが 2 型糖尿病患者で報告された（表 39、表 40）。

診断された悪性腫瘍はいずれも、治験責任医師により治験薬と関連はないと判断された。

上記 MedDRA 検索を用いて認められた悪性腫瘍のほかに、メディカルレビューで重度の骨髄異型性症候群が HOE901-U300 群 1 名（患者番号 011629840130003）で確認された。

- 患者番号 011629840130003：1989 年より 2 型糖尿病であり、BMI が 31.7 kg/m^2 の 64 歳の男性患者で、貧血（2012 年）、高血圧（2006 年）、耳鳴（1994 年）、薬物過敏症（1990 年）及び近視（1963 年）の既往歴があり、1970 年以来 1 日 20 本の紙巻き煙草を喫煙していたが 1982 年から禁煙している。投与後 135 日目に実施した骨髄生検により重度の骨髄異型性症候群と診断された。この事象は重篤な TEAE として報告された。同日、ヘモグロビン値を上昇させるため 2 単位の輸血を行い、投与後 172 日目より対症療法としてエリスロポエチン（Procrit）60,000 単位を週 1 回投与した。患者の意向により治験薬の投与が中止され、投与後 182 日目に最終投与が行われた。最終報告時点で患者はまだ回復していなかった。治験責任医師及び治験依頼者はこの事象が治験薬や治験薬以外の治療薬と関連がないと判断した。

表 39 - 悪性腫瘍の TEAE - 安全性解析対象集団（1 型　第Ⅱ/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 cancers	0	1 (0.2%)	0	0
悪性黒色腫	0	1 (0.2%)	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, PT = Preferred term (MedDRA 16.0)
n (%) = Number and percentage of patients with at least one cancer TEAE, based on SMQ search
NOTE: Table sorted by decreasing frequency of PT based on results in the HOE901-U300 treatment group of T1DM study pool.
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_j_pt_smq_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_j_pt_cancer_s_t_t1_i.rtf (18APR2014 - 3:54)

表 40 - 悪性腫瘍の TEAE - 安全性解析対象集団（2 型　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 cancers	6 (0.4%)	9 (0.7%)	0	0
前立腺癌	2 (0.1%)	0	0	0
乳癌	1 (<0.1%)	0	0	0
遠隔転移を伴う気管支癌	1 (<0.1%)	0	0	0
前立腺特異性抗原増加	1 (<0.1%)	0	0	0
扁平上皮癌	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
基底細胞癌	0	1 (<0.1%)	0	0
慢性骨髄性白血病	0	1 (<0.1%)	0	0
乳管内増殖性病変	0	1 (<0.1%)	0	0
悪性黒色腫	0	1 (<0.1%)	0	0
皮膚有棘細胞癌	0	3 (0.2%)	0	0
甲状腺新生物	0	1 (<0.1%)	0	0

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, PT = Preferred term (MedDRA 16.0)
n (%) = Number and percentage of patients with at least one cancer TEAE, based on SMQ search
NOTE: Table sorted by decreasing frequency of PT based on results in the HOE901-U300 treatment group of T2DM study pool.
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_j_pt_smq_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_j_pt_cancer_s_t_t2_i.rtf (18APR2014 - 3:55)

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（表 41 ）。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（表 42 ）。この事象は、治験薬と関連はないと判断された。

表 41 - 悪性腫瘍の TEAE - 安全性解析対象集団（EFC12449 試験）

	HOE901-U300 (N=122)		Lantus (N=121)	
Preferred Term n(%)	**All**	**Related**	**All**	**Related**
Any cancers	0	0	3 (2.5%)	1 (0.8%)
結腸癌	0	0	1 (0.8%)	0
肝転移	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
耳下腺摘出	0	0	1 (0.8%)	0

TEAE = Treatment-emergent adverse event, PT = Preferred term (MedDRA 17.0)
IMP = Investigational medicinal product
n (%) = Number and percentage of patients with at least one cancer TEAE, based on SMQ search
NOTE: Table sorted by decreasing frequency of PT based on results in the HOE901-U300 treatment group
If the assessment of the relationship to investigational product was missing, that event was counted as related. The analysis was based on the 12-month data.
PGM=DEVOPS/HOE901/OVERALL/QREG_2014_JP_JPN/REPORT/PGM/q2_c007_ae_pt_rel_s_t_m12_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/q2_c007_ae_pt_rel_cancer_449_s_t_m12_j_i.rtf (15DEC2014 - 9:10)

表 42 - 悪性腫瘍の TEAE - 安全性解析対象集団（EFC12512 試験）

	HOE901-U300 (N=120)		Lantus (N=120)	
Preferred Term n(%)	**All**	**Related**	**All**	**Related**
Any cancers	0	0	1 (0.8%)	0
前立腺特異性抗原増加	0	0	1 (0.8%)	0

TEAE = Treatment-emergent adverse event, PT = Preferred term (MedDRA 17.0)
IMP = Investigational medicinal product
n (%) = Number and percentage of patients with at least one cancer TEAE, based on SMQ search
NOTE: Table sorted by decreasing frequency of PT based on results in the HOE901-U300 treatment group
If the assessment of the relationship to investigational product was missing, that event was counted as related. The analysis was based on the 12-month data.
PGM=DEVOPS/HOE901/OVERALL/QREG_2014_JP_JPN/REPORT/PGM/q2_c007_ae_pt_rel_s_t_m12_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/q2_c007_ae_pt_rel_cancer_512_s_t_m12_j_i.rtf (15DEC2014 - 9:10)

3.6.4 主要心血管イベント（MACE）

主要心血管イベント（以下、MACE）に関する安全性上の懸念される兆候は認められなかった。

MACE（心血管系関連死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中）は、表 3に規定した MedDRA 検索を用いて特定した。

- 非致死性脳卒中：SMQ「出血性脳血管障害」（狭域）、及び SMQ「虚血性脳血管障害」（狭域）
- 非致死性心筋梗塞：SMQ「心筋梗塞」（広域）
- 心血管系関連死亡：SOC「心臓障害」の下位のすべての PT、SOC「血管障害」の下位のすべての PT、HLGT「心治療手技」の下位の HLT「心臓機器による治療手技」、HLT「心治療手技 NEC」及び HLT「心臓弁膜治療手技」、HLT「死亡及び突然死」の下位の関連 PT、HLT「全身徴候および症状 NEC」の下位の PT「仮死」、並びに HLT「心血管系処置合併症」の下位の関連 PT

第 I 相試験で、治験薬投与後に発現した重大な心血管系の TEAE は報告されなかった。

3.6.4.1 1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

日本人 1 型併合で、主要投与期間に MACE（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）のいずれも発現しなかった（表 43）。

1 型試験併合で、主要投与期間の MACE の発現率は、両投与群で低かった〔HOE901-U300 群：0.2%（1/426 名）、ランタス群：0.5%（2/425 名）、表 43〕。

HOE901-U300 群で報告された冠動脈疾患は、重篤で治験薬の投与中止に至る、致死的転帰となった TEAE であった（患者番号 012456840426008）（表 30 、表 33 ）。ランタス群で頚動脈狭窄及び硬膜下血腫が報告されたが、いずれも重篤又は治験薬の投与中止に至る TEAE ではなかった。

1 型糖尿病患者全体で、MACE を少なくとも 1 件報告した患者はすべて、心血管系疾患を有していた（付録2.7.4.8.4.37及び付録2.7.4.8.4.38）。

表 43 - 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 第Ⅱ/Ⅲ相試験）

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)
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
冠動脈疾患	1 (0.2%)	0	0	0
Any non-fatal stroke	0	2 (0.5%)	0	0
頚動脈狭窄	0	1 (0.2%)	0	0
硬膜下血腫	0	1 (0.2%)	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.
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)

MedDRA 検索により MACE として抽出された TEAE は表 43 に示したが、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。

この医学的評価により、EFC12456 試験の HOE901-U300 群 1 名で発現した冠動脈疾患が MACE と判定された。EFC12449 試験及び PDY12777 試験では、MACE と判定された事象はなかった。

判定された MACE の TEAE を下線で示し、詳細を以下に記載した。

- 患者番号 012456840426008: HOE901-U300 の朝投与群の 57 歳の男性で、BMI が 23.5 kg/m^2 で、高血圧（2003 年より）の合併症があった。投与後 120 日目に胸痛を伴う冠動脈疾患により突然死し、重篤な TEAE として報告された。患者は入院していなかった。患者は自宅で死亡した状態で発見された。剖検が行われ、同心円性左心室肥大（16 mm）と細動脈腎硬化症を伴う高血圧性心血管疾患、右冠動脈口径の縮小、左側に支配的な冠動脈分布、ごく軽度な急性気管支肺炎、胸膜癒着及び高血糖（死後の血中グルコース値が 659 mg/dL）が認められた。死亡は治験薬や治験薬以外の治療薬と関連がないと判断された。

3.6.4.2 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験

日本人 2 型併合で、主要投与期間の MACE（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）は、HOE901-U300 群で報告されなかった（表 44）。ランタス群の 2 名で脳梗塞が報告された〔1.4%（2/145 名）〕。また、この 2 名は、いずれも心血管系疾患を有していた（付録2.7.4.8.4.40）。

2 型糖尿病患者併合で、主要投与期間の MACE の発現率は、両投与群で低かった〔HOE901-U300 群：0.7%（9/1362 名）、ランタス群：1.1%（15/1366 名）、表 44〕。報告された事象に明らかな傾向は見られなかった。

15 名で報告された 15 件の事象は、医学的評価により MACE と判定され、かつ重篤と判断された〔HOE901-U300 群：心筋梗塞 2 名、心突然死 1 名、急性冠動脈症候群 1 名、急性心筋梗塞 1 名及び冠動脈硬化症 1 名、ランタス群：慢性心不全 1 名、急性心筋梗塞 2 名、心筋梗塞 1 名、虚血性脳卒中 3 名、脳血管発作 1 名及び脳梗塞 1 名（日本人）〕。このうち、ランタス群の 1 名（患者番号 011628428003009）では、医学的評価により MACE と判定された 2 件の事象（慢性心不全及び脳虚血）が認められ、それぞれ重篤及び非重篤と判断された。

また、これらの事象を発現した 5 名（HOE901-U300 群：冠動脈硬化症、心筋梗塞、及び心突然死各 1 名、ランタス群：急性心筋梗塞及び慢性心不全、各 1 名）が治験薬の投与を中止した（表 34）。

2 型糖尿病患者全体で、MACE を少なくとも 1 件報告した患者はすべて、心血管系疾患の既往歴を有していた（付録2.7.4.8.4.39及び付録2.7.4.8.4.40）。

表 44 - 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 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
冠動脈硬化症	1 (<0.1%)	0	0	0
心筋梗塞	1 (<0.1%)	0	0	0
心突然死	1 (<0.1%)	0	0	0
慢性心不全	0	1 (<0.1%)	0	0
Any non-fatal MI	4 (0.3%)	4 (0.3%)	0	0
急性冠動脈症候群	1 (<0.1%)	0	0	0
急性心筋梗塞	1 (<0.1%)	2 (0.1%)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
心筋梗塞	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Any non-fatal stroke	2 (0.1%)	11 (0.8%)	0	2 (1.4%)
一過性脳虚血発作	2 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
頚動脈硬化症	0	1 (<0.1%)	0	0
脳梗塞	0	2 (0.1%)	0	2 (1.4%)
脳虚血	0	1 (<0.1%)	0	0
脳血管発作	0	1 (<0.1%)	0	0
虚血性脳卒中	0	3 (0.2%)	0	0
硬膜下血腫	0	1 (<0.1%)	0	0
血管性脳症	0	1 (<0.1%)	0	0
椎骨脳底動脈不全	0	1 (<0.1%)	0	0

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.
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)

MedDRA 検索により MACE として抽出された TEAE は表 44に示したが、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。

この医学的評価により、HOE901-U300 群の 6 名とランタス群の 10 名（日本人 2 名含む）が MACE と判定された。

判定された MACE の TEAE を下線で示し、詳細を以下に記載した。

HOE901-U300 群：

- 患者番号 011628840021001：1995 年より 2 型糖尿病であり、BMI が 39.6 kg/m^2 の 67 歳の男性患者で、睡眠時無呼吸症候群（1996 年）、高脂血症（2000 年）、高血圧（2005 年）、冠動脈硬化症（2004 年）の既往歴があった。患者は、HOE901-U300 の投与後 5 日目から息切れを発現し、急性冠動脈症候群を発症した。右冠動脈の血管形成術を施行後、症状は改善した。同日にこの事象は後遺症なく回復した。治験薬の投与は再開された。治験責任医師はこの事象が治験薬や治験薬以外の治療薬と関連がないと判断した。

- 患者番号 012347840257005：2009 年より 2 型糖尿病の 47 歳の男性患者で、病的肥満（スクリーニング時の体重が 167.5 kg、BMI が 48.7 kg/m^2）、鉄欠乏性貧血（2012 年）、睡眠時無呼吸症候群（2011 年）、洞性徐脈（2010 年）、末梢性浮腫（2010 年）、心雑音（2010 年）、脂質異常症（2010 年）、左室肥大（2010 年）、冠動脈硬化症（2010 年）、大動脈弁置換（2010 年）及び高血圧（2009 年）の複数の心臓障害の基礎疾患と危険因子が既往歴としてみられた。患者は HOE901-U300 の投与後 59 日目に、冠動脈硬化症（アテローム硬化性心疾患の悪化）を発現し、重篤な TEAE として報告された。患者は息切れを発症しており、病院へ搬送中に無反応となり、心肺蘇生法が開始された。患者は到着時に挿管され、アミオダロン 300 mg、炭酸水素ナトリウム、塩化カルシウム及びエピネフリンが静注投与された。また、外部電撃療法を 2 回行ったが、投与後 59 日目に死亡した。剖検は実施されなかった。死亡は治験薬と関連がないと判断された。死因は、アテローム硬化性心疾患であった。臨床病理検査や病理組織学検査による最終診断の確定は行われなかったが、医学的評価後にこの事象は MACE である可能性が極めて高いと判断された。

- 患者番号 011629276003007：1999 年より 2 型糖尿病であり、BMI が 47.8 kg/m^2 の 68 歳の女性患者で、高コレステロール血症（1998 年）、高血圧（1997 年）、凝固亢進（1984 年）、骨盤静脈血栓症（1984 年）、血栓後症候群の既往歴があった。HOE901-U300 の投与後 65 日目に、患者は重篤な TEAE 心筋梗塞を発現し、これが死因である可能性があると報告された。患者は朝､口の周りに白い泡が認められ､無呼吸で意識がない状態で座しているところを発見された。蘇生法は奏功せず、投与後 65 日目に死亡した。主治医は、直近の心筋梗塞が誘因となった肺水腫が死因であると判断した。剖検は実施しなかった。治験責任医師はこの事象が治験薬や治験薬以外の治療薬と関連がないと判断した。

- 患者番号 011629276008001： 1999 年より 2 型糖尿病であり、BMI が 35.4 kg/m^2 の 59 歳の男性患者で、大血管障害（2011 年より進行中）、心筋梗塞（2011 年）、高コレステロール血症（2011 年）、肥満（2002 年）、高血圧（1996 年）の既往歴があった。患者は、HOE901-U300 の投与後 183 日目に、冠動脈疾患に起因する突然死をきたし、重度の重篤な TEAE 心突然死と報告さ

れた。剖検は実施しなかった。治験責任医師はこの事象が治験薬や治験薬以外の治療薬と関連がないと判断した。

- 患者番号 011629840503001：2003 年より 2 型糖尿病であり、BMI が 37.6 kg/m^2 の 61 歳の男性患者で、肥満（2009 年）、ステント装着（2007 年）、冠動脈バイパス（2003 年）、ステント装着（2003 年）、僧帽弁閉鎖不全症（2000 年）、不安定狭心症（2000 年）、高血圧（2000 年）、冠動脈疾患（2000 年）、冠動脈ステント挿入（2000 年）、高脂血症（1999 年）、慢性閉塞性肺疾患（1999 年）の既往歴があった。HOE901-U300 の投与後 8 日目に、患者は非 ST 上昇型心筋梗塞を発現し、重度の急性心筋梗塞が重篤な TEAE として報告された。患者は投与後 8 日目に悪心及び胸痛を感じて午前 3 時頃に目覚め、入院した。対症療法として Effient（Prasugrel）とアスピリンの投与を開始した。投与後 9 日目に患者はこの事象から回復し、後遺症は認められず退院した。治験薬に関する処置は行われなかった。治験責任医師はこの事象が治験薬の治療薬と関連がないと判断した。

