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

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

Total number of pages: 332



(electronic 2.0)

# 目　　次

**2.7.6 個々の試験のまとめ ..... 1**

**目　　次 ..... 2**

**表　目　次 ..... 5**

**図　目　次 ..... 9**

**略号と用語の定義 ..... 10**

**1　　臨床試験一覧表 ..... 12**

**2　　個々の試験の概要 ..... 19**

2.1　〔PKD10086〕健康被験者対象単回投与正常血糖クランプ試験（海外／参考資料） ..... 19
2.1.1　概要 ..... 19
2.1.2　被験者背景 ..... 23
2.1.3　安全性 ..... 24
2.1.4　薬物動態 ..... 26

2.2　〔PKD13560〕1 型糖尿病患者対象生物学的同等性試験（海外／参考資料） ..... 27
2.2.1　概要 ..... 27
2.2.2　被験者背景 ..... 32
2.2.3　薬力学 ..... 33
2.2.4　安全性 ..... 35
2.2.5　薬物動態 ..... 42

2.3　〔PKD12270〕日本人 1 型糖尿病患者対象単回投与正常血糖クランプ試験（国内／評価資料） ..... 45
2.3.1　概要 ..... 45
2.3.2　治験デザイン ..... 51
2.3.3　被験者背景 ..... 52
2.3.4　薬力学 ..... 52
2.3.5　安全性 ..... 58
2.3.6　薬物動態 ..... 64

2.4 〔PDY12335〕1 型糖尿病患者対象持続血糖モニタリング試験（国内／評価資料） ..... 66
2.4.1 概要 ..... 66
2.4.2 治験デザイン ..... 75
2.4.3 被験者背景 ..... 76
2.4.4 薬力学 ..... 77
2.4.5 安全性 ..... 78
2.4.6 低血糖 ..... 80
2.5 〔PKD11627〕1 型糖尿病患者対象単回投与正常血糖クランプ試験（海外／評価資料） ..... 89
2.5.1 概要 ..... 89
2.5.1 治験デザイン ..... 95
2.5.2 被験者背景 ..... 96
2.5.3 薬力学 ..... 97
2.5.4 安全性 ..... 100
2.5.5 薬物動態 ..... 104
2.6 〔TDR11626〕1 型糖尿病患者対象反復投与正常血糖クランプ試験（海外／評価資料） ..... 106
2.6.1 概要 ..... 106
2.6.2 治験デザイン ..... 113
2.6.3 被験者背景 ..... 114
2.6.4 薬力学 ..... 115
2.6.5 安全性 ..... 116
2.6.6 薬物動態 ..... 123
2.7 〔PDY12777〕1 型糖尿病患者対象第Ⅱ相持続血糖モニタリング試験（海外／参考資料） ..... 124
2.7.1 概要 ..... 124
2.8 〔EFC12449〕1 型糖尿病患者対象第Ⅲ相試験（国内／評価資料） ..... 134
2.8.1 概要 ..... 134
2.8.2 治験デザイン ..... 150
2.8.3 症例数の設定根拠 ..... 152
2.8.4 患者背景 ..... 152
2.8.5 HbA1c の変化量 ..... 154
2.8.6 安全性 ..... 155
2.9 〔EFC12456〕1 型糖尿病患者対象第Ⅲ相試験〔主要投与期間（6 ヵ月）〕（日本・海外／評価資料） ..... 181

2.9.1 概要 ..... 181
2.9.2 治験デザイン ..... 188
2.9.3 症例数の設定根拠 ..... 190
2.9.4 患者背景 ..... 190
2.9.5 HbA1c の変化量 ..... 193
2.9.6 安全性 ..... 195
2.10 〔EFC12512〕2 型糖尿病患者対象第Ⅲ相試験（国内／評価資料） ..... 216
2.10.1 概要 ..... 216
2.10.2 治験デザイン ..... 233
2.10.3 症例数の設定根拠 ..... 235
2.10.4 患者背景 ..... 235
2.10.5 HbA1c の変化量 ..... 237
2.10.6 安全性 ..... 238
2.11 〔EFC12347〕2 型糖尿病患者対象第Ⅲ相試験〔主要投与期間（6 ヵ月）〕（日本・海外／評価資料） ..... 264
2.11.1 概要 ..... 264
2.11.2 治験デザイン ..... 271
2.11.3 症例数の設定根拠 ..... 273
2.11.4 患者背景 ..... 273
2.11.5 HbA1c の変化量 ..... 276
2.11.6 安全性 ..... 278
2.12 〔EFC11628〕2 型糖尿病患者対象第Ⅲ相試験〔主要投与期間（6 ヵ月）〕（海外／参考資料） ..... 305
2.12.1 概要 ..... 305
2.13 〔EFC11628〕2 型糖尿病患者対象第Ⅲ相試験〔投与時間サブスタディ〕（海外／参考資料） ..... 313
2.13.1 概要 ..... 313
2.14 〔EFC11629〕2 型糖尿病患者対象第Ⅲ相試験〔主要投与期間（6 ヵ月）〕（海外／参考資料） ..... 319
2.14.1 概要 ..... 319
2.15 〔EFC11629〕2 型糖尿病患者対象第Ⅲ相試験〔投与時間サブスタディ〕（海外／参考資料） ..... 327
2.15.1 概要 ..... 327

# 表　目　次

表 1 - 第Ⅰ相試験 ..... 12
表 2 - 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 ..... 15
表 3 - 概要（PKD10086 試験） ..... 19
表 4 - 被験者背景（PKD10086 試験） ..... 23
表 5 -TEAE の要約–安全性解析対象集団（PKD10086 試験） ..... 24
表 6 -すべての TEAE－安全性解析対象集団（PKD10086 試験） ..... 24
表 7 - バイタルサインの PCSA（PKD10086 試験） ..... 25
表 8 - 心電図の PCSA（PKD10086 試験） ..... 25
表 9 - 製剤間における薬物動態パラメータの比と 90%信頼区間（PKD10086 試験） ..... 26
表 10 - 概要（PKD13560 試験） ..... 27
表 11 - 被験者背景（PKD13560 試験） ..... 32
表 12 -薬力学パラメータ（GIR-$AUC_{0-24}$、$GIR_{max}$、GIR-$T_{max}$）の要約（PKD13560 試験） ..... 33
表 13 -製剤間における薬力学パラメータの比と 90%信頼区間（GIR-$AUC_{0-24}$ 及び $GIR_{max}$）（PKD13560 試験） ..... 34
表 14 -薬力学パラメータ（$T_{50\%}$-GIR-$AUC_{0-24}$）の要約（PKD13560 試験） ..... 35
表 15 -TEAE の要約-安全性解析対象集団（PKD13560 試験） ..... 36
表 16 -すべての TEAE-安全性解析対象集団（PKD13560 試験） ..... 36
表 17 - 臨床検査値（血液生化学）の PCSA（PKD13560 試験） ..... 37
表 18 - 臨床検査値（血液学）の PCSA（PKD13560 試験） ..... 40
表 19 - バイタルサインの PCSA（PKD13560 試験） ..... 41
表 20 - 心電図の PCSA（PKD13560 試験） ..... 42
表 21 -薬物動態パラメータ（INS-$C_{max}$、INS-$T_{max}$、INS-$AUC_{0-24}$）の要約（PKD13560 試験） ..... 43
表 22 -薬物動態パラメータ（$T_{50\%}$-INS-$AUC_{0-24}$）の要約（PKD13560 試験） ..... 44
表 23 - 製剤間における薬物動態パラメータの比と 90%信頼区間（PKD13560 試験） ..... 44
表 24 - 概要（PKD12270 試験） ..... 45
表 25 - 被験者背景（PKD12270 試験） ..... 52
表 26 -薬力学パラメータの要約（PKD12270 試験） ..... 54
表 27 - 投与間における薬力学パラメータの比と 90%信頼区間（PKD12270 試験） ..... 55
表 28 -薬力学パラメータ（$GIR_{max}$）の要約（PKD12270 試験） ..... 55
表 29 -薬力学パラメータ（$T_{50\%}$-GIR-$AUC_{0-36}$）の要約（PKD12270 試験） ..... 56

表 30 -TEAE の要約–安全性解析対象集団（PKD12270 試験） ..... 58
表 31 -すべての TEAE－安全性解析対象集団（PKD12270 試験） ..... 58
表 32 - 臨床検査値（血液生化学）の PCSA（PKD12270 試験） ..... 59
表 33 - 臨床検査値（血液学）の PCSA（PKD12270 試験） ..... 61
表 34 - バイタルサインの PCSA（PKD12270 試験） ..... 62
表 35 - 心電図の PCSA（PKD12270 試験） ..... 63
表 36 -薬物動態パラメータの要約（PKD12270 試験） ..... 64
表 37 - 投与間における薬物動態パラメータの比と 90%信頼区間（PKD12270 試験） ..... 65
表 38 -薬物動態パラメータ（$T_{50\%}$-INS-$AUC_{0-36}$）の要約（PKD12270 試験） ..... 65
表 39 - 概要（PDY12335 試験） ..... 66
表 40 - 被験者背景（PDY12335 試験） ..... 76
表 41 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（PDY12335 試験） ..... 79
表 42 - すべての TEAE - 安全性解析対象集団（PDY12335 試験） ..... 79
表 43 - 1 件以上の低血糖症を発現した被験者数 - 安全性解析対象集団（PDY12335 試験） ..... 81
表 44 - 低血糖症の件数 - 安全性解析対象集団（PDY12335 試験） ..... 82
表 45 - 臨床検査値（血液生化学）の PCSA（PDY12335 試験） ..... 83
表 46 - 臨床検査値（血液学）の PCSA（PDY12335 試験） ..... 85
表 47 - バイタルサインの PCSA（PDY12335 試験） ..... 87
表 48 - 心電図の PCSA（PDY12335 試験） ..... 88
表 49 - 概要（PKD11627 試験） ..... 89
表 50 - 被験者背景（PKD11627 試験） ..... 96
表 51 -薬力学パラメータの要約（PKD11627 試験） ..... 98
表 52 -TEAE の要約–安全性解析対象集団（PKD11627 試験） ..... 100
表 53 - すべての TEAE-安全性解析対象集団（PKD11627 試験） ..... 101
表 54 - バイタルサインの PCSA（PKD11627 試験） ..... 102
表 55 - 心電図の PCSA（PKD11627 試験） ..... 103
表 56 -薬物動態パラメータの要約（PKD11627 試験） ..... 105
表 57 -薬物動態パラメータ（$T_{50\%}$-INS-$AUC_{0-36}$）の要約（PKD11627 試験） ..... 105
表 58 - 概要（TDR11626 試験） ..... 106
表 59 - 被験者背景（TDR11626 試験） ..... 115
表 60 -TEAE の要約–安全性解析対象集団（TDR11626 試験） ..... 116
表 61 -すべての TEAE－安全性解析対象集団（TDR11626 試験） ..... 117
表 62 - 臨床検査値（血液生化学）の PCSA（TDR11626 試験） ..... 118
表 63 - 臨床検査値（血液学）の PCSA（TDR11626 試験） ..... 120

表 64 - バイタルサインの PCSA（TDR11626 試験） ..... 121
表 65 - 心電図の PCSA（TDR11626 試験） ..... 122
表 66 - 概要（PDY12777 試験） ..... 124
表 67 - 概要〔EFC12449 試験 - 主要投与期間（6 ヵ月）、持続血糖モニタリングサブスタディ〕 ..... 134
表 68 - 概要〔EFC12449 試験 – 全投与期間（12 ヵ月）〕 ..... 143
表 69 - 患者背景 - Randomized 集団（EFC12449 試験） ..... 152
表 70 - 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（LOCF） - mITT 集団（EFC12449 試験） ..... 154
表 71 - 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（MMRM） - mITT 集団（EFC12449 試験） ..... 155
表 72 - TEAE の要約〔主要投与期間（6 ヵ月）〕 - 安全性解析対象集団（EFC12449 試験） ..... 155
表 73 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE の要約〔主要投与期間（6 ヵ月）〕 - 安全性解析対象集団（EFC12449 試験） ..... 156
表 74 - すべての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE〔主要投与期間（6 ヵ月）〕 - 安全性解析対象集団（EFC12449 試験） ..... 156
表 75 - TEAE の要約〔全投与期間（12 ヵ月）〕 - 安全性解析対象集団（EFC12449 試験） ..... 166
表 76 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE の要約〔全投与期間（12 ヵ月）〕 - 安全性解析対象集団（EFC12449 試験） ..... 166
表 77 - すべての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE〔全投与期間（12 ヵ月）〕 - 安全性解析対象集団（EFC12449 試験） ..... 167
表 78 - 概要〔EFC12456 試験 - 主要投与期間（6 ヵ月）〕 ..... 181
表 79 - 患者背景 - Randomized 集団（EFC12456 試験） ..... 190
表 80 - 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（LOCF） - mITT 集団（EFC12456 試験） ..... 193
表 81 - 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（MMRM） - mITT 集団（EFC12456 試験） ..... 194
表 82 - TEAE の要約〔主要投与期間（6 ヵ月）〕 - 安全性解析対象集団（EFC12456 試験） ..... 195
表 83 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE の要約〔主要投与期間（6 ヵ月）〕 - 安全性解析対象集団（EFC12456 試験） ..... 195
表 84 - すべての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE〔主要投与期間（6 ヵ月）〕 - 安全性解析対象集団（EFC12456 試験） ..... 196
表 85 - 概要〔EFC12512 試験 - 主要投与期間（6 ヵ月）、持続血糖モニタリングサブスタディ〕 ..... 216
表 86 - 概要〔EFC12512 試験 - 全投与期間（12 ヵ月）〕 ..... 226
表 87 - 患者背景 - Randomized 集団（EFC12512 試験） ..... 235
表 88 - 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 （LOCF） - mITT 集団（EFC12512 試験） ..... 237

表 89 - 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 （MMRM） - mITT 集団（EFC12512 試験） ..... 238

表 90 - TEAE の要約〔主要投与期間（6 ヵ月）〕 - 安全性解析対象集団（EFC12512 試験） ..... 238

表 91 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE の要約〔主要投与期間（6 ヵ月）〕 - 安全性解析対象集団（EFC12512 試験） ..... 239

表 92 - すべての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE〔主要投与期間（6 ヵ月）〕 - 安全性解析対象集団（EFC12512 試験） ..... 239

表 93 - TEAE の要約〔全投与期間（12 ヵ月）〕 - 安全性解析対象集団（EFC12512 試験） ..... 249

表 94 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE の要約〔全投与期間（12 ヵ月）〕 - 安全性解析対象集団（EFC12512 試験） ..... 250

表 95 - すべての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE〔全投与期間（12 ヵ月）〕 - 安全性解析対象集団（EFC12512 試験） ..... 250

表 96 - 概要〔EFC12347 試験 - 主要投与期間（6 ヵ月）〕 ..... 264

表 97 - 患者背景 - Randomized 集団（EFC12347 試験） ..... 273

表 98 - 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（LOCF） - mITT 集団（EFC12347 試験） ..... 276

表 99 - 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（MMRM） - mITT 集団（EFC12347 試験） ..... 277

表 100 - TEAE の要約〔主要投与期間（6 ヵ月）〕 - 安全性解析対象集団（EFC12347 試験） ..... 278

表 101 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE の要約〔主要投与期間（6 ヵ月）〕 - 安全性解析対象集団（EFC12347 試験） ..... 278

表 102 - すべての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE〔主要投与期間（6 ヵ月）〕 - 安全性解析対象集団（EFC12347 試験） ..... 279

表 103 - 概要〔EFC11628 試験 - 主要投与期間（6 ヵ月）〕 ..... 305

表 104 - 概要（EFC11628 試験 - 投与時間サブスタディ） ..... 313

表 105 - 概要〔EFC11629 試験 - 主要投与期間（6 ヵ月）〕 ..... 319

表 106 - 概要（EFC11629 試験 - 投与時間サブスタディ） ..... 327

# 図　目　次

図 1 - 定常状態における GIR の推移（PKD13560 試験） ..... 34
図 2 - 定常状態における血中グルコース濃度の推移（PKD13560 試験） ..... 35
図 3 -定常状態における血清中インスリン グラルギン濃度の推移（PKD13560 試験） ..... 43
図 4 - 治験デザイン（PKD12270 試験） ..... 51
図 5 -単回投与後の GIR の推移（上図：平均値、下図：中央値）（PKD12270 試験） ..... 53
図 6 -単回投与後の血中グルコース濃度の推移（上図：平均値、下図：中央値）（PKD12270 試験） ..... 57
図 7 -単回投与後の血清中インスリン グラルギン濃度の推移（平均値）（PKD12270 試験） ..... 64
図 8 -治験デザイン（PDY12335 試験） ..... 75
図 9 - 平均 CGM プロファイル（CGM 2 日目 18:00 ～ CGM 3 日目 24:00）（PDY12335 試験） ..... 78
図 10 - 治験デザイン（PKD11627 試験） ..... 95
図 11 -単回投与後の GIR の推移（平均値）（PKD11627 試験） ..... 97
図 12 -単回投与後の血中グルコース濃度の推移（平均値）（PKD11627 試験） ..... 99
図 13 -単回投与後の血清中インスリン グラルギン濃度の推移（平均値）（PKD11627 試験） ..... 104
図 14 - 治験デザイン（TDR11626 試験） ..... 114
図 15 - 定常状態における GIR の推移（平均値）（TDR11626 試験） ..... 116
図 16 -定常状態における血清中インスリン グラルギン濃度の推移（平均値）（TDR11626 試験） ..... 123
図 17 - 治験デザイン（EFC12449 試験） ..... 151
図 18 - 治験デザイン（EFC12456 試験） ..... 189
図 19 - 治験デザイン（EFC12512 試験） ..... 234
図 20 - 治験デザイン（EFC12347 試験） ..... 272

# 略号と用語の定義

| | |
|---|---|
| ADA: | American Diabetes Association／米国糖尿病学会 |
| AGV: | average plasma glucose value／1 日平均血糖値 |
| ALT: | alanine aminotransferase／アラニン・アミノトランスフェラーゼ |
| ANCOVA: | analysis of covariance／共分散分析 |
| AUC: | area under the curve／曲線下面積 |
| BMI: | body mass index／体格指数 |
| CGM: | continuous glucose monitoring／持続血糖モニタリング |
| CI: | confidence interval／信頼区間 |
| 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） |
| eCRF: | electronic case report form／電子症例報告書 |
| FPG: | fasting plasma glucose／空腹時血糖（血漿グルコース） |
| GIR: | glucose infusion rate／グルコース注入率 |
| GLP-1 | glucagon-like peptide 1／グルカゴン様ペプチド 1 |
| HbA1c: | glycated hemoglobin A1c／ヘモグロビン A1c |
| JDS: | Japan Diabetes Society／日本糖尿病学会 |
| MedDRA: | Medical Dictionary for Regulatory Activities／ICH 国際医薬用語集 |
| LOCF: | Last Observation Carried Forward |
| LSmean: | least squares mean／調整平均 |
| MACE: | major adverse cardiovascular events |
| MAGE: | mean amplitude of glycemic excursions |
| 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 |
| NGSP: | National Glycohemoglobin Standardization Program |
| NIMP: | non-investigational medicinal product／治験薬以外の治療 |
| NPH: | Neutral Protamine Hagedorn／中間型インスリン |

| | |
|---|---|
| PCSA: | potentially clinically significant abnormality |
| PD: | pharmacodynamic(s) ／薬力学 |
| PK: | pharmacokinetic(s) ／薬物動態 |
| PPG: | postprandial plasma glucose／食後血漿血糖値 |
| QOL: | quality of life ／クオリティオブライフ |
| 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 |
| TBG: | target blood glucose／目標血糖値 |
| TEAE: | treatment-emergent adverse event |
| 1,5AG: | 1,5-anhydroglucitol／1,5-アンヒドログルシトール |

# 1 臨床試験一覧表

表 1 - 第 I 相試験

| 試験の種類 | 治験実施計画書の識別コード<br>添付資料番号<br>（資料の種類）<br>実施国<br>施設数 | 試験の目的<br>試験デザイン及び対照の種類 | 被験薬：<br>-剤型<br>-投与方法<br>-投与経路 | 対照薬：<br>-剤型<br>-投与方法<br>-投与経路 | 被験者数<br>-合計[a/b/c]<br>-性別[b] (M/F)<br>-人種[b] (C/B/A/O)<br>-年齢[b] 平均 ± SD (範囲)<br>-投与群[b] | 健康被験者又は患者の診断名 | 投与期間 | 試験の進行状況<br>報告書の種類<br>試験期間[d] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験 | | | | | | | | |
| 臨床薬理 | PKD10086<br>5.3.1.2-1<br>（参考資料）<br>ドイツ<br>1 施設 | 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）<br>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（インスリングラルギン 300 単位/mL 溶液）<br>-0.4 単位/kg 単回投与<br>-皮下投与 | -ランタス（インスリングラルギン 100 単位/mL 溶液）<br>-0.4 単位/kg 単回投与<br>-皮下投与 | -24/24/23<br>-17/7<br>-23/1/0/0<br>-36.1 ± 6.3 (25, 45)<br>-HOE901-U300 群: 23、ランタス群: 24 | 健康被験者（外国人） | 各期 1 日 (4 期) | 完了<br>完全な報告書<br>2007 年 7 月～2007 年 10 月 |
| 臨床薬理 | PKD13560<br>5.3.1.2-2<br>（参考資料）<br>ドイツ<br>1 施設 | 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）<br>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（インスリングラルギン[redacted]製剤 300 単位/mL 溶液）<br>-0.4 単位/kg 反復投与（1 日 1 回 6 日間）<br>-皮下投与 | -HOE901-U300（インスリングラルギン カートリッジ製剤 300 単位/mL 溶液）<br>-0.4 単位/kg 反復投与（1 日 1 回 6 日間）<br>-皮下投与 | -50/50/50<br>-38/12<br>-50/0/0/0<br>-42.1 ± 11.1(24, 63)<br>-HOE901-U300 [redacted]製剤群: 50、HOE901-U300 カートリッジ製剤群: 50 | 1 型糖尿病患者（外国人） | 各期 6 日 (2 期) | 完了<br>完全な報告書<br>2013 年 4 月～2013 年 8 月 |

| 試験の種類 | 治験実施計画書の識別コード<br>添付資料番号<br>（資料の種類）<br>実施国<br>施設数 | 試験の目的<br>試験デザイン及び対照の種類 | 被験薬：<br>-剤型<br>-投与方法<br>-投与経路 | 対照薬：<br>-剤型<br>-投与方法<br>-投与経路 | 被験者数<br>-合計[a][b][c]<br>-性別[b] (M/F)<br>-人種[b] (C/B/A/O)<br>-年齢[b] 平均 ± SD (範囲)<br>-投与群[b] | 健康被験者又は患者の診断名 | 投与期間 | 試験の進行状況<br>報告書の種類<br>試験期間[d] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 患者における PD 試験及び PK/PD 試験 | | | | | | | | |
| 臨床薬理 | PKD12270<br>5.3.4.2-1<br>（評価資料）<br>日本<br>1 施設 | HOE901-U300 及びランタスの単回投与による血糖降下作用比較<br>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（インスリン グラルギン 300 単位/mL 溶液）<br>-0.4、0.6 単位/kg 単回投与<br>-皮下投与 | -ランタス（インスリン グラルギン 100 単位/mL 溶液）<br>-0.4 単位/kg 単回投与<br>-皮下投与 | -18/18/18<br>-16/2<br>-0/0/18/0<br>-34.8 ±11.5 (22, 61)<br>-HOE901-U300 0.4 単位/kg 群: 18[e]、0.6 単位/kg 群:18[e]、ランタス群:18[e] | 1 型糖尿病患者（日本人） | 各期 1 日 (3 期) | 完了<br>完全な報告書<br>2011 年 11 月～2012 年 4 月 |
| 臨床薬理 | PDY12335<br>5.3.4.2-2<br>（評価資料）<br>日本<br>1 施設 | 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の比較、並びに安全性及び忍容性評価<br>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 | -HOE901-U300（インスリン グラルギン 300 単位/mL 溶液）<br>-投与量は患者ごとに調節（1 日 1 回 28 日間反復投与、就寝時投与）<br>-皮下投与 | -ランタス（インスリン グラルギン 100 単位/mL 溶液）<br>-投与量は患者ごとに調節（1 日 1 回 28 日間反復投与、就寝時投与）<br>-皮下投与 | -20/20/20<br>-8/12<br>-0/0/20/0<br>-52.1 ± 15.9 (22～73)<br>-HOE901-U300 群: 20[e]、ランタス群: 20[e] | 1 型糖尿病患者（日本人） | 各期 28 日 (2 期) | 完了<br>完全な報告書<br>2012 年 9 月～2013 年 8 月 |
| 臨床薬理 | PKD11627<br>5.3.4.2-3<br>（評価資料）<br>ドイツ<br>1 施設 | 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。<br>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（インスリン グラルギン 300 単位/mL 溶液）<br>-0.4、0.6、0.9 単位/kg 単回投与<br>-皮下投与 | -ランタス（インスリン グラルギン 100 単位/mL 溶液）<br>-0.4 単位/kg 単回投与<br>-皮下投与 | -24/24/22<br>-19/5<br>-24/0/0/0<br>-42.6 ±10.0 (19, 60)<br>-HOE901-U300 0.4 単位/kg 群: 22、0.6 単位/kg 群: 23、0.9 単位/kg 群: 22、ランタス群:23 | 1 型糖尿病患者（外国人） | 各期 1 日 (4 期) | 完了<br>完全な報告書<br>2010 年 8 月～2010 年 12 月 |

| 試験の種類 | 治験実施計画書の識別コード<br>添付資料番号<br>（資料の種類）<br>実施国<br>施設数 | 試験の目的<br>試験デザイン及び対照の種類 | 被験薬：<br>-剤型<br>-投与方法<br>-投与経路 | 対照薬：<br>-剤型<br>-投与方法<br>-投与経路 | 被験者数<br>-合計[a][b][c]<br>-性別[b] (M/F)<br>-人種[b] (C/B/A/O)<br>-年齢[b] 平均 ± SD (範囲)<br>-投与群[b] | 健康被験者又は患者の診断名 | 投与期間 | 試験の進行状況<br>報告書の種類<br>試験期間[d] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 臨床薬理 | TDR11626<br>5.3.4.2-4<br>（評価資料）<br>ドイツ<br>1 施設 | 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評価、並びに PD 及び PK 比較<br>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（インスリン グラルギン 300 単位/mL 溶液）<br>-0.4、0.6 単位/kg 反復投与（1 日 1 回 8 日間）<br>-皮下投与 | -ランタス（インスリン グラルギン 100 単位/mL 溶液）<br>-0.4 単位/kg 反復投与（1 日 1 回 8 日間）<br>-皮下投与 | -30/30/29<br>-28/2<br>-30/0/0/0<br>-43.3 ±8.7 (24, 57)<br>-HOE901-U300 0.4 単位/kg 群: 17、0.6 単位/kg 群:12、ランタス群:30 | 1 型糖尿病患者（外国人） | 各期 8 日 (2 期) | 完了<br>完全な報告書<br>2011 年 3 月～2011 年 5 月 |

*a* ランダム化
*b* 投与
*c* 治験薬投与完了
*d* 最初の患者の組み入れから最後の患者の完了まで
*e* ランダム化され、治験薬が投与された日本人患者
M = 男、F = 女、C = 白人、B = 黒人、 A = アジア人、O = その他、SD = 標準偏差、CGM = 持続血糖モニタリング

表 2 - 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

| 試験の種類 | 治験実施計画書の識別コード<br>添付資料番号<br>（資料の種類）<br>実施国<br>施設数 | 試験の目的<br>試験デザイン及び対照の種類 | 被験薬：<br>-剤型<br>-投与方法<br>-投与経路 | 対照薬：<br>-剤型<br>-投与方法<br>-投与経路 | 被験者数<br>-合計[a][b][c]<br>-性別[a] (M/F)<br>-人種[a] (C/B/A/O)<br>-年齢[a] 平均 ± SD (範囲)<br>-投与群[b] | 健康被験者又は患者の診断名 | 投与期間 | 試験の進行状況[d]<br>報告書の種類<br>試験期間[e] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 申請する適応症に関する比較対照試験 | | | | | | | | |
| 有効性・安全性 | PDY12777<br>5.3.5.1-1<br>（参考資料）<br>米国<br>3 施設 | 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空腹時血糖、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<br>ランダム化、非盲検、実薬対照、4 群、並行群間比較 | -HOE901-U300（インスリン グラルギン 300 単位/mL 溶液）3 mL カートリッジ<br>-1 日 1 回朝投与又は夜投与<br>-皮下投与 | -ランタス（インスリン グラルギン 100 単位/mL 溶液）10 mL バイアル<br>-1 日 1 回朝投与又は夜投与<br>-皮下投与 | -59/59/55<br>-32/27<br>-59/0/0/0<br>-44.2 ± 14.3 (20～69)<br>-HOE901-U300 群：30、ランタス群：29 | 1 型糖尿病患者 | 16 週 | 完了<br>完全な報告書<br>2012 年 8 月～2013 年 5 月 |
| 有効性・安全性 | EFC12449〔主要投与期間（6 ヵ月）、CGM サブスタディ〕<br>5.3.5.1-2<br>（評価資料）<br>日本<br>22 施設 | 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、DTSQ を用いた治療満足度の比較、安全性及び忍容性<br>HOE901-U300 とランタスの CGM による 24 時間血糖プロファイルの確認<br>ランダム化、非盲検、実薬対照、2 群、並行群間比較 | -HOE901-U300（インスリン グラルギン 300 単位/mL 溶液）<br>-1 日 1 回夜投与<br>-皮下投与 | -ランタス（インスリン グラルギン 100 単位/mL 溶液）<br>-1 日 1 回夜投与<br>-皮下投与 | - 243/243/234<br>- 112/131<br>- 0/0/243/0<br>- 45.2 ±14.6 (19～83)<br>-HOE901-U300 群: 122[f]、ランタス群: 121[f] | 1 型糖尿病患者 | 6 ヵ月 | 完了<br>完全な報告書<br>2012 年 10 月～2013 年 10 月 |
| 有効性・安全性 | EFC12449〔全投与期間（12 ヵ月）〕<br>5.3.5.1-2b<br>（評価資料）<br>日本<br>22 施設 | 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、DTSQ を用いた治療満足度の比較、安全性及び忍容性<br>ランダム化、非盲検、実薬対照、2 群、並行群間比較 | -HOE901-U300（インスリン グラルギン 300 単位/mL 溶液）<br>-1 日 1 回夜投与<br>-皮下投与 | -ランタス（インスリン グラルギン 100 単位/mL 溶液）<br>-1 日 1 回夜投与<br>-皮下投与 | - 243/243/228<br>- 112/131<br>- 0/0/243/0<br>- 45.2 ±14.6 (19～83)<br>-HOE901-U300 群: 122[f]、ランタス群: 121[f] | 1 型糖尿病患者 | 12 ヵ月 | 完了<br>完全な報告書<br>2012 年 10 月～2014 年 4 月 |

| 試験の種類 | 治験実施計画書の識別コード<br>添付資料番号<br>（資料の種類）<br>実施国<br>施設数 | 試験の目的<br>試験デザイン及び対照の種類 | 被験薬：<br>-剤型<br>-投与方法<br>-投与経路 | 対照薬：<br>-剤型<br>-投与方法<br>-投与経路 | 被験者数<br>-合計[a][b][c]<br>-性別[a] (M/F)<br>-人種[a] (C/B/A/O)<br>-年齢[a] 平均 ± SD (範囲)<br>-投与群[b] | 健康被験者又は患者の診断名 | 投与期間 | 試験の進行状況[d]<br>報告書の種類<br>試験期間[e] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 有効性・安全性 | EFC12456<br>〔主要投与期間（6 ヵ月）〕<br>5.3.5.1-3<br>（評価資料）<br>12 ヵ国（日本、米国、欧州、他）<br>147 施設 | 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、DTSQ 等を用いた治療満足度の比較、安全性及び忍容性<br>ランダム化、非盲検、実薬対照、4 群、並行群間比較 | -HOE901-U300（インスリン グラルギン 300 単位/mL 溶液）<br>-1 日 1 回朝投与又は夜投与<br>-皮下投与 | -ランタス（インスリン グラルギン100 単位/mL 溶液）<br>-1 日 1 回朝投与又は夜投与<br>-皮下投与 | -549/549/467<br>-313/236<br>-467/26/47/9<br>-47.3 ± 13.7 (18 ～86)<br>-HOE901-U300 群: 274 (24[f])〔朝投与 135 (11[f])、夜投与 139 (13[f])〕、ランタス群: 275 (22[f])〔朝投与 136 (11[f])、夜投与 139 (11[f])〕 | 1 型糖尿病患者 | 6 ヵ月 | 完了<br>完全な報告書<br>2012 年 9 月～2013 年 9 月<br>（6 ヵ月間の継続投与試験：進行中） |
| 有効性・安全性 | EFC12512<br>〔主要投与期間（6 ヵ月）、CGM サブスタディ〕<br>5.3.5.1-4<br>（評価資料）<br>日本<br>31 施設 | 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、DTSQ を用いた治療満足度の比較、安全性及び忍容性<br>HOE901-U300 とランタスの CGM による 24 時間血糖プロファイルの確認<br>ランダム化、非盲検、実薬対照、2 群、並行群間比較 | -HOE901-U300（インスリン グラルギン 300 単位/mL 溶液）<br>-1 日 1 回夜投与<br>-皮下投与 | -ランタス（インスリン グラルギン100 単位/mL 溶液）<br>-1 日 1 回夜投与<br>-皮下投与 | - 241/240/233<br>- 147/94<br>- 0/0/241/0<br>- 60.8 ± 11.4 (26 ～81)<br>-HOE901-U300 群: 120[f]、ランタス群: 120[f] | 2 型糖尿病患者 | 6 ヵ月 | 完了<br>完全な報告書<br>2012 年 9 月～2013 年 11 月 |
| 有効性・安全性 | EFC12512<br>〔全投与期間（12 ヵ月）〕<br>5.3.5.1-4b<br>（評価資料）<br>日本<br>31 施設 | 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、DTSQ を用いた治療満足度の比較、安全性及び忍容性<br>ランダム化、非盲検、実薬対照、2 群、並行群間比較 | -HOE901-U300（インスリン グラルギン 300 単位/mL 溶液）<br>-1 日 1 回夜投与<br>-皮下投与 | -ランタス（インスリン グラルギン100 単位/mL 溶液）<br>-1 日 1 回夜投与<br>-皮下投与 | - 241/240/222<br>- 147/94<br>- 0/0/241/0<br>- 60.8 ± 11.4 (26 ～81)<br>-HOE901-U300 群: 120[f]、ランタス群: 120[f] | 2 型糖尿病患者 | 12 ヵ月 | 完了<br>完全な報告書<br>2012 年 9 月～2014 年 6 月 |

| 試験の種類 | 治験実施計画書の識別コード<br>添付資料番号<br>（資料の種類）<br>実施国<br>施設数 | 試験の目的<br>試験デザイン及び対照の種類 | 被験薬：<br>-剤型<br>-投与方法<br>-投与経路 | 対照薬：<br>-剤型<br>-投与方法<br>-投与経路 | 被験者数<br>-合計[a][b][c]<br>-性別[a] (M/F)<br>-人種[a] (C/B/A/O)<br>-年齢[a] 平均 ± SD (範囲)<br>-投与群[b] | 健康被験者又は患者の診断名 | 投与期間 | 試験の進行状況[d]<br>報告書の種類<br>試験期間[e] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 有効性・安全性 | EFC12347<br>〔主要投与期間（6 ヵ月）〕<br>5.3.5.1-5<br>（評価資料）<br>15 ヵ国（日本、米国、欧州、他）<br>249 施設 | インスリン未治療の患者における非インスリン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、DTSQ 等を用いた治療満足度の比較、安全性及び忍容性<br>ランダム化、非盲検、実薬対照、2 群、並行群間比較 | -HOE901-U300（インスリン グラルギン 300 単位/mL 溶液）<br>-1 日 1 回夜投与<br>-皮下投与 | -ランタス（インスリン グラルギン 100 単位/mL 溶液）<br>-1 日 1 回夜投与<br>-皮下投与 | -878/873/716<br>-507/371<br>-685/101/76/16<br>-57.7 ± 10.1 (26～87)<br>-HOE901-U300 群: 435 (25[f])、ランタス群: 438 (25[f]) | 2 型糖尿病患者 | 6 ヵ月 | 完了<br>完全な報告書<br>2012 年 8 月～2013 年 9 月<br>（6 ヵ月間の継続投与試験：進行中） |
| 有効性・安全性 | EFC11628<br>〔主要投与期間（6 ヵ月）〕<br>5.3.5.1-6<br>（参考資料）<br>13 ヵ国（米国、欧州、他）<br>180 施設 | 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、DTSQ を用いた治療満足度の比較、安全性及び忍容性<br>ランダム化、非盲検、実薬対照、2 群、並行群間比較 | -HOE901-U300（インスリン グラルギン 300 単位/mL 溶液）<br>-1 日 1 回夜投与<br>-皮下投与 | -ランタス（インスリン グラルギン 100 単位/mL 溶液）<br>-1 日 1 回夜投与<br>-皮下投与 | -807/806/745<br>-427/380<br>-745/47/11/4<br>-60.0 ± 8.6 (28～86)<br>-HOE901-U300 群: 404、ランタス群: 402 | 2 型糖尿病患者 | 6 ヵ月 | 完了<br>完全な報告書<br>2011 年 12 月～2013 年 1 月<br>（6 ヵ月間の継続投与試験：進行中） |
| 有効性・安全性 | EFC11628<br>（投与時間サブスタディ）<br>5.3.5.1-6b<br>（参考資料）<br>11 ヵ国（米国、欧州、他）<br>62 施設 | 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<br>ランダム化、非盲検、2 群、並行群間比較 | -HOE901-U300（インスリン グラルギン 300 単位/mL 溶液）<br>-24 ± 3 時間ごと 1 日 1 回夜投与（投与時間調節可能群）<br>又は<br>24 時間ごと 1 日 1 回夜投与（投与時間固定群）<br>-皮下投与 | 該当なし | -109/109/108<br>-49/60<br>-102/6/1/0<br>-60.1 ± 8.6 (28～77)<br>-投与時間調節可能群: 56、投与時間固定群: 53 | 2 型糖尿病患者 | 3 ヵ月 | 完了<br>完全な報告書<br>2012 年 10 月～2013 年 4 月 |

| 試験の種類 | 治験実施計画書の識別コード<br>添付資料番号<br>（資料の種類）<br>実施国<br>施設数 | 試験の目的<br>試験デザイン及び対照の種類 | 被験薬：<br>-剤型<br>-投与方法<br>-投与経路 | 対照薬：<br>-剤型<br>-投与方法<br>-投与経路 | 被験者数<br>-合計[a][b][c]<br>-性別[a] (M/F)<br>-人種[a] (C/B/A/O)<br>-年齢[a] 平均 ± SD (範囲)<br>-投与群[b] | 健康被験者又は患者の診断名 | 投与期間 | 試験の進行状況[d]<br>報告書の種類<br>試験期間[e] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 有効性・安全性 | EFC11629<br>〔主要投与期間（6 ヵ月）〕<br>5.3.5.1-7<br>（参考資料）<br>13 ヵ国（米国、欧州、他）<br>213 施設 | 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、DTSQ を用いた治療満足度の比較、安全性及び忍容性<br>ランダム化、非盲検、実薬対照、2 群、並行群間比較 | -HOE901-U300（インスリン グラルギン 300 単位/mL 溶液）<br>-1 日 1 回夜投与<br>-皮下投与 | -ランタス（インスリン グラルギン100 単位/mL 溶液）<br>-1 日 1 回夜投与<br>-皮下投与 | -811/809/693<br>-372/439<br>-761/36/10/4<br>-58.2 ± 9.2 (24～84)<br>-HOE901-U300 群: 403、<br>ランタス群: 406 | 2 型糖尿病患者 | 6 ヵ月 | 完了<br>完全な報告書<br>2011 年 12 月～2013 年 4 月<br>（6 ヵ月間の継続投与試験 : 進行中） |
| 有効性・安全性 | EFC11629<br>（投与時間サブスタディ）<br>5.3.5.1-7b<br>（参考資料）<br>8 ヵ国（米国、欧州、他）<br>56 施設 | 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<br>ランダム化、非盲検、2 群、並行群間比較 | -HOE901-U300（インスリン グラルギン 300 単位/mL 溶液）<br>-24 ± 3 時間ごと 1 日 1 回夜投与（投与時間調節可能群）<br>又は<br>24 時間ごと 1 日 1 回夜投与（投与時間固定群）<br>-皮下投与 | 該当なし | -89/87/78<br>-44/45<br>-82/6/0/1<br>-57.8 ± 9.1 (27～84)<br>-投与時間調節可能群: 44、投与時間固定群: 43 | 2 型糖尿病患者 | 3 ヵ月 | 完了<br>完全な報告書<br>2012 年 11 月～2013 年 7 月 |

*a* ランダム化

*b* 投与

*c* 治験薬投与完了

*d* 2014 年 5 月 30 日時点（EFC12449 試験及び EFC12512 試験は 2014 年 11 月 28 日時点）

*e* 最初の患者の組み入れから最後の患者の完了まで

*f* ランダム化され、治験薬が投与された日本人患者

M = 男、F = 女、C = 白人、B = 黒人、 A = アジア人、O = その他、SD = 標準偏差、CGM = 持続血糖モニタリング、DTSQ = 糖尿病治療満足度調査表

# 2　個々の試験の概要

## 2.1　〔PKD10086〕健康被験者対象単回投与正常血糖クランプ試験（海外／参考資料）

[添付資料番号 5.3.1.2-1]

### 2.1.1　概要

概要を以下に示す。

表 3 - 概要（PKD10086 試験）

| |
|---|
| **治験実施計画書の識別コード：**PKD10086 |
| **治験の標題：**健康被験者における正常血糖クランプ法を用いたランタス及び HOE901-U300 0.4 単位/kg 単回皮下投与時の生物学的同等性試験（2 剤 4 期クロスオーバー） |
| **治験責任医師：**[redacted] |
| **治験実施医療機関：**[redacted] ドイツ |
| **公表文献：**該当なし |
| **治験期間：**<br>最初の患者の組入れ日：2007 年 7 月 16 日<br>最後の患者の完了日：2007 年 10 月 16 日 |
| **開発のフェーズ：**第 I 相 |
| **目的：**<br>主要目的：<br>• ランタス（市販製剤）及び HOE901-U300 の生物学的同等性を、正常血糖クランプ法を用いて薬物動態及び薬力学の両面から評価する。<br>副次目的<br>• HOE901-U300 の安全性及び忍容性を評価する。 |
| **治験方法：**<br>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（24 時間）、単回皮下投与 |
| **被験者数：**<br>予定：24 名<br>ランダム化：24 名<br>投与：24 名<br>治験中止例：1 名（自己都合による同意撤回） |

**治験実施計画書の識別コード：**PKD10086

**評価：**

薬力学解析対象集団：24 名

安全性解析対象集団：24 名

薬物動態解析対象集団：24 名

**診断及び選択基準：**

健康被験者男女（18～50 歳）

**治験薬**

**試験製剤：**HOE901-U300

剤型：インスリン グラルギン 300 単位/mL 溶液（3 mL カートリッジ）

投与経路：腹部臍周囲への皮下投与

用量：0.4 単位/kg（T）

バッチ番号：FRA-00833

**標準製剤：**ランタス（市販製剤）

剤型：インスリン グラルギン 100 単位/mL 溶液（3 mL カートリッジ）

投与経路：腹部臍周囲への皮下投与

用量：0.4 単位/kg（R）

バッチ番号：40N615

**投与期間：**各期 1 日（2 投与期）

**観察期間：**13 週間（スクリーニングから最終観察日まで）

**評価基準：**

薬力学：

主要評価変数：

- GIR-$AUC_{0\text{-}24}$〔24 時間グルコース利用量（注入率時間曲線下面積）〕

副次評価変数：

- $T_{50\%}$-GIR-$AUC_{0\text{-}24}$〔24 時間グルコース利用量（GIR-$AUC_{0\text{-}24}$）の 50%相当値到達時間〕

安全性：

被験者が報告又は治験責任医師が確認した有害事象、標準的な臨床検査（血液学、生化学）、バイタルサイン、及び心電図

**治験実施計画書の識別コード**：PKD10086

薬物動態：

主要評価変数：

- INS-$AUC_{0-24}$〔24 時間血清中インスリン グラルギン曝露量（濃度時間曲線下面積）〕

副次評価変数：

- $T_{50\%}$-INS-$AUC_{0-24}$〔24 時間血清中インスリン グラルギン曝露量（INS-$AUC_{0-24}$）の 50%相当値到達時間〕

**薬物動態用検体の採取時間及び分析方法**：

血清中インスリン グラルギン濃度測定用及び血清中 C-ペプチド測定用検体を、治験薬投与前 1 及び 0.5 時間、投与直前、投与後 0.5、1、2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、24 及び 30 時間に採取し、ラジオイムノアッセイ法（定量下限値：5.02 µU/mL）を用いて測定した。

**統計手法**：

薬力学

製剤間の相対的な血糖降下作用は、GIR-$AUC_{0-24}$ に基づいて、投与順、投与期、及び製剤を固定効果として、投与順内の被験者のランダム条件、製剤固有の被験者間及び被験者内の分散、及び製剤ごとの被験者の分散の未変換パラメータについて混合効果モデルを用いて解析した。製剤間の比の点推定値及び 90%信頼区間は、フィーラーの定理を用いて算出した。製剤間の比の信頼区間が 0.80～1.25 の範囲内の場合に、薬力学に関して生物学的に同等であると結論付けた。

安全性

安全性解析は個別値と記述統計量を基に実施した。Treatment-emergent adverse events（TEAE）、重篤な TEAE、もしくは治験薬投与中止に至った TEAE について、MedDRA〔（Medical Dictionary for Regulatory Activities）version 10.0〕の器官別大分類及び基本語を用いた少なくとも 1 事象以上発現した TEAE の頻度表を、投与群ごとに示すとともに、すべての有害事象を一覧に示した。生化学及び血液学パラメータ、バイタルサイン、及び心電図パラメータの異常については、potentially clinically significant abnormality（PCSA）の基準を用いて評価し、投与中に PCSA を発現した被験者について要約し、一覧に示した。

薬物動態

製剤間の相対的なインスリン グラルギン曝露量は、INS-$AUC_{0-24}$ に基づいて、投与順、投与期、及び製剤を固定効果として、投与順内の被験者のランダム効果、製剤固有の被験者間及び被験者内の分散、及び製剤ごとの被験者の分散の対数変換パラメータについて混合効果モデルを用いて解析した。混合効果モデルの枠組み内で製剤間の差の点推定値及び 90%信頼区間を算出し、逆対数変換を用いて比尺度に変換した。製剤間の比の信頼区間が 0.80 ～1.25 の範囲内の場合に、薬物動態に関して生物学的に同等であると結論付けた。

**要約**：

集団の特性：

被験者背景

被験者背景を表 4 に示す。

**治験実施計画書の識別コード：**PKD10086

薬力学の結果：

HOE901-U300（T）群の GIR-$AUC_{0-24}$ 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。製剤間の比（T/R）の平均値の信頼区間は、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、4～20 時間、12～24 時間）の解析において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。

T 群では、R 群に比べて 0.545 時間（90%信頼区間：0.157; 1.030）遅れて $T_{50\%}$-GIR-$AUC_{0-24}$ に到達した。

安全性の結果：

HOE901-U300（T）投与時の安全性及び忍容性は良好であった。

有害事象：本試験期間中に死亡、重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった（表 5 ）。最も多く報告された TEAE は頭痛であり（T 群、R 群で各 4 名）、次いで、悪心、嘔吐、発熱（R 群で各 1 名）及び処置による疼痛（T 群で 1 名）であった（表 6 ）。重度の TEAE は認められなかった。投与部位における忍容性も問題なかった。

臨床検査値：投与期間中の PCSA は認められなかった。投与前または最終検査時の PCSA として、ベースラインからの 20 g/L を超えるヘモグロビン低下が 11 名に見られたが、臨床的に意味のある異常及び臨床検査値に関連する有害事象は認められなかった。

バイタルサイン：投与期間中の PCSA は、HOE901-U300（T）群で 24 名中 3 名、ランタス（R）群で 23 名中 1 名に見られたが、臨床的に意味のある異常及びバイタルサインに関連する有害事象は認められなかった（表 7 ）。

心電図：投与前または最終検査時の PCSA として、500 ms 以上の QTc 又はベースラインからの 60 ms を超える QTc 延長は認められなかった。境界域の QTc（男性 431～450 ms、女性 451～470 ms）が 23 名中 4 名に見られ、うち 1 名にベースラインからの 30 ms を超える QTc 延長が見られたが、臨床的に意味のある異常及び心電図に関連する有害事象は認められなかった（表 8 ）。

薬物動態の結果：

HOE901-U300（T）群の INS-$AUC_{0-24}$ に基づくインスリン グラルギン曝露量は、ランタス（R）群に比べて 38.5%低値を示した（表 9 ）。製剤間の比（T/R）の平均値の信頼区間は、0～24 時間のクランプ期間（90%信頼区間：0.574; 0.659）及びその他に解析されたすべてのクランプ期間（0～30 時間、4～20 時間、12～24 時間）において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。

T 群では、R 群に比べて遅れて $T_{50\%}$-INS-$AUC_{0-24}$ に到達したが、その差の 90%信頼区間は− 0.176; 0.535 であり、統計学的に有意でなかった。

結論：

HOE901-U300 とランタスの生物学的同等性は示されなかった。

**報告書の日付：**2013 年 10 月 22 日

## 2.1.2被験者背景

被験者背景を以下に示す。

表 4 - 被験者背景（PKD10086 試験）

| | Statistics/ Category | Sex | | All |
|---|---|---|---|---|
| | | Male (N=17) | Female (N=7) | (N=24) |
| Age (years) | N<br>Mean (SD)<br>(Min, Max) | 17<br>34.8 (6.4)<br>(25 , 45) | 7<br>39.1 (5.6)<br>(32 , 45) | 24<br>36.1 (6.3)<br>(25 , 45) |
| Weight (kg) | N<br>Mean (SD)<br>(Min , Max) | 17<br>80.25 (10.42)<br>(65.9 , 101.2) | 7<br>64.17 (5.70)<br>(57.6 , 74.2) | 24<br>75.56 (11.82)<br>(57.6 , 101.2) |
| Height (cm) | N<br>Mean (SD)<br>(Min , Max) | 17<br>180.6 (6.0)<br>(171 , 189) | 7<br>166.3 (5.1)<br>(158 , 174) | 24<br>176.4 (8.7)<br>(158 , 189) |
| BMI (kg/m2) | N<br>Mean (SD)<br>(Min , Max) | 17<br>24.55 (2.40)<br>(20.5 , 28.3) | 7<br>23.19 (1.55)<br>(21.4 , 24.6) | 24<br>24.15 (2.24)<br>(20.5 , 28.3) |
| Race [n (%)] | Black<br>Caucasian/white | 1 (5.9)<br>16 (94.1) | 0 (0)<br>7 (100) | 1 (4.2)<br>23 (95.8) |

Source: PKD10086, CSR No 5.3.1.2-1, PGM= HOE901/PKD10086/CSR/BS/PGM RPT/i4demo sex S.sas OUT= OUTPUT/I4DEMO SEX S 1.html (18APR2008 - 9:13 )

## 2.1.3 安全性

安全性解析対象集団における TEAE の要約及びすべての TEAE を以下 に示す。

表 5 -TEAE の要約–安全性解析対象集団（PKD10086 試験）

| | Lantus U100 (N=24) n (%) | | Lantus U300 (N=23) n (%) | |
|---|---|---|---|---|
| Any TEAE | 5 | (20.8) | 5 | (21.7) |
| Any severe TEAE | 0 | (0) | 0 | (0) |
| Any serious TEAE | 0 | (0) | 0 | (0) |
| Any TEAE leading to treatment discontinuation | 0 | (0) | 0 | (0) |

TEAE = Treatment Emergent Adverse Event
N = number of subjects exposed, n(%) = number and % of subjects with at least one TEAE in each category.
For treatment emergence, elapsed time since last administration is 72 hours.
Source: PKD10086, CSR No 5.3.1.2-1, PGM= HOE901/PKD10086/CSR/BS/PGM RPT/i7ae over.sas OUT= OUTPUT/I7AE OVER 1.html (18APR2008 - 9:16 )

表 6 -すべての TEAE－安全性解析対象集団（PKD10086 試験）

| Primary System Organ Class<br>Preferred term | Lantus U100 (N=24) n (%) | | Lantus U300 (N=23) n (%) | |
|---|---|---|---|---|
| Any class | 5 | (20.8) | 5 | (21.7) |
| 神経系障害 | 4 | (16.7) | 4 | (17.4) |
| 頭痛 | 4 | (16.7) | 4 | (17.4) |
| 胃腸障害 | 2 | (8.3) | 0 | (0) |
| 悪心 | 1 | (4.2) | 0 | (0) |
| 嘔吐 | 1 | (4.2) | 0 | (0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 | (4.2) | 0 | (0) |
| 発熱 | 1 | (4.2) | 0 | (0) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | (0) | 1 | (4.3) |
| 処置による疼痛 | 0 | (0) | 1 | (4.3) |

TEAE = Treatment Emergent Adverse Event
For treatment emergence, elapsed time since last administration is 72 hours.
N = number of subjects exposed, n and (%) = number and % of subjects with at least one TEAE.
Source: PKD10086, CSR No 5.3.1.2-1, PGM= HOE901/PKD10086/CSR/BS/PGM RPT/i7aes.sas OUT= OUTPUT/I7AES 1.html (29FEB2008 - 10:47)

表 7 - バイタルサインの PCSA（PKD10086 試験）

| Vital signs PCSA definition | Subjects with at least one PCSA (on-treatment) / Evaluable subjects [b] | |
|---|---|---|
| | Lantus U100 (N=24) [a] | Lantus U300 (N=23) [a] |
| HR <= 40 bpm & decr. >= 20 bpm versus B | 0/24 | 0/23 |
| HR >= 100 bpm & incr. >= 20 bpm versus B | 0/24 | 0/23 |
| SBP <= 95 mmHg & decr. >= 20 mmHg versus B | 0/24 | 0/23 |
| SBP >= 140 mmHg & incr. >= 20 mmHg versus B | 1/24 | 1/23 |
| DBP <= 45 mmHg & decr. >= 10 mmHg versus B | 0/24 | 0/23 |
| DBP >= 90 mmHg & incr. >= 10 mmHg versus B | 2/24 | 0/23 |

PCSA = Potentially Clinically Significant Abnormality (Version of May 2007)
decr./incr. = decrease/increase B = Baseline
[a] Total count of subjects exposed to study drugs (i.e., all subjects who took at least one dose of study drug).
[b] Count of subjects evaluable for a given parameter.
PGM= HOE901/PKD10086/CSR/BS/PGM RPT/i9vitalSpcsa.sas OUT= OUTPUT/I9VITALSPCSA ByTrt.html (09APR2008 - 14:00)

表 8 - 心電図の PCSA（PKD10086 試験）

| Electrocardiogram PCSA definition | Subjects with at least one PCSA (Baseline-End) / Evaluable subjects [b] |
|---|---|
| | All (N=24) [a] |
| HR <= 40 bpm & decr. >= 20 bpm versus B | 0/23 |
| HR >= 100 bpm & incr. >= 20 bpm versus B | 0/23 |
| PR >= 220 ms | 0/23 |
| QRS >= 120 ms | 0/23 |
| 431 <= QTc <= 450 ms (Males) or 451 <= QTc <= 470 ms (Females) | 4/23 |
| QTc > 450 (Males) or QTc > 470 (Females) | 0/23 |
| QTc >= 500 ms | 0/23 |
| 30 <= delta QTc <= 60 ms | 1/23 |
| Delta QTc > 60 ms | 0/23 |

PCSA = Potentially Clinically Significant Abnormality (Version of May 2007)
decr./incr. = decrease/increase B = Baseline
[a] Total count of subjects exposed to study drugs (i.e. all subjects who took at least one dose of study drug).
[b] Count of subjects evaluated for a given parameter.
PGM= HOE901/PKD10086/CSR/BS/PGM RPT/i9ecgSpcsa.sas OUT= OUTPUT/I9ECGSPCSA BasEnd.html (29FEB2008 - 10:47)

## 2.1.4 薬物動態

表 9 - 製剤間における薬物動態パラメータの比と 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

## 2.2 〔PKD13560〕1 型糖尿病患者対象生物学的同等性試験（海外／参考資料）

[添付資料番号 5.3.1.2-2]

### 2.2.1 概要

概要を以下に示す。

表 10 - 概要（PKD13560 試験）

| |
|---|
| **治験実施計画書の識別コード：**PKD13560 |
| **治験の標題：** 1 型糖尿病患者における正常血糖クランプ法を用いた 2 種類の HOE901-U300 製剤間の生物学的同等性試験（二重盲検、ランダム化、2 剤 2 期クロスオーバー） |
| **治験責任医師：**[redacted] |
| **治験実施医療機関：**[redacted]、ドイツ |
| **公表文献：**該当なし |
| **治験期間：**<br>最初の患者の組入れ日：2013 年 4 月 16 日<br>最後の患者の完了日：2013 年 8 月 5 日 |
| **開発のフェーズ：**第 I 相 |
| **目的：**<br>主要目的：<br>• HOE901-U300 の試験製剤（[redacted]製剤）及び標準製剤（[redacted]カートリッジ製剤）について、各 0.4 単位/kg を 1 日 1 回 6 日間皮下投与したときの定常状態におけるインスリン グラルギン曝露量の同等性を明らかにする。<br>副次目的：<br>• HOE901-U300 の試験製剤及び標準製剤について、各 0.4 単位/kg を 1 日 1 回 6 日間皮下投与したときの定常状態における相対的な血糖降下作用について評価する。<br>• HOE901-U300 の試験製剤及び標準製剤の安全性及び忍容性を評価する。 |
| **治験方法：**<br>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）、反復皮下投与（1 日 1 回 6 日間） |
| **被験者数：**<br>予定：50 名<br>ランダム化：50 名<br>投与：50 名<br>治験中止例：0 名 |

**治験実施計画書の識別コード：**PKD13560

**評価：**

薬力学解析対象集団：50 名

安全性解析対象集団：50 名

薬物動態解析対象集団：50 名

**診断及び選択基準：**

1 型糖尿病患者男女（18～64 歳、罹病期間： 1 年を超える）

主な選択基準：ヘモグロビン A1c（HbA1c）≤ 9%、インスリン総投与量 < 1.2 単位/kg/日

**治験薬**

**試験製剤：**HOE901-U300 [redacted]製剤

剤型：インスリン グラルギン 300 単位/mL 溶液（[redacted]、[redacted]）

投与経路：腹部臍周囲への皮下投与

用量：0.4 単位/kg/日（T）

バッチ番号：C1027161

**標準製剤：**HOE901-U300 カートリッジ製剤

剤型：インスリン グラルギン 300 単位/mL 溶液（3 mL カートリッジ）

投与経路：腹部臍周囲への皮下投与

用量：0.4 単位/kg/日（R）

バッチ番号：C1022774

**投与期間：**各期 6 日間（2 投与期）

**観察期間：**29～64 日（スクリーニング～最終観察日）

**評価基準：**

薬力学：

副次評価変数（薬力学は主要評価項目としなかった）

- GIR-$AUC_{0\text{-}24}$〔24 時間グルコース利用量（注入率時間曲線下面積）〕
- $T_{50\%}$-GIR-$AUC_{0\text{-}24}$〔24 時間グルコース利用量（GIR-$AUC_{0\text{-}24}$）の 50%相当値到達時間〕
- $GIR_{max}$（最大グルコース注入率）
- GIR-$T_{max}$〔最大グルコース注入率（$GIR_{max}$）到達時間〕
- 規定の血糖レベル維持時間〔血中グルコース濃度が 105、110、130 及び 150 mg/dL（5.8、6.1、7.2 及び 8.3 mmol/L）以下に維持された時間〕