- 患者番号 012347840307005：2007 年より 2 型糖尿病であり、BMI が 40.8 kg/m^2 の 64 歳の男性患者で、末梢性浮腫（2010 年）、うつ病（2009 年）、脂質異常症（2007 年）、心筋梗塞（2006 年）、高血圧（2006 年）、冠動脈疾患（2006 年）及び冠動脈形成（2006 年）の既往歴があった。HOE901-U300 の投与後 163 日目に、患者は中等度の冠動脈疾患の悪化及び心筋梗塞を発現し、両事象とも重篤な TEAE として報告された。163 日目に治験薬投与を中止した。164 日目に入院し、心カテーテル検査を行い、バルサルタンとアスピリンの増量（患者は既にメトプロロールを併用していた）による対症療法を実施した。投与後 164 日目に患者は心筋梗塞から回復し、後遺症は認められなかった。投与後 167 日目に冠動脈バイパス移植手術が施行され、ヒドララジン、ヘパリン、フロセミド、硝酸グリセリン、ニカルジピン、ニトロプルシド、リドカイン、メトプロロールの増量、予防薬としてのセファゾリン、モルヒネ等の鎮痛剤及び制吐剤オンダンセトロンによる対症療法が行われた。患者は投与後 174 日目に冠動脈疾患の悪化から回復し、後遺症は認められずに退院した。治験責任医師は両事象とも治験薬や治験薬以外の治療薬と関連がないと判断した。投与後 176 日目に治験薬の投与が再開された。

ランタス群：

- 患者番号 012347392206001： 2009 年より 2 型糖尿病であり、BMI が 28.7 kg/m^2 の 51 歳の日本人男性で、脂質異常症（2009 年）及び高血圧（2009 年）の既往歴があった。ランタスの投与後 20 日目に、患者は右側の筋力低下を発現し、投与後 21 日目に入院した。精密な臨床検査、血液ガス、頭部 CT、頭部 MRI、胸部 X 線及び心電図の検査を実施した。右不全片麻痺が認められた。患者は内包後脚の脳梗塞（脳卒中）と診断された。この事象は高血圧と脂質異常症の合併症であると考えられた。対症療法してエダラボン、オザグレルナトリウム、デキストラン 40 を静脈内投与し、シロスタゾールを経口投与した。更に、理学療法と作業療法を対症療法として行った。患者は投与後 33 日目に退院した。右下肢の軽度な跛行が残ったが、それが歩行の妨げとなることはなかった。治験薬に関する処置は行われなかった。患者は投与後 155 日目にこの事象から回復し、後遺症は認められなかった。治験責任医師はこの事象が治験薬や治験薬以外の治療薬と関連がないと判断した。

- 患者番号 012512392209004：1984 年より 2 型糖尿病の 77 歳の日本人男性患者で、大血管障害（1992 年より進行中）、高脂血症（2009 年）、白内障（2007 年）、高血圧（2002 年）、季節性アレルギー（2000 年）及び脂肪肝（1989 年）の既往歴があった。ランタス投与後 27 日目に軽度の脳梗塞を発現した。対症療法及び治験薬に対する処置は行われなかった。最終報告時、この事象は回復していなかった。治験責任医師はこの事象が治験薬や治験薬以外の治療薬と関連がないと判断した。

- 患者番号 011628428003009：1982 年より 2 型糖尿病であり、BMI が 34.6 kg/m^2 の 56 歳の男性患者で、喫煙歴があり（1971 年から 2004 年まで 1 日に紙巻き煙草 20 本）、高血圧（2007 年）、心不全（2010 年）、糖尿病性腎症（2000 年より進行中）、慢性腎不全（2010 年）及び顕性蛋白尿（300 µg/mg よりも高い）の既往歴があった。ランタスの投与後 171 日目に、慢性心不全、慢性腎疾患（4 期）の急性代償不全、糖尿病の代償不全、左足の感染による壊死性創傷及び代償性慢性脳虚血を発現し入院した。突然の心停止に蘇生措置の効果がなく、投与後 172 日目に患者は死亡した。剖検は実施しなかった。治験責任医師はこの事象が治験薬や治験薬以外の治療薬と関連がないと判断した。

- 患者番号 011629642006012：1998 年より 2 型糖尿病であり、BMI が 31.6 kg/m^2 の 71 歳の女性患者で、小球性貧血（2012 年）、動脈硬化症（2012 年）、血栓性静脈炎（2008 年）、虚血性脳卒中（2008 年）、糖尿病性腎症（2007 年より進行中）、椎骨脳底動脈不全（2007 年）、代謝症候群（2007 年）、急性腎不全（2005 年）、くも膜下出血（2003 年）、大血管障害（2003 年より進行中）、脂質異常症（2003 年）、高血圧（1996 年）、高トリグセリド血症（発症日は報告されていない）の既往歴があった。ランタスの投与後 42 日目に、患者は椎骨脳底動脈の虚血性症状と失調性症状及び平衡変動を発現し、重度の虚血性脳卒中が重篤な TEAE として報告された。患者は椎骨脳底動脈虚血性脳卒中のため入院した。除去療法、抗血小板療法、脳保護療法、抗高血圧療法、対症療法等が実施された。治験薬に関する処置は行われなかった。投与後 50 日目に、この事象は回復し退院したが、失調性症候群と錐体外路症候群が後遺症として認められた。治験責任医師はこの事象が治験薬や治験薬以外の治療薬と関連がないと判断した。

- 患者番号 011629643009018：2001 年より 2 型糖尿病であり、BMI が 34.5 kg/m^2 の 50 歳の女性患者で、糖尿病性腎症（2012 年より進行中）、心筋虚血（2012 年）、狭心症（2012 年）、心不全（2012 年）、脂質異常症（2012 年）、肥満（2003 年）、本態性高血圧症（2003 年）の既往歴があった。ランタスの投与後 115 日目に患者は高血圧を発症したが、これは治験責任医師によって重篤ではないと判断された。カプトプリル（投与後 115 日から 116 日目まで）による対症療法が実施された。投与後 117 日目に、重度の虚血性脳卒中のため入院した。この事象は、重篤な TEAE と判断された。同日実施したコンピュータ断層撮影により、左中大脳動脈末梢部における虚血性脳卒中であると診断された。エナラプリルマレイン酸塩、gipotiazid、アセチルサリチル酸、ceretone、マグネシウム、イノシン、mexidol spironolactone、choline alfoscerate、ビタミン E 及び vipocentine による対症療法が実施された。最後に治験薬の投与が記録されたのは投与後 78 日目であった。投与後 133 日目に患者はこの事象から回復したとみなされたが、

運動性失語症と右片側不全麻痺が後遺症として認められた。治験責任医師はこの事象が治験薬や治験薬以外の治療薬と関連がないと判断した。

- 患者番号 012347840276001：1992 年より 2 型糖尿病であり、BMI が 36.2 kg/m^2 の 69 歳の女性患者で、高脂血症（2008 年）、冠動脈バイパス（2008 年）、高血圧（2008 年）及び冠動脈疾患（2008 年）の既往歴があった。ランタスの投与後 151 日目に患者は痛みを感じたが、30 分ほど座している間に痛みは消失した。それ以外の症状はなく、診察時に異常は全く認められなかった。バイオマーカー（トロポニン I）に基づいて非 ST 上昇型心筋梗塞（急性心筋梗塞）と診断された。患者は投与後 153 日目に入院した。同日の胸部 X 線検査で軽度の血管再分布が認められ、冠動脈造影で顕著な三枝疾患が認められたことから、非 ST 上昇型心筋梗塞と診断された。対症療法として経皮的冠動脈インターベンションを施行した。硝酸グリセリン、ヘパリン及び bivalirudin を投与後 153 日目に投与し、クロピドグレル、ロサルタン及びメトプロロールを投与後 153 日から 189 日目まで投与した。治験薬に関する処置は行われなかった。患者は投与後 153 日目にこの事象から回復し、後遺症は認められなかった。治験責任医師はこの事象が治験薬や治験薬以外の治療薬と関連がないと判断した。

- 患者番号 012347840304001：2003 年より 2 型糖尿病であり、BMI が 32.7 kg/m^2 の 65 歳の男性患者で、蛋白尿（2012 年）、心電図 ST-T 変化（臨床的に重要ではない）と脚ブロック（2012 年）、四肢痛（2010 年）、下肢静止不能症候群（2007 年）、睡眠時無呼吸症候群（2006 年）、冠動脈ステント挿入（2005 年）、冠動脈疾患（1996 年）、高血圧及び高脂血症（1985 年）の既往歴があった。ランタスの投与後 50 日目に、木を切っている間に患者は胸骨下胸痛と胸部不快感（重症度が 6/10）を感じ、これらの症状が数分間持続した。多汗も認められた。患者は同日に入院し、非 ST 上昇型心筋梗塞（急性心筋梗塞）と診断された。患者は心臓カテーテル検査を受け、三枝疾患が認められた。対症療法として冠動脈バイパス移植手術を施行した。投与後 54 日目に治験薬の投与を中止した。患者は投与後 62 日目にこの事象から回復し、後遺症は認められなかった。治験責任医師はこの事象が治験薬や治験薬以外の治療薬と関連がないと判断した。

- 患者番号 012347233203003：2006 年より 2 型糖尿病であり、BMI が 35.6 kg/m^2 の 51 歳の男性患者で、高コレステロール血症（2010 年）、赤血球増加症（2009 年）及び高血圧（2006 年）の既往歴があった。ランタスの投与後 179 日目に患者は重度の胸痛を感じ、心房細動を発症して除細動を必要とした。患者は同日に入院し、心筋梗塞と診断された。対症療法として経皮的冠動脈形成とステント移植が行われた。更に、対症療法として硝酸グリセリン、コハク化ゼラチン、塩化ナトリウム、塩化カリウム、エノキサパリンナトリウム、eptifibatide、アセチルサリチル酸、ramipril 及びゾピクロンが投与された。治験薬に関する処置は行われなかった。患者は 186 日目にこの事象から回復し、後遺症は認められなかった。治験責任医師はこの事象が治験薬や治験薬以外の治療薬と関連がないと判断した。

- 患者番号 012347246207016：1998 年より 2 型糖尿病であり、BMI が 29.9 kg/m^2 の 78 歳の男性患者で、高コレステロール血症（2005 年）、脳血管発作（2004 年）、高血圧（2004 年）及び喘息（1972 年）の既往歴があった。ランタスの投与後 56 日目に患者は中等度の虚血性脳卒中を発現し、同日に入院した。この事象は、重篤な TEAE として報告された。脳の CT スキャン

の結果、陳旧性梗塞が認められたが新規の梗塞は確認できず、占拠性病変は認められなかった。顕性の臨床症状が認められたと報告された。対症療法及び治験薬に関する処置は行われなかった。患者は投与後 59 日目に退院し、投与後 183 日目にこの事象が回復しているとみなされ、後遺症は認められなかった。治験責任医師はこの事象が治験薬や治験薬以外の治療薬と関連がないと判断した。

- 患者番号 012347840272015：2007 年より 2 型糖尿病であり、BMI が 40.7 kg/m^2 の 49 歳の男性患者で、脂質異常症（2007 年）、過体重（2007 年）、代謝症候群（2007 年）及び高血圧（2007 年）の既往歴があった。ランタスの投与後 68 日目に患者は夜間に左側の脱力と錯乱を訴えた。患者は血中グルコースを自己測定したが、低血糖症ではなかった。患者は投与後 69 日目に入院した。患者は左側の錯感覚、左側の周辺視野欠損、両側性四肢脱力と錯乱について経過を報告した。脳の MRI 検査の結果、右内側側頭葉と後部頭頂葉を含む右後大脳動脈領域の梗塞が認められた。脳の MRA 検査で、右後大脳動脈の閉塞が認められた。治験責任医師はこの事象の以前に脳血管循環に問題がなかったことを確認した。SMPG 値は 192 mg/dL であり、低血糖症ではないことを確認し、脳血管発作（脳卒中）と診断された。対症療法としてアスピリンを継続投与した。投与後 69 日目にシンバスタチンを追加投与した。治験薬に関する処置は行われなかった。また、患者に追加インスリンを 2 日間投与した。患者は投与後 70 日目にこの事象から回復したが、後遺症（左眼の霧視、左手足の感度増加）が認められた。治験責任医師はこの事象が治験薬や治験薬以外の治療薬と関連がないと判断した。

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。

EFC12449 試験及び EFC12512 試験の全投与期間（12 ヵ月）の主要心血管イベントの結果の詳細は、各総括報告書（[添付資料番号 5.3.5.1-2b 内 11.4.3.2.1 項]及び[添付資料番号 5.3.5.1- 4b 内 11.4.3.2.1 項]に示す。

3.6.5　肝機能疾患

肝機能疾患の TEAE に関する安全性上の懸念される兆候は認められなかった。

Hy’s Law 症例及び ALT 増加を含むすべての肝機能疾患を、表 3に規定した SMQ「肝障害」に準じて特定した。Hy’s Law 症例は、ALT が正常値上限の 3 倍超、及び総ビリルビンが正常値上限の 2 倍以上を有する症例である。

第 I 相試験では、肝機能疾患の TEAE は報告されなかった。

3.6.5.1　1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

日本人 1 型併合で、主要投与期間の肝機能疾患の TEAE の発現率は、両投与群で低かった〔HOE901-U300 群で 0.7%（1/146 名）、ランタス群で 0.7%（1/143 名）、表 45〕。HOE901-U300 群で ALT 増加 1 名、ランタス群で ALT 増加及び脂肪肝が各 1 名に報告された。重篤な TEAE、治験薬の中止に至った TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE は報告されなかった。

1型試験併合で、主要投与期間の肝機能疾患の TEAE の発現率は、両投与群で低かった〔HOE901-U300 群で 1.2%（5/426 名）、ランタス群で 0.5%（2/425 名）、表 45〕。HOE901-U300 群で 2 名以上の患者により報告された肝機能疾患の TEAE は、ALT 増加（日本人 1 名を含む 4 名）及び肝機能検査異常（2 名）であった。その他、肝腫瘤及び AST 増加が各 1 名で報告された。HOE901-U300 群で重篤又は投与中止に至った TEAE はなかった。ランタス群で ALT 増加の 1 名が治験薬の投与中止に至った。

- 患者番号 012456840139009 : 高コレステロール血症の既往歴があるが肝疾患やアルコール乱用の既往歴はないランタスの夜投与群の 45 歳の女性で、スクリーニング時に 36 SI 単位（1.1 × ULN）であった ALT 値が、投与後 1 日目のランダム化時点（治験薬の投与前）で 203 SI 単位（6.0 × ULN）まで増加し、軽度の TEAE（ALT 増加）として報告された。この患者で、関連がある徴候や症状は認められなかった。きっかけとなる因子はなかった（12 ヵ月以内に輸血は行われていない、肝毒性のおそれがある物質に曝露されていない、ウイルス性肝炎のリスクがある国へ旅行していない、過去 12 ヵ月以内に耽溺薬を使用していない、過去 7 日以内にアルコールを飲用していない）。対症療法は実施しなかった。この事象のため、11 日後に投与が中止された。投与終了時の ALT 値は 66 SI 単位（1.9 × ULN）であった。患者は投与後 17 日目にこの事象が回復したとみなされ、後遺症は認められなかった。治験責任医師及び治験依頼者はこの事象が治験薬や治験薬以外の治療薬と関連がないと判断した。

表 45 - 肝機能疾患の TEAE - 安全性解析対象集団（1 型　第Ⅱ/Ⅲ相試験）

	T1DM study pool		T1DM Japanese patient pool	
Primary System Organ Class **Preferred Term n(%)**	**HOE901-U300** **(N=426)**	**Lantus** **(N=425)**	**HOE901-U300** **(N=146)**	**Lantus** **(N=143)**
Any class	5 (1.2%)	2 (0.5%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
肝胆道系障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.7%)
肝腫瘤	1 (0.2%)	0	0	0
脂肪肝	0	1 (0.2%)	0	1 (0.7%)
臨床検査	4 (0.9%)	1 (0.2%)	1 (0.7%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.9%)	1 (0.2%)	1 (0.7%)	0
肝機能検査異常	2 (0.5%)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	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, PT = Preferred term (MedDRA 16.0)
n (%) = Number and percentage of patients with at least one hepatic TEAE, based on SMQ and PT search
NOTE: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT in the HOE901-U300 treatment group of T1DM study pool for the all TEAEs.
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_j_socpt_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_j_socpt_hepatic_s_t_t1_i.rtf (18APR2014 - 4:33)