GIR 関連パラメータは、体重基準化後の smoothed GIR に基づいて算出した。

**治験実施計画書の識別コード**：PKD13560

安全性：

被験者が報告又は治験責任医師が確認した有害事象、米国糖尿病学会（ADA）により分類された低血糖発作（重症低血糖、血糖値低下を伴った症候性低血糖、無症候性低血糖、症候性低血糖の疑い、及び低血糖関連事象）及び夜間低血糖、バイタルサイン、診察、標準的な臨床検査（生化学、血液学）、尿検査、12誘導心電図、皮下投与後の投与部位反応、及び抗インスリン抗体

薬物動態：

定常状態における投与後 24 時間の血清中インスリン グラルギン濃度の薬物動態パラメータを、ノンコンパートメント法を用いて算出した。

主要評価変数

- INS-$AUC_{0-24}$〔24 時間血清中インスリン グラルギン曝露量（濃度時間曲線下面積）、6 日目、台形法を用いて算出〕

副次評価変数

- 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（INS-$C_{max}$）到達時間〕
- $T_{50\%}$-INS-$AUC_{0-24}$〔24 時間血清中インスリン グラルギン曝露量（INS-$AUC_{0-24}$）の 50%相当値到達時間〕

**薬物動態用検体の採取時間**：

血清中インスリン グラルギン濃度測定用検体を、6 日目の治験薬投与前 20 時間、投与直前、投与後 1、2、4、6、8、10、12、14、16、20 及び 24 時間に採取した。血清中インスリン グラルギン（遊離型）濃度はラジオイムノアッセイ法（定量下限：5.02 µU/mL）を用いて測定した。

**統計手法**：

統計解析では、T 群と R 群のデータを比較した。多重解析ではα値の調整は行わなかった。

薬力学

治験薬投与及び／又は薬力学の測定に関連する治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、薬力学パラメータが利用可能かつ評価可能なすべての患者を薬力学解析対象集団とした。薬力学パラメータは、記述統計量を用いて投与群ごとに要約した。GIR（平均値）及び血中グルコース濃度（中央値）を投与群ごとに図示した。

薬力学は主要評価項目としなかった。主な副次評価変数の GIR-$AUC_{0-24}$ 及び $GIR_{max}$ に関する T 群と R 群の幾何平均の比の点推定値及び 90%信頼区間は、自然対数変換値に基づき線形混合効果モデルを用いて算出した。$T_{50\%}$-GIR-$AUC_{0-24}$ に関する T 群と R 群の location shift の推定値及び 90%信頼区間は、Hodges-Lehmann 法によるノンパラメトリック解析により算出した。

安全性

安全性解析は個別値での評価（臨床的に意味のある異常）と投与群ごとの記述統計量を基に実施した。有害事象について、MedDRA（version 16.0）の器官別大分類及び基本語を用いた TEAE の頻度表を投与群ごとに示すとともに、アレルギー反応を含むすべての有害事象を一覧に示した。ADA 分類及び夜間の低血糖発作は一覧に示し、投与群ごとに発現頻度を要約した。臨床検査値は一覧に示し、PCSA を投与群ごとに要約した。バイタルサイン及び心電図は、データを一覧に示し、投与群ごとの記述統計量及び PCSA を用いて解析した。投与部位反応は一覧に示し、度数分布を求めた。抗インスリン グラルギン抗体は、判定（陽性、陰性）を一覧に示し、投与群ごとに要約した。一覧には個々の投与前に対する治験終了時の抗体価の比を含めた。投与量によらず、治験薬の投与を受けたすべての患者を安全性解析対象集団とした。

**治験実施計画書の識別コード：**PKD13560

薬物動態

治験薬投与に関連する治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、薬物動態データが解釈可能なすべての患者を薬物動態解析対象集団とした。

薬物動態パラメータは、投与群ごとに記述統計量を用いて要約した。

主要評価解析：

INS-$AUC_{0-24}$に関するT群とR群の幾何平均の比の点推定値及び90%信頼区間は、自然対数変換値に基づき線形混合効果モデルを用いて算出した。製剤間でINS-$AUC_{0-24}$の比の90%信頼区間が完全に0.80～1.25の範囲に含まれた場合に生物学的同等であると結論付けた。

副次評価解析：

INS-$C_{max}$に関するT群とR群の幾何平均の比の点推定値及び90%信頼区間は、INS-$AUC_{0-24}$と同様のモデル及び方法を用いて解析した。$T_{50\%}$-INS-$AUC_{0-24}$に関するT群とR群のlocation shiftの推定値及び90%信頼区間は、Hodges-Lehmann法によるノンパラメトリック解析により算出した。

**要約：**

集団の特性：

本試験では、1型糖尿病患者50名（男性38名、女性12名）がランダム化された。平均年齢は42.1歳、で、平均体格指数（BMI）は25.38 kg/$m^2$であった（表11）。すべての患者がランダム化されたスケジュールに従って治療を受けた。治験を中止した患者はおらず、ランダム化されたすべての患者を、薬力学、安全性、及び薬物動態解析対象集団とした。

薬力学の結果：

GIR-$AUC_{0-24}$、$GIR_{max}$及びGIR-$T_{max}$の記述統計量を投与群ごとに表12に示す。

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。GIR-$AUC_{0-24}$及び$GIR_{max}$について、HOE901-U300試験製剤（T）及び標準製剤（R）の製剤間の比（T/R）と90%信頼区間を解析した結果、TとRの血糖降下作用は同等であることが示された（表13）。

TまたはRを1日1回反復投与した定常状態における6日目のsmoothed GIRの平均値の推移を図1に示す。投与後24時間のGIRプロファイルは製剤間で同様であり、両製剤とも投与後24時間ほぼ一定した血糖降下作用を示した。

安定したGIRプロファイルに一致して、$T_{50\%}$-GIR-$AUC_{0-24}$の中央値はT群で11.43時間、R群で11.28時間であった（表14）。$T_{50\%}$-GIR-$AUC_{0-24}$に関して、TとRの製剤間に意味のある違いは認められず、$T_{50\%}$-GIR-AUCの差の点推定値は−0.33時間（90%信頼区間：−1.04; 0.38時間）であった。GIR−$AUC_{0-24}$の10%、20%及び90%に到達するまでの時間に関しても、TとRの群間で意味のある違いは認められなかった。GIR-$T_{max}$の差の点推定値は−1.49時間であった（90%信頼区間：−4.87; 1.50時間）。

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）に近い値を維持していたことから、製剤の違いによらず24時間確実に血糖コントロールされたことが示された（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）を下回った。

GIR-$AUC_{0-24}$及び$GIR_{max}$について、製剤間の比（T/R）の90%信頼区間が0.80～1.25の許容範囲内であったことから、[redacted] HOE901-U300の[redacted]製剤（T）と[redacted]カートリッジ製剤（R）は薬力学（血糖降下作用）に関して生物学的に同等であることが証明された。

**治験実施計画書の識別コード：**PKD13560

安全性の結果：

全体として、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。

有害事象：本試験期間中に死亡、重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった（表 15）。TEAE は、HOE901-U300 試験製剤（T）群では 50 名中 18 名、標準製剤（R）群では 50 名中 15 名に報告された。最も多く報告された TEAE は頭痛（T 群で 10 名、R 群で 11 名）であり、次いで静脈炎（T 群で 4 名）、悪心（T 群で 3 名、R 群で 1 名）、失神寸前の状態（R 群で 2 名）であった（表 16）。治験終了時の尿妊娠検査において、女性被験者 1 名が陽性の判定であった（各投与期 1 日目の尿妊娠検査では陰性であった）。追加の血清検査及び超音波検査で妊娠が確認され、総括報告書作成時点で妊娠継続中である。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 名あたりの発現件数は 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。重度の低血糖は 1 件であり、T 群で入院期間中の第 1 期 2 日目の投与後約 2.5 時間に発現した。この事象はブドウ糖の静脈内投与により速やかに回復した。夜間低血糖の発現頻度は T 群で 66.0%、R 群で 68.0%と同程度であった。投与部位における自覚できない程度の紅斑（Global Irritation Score = 1、0～5 の 6 段階スコア）が、T 群で 3 名、R 群で 4 名に報告された。両製剤ともそれら以外の投与部位反応は認められなかった。

臨床検査値：血液生化学及び血液学的検査において投与期間中の PCSA が散見されたが、製剤間での差及び臨床的に意味のある異常は認められなかった（表 17 、表 18 ）。

バイタルサイン：投与期間中の PCSA は少数例に見られたが、製剤間での差及び臨床的に意味のある異常は認められなかった（表 19 ）。

心電図：PCSA として、境界域の QTc（男性 450 ms 未満、女性 470 ms 未満）が T 群で 8 名、R 群で 6 名に見られ、うち 2 名にベースラインからの 60 ms を超える QTc 延長が見られたが、製剤間での差及び臨床的に意味のある異常は認められなかった（表 20 ）。

治験開始時におけるインスリン抗体陰性例は 50 名中 30 名であったが、うち 4 名が治験終了時に陽性に転じた。

薬物動態の結果：

定常状態で R 及び T を投与したとき、投与後 24 時間まで血清中インスリン グラルギン濃度の平均値は定量下限値を上回った（図 3）。製剤間で薬物動態プロファイルに差は見られなかった。

T 及び R の主な薬物動態パラメータに関する記述統計量を表 21、表 22に示す。R の 1 名については、血清中濃度が測定できなかったため、薬物動態パラメータを算出していない。

INS-$AUC_{0\text{-}24}$ 及び INS-$C_{max}$ について、製剤間の比（T/R）の 90%信頼区間が 0.80～1.25 の許容範囲内であったことから、[redacted] HOE901-U300 試験製剤（T）及び[redacted]標準製剤（R）の曝露量は同等であり、薬物動態に関する生物学的同等性が証明された（表 23）。

結論：

[redacted] HOE901-U300 の[redacted]製剤（T） [redacted]カートリッジ製剤（R）は薬物動態及び薬力学の両面から生物学的同等性が証明された。

HOE901-U300 の両製剤ともに忍容性は良好であり、製剤間で安全性関連パラメータに意味のある違いは認められなかった。

**報告書の日付：**2013 年 11 月 18 日

## 2.2.2 被験者背景

被験者背景を以下に示す。

表 11 - 被験者背景（PKD13560 試験）

| | **All (N=50)** |
|---|---|
| Age (years) | |
| Number | 50 |
| Mean (SD) | 42.1 (11.1) |
| Min : Max | 24 : 63 |
| Sex [n (%)] | |
| Number | 50 |
| Male | 38 (76.0%) |
| Female | 12 (24.0%) |
| Race [n (%)] | |
| Number | 50 |
| Caucasian/White | 50 (100%) |
| Weight (kg) | |
| Number | 50 |
| Mean (SD) | 79.34 (12.80) |
| Min : Max | 54.2 : 100.4 |
| Height (cm) | |
| Number | 50 |
| Mean (SD) | 176.5 (8.5) |
| Min : Max | 155 : 188 |
| BMI ($kg/m^2$) | |
| Number | 50 |
| Mean (SD) | 25.38 (3.05) |
| Min : Max | 19.2 : 30.0 |

Source: PKD13560, CSR No 5.3.1.2-2, PGM=PRODOPS/HOE901/PKD13560/CSR/REPORT/PGM/dem_dmsc_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_dmsc_s_t_i.rtf (13SEP2013 - 16:43)

## 2.2.3 薬力学

薬力学の結果を以下に示す。

表 12 -薬力学パラメータ（GIR-$AUC_{0-24}$、$GIR_{max}$、GIR-$T_{max}$）の要約（PKD13560 試験）

| | T (U300 [redacted]) | R (U300) |
|---|---|---|
| GIR-$AUC_{0-24h}$ (mg/kg) | | |
| Number | 50 | 50 |
| Mean (SD) | 1816.14 (917.21) | 1830.35 (1078.36) |
| Geometric Mean (CV%) | 1530.75 (50.503) | 1495.44 (58.915) |
| Median | 1866.70 | 1729.65 |
| Q1 : Q3 | 1209.80 : 2287.50 | 1197.80 : 2206.70 |
| Min : Max | 71.5 : 5076.8 | 133.6 : 5410.7 |
| $GIR_{max}$ (mg/kg/min) | | |
| Number | 50 | 50 |
| Mean (SD) | 2.82 (1.02) | 2.93 (1.09) |
| Geometric Mean (CV%) | 2.63 (36.019) | 2.74 (37.044) |
| Median | 2.75 | 2.70 |
| Q1 : Q3 | 2.20 : 3.30 | 2.20 : 3.50 |
| Min : Max | 1.1 : 5.0 | 1.1 : 6.0 |
| 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 |
| Min : Max | 0.0 : 24.0 | 0.0 : 24.0 |

GIR = body weight standardized glucose infusion rate
$GIR_{max}$ and GIR-$T_{max}$ are based on smoothed GIR profiles (LOESS, factor 0.06).
Q1 and Q3 denote first and third quartiles
Source: PKD13560, CSR No 5.3.1.2-2, PGM=PRODOPS/HOE901/PKD13560/CSR/REPORT/PGM/pd_idescgir_d_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pd_idescgir_d_t_i.rtf (13SEP2013 - 16:48)

表 13 -製剤間における薬力学パラメータの比と 90%信頼区間（GIR-$AUC_{0-24}$ 及び $GIR_{max}$）（PKD13560 試験）

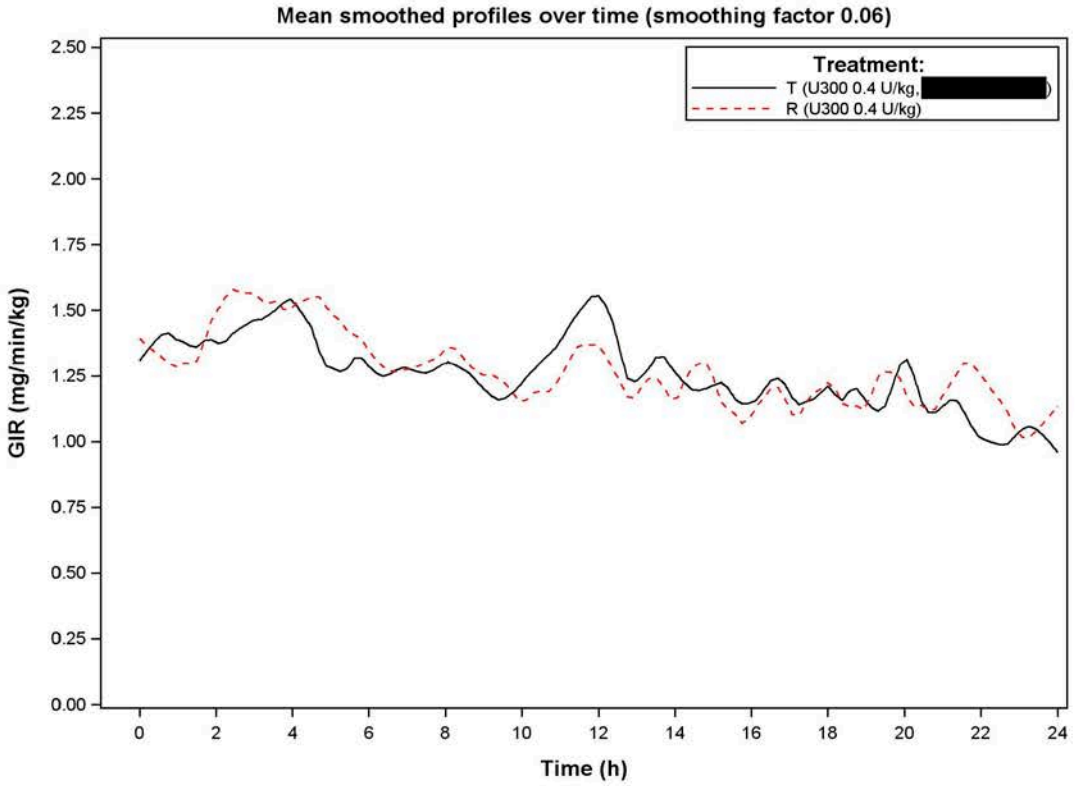
| Treatment ratio | Parameter | Estimate | 90% CI |
|---|---|---|---|
| T (U300 [redacted]) / R (U300) | GIR-$AUC_{0-24}$ [mg/kg] | 1.02 | (0.87 to 1.20) |
| | GIRmax [mg/kg/min] | 0.96 | (0.87 to 1.06) |

GIR denotes body weight standardized glucose infusion rate

$GIR_{max}$ is based on individually smoothed profiles, LOESS, factor 0.06.

Source: PKD13560, CSR No 5.3.1.2-2, PGM=PRODOPS/HOE901/PKD13560/CSR/REPORT/PGM/pd_ratio.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pd_ratio_ra_k_t_2_i.rtf (13SEP2013 - 21:26)

図 1 - 定常状態における GIR の推移（PKD13560 試験）




GIR = body weight standardized Glucose Infusion Rate

LOESS smoothing using factor = 0.06

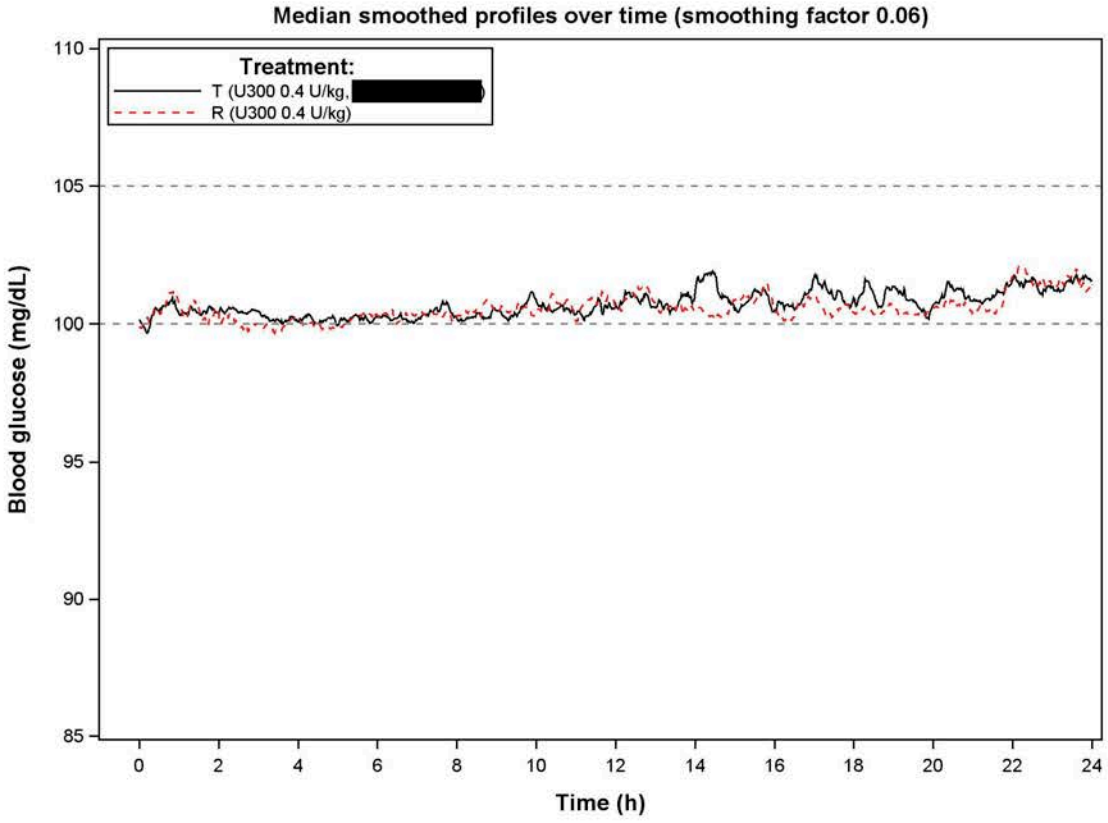
Source: PKD13560, CSR No 5.3.1.2-2, PGM=PRODOPS/HOE901/PKD13560/CSR/REPORT/PGM/pd_igirmeanover_d_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pd_igirmeanover_d_g_006_i.rtf (13SEP2013 - 16:53)

表 14 -薬力学パラメータ（$T_{50\%}$-GIR-$AUC_{0-24}$）の要約（PKD13560 試験）

| | T (U300 [redacted]) | R (U300) |
|---|---|---|
| T50% GIR-$AUC_{0-24h}$ (h) | | |
| Number | 50 | 50 |
| Mean (SD) | 10.97 (2.79) | 11.61 (3.42) |
| Median | 11.43 | 11.28 |
| Q1 : Q3 | 9.820 : 12.420 | 9.930 : 12.700 |
| Min : Max | 0.6 : 17.4 | 4.5 : 22.5 |

GIR = body weight standardized glucose infusion rate
Q1 and Q3 denote first and third quartiles
Source: PKD13560, CSR No 5.3.1.2-2, PGM=PRODOPS/HOE901/PKD13560/CSR/REPORT/PGM/pd_idescgauc_d_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pd_idescgauc_d_t_i.rtf (13SEP2013 - 16:49)

図 2 - 定常状態における血中グルコース濃度の推移（PKD13560 試験）




LOESS smoothing using factor = 0.06
Source: PKD13560, CSR No 5.3.1.2-2, PGM=PRODOPS/HOE901/PKD13560/CSR/REPORT/PGM/pd_ibgmedover_d_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pd_ibgmedover_d_g_006_i.rtf (18SEP2013 - 8:26)

## 2.2.4 安全性

安全性解析対象集団における TEAE の要約及びすべての TEAE を以下 に示す。

表 15 -TEAE の要約-安全性解析対象集団（PKD13560 試験）

| n(%) | T (U300 [redacted]) (N=50) | R (U300) (N=50) |
|---|---|---|
| Subjects with any TEAE | 18 (36.0%) | 15 (30.0%) |
| Subjects with any severe TEAE | 0 | 0 |
| Subjects with any treatment emergent SAE | 0 | 0 |
| Subjects with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation | 0 | 0 |

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event
N = Number of subjects treated within each group, n (%) = number and % of subjects with at least one TEAE in each category
Note: An adverse event is considered as treatment emergent if it occurred from the time of the first investigational medicinal product (IMP) administration of a period up to 3 days (included) after the last IMP administration of the period
Source: PKD13560, CSR No 5.3.1.2-2, PGM=PRODOPS/HOE901/PKD13560/CSR/REPORT/PGM/ae_aeover_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aeover_s_t_i.rtf (13SEP2013 - 17:03)

表 16 -すべての TEAE-安全性解析対象集団（PKD13560 試験）

| Primary system organ class<br>Preferred term [n (%)] | T (U300 [redacted]) (N=50) | R (U300) (N=50) |
|---|---|---|
| Any class | 18 (36.0%) | 15 (30.0%) |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (2.0%) | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 1 (2.0%) | 0 |
| 神経系障害 | 10 (20.0%) | 12 (24.0%) |
| 頭痛 | 10 (20.0%) | 11 (22.0%) |
| 失神寸前の状態 | 0 | 2 (4.0%) |
| 血管障害 | 4 (8.0%) | 0 |
| 静脈炎 | 4 (8.0%) | 0 |
| 胃腸障害 | 3 (6.0%) | 2 (4.0%) |
| 下痢 | 0 | 1 (2.0%) |
| 悪心 | 3 (6.0%) | 1 (2.0%) |
| 嘔吐 | 1 (2.0%) | 1 (2.0%) |

| Primary system organ class<br>Preferred term [n (%)] | T (U300 [redacted])<br>(N=50) | R (U300)<br>(N=50) |
|---|---|---|
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3 (6.0%) | 2 (4.0%) |
| 関節痛 | 0 | 1 (2.0%) |
| 背部痛 | 1 (2.0%) | 1 (2.0%) |
| 側腹部痛 | 1 (2.0%) | 0 |
| 筋骨格痛 | 1 (2.0%) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (4.0%) | 2 (4.0%) |
| 末梢性浮腫 | 0 | 1 (2.0%) |
| 発熱 | 1 (2.0%) | 1 (2.0%) |
| 非心臓性胸痛 | 1 (2.0%) | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 1 (2.0%) |
| 挫傷 | 0 | 1 (2.0%) |

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA 16.0
N = Number of subjects treated within each group, n (%) = number and % of subjects with at least one TEAE in each category
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT in R (U300 0.4 U/kg) group.
Note: An adverse event is considered as treatment emergent if it occurred from the time of the first investigational medicinal product (IMP) administration of a period up to 3 days (included) after the last IMP administration of the period
Source: PKD13560, CSR No 5.3.1.2-2, PGM=PRODOPS/HOE901/PKD13560/CSR/REPORT/PGM/ae_iaeteae_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_iaeteae_s_t_i.rtf (13SEP2013 - 17:04)

表 17 - 臨床検査値（血液生化学）の PCSA（PKD13560 試験）

| Laboratory parameter<br>PCSA criteria n/N1 | T (U300 [redacted])<br>(N=50)<br>Nor. bas. | <br><br>Abn. bas. | R (U300)<br>(N=50)<br>Nor. bas. | <br><br>Abn. bas. |
|---|---|---|---|---|
| Glucose (plasma) | | | | |
| ≤ 3.9 mmol/L and < LLN (SI) or ≤ 70 mg/dL and < LLN (US) | 3/8 | 11/42 | 2/5 | 15/45 |
| ≥ 11.1 mmol/L (unfasted); ≥ 7 mmol/L (fasted) (SI) or ≥ 200 mg/dL (unfasted); ≥ 126 mg/dL (fasted) (US) | 6/8 | 30/42 | 5/5 | 34/45 |
| Total cholesterol | | | | |
| ≥ 7.74 mmol/L (SI) or ≥ 298.8 mg/dL (US) | 0/35 | 1/15 | 0/38 | 1/12 |
| Triglycerides | | | | |
| ≥ 4.6 mmol/L (SI) or 407.1 mg/dL (US) | 0/50 | 0/0 | 1/50 | 0/0 |

| Laboratory parameter<br>PCSA criteria n/N1 | T (U300 [redacted]) (N=50) | | R (U300) (N=50) | |
|---|---|---|---|---|
| | Nor. bas. | Abn. bas. | Nor. bas. | Abn. bas. |
| Creatine phospho kinase | | | | |
| > 3 ULN [SI/US] | 0/40 | 0/10 | 0/42 | 0/8 |
| Sodium | | | | |
| ≤ 129 mmol/L (SI) or ≤ 129 mEq/L (US) | 0/48 | 0/2 | 0/49 | 0/1 |
| ≥ 160 mmol/L (SI) or ≥ 160 mEq/L (US) | 0/48 | 0/2 | 0/49 | 0/1 |
| Potassium | | | | |
| < 3 mmol/L (SI) or < 3 mEq/L (US) | 0/45 | 0/5 | 0/47 | 0/3 |
| ≥ 5.5 mmol/L (SI) or ≥ 5.5 mEq/L (US) | 0/45 | 0/5 | 0/47 | 1/3 |
| Creatinine | | | | |
| ≥ 150 µmol/L (Adults) (SI) or ≥ 1.70 mg/dL (Adults) (US) | 0/48 | 0/2 | 0/47 | 0/3 |
| ≥ 30% change from B [SI/US] | 1/50 | na | 0/50 | na |
| ≥ 100% change from B [SI/US] | 0/50 | na | 0/50 | na |
| ALT (SGPT-ALAT) | | | | |
| > 3 ULN [SI/US] | 0/50 | 0/0 | 0/50 | 0/0 |
| AST (SGOT-ASAT) | | | | |
| > 3 ULN [SI/US] | 0/50 | 0/0 | 0/50 | 0/0 |
| Alkaline phosphatase | | | | |
| > 1.5 ULN [SI/US] | 0/50 | 0/0 | 0/50 | 0/0 |
| Total bilirubin | | | | |
| > 1.5 ULN [SI/US] | 0/45 | 4/5 | 1/47 | 3/3 |

| Laboratory parameter<br>PCSA criteria n/N1 | T (U300 [redacted]) (N=50) | | R (U300) (N=50) | |
|---|---|---|---|---|
| | Nor. bas. | Abn. bas. | Nor. bas. | Abn. bas. |
| > 2 ULN [SI/US] | 0/45 | 1/5 | 0/47 | 1/3 |

PCSA: Potentially Clinically Significant Abnormalities (Version of 14-SEP-2009)

LLN/ULN: Lower/Upper Limit of Normal range, B: Baseline, Nor. bas.: Normal baseline, Abn. bas.: Abnormal baseline (LLN/ULN or PCSA), Miss. bas.: Missing baseline, na: not applicable

n/N1 = Number of subjects who met the criterion at least once/ number of subjects within each group who had that parameter assessed

Note: A PCSA is considered to be on-treatment if it occurred from the time of the first investigational medicinal product (IMP) administration of a period up to 3 days (included) after the last IMP administration of the period.

For % change creatinine, baseline values < LLN or > ULN (or LLN/ULN missing) are counted in one unique group (ie as normal), for CPK, ALT, AST, ALP and Total Bilirubin, values < LLN (or LLN missing) are counted as normal.