3.6.5.2　2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験

日本人2型併合で、主要投与期間の肝機能疾患のTEAEは、ランタス群で報告された脂肪肝1名（0.7%）のみであり（表 46）、重篤又は治験薬の中止に至る事象は報告されなかった。

2型試験併合で、主要投与期間の肝機能疾患のTEAEの発現率は、両投与群で低かった〔HOE901-U300群で0.4%（6/1362名）、ランタス群で0.5%（7/1366名）、表 46〕。両投与群で報告された主な肝機能疾患のTEAEはALT増加〔HOE901-U300群4名（0.3%）及びランタス群3名（0.2%）〕及び脂肪肝（それぞれ1名及び2名）であった。その他の肝機能疾患のTEAEが各1名の患者により報告された。これらの事象のうちで投与中止に至ったTEAEはなかった。

HOE901-U300群の1名（患者番号012347840270006）でALT増加が重篤なTEAEとして報告された。また、この患者では後日ビリルビンの増加も重篤なTEAEとして報告された。

- 患者番号012347840270006：2009年より2型糖尿病であり、BMIが43.6 kg/m^{2}の40歳の男性患者で、良性前立腺肥大（2010年）、脾腫、肝脂肪浸潤及び脳血管発作（2009年）、高血圧（2008年）、高脂血症（2000年）及び喘息（1996年）の既往歴があった。HOE901-U300の投与後83日目に患者は、暗色尿、発熱（39.2℃）、筋肉痛、咳嗽、疲労、軽度の排尿困難を発現したが、胸痛は認められなかった。ALT値は4.7×ULNであり、総ビリルビン値は2.9×ULNであった（直接ビリルビン値は増加し、6.8×ULNであったが、間接ビリルビン値は基準値の範囲内であった）。患者はALT増加が重篤なTEAEとして報告されたが、入院せずにレボフロキサシンの投与を受けた。投与後93日目にALT値が2.4×ULNに減少し、また総ビリルビン値が1.9×ULNに減少した。腹部超音波検査を実施した結果、軽度な肝腫大と脂肪浸潤及び脾腫が認められた。胆嚢内の結石、胆泥や胆嚢壁肥厚の証拠は認められず、総胆管の径が2.1 mmであった。投与後93日目に治験薬を一時的に中断したが、投与後126日目にALT値と総ビリルビン値が基準値の範囲内に回復した。投与後154日目に治験薬の投与を再開したが、その後ALT値や総ビリルビン値の上昇は見られず、患者は治験を継続した。原因は明確にされなかった。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で、ALT値が10×ULNよりも高い患者は見られなかった。

EFC12449試験の全投与期間（12ヵ月）に、HOE901-U300の1名（0.8%）でALT値の増加が認められた。ランタス群では報告されなかった。EFC12512試験の全投与期間（12ヵ月）に、ランタス群の2名（1.7%）でALT値の増加が認められた。HOE901-U300群で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）に、ALT値が10×ULNよりも高い患者は見られなかった。EFC12449試験及びEFC12512試験の全投与期間（12ヵ月）の肝機能疾患の結果の詳細は、各総括報告書（[添付資料番号 5.3.5.1-2b 内 11.4.3.2.3 項]及び[添付資料番号 5.3.5.1- 4b 内 11.4.3.2.3 項]に示す。

EFC11628及びEFC11629のサブスタディ期間（3ヵ月）に、ALT値が増加した患者は見られなかった。

表 46 - 肝機能疾患の TEAE - 安全性解析対象集団（2 型　第Ⅲ相試験）

Primary System Organ Class 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)
Any class	6 (0.4%)	7 (0.5%)	0	1 (0.7%)
感染症および寄生虫症	1 (<0.1%)	0	0	0
肝膿瘍	1 (<0.1%)	0	0	0
肝胆道系障害	2 (0.1%)	3 (0.2%)	0	1 (0.7%)
肝嚢胞	1 (<0.1%)	0	0	0
脂肪肝	1 (<0.1%)	2 (0.1%)	0	1 (0.7%)
肝硬変	0	1 (<0.1%)	0	0
臨床検査	4 (0.3%)	4 (0.3%)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.3%)	3 (0.2%)	0	0
肝機能検査異常	0	1 (<0.1%)	0	0

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, PT = Preferred term (MedDRA 16.0)
n (%) = Number and percentage of patients with at least one hepatic TEAE, based on SMQ and PT search
NOTE: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT in the HOE901-U300 treatment group of T2DM study pool for the all TEAEs.
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2013_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_j_socpt_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_j_socpt_hepatic_s_t_t2_i.rtf (18APR2014 - 4:34)

3.6.6 妊娠

第Ⅰ相 PKD13560 試験で、試験期間中に妊娠が 1 名報告された。

- 患者番号 013560276001029： 32 歳の女性（患者番号 013560276001029）が、最終観察日（投与後 32 日目）の尿妊娠検査及び血清妊娠検査で陽性を示し、投与後 34 日目に受診した産婦人科において超音波検査により妊娠が確認された。この妊娠は、投与前 16 日目（最終月経初日）に発現した有害事象として報告された。同被験者は投与後 269 日目に正常に出産した。

第Ⅱ相 PDY12777 試験で、試験期間中に妊娠が 1 名報告された。

- 患者番号 012777840003017：20 歳の女性患者で、HOE901-U300 の投与後 60 日目に妊娠が有害事象として報告された（最終月経日：HOE901-U300 の投与後 31 日目）。投与後 60 日目に治験薬の投与が中止され、患者はインスリン（Levemir）の投与を開始することを奨められた。データベースを固定する時点で妊娠は継続中であり、異常は報告されなかった。患者は妊娠

32 週間目に体重が 2.20 kg、身長 46.4 cm の健康な男児を出産したが、新生児は早産のため新生児集中治療室に 21 日間入院した。

3.7 叙述

第 I 相試験、第 II 相及び第 III 相試験の試験期間の以下の事象について、各総括報告書の 15.3.3 項に叙述を記載した。

- 死亡
- 重篤な TEAE（投与期間中に発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE 及び因果関係がない TEAE）
- 心血管系関連死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中；表 3で規定された SMQ 検索を用いて確認された MACE
- 治験薬の投与中止に至った TEAE
- 過量投与（治験薬の症候性過量投与と無症候性過量投与）
- 妊娠
- その他の医学的に重要な事象
  - 重度の低血糖症（治験責任医師による報告）
  - 投与中止の原因となった低血糖症
  - 過敏反応、注射部位反応（重度及び重篤）
  - 悪性腫瘍
  - ALT 増加 10 × ULN 超及び生化学的な Hy's Law の症例（ALT 3 × ULN 超及び総ビリルビン値 2 × ULN 以上）

叙述を個々の総括報告書の 15.3.3 項に示す。

4　臨床検査値の評価

本項では、1 型及び 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で、主要投与期間（6 ヵ月、ただし第Ⅱ相 PDY12777 試験は 16 週）に認められた PCSA について要約する。

1.1.5.3.4.3項に規定された臨床検査の各来院時の記述統計量及びベースラインからの変化量を付録5　に示す。

血液学的検査及び生化学検査において、PCSA が認められた患者は両投与群で少なく、また同程度であり、安全性上懸念される事象は認められなかった。

4.1　血液学的検査

4.1.1　ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球及び血小板

4.1.1.1　1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

主要投与期間にヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球及び血小板の PCSA が認められた患者の割合は、日本人 1 型併合及び 1 型試験併合のいずれも両投与群で低く（日本人 1 型併合 4.9%以下及び 1 型試験併合 3.0%以下）、投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった（付録2.7.4.8.5.3）。

主要投与期間に、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球及び血小板の PCSA で、TEAE、重篤な TEAE 又は投与中止に至った TEAE として報告された事象はなかった。

4.1.1.2　2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験

主要投与期間にヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球及び血小板の PCSA が認められた患者の割合は、日本人 2 型併合及び 2 型試験併合のいずれも両投与群で低く（日本人 2 型併合 8.5%以下及び 2 型試験併合 6.8%以下）、投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった（付録2.7.4.8.5.4）。

EFC12347 試験のランタス群 1 名（患者番号 012347840325001）で、中等度の血小板減少症の TEAE により治験薬の投与を中止した。この患者は合併症としてアレルギー性結膜炎を有し、併用薬として metoprolol、lansoprazole 及び ranitidine を投与していた。これらの薬剤は血小板減少症と関連することがある。本事象は治験責任医師により治験薬と関連を否定された。

EFC12512 試験、EFC11628 試験及び EFC11629 試験の主要投与期間に、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球及び血小板の PCSA で、TEAE、重篤な TEAE 又は投与中止に至った TEAE として報告された事象はなかった。

4.1.2　白血球

4.1.2.1　1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

主要投与期間に白血球数及び白血球分画数（好中球、リンパ球、好酸球）の PCSA が認められた患者の割合は、日本人 1 型併合及び 1 型試験併合のいずれも両投与群で低く（日本人 1 型併合 2.1%以下

及び 1 型試験併合 1.8%以下）、投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった（付録2.7.4.8.5.7）。

EFC12456 試験で、好中球減少症が HOE901-U300 群及びランタス群の各 1 名（0.4%）に、治験薬の投与中止に至った TEAE として報告された。重篤な TEAE として報告された PCSA はなかった。

EFC12449 試験及び PDY12777 試験では、白血球数及び白血球分画数の PCSA で、TEAE、重篤な TEAE 又は投与中止に至った TEAE として報告された事象はなかった。

4.1.2.2 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験

主要投与期間に白血球数及び白血球分画数（好中球、リンパ球、好酸球）の PCSA が認められた患者の割合は、日本人 2 型併合及び 2 型試験併合のいずれも両投与群で少なく（日本人 2 型併合 1.4%以下及び 2 型試験併合 3.4%以下）、投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった（付録2.7.4.8.5.8）。

白血球数及び白血球分画数の PCSA で、重篤な TEAE 又は投与中止に至った TEAE として報告された事象はなかった。

4.2 脂質パラメータ

1 型及び 2 型糖尿病患者において、HOE901-U300 又はランタス投与によるトリグリセリドやコレステロールへの影響は認められなかった。

4.2.1 1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験

主要投与期間に脂質パラメータ（コレステロール及びトリグリセリド）の PCSA が認められた患者の割合は、日本人 1 型併合及び 1 型試験併合のいずれも両投与群で低く（日本人 1 型併合 1.5%以下及び 1 型試験併合 2.5%以下）、投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった（付録 2.7.4.8.5.11）。

脂質パラメータの PCSA で、重篤な TEAE 又は投与中止に至った TEAE として報告された事象はなかった。

4.2.2 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験

主要投与期間に脂質パラメータ（コレステロール及びトリグリセリド）の PCSA が認められた患者の割合は、日本人 2 型併合及び 2 型試験併合のいずれも両投与群で少なく（日本人 2 型併合 2.1%以下及び 2 型試験併合 3.5%以下）、投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった（付録 2.7.4.8.5.12）。

脂質パラメータの PCSA で、重篤な TEAE 又は投与中止に至った TEAE として報告された事象はなかった。

4.3 電解質

4.3.1 1型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

主要投与期間に電解質（ナトリウム及びカリウム）の PCSA が認められた患者の割合は、日本人 1 型併合及び 1 型試験併合のいずれも両投与群で低く（日本人 1 型併合 2.1%以下及び 1 型試験併合 2.5%以下）、投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった（付録 2.7.4.8.5.15）。

電解質の PCSA で、重篤な TEAE 又は投与中止に至った TEAE として報告された事象はなかった。

4.3.2 2型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験

主要投与期間に電解質（ナトリウム及びカリウム）の PCSA が認められた患者の割合は、日本人 2 型併合及び2型試験併合のいずれも両投与群で少なく（日本人2型併合0.7%以下及び2型試験併合1.4%以下）、投与群間で臨床的に意味のある違いは認められった（付録 2.7.4.8.5.16）。

電解質の PCSA で、重篤な TEAE 又は投与中止に至った TEAE として報告された事象はなかった。

4.4 腎機能検査

4.4.1 1型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

日本人 1 型併合で、主要投与期間にクレアチニンの PCSA が認められた患者の割合は両投与群で少なかった（いずれの群でも 1.4%以下）。クレアチニンクリアランスが 30 mL/分以上 50 mL/分未満（中等度の腎機能障害）の PCSA が認められた患者の割合は、HOE901-U300 群 2.1%及びランタス群 4.3%であり、クレアチニンクリアランスが 50 mL/分以上 80 mL/分以下（軽度の腎機能障害）の PCSA が認められた患者の割合は、それぞれ 23.9%及び 27.1%であった（付録2.7.4.8.5.19）。

1 型試験併合で、主要投与期間にクレアチニンの PCSA が認められた患者数は両投与群で少なかった（いずれの群でも 1.8%以下）。クレアチニンクリアランスが 30 mL/分以上 50 mL/分未満（中等度の腎機能障害）の PCSA が認められた患者の割合は、HOE901-U300 群 3.8%及びランタス群 3.3%であり、クレアチニンクリアランスが 50 mL/分以上 80 mL/分以下（軽度の腎機能障害）の PCSA が認められた患者の割合は、それぞれ 17.1%及び 19.2%であった（付録2.7.4.8.5.19）。

EFC12456 試験では、急性腎機能障害が HOE901-U300 群 1 名（回復）に、血中クレアチニン増加が HOE901-U300 群 1 名（未回復）及びランタス群 1 名（軽快）に TEAE として報告された。これらの事象はすべて非重篤で中等度であった。

EFC12449 試験では、腎機能検査の PCSA で、重篤な TEAE 又は投与中止に至った TEAE として報告された事象はなかった。

4.4.2 2型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験

日本人 2 型併合で、主要投与期間にクレアチニンの PCSA が認められた患者の割合は両投与群で少なかった（いずれの群でも 2.8%以下）。クレアチニンクリアランスが 50 mL/分以上 80 mL/分以下（軽度の腎機能障害）の PCSA が認められた患者の割合は、HOE901-U300 群 41.8%及びランタス群 45.5%であった（付録2.7.4.8.5.20）。

2 型試験併合で、主要投与期間にクレアチニンの PCSA が認められた患者の割合は両投与群で少なかった（いずれの群でも 2.3%以下）。クレアチニンクリアランスが 50 mL/分以上 80 mL/分以下（軽度の腎機能障害）の PCSA が認められた患者の割合は HOE901-U300 群 18.4%及びランタス群 17.9%であった（付録2.7.4.8.5.20）。

EFC12512 試験では、腎機能検査の PCSA で、重篤な TEAE 又は投与中止に至った TEAE として報告された事象はなかった。

EFC11628 試験では、腎クレアチニン・クリアランス減少が HOE901-U300 群 1 名に、血中クレアチニン増加がランタス群 1 名に TEAE として報告された。腎機能検査の PCSA で、投与中止に至った TEAE 及び治験薬と関連があると判断された事象はなかった。

EFC12347 試験では、血中クレアチニン増加が HOE901-U300 群 1 名及びランタス群 3 名に報告されたが、すべて非重篤であった。ランタス群の 1 名（患者番号 012347840228009）は本事象により治験薬の投与を中止した。血中クレアチニン増加が見られたランタス群 3 名中 2 名では、治験薬と関連があると判断された。糸球体濾過率減少によりランタス群 1 名（患者番号 012347840228009）は治験薬の投与を中止した。本事象は治験薬と関連があると判断された。

4.5 肝機能検査

肝機能疾患の TEAE は0項に示す。肝機能疾患に関する安全性上の懸念される兆候は認められなかった。

4.5.1 1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

主要投与期間に肝機能検査（ALT、AST、ALP、総ビリルビン、ALT 及び総ビリルビン、直接ビリルビン及び総ビリルビン）の PCSA が認められた患者の割合は、日本人 1 型併合及び 1 型試験併合のいずれも両投与群で低く（日本人 1 型併合 0.7%以下及び 1 型試験併合 1.0%以下）、投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった（付録 2.7.4.8.5.23）。

ALT が 10 × ULN 超、又は ALT が 3 × ULN 超かつ総ビリルビンが 2 × ULN 超の PCSA が見られた患者はなかった。

EFC12449 試験では、ALT 増加が HOE901-U300 群 1 名に報告された。肝機能検査の PCSA で、重篤な TEAE 又は投与中止に至った TEAE として報告された事象はなかった。

EFC12456 試験では、HOE901-U300 群で ALT 増加（3 名）、AST 増加（1 名）、及び肝機能検査異常（2 名）が TEAE として報告された。ランタス群 1 名に ALT 増加が報告され、治験薬の投与中止に至った。肝機能検査の PCSA で重篤な TEAE として報告された事象はなかった。

PDY12777 試験では、肝機能検査の PCSA で、TEAE、重篤な TEAE 又は投与中止に至った TEAE として報告された事象はなかった。

4.5.2 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験

主要投与期間に肝機能検査（ALT、AST、ALP、総ビリルビン、ALT 及び総ビリルビン）の PCSA が認められた患者の割合は、日本人 2 型併合及び 2 型試験併合のいずれも両投与群で低く（日本人 2 型併合 0.7%以下及び 2 型試験併合 0.5%以下）、投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。直接ビリルビン及び総ビリルビンの PCSA は、日本人 2 型併合では認められなかったが、2 型

試験併合の HOE901-U300 群では 4.3%の患者で認められ、ランタス群では認められなかった（付録 2.7.4.8.5.24）。

EFC12512 試験、EFC11628 試験及び EFC11629 試験で、ALT が 10 × ULN 超、又は ALT が 3 × ULN 超かつ総ビリルビンが 2 × ULN 超の PCSA が見られた患者はなかった。

EFC12512 試験では、ランタス群 1 名（患者番号 012512392218002）に ALT 増加が TEAE として報告された。投与中止には至らず、治験薬との関連も否定された。この患者は既往歴として脂肪肝を有していた。

EFC12347 試験では、HOE901-U300 群 2 名で重篤な TEAE が認められた。このうち 1 名（患者番号 012347642209002）は重篤な TEAE として肝膿瘍が報告されたが、肝機能検査の PCSA は報告されなかった。また、1 名（患者番号 01234784027006）は重篤な TEAE として ALT 増加が報告された。Hy's law の可能性がある生化学的プロファイルとして、ビリルビンの増加も見られたが TEAE として報告されなかった。この患者はまた脂肪肝も TEAE として認められた。これらの重篤な TEAE によりいずれも治験薬の投与を中断したが、投与中止には至らなかった。ALT 増加の重篤な TEAE は、治験責任医師により治験薬と関連があると判断された。しかしこの患者は治験薬の投与を継続されたが、肝酵素の異常は認められず、データベースを固定後に行われた治験責任医師による最終評価では治験薬と関連がないと判断された。

EFC11628 試験では、HOE901-U300 群 1 名で ALT 増加が TEAE として報告された。

EFC11629 試験では、HOE901-U300 群 2 名及びランタス群 3 名で ALT 増加が TEAE として報告され、このうち HOE901-U300 群 2 名は肝疾患〔脂肪肝 1 名及び A 型肝炎（1988 年より）1 名〕の既往歴を有していたが、ランタス群では肝疾患の既往歴は報告されていなかった。また、ランタス群 1 名で肝機能検査異常が TEAE として報告されたが、本患者ではスクリーニング時に肝機能検査値増加の既往歴があった。これらの事象の重症度は軽度又は中等度であった。

EFC11628 試験及び EFC11629 試験では、重篤な TEAE、投与中止に至った TEAE、あるいは治験薬との因果関係があると判断された肝機能に関する TEAE は見られなかった。

5　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

5.1　血圧及び心拍数

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の主要投与期間（第Ⅱ相試験 16 週及び第Ⅲ相試験 6 ヵ月）に認められた収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数について、来院時別の記述統計量及び PCSA が認められた患者の割合を付録2.7.4.8.5.25～付録2.7.4.8.5.28に示す。

5.1.1　1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

主要投与期間に収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数の PCSA がベースライン後に 1 回以上認められた患者の割合は、日本人 1 型併合及び 1 型試験併合のいずれも両投与群で低く（日本人 1 型併合 1.4%以下及び 1 型試験併合 2.9%以下）、投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった（付録2.7.4.8.5.27）。

日本人 1 型併合及び 1 型試験併合のいずれも両投与群で、ベースラインから投与後 6 ヵ月時までに血圧（収縮期及び拡張期）と心拍数の平均値に重要な変化は認められなかった（付録2.7.4.8.5.25）。

5.1.2　2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験

日本人 2 型併合で、主要投与期間に拡張期血圧及び心拍数の PCSA がベースライン後に 1 回以上認められた患者の割合は、いずれの投与群でも低く（0.7%以下）、投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。収縮期血圧が 160 mm Hg 以上でベースラインからの上昇が 20 mm Hg 以上の PCSA が 1 回以上認められた患者の割合は、HOE901-U300 群で 4.8%、ランタス群で 4.1%であった。両投与群ともに、ベースラインから投与後 6 ヵ月時までに血圧（収縮期及び拡張期）と心拍数の平均値に重要な変化は認められなかった（付録 2.7.4.8.5.26及び付録2.7.4.8.5.28）。

2 型試験併合で、主要投与期間に拡張期血圧及び心拍数の PCSA がベースライン後に 1 回以上認められた患者の割合は、2 型試験併合のいずれの投与群でも低く（0.4%以下）、投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。収縮期血圧が 160 mm Hg 以上でベースラインからの上昇が 20 mm Hg 以上の PCSA 値が 1 回以上認められた患者の割合は両投与群で 6.8%であった。両投与群ともに、ベースラインから投与後 6 ヵ月時までに血圧（収縮期及び拡張期）と心拍数の平均値の重要な変化は認められなかった（付録 2.7.4.8.5.26及び付録2.7.4.8.5.28）。

5.2　体重

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の体重について、来院時別の記述統計量及び PCSA が認められた患者の割合を付録2.7.4.8.5.25～付録2.7.4.8.5.30に示す。

1 型及び 2 型試験において、ベースラインからエンドポイントまでの体重の変化量（平均値）は HOE901-U300 群でランタス群に比べて小さいか同様であった。

5.2.1　1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験

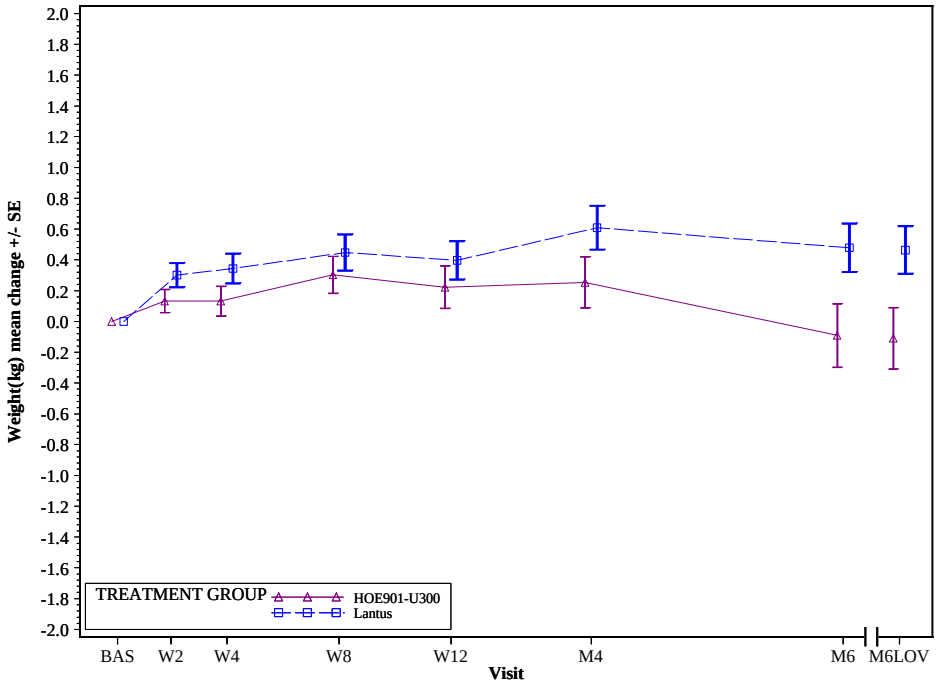
日本人 1 型併合で、ベースラインから投与後の最終測定値までの体重の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、HOE901-U300 群で− 0.12 ± 2.16 kg、ランタス群で 0.57 ± 1.67 kg であった（付録2.7.4.8.5.25）。ベースラインからの体重減少が 5%以上の PCSA が 1 回以上認められた患者の割合は、HOE901-U300 群 6.2%（9/146 名）及びランタス群 1.4%（2/141 名）であり、HOE901-U300 群で高かった。また、ベースラインからの体重増加が 5%以上の PCSA が 1 回以上認められた患者の割合は、HOE901-U300 群 7.5%（11/146 名）及びランタス群 8.5%（12/141 名）であり、両投与群で同程度であった（付録2.7.4.8.5.27）。体重に関する TEAE は報告されなかった（付録2.7.4.8.4.10）。

1 型第Ⅲ相試験併合で、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 0.28 ± 2.90 kg、ランタス群 0.85 ± 2.75 kg であった（付録2.7.4.8.5.25）。

1 型試験併合で、ベースラインからの体重減少が 5%以上の PCSA が 1 回以上認められた患者の割合は、HOE901-U300 群 7.3%（31/425 名）及びランタス群 5.0%（21/420 名）であり、両投与群で同程度であった。また、ベースラインからの体重増加が 5%以上の PCSA が 1 回以上認められた患者の割合は、HOE901-U300 群 13.2%（56/425 名）及びランタス群 12.6%（53/420 名）であり、両投与群で同程度であった（付録2.7.4.8.5.27）。体重に関する TEAE は、体重増加が HOE901-U300 群 6 名及びランタス群 2 名に、体重減少がランタス群 1 名に報告された（付録2.7.4.8.4.9）。

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− 0.11 ± 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 10 ）。

図 10 - 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 +/- SE）- 安全性解析対象集団（EFC12449 試験）

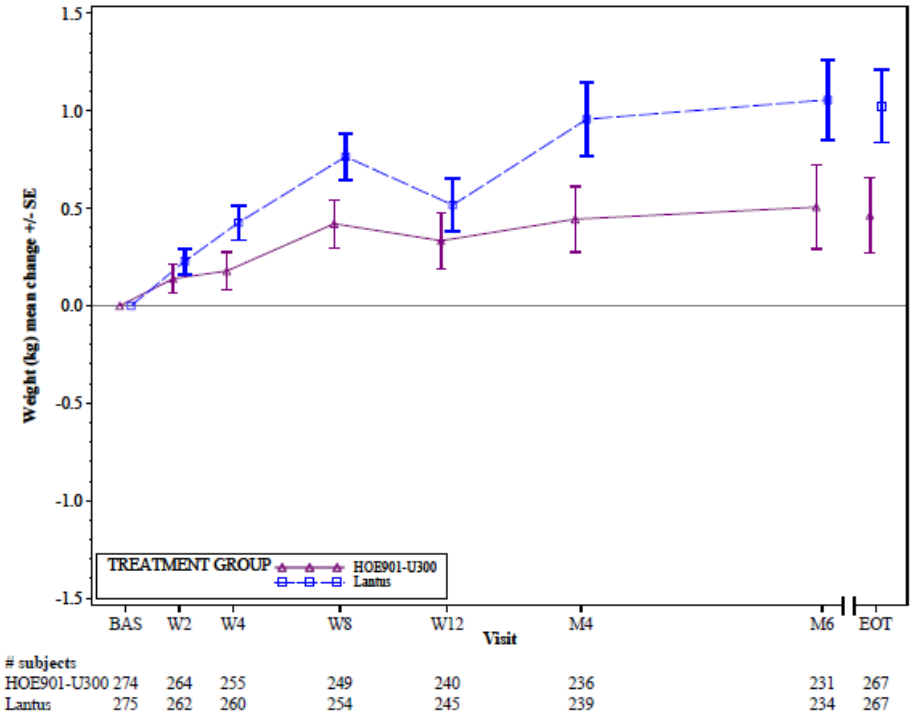


# subjects								
HOE901-U300	122	122	121	120	119	117	117	121
Lantus	121	119	118	116	116	116	116	119

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 0.46 ± 3.15 kg、ランタス群で 1.02 ± 3.08 kg であった（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 +/- SE）- 安全性解析対象集団（EFC12456 試験）



BAS = Baseline, EOT= last value on-treatment

Last on-treatment value: defined as the value collected at or just prior to the last investigational product intake during the main treatment period

T1DM: Including 6-month main treatment period of EFC12456, all dosing regimens (morning or evening injection)

PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/BS_POOL/REPORT/PGM/osa_vs_weight_dest_allvisit_s_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/osa_vs_weight_destchg_allvisit_t1_s_g_x.rtf (31JAN2014 - 20:40)

5.2.2　2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験

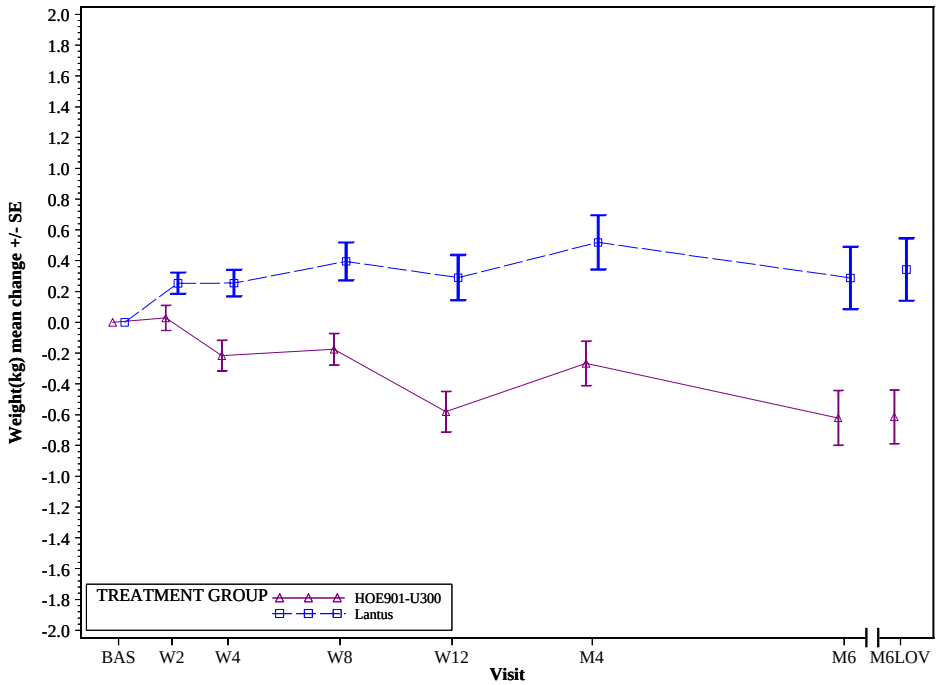
日本人 2 型併合で、ベースラインから投与後の最終測定値までの体重の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、HOE901-U300 群で− 0.48 ± 1.99 kg、ランタス群で 0.28 ± 2.36 kg であった（付録2.7.4.8.5.26）。ベースラインからの体重減少が 5%以上の PCSA が 1 回以上認められた患者の割合は、HOE901-U300 群 9.0%（13/145 名）及びランタス群 10.3%（15/145 名）であり、両投与群で同程度であった。また、ベースラインからの体重増加が 5%以上の PCSA が 1 回以上認められた患者の割合は、HOE901-U300 群 2.1%（3/145 名）及びランタス群 11.0%（16/145 名）であり、HOE901-U300 群で低かった（付録2.7.4.8.5.28）。体重に関する TEAE は、体重増加がランタス群 1 名に報告された（付録2.7.4.8.4.12）。

2 型試験併合で、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 0.41 ± 3.41 kg、ランタス群 0.75 ± 3.16 kg であった（付録2.7.4.8.5.26）。ベースラインからの体重減少が 5%以上の PCSA が 1 回以上認められた患者の割合は、HOE901-U300 群 7.1%

（96/1348 名）及びランタス群 5.3%（71/1347 名）であり、両投与群で同程度であった。また、ベースラインからの体重増加が 5%以上の PCSA が 1 回以上認められた患者の割合は、HOE901-U300 群 9.3%（126/1348 名）及びランタス群 11.7%（158/1347 名）であり、両投与群で同程度であった（付録2.7.4.8.5.28）。体重に関する TEAE は、異常体重減少が HOE901-U300 群 2 名及びランタス群 3 名に、異常体重増加が HOE901-U300 群 1 名及びランタス群 2 名に、体重減少が HOE901-U300 群 1 名及びランタス群 3 名に、体重増加が HOE901-U300 群 13 名及びランタス群 8 名に報告された（付録2.7.4.8.4.11）。

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−0.61 ± 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 +/- SE）- 安全性解析対象集団（EFC12512 試験）