PGM=PRODOPS/HOE901/PKD13560/CSR/REPORT/PGM/lab_lbpcsa_s_t_2.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_lbpcsa_s_t_2_bio_i.rtf (31OCT2013 - 16:31)

表 18 - 臨床検査値（血液学）の PCSA（PKD13560 試験）

| Laboratory parameter<br>PCSA criteria n/N1 | T (U300 [redacted]) (N=50) | | R (U300) (N=50) | |
|---|---|---|---|---|
| | Nor. bas. | Abn. bas. | Nor. bas. | Abn. bas. |
| Hemoglobin | | | | |
| Decr. from B ≥ 20 g/L (SI) or decr. from B ≥ 2g/dL (US) | 1/50 | na | 3/50 | na |
| Platelet count (thrombocyte count) | | | | |
| < 100 Giga/L (SI) or < 100 10^3/µL (US) | 0/41 | 0/9 | 0/40 | 0/10 |
| White blood cell count (leukocyte count) | | | | |
| < 3.0 Giga/L (Non-Black); < 2.0 Giga/L (Black) (SI) or < 3.0 10^3/µL (Non-Black); < 2.0 10^3/µL (Black) (US) | 0/47 | 1/3 | 0/48 | 1/2 |
| Neutrophils | | | | |
| < 1.5 Giga/L (Non-Black); < 1.0 Giga/L (Black) (SI) or < 1.5 10^3/µL (Non-Black); < 1.0 10^3/µL (Black) (US) | 1/50 | 0/0 | 2/50 | 0/0 |
| Eosinophils | | | | |
| > 0.5 Giga/L or > ULN (if ULN ≥ 0.5 Giga/L) (SI) or > 0.5 10^3/µL or > ULN (if ULN ≥ 0.5 10^3/µL) (US) | 2/48 | 2/2 | 1/47 | 1/3 |

PCSA: Potentially Clinically Significant Abnormalities (Version of 14-SEP-2009)

LLN/ULN: Lower/Upper Limit of Normal range, B: Baseline, Nor. bas.: Normal baseline, Abn. bas.: Abnormal baseline (LLN/ULN or PCSA), Miss. bas.: Missing baseline, na: not applicable

n/N1 = Number of subjects who met the criterion at least once/ number of subjects within each group who had that parameter assessed

Note: A PCSA is considered to be on-treatment if it occurred from the time of the first investigational medicinal product (IMP) administration of a period up to 3 days (included) after the last IMP administration of the period.

For hemoglobin, baseline values < LLN or > ULN (or LLN/ULN missing) are counted in one unique group (ie as normal), for eosinophils, values < LLN (or LLN missing) are counted as normal.

PGM=PRODOPS/HOE901/PKD13560/CSR/REPORT/PGM/lab_lbpcsa_s_t_2.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_lbpcsa_s_t_2_hem_i.rtf (31OCT2013 - 16:31)



(electronic 2.0)

表 19 - バイタルサインの PCSA（PKD13560 試験）

| **Vital signs parameter**<br>**PCSA criteria n/N1** | **T (U300 [redacted])**<br>**(N=50)** | **R (U300)**<br>**(N=50)** |
|---|---|---|
| Systolic blood pressure | | |
| ≤ 95 mmHg and decr. from B ≥ 20 mmHg | 1/50 | 0/50 |
| ≥ 140 mmHg and incr. from B ≥ 20 mmHg | 4/50 | 6/50 |
| Diastolic blood pressure | | |
| ≤ 45 mmHg and decr. from B ≥ 10 mmHg | 0/50 | 0/50 |
| ≥ 90 mmHg and incr. from B ≥ 10 mmHg | 9/50 | 7/50 |
| Orthostatic systolic blood pressure | | |
| ≤ -20 mmHg | 6/50 | 3/50 |
| Orthostatic diastolic blood pressure | | |
| ≤ -10 mmHg | 2/50 | 1/50 |
| Heart rate | | |
| ≤ 40 bpm and decr. from B ≥ 20 bpm | 0/50 | 1/50 |
| ≥ 100 bpm and incr. from B ≥ 20 bpm | 0/50 | 0/50 |
| Weight | | |
| ≥ 5% decr. from B | 0/50 | 0/50 |
| ≥ 5% incr. from B | 0/50 | 0/50 |

PCSA: Potentially Clinically Significant Abnormalities (Version of 14-SEP-2009)

decr./incr.: decrease/increase, B: Baseline

n/N1 = Number of subjects who met the criterion at least once/ number of subjects within each group who had that parameter assessed

Note: A PCSA is considered to be on-treatment if it occurred from the time of the first investigational medicinal product (IMP) administration of a period up to 3 days (included) after the last IMP administration of the period.

Orthostatic = standing after 3 minutes – supine after 10 minutes.

PGM=PRODOPS/HOE901/PKD13560/CSR/REPORT/PGM/osa_vspcsa_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/osa_vspcsa_s_t_i.rtf (13SEP2013 - 18:34)

表 20 - 心電図の PCSA（PKD13560 試験）

| ECG parameter<br>PCSA criteria n/N1 | T (U300 [redacted]) (N=50) | R (U300) (N=50) |
|---|---|---|
| Heart rate | | |
| ≤ 40 bpm and decr. from B ≥ 20 bpm | 0/50 | 0/50 |
| ≥ 100 bpm and incr. from B ≥ 20 bpm | 0/50 | 0/50 |
| PR interval | | |
| ≥ 220 ms | 0/50 | 0/50 |
| QRS interval | | |
| ≥ 120 ms | 1/50 | 0/50 |
| QTc interval | | |
| Borderline: 431-450 ms (Male); 451-470 ms (Female) | 22/50 | 26/50 |
| Prolonged: > 450 ms (Male); > 470 ms (Female) | 8/50 | 6/50 |
| ≥ 500 ms | 0/50 | 0/50 |
| QTc interval - change from baseline | | |
| Borderline: Incr. from B 30-60 ms | 14/50 | 8/50 |
| Prolonged: Incr. from B > 60 ms | 1/50 | 1/50 |

PCSA: Potentially Clinically Significant Abnormalities (Version of 14-SEP-2009)

decr./incr.: decrease/increase, B: Baseline

n/N1 = Number of subjects who met the criterion at least once/ number of subjects within each group who had that parameter assessed

Note: ECG coming from on-site automatic reading are taken into account.

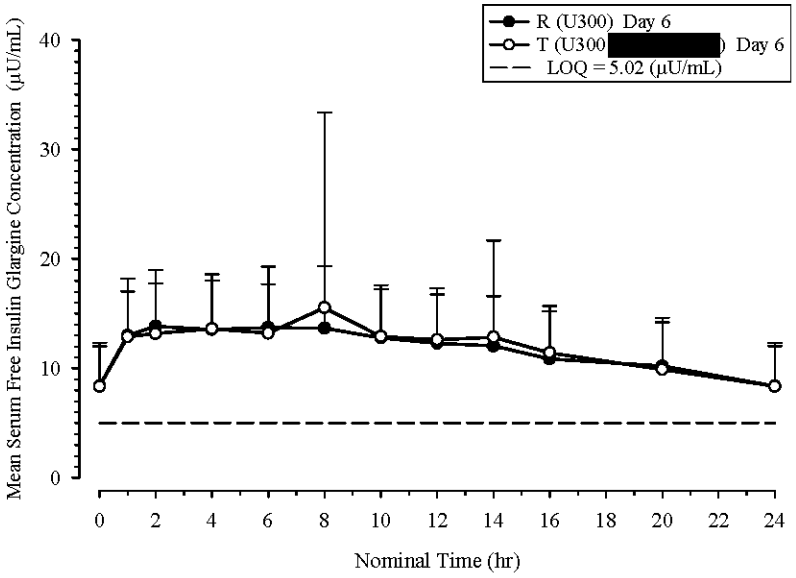
Note: A PCSA is considered to be on-treatment if it occurred from the time of the first investigational medicinal product (IMP) administration of a period up to 3 days (included) after the last IMP administration of the period.

PGM=PRODOPS/HOE901/PKD13560/CSR/REPORT/PGM/osa_egpcsa_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/osa_egpcsa_s_t_i.rtf (13SEP2013 - 18:37)

## 2.2.5 薬物動態

薬物動態の結果を以下に示す。

図 3 -定常状態における血清中インスリン グラルギン濃度の推移（PKD13560 試験）




Source = PKS Study : PKD13560; Scenario: S-D-A-EV-OD, Version 7
Date/Time = 9/12/2013 1:01:15 PM

Source: PKD13560, CSR No 5.3.1.2-2

表 21 -薬物動態パラメータ（INS-$C_{max}$、INS-$T_{max}$、INS-$AUC_{0-24}$）の要約（PKD13560 試験）

| Mean ± SD (Geometric Mean) [CV%] | **Free Insulin Glargine in Serum** | |
|---|---|---|
| | **T (U300 [redacted])** | **R (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, CSR No 5.3.1.2-2; Scenario: S-D-A-EV-OD, Version 7

表 22 -薬物動態パラメータ（$T_{50\%}$-INS-$AUC_{0-24}$）の要約（PKD13560 試験）

| | T (U300 [redacted]) | R (U300) |
|---|---|---|
| T50%-$AUC_{0-24h}$ (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 |

Source: PKD13560, CSR No 5.3.1.2-2, PGM=PRODOPS/HOE901/PKD13560/CSR/REPORT/PGM/pk_idescinsauc_k_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pk_idescinsauc_k_t_i.rtf (30SEP2013 - 16:26)

表 23 - 製剤間における薬物動態パラメータの比と 90%信頼区間（PKD13560 試験）

| Treatment ratio | Parameter | Estimate | 90% CI |
|---|---|---|---|
| T (U300 [redacted]) / R (U300) | INS-$AUC_{0-24}$ (µU.h/mL) | 1.00 | (0.95 to 1.06) |
| | INS-$C_{max}$ (µU/mL) | 1.02 | (0.91 to 1.14) |

Source: PKD13560, CSR No 5.3.1.2-2, PGM=PRODOPS/HOE901/PKD13560/CSR/REPORT/PGM/pk_ratio.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pk_ratio_ra_k_t_2_i.rtf (30SEP2013 - 16:59)

## 2.3 〔PKD12270〕日本人 1 型糖尿病患者対象単回投与正常血糖クランプ試験（国内／評価資料）

[添付資料番号 5.3.4.2-1]

### 2.3.1 概要

概要を以下に示す。

表 24 - 概要（PKD12270 試験）

| |
|---|
| **治験実施計画書の識別コード：** PKD12270 |
| **治験の標題：** 日本人 1 型糖尿病患者における正常血糖クランプ法を用いた HOE901-U300 及びランタスの比較検討（ランダム化、二重盲検、3 剤 3 期クロスオーバー、単回投与試験） |
| **治験責任医師：** [redacted] |
| **治験実施医療機関：** [redacted]、日本 |
| **公表文献：** 該当なし |
| **治験期間：**<br>最初の患者の組入れ日：2011 年 11 月 11 日<br>最後の患者の完了日：2012 年 4 月 7 日 |
| **開発のフェーズ：** 第 I 相 |
| **目的：**<br>主要目的：<br>• HOE901-U300（0.4 及び 0.6 単位/kg）及び ランタス（0.4 単位/kg ）の血糖降下作用の比較検討<br>副次目的：<br>• HOE901-U300（0.4 及び 0.6 単位/kg）及び ランタス（0.4 単位/kg）の薬物動態プロファイルの比較検討<br>• HOE901-U300（0.4 及び 0.6 単位/kg）及び ランタス（0.4 単位/kg）の血糖降下作用持続時間の比較検討<br>• HOE901-U300 の用量反応性の検討<br>• HOE901-U300 の用量と曝露量の関係の検討<br>• HOE901-U300 の安全性と忍容性の検討 |
| **治験方法：** 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）、単回投与（図 4 ） |

**治験実施計画書の識別コード**：PKD12270

**被験者数**：

予定：18 名

ランダム化：18 名

投与：18 名

治験中止例：0 名

**評価**：

薬力学解析対象集団：18 名

安全性解析対象集団：18 名

薬物動態解析対象集団：18 名

**診断及び選択基準**：

日本人 1 型糖尿病患者男女（20～65 歳、罹病期間：1 年を超える、日本糖尿病学会の診断基準による）

**治験薬**

**被験薬**：HOE901-U300

剤型：インスリン グラルギン 300 単位/mL 溶液（3 mL カートリッジ）

投与経路：腹部臍周囲への皮下投与（空腹時）

用量：0.4 単位/kg（$T_1$）及び 0.6 単位/kg（$T_2$）（単回投与）

バッチ番号：C1011129

**対照薬**：ランタス（市販製剤）

剤型：インスリン グラルギン 100 単位/mL 溶液（3 mL カートリッジ）

投与経路：腹部臍周囲への皮下投与（空腹時）

用量：0.4 単位/kg（R）（単回投与）

バッチ番号：0F024A

**投与期間**：各期 1 日 （3 投与期）

**観察期間**：約 4～12 週間（スクリーニング～最終観察日）

**治験実施計画書の識別コード**：PKD12270

**評価基準**：

薬力学：

主要評価項目：

- GIR-$AUC_{0-36}$〔36 時間グルコース利用量（注入率時間曲線下面積）〕

主な副次評価項目：

- $T_{50\%}$-GIR-$AUC_{0-36}$〔36 時間グルコース利用量（GIR-$AUC_{0-36}$）の 50%相当値到達時間〕
- $GIR_{max}$（最大グルコース注入率）
- GIR-$T_{max}$〔最大グルコース注入率（$GIR_{max}$）到達時間〕
- 規定の正常血糖レベル維持時間（血中グルコース濃度が 105 mg/dL（5.8 mmol/L）以下に持続された時間）
- 規定の血糖レベル維持時間（血中グルコース濃度が 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）

GIR 関連パラメータは、体重基準化後の smoothed GIR に基づいて算出した。

安全性：

有害事象、標準 12 誘導心電図、バイタルサイン、臨床検査、抗インスリン抗体、投与部位反応

薬物動態：

- INS-$AUC_{0-36}$〔36 時間血清中インスリン グラルギン曝露量（濃度時間曲線下面積）〕
- INS-$AUC_{0-24}$〔24 時間血清中インスリン グラルギン曝露量（濃度時間曲線下面積）〕
- $T_{50\%}$-INS-$AUC_{0-36}$〔36 時間血清中インスリン グラルギン曝露量（INS-$AUC_{0-36}$）の 50%相当値到達時間〕
- 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（INS-$C_{max}$）到達時間〕

**薬物動態用検体の採取時間**：

血清中インスリン グラルギン濃度測定用検体を、投与後 0、1、2、4、6、8、12、16、20、24、28、32 及び 36 時間に採取した。血清中インスリン グラルギン（遊離型）はバリデートされたラジオイムノアッセイ法（定量下限値：5.02 µU/mL）を用いて測定した。

血漿中インスリン グラルギン未変化体、代謝物 M1 及び M2 はバリデートされた LC-MS/MS（定量下限値：0.2 ng/mL）を用いて測定した。

**治験実施計画書の識別コード**：PKD12270

**統計手法**：

解析では対照薬（R）とそれぞれの被験薬（$T_1$ 及び $T_2$）を比較した。

薬力学：

薬力学パラメータを記述統計量により要約した。解析では R に対して $T_1$ 及び $T_2$ を各々比較した。線形混合効果モデルを用いて、対数変換した GIR-$AUC_{0-36}$ 及び GIR-$AUC_{0-24}$ について R に対する幾何平均の比（$T_1$/R、$T_2$/R）の点推定値及び 90%信頼区間を算出した。$T_{50\%}$-GIR-$AUC_{0-36}$ 及び既定の正常血糖レベル維持時間について $T_1$ 及び $T_2$ と R 間をノンパラメトリック手法にて比較した。補足的パラメータとして $GIR_{max}$、GIR-$T_{max}$ 及び血糖レベル維持時間を被験者ごとに示した。また、HOE901-U300 の用量と薬力学の関係についても検討した。

安全性及び忍容性：

安全性解析は個別値での評価（臨床的に意味のある異常）と投与群ごとの記述統計量を基に実施した。有害事象について、MedDRA（version 15.0）の器官別大分類及び基本語を用いた頻度表を投与群ごとに示すとともに、全ての有害事象を一覧に示した。.

バイタルサイン及び ECG について PCSA を有する被験者数を投与群ごとに要約した。

薬物動態：

薬物動態パラメータを記述統計量により要約した。解析では R に対して $T_1$ 及び $T_2$ を各々比較した。対数変換した INS-$AUC_{0-36}$ の R に対する $T_1$ 及び $T_2$ の比について線形混合効果モデルを用いて評価した。INS-$AUC_{0-36}$ について被験薬と対照薬間の幾何平均の比の点推定値及び 90%信頼区間を算出した。$T_{50\%}$-INS-$AUC_{0-36}$ について $T_1$ 及び $T_2$ と R 間をノンパラメトリック手法にて比較した。また HOE901-U300 の用量と曝露量の関係についても検討した。

**要約**：

集団の特性：

日本人 1 型糖尿病患者 18 名が本試験に組み入れられ、ランダム化された。治験中止例はなく、ランダム化されたすべての患者が、薬力学、薬物動態、及び安全性解析集団の対象となった（表 25 ）。

**治験実施計画書の識別コード**：PKD12270

薬力学の結果：

被験薬 HOE901-U300 の各群（$T_1$ 及び $T_2$）では、GIR（平均値及び中央値）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 $GIR_{max}$ に達したのち低下した（図 5 ）。

$GIR\text{-}AUC_{0\text{-}36}$ は、HOE901-U300 の用量増加に伴って増加したが、いずれも R 群に比べて低値であった（表 26）。$GIR\text{-}AUC_{0\text{-}36}$ について、$T_1$ 及び $T_2$ 群の R 群に対する比の点推定値（90%信頼区間）は、それぞれ 0.11（0.04; 0.33）及び 0.55（0.36; 0.84）であった（表 27）。

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 28 ）、$T_{50\%}\text{-}GIR\text{-}AUC_{0\text{-}36}$（中央値）はランタスに比べて長時間であった（表 29 ）。

HOE901-U300（$T_1$ 及び $T_2$）投与後の血中グルコース濃度（平均 smoothed BG）プロファイルは、用量によらず同様の特徴を示した（図 6 ）。$T_1$ 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 時間まで上昇し、その増分は低用量の $T_1$ 群の方がより大きかった。$T_1$ 及び $T_2$ 群では、血中グルコース濃度は、クランプ期間（36 時間）を通して規定の血糖レベルである 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 の作用発現及び持続時間がより短かったことを反映して上昇した。

$T_1$ 及び $T_2$ 群の血中グルコース濃度（中央値）は、狭い濃度範囲で概ね類似した特徴的な推移を示した。$T_1$ 及び $T_2$ 群ではより緩徐かつ持続的な血糖降下作用プロファイルを示したことに一致して、R 群の血中グルコース濃度（中央値）は、$T_1$ 及び $T_2$ 群に比べて投与後数時間は低値で推移したが、投与後 16 時間以降は高値を示した。

安全性の結果：

有害事象：本試験期間中に死亡、重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった（表 30 ）。TEAE として、軽度の低血糖がランタス（R）群及び HOE901-U300 の 0.4 単位/kg（$T_1$）群の各 1 名に 2 件ずつ認められた（表 31 ）。これらの事象は、治験薬投与 2～3 日後、被験者が通常使用していたインスリンの投与直後に発現したことから、治験責任（分担）医師により治験薬との関連なしと判断された。

臨床検査値：血液生化学及び血液学的検査において投与期間中の PCSA が散見されたが、HOE901-U300 とランタスの投与間での差、及び臨床的に意味のある異常、並びに臨床検査値に関連する有害事象は認められなかった（表 32 、表 33 ）。

バイタルサイン：投与期間中の PCSA として、ベースラインからの 5%を超える体重減少が 1 名に見られた。バイタルサインに関連する有害事象は認められなかった（表 34 ）。

心電図：PCSA として、500 ms 以上の QTc 又はベースラインからの 60 ms を超える QTc 延長は認められなかった。男性 451 ms 以上又は女性 471 以上の QTc が T1 群で 1 名に見られた。境界域の QTc（男性 431～450 ms、女性 451～470 ms）が R 群で 18 名中 4 名、T1 群で 18 名中 9 名、T2 群で 18 名中 7 名に見られた。心電図に関連する有害事象は認められなかった（表 35 ）。

抗インスリン抗体の判定（陽性、陰性）について、ベースライン時の陽性例が 15 名（83.3%）、試験終了時の陽性例が 14 名（77.8%）であり、顕著な変化はみられなかった。

**治験実施計画書の識別コード**：PKD12270

薬物動態の結果：

HOE901-U300 0.4 単位/kg（$T_1$）群の 3 名（392001001、392001010、及び 392001015）において、血清中にインスリン グラルギンは検出されず、血糖降下作用は認められなかった。

単回皮下投与後の血清中インスリン グラルギン濃度（平均値）推移は、いずれの投与群においても明らかなピークは見られなかったが、被験薬群では対照薬群に比べてやや平坦なプロファイルを示した（図 7 ）。

血清中濃度の平均値が定量下限値を上回った時間帯は、$T_1$ 群で 2～24 時間、$T_2$（HOE901-U300 0.6 単位/kg）群で 1～36 時間、R（ランタス 0.4 単位/kg）群で 1～28 時間であった。$T_1$ 及び $T_2$ 群では、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。$T_1$ 及び $T_2$ 群において、INS-$C_{max}$ は R 群に比べて低値を示し、INS-$T_{max}$ は R 群に比べて短時間であった。

INS-$AUC_{0-24}$ 及び INS-$AUC_{0-36}$ は、HOE901-U300 の用量増加に伴って増加したが、いずれも R 群に比べて低値を示した（表 36 ）。INS-$AUC_{0-36}$ について、$T_1$ 及び $T_2$ 群の各 R 群に対する比の点推定値（90% 信頼区間）は、それぞれ 0.62（0.51; 0.75）及び 0.75（0.59; 0.94）であった（表 37）。

また、$T_1$ 及び $T_2$ 群では R 群に比べてより平坦なプロファイルであったことを反映して、$T_{50\%}$-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 時間であった（表 38 ）。

結論：

薬力学：

HOE901-U300 の 0.4 及び 0.6 単位/kg（ $T_1$ 及び $T_2$）群は、ランタス（R）群と異なる GIR 及び血中グルコース濃度のプロファイルを示した。R 群の GIR プロファイルは、投与後 12 時間まで持続的に上昇し、その後クランプ終了まで低下した。その推移と一致して、R 群の血中グルコース濃度は、クランプ期間の早期は既定の正常血糖レベルを維持したが、その後クランプ終了まで増加した。一方、HOE901-U300 の各投与では、遅れて最大グルコース注入率（R 群に比べて低値）に到達したものの、血中グルコース濃度は投与後 36 時間にわたって概ね規定の血糖レベルに維持された（特にその傾向は $T_2$ 群で顕著であった）。

なお、クランプ終了時刻の設定上、投与後 36 時間以降の血糖降下作用は評価できなかった。

GIR-$AUC_{0-36}$ について、$T_1$ 及び $T_2$ 群では R 群に比べて低値を示した。

R 群では、規定の正常血糖レベルを維持するうえで、より多量のグルコース注入を必要としたため、GIR-AUC が高値を示した。一方、$T_1$ 及び $T_2$ 群では、投与後初期に若干の血中グルコース濃度上昇を認めたが、それ以降はより少量のグルコース注入で規定の正常血糖レベルを維持した。

安全性：

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間で差は認められなかった。

薬物動態：

HOE901-U300 を単回皮下投与したとき、ランタスに比べて全体的にやや平坦な平均血清中インスリン グラルギン濃度推移を示した。HOE901-U300 の各群（$T_1$ 及び $T_2$）では、用量増加に伴い曝露量が増加した。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 時間以降より速やかな濃度低下を示した。

結論として、HOE901-U300 を単回投与したときの薬力学及び薬物動態について検討した結果、血清中濃度及び GIR の推移がランタスに比べてより平坦であったことから、HOE901-U300 では血糖降下作用作用がより緩やかに発現し、投与後 24 時間以降も持続することが示唆された。

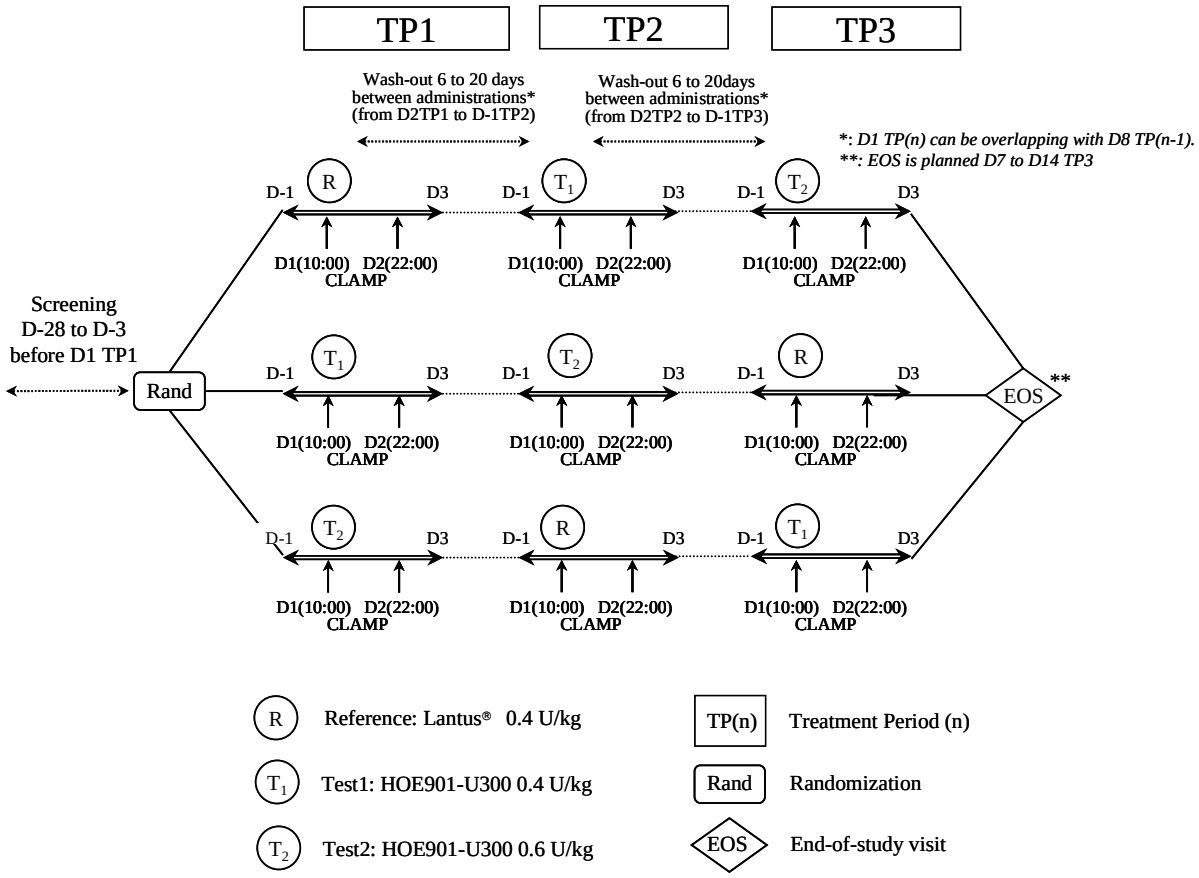
**治験実施計画書の識別コード**：PKD12270

**報告書の日付**：2013 年 10 月 22 日

## 2.3.2 治験デザイン

治験デザインを以下に示す。

図 4 - 治験デザイン（PKD12270 試験）



### 2.3.3 被験者背景

被験者背景を以下に示す。

表 25 - 被験者背景（PKD12270 試験）

| | R-T1-T2 (N=6) | T1-T2-R (N=6) | T2-R-T1 (N=6) | All (N=18) |
|---|---|---|---|---|
| Age (years) | | | | |
| Number | 6 | 6 | 6 | 18 |
| Mean (SD) | 34.7 (13.5) | 32.2 (9.5) | 37.7 (12.6) | 34.8 (11.5) |
| Median | 29.0 | 30.5 | 34.5 | 30.5 |
| Min : Max | 25 : 61 | 22 : 50 | 24 : 56 | 22 : 61 |
| Sex [n (%)] | | | | |
| Number | 6 | 6 | 6 | 18 |
| Male | 5 (83.3%) | 5 (83.3%) | 6 (100%) | 16 (88.9%) |
| Female | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) | 0 | 2 (11.1%) |
| Race [n (%)] | | | | |
| Number | 6 | 6 | 6 | 18 |
| Asian/Oriental | 6 (100%) | 6 (100%) | 6 (100%) | 18 (100%) |
| Weight (kg) | | | | |
| Number | 6 | 6 | 6 | 18 |
| Mean (SD) | 65.67 (8.72) | 65.42 (8.03) | 64.35 (6.30) | 65.14 (7.30) |
| Median | 68.30 | 67.55 | 63.30 | 66.75 |
| Min : Max | 50.9 : 73.5 | 50.0 : 73.0 | 57.1 : 74.8 | 50.0 : 74.8 |
| BMI ($kg/m^2$) | | | | |
| Number | 6 | 6 | 6 | 18 |
| Mean (SD) | 21.87 (2.40) | 22.48 (2.23) | 22.92 (1.91) | 22.42 (2.10) |
| Median | 21.61 | 22.37 | 21.86 | 21.87 |
| Min : Max | 19.0 : 25.7 | 19.1 : 25.4 | 21.5 : 25.9 | 19.0 : 25.9 |

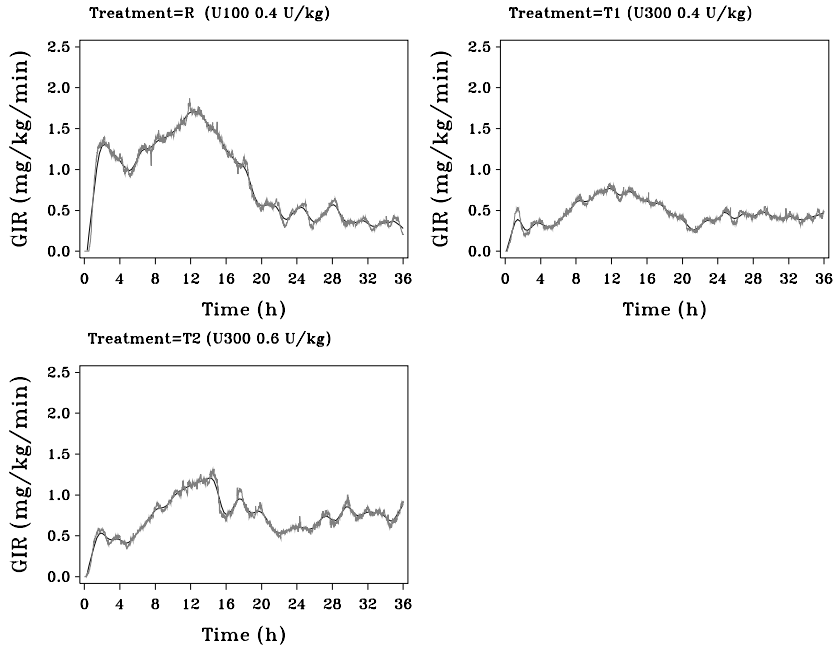
R denotes injection of 0.4 U/kg Lantus® U100. T1 and T2 denote injections of HOE901-U300 (0.4 and 0.6 U/kg respectively).

Source: PKD12270, CSR No 5.3.4.2-1, PGM=PRODOPS/HOE901/PKD12270/CSR/REPORT/PGM/dem_dmsc_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_dmsc_s_t_i.rtf (29MAY2012 - 18:28)

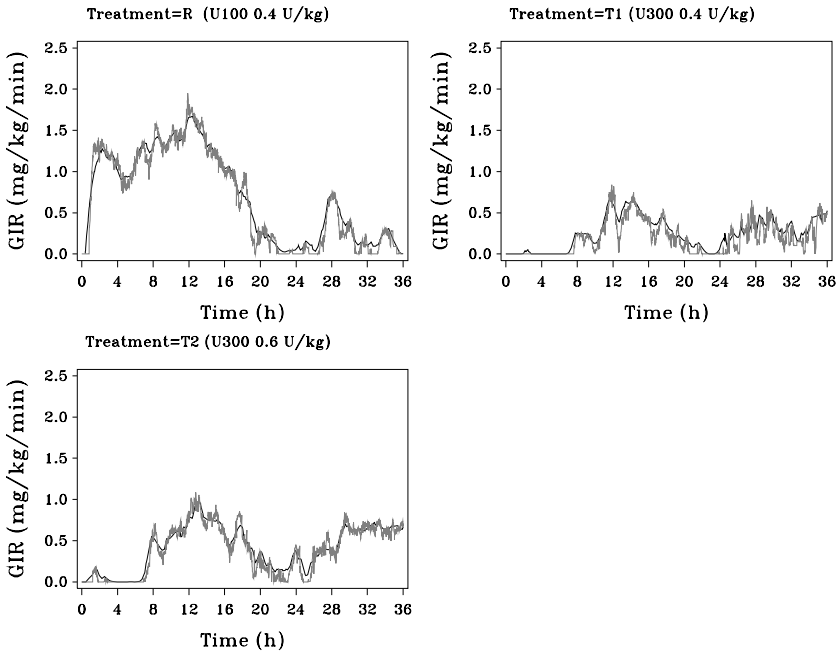
### 2.3.4 薬力学

薬力学の結果を以下に示す。

図 5 -単回投与後の GIR の推移（上図：平均値、下図：中央値）（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).
Source: PKD12270, CSR No 5.3.4.2-1, PGM=PRODOPS/HOE901/PKD12270/CSR/REPORT/PGM/pd_girmeanall_d_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pd_girmeanall_d_g_i.rtf (29MAY2012 - 18:53)




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).
Source: PKD12270, CSR No 5.3.4.2-1, PGM=PRODOPS/HOE901/PKD12270/CSR/REPORT/PGM/pd_girmedianall_d_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pd_girmedianall_d_g_i.rtf (29MAY2012 - 18:50)

表 26 -薬力学パラメータの要約（PKD12270 試験）

| | | Test treatment | |
|---|---|---|---|
| | **R (U100 0.4 U/kg)** | **T1 (U300 0.4 U/kg)** | **T2 (U300 0.6 U/kg)** |
| GIR-AUC(0-24h) (mg/kg) | | | |
| Number | 18 | 18 | 18 |
| Geometric Mean | 1304.18 | 84.11 | 245.85 |
| CV% | 58.445 | 138.146 | 117.506 |
| Mean (SD) | 1569.57 (917.34) | 696.89 (962.72) | 1068.53 (1255.59) |
| Median | 1583.60 | 468.65 | 561.50 |
| Min : Max | 301.4 : 3720.2 | 0.0 : 4056.5 | 0.0 : 4430.3 |
| GIR-AUC(0-36h) (mg/kg) | | | |
| Number | 18 | 18 | 18 |
| Geometric Mean | 1525.33 | 173.87 | 841.78 |
| CV% | 58.375 | 124.496 | 108.038 |
| Mean (SD) | 1858.46 (1084.87) | 990.30 (1232.88) | 1590.89 (1718.76) |
| Median | 1636.60 | 738.85 | 887.15 |
| Min : Max | 301.4 : 4460.6 | 0.0 : 5124.8 | 57.3 : 5753.1 |
| GIR-AUC(12-36h) (mg/kg) | | | |
| Number | 18 | 18 | 18 |
| Geometric Mean | 685.78 | 102.08 | 648.23 |
| CV% | 76.132 | 118.054 | 103.198 |
| Mean (SD) | 1003.61 (764.07) | 663.83 (783.67) | 1131.53 (1167.72) |
| Median | 975.25 | 435.75 | 681.60 |
| Min : Max | 31.9 : 2876.7 | 0.0 : 3053.7 | 57.3 : 3831.8 |

GIR = body weight standardized glucose infusion rate

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

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).

Source: PKD12270, CSR No 5.3.4.2-1, PGM=PRODOPS/HOE901/PKD12270/CSR/REPORT/PGM/pd_descgauc_d_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pd_descgauc_d_t_i.rtf (29MAY2012 - 18:54)

表 27 - 投与間における薬力学パラメータの比と 90%信頼区間（PKD12270 試験）

| Parameter | Comparison | Estimate | 90% CI |
|---|---|---|---|
| GIR-AUC[0-36h] | T1 / R | 0.11 | (0.04 to 0.33) |
| | T2 / R | 0.55 | (0.36 to 0.84) |
| GIR-AUC[0-24h] | T1 / R | 0.06 | (0.02 to 0.22) |
| | T2 / R | 0.19 | (0.06 to 0.62) |
| GIRmax | T1 / R | 0.14 | (0.04 to 0.48) |
| | T2 / R | 0.73 | (0.60 to 0.90) |

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).

GIRmax is based on smoothed GIR profiles.

Source: PKD12270, CSR No 5.3.4.2-1, PGM=PRODOPS/HOE901/PKD12270/CSR/REPORT/PGM/pd_pkd12270.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pd_gir_ba_k_t_2_i.rtf (29MAY2012 - 18:58)

表 28 -薬力学パラメータ（$GIR_{max}$）の要約（PKD12270 試験）

| | | Test treatment | |
|---|---|---|---|
| | R (U100 0.4 U/kg) | T1 (U300 0.4 U/kg) | T2 (U300 0.6 U/kg) |
| GIRmax (mg/kg/min) | | | |
| Number | 18 | 18 | 18 |
| Geometric Mean | 2.03 | 0.29 | 1.48 |
| CV% | 37.643 | 81.989 | 72.219 |
| Mean (SD) | 2.16 (0.81) | 1.23 (1.01) | 1.83 (1.32) |
| Median | 1.85 | 1.23 | 1.36 |
| Min : Max | 1.1 : 4.0 | 0.0 : 4.3 | 0.4 : 5.1 |

GIR = body weight standardized glucose infusion rate

GIRmax values of zero were replaced by 0.001 mg/kg/min.

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).

Source: PKD12270, CSR No 5.3.4.2-1, PGM=PRODOPS/HOE901/PKD12270/CSR/REPORT/PGM/pd_descgmax_d_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pd_descgmax_d_t_i.rtf (29MAY2012 - 18:33)

表 29 -薬力学パラメータ（$T_{50\%}$-GIR-$AUC_{0-36}$）の要約（PKD12270 試験）

| | | Test treatment | |
|---|---|---|---|
| | **R (U100 0.4 U/kg)** | **T1 (U300 0.4 U/kg)** | **T2 (U300 0.6 U/kg)** |
| T50% GIR-AUC(0-36) (h) | | | |
| Number | 18 | 14 | 18 |
| Mean (SD) | 12.37 (3.02) | 18.03 (8.41) | 20.43 (7.06) |
| Median | 12.91 | 16.67 | 18.12 |
| Min : Max | 7.1 : 17.5 | 1.3 : 35.7 | 12.4 : 34.8 |

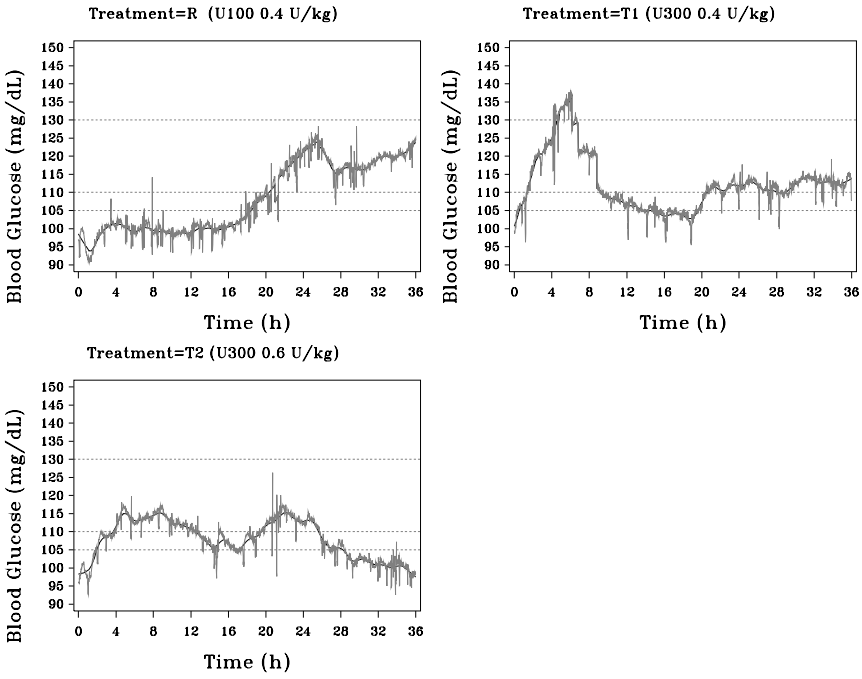
GIR = body weight standardized glucose infusion rate

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).

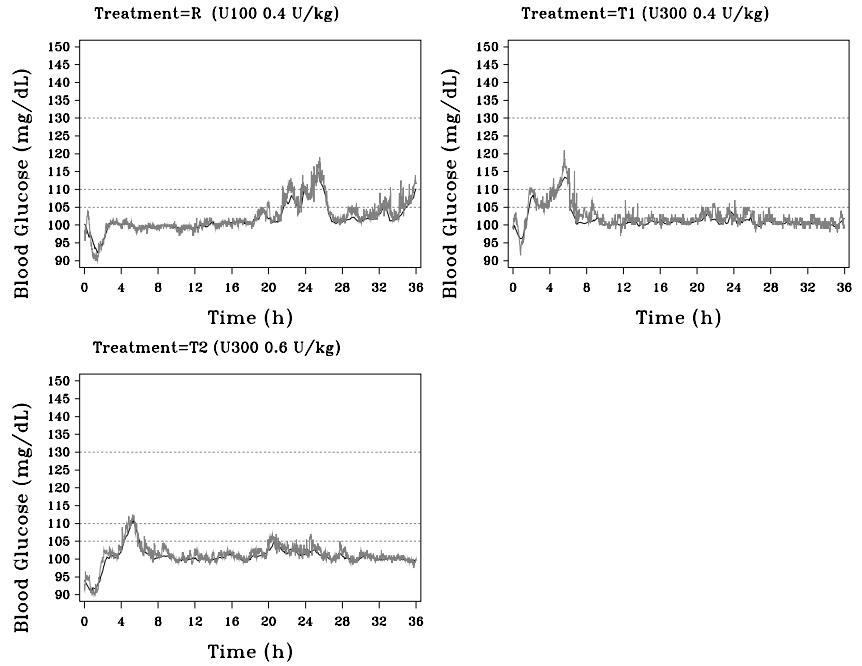
R denotes injection of 0.4 U/kg Lantus® U100. T1 and T2 denote injections of HOE901-U300 (0.4 and 0.6 U/kg respectively).

Source: PKD12270, CSR No 5.3.4.2-1, PGM=PRODOPS/HOE901/PKD12270/CSR/REPORT/PGM/pd_desgauct50_d_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pd_desgauct50_d_t_i.rtf (29MAY2012 - 18:33)

図 6 -単回投与後の血中グルコース濃度の推移（上図：平均値、下図：中央値）（PKD12270 試験）




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_bgmeanall_d_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pd_bgmeanall_d_g_i.rtf (29MAY2012 - 18:54)




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).
Source: PKD12270, CSR No 5.3.4.2-1, PGM=PRODOPS/HOE901/PKD12270/CSR/REPORT/PGM/pd_bgmedianall_d_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pd_bgmedianall_d_g_i.rtf (29MAY2012 - 18:50)

## 2.3.5 安全性

安全性解析対象集団における TEAE の要約及びすべての TEAE を以下 に示す。

表 30 -TEAE の要約–安全性解析対象集団（PKD12270 試験）

| n(%) | R (U100 0.4 U/kg) (N=18) | T1 (U300 0.4 U/kg) (N=18) | T2 (U300 0.6 U/kg) (N=18) |
|---|---|---|---|
| Subjects with any TEAE | 1 (5.6%) | 1 (5.6%) | 0 |
| Subjects with any severe TEAE | 0 | 0 | 0 |
| Subjects with any treatment emergent SAE | 0 | 0 | 0 |
| Subjects with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation | 0 | 0 | 0 |

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event

N = Number of subjects treated within each group, n (%) = number and % of subjects with at least one TEAE in each category

Note: An adverse event is considered as treatment emergent if it occurred from the time of the first investigational medicinal product (IMP) administration up to 72 hours later of each treatment

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).

Source: PKD12270, CSR No 5.3.4.2-1, PGM=PRODOPS/HOE901/PKD12270/CSR/REPORT/PGM/ae_aeover_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aeover_s_t_i.rtf (29MAY2012 - 18:25)

表 31 -すべての TEAEー安全性解析対象集団（PKD12270 試験）

| Primary system organ class Preferred term [n (%)] | R (U100 0.4 U/kg) (N=18) | T1 (U300 0.4 U/kg) (N=18) | T2 (U300 0.6 U/kg) (N=18) |
|---|---|---|---|
| Any class | 1 (5.6%) | 1 (5.6%) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 1 (5.6%) | 1 (5.6%) | 0 |
| 低血糖症 | 1 (5.6%) | 1 (5.6%) | 0 |

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term

MedDRA 15.0

N = Number of subjects treated within each group, n (%) = number and % of subjects with at least one TEAE in each category

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT in HOE901-U300 0.6 U/kg group

Note: An adverse event is considered as treatment emergent if it occurred from the time of the first investigational medicinal product (IMP) administration up to 72 hours later of each treatment

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).

Source: PKD12270, CSR No 5.3.4.2-1, PGM=PRODOPS/HOE901/PKD12270/CSR/REPORT/PGM/ae_iaeteae_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_iaeteae_s_t_i.rtf (29MAY2012 - 18:26)

表 32 - 臨床検査値（血液生化学）の PCSA（PKD12270 試験）

| Laboratory parameter<br>PCSA criteria n/N1 | R (U100 0.4 U/kg) (N=18) | | T1 (U300 0.4 U/kg) (N=18) | | T2 (U300 0.6 U/kg) (N=18) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nor. bas. | Abn. bas. | Nor. bas. | Abn. bas. | Nor. bas. | Abn. bas. |
| Glucose | | | | | | |
| ≤ 3.9 mmol/L and < LLN (SI) or ≤ 70 mg/dL and < LLN (US) | 0/0 | 0/6 | 0/1 | 0/5 | 0/0 | 0/6 |
| ≥ 11.1 mmol/L (unfasted); ≥ 7 mmol/L (fasted) (SI) or ≥ 200 mg/dL (unfasted); ≥ 126 mg/dL (fasted) (US) | 0/0 | 6/6 | 0/1 | 2/5 | 0/0 | 5/6 |
| Total cholesterol | | | | | | |
| ≥ 7.74 mmol/L (SI) or ≥ 298.8 mg/dL (US) | 0/6 | 0/0 | 0/6 | 0/0 | 0/6 | 0/0 |
| Triglycerides | | | | | | |
| ≥ 4.6 mmol/L (SI) or 407.1 mg/dL (US) | 0/4 | 0/2 | 0/5 | 0/1 | 0/5 | 0/1 |
| Creatine phospho kinase | | | | | | |
| > 3 ULN [SI/US] | 0/6 | 0/0 | 0/6 | 0/0 | 0/6 | 0/0 |
| Sodium | | | | | | |
| ≤ 129 mmol/L (SI) or ≤ 129 mEq/L (US) | 0/4 | 0/2 | 0/6 | 0/0 | 0/6 | 0/0 |
| ≥ 160 mmol/L (SI) or ≥ 160 mEq/L (US) | 0/4 | 0/2 | 0/6 | 0/0 | 0/6 | 0/0 |
| Potassium | | | | | | |
| < 3 mmol/L (SI) or < 3 mEq/L (US) | 0/6 | 0/0 | 0/6 | 0/0 | 0/6 | 0/0 |
| ≥ 5.5 mmol/L (SI) or ≥ 5.5 mEq/L (US) | 0/6 | 0/0 | 0/6 | 0/0 | 0/6 | 0/0 |
| Creatinine | | | | | | |
| ≥ 150 µmol/L (Adults) (SI) or ≥ 1.70 mg/dL (Adults) (US) | 0/6 | 0/0 | 0/6 | 0/0 | 0/5 | 0/1 |
| ≥ 30% change from B [SI/US] | 0/6 | na | 0/6 | na | 0/6 | na |
| ALT (SGPT-ALAT) | | | | | | |
| > 3 ULN [SI/US] | 0/6 | 0/0 | 0/6 | 0/0 | 0/6 | 0/0 |
| AST (SGOT-ASAT) | | | | | | |
| > 3 ULN [SI/US] | 0/6 | 0/0 | 0/6 | 0/0 | 0/6 | 0/0 |
| Alkaline phosphatase | | | | | | |
| > 1.5 ULN [SI/US] | 0/5 | 0/1 | 0/6 | 0/0 | 0/6 | 0/0 |

| Laboratory parameter PCSA criteria n/N1 | R (U100 0.4 U/kg) (N=18) | | T1 (U300 0.4 U/kg) (N=18) | | T2 (U300 0.6 U/kg) (N=18) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nor. bas. | Abn. bas. | Nor. bas. | Abn. bas. | Nor. bas. | Abn. bas. |
| Total bilirubin | | | | | | |
| > 1.5 ULN [SI/US] | 0/6 | 0/0 | 0/4 | 0/2 | 0/6 | 0/0 |

PCSA: Potentially Clinically Significant Abnormalities (Version of 14-Sept-2010)

LLN/ULN = Lower/Upper Limit of Normal range, B = Baseline, Nor. bas. = Normal baseline, Abn. bas. = Abnormal baseline (LLN/ULN or PCSA), Miss. bas. = Missing baseline, na = not applicable

n/N1 = number of subjects who met the criterion at least once/ number of subjects within each group who had that parameter assessed

For % change creatinine, baseline values < LLN or > ULN (or LLN/ULN missing) are counted in one unique group (ie as normal), for CPK, ALT, AST, ALP and Total Bilirubin, values < LLN (or LLN missing) are counted as normal.

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/lab_lbpcsa_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/lab_lbpcsa_s_t_bio_i.rtf (02OCT2013 - 13:22)

表 33 - 臨床検査値（血液学）の PCSA（PKD12270 試験）

| Laboratory parameter<br>PCSA criteria n/N1 | R (U100 0.4 U/kg) (N=18) | | T1 (U300 0.4 U/kg) (N=18) | | T2 (U300 0.6 U/kg) (N=18) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nor. bas. | Abn. bas. | Nor. bas. | Abn. bas. | Nor. bas. | Abn. bas. |
| Hemoglobin | | | | | | |
| Decr. from B ≥ 20 g/L (SI) or decr. from B ≥ 2g/dL (US) | 0/18 | na | 0/18 | na | 0/18 | na |
| Platelet count (thrombocyte count) | | | | | | |
| < 100 Giga/L (SI) or < 100 10^3/µL (US) | 0/18 | 0/0 | 0/18 | 0/0 | 0/18 | 0/0 |
| White blood cell count (leukocyte count) | | | | | | |
| < 3.0 Giga/L (Non-Black); < 2.0 Giga/L (Black) (SI) or < 3.0 10^3/µL (Non-Black); < 2.0 10^3/µL (Black) (US) | 0/18 | 0/0 | 0/18 | 0/0 | 0/18 | 0/0 |
| Neutrophils | | | | | | |
| < 1.5 Giga/L (Non-Black); < 1.0 Giga/L (Black) (SI) or < 1.5 10^3/µL (Non-Black); < 1.0 10^3/µL (Black) (US) | 1/18 | 0/0 | 0/18 | 0/0 | 1/18 | 0/0 |
| Eosinophils | | | | | | |
| > 0.5 Giga/L or > ULN (if ULN ≥ 0.5 Giga/L) (SI) or > 0.5 10^3/µL or > ULN (if ULN ≥ 0.5 10^3/µL) (US) | 0/17 | 0/1 | 0/17 | 0/1 | 0/17 | 0/1 |

PCSA: Potentially Clinically Significant Abnormalities (Version of 14-Sept-2010)

LLN/ULN = Lower/Upper Limit of Normal range, B = Baseline, Nor. bas. = Normal baseline, Abn. bas. = Abnormal baseline (LLN/ULN or PCSA), Miss. bas. = Missing baseline, na = not applicable

n/N1 = number of subjects who met the criterion at least once/ number of subjects within each group who had that parameter assessed

For hemoglobin, baseline values < LLN or > ULN (or LLN/ULN missing) are counted in one unique group (ie as normal), for eosinophils, values < LLN (or LLN missing) are counted as normal.

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/lab_lbpcsa_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/lab_lbpcsa_s_t_hem_i.rtf (02OCT2013 - 13:22)

表 34 - バイタルサインの PCSA（PKD12270 試験）

| Vital signs parameter<br>PCSA criteria n/N1 | R (U100 0.4 U/kg)<br>(N=18) | T1 (U300 0.4 U/kg)<br>(N=18) | T2 (U300 0.6 U/kg)<br>(N=18) |
|---|---|---|---|
| Systolic blood pressure | | | |
| ≤ 95 mmHg and decr. from B ≥ 20 mmHg | 0/18 | 0/18 | 0/18 |
| ≥ 140 mmHg and incr. from B ≥ 20 mmHg | 0/18 | 0/18 | 0/18 |
| Diastolic blood pressure | | | |
| ≤ 45 mmHg and decr. from B ≥ 10 mmHg | 0/18 | 0/18 | 0/18 |
| ≥ 90 mmHg and incr. from B ≥ 10 mmHg | 0/18 | 0/18 | 0/18 |
| Orthostatic systolic blood pressure | | | |
| ≤ -20 mmHg | 0/18 | 0/18 | 0/18 |
| Orthostatic diastolic blood pressure | | | |
| ≤ -10 mmHg | 0/18 | 0/18 | 0/18 |
| Heart rate | | | |
| ≤ 40 bpm and decr. from B ≥ 20 bpm | 0/18 | 0/18 | 0/18 |
| ≥ 100 bpm and incr. from B ≥ 20 bpm | 0/18 | 0/18 | 0/18 |
| Weight | | | |
| ≥ 5% decr. from B | 0/18 | 0/18 | **1/18** |
| ≥ 5% incr. from B | 0/18 | 0/18 | 0/18 |

PCSA: Potentially Clinically Significant Abnormalities (Version of 14-Sept-2009)

decr./incr. = decrease/increase, B = Baseline

n/N1 = Number of subjects who met the criterion at least once/ number of subjects within each group who had that parameter assessed

A PCSA is considered to be on-treatment if it occurred from the time of the first investigational medicinal product (IMP) administration up to 72 hours later of each treatment

PCSAs for weight: Only during the post-treatment phase.

Orthostatic = standing after 3 minutes – supine after 10 minutes

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/osa_vspcsa_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/osa_vspcsa_s_t_i.rtf (29MAY2012 - 18:36)

表 35 - 心電図の PCSA（PKD12270 試験）

| **ECG parameter (automatic reading) PCSA criteria n/N1** | **R (U100 0.4 U/kg) (N=18)** | **T1 (U300 0.4 U/kg) (N=18)** | **T2 (U300 0.6 U/kg) (N=18)** |
|---|---|---|---|
| Heart rate | | | |
| ≤ 40 bpm and decr. from B ≥ 20 bpm | 0/18 | 0/18 | 0/18 |
| ≥ 100 bpm and incr. from B ≥ 20 bpm | 0/18 | 0/18 | 0/18 |
| PR interval | | | |
| ≥ 220 ms | 0/18 | 0/18 | 0/18 |
| QRS interval | | | |
| ≥ 120 ms | 0/18 | 0/18 | 0/18 |
| QTc interval | | | |
| Borderline: 431-450 ms (Male); 451-470 ms (Female) | **4/18** | **9/18** | **7/18** |
| Prolonged: > 450 ms (Male); > 470 ms (Female) | 0/18 | **1/18** | 0/18 |
| ≥ 500 ms | 0/18 | 0/18 | 0/18 |
| QTc interval - change from baseline | | | |
| Borderline: Incr. from B 30-60 ms | **1/18** | **1/18** | **1/18** |
| Prolonged: Incr. from B > 60 ms | 0/18 | 0/18 | 0/18 |

PCSA: Potentially Clinically Significant Abnormalities (Version of 14-Sept-2009)

decr./incr. = decrease/increase, B = Baseline

n/N1 = number of subjects who met the criterion at least once/ number of subjects within each group who had that parameter assessed

A PCSA is considered to be on-treatment if it occurred from the time of the first investigational medicinal product (IMP) administration up to 72 hours later of each treatment

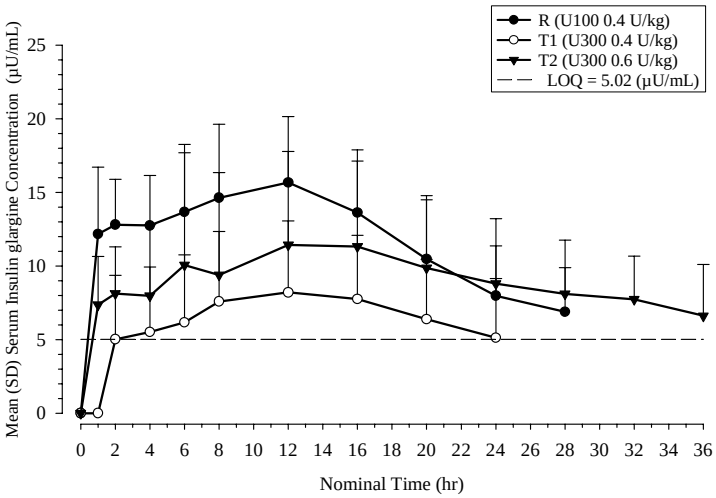
R denotes injection of 0.4 U/kg Lantus® U100. T1 and T2 denote injections of HOE901-U300 (0.4 and 0.6 U/kg respectively).

PGM=PRODOPS/HOE901/PKD12270/CSR/REPORT/PGM/osa_egpcsa_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/osa_egpcsa_s_t_i.rtf (29MAY2012 - 18:33)

## 2.3.6 薬物動態

薬物動態の結果を以下に示す。

図 7 -単回投与後の血清中インスリン グラルギン濃度の推移（平均値）（PKD12270 試験）




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

Source: PKD12270, CSR No 5.3.4.2-1

表 36 -薬物動態パラメータの要約（PKD12270 試験）

| Mean ± SD (Geometric Mean) [CV%] | Serum Insulin glargine | | |
|---|---|---|---|
| | R (U100 0.4 U/kg) | T1 (U300 0.4 U/kg) | T2 (U300 0.6 U/kg) |
| **N** | 18 | 15[b] | 18 |
| **INS-$C_{max}$ (µU/mL)** | 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-$T_{max}$[a] (h)** | 8.00 (1.00 - 16.00) | 16.00 (1.00 - 32.00) | 14.00 (1.00 - 32.00) |
| **INS-$AUC_{0-24}$ (µU•h/mL)** | 303 ± 78.8 (291) [26.0] | 190 ± 66.5 (176) [35.0] | 232 ± 123 (NA) [52.9] |
| **INS-$AUC_{0-36}$ (µU•h/mL)** | 370 ± 101 (352) [27.2] | 251 ± 91.6 (233) [36.4] | 326 ± 156 (262) [47.8] |

[a] Median (Min - Max) NA (not applicable)

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

[b] Subject: 392001001, 392001010, 392001015 not included in calculation of summary statistics due to rescue insulin treatment in T1 (U300 0.4 U/kg)

Source: PKD12270, CSR No 5.3.4.2-1

表 37 - 投与間における薬物動態パラメータの比と 90%信頼区間（PKD12270 試験）

| Parameter | Comparison | Estimate | 90% CI |
|---|---|---|---|
| AUC[0-36h] | T1 / R | 0.62 | (0.51 to 0.75) |
| | T2 / R | 0.75 | (0.59 to 0.94) |
| AUC[0-24h] | T1 / R | 0.58 | (0.46 to 0.74) |
| | T2 / R | 0.58 | (0.38 to 0.86) |
| $C_{max}$ | T1 / R | 0.61 | (0.52 to 0.73) |
| | T2 / R | 0.74 | (0.64 to 0.86) |

R (reference treatment) denotes injection of 0.4 U/kg Lantus®U100.

T1 and T2 (test treatments) denote injections of HOE901-U300 (0.4 and 0.6 U/kg respectively).

LOQ values were set to zero for PK analysis.