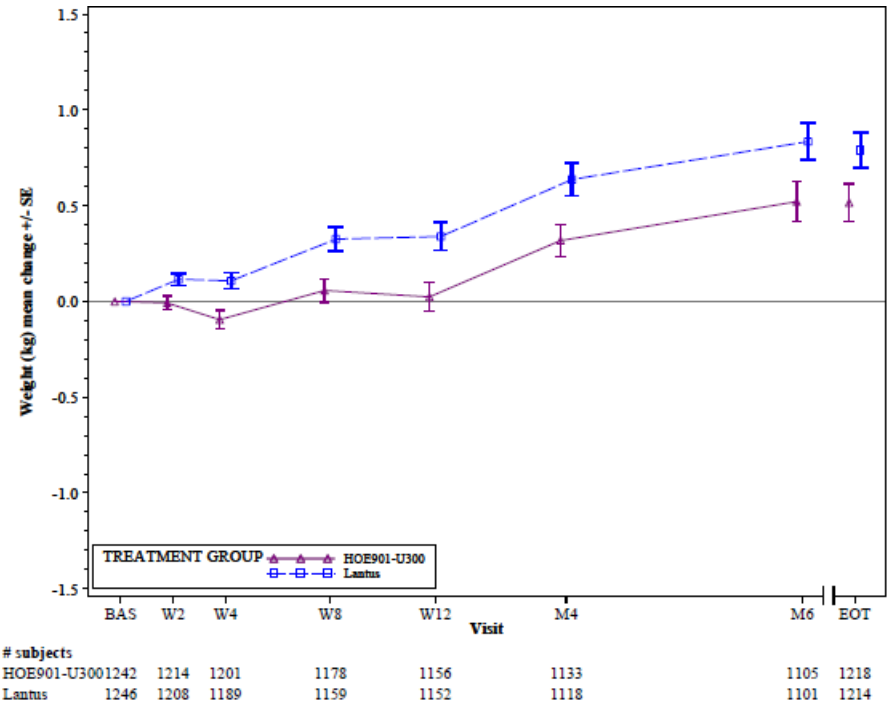


# subjects								
HOE901-U300	120	119	120	118	118	117	117	120
Lantus	120	120	120	119	119	119	118	120

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 EFC12629 試験の併合データでは、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 0.52 ± 3.51 kg、ランタス群で 0.79 ± 3.23 kg であった（図 13 ）。

図 13 - 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 +/- SE） - 安全性解析対象集団（EFC12347 試験、EFC11628 試験及び EFC12629 試験の併合）



BAS = Baseline, EOT= last value on-treatment

Last on-treatment value: defined as the value collected at or just prior to the last investigational product intake during the main treatment period

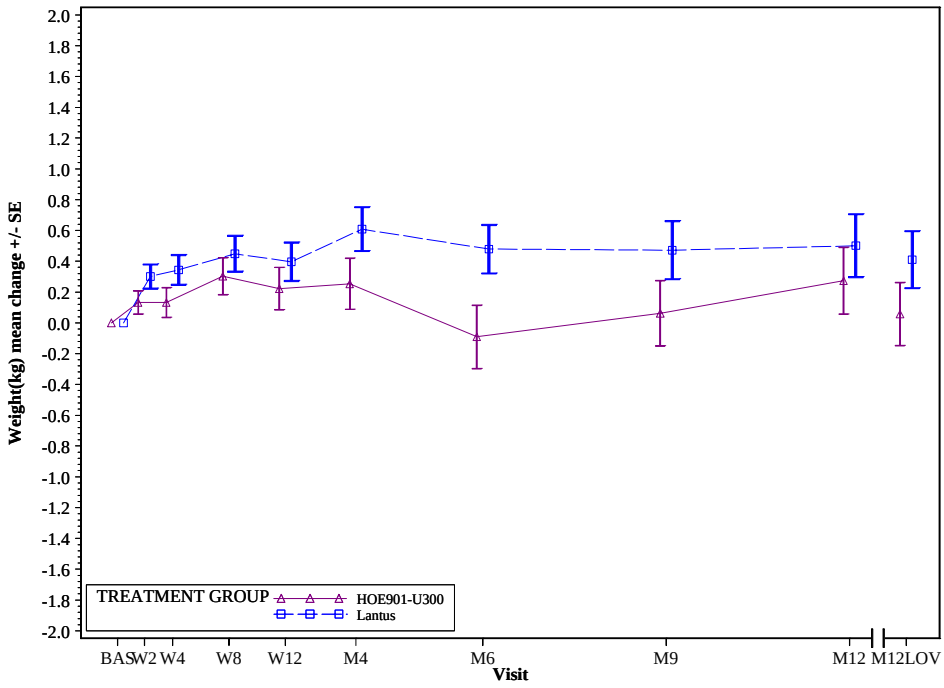
T2DM: Including 6-month main treatment period of EFC11628, EFC11629 and EFC12347

PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/BS_POOL/REPORT/PGM/osa_vs_weight_dest_allvisit_s_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/osa_vs_weight_destchg_allvisit_t2_s_g_x.rtf (31JAN2014 - 20:39)

5.2.3 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。

図 14 - 全投与期間（12 ヵ月）における体重（kg）の経時的変化量（平均値 +/- SE） - 安全性解析対象集団（EFC12449 試験）

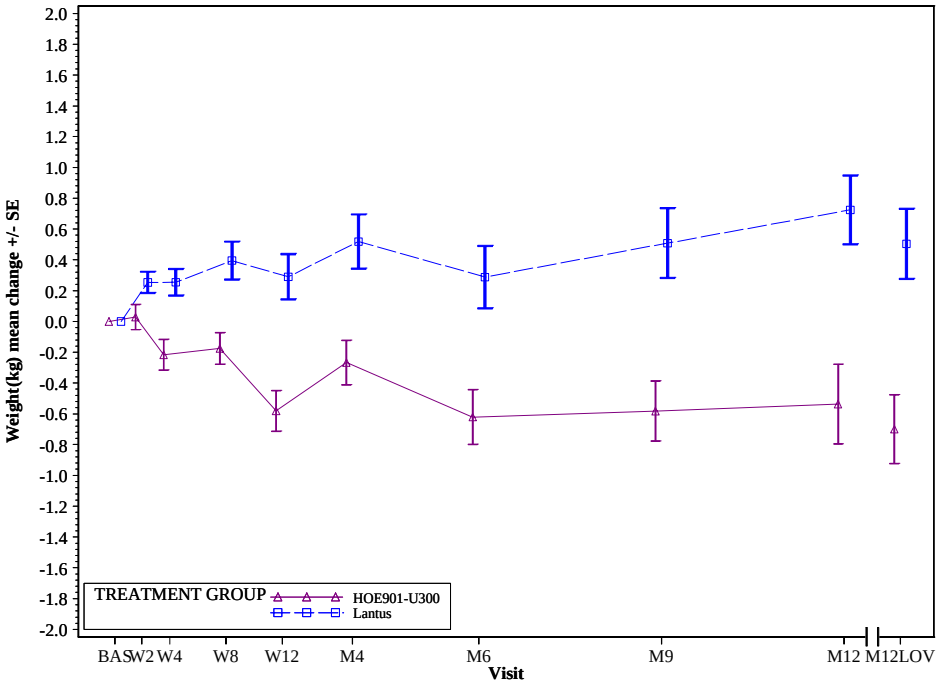


# subjects									
HOE901-U300	122	122	121	120	119	117	117	114	114	121
Lantus	121	119	118	117	116	116	116	116	114	119

BAS = Baseline, M12LOV = (Last whole study on-treatment value): value is defined as the value collected at or just prior to the last investigational product intake during the whole study on-treatment period.
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2014_JP/REPORT/PGM/osa_vs_weight_m12_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/osa_vs_weight_chg_m12_12449_s_g_i.rtf (18NOV2014 - 9:59)

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。

図 15 - 全投与期間（12 ヵ月）における体重（kg）の経時的変化量（平均値 +/- SE） - 安全性解析対象集団（EFC12512 試験）



# subjects									
HOE901-U300	120	119	120	118	118	117	117	114	113	120
Lantus	120	120	120	119	119	119	118	117	116	120

BAS = Baseline, M12LOV = (Last whole study on-treatment value): value is defined as the value collected at or just prior to the last investigational product intake during the whole study on-treatment period.
PGM=PRODOPS/HOE901/OVERALL/CTD_2014_JP/REPORT/PGM/osa_vs_weight_m12_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/osa_vs_weight_chg_m12_12512_s_g_i.rtf (18NOV2014 - 10:00)

5.3　心電図

心電図については、試験データの併合は行わなかった。

結果の詳細は、各総括報告書（[添付資料番号 5.3.5.1-1 内 11.6.2 項]、[添付資料番号 5.3.5.1-2 内 11.6.2 項]、[添付資料番号 5.3.5.1-3 内 11.6.2 項]、[添付資料番号 5.3.5.1-4 内 11.6.2 項]、[添付資料番号 5.3.5.1-5 内 11.6.2 項]、[添付資料番号 5.3.5.1-6 内 11.6.2 項]及び[添付資料番号 5.3.5.1-7 内 11.6.2 項]）に示す。

5.3.1　1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

EFC12449 試験のベースラインで心電図検査を受けた患者のうち、主要投与期間に臨床的に重要と考えられる心電図の異常は認められなかった。臨床的に問題とならない心電図の異常が認められた患者の割合は、両投与群で同程度であった〔HOE901-U300 群 6.6%（8/121 名）、ランタス群 6.8%（8/118 名）〕。

EFC12456 試験のベースラインで心電図検査を受けた患者のうち、主要投与期間に臨床的に重要と考えられる心電図の異常が認められた患者の割合は、両投与群で同程度であった〔HOE901-U300 群 0.8%（2/242 名）及びランタス群 0.4%（1/251 名）〕。臨床的に問題とならない心電図の異常が認められた患者の割合も、両投与群で同様であった〔それぞれ 31.8%（77/242 名）及び 29.9%（75/251 名）〕。

PDY12777 試験で、心電図検査において、ベースラインから投与期間終了時までに両投与群で、臨床的に重要な異常及び異常所見は認められなかった。

心電図検査の評価で、安全性上特に問題となる兆候は認められなかった。

5.3.2　2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験

EFC12512 試験のベースラインで心電図検査を受けた患者のうち、主要投与期間に臨床的に重要と考えられる心電図の異常が認められた患者の割合は、HOE901-U300 群で 1.7%（2/118 名）及びランタス群で 3.3%（4/120 名）であった。

臨床的に重要な心電図の異常がベースライン後に認められた HOE901-U300 群の 2 名は、ベースラインの心電図も異常であった。臨床的に重要な心電図の異常がベースライン後に認められたランタス群の 4 名のうち、2 名はベースラインの心電図は正常又は不明であり、1 名はベースラインの心電図は異常であったが臨床的に重要とは考えられず、また 1 名はベースラインで臨床的に重要な心電図の異常が認められていた。

臨床的に問題とならない心電図の異常が認められた患者の割合は、それぞれ 16.9%（20/118 名）及び 22.5%（27/120 名）であった。

EFC12347 試験のベースラインで心電図検査を受けた患者のうち、主要投与期間に臨床的に重要と考えられる心電図の異常が認められた患者の割合は、HOE901-U300 群で 2.6%（10/392 名）、ランタス群で 0.8%（3/385 名）であった。

臨床的に重要な心電図の異常がベースライン後に認められた HOE901-U300 群の 10 名のうち、2 名はベースラインの心電図は正常であり、2 名はベースラインの心電図は異常であったが臨床的に重要とは考えられず、また 6 名はベースラインで臨床的に重要な心電図の異常が認められていた。臨床的に重要な心電図の異常がベースライン後に認められたランタス群の 3 名のうち、2 名はベースライン

でも異常が認められた（1名で臨床的に重要ではない異常、1名で臨床的に重要な異常）。もう1名は、ベースラインの心電図は正常であった。

臨床的に問題とならない心電図の異常が認められた患者の割合は、それぞれ39.5%（155/392名）及び36.4%（140/385名）であった。

EFC11628試験のベースラインで心電図検査を受けた患者のうち、主要投与期間に臨床的に重要と考えられる心電図の異常が認められた患者の割合は、両投与群で同程度であった〔HOE901-U300群1.1%（4/375名）及びランタス群1.3%（5/385名）〕。臨床的に問題とならない心電図の異常が認められた患者の割合も、両投与群で同程度であった〔それぞれ43.7%（164/375名）及び43.4%（167/385名）〕。

EFC11629試験のベースラインで心電図検査を受けた患者のうち、主要投与期間に臨床的に重要と考えられる心電図の異常が認められた患者の割合は、両投与群で同程度であった〔HOE901-U300群0.5%（2/370名）及びランタス群0.8%（3/381名）〕。臨床的に問題とならない心電図の異常が認められた患者の割合も、両投与群で同程度であった〔それぞれ45.1%（167/370名）及び44.9%（171/381名）〕。

5.4　抗体の有無及び抗体価の推移

AIA評価方法についての詳細は、本2.7.4内1.1.5.3.4.6項に述べる。

5.4.1　第Ⅰ相試験

1型糖尿病患者を対象として実施した単回投与試験2試験（PKD11627試験及びPKD12270試験）で、患者の約半数〔47.6%（20名）〕がベースラインでAIA陽性であった。試験終了時までにこれらの患者のうちの3名がAIA陰性であり、ベースラインでAIA陰性であった患者53.3%（22名）中の1名が試験終了時に陽性転換した。

1型糖尿病患者を対象として実施した反復投与試験3試験（TDR11626試験、PKD13560試験及びPDY12335試験）で、32.0%（32名）の患者がベースラインでAIA陽性であり、試験終了時（PDY12335試験では投与後8週時）にも陽性であった。ベースラインでAIA陰性であった68.0%（68名）の患者のうち、5名が試験終了時にAIA陽性であった。

5.4.2　第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

AIAの抗体価については、試験データの併合は行わなかった。

結果の詳細は、各総括報告書（[添付資料番号5.3.5.1-2内11.6.3項]、[添付資料番号5.3.5.1-3内11.6.3項]、[添付資料番号5.3.5.1-4内11.6.3項]、[添付資料番号5.3.5.1-6内11.6.3項]及び[添付資料番号5.3.5.1-7内11.6.3項]）に示す。

5.4.2.1　1型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験（EFC12456試験及びEFC12449試験）

AIAの抗体価について、低抗体価群（64未満）と高抗体価群（64以上）に分類し評価した。

EFC12449試験において、ベースラインでAIA陽性であった患者の割合は、HOE901-U300群23.0%（28/122名）でランタス群13.2%（16/121名）よりも高かった。主要投与期間に、AIA陽性の患者の

割合は、両投与群でわずかに増加した（29.5%及び 22.7%）。AIA 陽性の患者のうち、ヒトインスリンとの交差反応性が認められる抗体を有する患者の割合は投与群間で類似しており 75～92%であった。抗体価の大きな経時的差や投与群間の大きな差は認められなかった。主要投与期間の抗体価の中央値は、HOE901-U300 群 16 及びランタス群 8 であり、四分位範囲はそれぞれ 8～32 及び 4～32 であった。投与期間中に、ベースライン時に AIA が陰性であったが陽性に変化した患者の割合は経時的に上昇した（投与後 4 週時：HOE901-U300 群 2.2%及びランタス群 2.9%、投与後 12 週時：6.5%及び 7.8%、投与後 26 週時： 8.8%及び 11.8%、6 ヵ月の投与期間：10.6%及び 13.3%）。一方、AIA が陽性から陰性に変化した患者は少数（両投与群で 7.1%）であった。

EFC12456 試験において、ベースラインで AIA 陽性であった患者の割合は HOE901-U300 群 61.7%（169/274 名）とランタス群 53.6%（147/274 名）で類似していた。主要投与期間全体を通じて、AIA 陽性患者の割合はわずかに増加した（78.6%及び 78.5%）。AIA 陽性であった患者のうちで、ヒトインスリンとの交差反応性が認められる抗体を有する患者の割合は両投与群で同程度であり、78～87%の間であった。抗体価の大きな経時的差や投与群間の大きな差は認められなかった。ほとんどの時点で抗体価の中央値は 8 であり、四分位範囲は 4～16 であった。

投与期間中に、ベースラインで AIA 陰性であったが投与後に AIA 陽性に転換した患者の割合が増加した（投与後 4 週時：HOE901-U300 群 15%及びランタス群 20%、投与後 12 週間：25%及び 27%、6 ヵ月間 : 44%及び 53%）。一方、陽性から陰性に転換した患者は両投与群で 14.8%であり少なかった。

5.4.2.1.1 TEAE の解析

各試験において、報告された TEAE 及びその発現率は、AIA 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 HOE901-U300 群とランタス群の間に差は認められなかった。