Source: PKD12270, CSR No 5.3.4.2-1, PGM=PRODOPS/HOE901/PKD12270/CSR/REPORT/PGM/PK_PKD12270.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pk_ins_ba_k_t_2_i.rtf (22MAY2012 - 10:49)

表 38 -薬物動態パラメータ（$T_{50\%}$-INS-$AUC_{0-36}$）の要約（PKD12270 試験）

| | | Test treatment | |
|---|---|---|---|
| | R (U100 0.4 U/kg) | T1 (U300 0.4 U/kg) | T2 (U300 0.6 U/kg) |
| T50%-INS-AUC(0-36h) (h) | | | |
| Number | 18 | 15 | 18 |
| Mean (SD) | 13.597 (2.140) | 15.649 (3.113) | 18.160 (3.858) |
| Median | 14.420 | 16.590 | 17.505 |
| Min : Max | 8.16 : 16.12 | 9.86 : 20.23 | 13.27 : 32.00 |

AUC = Area under the insulin glargine concentration versus time curve

n=15, Subject 392001001, 392001010, 392001015 not included in calculation of summary statistics due to rescue insulin treatment in T1 (U300 0.4 U/kg).

R (reference treatment) denotes injection of 0.4 U/kg Lantus®U100.

T1 and T2 (test treatments) denote injections of HOE901-U300 (0.4 and 0.6 U/kg respectively).

Source: PKD12270, CSR No 5.3.4.2-1, PGM=PRODOPS/HOE901/PKD12270/CSR/REPORT/PGM/pkd_insudesc_kd_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pkd_insudesc_kd_t_2_i.rtf (03JUL2012 - 13:39) fff

## 2.4 〔PDY12335〕1 型糖尿病患者対象持続血糖モニタリング試験（国内／評価資料）

[添付資料番号 5.3.4.2-2]

### 2.4.1 概要

概要を以下に示す。

表 39 - 概要（PDY12335 試験）

| |
|---|
| **治験実施計画書の識別コード：** PDY12335 |
| **治験の標題：** Basal-Bolus 療法で治療中の日本人 1 型糖尿病患者における HOE901-U300 の 24 時間血糖プロファイルをランタスと比較するためのランダム化、非盲検、2 剤、クロスオーバー試験 |
| **治験責任医師又は治験調整医師：** [redacted] |
| **治験実施医療機関：** [redacted] |
| **公表文献：** 該当なし |
| **治験期間：**<br>最初の患者の組入れ日：2012 年 9 月 12 日<br>最後の患者の完了日：2013 年 8 月 8 日 |
| **開発のフェーズ：** 第 I 相 |
| **目的：**<br>主要目的：<br>定常状態における HOE901-U300 とランタス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する。<br>副次目的：<br>• HOE901-U300 及びランタスにおける空腹時血糖（血漿グルコース：FPG）、血糖自己測定（SMPG）及び食後血漿血糖値（PPG）の変化量を比較する。<br>• HOE901-U300 及びランタスの血糖コントロールパラメータ（1,5AG、グリコアルブミン、HbA1c）における血糖コントロール効果を比較する。<br>• HOE901-U300 及びランタスの低血糖の発現状況を比較する。<br>• HOE901-U300 の安全性及び忍容性を評価する。 |
| **治験方法：**<br>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、反復皮下投与（1 日 1 回 28 日間）（図 8 ） |
| **患者／被験者数：**<br>予定：20 名<br>ランダム化：20 名 |

**治験実施計画書の識別コード**：PDY12335

投与：20 名

治験中止例：0 名

**評価**：

有効性解析対象集団：20 名

安全性解析対象集団：20 名

薬物動態解析対象集団：20 名

**診断及び選択基準**：

選択基準：

- Basal-Bolus 療法で治療中の日本人 1 型糖尿病患者
- 文書による同意が得られている者

主な除外基準：

- 年齢が 20 歳未満の者
- スクリーニング時の HbA1c 値（JDS 値）が 6.1%未満又は 9.6%を超える（NGSP 値で 6.5%未満又は 10.0%を超える）者
- ランダム化前の直近 3 日間の空腹時 SMPG 値の中央値が 240 mg/dL（13 mmol/L）を超える者
- スクリーニング時の食後 C-ペプチドが 1.5 ng/mL（0.5 nmol/L）を超える者
- スクリーニング時の BMI が 35.0 kg/$m^2$ を超える者
- 日本でのランタス添付文書中で、禁忌に該当する者
- スクリーニング前 4 週間以内に、混合型インスリン又はランタス、中間型インスリン（NPH）、Neutral Protamine Lispro 又はインスリン デテミル以外の基礎インスリンの投与を受けた者
- スクリーニング前 4 週間以内に 1 日 3 回以上の基礎インスリン投与を受けていた者
- スクリーニング前の 1 日 1 回投与の基礎インスリン又は 1 日 2 回投与のランタスの投与量が 9 単位/日未満又は 40 単位/日超である者、又はランタス以外の 1 日 2 回投与の基礎インスリンの投与量が 12 単位/日未満又は 50 単位/日超である者
- スクリーニング前 4 週間以内に、追加インスリンとしてインスリン リスプロ、アスパルト又はグルリジン以外のインスリン投与を受けた者
- スクリーニング前 4 週間の追加インスリン 1 日投与回数が 3 回以外の者
- スクリーニング前 12 週間以内に、GLP-1 受容体作動薬又は経口血糖降下薬を使用した者

**治験薬**

**被験薬**：HOE901-U300（インスリン グラルギン 300 単位/mL）

剤型：300 単位/mL のインスリン グラルギンを含有する注射液

インスリンペン型注入器は、HOE901-U300 カートリッジを装填したペン型注入器（Modified Tactipen）を使用した。

投与経路：皮下投与

**治験実施計画書の識別コード**：PDY12335

投与方法：HOE901-U300 の投与量は、患者ごとに調節された。

前治療の基礎インスリンが 1 日 2 回投与、又は朝 1 回投与の場合は、スクリーニング期開始時に 1 日 1 回の就寝時投与に変更した。

1 日 2 回投与の場合：ランタスが 1 日 2 回投与されていた場合は、1 日投与量は同単位で切り替えた。ランタス以外の基礎インスリンが 1 日 2 回投与されていた場合は、1 日投与量の 80%に減量した。

HOE901-U300（治療期 1 期又は治療期 2 期）の開始投与量は前治療の基礎インスリンの 1 日投与量を超えない最大の 1.5 単位の倍数の投与量とした。その後、空腹時 SMPG 測定を行い 80～130 mg/dL の FPG を目標として、増減量スケジュールに従って患者ごとに用量を調節した。

バッチ番号：C1011129

**対照薬**：ランタス（インスリン グラルギン 100 単位/mL）

剤型：100 単位/mL のインスリン グラルギンを含有する注射液

インスリンペン型注入器は、ランタス注 Solostar を使用した。

投与経路：皮下注射

投与方法：ランタスの投与量は、患者ごとに調節された。

前治療の基礎インスリンが 1 日 2 回投与、又は朝 1 回投与の場合は、スクリーニング期開始時に 1 日 1 回の就寝時投与に変更した。

1 日 2 回投与の場合：ランタスが 1 日 2 回投与されていた場合は、1 日投与量は同単位で切り替えた。ランタス以外の基礎インスリンが 1 日 2 回投与されていた場合は、1 日投与量の 80%に減量した。

ランタス（治療期 1 期又は治療期 2 期）の開始投与量は、前治療の基礎インスリンの 1 日投与量と同量とした。その後、空腹時 SMPG 測定を行い 80～130 mg/dL の FPG を目標として、増減量スケジュールに従って患者ごとに用量を調節した。

バッチ番号：C1024081

**治験薬以外の治療：市販追加インスリン製剤（インスリン リスプロ、アスパルト又はグルリジン）**

剤型：注射剤

投与経路：皮下投与

投与方法：

治験期間中の市販追加インスリンは、可能な限りスクリーニング期と同様の用法・用量で毎食直前に投与した。

ただし、食後高血糖（食後 2 時間血糖値 > 160 mg/dL）、追加インスリンに関連すると思われる低血糖事象が発現し、治験薬（基礎インスリン）の用量調節のみでは回避できない場合は、治験責任医師／治験分担医師又は患者の判断により調節可能とした。

**治験実施計画書の識別コード**：PDY12335

**投与期間**：57 日間

**観察期間**：約 66 日間

本治験は、以下の期間で構成された。

- スクリーニング期：7 日（+ 7 日間又は− 3 日間）
- 治療期 1 期：28 日（± 3 日間）
- 治療期 2 期：29 日（± 3 日間）
- 後観察期：2 日（± 1 日間）

**評価基準**：

有効性：

主要評価項目：CGM2 日目の 1 日平均血糖値$\overline{BG}$からの上方及び下方の 2 日目の 1 日 AUC 面積の絶対値和（$AUC_{mean_24h}$）

なお、$AUC_{mean_24h}$は近似式として以下のように表される。

$$AUC_{mean_24h} = \sum_{i=0}^{287} \left| \left( BG_i - \overline{BG} \right) \times 5 / 2 \right|$$

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

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たものとなる。

（注意）

1 日目：3 日間測定された CGM データの 0～24 時間（D-3～D-2、D26～D27 及び D54～D55 に相当）

2 日目：3 日間測定された CGM データの 24～48 時間（D-2～D-1、D27～D28 及び D55～D56 に相当）

3 日目：3 日間測定された CGM データの 48～72 時間（D-1～D1、D28～D29 及び D56～D57 に相当）

（1 日目、2 日目は入院して実施した。）

副次評価項目：

- CGM2 日目の夜間及び日中の各平均血糖値$\overline{BG_{noc}}$、$\overline{BG_{daytime}}$からの上方及び下方の AUC 面積の絶対値和（$AUC_{mean_noc}$及び$AUC_{mean_daytime}$）
    - o 夜間：0:00 - 6:00、日中：6:00 - 24:00

  なお、各項目は近似式として以下のように表される。

$$AUC_{mean_noc} = \sum_{i=0}^{71} \left| \left( BG_{noc_i} - \overline{BG_{noc}} \right) \times 5 / 2 \right|、\quad AUC_{mean_daytime} = \sum_{i=0}^{215} \left| \left( BG_{daytime_i} - \overline{BG_{daytime}} \right) \times 5 / 2 \right|$$

  ただし

  $BG_{noc_i}$：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

  $BG_{daytime_i}$：5 分おきに測定される日中における各時点の血糖値、$\overline{BG_{daytime}}$：第 2 日目の日中血糖値の平均

**治験実施計画書の識別コード**：PDY12335

となる。その際、夜間（0：00 - 6：00）は 360 分 72 時点、日中（6：00 - 24：00）は 1080 分 216 時点となる。$AUC_{mean_noc}$ 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、$AUC_{mean_daytime}$ は第 2 日の 6:00 を基点として 1080 分、216 時点までの面積が加算されたものとなる。

- CGM2 日目の定義された血糖値（80, 100, 120, 140 mg/dL）からの上方及び下方の AUC 面積の絶対値和（1 日：$AUC_{value_24h}$、夜間：$AUC_{value_noc}$ 及び日中：$AUC_{value_daytime}$）
- J-Index
- M value
- Hyperglycemic index、Hypoglycemic index、Index of Glycemic control
- 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（$Dur_{_TBG[80-140]}$）
    - 24 時間での TBG 範囲外の AUC の絶対値和（$AUC_{_over140}$、$AUC_{_under80}$）
- 基礎インスリン投与前 3 時間の血糖値範囲（$BG_{_Just\ before\ inj}$）
- 一定の血糖値範囲内の最大時間（$Dur_{_within30mg/dL}$、$Dur_{_within60mg/dL}$、$Dur_{_within90mg/dL}$、$Dur_{_within120mg/dL}$）
    - 一定の血糖値範囲：30、60、90、120 mg/dL（夜間の解析においても同様）
- 一定時間内の最小血糖値範囲（$MIR_{_16hRT}$、$MIR_{_18hRT}$、$MIR_{_20hRT}$、$MIR_{_22hRT}$、$MIR_{_24hRT}$）
- 各治験薬における FPG、SMPG 及び PPG のベースラインから各治療期終了時までの投与前後変動
- 各治験薬における血糖パラメータ（1,5AG、グリコアルブミン、HbA1c）のベースラインから各治療期終了時までの投与前後変動
- 各治験薬におけるインスリンの 1 日投与量のベースラインから各治療期終了時までの投与前後変動
    - 基礎インスリンの 1 日投与量の投与前後変動
    - 追加インスリンの 1 日投与量の投与前後変動
    - インスリンの 1 日総投与量の投与前後変動

安全性：有害事象、投与部位反応、過敏反応、臨床検査、バイタルサイン、心電図、低血糖、抗インスリン抗体を評価した。

薬物動態：HOE901-U300、ランタス反復投与時の定常状態における、投与直前のインスリン グラルギン濃度（$C_{trough}$）を測定した。

**薬物動態／薬力学用検体の採取時間及び分析方法**：

PK 用検体は、投与前 3 日又は 2 日（ベースライン）、投与後 26 日又は 27 日、及び投与後 54 日又は 55 日の基礎インスリン（市販基礎インスリン又は治験薬）投与直前に採取した。

血清中インスリン グラルギン濃度はインスリン非特異的に RIA により測定した（定量限界：5.02 µU/mL）。

**治験実施計画書の識別コード**：PDY12335

**統計手法**：

有効性：CGM における HOE901-U300 とランタスの血糖変動のばらつきの違いを、$AUC_{mean_24h}$ を用いて探索的に解析し評価した。2 日目の CGM データを用いて、対数変換されたパラメータ（$AUC_{mean_24h}$）に対して 2 治験薬間の比の 90%信頼区間を投与順序、時期、治験薬を固定効果、被験者（投与順序）、すなわち投与順序内での被験者の分散共分散行列 2 x 2 の構造に特定の仮定を置かない（unstructured）線形混合効果モデルにより解析した。

夜間の血糖変動の解析については、24 時間の解析と同様に評価した。

FPG、SMPG、PPG、1,5AG、グリコアルブミン及び HbA1c のベースラインから各治療期終了時までの投与前後変動を評価した。

安全性：治療別に低血糖の発現数及び各々の値、抗インスリン抗体、MACE、有害事象、バイタルサイン、心電図、血液学的及び血液生化学的検査（異常値及び PCSA）及び記述的統計値を検討して安全性評価を行った。TEAE の発現数及び発現率を一覧表で提示した。試験終了時の臨床検査値、バイタルサイン及び心電図における PCSA を集計した。

薬物動態：各期の $C_{trough}$ について基礎統計量により投与群ごとに要約した。また、$C_{trough}$ について投与群、被験者、期の順に一覧に示した。

**要約**：

集団の特性：

1 型糖尿病患者 20 名を 2 つの投与順序〔治療期 1 期：ランタス、治療期 2 期：HOE901-U300（10 名）又は治療期 1 期：HOE901-U300、治療期 2 期：ランタス（10 名）〕のいずれか一方にランダムに割り付けた。20 名の被験者すべてが本試験を完了した。

人口統計学的特性及びベースライン特性は、インスリンの 1 日投与量（平均値）を除き、両投与群で大きな違いはなかった。ベースラインの基礎及び追加インスリンの平均投与量は、治療期 1 期でランタスを投与された被験者（10 名）よりも HOE901-U300 を投与された被験者（10 名）の方が多かった。平均年齢は 52.1 歳で、すべての被験者が日本人であった。ベースラインの平均 BMI は 23.36 $kg/m^2$、平均 HbA1c は 8.21%、平均 FPG は 140.3 mg/dL（7.79 mmol/L）であった（表 40）。

**治験実施計画書の識別コード**：PDY12335

有効性の結果：

主要有効性評価項目：

HOE901-U300 群の $AUC_{mean_24h}$（CGM 2 日目）の平均値 ± 標準偏差は、ランタス群と比較してわずかに低かった〔それぞれ、59756.55 ± 24577.90 min*mg/dL 及び 60409.12 ± 19925.75 min*mg/dL〕。治療群比の点推定値は、0.959（90%信頼区間：0.794; 1.158）であった。

CGM 2 日目の 18:00 から 3 日目の 24:00 までの平均の CGM プロファイル（図 9）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。

副次有効性評価項目：

HOE901-U300 群の $AUC_{mean_noc}$（CGM 2 日目の 0:00～06:00）は、ランタス群と比較してわずかに低かった。$AUC_{mean_noc}$ の平均値 ± 標準偏差は、HOE901-U300 群で 5337.21 ± 3467.41 min*mg/dL、ランタス群で 5551.80 ± 4304.49 min*mg/dL であった。治療群比の点推定値は、0.939（90%信頼区間 : 0.693; 1.273）であった。

24 時間で定義された血糖値範囲内（TBG：80～140 mg/dL）であった時間は、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。治療群比の点推定値は、0.958（90%信頼区間：0.330 ; 2.781）であった。

食事及び間食による血糖変動の影響を除外するために、$MIR_{_16hRT}$、$MIR_{_18hRT}$、$MIR_{_20hRT}$、$MIR_{_22hRT}$ 及び $MIR_{_24hRT}$ を評価したところ、各投与群で同程度であった。$MIR_{_16hRT}$、$MIR_{_18hRT}$、$MIR_{_20hRT}$、$MIR_{_22hRT}$、及び $MIR_{_24hRT}$ の平均値 ± 標準偏差は、HOE901-U300 群でそれぞれ 81.21 ± 31.83 mg/dL、103.42 ± 39.61 mg/dL、127.63 ± 49.21 mg/dL、157.37 ± 57.86 mg/dL、及び 200.79 ± 62.65 mg/dL、ランタス群でそれぞれ 84.65 ± 33.82 mg/dL、105.60 ± 39.13 mg/dL、129.00 ± 45.09 mg/dL、152.25 ± 49.05 mg/dL、及び 198.20 ± 59.31 mg/dL であった。

1,5 AG、グリコアルブミン及び HbA1c のベースラインからの平均変化量は同様であり、血糖コントロールは各投与群で同程度であると考えられた。

1,5 AG のベースラインからの変化量は、ランタス投与後に HOE901-U300 を投与された被験者が− 0.19～0.70 µg/mL（− 1.16～4.26 µmol/L）の範囲で、HOE901-U300 投与後にランタスを投与された被験者が 0.55～1.01 µg/mL（3.35～6.15 µmol/L）の範囲であった。

グリコアルブミンのベースラインからの変化量は、ランタス投与後に HOE901-U300 を投与された被験者が− 1.15～0.28%、HOE901-U300 投与後にランタスを投与された被験者が− 1.31～− 0.39%の範囲であった。

**治験実施計画書の識別コード**：PDY12335

各期間における HbA1c のベースラインからの変化量は、ランタス投与後に HOE901-U300 を投与された被験者が− 0.27%及び− 0.13%、HOE901-U300 投与後にランタスを投与された被験者が− 0.28%及び− 0.25%であった。

基礎インスリン投与量は、両投与順序ともに全体のベースラインからおおむね増加した〔1 日の基礎インスリン投与量（平均値）は、治療期 1 期のベースライン（全体のベースライン）時では、HOE901-U300 群が 14.85 単位、ランタス群が 11.70 単位、治療期 1 期の終了時では、HOE901-U300 群が 18.13 単位、ランタス群が 13.14 単位、治療期 2 期のベースライン時では、HOE901-U300 群が 12.75 単位、ランタス群が 18.40 単位、治療期 2 期の終了時では、HOE901-U300 群が 14.53 単位、ランタス群が 18.10 単位〕。

1 日の追加インスリン投与量（平均値）は、試験期間を通して両投与順序でおおむね不変であった（治療期 1 期のベースライン時では、HOE901-U300 群が 30.60 単位、ランタス群が 24.90 単位、治療期 1 期の終了時では、HOE901-U300 群が 29.90 単位、ランタス群が 24.50 単位、治療期 2 期のベースライン時では、HOE901-U300 群が 25.40 単位、ランタス群が 29.80 単位、治療期 2 期の終了時では、HOE901-U300 群が 25.24 単位、ランタス群が 29.59 単位）。

ベースライン時の総インスリン（基礎インスリン + 追加インスリン）の投与量（平均値）は、治療期 1 期で HOE901-U300 投与後に治療期 2 期でランタスを投与された被験者の方が、治療期 1 期でランタス投与後に治療期 2 期で HOE901-U300 を投与された被験者よりも多かった。

安全性の結果：

有害事象：本試験では、重篤な TEAE、死亡、又は治験薬投与中止に至った TEAE は認められなかった。TEAE を発現した被験者の割合は、ランタス群〔4/20 名（20.0%）5 件〕よりも HOE901-U300 群〔9/20 名（45.0%）12 件〕の方が高かった（表 41）ものの、治験薬との因果関係のある TEAE は認められなかった。注射部位反応に関連する TEAE は、いずれの投与群でも認められなかった。追加インスリン（アピドラ）の偶発的過量投与が報告されたが、本事象に関連する低血糖は認められなかった。

低血糖症以外で最も多く報告された TEAE は、鼻咽頭炎で、被験者 4 名に 4 件認められた。HOE901-U300 群及びランタス群にそれぞれ 2 件ずつ発現した。更に、胃腸障害に分類された複数の TEAE は、HOE901-U300 群の被験者に認められ、腹部不快感、齲歯、口内炎及び嘔吐がそれぞれ 1 名で発現した。その他のすべての TEAE は、各 1 名のみで発現した（表 42）。

投与期間中に 1 件以上の低血糖症を発現した被験者は、HOE901-U300 群で 20 名中 17 名（85.0%）、ランタス群では 20 名中 20 名（100%）であった（表 43）。更に、低血糖症の総件数は、HOE901-U300 群の方がランタス群よりも少なく、それぞれ 126 件及び 192 件であった（表 44）。このうち、夜間（00:00 ～05:59）低血糖は、HOE901-U300 群で 6 件、ランタス群で 20 件発現した。

臨床検査値：血液生化学及び血液学的検査において投与期間中の PCSA が散見されたが、臨床的に重要とみなされたものはなく、HOE901-U300 群とランタス群の間で差は認められなかった。

バイタルサイン：投与期間中の PCSA が散見されたが、臨床的に重要とみなされたものはなく、HOE901-U300 群とランタス群の間で差は認められなかった。

心電図：心電図パラメータについて、本試験期間中に少数の PCSA が報告されたが、臨床的に重要とみなされたものはなく、HOE901-U300 群とランタス群の間で差は認められなかった。

薬物動態の結果：

両投与群の血清中トラフ薬物濃度の平均値±標準偏差は、HOE901-U300 群が 33.1 ± 21.7 µU/mL、ランタス群が 31.7 ± 27.0 µU/mL であり、ベースライン値の 32.6 ± 16.8 µU/mL と大きな差はなかった。

**治験実施計画書の識別コード**：PDY12335

結論：

CGM 2 日目の平均 CGM プロファイルは、HOE901-U300 群とランタス群の間で同様の経時的変動を示した。CGM 2 日目の $AUC_{mean_24h}$ 及び $AUC_{mean_noc}$ は、HOE901-U300 群の方がランタス群よりもわずかに低かったが、治療群比の点推定値は 0.959 及び 0.939 で有意な差は認められなかった。

他のすべての CGM パラメータ、FPG、SMPG、及び PPG はいずれも、2 投与群間で同程度であった。血糖コントロールも 2 投与群間で同程度であり、両投与群の 1,5 AG、グリコアルブミン及び HbA1c のベースラインからの平均変化量は同様であった。

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。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。この差は夜間低血糖のみで比較するとより顕著であった。しかしながら、低血糖に対して HOE901-U300 群の方が数値上優れている傾向については、被験者数が少ないため慎重に解釈すべきである。

低血糖症以外の TEAE の件数は少なかった。TEAE を発現した被験者の割合は、ランタス群〔4/20 名（20.0%）〕よりも HOE901-U300 群〔9/20 名（45.0%）〕で高かったものの、治験薬との因果関係のある TEAE は認められなかった。

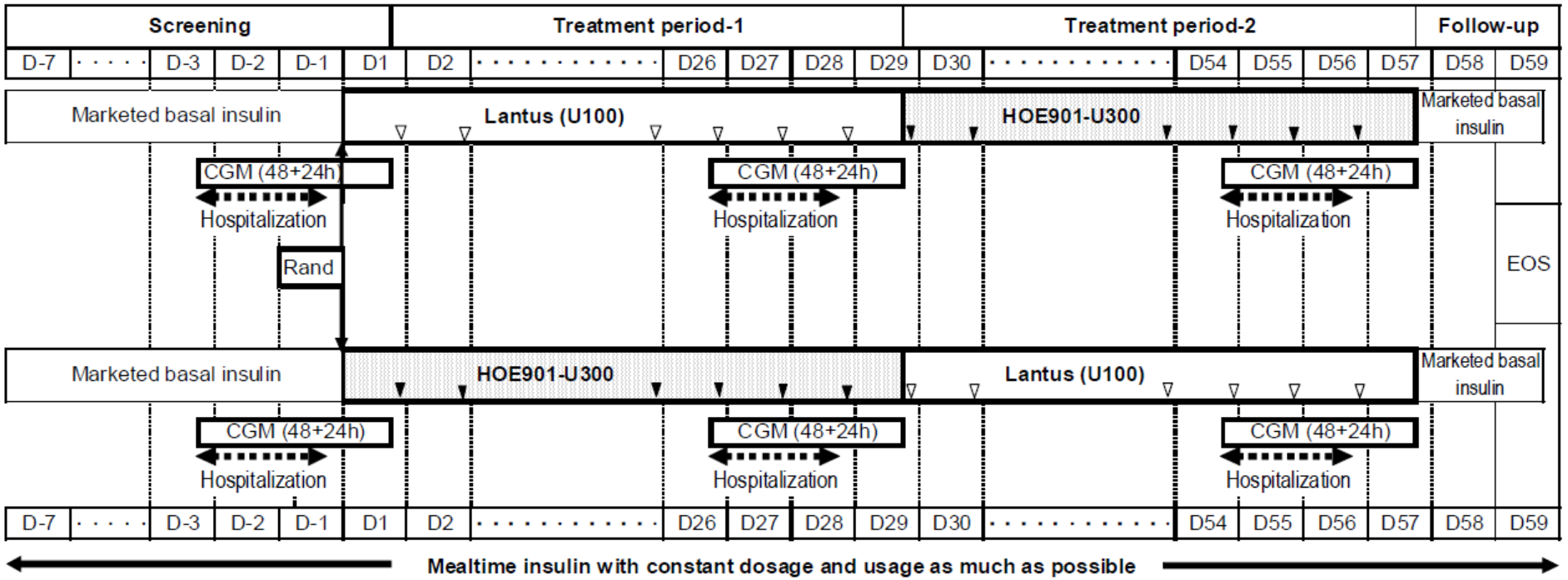
定常状態におけるインスリン グラルギンの平均血清中トラフ濃度は、2投与間で大きな差は認められず、本試験開始時のベースライン値と同様であった。

**報告書の日付**：2013 年 11 月 20 日

## 2.4.2 治験デザイン

治験デザインを以下に示す。

図 8 -治験デザイン（PDY12335 試験）



## 2.4.3 被験者背景

被験者背景を以下に示す。

表 40 - 被験者背景（PDY12335 試験）

| | **All (N=20)** |
|---|---|
| Age (years) | |
| Number | 20 |
| Mean (SD) | 52.1 (15.9) |
| Median | 54.0 |
| Min : Max | 22 : 73 |
| Sex [n (%)] | |
| Number | 20 |
| Male | 8 (40.0%) |
| Female | 12 (60.0%) |
| Race [n (%)] | |
| Number | 20 |
| Asian/Oriental | 20 (100%) |
| Weight (kg) | |
| Number | 20 |
| Mean (SD) | 59.28 (10.89) |
| Median | 58.00 |
| Min : Max | 39.9 : 85.2 |
| BMI ($kg/m^2$) | |
| Number | 20 |
| Mean (SD) | 23.36 (3.38) |
| Median | 22.89 |
| Min : Max | 16.5 : 29.9 |
| BMI ($kg/m^2$) [n (%)] | |
| Number | 20 |
| <25 | 14 (70.0%) |
| ≥25 | 6 (30.0%) |

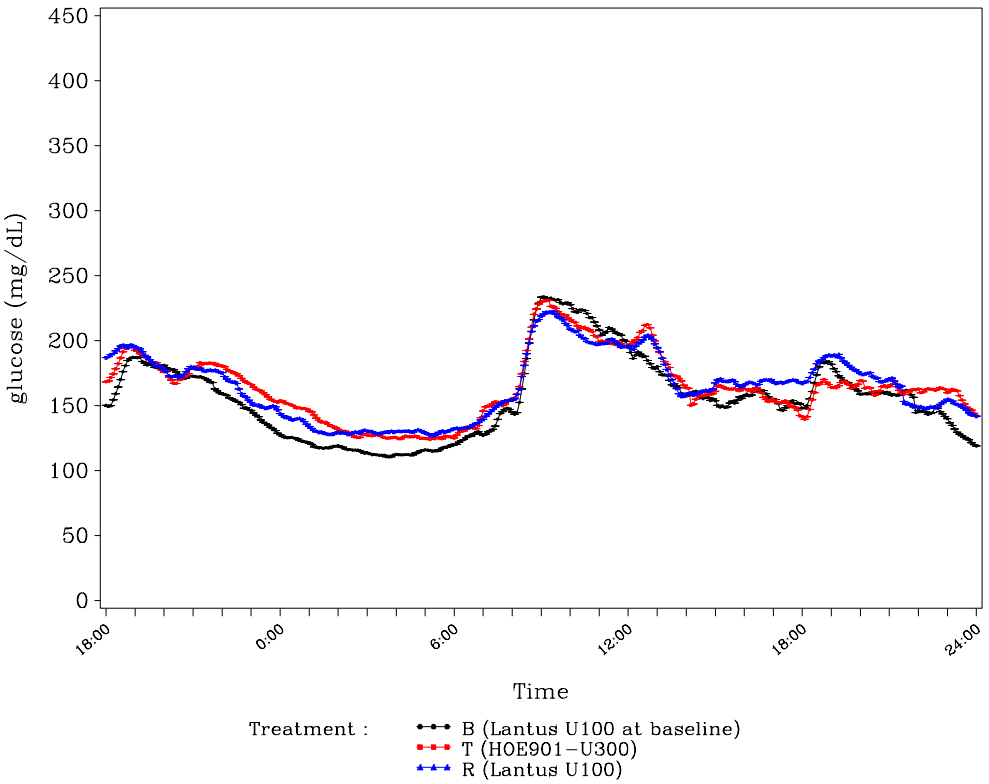
| | All (N=20) |
|---|---|
| Baseline HbA1c (%) | |
| Number | 20 |
| Mean (SD) | 8.21 (0.82) |
| Median | 8.35 |
| Min : Max | 7.0 : 9.5 |
| | |
| Baseline HbA1c (%) categories [n (%)] | |
| Number | 20 |
| <8 | 8 (40.0%) |
| ≥8 | 12 (60.0%) |
| | |
| Fasting Plasma Glucose (mmol/L) | |
| Number | 20 |
| Mean (SD) | 7.79 (3.91) |
| Median | 6.52 |
| Min : Max | 2.9 : 18.0 |

Source: PDY12335, CSR No 5.3.4.2-2, PGM=PRODOPS/HOE901/PDY12335/CSR/REPORT/PGM/dem_dmsc_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_dmsc_s_t_i.rtf (18SEP2013 - 19:41)

### 2.4.4 薬力学

薬力学の結果を以下に示す。

図 9 - 平均 CGM プロファイル（CGM 2 日目 18:00 ～ CGM 3 日目 24:00）（PDY12335 試験）




CGM=continuous glucose monitoring
This figure is plotted using mean value by 5 min.
Source: PDY12335, CSR No 5.3.4.2-2,
PGM=PRODOPS/HOE901/PDY12335/CSR/REPORT/PGM/pd_cgmmover_m_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pd_cgmmover_m_g_i.rtf (18SEP2013 - 18:23)

## 2.4.5 安全性

安全性解析対象集団における TEAE の要約及びすべての TEAE を以下 に示す。

表 41 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（PDY12335 試験）

| n(%) | HOE901-U300 (N=20) | Lantus (N=20) |
|---|---|---|
| Patients with any TEAE | 9 (45.0%) | 4 (20.0%) |
| Patients with any severe TEAE | 0 | 0 |
| Patients with any treatment emergent SAE | 0 | 0 |
| Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation | 0 | 0 |

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event

N = Number of patients treated within each group, n (%) = number and % of patients with at least one TEAE in each category

Note: An adverse event is considered as treatment emergent if it occurred from the time of the first investigational medicinal product (IMP) administration up to 3 days later of each treatment.