5.4.2.1.2 低血糖症

EFC12449 試験で、AIA 陰性の患者及び AIA 陽性の患者間における低血糖症の発現率は同程度であった（HOE901-U300 群の陰性 97.7%及び陽性 97.2%、ランタス群でそれぞれ 96.7%及び 100%）。また、AIA の抗体価が低い患者及び高い患者間での低血糖症の発現率も同程度であった（HOE901-U300 群でそれぞれ 96.6%及び 100%、ランタス群でそれぞれ 100%）。

EFC12456 試験で、AIA 陰性の患者及び AIA 陽性の患者間における低血糖症の発現率は同程度であった（HOE901-U300 群でそれぞれ 86.0%及び 96.2%、ランタス群でそれぞれ 93.1%及び 94.8%）。また、AIA の抗体価が低い患者及び高い患者間での低血糖症の発現率も同程度であった（HOE901-U300 群でそれぞれ 96.2%及び 100%、ランタス群 95.1%及び 92.3%）。

5.4.2.1.3 注射部位反応

EFC12449 試験で、いずれの投与群でも主要投与期間に注射部位反応は報告されなかった。

EFC12456 試験で、主要投与期間に注射部位反応が認められた HOE901-U300 群の 6 名中 4 名及びランタス群の 4 名中 3 名が AIA 陽性であった。高抗体価群の患者では報告されなかった。

5.4.2.1.4 過敏反応

EFC12449 試験で、主要投与期間に過敏反応が認められた HOE901-U300 群の 8 名中 2 名及びランタス群の 14 名中 3 名が AIA 陽性であった。高抗体価群の患者では報告されなかった。

EFC12456 試験で、主要投与期間に過敏反応が認められた HOE901-U300 群の 16 名中 12 名及びランタス群の 13 名中 12 名が AIA 陽性であった。高抗体価群の患者では報告されなかった。

5.4.2.2 2 型糖尿病患者を対象にした第Ⅲ相試験（EFC12512 試験、EFC11628 試験及び EFC11629 試験）

AIA の抗体価について、低抗体価群（64 未満）と高抗体価群（64 以上）に分類し評価した。

EFC12512 試験で、ベースライン時に AIA が陽性であった患者の割合は、HOE901-U300 群 15.0%（18/120 名）、及びランタス群 15.8%（19/120 名）であり両投与群で同程度であった。主要投与期間に、両投与群における AIA 陽性患者の割合はほとんど変化がなかった（26 週後それぞれ 13.8%及び 19.5%）。

AIA 陽性患者のうち、ヒトインスリンに対し交差反応性を示す抗体を有する患者の割合は、HOE901-U300 群 61～78%、及びランタス群 75～91%の範囲であり、HOE901-U300 群でやや低かった。抗体価について、経時的な又は群間の大きな違いは認められず、主要投与期間の抗体価の中央値は HOE901-U300 群で 8 及びランタス群で 16 であり、四分位範囲は両投与群で 4～32 であった。両投与群において、投与期間中にベースライン時に AIA が陰性であったのが陽性に変化した患者の割合は経時的に上昇した（投与後 4 週時：HOE901-U300 群 2.0%及びランタス群 3.0%、投与後 12 週時： 1.0%及び 7.1%、投与後 26 週時：2.0%及び 7.1%、6 ヵ月の投与期間：2.9%及び 10.0%）。一方、AIA が陽性から陰性に変化した患者はわずかであった（HOE901-U300 群 1 名及びランタス群 2 名）。

EFC11628 試験で、ベースライン時に AIA が陽性であった患者の割合は、HOE901-U300 群（58.5%、233/398 名）とランタス群（55.3%、219/396 名）で同程度であった。主要投与期間を通して、AIA 陽性患者の割合はわずかに上昇した（68.9%及び 69.6%）。

AIA 陽性患者のうち、ヒトインスリンに対し交差反応性を示す抗体を有する患者の割合は両投与群間で同様であり、72～79%の範囲であった。同様に、抗体価について経時的な又は群間の大きな違いは認められず、各測定時点の抗体価の中央値は 4、四分位範囲は 2～16 であった。主要投与期間の抗体の状態について、いずれの測定時点でも各群の患者の約 20%（18～29%）にベースラインからの変化（陽性から陰性、及び陰性から陽性）が認められた。ベースライン時に抗体が陰性であった患者のうち、HOE901-U300 群の 39%及びランタス群の 41%が主要投与期間の少なくとも 1 回の来院時に抗体が陽性であった。

両投与群において、投与期間中にベースライン時に AIA が陰性であったのが陽性に変化した患者の割合は経時的に上昇した（投与後 4 週時：HOE901-U300 群 17.5%及びランタス群 17.6%、投与後 12 週時： 22.4%及び 24.5%、投与後 26 週時：29.0%及び 24.4%、6 ヵ月の投与期間：39.0%及び 40.5%）。一方、AIA が陽性から陰性に変化した患者はわずかであった（HOE901-U300 群 9.4%及びランタス群 6.9%）。

EFC11629試験で、ベースライン時にAIAが陽性であった患者の割合は、HOE901-U300群24.2%（94/388名）とランタス群19.7%（77/390名）で同程度であった。主要投与期間を通して、AIA陽性患者の割合はわずかに上昇した（35.6%及び33.7%）。

AIA陽性患者のうち、ヒトインスリンに対し交差反応性を示す抗体を有する患者の割合は両投与群間で同様であり79～92%の範囲であった。抗体価について、経時的な又は投与群間の大きな違いは認められず、ほぼすべての測定時点で抗体価の中央値は8、四分位範囲は4～32であった。

両投与群において、投与期間中にベースライン時にAIAが陰性であったのが陽性に変化した患者の割合は経時的に上昇した（投与後4週時：HOE901-U300群5.8%及びランタス群5.6%、投与後12週時：8.3%及び7.4%、投与後26週時：14.1%及び14.6%）。一方、AIAが陽性から陰性に変化した患者はわずかであった（HOE901-U300群10.9%及びランタス群7.9%）。

5.4.2.2.1 TEAEの解析

各試験において、報告されたTEAE及びその発現率は、AIA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HOE901-U300群とランタス群の間に差は認められなかった。

5.4.2.2.2 低血糖症

EFC12512試験で、AIA陰性の患者及びAIA陽性の患者間で低血糖症の発現率は同程度であった（HOE901-U300群の陰性70.0%及び陽性75.0%、ランタス群でそれぞれ80.6%及び77.8%）。また、AIAの抗体価が低い患者及び高い患者の低血糖症の発現率は、抗体価が高い患者でやや高かった（HOE901-U300群でそれぞれ72.2%及び100%、ランタス群でそれぞれ76.2%及び83.3%）。

EFC11628試験で、AIA陰性の患者及びAIA陽性の患者間で低血糖症の発現率は同程度であった（HOE901-U300群の陰性79.2%及び陽性85.9%、ランタス群でそれぞれ85.0%及び91.0%）。また、AIAの抗体価が低い患者及び高い患者間においても低血糖症の発現率は同程度であった（HOE901-U300群でそれぞれ86.7%及び82.9%、ランタス群それぞれ91.0%及び90.6%）。

EFC11629試験で、AIA陰性の患者及びAIA陽性の患者間で低血糖症の発現率は同程度であった（HOE901-U300群の陰性71.0%及び陽性75.2%、ランタス群でそれぞれ76.4%及び85.9%）。また、AIAの抗体価が低い患者及び高い患者間においても低血糖症の発現率は同程度であった（HOE901-U300群でそれぞれ74.1%及び79.2%、ランタス群でそれぞれ86.4%及び81.3%）。

5.4.2.2.3 注射部位反応

EFC12512試験では、主要投与期間にHOE901-U300群の2名及びランタス群の1名で注射部位反応が認められた。これらはいずれもAIA陰性患者で、AIA陽性患者では注射部位反応は認められなかった。

EFC11628試験では、主要投与期間に注射部位反応が認められたHOE901-U300群の9名中7名及びランタス群の6名中4名がAIA陽性であった。高抗体価群では認められなかった。

EFC11629試験では、主要投与期間に注射部位反応が認められたHOE901-U300群の4名中2名及びランタス群の12名中2名がAIA陽性であった。高抗体価群では認められなかった。

5.4.2.2.4 過敏反応

EFC12512 試験では、主要投与期間に過敏反応が認められた HOE901-U300 群の 11 名中 3 名及びランタス群の 10 名中 2 名が AIA 陽性であった。高抗体価群では認められなかった。

EFC11628 試験で、主要投与期間に過敏反応が認められた HOE901-U300 群の 19 名中 16 名及びランタス群の 14 名中 10 名が AIA 陽性であった。高抗体価群の HOE901-U300 群では認められなかったが、ランタス群の 2 名で過敏反応が認められた。

EFC11629 試験で、主要投与期間に過敏反応が認められた HOE901-U300 群の 13 名中 4 名及びランタス群の 16 名中 6 名が AIA 陽性であった。高抗体価群では、HOE901-U300 群の 1 名及びランタス群の 1 名で過敏反応が認められた。

5.4.2.3 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）の抗インスリン抗体の結果について、HOE901-U300 群及びランタス群の間で差は認められなかった。

全投与期間（12 ヵ月）に抗インスリン抗体陽性率は HOE901-U300 群及びランタス群の両方においてほぼ同程度に上昇した。抗インスリン抗体陽性患者のうちヒトインスリンとの交差反応性を示す患者の割合及び抗体価は、時間の経過及び両投与群において同程度であった。

抗インスリン抗体産生の有無及び抗体価カテゴリーにより、比較的よく見られる TEAE の発現率及び事象について HOE901-U300 群及びランタス群との間に明らかな差は認められなかった。低血糖症のいずれの分類においても、両投与群で抗インスリン抗体に関して一貫した差は認められなかった。注射部位反応又は過敏症について抗インスリン抗体の影響は認められなかった。

EFC12512 試験の全投与期間（12 ヵ月）の抗インスリン抗体の結果について HOE901-U300 群及びランタス群の間で差は認められなかった。

全投与期間（12 ヵ月）に抗インスリン抗体陽性率は HOE901-U300 群及びランタス群の両方においてほぼ同程度に上昇した。抗インスリン抗体陽性患者のうちヒトインスリンとの交差反応性を示す患者の割合は、ランタス群と比べ、HOE901-U300 群で低かった。抗インスリン抗体価について時間の経過及び投与群間で大きな差は見られなかった。

抗インスリン抗体産生の有無及び抗体価カテゴリーにより、比較的よく見られる TEAE の発現率及び事象について HOE901-U300 群及びランタス群との間に明らかな差は認められなかった。低血糖症のいずれの分類おいても、両投与群間で抗インスリン抗体に関して一貫した差は認められなかった。注射部位反応が認められた患者はすべて抗インスリン抗体が陰性であった。過敏反応が認められた患者のうち、抗インスリン抗体が陽性であった患者の割合は、両投与群でほぼ同じ割合であった。

EFC12449 試験及び EFC12512 試験の全投与期間（12 ヵ月）の抗体に関する結果の詳細は、各総括報告書（[添付資料番号 5.3.5.1-2b 内 11.6.3 項]及び[添付資料番号 5.3.5.1- 4b 内 11.6.3 項]に示す。

6　特別な患者集団及び状況下における安全性

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）

第Ⅲ相試験 2 試験（EFC12456 試験及び EFC12347 試験）では日本人患者を含む国際共同治験を実施した。本項では、EFC12456 試験及び EFC12347 試験における日本人集団及び全集団の安全性の結果を示し、日本人集団と全集団の安全性プロファイルの一貫性を検討した。

これら 2 試験の日本人集団のすべての結果は[添付資料番号 5.3.5.4-1]及び[添付資料番号 5.3.5.4-2]に示す。

6.1.1　1 型糖尿病患者を対象とした EFC12456 試験

6.1.1.1　治験対象集団の人口統計学的特性、その他の特性及び曝露状況

ランダム化された全集団 549 名（HOE901-U300 群 274 名、ランタス群 275 名）のうち、日本人集団は 46 名（HOE901-U300 群 24 名、ランタス群 22 名）であった。

治験を完了した患者及び治験を中止した患者の傾向に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。ランダム化された患者のすべてが治験薬を投与された。主要投与期間（6 ヵ月）を完了した患者は、全集団では HOE901-U300 群で 84.3%（231/274 名）及びランタス群で 85.8%（236/275 名）、日本人集団では、HOE901-U300 群で 95.8%（23/24 名）及びランタス群で 90.9%（20/22 名）であった。

ランダム化された患者において人口統計学的特性及びベースライン特性に投与群間で不均衡は認められなかった。平均年齢は 47.3 歳で 10.0%（55/549 名）が 65 歳以上であり、わずかに男性が多かった（57.0%）。ベースライン時の平均体重は 81.8 kg で、平均 BMI は 27.6 kg/m^2 であった。ベースライン時の糖尿病罹病期間の平均値は 21.0 年であった。

ランダム化された日本人集団において人口統計学的特性及びベースライン特性に投与群間で不均衡は認められなかった。平均年齢は 48.5 歳で 8.7%（4/46 名）が 65 歳以上あり、わずかに男性が多かった（52.2%）。ベースライン時の平均体重は 62.5 kg で、平均 BMI は 23.4 kg/m^2 であった。ベースライン時の糖尿病罹病期間の平均値は 13.8 年であった。

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時の特性は日本人集団と全集団で大きな違いは見られなかった。

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（183.0 日）であった。

6.1.1.2　低血糖

安全性解析対象集団の全集団におけるすべてのカテゴリーの低血糖の結果は2項に示す。

低血糖、夜間低血糖及び重症低血糖について日本人集団及び全集団で一貫性を検討した。なお、低血糖、夜間低血糖については、「すべての低血糖」、及び「重症又は血糖値 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下」の低血糖の 2 つのカテゴリーで検討した。

安全性解析対象集団の全集団で、主要投与期間に発現時刻を問わない低血糖は両投与群で同じ発現率〔HOE901-U300 群 93.8%（257/274 名）及びランタス群 93.8%（258/275 名）〕であり、曝露人年当たりの発現件数も投与群間で同様であった（HOE901-U300 群 80.06 件、ランタス群 73.96 件）。「重症又は血糖値 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下」の低血糖の発現率及び曝露人年当たりの発現件数も同様の傾向であった〔HOE901-U300 群 93.1%（255/274 名）、78.42 件及びランタス群 93.5%（257/275 名）、72.53 件〕。重症低血糖は HOE901-U300 群 18 名（6.6%）及びランタス群 26 名（9.5%）に発現した。

安全性解析対象集団の全集団で、0 時 00 分から 5 時 59 分に発現した夜間低血糖の発現率は、HOE901-U300 群 69.7%（191/274 名）及びランタス群 71.3%（196/275 名）で差は認められず、曝露人年当たりの発現件数も同様の結果であった（HOE901-U300 群 8.27 件、ランタス群 9.26 件）。「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も同様の傾向であった〔HOE901-U300 群 68.6%（188/274 名）、8.00 件及びランタス群 70.2%（193/275 名）、8.95 件〕。

安全性解析対象集団の日本人集団で、主要投与期間に発現時刻を問わない低血糖の発現率は両投与群で同様であったが〔HOE901-U300 群 95.8%（23/24 名）、ランタス群 100%（22/22 名）〕、曝露人年当たりの発現件数は HOE901-U300 群（81.14 件）でランタス群（56.22 件）より多かった。「重症又は血糖値 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下」の低血糖の発現率及び曝露人年当たりの発現件数も同様の傾向であった〔HOE901-U300 群 95.8%（23/24 名）、74.24 件及びランタス群 95.5%（21/22 名）、50.40 件〕。重症低血糖は HOE901-U300 群 1 名（4.2%）及びランタス群 2 名（9.1%）に発現した。

安全性解析対象集団の日本人集団で、0 時 00 分から 5 時 59 分に発現した夜間低血糖の発現率は、HOE901-U300 群（75.0%、18/24 名）でランタス群（54.5%、12/22 名）に比べてやや高く、曝露人年当たりの発現件数も同様の傾向であった（HOE901-U300 群 7.58 件、ランタス群 6.12 件）。「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も同様の傾向であった（HOE901-U300 群 66.7%（16/24 名）、6.73 件及びランタス群 50.0%（11/22 名）、5.52 件）。

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、安全性解析対象集団の日本人集団と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。

6.1.1.3 有害事象

安全性解析対象集団の全集団で、主要投与期間に見られた安全性プロファイルに投与群間の違いは見られなかった。TEAE の発現率は HOE901-U300 群で 60.9%（167/274 名）、ランタス群で 58.2%（160/275 名）であり両投与群で同程度であった。TEAE の種類も両投与群で同様であり、最も多く認められた事象（PT）は鼻咽頭炎（HOE901-U300 群 10.9%、ランタス群 9.8%）であった。注射部位反応は HOE901-U300

群 6 名（2.2%）、ランタス群 4 名（1.5%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない TEAE は HOE901-U300 群 8.0%及びランタス群 6.2%に発現し、最も多く認められた事象（PT）は低血糖症（HOE901-U300 群 2.6%、ランタス群 2.9%）であった。

安全性解析対象集団の日本人集団で、主要投与期間（6 ヵ月）に見られた安全性プロファイルに投与群間の違いは見られなかった。TEAE の発現率は HOE901-U300 群で 41.7%（10/24 名）、ランタス群で 50.0%（11/22 名）であり両投与群で同程度であった。TEAE の種類も両投与群で同様であり、最も多く認められた事象（PT）は鼻咽頭炎（HOE901-U300 群 12.5%、ランタス群 18.2%）であった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE は HOE901-U300 群では認められず、ランタス群 1 名に過量投与（PT）が認められた。注射部位反応は両投与群で認められなかった。

重篤な TEAE の発現率は、安全性解析対象集団の全集団では HOE901-U300 群 6.2%及びランタス群 8.0%であったが、日本人集団では認められなかった。安全性解析対象集団の全集団で、主要投与期間に HOE901-U300 群の 1 名が死亡に至った TEAE（冠動脈疾患）を発現したが、治験責任医師によって治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率についても、安全性解析対象集団の全集団では HOE901-U300 群及びランタス群いずれも 1.1%であり、日本人集団では認められなかった。

主要投与期間に見られた TEAE の発現率及びその事象の結果から、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。

6.1.1.4　免疫原性

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、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。

6.1.2　2 型糖尿病患者を対象とした EFC12347 試験

6.1.2.1　治験対象集団の人口統計学的特性、その他の特性及び曝露状況

ランダム化された患者 878 名（HOE901-U300 群 439 名、ランタス群 439 名）のうち、日本人集団は 50 名（HOE901-U300 群及びランタス群いずれも 25 名）であった。

治験を完了した患者及び治験を中止した患者の傾向に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。ランダム化された患者のうち HOE901-U300 群 435 名及びランタス群 438 名が治験薬を投与され、日本人集団ではランダム化された患者のすべてが治験薬を投与された。6 ヵ月間の主要投与期間を完了した患者は、全集団では HOE901-U300 群で 83.4%（366/439 名）及びランタス群で 79.7%（350/439 名）、日本人集団では、HOE901-U300 群で 100%（25/25 名）及びランタス群で 96.0%（24/25 名）であった。

ランダム化された患者において人口統計学的特性及びベースライン特性に投与群間で不均衡は認められなかった。平均年齢は 57.7 歳で 25.7%（226/878 名）が 65 歳以上であり、わずかに男性が多かった（57.7%）。ベースライン時の平均体重は 95.3 kg で、平均 BMI は 33.0 kg/m^2 であった。ベースライン時の糖尿病罹病期間の平均値は 9.84 年であった。

ランダム化された日本人集団において人口統計学的特性及びベースライン特性に投与群間で不均衡は認められなかった。平均年齢は 60.9 歳で 32.0%（16/50 名）が 65 歳以上であり、わずかに男性が多かった（62.0%）。ベースライン時の平均体重は 67.8 kg で、平均 BMI は 25.8 kg/m^2 であった。ベースライン時の糖尿病罹病期間の平均値は 10.73 年であった。

日本人集団及び全集団で体重及び BMI に違いが認められたものの、その他のベースライン時の特性は日本人集団と全集団で大きな違いは見られなかった。

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（183.0 日）であった。

6.1.2.2　低血糖

安全性解析対象集団の全集団におけるすべてのカテゴリーの低血糖の結果は2項に示す。

低血糖、夜間低血糖及び重症低血糖について日本人集団及び全集団で一貫性を検討した。なお、低血糖、夜間低血糖については、「すべての低血糖」、及び「重症又は血糖値 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の低血糖」の 2 つのカテゴリーで検討した。

安全性解析対象集団の全集団で、主要投与期間に発現時刻を問わない低血糖の発現率は HOE901-U300 群（49.9%、217/435 名）でランタス群（55.3%、242/438 名）に比べてやや低く、曝露人年当たりの発現件数も同様の傾向であった（HOE901-U300 群 7.12 件、ランタス群 9.04 件）。「重症又は血糖値 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下」の低血糖の発現率及び曝露人年当たりの発現件数も同様の傾向であった〔HOE901-U300 群 46.2%（201/435 名）、6.41 件及びランタス群 52.5%（230/438 名）、8.50 件〕。

安全性解析対象集団の全集団で、0 時 00 分から 5 時 59 分に発現した夜間低血糖の発現率には、HOE901-U300 群（20.2%、88/435 名）でランタス群（24.0%、105/438 名）に比べてやや低かったが、曝露人年当たりの発現件数は両投与群で同様であった（HOE901-U300 群 1.47 件、ランタス群 1.42 件）。「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も同様の傾向であった〔HOE901-U300 群 17.9%（78/435 名）、1.31 件及びランタス群 23.5%（103/438 名）、1.34 件〕。重症低血糖は HOE901-U300 群及びランタス群でそれぞれ 4 名（0.9%）に発現した。

安全性解析対象集団の日本人集団で、主要投与期間に発現時刻を問わない低血糖の発現率は、HOE901-U300 群（56.0%、14/25 名）でランタス群（72.0%、18/25 名）に比べて低かったが、曝露人年当たりの発現件数は両投与群で同様（HOE901-U300 群 10.95 件、ランタス群 11.24 件）であった。「重症又は血糖値 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下」の低血糖の発現率及び曝露人年当たりの発現件数は HOE901-U300 群でわずかに低かった〔HOE901-U300 群 52.0%（13/25 名）、9.04 件及びランタス群 72.0%（18/25 名）、10.35 件〕。

安全性解析対象集団の日本人集団で、0 時 00 分から 5 時 59 分に発現した夜間低血糖の発現率は、HOE901-U300 群（24.0%、6/25 名）でランタス群（36.0%、9/25 名）に比べて低かったが、曝露人年当たりの発現件数は HOE901-U300 群（4.32 件）でランタス群（1.52 件）より多かった。「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も同様の傾向であった〔HOE901-U300 群 20.0%（5/25 名）、3.92 件及びランタス群 36.0%（9/25 名）、1.52 件〕。

これは HOE901-U300 群の一部の症例で複数回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。重症低血糖は HOE901-U300 群 1 名（4.0%）に発現した。

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、概ね同様の傾向が認められた。

6.1.2.3 有害事象

安全性解析対象集団の全集団で、主要投与期間（6 ヵ月）に見られた安全性プロファイルに投与群間の違いは見られなかった。TEAE の発現率は HOE901-U300 群で 56.8%（247/435 名）、ランタス群で 55.9%（245/438 名）であり両投与群で同程度であった。TEAE の種類も両投与群で同様であり、最も多く認められた事象（PT）は鼻咽頭炎（HOE901-U300 群 6.9%、ランタス群 6.4%）であった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE は HOE901-U300 群 7.6%及びランタス群 7.8%に発現し、最も多く認められた事象（PT）は注射部位疼痛（HOE901-U300 群 0.9%、ランタス群 1.1%）であった。注射部位反応は HOE901-U300 群 17 名（3.9%）、ランタス群 21 名（4.8%）に認められた。

安全性解析対象集団の日本人集団で、主要投与期間に見られた安全性プロファイルに投与群間の違いは見られなかった。TEAE の発現率は HOE901-U300 群で 64.0%（16/25 名）、ランタス群で 80.0%（20/25 名）であり HOE901-U300 群で低かった。TEAE の種類は両投与群で同様であり、最も多く認められた事象（PT）は鼻咽頭炎（HOE901-U300 群及びランタス群いずれも 12.0%）であった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE は HOE901-U300 群 1 名に注射部位反応（PT）が認められた。注射部位反応は両投与群で 1 名ずつ認められた。

重篤な TEAE の発現率は、安全性解析対象集団の全集団では HOE901-U300 群 5.5%（24/435 名）及びランタス群 5.9%（26/438 名）であり、そのうち日本人集団では HOE901-U300 群 1 名（4.0%）及びランタス群 3 名（12.0%）に認められた。安全性解析対象集団の全集団で、主要投与期間に HOE901-U300 群の 1 名が死亡に至った TEAE（冠動脈硬化症）を発現したが、治験責任医師によって治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は、安全性解析対象集団の全集団では HOE901-U300 群及びランタス群いずれも 1.1%であり、日本人集団では認められなかった。

主要投与期間に見られた TEAE の発現率及びその事象の結果から、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。

6.1.2.4 免疫原性

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、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。

6.2 内因性要因

サブグループ解析を実施し、比較的よく見られた TEAE（いずれかの群で HLT が 2%以上）について、サブグループと全集団の差及びサブグループ間の差について検討した。

6.2.1　1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ及び第Ⅲ相試験

6.2.1.1　年齢

年齢別（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）の比較的よく見られた TEAE を付録2.7.4.8.4.43 及び付録2.7.4.8.4.44 に示す。

全体として、年齢別の比較で、又は全集団との比較で、有害事象のプロファイルに臨床的に重要な差はなかった。

6.2.1.2　性別

性別の比較的よく見られた TEAE を付録2.7.4.8.4.47 及び付録2.7.4.8.4.48 に示す。

日本人 1 型併合及び 1 型試験併合において、男性と女性の比較で、又は全集団との比較で、有害事象のプロファイルに臨床的に重要な差は認められなかった。両投与群共に男性よりも女性の方で TEAE がわずかに多く認められたが、SOC/HLT/PT の内訳では、性別間で全集団と異なる傾向は認められない。

6.2.1.3　人種

人種別の比較的よく見られた TEAE を付録2.7.4.8.4.51 及び付録2.7.4.8.4.52 に示す。

いずれの投与群でも、患者の大部分が白人（約 62%）及びアジア人（約 34%）であった（表 12）。白人集団の結果及びアジア人集団の結果は、概ね全集団の結果と同様であった。

6.2.1.4　ベースラインの BMI

BMI 分類別（25 kg/m^2 未満、25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上）の比較的よく見られた TEAE を付録2.7.4.8.4.55 及び付録2.7.4.8.4.56 に示す。

日本人 1 型併合及び 1 型試験併合において、各 BMI 分類のサブグループの結果は、概ね全集団の結果と同様であった。

日本人 1 型の併合において、各投与群の患者の約 74%はベースラインの BMI が 25 kg/m^2 未満であった（表 12）。

6.2.1.5　ベースラインの eGFR 及び肝疾患

ベースラインでの eGFR 別（60 mL/min/1.73m^2 未満、60 mL/min/1.73m^2 以上）及びベースラインでの肝疾患（進行中）の有無別の比較的よく見られた TEAE を付録2.7.4.8.4.59、付録2.7.4.8.4.60、付録2.7.4.8.4.63 及び付録2.7.4.8.4.64 に示す。

いずれの投与群でも、ほとんどの患者はベースラインの eGFR が 60 mL/min/1.73m^2 以上（約 90%、日本人 1 型糖尿病患者の併合では約 95%、表 12）であり、ベースラインで肝疾患を有していない患者（約 94%、日本人 1 型糖尿病患者の併合では 87%以上）であったが、eGFR で層別したサブグループの結果及び肝疾患の既往歴で層別したサブグループの結果は、サブグループ間の比較又は全集団との比較で概ね同様であった。

6.2.1.6　サブグループ解析の要約

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の有無）で比較的よく見られた TEAE の結果は、日本人 1 型併合及び 1 型試験併合における全集団の結果と同様であった。HLT では上気道感染が全集団及び各サブグループで最も多く、HOE901-U300 群及びランタス群で発現率は同程度であった。PT では鼻咽頭炎が全集団及び各サブグループで最も多く、次いで上気道感染が多かった。両投与群での発現率は同程度であった。一部のサブグループ（年齢、ベースライン eGFR、肝疾患の既往歴）は患者数が少ないため、集団間の比較は慎重に解釈しなければならない。比較可能なサブグループでは、集団間の差が認められなかった。

主な TEAE の発現率及び種類について、抗インスリン抗体の有無別及び抗インスリン抗体価分類別の解析において、HOE901-U300 群及びランタス群で顕著な差は見られなかった（5.4項）。

6.2.2　2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験

6.2.2.1　年齢

年齢別の比較的よく見られた TEAE を付録2.7.4.8.4.45及び付録2.7.4.8.4.46に示す。

全体として、年齢別の比較で、又は全集団との比較で、有害事象のプロファイルに臨床的に重要な差はなかった。

6.2.2.2　性別

性別の比較的よく見られた TEAE を付録2.7.4.8.4.49及び付録2.7.4.8.4.50に示す。

日本人2型併合において、ランタス群では男性よりも女性の方でTEAEがわずかに多く認められた。この差は主に、感染症および寄生虫症（HLT では特に下気道および肺感染、上気道感染）及び胃腸障害の SOC 分類で見られた。

2 型試験併合では、両投与群共に男性よりも女性の方で TEAE がわずかに多く認められた。この差は主に感染症および寄生虫症（HLT では特に尿路感染、下気道および肺感染、ウイルス感染 NEC）及び胃腸障害の SOC 分類で見られた。

日本人 2 型併合及び 2 型試験併合において、男性と女性の比較で、又は全集団との比較で、有害事象のプロファイルに臨床的に重要な差は認められなかった。男性よりも女性の方で TEAE がわずかに多く認められたが、SOC/HLT/PT の内訳では、性別間で全集団と異なる傾向は認められない。

6.2.2.3　人種

人種別の比較的よく見られた TEAE を付録2.7.4.8.4.53及び付録2.7.4.8.4.54比較的よく見られた TEAE に示す。

いずれの投与群でも、患者の大部分が白人（約 80%）及びアジア人（約 12%）であった（表 13）。白人集団の結果及びアジア人集団の結果は、概ね全集団の結果と同様であった。

6.2.2.4　ベースラインの BMI

BMI 別（25 kg/m^2 未満、25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上）の比較的よく見られた TEAE を付録2.7.4.8.4.57 及び付録2.7.4.8.4.58 に示す。

日本人 2 型併合において、各 BMI 分類のサブグループの結果は、概ね全集団の結果と同様であった。

2 型試験併合では、各投与群の 68%以上でベースラインでの BMI が 30 kg/m^2 以上であった（表 13）。この BMI 分類のサブグループの結果は、概ね全集団の結果と同様であった。ベースラインでの BMI が 30 kg/m^2 未満の患者の結果も、概ね全集団の結果と同様であった。

6.2.2.5　ベースラインの eGFR 及び肝疾患

ベースラインでの eGFR 分類（60 mL/min/1.73m^2 未満、60 mL/min/1.73m^2 以上。MDRD 式による）別及びベースラインでの肝疾患（進行中）の有無別の比較的よく見られる TEAE を付録2.7.4.8.4.61、付録2.7.4.8.4.62、付録2.7.4.8.4.65 及び付録2.7.4.8.4.66 に示す。

いずれの投与群でも、患者の大半はベースラインの eGFR が 60 mL/min/1.73m^2 以上（83%以上。日本人 2 型併合では 87%以上、表 13）、ベースラインで肝疾患を有していない患者（約 90%。日本人 2 型併合では 95%以上）であった。

eGFR で層別したサブグループの結果及び肝疾患の既往歴で層別したサブグループの結果は、サブグループ間の比較又は全集団との比較で概ね同様であった。

6.2.2.6　サブグループ解析の要約

サブグループ（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、ベースラインでの肝疾患有無）別の主な TEAE の結果は、概ね全集団の結果と同様であった。一部のサブグループ（ベースライン eGFR、肝疾患の既往歴）は患者数が少ないため、集団間の比較は慎重に解釈しなければならない。性別のサブグループでは、男性よりも女性の方で TEAE がわずかに多く認められ、主な SOC は感染症および寄生虫症、及び胃腸障害であった。その他の比較可能なサブグループでは、集団間の顕著な差が認められなかった。

6.3　外的要因

低血糖症の発現率について、BOT 試験における併用治療（ビグアナイド系薬剤、スルホニルウレア剤、α‐GI 薬、チアゾリジン系薬剤、及び DPP-4 阻害薬）の使用有無別に解析を行った。詳細を2.5.7 項に示す。