Source: PDY12335, CSR No 5.3.4.2-2, PGM=PRODOPS/HOE901/PDY12335/CSR/REPORT/PGM/ae_aeover_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aeover_s_t_i.rtf (28AUG2013 - 13:30)

表 42 - すべての TEAE - 安全性解析対象集団（PDY12335 試験）

| 器官別大分類<br>基本語〔n（%）〕 | HOE901-U300<br>（N = 20） | ランタス<br>（N = 20） |
|---|---|---|
| 全分類 | 9 (45.0%) | 4 (20.0%) |
| 感染症および寄生虫症 | 2 (10.0%) | 2 (10.0%) |
| 鼻咽頭炎 | 2 (10.0%) | 2 (10.0%) |
| 神経系障害 | 2 (10.0%) | 0 |
| 体位性めまい | 1 (5.0%) | 0 |
| 頭痛 | 1 (5.0%) | 0 |
| 胃腸障害 | 3 (15.0%) | 0 |
| 腹部不快感 | 1 (5.0%) | 0 |
| 齲歯 | 1 (5.0%) | 0 |
| 口内炎 | 1 (5.0%) | 0 |
| 嘔吐 | 1 (5.0%) | 0 |

| 器官別大分類<br>基本語〔n（%）〕 | HOE901-U300<br>（N = 20） | ランタス<br>（N = 20） |
|---|---|---|
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | 1 (5.0%) |
| そう痒症 | 0 | 1 (5.0%) |
| 発疹 | 0 | 1 (5.0%) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 (10.0%) | 0 |
| 足底筋膜炎 | 1 (5.0%) | 0 |
| 腱鞘炎 | 1 (5.0%) | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (5.0%) | 0 |
| 不規則月経 | 1 (5.0%) | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (5.0%) | 1 (5.0%) |
| 企図的過量投与 | 0 | 1 (5.0%) |
| 偶発的過量投与 | 1 (5.0%) | 0 |

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term

MedDRA 16.0

N = Number of patients treated within each group, n (%) = number and % of patients with at least one TEAE in each category

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT in Lantus group.

An adverse event is considered as treatment emergent if it occurred from the time of the first investigational medicinal product (IMP) administration up to 3 days later of each treatment.

Source: PDY12335, CSR No 5.3.4.2-2, PGM=PRODOPS/HOE901/PDY12335/CSR/REPORT/PGM/ae_iaeteae_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_iaeteae_s_t_i.rtf (28AUG2013 - 13:31)

## 2.4.6 低血糖

安全性解析対象集団における 1 件以上の低血糖症を発現した被験者数及び低血糖症の件数を以下に示す。

表 43 - 1 件以上の低血糖症を発現した被験者数 - 安全性解析対象集団（PDY12335 試験）

| Type of hypoglycemia event n(%) | All hypoglycemia | | Nocturnal hypoglycemia (00:00-05:59) | |
|---|---|---|---|---|
| | HOE901-U300 (N=20) | Lantus (N=20) | HOE901-U300 (N=20) | Lantus (N=20) |
| Any hypoglycemia event | 17 (85.0%) | 20 (100%) | 4 (20.0%) | 8 (40.0%) |
| Documented symptomatic hypoglycemia | | | | |
| ≤3.9 mmol/L (70 mg/dL) | 14 (70.0%) | 18 (90.0%) | 3 (15.0%) | 7 (35.0%) |
| < 3.0 mmol/L (54 mg/dL) | 8 (40.0%) | 12 (60.0%) | 1 (5.0%) | 4 (20.0%) |
| Asymptomatic hypoglycemia | | | | |
| ≤3.9 mmol/L (70 mg/dL) | 10 (50.0%) | 13 (65.0%) | 2 (10.0%) | 2 (10.0%) |
| < 3.0 mmol/L (54 mg/dL) | 2 (10.0%) | 3 (15.0%) | 0 | 0 |
| Relative hypoglycemia | | | | |
| > 3.9 mmol/L (70 mg/dL) | 0 | 1 (5.0%) | 0 | 0 |
| Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia | | | | |
| ≤3.9 mmol/L (70 mg/dL) | 17 (85.0%) | 20 (100%) | 4 (20.0%) | 8 (40.0%) |
| < 3.0 mmol/L (54 mg/dL) | 8 (40.0%) | 12 (60.0%) | 1 (5.0%) | 4 (20.0%) |

MedDRA16.0

[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))

Source: PDY12335, CSR No 5.3.4.2-2, PGM=PRODOPS/HOE901/PDY12335/CSR/REPORT/PGM/ae_hypo_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hypo_s_t_i.rtf (18SEP2013 - 18:02)

表 44 - 低血糖症の件数 - 安全性解析対象集団（PDY12335 試験）

| | All hypoglycemia | | Nocturnal hypoglycemia (00:00-05:59) | |
|---|---|---|---|---|
| **Type of hypoglycemia event** | **HOE901-U300 (N=20)** | **Lantus (N=20)** | **HOE901-U300 (N=20)** | **Lantus (N=20)** |
| Any hypoglycemia event | 126 | 192 | 6 | 20 |
| Documented symptomatic hypoglycemia | | | | |
| ≤3.9 mmol/L (70 mg/dL) | 75 | 142 | 3 | 18 |
| <3.0 mmol/L (54 mg/dL) | 24 | 40 | 1 | 6 |
| Asymptomatic hypoglycemia | | | | |
| ≤3.9 mmol/L (70 mg/dL) | 51 | 47 | 3 | 2 |
| <3.0 mmol/L (54 mg/dL) | 4 | 4 | 0 | 0 |
| Relative hypoglycemia | | | | |
| >3.9 mmol/L (70 mg/dL) | 0 | 3 | 0 | 0 |
| Severe and/or confirmed[a] hypoglycemia | | | | |
| ≤3.9 mmol/L (70 mg/dL) | 126 | 189 | 6 | 20 |
| < 3.0 mmol/L (54 mg/dL) | 28 | 44 | 1 | 6 |

[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))

Source: PDY12335, CSR No 5.3.4.2-2, PGM=PRODOPS/HOE901/PDY12335/CSR/REPORT/PGM/ae_hypo_e_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hypo_e_s_t_i.rtf (18SEP2013 - 19:29)

表 45 - 臨床検査値（血液生化学）の PCSA（PDY12335 試験）

| Laboratory parameter<br>PCSA criteria n/N1 | HOE901-U300 (N=20)<br>Nor. bas. | <br>Abn. bas. | Lantus (N=20)<br>Nor. bas. | <br>Abn. bas. |
|---|---|---|---|---|
| Total cholesterol | | | | |
| ≥ 7.74 mmol/L (SI) or ≥ 298.8 mg/dL (US) | 0/12 | 0/8 | 0/12 | 0/8 |
| Triglycerides | | | | |
| ≥ 4.6 mmol/L (SI) or ≥ 407.1 mg/dL (US) | 0/14 | 0/6 | 0/14 | 0/6 |
| Sodium | | | | |
| ≤ 129 mmol/L (SI) or ≤ 129 mEq/L (US) | 0/20 | 0/0 | 0/20 | 0/0 |
| ≥ 160 mmol/L (SI) or ≥ 160 mEq/L (US) | 0/20 | 0/0 | 0/20 | 0/0 |
| Potassium | | | | |
| < 3 mmol/L (SI) or < 3.0 mEq/L (US) | 0/18 | 0/2 | 0/18 | 0/2 |
| ≥ 5.5 mmol/L (SI) or ≥ 5.5 mEq/L (US) | 0/18 | 0/2 | 0/18 | 0/2 |
| Creatinine | | | | |
| ≥ 150 µmol/L (Adults) (SI) or ≥ 1.70 mg/dL (Adults) (US) | 0/16 | 0/4 | 0/16 | 0/4 |
| ≥ 30% change from B [SI/US] | 0/20 | na | 0/20 | na |
| Uric acid | | | | |
| < 120 µmol/L (SI) or < 2.02 mg/dL (US) | 0/19 | 0/1 | 0/19 | 0/1 |
| > 408 µmol/L (SI) or > 6.86 mg/dL (US) | 1/19 | 1/1 | 0/19 | 1/1 |
| ALT (SGPT-ALAT) | | | | |
| > 3 ULN [SI/US] | 0/20 | 0/0 | 0/20 | 0/0 |
| AST (SGOT-ASAT) | | | | |
| > 3 ULN [SI/US] | 0/20 | 0/0 | 0/20 | 0/0 |
| Alkaline phosphatase | | | | |
| > 1.5 ULN [SI/US] | 0/19 | 0/1 | 0/19 | 0/1 |
| Total bilirubin | | | | |
| > 1.5 ULN [SI/US] | 0/19 | 0/1 | 0/19 | 0/1 |
| Chloride | | | | |
| < 80 mmol/L (SI) or < 80 mEq/L (US) | 0/19 | 0/1 | 0/19 | 0/1 |
| > 115 mmol/L (SI) or > 115 mEq/L (US) | 0/19 | 0/1 | 0/19 | 0/1 |

| Laboratory parameter<br>PCSA criteria n/N1 | HOE901-U300 (N=20)<br>Nor. bas. | <br>Abn. bas. | Lantus (N=20)<br>Nor. bas. | <br>Abn. bas. |
|---|---|---|---|---|

PCSA: Potentially Clinically Significant Abnormalities (Version of 14-Sept-2009)

LLN/ULN: Lower/Upper Limit of Normal range, B: Baseline, Nor. bas.: Normal baseline, Abn. bas.: Abnormal baseline (LLN/ULN or PCSA), Miss. bas.: Missing baseline, na: not applicable

n/N1 = Number of patients who met the criterion at least once/ number of patients within each group who had that parameter assessed

Note: A PCSA is considered to be on-treatment if it occurred from the time of the first investigational medicinal product (IMP) administration of a period up to 3 days later of each treatment.

For % change creatinine, baseline values < LLN or > ULN (or LLN/ULN missing) are counted in one unique group (ie as normal), for CPK, ALT, AST, ALP and Total Bilirubin, values < LLN (or LLN missing) are counted as normal.

PGM=PRODOPS/HOE901/PDY12335/CSR/REPORT/PGM/lab_lbpcsa_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/lab_lbpcsa_s_t_bio_i.rtf (23SEP2013 - 13:53)

表 46 - 臨床検査値（血液学）の PCSA（PDY12335 試験）

| Laboratory parameter<br>PCSA criteria n/N1 | HOE901-U300 (N=20)<br>Nor. bas. | <br>Abn. bas. | Lantus (N=20)<br>Nor. bas. | <br>Abn. bas. |
|---|---|---|---|---|
| Hemoglobin | | | | |
| Decr. from B ≥ 20 g/L (SI) or Decr. from B ≥ 2.0 g/dL (US) | 0/20 | na | 0/20 | na |
| ≤ 115 g/L (Male); ≤ 95 g/L (Female) (SI) or ≤ 11.5 g/dL (Male); ≤ 9.5 g/dL (Female) (US) | 0/19 | 0/1 | 0/19 | 0/1 |
| ≥ 185 g/L (Male); ≥ 165 g/L (Female) (SI) or ≥ 18.5 g/dL (Male); ≥ 16.5 g/dL (Female) (US) | 0/19 | 0/1 | 0/19 | 0/1 |
| Red blood cells (erythrocytes) | | | | |
| ≥ 6 Tera/L (SI) or ≥ 6.0 10^6/uL (US) | 0/19 | 0/1 | 0/19 | 0/1 |
| Platelet count (thrombocyte count) | | | | |
| < 100 Giga/L (SI) or < 100 10^3/uL (US) | 0/18 | 0/2 | 0/18 | 0/2 |
| ≥ 700 Giga/L (SI) or ≥ 700 10^3/uL (US) | 0/18 | 0/2 | 0/18 | 0/2 |
| White blood cell count (leukocyte count) | | | | |
| < 3.0 Giga/L (Non-Black); < 2.0 Giga/L (Black) (SI) or < 3.0 10^3/uL (Non-Black); < 2.0 10^3/uL (Black) (US) | 0/16 | 0/4 | 1/16 | 0/4 |
| ≥ 16.0 Giga/L (SI) or ≥ 16.0 10^3/uL (US) | 0/16 | 0/4 | 0/16 | 0/4 |
| Neutrophils | | | | |
| < 1.5 Giga/L (Non-Black); < 1.0 Giga/L (Black) (SI) or < 1.50 10^3/uL (Non-Black); < 1.00 10^3/uL (Black) (US) | 0/13 | 2/7 | 0/13 | 1/7 |
| Lymphocytes | | | | |
| > 4.0 Giga/L (SI) or > 4.00 10^3/uL (US) | 0/18 | 0/2 | 0/18 | 1/2 |
| Monocytes | | | | |
| > 0.7 Giga/L (SI) or > 0.70 10^3/uL (US) | 0/18 | 0/2 | 0/18 | 0/2 |
| Basophils | | | | |
| > 0.1 Giga/L (SI) or > 0.10 10^3/uL (US) | 1/19 | 0/1 | 0/19 | 0/1 |
| Eosinophils | | | | |
| > 0.5 Giga/L or > ULN (if ULN ≥ 0.5 Giga/L) (SI) or > 0.500 10^3/uL or > ULN (if ULN ≥ 0.500 10^3/uL) (US) | 1/20 | 0/0 | 1/20 | 0/0 |

| Laboratory parameter<br>PCSA criteria n/N1 | HOE901-U300 (N=20) | | Lantus (N=20) | |
|---|---|---|---|---|
| | Nor. bas. | Abn. bas. | Nor. bas. | Abn. bas. |
| Hematocrit | | | | |
| ≤ 0.37 v/v (Male); ≤ 0.32 v/v (Female) (SI) or ≤ 37 % (Male); ≤ 32 % (Female) (US) | 0/20 | 0/0 | 0/20 | 0/0 |
| ≥ 0.55 v/v (Male); ≥ 0.5 v/v (Female) (SI) or ≥ 55 % (Male); ≥ 50 % (Female) (US) | 0/20 | 0/0 | 0/20 | 0/0 |

PCSA: Potentially Clinically Significant Abnormalities (Version of 14-Sept-2009)

LLN/ULN: Lower/Upper Limit of Normal range, B: Baseline, Nor. bas.: Normal baseline, Abn. bas.: Abnormal baseline (LLN/ULN or PCSA), Miss. bas.: Missing baseline, na: not applicable

n/N1 = Number of patients who met the criterion at least once/ number of patients within each group who had that parameter assessed

Note: A PCSA is considered to be on-treatment if it occurred from the time of the first investigational medicinal product (IMP) administration of a period up to 3 days later of each treatment.

For change hemoglobin, baseline values < LLN or > ULN (or LLN/ULN missing) are counted in one unique group (ie as normal), for eosinophils, values < LLN (or LLN missing) are counted as normal.

PGM=PRODOPS/HOE901/PDY12335/CSR/REPORT/PGM/lab_lbpcsa_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/lab_lbpcsa_s_t_hem_i.rtf (23SEP2013 - 13:53)

表 47 - バイタルサインの PCSA（PDY12335 試験）

| Vital signs parameter<br>PCSA criteria n/N1 | HOE901-U300<br>(N=20) | Lantus<br>(N=20) |
|---|---|---|
| Systolic blood pressure | | |
| ≤ 95 mmHg and decr. from B ≥ 20 mmHg | 0/20 | 0/20 |
| ≥ 160 mmHg and incr. from B ≥ 20 mmHg | 0/20 | 1/20 |
| Diastolic blood pressure | | |
| ≤ 45 mmHg and decr. from B ≥ 10 mmHg | 0/20 | 0/20 |
| ≥ 110 mmHg and incr. from B ≥ 10 mmHg | 0/20 | 0/20 |
| Orthostatic systolic blood pressure | | |
| ≤ -20 mmHg | 4/20 | 4/20 |
| Orthostatic diastolic blood pressure | | |
| ≤ -10 mmHg | 1/20 | 1/20 |
| Heart rate | | |
| ≤ 50 bpm and decr. from B ≥ 20 bpm | 0/20 | 0/20 |
| ≥ 120 bpm and incr. from B ≥ 20 bpm | 0/20 | 0/20 |
| Weight | | |
| ≥ 5% decr. from B | 1/20 | 2/20 |
| ≥5% incr. from B | 0/20 | 0/20 |

PCSA: Potentially Clinically Significant Abnormalities (Version of 14-Sept-2009)

decr./incr.: decrease/increase, B: Baseline

n/N1 = Number of patients who met the criterion at least once/ number of patients within each group who had that parameter assessed

Note: A PCSA is considered to be on-treatment if it occurred from the time of the first investigational medicinal product (IMP) administration of a period up to 3 days later of each treatment.

Orthostatic = standing after 3 minutes – supine after 10 minutes.

PGM=PRODOPS/HOE901/PDY12335/CSR/REPORT/PGM/osa_vspcsa_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/osa_vspcsa_s_t_i.rtf (28AUG2013 - 13:31)

表 48 - 心電図の PCSA（PDY12335 試験）

| ECG parameter<br>PCSA criteria n/N1 | HOE901-U300<br>(N=20) | Lantus<br>(N=20) |
|---|---|---|
| Heart rate | | |
| ≤ 50 bpm and decr. from B ≥ 20 bpm | 0/20 | 0/20 |
| ≥ 120 bpm and incr. from B ≥ 20 bpm | 0/20 | 0/20 |
| PR interval | | |
| ≥ 220 ms and incr. from B ≥ 20 ms | 0/20 | 0/20 |
| QRS interval | | |
| ≥ 120 ms | 0/20 | 0/20 |
| QTc interval | | |
| Borderline: 431-450 ms (Male); 451-470 ms (Female) | 2/20 | 4/20 |
| Prolonged: > 450 ms (Male); > 470 ms (Female) | 1/20 | 0/20 |
| ≥ 500 ms | 0/20 | 0/20 |
| QTc interval - change from baseline | | |
| Borderline: Incr. from B 30-60 ms | 0/20 | 0/20 |
| Prolonged: Incr. from B > 60 ms | 0/20 | 0/20 |

PCSA: Potentially Clinically Significant Abnormalities (Version of 14-Sept-2009)

decr./incr.: decrease/increase, B: Baseline

n/N1 = Number of patients who met the criterion at least once/ number of patients within each group who had that parameter assessed

Note: A PCSA is considered to be on-treatment if it occurred from the time of the first investigational medicinal product (IMP) administration of a period up to 3 days later of each treatment.

PGM=PRODOPS/HOE901/PDY12335/CSR/REPORT/PGM/osa_egpcsa_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/osa_egpcsa_s_t_i.rtf (28AUG2013 - 13:32)

## 2.5 〔PKD11627〕1 型糖尿病患者対象単回投与正常血糖クランプ試験（海外／評価資料）

[添付資料番号 5.3.4.2-3]

### 2.5.1 概要

概要を以下に示す。

表 49 - 概要（PKD11627 試験）

| |
|---|
| **治験実施計画書の識別コード：** PKD11627 |
| **治験の標題：** 1 型糖尿病患者における正常血糖クランプ法を用いた HOE901-U300 の 0.4、0.6 及び 0.9 単位/kg とランタス 0.4 単位/kg の比較検討（ランダム化、4 期クロスオーバー、二重盲検、用量反応性試験） |
| **治験責任医師：** [redacted] |
| **治験実施医療機関：** [redacted], ドイツ |
| **公表文献：** 該当なし |
| **治験期間：**<br>最初の患者の組入れ日：2010 年 8 月 23 日<br>最後の患者の完了日：2010 年 12 月 9 日 |
| **開発のフェーズ：** 第 I 相 |
| **目的：**<br>主要目的<br>• HOE901-U300（0.4、0.6、及び 0.9 単位/kg）及びランタス（0.4 単位/kg）の血糖降下作用を比較する。<br>副次目的<br>• HOE901-U300（0.4、0.6、及び 0.9 単位/kg）及びランタス（0.4 単位/kg）の曝露量を比較する。<br>• HOE901-U300（0.4、0.6、及び 0.9 単位/kg）及びランタス（0.4 単位/kg）の作用持続時間を比較する。<br>• HOE901-U300 の用量と作用及び用量と曝露量の関係について検討する。<br>• 1 型糖尿病患者における HOE901-U300 の安全性及び忍容性について評価する。 |
| **治験方法：**<br>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）、単回皮下投与（図 10 ） |

**治験実施計画書の識別コード**：PKD11627

**被験者数**：

予定：24 名

ランダム化：24 名

投与：24 名

治験中止例：2 名（自己都合による同意撤回）

**評価**：

薬力学解析対象集団：22 名

安全性解析対象集団：24 名

薬物動態解析対象集団：22 名

**診断及び選択基準**：1 型糖尿病患者男女（18～65 歳）

**治験薬**

**被験薬**：HOE901-U300

剤型：インスリン グラルギン 300 単位/mL 溶液（3 mL カートリッジ）

投与経路：腹部臍周囲への皮下投与（空腹時）

用量：0.4 単位/kg（$T_1$）、0.6 単位/kg（$T_2$）及び 0.9 単位/kg（$T_3$）（単回投与）

バッチ番号：C1008260

**対照薬**：ランタス（市販製剤）

剤型：インスリン グラルギン 100 単位/mL 溶液

投与経路：腹部臍周囲への皮下投与（空腹時）

用量：0.4 単位/kg（R）（単回投与）

バッチ番号：40C280

**投与期間**：各期 1 日 （4 投与期）

**観察期間**：4～11 週間（スクリーニングを除く、第 1 期投与～最終観察日）

**治験実施計画書の識別コード**：PKD11627

**評価基準**：

薬力学：

主要評価項目：

- GIR-$AUC_{0-36}$〔36 時間グルコース利用量（注入率時間曲線下面積）〕

副次評価項目：

- $T_{50\%}$-GIR-$AUC_{0-36}$〔36 時間グルコース利用量（GIR-$AUC_{0-36}$）の 50%相当値到達時間〕
- $GIR_{max}$（最大グルコース注入率）
- GIR-$T_{max}$〔最大グルコース注入率（$GIR_{max}$）到達時間〕
- 規定の正常血糖レベル維持時間〔血中グルコース濃度（smoothed BG）が 105 mg/dL（5.8 mmol/L）以下に維持された時間〕
- 規定の血糖レベル維持時間〔血中グルコース濃度（smoothed BG）が 110、130 及び 150 mg/dL（6.1、7.2 及び 8.3 mmol/L）以下に持された時間〕

補足評価項目：

- GIR-$AUC_{0-24}$〔24 時間グルコース利用量（注入率時間曲線下面積）〕

GIR 関連パラメータは、体重基準化後の smoothed GIR に基づいて算出した。

安全性：

被験者が報告又は治験責任（分担）医師が確認した有害事象、バイタルサイン、診察、標準的な臨床検査（生化学、血液学）、尿検査、心電図（12 誘導及びモニター心電図）、投与部位反応、抗インスリン抗体

薬物動態：

血清中インスリン グラルギン濃度の薬物動態パラメータを、ノンコンパートメント法を用いて算出した。

- INS-$AUC_{0-36}$〔36 時間血清中インスリン グラルギン曝露量（濃度時間曲線下面積）〕
- $T_{50\%}$-INS-$AUC_{0-36}$〔36 時間血清中インスリン グラルギン曝露量（INS-$AUC_{0-36}$）の 50%相当値到達時間〕
- 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（INS-$C_{max}$）到達時間〕
- INS-$AUC_{0-24}$〔24 時間血清中インスリン グラルギン曝露量（濃度時間曲線下面積）〕

**薬物動態用検体の採取時間**：

血清中インスリン グラルギン濃度測定用検体を、すべての投与期の治験薬投与後 0、1、2、4、6、8、12、16、20、24、28、32 及び 36 時間に採取した。血清中インスリン グラルギン（遊離型）は、ラジオイムノアッセイ法（定量下限値：5.02 µU/mL）を用いて測定した。

**治験実施計画書の識別コード**：PKD11627

**統計手法**：

統計解析では、対照薬 R とそれぞれの被験薬（$T_1$、$T_2$ 及び $T_3$）を比較した。

薬力学：

薬力学パラメータは、投与群ごとに記述統計量を用いて要約した。GIR-$AUC_{0-36}$ について、被験薬（$T_1$、$T_2$ 及び $T_3$）の対照薬（R）に対する幾何平均の比の点推定値及び 90%信頼区間は、対数変換値に基づく線形効果モデルを用いて評価した。$T_{50\%}$-GIR-$AUC_{0-36}$ については、被験薬（$T_1$、$T_2$ 及び $T_3$）と対照薬（R）をノンパラメトリック法により比較した。GIR-$AUC_{0-24}$、$GIR_{max}$ 及び GIR-$T_{max}$ についても補足的に同様の解析を行った。治験薬投与に関連する治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、薬力学パラメータが利用可能なすべての患者を薬力学解析対象集団とした。

安全性：

安全性解析は個別値での評価（臨床的に意味のある異常）と薬剤ごとの記述統計量を基に実施した。有害事象について、MedDRA（version 13.1）の器官別大分類及び基本語を用いた TEAE の頻度表を投与群ごとに示すとともに、すべての有害事象を一覧に示した。バイタルサイン及び心電図は、異常値及び PCSA について投与群ごとに要約した。投与部位反応は、発現頻度を投与群ごとに解析した。投与量によらず、治験薬の投与を受けたすべての患者を安全性解析対象集団とした。

薬物動態：

薬物動態パラメータは、投与群ごとに記述統計量を用いて要約した。INS-$AUC_{0-36}$ について、被験薬（$T_1$、$T_2$ 及び $T_3$）の対照薬（R）に対する幾何平均の比の点推定値及び 90%信頼区間を、対数変換値に基づく線形効果モデルを用いて評価した。$T_{50\%}$-INS-$AUC_{0-36}$ については、被験薬（$T_1$、$T_2$ 及び $T_3$）と対照薬（R）をノンパラメトリック法により比較した。治験薬投与に関連する治験薬実施計画書からの重大な逸脱がなく、薬物動態パラメータが利用可能なすべての患者を薬物動態解析対象集団とした。

**要約**：

集団の特性：

表 50 参照

**治験実施計画書の識別コード**：PKD11627

薬力学の結果：

被験薬 HOE901-U300 の各群（$T_1$～$T_3$）では、GIR（体重基準化後にスムージング）の平均値の推移は用量依存的であり、投与後 36 時間（全クランプ期間）の GIR プロファイルは類似した形状を示した（図 11）。$T_1$～$T_3$ 群では、投与後 2 時間から約 12 時間にかけて GIR が上昇し、その後わずかに低下したがクランプ終了まで一定の水準を維持した。

一方、対照薬ランタス（R）群の GIR プロファイルは、速やかに上昇し、最大値に到達した投与後 12 時間以降は比較的速やかに低下した（ランタスではこれに一致する効果の消退が見られた）。

GIR-$AUC_{0\text{-}36}$ は、HOE901-U300 の用量増加に伴って増加した。GIR-$AUC_{0\text{-}36}$ は 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 51）。

これらの所見に一致して、$T_{50\%}$-GIR-$AUC_{0\text{-}36}$（中央値）は、R 群が 12 時間であったのに対して $T_1$～$T_3$ 群では約 18（17～19）時間であった（表 51 ）。

GIR-$AUC_{0\text{-}36}$ について、$T_1$、$T_2$ 及び $T_3$ 群の R 群に対する比の点推定値（90%信頼区間）は、それぞれ 0.12（0.05; 0.30）、0.33（0.17; 0.66）、1.37（0.89; 2.13）であった。なお、$T_1$ 群に関しては、被験者数名の GIR が極めて低値もしくは 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えられた。

GIR の推移と同様に、血中グルコース濃度（smoothed BG）の平均値の推移が示す形状は、被験薬各群（$T_1$ ～$T_3$）とも一貫した特徴を示した。すなわち、血中グルコース濃度が投与後約 4 時間まで上昇した後に約 15 時間まで低下し、投与後 15 時間から 36 時間（クランプ終了）まではほぼ安定した水準を維持した（図 12 ）。