6.4　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 は標準的なたん白質分解作用を受けて小さなペプチドやアミノ酸に分解されやすいペプチドであるため、他の薬剤によって直接的に影響されるとは予想されない。しかし、血糖値に影響を及ぼす薬剤は HOE901-U300 の作用に間接的な影響を及ぼす可能性がある。低血糖や高血糖を引き起こす作用がある薬剤、又は低血糖に対する生理学的反応を変化させる薬剤はこれまで安定であっ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。

6.5　妊娠及び授乳時の使用

6.5.1　妊婦

HOE901-U300 の薬物動態及び薬力学に対する妊娠の影響について試験は行われていない。非臨床データでは、インスリン グラルギンによる生殖毒性は認められていない。

妊娠中は、胎児への潜在的リスクに見合うベネフィットがある場合に限って HOE901-U300 を使用すべきである。

第Ⅰ相 PKD13560 試験で 1 名（患者番号 013560276001029）、第Ⅱ相 PDY12777 試験の 1 名（患者番号 012777840003017）で妊娠が確認された（詳細3.6.6項参照）。

ランタスでは 1000 件を超える妊娠結果が記録されているが、妊娠に対する特異的な有害作用は示されておらず、特異的な先天異常又は胎児／新生児毒性も認められていない。

6.5.2　授乳婦

インスリン グラルギンがヒト母乳中に移行するかどうかは不明である。インスリン グラルギンはペプチドとしてヒト消化管で消化されてアミノ酸になるため、インスリン グラルギンを摂取しても、母乳栄養の新生児／乳児に対して代謝作用を及ぼさないと予測される。

ヒトインスリンを含め多くの薬物はヒト母乳中に移行するため、HOE901-U300 を授乳婦に投与する場合は注意が必要である。糖尿病を有する授乳婦には、HOE901-U300 投与中の授乳は可能であるが、インスリン投与量の調節が必要となる場合がある。

6.6　過量投与

インスリンの過量投与は重症低血糖を引き起こす可能性があり、場合によっては長期にわたる低血糖及び生命を脅かす低血糖症が起きることがある。軽度の低血糖症は通常、糖の経口摂取で治療できる。薬剤の投与量、食事のパターン又は身体活動を調節しなければならないこともある。昏睡、痙攣発作又は神経障害を伴う重度の低血糖症は、グルカゴンの筋肉内／皮下投与又は高濃度ブドウ糖の静脈内投与によって治療する場合がある。

6.6.1　治験薬又は治験薬以外の治療薬の偶発的過量投与

第Ⅰ相試験で治験薬の偶発的過量投与（症候性又は無症候性）は報告されていない。HOE901-U300 を投与された 1 型糖尿病の女性患者（PDY12335 試験の患者番号 012335392001008）で、治験薬以外の治療薬（アピドラ）の偶発的な無症候性過量投与が 1 件報告された。この事象に関連した低血糖は認められなかった。対症療法の必要はなかった。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（1 型及び 2 型）で、主要投与期間中に、偶発的過量投与の TEAE が 1 型で HOE901-U300 群 3 名（0.7%）及びランタス群 1 名（0.2%）、2 型で HOE901-U300 群 2 名（0.1%）、ランタス群 5 名（0.4%）に報告された。うち日本人は、1 型の HOE901-U300 群 2 名（1.4%）及びランタス群 1 名（0.7%）、2 型の HOE901-U300 群 1 名（0.7%）に報告された。過量投与の TEAE が 1 型で HOE901-U300 群 3 名（0.7%）及びランタス群 1 名（0.2%、うち日本人 1 名）、2 型で HOE901-U300 群 1 名（<0.1%）に報告された。

治験薬過量投与のいずれの症例でも、ペンの不具合との関連は認められていない。

6.6.2 治験薬又は治験薬以外の治療薬の企図的過量投与

第Ⅰ相試験全体を通じて、治験薬以外の治療薬（ヒューマログ）の企図的な症候性過量投与の報告が 1 件認められた。

- 患者番号 012335392001015 : 46 歳の日本人女性が、夕食の前に追加インスリンの投与を忘れて食後に 12 単位のインスリン リスプロを投与し（意図された用量は 4～6 単位であった）、その後、低血糖症を発症した。患者は炭水化物を摂り、同日中に回復した。治療に炭水化物摂取以外の対症療法は行われず、この過量投与は治験薬投与中止に至らなかった。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（1 型及び 2 型）全体を通じて、治験薬の企図的な過量投与が HOE901-U300 群 2 名及びランタス群 1 名により報告された。

HOE901-U300 群

- 患者番号 011628840036010：2005 年より 2 型糖尿病で BMI が 33.9 kg/m^2 の 50 歳の男性患者であった。投与後 154 日目に患者は軽度の TEAE を発現し、企図的な無症候性過量投与（企図的な過量投与）と報告された。患者は投与後 154 日目に追加インスリンの投与を忘れたため血糖値が高くなりすぎないように、処方量の 81 単位ではなく 120 単位を投与した。対症療法は実施しなかった。治験薬に対する処置は行われなかった。患者は投与後 156 日目にその事象から回復し、後遺症は認められなかった。投与後 170 日目に患者は軽度の新たな TEAE を発現し、企図的な無症候性過量投与（企図的な過量投与）と報告された。対症療法は実施しなかった。治験薬に対する処置は行われなかった。患者は投与後 171 日目にその事象が回復し、後遺症は認められなかった。治験責任医師はこの事象が治験薬と関連があるが、治験薬以外の治療薬とは関連がないと判断した。

- 患者番号 012347124201011：2005 年より 2 型糖尿病であり BMI が 28.1 kg/m^2 の 62 歳の女性患者であった。HOE901-U300 の投与後 27 日目に、患者は治験薬の企図的な症候性過量投与（過量投与）を発現した。治験責任医師は、患者が「低血糖症とはどのような感じがするものかを知りたいと思った」と報告した。27 日目に患者は追加インスリンの投与を忘れたため血糖値が高くなりすぎないように、102 単位及び 100 単位の HOE901-U300 を投与した。患者は 10 時 46 分に（26 日目の 23 時 00 分に投与した 30 単位の治験薬のほかに）更に 30 単位のインスリンを投与したと報告した。患者は低血糖症を発症しなかった（数回の SMPG の測定値から裏付けが得られた）が、患者日誌に発汗、頭痛及び「脚の骨の異常な感覚」の症状が記入された。報告された治験薬 2 倍量の自己投与の約 2 時間後の SMPG 測定値は 11 mmol/L であり、約 4 時間後には 8 mmol/L であった。対症療法として、患者は処方された投与を守る（毎晩治験薬を 1 回注射する）ことの重要性を再教育された。患者は 28 日目にこの事象が回復した。治験責任医師はこの事象が治験薬と関連があるが、治験薬以外の治療薬とは関連がないと判断した。

ランタス群

- 患者番号 012449392105022：48 歳、日本人男性患者は、ランタスの投与後 41 日目に治験薬の無症候性過量投与（企図的）を発現した。本患者は、投与後 41 日目の 21 時 30 分に基礎イン

スリン 36 単位及び投与後 42 日目の 21 時 30 分に基礎インスリン 46 単位を投与した。対症療法は実施されなかった。本患者は投与後 42 日目に回復したと判断された。治験責任医師は、本事象を治験薬と関連ありと判断した。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（1 型及び 2 型）全体を通じて、治験薬以外の治療薬の企図的な過量投与は報告されなかった。

6.7 薬物乱用

他のインスリンと同様、HOE901-U300 は乱用が懸念される薬理学的性状は知られておらず、またそのような生理学的機序との関連はない。

ほとんどが精神病又は行動異常を有する患者で発生する、インスリンの乱用又は依存症に関する症例報告が論文で報告されている。しかし、臨床試験において、HOE901-U300 の乱用の報告はない。

6.8 離脱症状及び反跳現象

第Ⅲ相試験の主要投与期間（6 ヵ月）を完了した患者の多くが、安全性調査のための継続投与期間（6 ヵ月）へ移行したため、提出のカットオフ日の時点で投与後のデータは得られていない。

6.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

低血糖症をよく発現する患者、低血糖症の徴候が少ない又は全くない患者にも、自動車の運転又は機械の操作を行うときには注意するよう指示すべきである。低血糖が原因で患者の反応及び集中力に支障をきたす可能性がある。こうした事態は、自動車の運転又は機械の操作のように、反応力及び集中力が特に重要となる状況では危険が生じることがある。

HOE901-U300 の臨床試験で認められた低血糖（重症低血糖を含む）については2項に詳述した。全体的に、糖尿病のインスリン療法を受けている患者で予想されるリスク以外には、試験対象患者に特にリスクは確認されなかった。

ランタスと比較して HOE901-U300 によって自動車の運転又は機械の操作に関するリスクが増加したとの報告はない。

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）の安全性は、臨床試験及び臨床研究において 1 型と 2 型の糖尿病患者で確認されている。ランタスの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、再審査期間中（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を SOC 及び PT 別に発現件数を表 47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を SOC 及び PT 別に発現件数を表 48に示す。

表 47 - 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	報告件数
感染症および寄生虫症	**2**
蜂巣炎	1
子宮内感染	1
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**
乳癌	5
グルカゴン産生腫瘍	1
肝転移	1
悪性新生物	1
卵巣癌	1
分泌型下垂体腺腫	1
肺の悪性新生物	1
乳腺腺腫	1
甲状腺癌	2
血液およびリンパ系障害	**1**
溶血性貧血	1
免疫系障害	**7**
アミロイドーシス	1
アナフィラキシー反応	1
薬物過敏症	5
内分泌障害	**2**
尿崩症	1
甲状腺機能低下症	1
代謝および栄養障害	**376**
コントロール不良の糖尿病	7

副作用の種類	報告件数
糖尿病性ケトアシドーシス	5
高血糖	46
低血糖症	272
新生児低血糖症	5
無自覚性低血糖	6
インスリン抵抗性	1
ケトアシドーシス	6
ケトーシス	1
低血糖性痙攣	11
低血糖性意識消失	16
精神障害	**2**
幻覚	2
神経系障害	**59**
脳出血	1
昏睡	1
痙攣	1
意識レベルの低下	3
片麻痺	1
低血糖昏睡	44
低血糖性脳症	5
意識消失	1
神経痛	1
失神	1
眼障害	**10**
失明	1
白内障	1
糖尿病網膜症	6
網膜出血	2
耳および迷路障害	**1**
突発難聴	1
心臓障害	**2**
狭心症	1
うっ血性心不全	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**4**
誤嚥	1
間質性肺疾患	1
誤嚥性肺炎	1
乳児無呼吸発作	1

副作用の種類	報告件数
胃腸障害	**2**
十二指腸潰瘍	1
膵炎	1
肝胆道系障害	**36**
肝機能異常	28
急性肝炎	1
黄疸	1
肝障害	6
皮膚および皮下組織障害	**7**
水疱	1
薬疹	1
湿疹	1
紅斑	1
多形紅斑	1
発疹	1
小水疱性皮疹	1
腎および尿路障害	**2**
急性腎不全	1
腎機能障害	1
妊娠、産褥および周産期の状態	**6**
自然流産	1
新生児黄疸	1
分娩停止	1
起始流産	1
胎盤梗塞	1
胎児発育遅延	1
先天性、家族性および遺伝性障害	**1**
肺分画症	1
一般・全身障害および投与部位の状態	**14**
死亡	3
全身性浮腫	1
低体温	1
注射部位紅斑	2
注射部位硬結	1
注射部位疼痛	2
注射部位そう痒感	1
突然死	2
注射部位腫脹	1

副作用の種類	報告件数
臨床検査	**60**
血中クレアチニン増加	1
血中ブドウ糖減少	1
血中ブドウ糖増加	37
グリコヘモグロビン増加	3
好中球数減少	1
体重減少	1
体重増加	1
血中ブドウ糖変動	3
抗インスリン抗体陽性	8
抗インスリン抗体増加	1
肝酵素上昇	1
抗体検査陽性	2

MedDRA/J: Ver.14.0

表 48 - 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	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**
リンパ腫	1
結腸癌	1
再発直腸癌	1
浸潤性乳管癌	1
乳癌	1
乳房の良性新生物	1
肺の悪性新生物	2
卵巣癌	1
免疫系障害	**2**
１型過敏症	1
アナフィラキシーショック	1
代謝および栄養障害	**132**
１型糖尿病	1
インスリン抵抗性	2
コントロール不良の糖尿病	7
ビタミンＢ１欠乏	1
高血糖	9
新生児低血糖症	1
低ナトリウム血症	1
低血糖症	109
糖尿病性ケトアシドーシス	1
神経系障害	**44**
てんかん重積状態	1
意識レベルの低下	2
意識消失	1
浸透圧性脱髄症候群	1
精神的機能障害	1
低血糖昏睡	13
低血糖性意識消失	19
低血糖性脳症	3
低血糖性痙攣	3
眼障害	**2**
糖尿病網膜症	1

副作用の種類	報告件数
白内障	1
心臓障害	**4**
冠動脈狭窄	1
徐脈	2
心停止	1
血管障害	**1**
蒼白	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1**
呼吸停止	1
肝胆道系障害	**6**
肝機能異常	4
肝障害	2
皮膚および皮下組織障害	**4**
黒色表皮腫	1
全身性皮疹	1
中毒性皮疹	1
薬疹	1
腎および尿路障害	**2**
腎機能障害	1
糖尿病性腎症	1
妊娠、産褥および周産期の状態	**2**
切迫流産	1
妊娠週に比して小さい児	1
一般・全身障害および投与部位の状態	**8**
悪寒	1
死亡	1
全身性浮腫	1
注射部位肥厚	2
低体温	2
発熱	1
臨床検査	**37**
グリコヘモグロビン増加	3
血中ブドウ糖減少	1
血中ブドウ糖増加	10
血中ブドウ糖変動	2
抗インスリン抗体増加	2
抗インスリン抗体陽性	19
傷害、中毒および処置合併症	**2**

副作用の種類	報告件数
交通事故	2

MedDRA/J: Ver.16.1

参考文献

1. ORIGIN Trial Investigators. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med. 2012 Jul 26;367(4):319-28.
2. Currie CJ, Poole CD, Gale EAM. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. Diabetologia. 2009; 52(9):1766-77.
3. Colhoun HM. Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. Diabetologia. 2009; 52(9):1755-65.
4. Jonasson JM, Ljung R, Talback M, Haglund B, Gudbjornsdottir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies - a population-based follow-up study in Sweden. Diabetologia. 2009; 52(9): 1745-54.
5. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Gunster C, Gutsc h midt S, Selke GW, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. Diabetologia. 2009; 52(9):1732-44.
6. Home PD, Lagarenne P. Combined randomised controlled trial experience of malignancies in studies using insulin glargine. Diabetologia. 2009;52(12):2499-506.
7. Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, McWilliams RR, Chari ST. Anti-diabetic medications and risk of pancreatic cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2013 Apr, 108(4): 510-9.
8. Boyle P, Koechlin A, Robertson C, Bota M, Boniol M, Leroith D, et al. Diabetes, diabetes risk factors and treatments, and breast cancer [Abstract 1574-P]. American Diabetes Association 73rd Scientific Session, 2013.
9. Singh S, Singh H, Singh PP, Murad MH, Limburg PJ. Anti-diabetic medications and the risk of colorectal cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013 Dec;22(12):2258-68.
10. Boyle P, Boniol M, Koechlin A, Bota M, Robertson C, Pizot C, et al. Safety of glucose-lowering medications: the Diabetes Adverse Event Monitor (DIABAMON) Project: II Cardiovascular Disease [Abstract 1405-P]. American Diabetes Association 73rd Scientific Session, 2013.
11. Bolli GB, Hahn AD, Schmidt R, Eisenblaetter T, Dahmen R, Heise T, et al. Plasma exposure to insulin glargine and its metabolites M1 and M2 after subcutaneous injection of therapeutic and supratherapeutic doses of glargine in subjects with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2012; 35:2626-30.
12. Lucidi P, Porcellati F, Rossetti P, Candeloro P, Andreolli AM, Cioli P, et al. Metabolism of insulin glargine after repeated daily subcutaneous injections in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2012; 35:2647-9.
13. American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes. Diabetes Care 2005;28:1245-9.
14. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fisch 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.

15. 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.

サノフィ株式会社

ランタス XR 注ソロスター

CTD 第二部－臨床概要

2.7.5 参考文献

Total number of pages: 2

(electronic 2.0)

参考文献は、Module 2.7.1、Module 2.7.2、Module 2.7.3、及び Module 2.7.4 の参考文献の項にそれぞれ示した。