$T_1$ 及び $T_2$ 群では、血中グルコース濃度（smoothed BG）の平均値がクランプ基準である 100 mg/dL（5.6 mmol/L）及び規定の正常血糖レベルである 105 mg/dL（5.8 mmol/L）を超えて推移したものの、$T_2$ 群では 105 ～110 mg/dL（5.8～6.1 mmol/L）、$T_1$ 群では 110～130 mg/dL（6.1～7.2 mmol/L）の範囲内にクランプ終了時までそれぞれ維持された。一方、$T_3$ 及び R 群では、血中グルコース濃度（smoothed BG）の平均値が、投与後 20 時間まではともに 105～110 mg/dL（5.8～6.1 mmol/L）の範囲内に維持されたが、投与後 20 時間以降クランプ終了まで、R 群では 6.4 mmol/L（115 mg/dL）付近まで徐々に増加したのに対して、$T_3$ 群では 100～105 mg/dL（5.6～5.8 mmol/L）の範囲内に維持された。

安全性の結果：

有害事象：本試験期間中に死亡、重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。TEAE は、対照薬ランタス（R）群では 2 名、被験薬 HOE901-U300 の $T_1$ 群では 2 名、及び $T_3$ 群では 4 名の被験者に認められた（表 52 ）。最も多く報告された TEAE は頭痛であった（表 53 ）。$T_1$ 群の 1 名が投与後に心室性期外収縮を発現し、治験責任（分担）医師により重度と判定されたが、治験薬との関連なしと判断された。投与部位における自覚できない程度の紅斑が R 群の 2 名に報告されたが、$T_1$、$T_2$ 及び $T_3$ 群では投与部位反応は認められなかった。

臨床検査値：血液学的検査において PCSA（ヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球数の低下）が見られ、関連する有害事象として 5 名に貧血（いずれも Pre-treatment 又は Post-treatment 有害事象）が認められた。

バイタルサイン：投与期間中の PCSA が散見された（表 54 ）。バイタルサインに関連する有害事象は認められなかった。

心電図：投与期間中の PCSA の PCSA が散見された（表 55 ）。心電図に関連する TEAE として $T_1$ 群の 1 名に心室性期外収縮が認められた。

**治験実施計画書の識別コード**：PKD11627

薬物動態の結果：

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 13 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 時間まで平均血清中濃度が上昇したのちに低下し、28 時間まで定量下限値を上回った。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。

INS-$AUC_{0\text{-}36}$ は、R 群において 318 µU/mL であった。$T_1$ 群では 195 µU/mL、$T_2$ 群では 206 µU/mL、$T_3$ 群では 327 µU/mL と用量増加に伴って増加した（表 56 ）。

INS-$C_{max}$ は、R 群において 15.3 µU/mL であったのに対して、$T_1$ 群では 8.94 µU/mL、$T_2$ 群では 9.26 µU/mL、$T_3$ 群では 13.0 µU/mL であった。

個々の被験者の INS-$T_{max}$ は、HOE901-U300 の各群（$T_1$ ～$T_3$）で最長 36 時間であったのに対し、R 群の最長は 16 時間であった。

R 群に比べて、HOE901-U300 の各群（$T_1$ ～$T_3$）では遅れて $T_{50\%}$-INS-$AUC_{0\text{-}36}$ に到達した（表 57 ）。$T_{50\%}$-INS-$AUC_{0\text{-}36}$ の中央値は、それぞれ R 群で 13 時間、$T_1$ 群で 15 時間、$T_2$ 群で 17 時間、$T_3$ 群で 19 時間であった。

なお、$T_1$ 群の 21 名中 6 名は、すべての時点で定量下限値未満であり、INS-AUC、INS-$C_{max}$ を算出できず、要約統計から除外したため、$T_1$ 群に関しては比の点推定値が持つ意味は限定的と考えられる。

INS-$AUC_{0\text{-}24}$ について、R 群に対する比の点推定値は、それぞれ $T_1$ 群で 0.59、$T_2$ 群で 0.49、$T_3$ 群で 0.84 であった。

結論：

薬力学

クランプ期間中における HOE901-U300 のグルコース注入率（GIR）、血中グルコース濃度、及び薬物動態の推移に矛盾はなく、血清中インスリン グラルギン濃度に応じて GIR は上昇し、血中グルコース濃度は低値を示した。本所見は、薬物動態と薬力学の密接な関連性を示唆している。

HOE901-U300 は、用量によらず各群（$T_1$～$T_3$）とも、ランタス（R）とは異なる薬物動態及び薬力学（グルコース注入率、血中グルコース濃度）プロファイルを示した。R では、GIR は投与後約 12 時間で最大値に達したのち、クランプ終了まで連続的に低下した。この推移を反映して、R 群では血中グルコース濃度はクランプ期間の前半は正常血糖に維持されたが、その後クランプ終了に向けて増加した。一方、HOE901-U300 の各群（$T_1$～$T_3$）では、遅れて最大グルコース注入率に到達したものの、血中グルコース濃度は投与後 36 時間にわたって概ね規定の血糖レベルに維持された。その傾向は特に $T_2$ 及び $T_3$ で顕著であった。

なお、クランプ終了時刻の設定上、投与後 36 時間以降の血糖降下作用は評価できなかった。

GIR-$AUC_{0\text{-}36}$ は、R 群に比べて $T_1$ 及び $T_2$ 群では低値、$T_3$ 群では高値を示した。R 群及び $T_3$ 群で血糖レベルの維持により多くのグルコース注入量を必要としたことは、R 及び $T_3$ の空腹時投与によって生じ得る低血糖の可能性も考慮すべきことを示唆している。$T_1$ 及び $T_2$ においては、投与後早期の血中グルコース濃度は若干高めに推移したものの、その後遅れて発現する作用によって、より少量のグルコース注入量で規定の正常血糖レベルを若干超える程度に維持された。

**治験実施計画書の識別コード**：PKD11627

安全性

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

薬物動態

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、平均血清中インスリン グラルギン濃度は 28 時間まで定量下限値を上回った。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。

この特徴は $T_{50\%}$-INS-$AUC_{0-36}$（中央値）にも表れており、それぞれ R 群で 13 時間、$T_1$群で 15 時間、$T_2$群で 17 時間、$T_3$群で 19 時間であった。

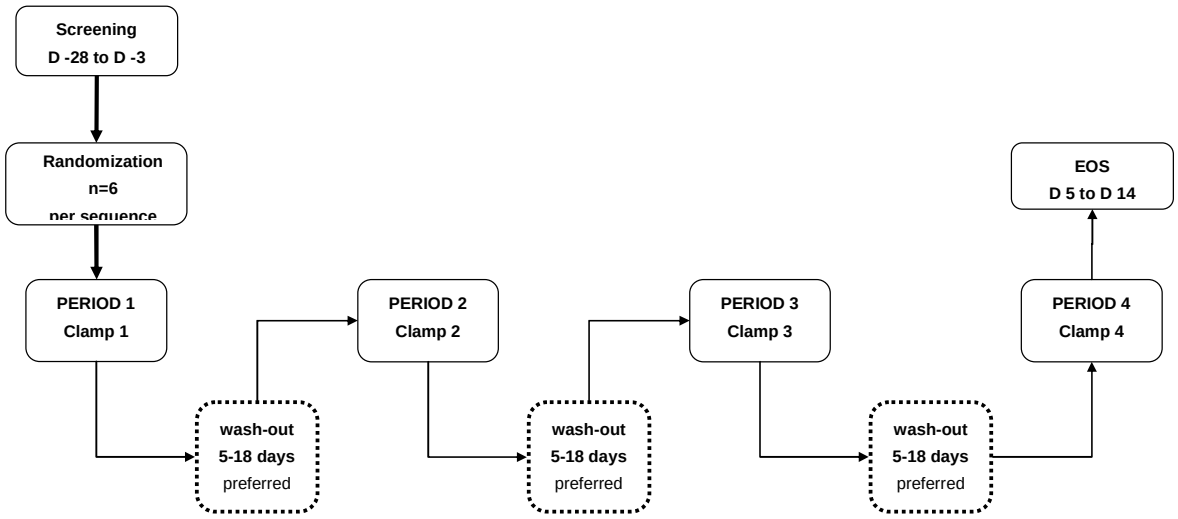
INS-$AUC_{0-36}$は、HOE901-U300 の用量増加に伴って増加し、R 群に比べて $T_1$及び $T_2$群では有意に低値を、また、$T_3$群ではほぼ同様の値をそれぞれ示した。

**報告書の日付**：2013 年 10 月 18 日

## 2.5.1 治験デザイン

治験デザインを以下に示す。

図 10 - 治験デザイン（PKD11627 試験）



## 2.5.2 被験者背景

被験者背景を以下に示す。

表 50 - 被験者背景（PKD11627 試験）

| | R-T1-T2-T3 (N=6) | T3-R-T1-T2 (N=6) | T2-T3-R-T1 (N=6) | T1-T2-T3-R (N=6) | All (N=24) |
|---|---|---|---|---|---|
| Age (years) | | | | | |
| Number | 6 | 6 | 6 | 6 | 24 |
| Mean (SD) | 39.8 (9.9) | 47.8 (10.6) | 42.2 (11.9) | 40.7 (7.6) | 42.6 (10.0) |
| Min : Max | 30 : 51 | 30 : 60 | 19 : 51 | 32 : 50 | 19 : 60 |
| Sex [n (%)] | | | | | |
| Number | 6 | 6 | 6 | 6 | 24 |
| Male | 3 (50.0%) | 6 (100%) | 5 (83.3%) | 5 (83.3%) | 19 (79.2%) |
| Female | 3 (50.0%) | 0 | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) | 5 (20.8%) |
| Race [n (%)] | | | | | |
| Number | 6 | 6 | 6 | 6 | 24 |
| Caucasian/White | 6 (100%) | 6 (100%) | 6 (100%) | 6 (100%) | 24 (100%) |
| Weight (kg) | | | | | |
| Number | 6 | 6 | 6 | 6 | 24 |
| Mean (SD) | 73.05 (13.08) | 83.37 (6.17) | 82.83 (6.19) | 78.25 (9.99) | 79.38 (9.67) |
| Min : Max | 57.3 : 90.6 | 76.3 : 90.5 | 74.0 : 91.1 | 65.8 : 94.3 | 57.3 : 94.3 |
| BMI ($kg/m^2$) | | | | | |
| Number | 6 | 6 | 6 | 6 | 24 |
| Mean (SD) | 24.30 (1.95) | 26.57 (1.51) | 26.80 (1.90) | 24.55 (1.53) | 25.55 (1.99) |
| Min : Max | 21.3 : 27.1 | 25.2 : 29.4 | 24.9 : 30.0 | 22.5 : 27.0 | 21.3 : 30.0 |

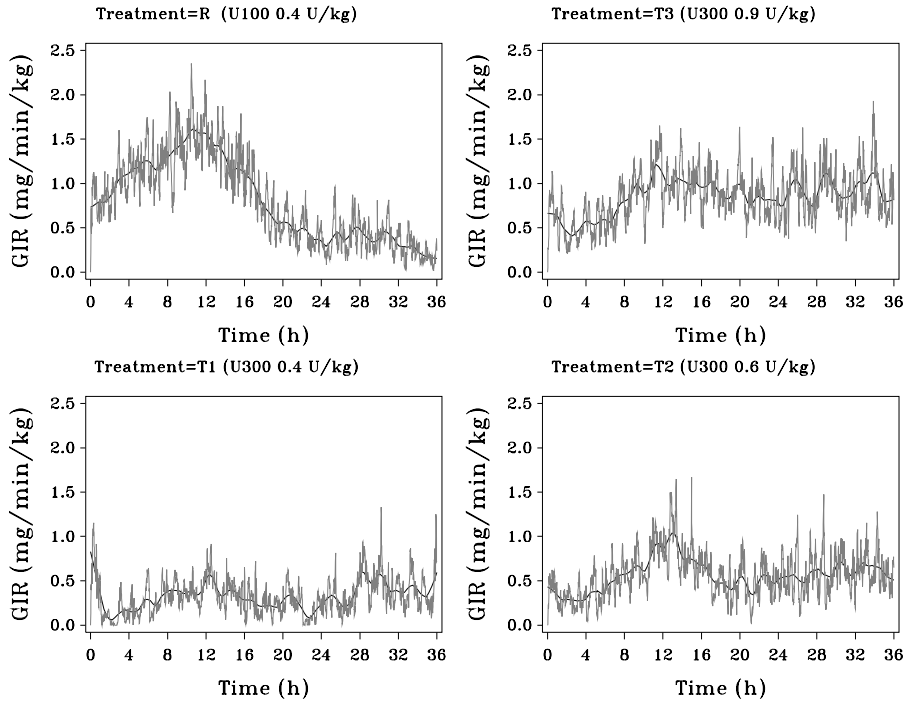
R denotes injection of 0.4 U/kg Lantus® U100. T1, T2, and T3 denote injections of insulin glargine U300 (0.4, 0.6, and 0.9 U/kg respectively).

Source: PKD11627, CSR No 5.3.4.2-3,
PGM=PRODOPS/HOE901/PKD11627/CSR/REPORT/PGM/dem_dmsc_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_dmsc_s_t_i.rtf (12JAN2011 - 10:59)

## 2.5.3 薬力学

薬力学の結果を以下に示す。

図 11 -単回投与後の GIR の推移（平均値）（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).
Source: PKD11627, CSR No 5.3.4.2-3, PGM=PRODOPS/HOE901/PKD11627/CSR/REPORT/PGM/pd_girmeanall_d_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pd_girmeanall_d_g_i.rtf (18JAN2011 - 13:39)

表 51 -薬力学パラメータの要約（PKD11627 試験）

| | | Test treatment | | |
|---|---|---|---|---|
| | **R (U100 0.4 U/kg)** | **T1 (U300 0.4 U/kg)** | **T2 (U300 0.6 U/kg)** | **T3 (U300 0.9 U/kg)** |
| **GIR-AUC$_{0-36}$ (mg/kg)** | | | | |
| Number | 22 | 22 | 22 | 22 |
| Geometric Mean | 1253.95 | 153.45 | 419.57 | 1691.03 |
| CV% | 53.330 | 93.424 | 91.106 | 41.467 |
| Mean (SD) | 1725.42 (920.16) | 631.18 (589.67) | 1117.65 (1018.25) | 1844.58 (764.89) |
| Median | 1672.30 | 411.10 | 926.20 | 1834.10 |
| Min : Max | 5.3 : 4255.8 | 1.0 : 1875.0 | 1.0 : 3877.7 | 762.0 : 3423.8 |
| **$T_{50\%}$-GIR-AUC$_{0-36}$ (h)** | | | | |
| Number | 22 | 18 | 21 | 22 |
| Mean (SD) | 11.84 (2.85) | 16.71 (9.23) | 17.70 (7.85) | 19.84 (3.64) |
| Median | 12.08 | 17.12 | 16.78 | 19.05 |
| Min : Max | 3.2 : 17.1 | 0.3 : 31.8 | 0.1 : 31.4 | 14.6 : 29.2 |

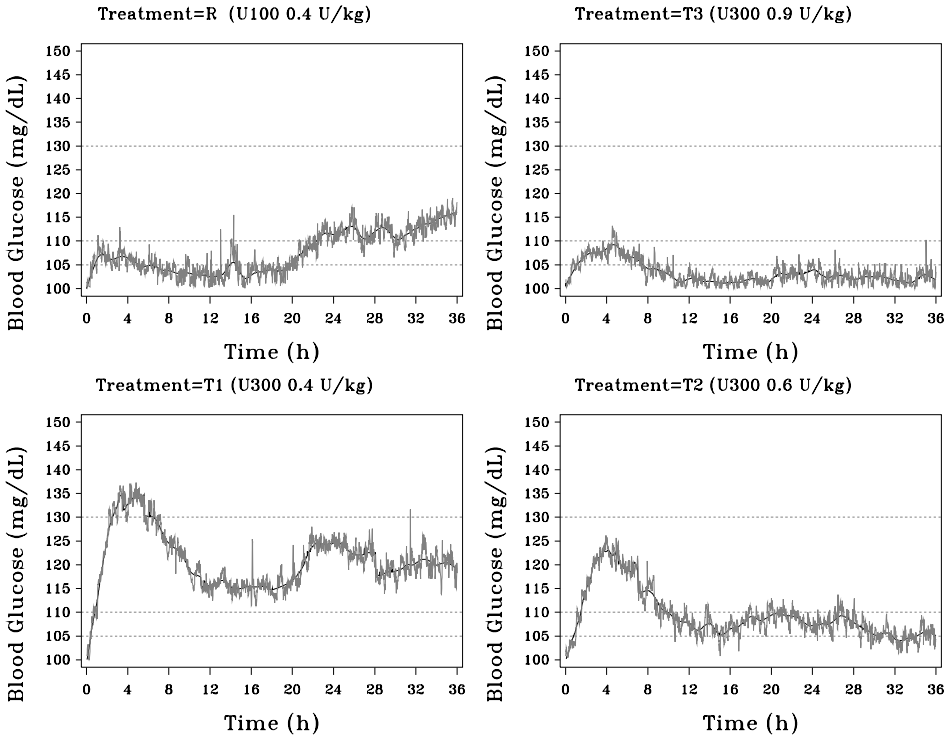
GIR = body weight standardized glucose infusion rate

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).

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

Source: PKD11627, CSR No 5.3.4.2-3

図 12 -単回投与後の血中グルコース濃度の推移（平均値）（PKD11627 試験）




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).

Source: PKD11627, CSR No 5.3.4.2-3, PGM=PRODOPS/HOE901/PKD11627/CSR/REPORT/PGM/pd_bgmeanall_d_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pd_bgmeanall_d_g_i.rtf (18JAN2011 - 13:39)

## 2.5.4 安全性

安全性解析対象集団における TEAE の要約及びすべての TEAE を以下 に示す。

表 52 -TEAE の要約–安全性解析対象集団（PKD11627 試験）

| n(%) | R (U100 0.4 U/kg) (N=23) | T1 (U300 0.4 U/kg) (N=22) | T2 (U300 0.6 U/kg) (N=23) | T3 (U300 0.9 U/kg) (N=22) |
|---|---|---|---|---|
| Subjects with any TEAE | 2 (8.7%) | 2 (9.1%) | 0 | 4 (18.2%) |
| Subjects with any severe TEAE | 0 | 1 (4.5%) | 0 | 0 |
| Subjects with any treatment emergent SAE | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Subjects with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation | 0 | 0 | 0 | 0 |

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event

N = Number of subjects treated within each group, n (%) = number and % of subjects with at least one TEAE in each category

Note: An abnormality is considered to be on-treatment if it occurred from the time of the first investigational product (IP) administration of a period up to 3 days (included) after the last IP administration of the period.

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).

Source: PKD11627, CSR No 5.3.4.2-3, PGM=PRODOPS/HOE901/PKD11627/CSR/REPORT/PGM/ae_aeover_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aeover_s_t_i.rtf (12JAN2011 - 10:59)

表 53 - すべての TEAE-安全性解析対象集団（PKD11627 試験）

| Primary system organ class<br>Preferred term [n (%)] | R (U100 0.4 U/kg)<br>(N=23) | T1 (U300 0.4 U/kg)<br>(N=22) | T2 (U300 0.6 U/kg)<br>(N=23) | T3 (U300 0.9 U/kg)<br>(N=22) |
|---|---|---|---|---|
| Any class | 2 (8.7%) | 2 (9.1%) | 0 | 4 (18.2%) |
| 神経系障害 | 2 (8.7%) | 1 (4.5%) | 0 | 3 (13.6%) |
| 浮動性めまい | 0 | 0 | 0 | 1 (4.5%) |
| 頭痛 | 2 (8.7%) | 1 (4.5%) | 0 | 2 (9.1%) |
| 心臓障害 | 0 | 1 (4.5%) | 0 | 0 |
| 心室性期外収縮 | 0 | 1 (4.5%) | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.5%) |
| 背部痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.5%) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 1 (4.5%) | 0 | 0 |
| 腱損傷 | 0 | 1 (4.5%) | 0 | 0 |

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term

MedDRA 13.1

N = Number of subjects treated within each group, n (%) = number and % of subjects with at least one TEAE in each category

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order.

Note: An abnormality is considered to be on-treatment if it occurred from the time of the first investigational product (IP) administration of a period up to 3 days (included) after the last IP administration of the period.

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).

Source: PKD11627, CSR No 5.3.4.2-3, PGM=PRODOPS/HOE901/PKD11627/CSR/REPORT/PGM/ae_iaeteae_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_iaeteae_s_t_i.rtf (05APR2011 - 12:59)

表 54 - バイタルサインの PCSA（PKD11627 試験）

| Vital signs parameter<br>PCSA criteria n/N1 | R (U100 0.4 U/kg)<br>(N=23) | T1 (U300 0.4 U/kg)<br>(N=22) | T2 (U300 0.6 U/kg)<br>(N=22) | T3 (U300 0.9 U/kg)<br>(N=22) |
|---|---|---|---|---|
| SYSTOLIC BLOOD PRESSURE | | | | |
| <= 95 mmHg and decr. from B >= 20 mmHg | 0/23 | 0/22 | 0/22 | 0/22 |
| >= 140 mmHg and incr. from B >= 20 mmHg | 2/23 | 1/22 | 3/22 | 3/22 |
| DIASTOLIC BLOOD PRESSURE | | | | |
| <= 45 mmHg and decr. from B >= 10 mmHg | 0/23 | 0/22 | 0/22 | 0/22 |
| >= 90 mmHg and incr. from B >= 10 mmHg | 0/23 | 1/22 | 1/22 | 3/22 |
| ORTHOSTATIC SYSTOLIC BLOOD PRESSURE | | | | |
| <= -20 mmHg | 3/23 | 1/22 | 0/22 | 1/22 |
| ORTHOSTATIC DIASTOLIC BLOOD PRESSURE | | | | |
| <= -10 mmHg | 0/23 | 2/22 | 0/22 | 0/22 |
| HEART RATE | | | | |
| <= 40 bpm and decr. from B >= 20 bpm | 0/23 | 0/22 | 0/22 | 0/22 |
| >= 100 bpm and incr. from B >= 20 bpm | 0/23 | 1/22 | 0/22 | 0/22 |

PCSA: Potentially Clinically Significant Abnormalities (Version of 14-Sept-2009)

decr./incr. = decrease/increase, B = Baseline

n/N1 = Number of subjects who met the criterion at least once/ number of subjects within each group who had that parameter assessed

Note: An abnormality is considered to be on-treatment if it occurred from the time of the first investigational product (IP) administration of a period up to 3 days (included) after the last IP administration of the period.

Orthostatic = standing after 3 minutes – supine after 10 minutes

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).

PGM=PRODOPS/HOE901/PKD11627/CSR/REPORT/PGM/osa_vspcsa_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/osa_vspcsa_s_t_i.rtf (12JAN2011 - 11:00)

表 55 - 心電図の PCSA（PKD11627 試験）

| ECG parameter (automatic reading)<br>PCSA criteria n/N1 | R (U100 0.4 U/kg)<br>(N=23) | T1 (U300 0.4 U/kg)<br>(N=22) | T2 (U300 0.6 U/kg)<br>(N=23) | T3 (U300 0.9 U/kg)<br>(N=22) |
|---|---|---|---|---|
| Heart rate | | | | |
| ≤ 40 bpm and decr. from B ≥ 20 bpm | 0/23 | 0/22 | 0/23 | 0/22 |
| ≥ 100 bpm and incr. from B ≥ 20 bpm | 0/23 | 1/22 | 0/23 | 0/22 |
| PR interval | | | | |
| ≥ 220 ms | 0/23 | 0/22 | 0/23 | 0/22 |
| QRS interval | | | | |
| ≥ 120 ms | 0/23 | 0/22 | 0/23 | 0/22 |
| QTc interval | | | | |
| Borderline: 431-450 ms (Male); 451-470 ms (Female) | 10/23 | 11/22 | 11/23 | 10/22 |
| Prolonged: > 450 ms (Male); > 470 ms (Female) | 0/23 | 0/22 | 0/23 | 0/22 |
| ≥ 500 ms | 0/23 | 0/22 | 0/23 | 0/22 |
| QTc interval - change from baseline | | | | |
| Borderline: Incr. from B 30-60 ms | 2/23 | 1/22 | 0/23 | 1/22 |
| Prolonged: Incr. from B > 60 ms | 0/23 | 0/22 | 0/23 | 0/22 |

PCSA: Potentially Clinically Significant Abnormalities (Version of 14-Sept-2009)

decr./incr. = decrease/increase, B = Baseline

n/N1 = number of subjects who met the criterion at least once/ number of subjects within each group who had that parameter assessed

Note: An abnormality is considered to be on-treatment if it occurred from the time of the first investigational product (IP) administration of a period up to 3 days (included) after the last IP administration of the period.

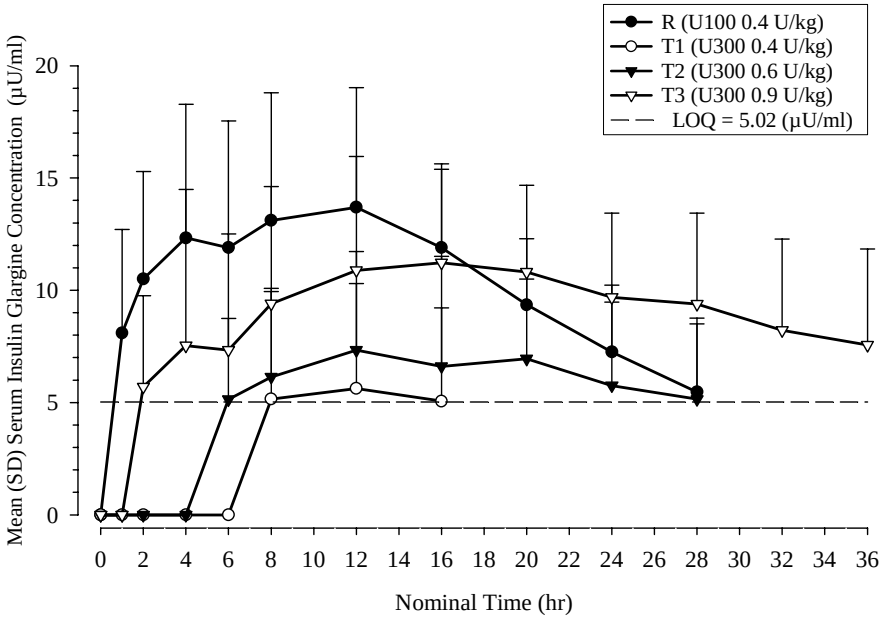
R denotes injection of 0.4 U/kg Lantus® U100. T1, T2, and T3 denote injections of insulin glargine U300 (0.4, 0.6, and 0.9 U/kg respectively).

PGM=PRODOPS/HOE901/PKD11627/CSR/REPORT/PGM/osa_egpcsa_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/osa_egpcsa_s_t_i.rtf (12JAN2011 - 13:35)

## 2.5.5 薬物動態

薬物動態の結果を以下に示す。

図 13 -単回投与後の血清中インスリン グラルギン濃度の推移（平均値）（PKD11627 試験）




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

表 56 -薬物動態パラメータの要約（PKD11627 試験）

| Mean± SD (geometric mean) [CV%] | Serum insulin glargine | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **R (U100 0.4 U/kg)** | **T1 (U300 0.4 U/kg)** | **T2 (U300 0.6 U/kg)** | **T3 (U300 0.9 U/kg)** |
| N[b] | 22 | 15[c] | 20[d] | 22 |
| INS-$C_{max}$ | 15.3 ± 5.95 | 8.94 ± 2.89 | 9.26 ± 2.79 | 13.0 ± 6.16 |
| (µU/ml) | (14.2) [38.9] | (8.57) [32.3] | (8.87) [30.2] | (11.8) [47.2] |
| INS-$T_{max}$ [a] | 12.00 | 12.00 | 12.00 | 16.00 |
| (hr) | (2.00 - 16.00) | (1.00 - 36.00) | (1.00 - 36.00) | (4.00 - 36.00) |
| INS-$AUC_{0-36}$ | 318 ± 109 | 195 ± 89.1 | 206 ± 105 | 327 ± 139 |
| (µU•hr/ml) | (280) [34.3] | (177) [45.6] | (166) [51.0] | (288) [42.6] |
| INS-$AUC_{0-24}$ | 266 ± 92.3 | 148 ± 63.5 | 149 ± 76.1 | 222 ± 98.5 |
| (µU•hr/ml) | (236) [34.7] | (136) [42.9] | (119) [51.0] | (196) [44.4] |

[a] Median (Min - Max)

[b] Subjects 3 and 13 excluded from PK population (study discontinuation in period 1).

[c] Subject 23 not included in PK analysis in period 3 and 4 (unreasonable insulin glargine concentrations not matching to PD response). For subjects 4, 8, 11, 12, 20 and 22 all samples were below LOQ and PK parameters were not calculated.

[d] Subject 23 not included in PK analysis in period 3 and 4 (unreasonable insulin glargine concentrations not matching to PD response). For subject 22 all samples were below LOQ and PK parameters were not calculated.

Source = PKS Study : PKD11627; Scenario: S-D-A-EV-OD, Version 1
Date/Time = 12/22/2010 5:39:49 PM

表 57 -薬物動態パラメータ（$T_{50\%}$-INS-$AUC_{0-36}$）の要約（PKD11627 試験）

| | | **Test treatment** | | |
|---|---|---|---|---|
| | **R (U100 0.4 U/kg)** | **T1 (U300 0.4 U/kg)** | **T2 (U300 0.6 U/kg)** | **T3 (U300 0.9 U/kg)** |
| T50%-AUC(0-36h) (h) | | | | |
| Number | 22 | 15 | 20 | 22 |
| Mean (SD) | 13.514 (2.212) | 15.756 (4.839) | 16.485 (5.648) | 18.529 (2.064) |
| Median | 13.460 | 14.950 | 16.580 | 18.570 |
| Min : Max | 8.53 : 17.44 | 6.63 : 25.32 | 2.27 : 26.19 | 15.62 : 23.53 |

AUC = Area under the insulin glargine concentration versus time curve
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).

## 2.6 〔TDR11626〕1 型糖尿病患者対象反復投与正常血糖クランプ試験（海外／評価資料）

[添付資料番号 5.3.4.2-4]

### 2.6.1 概要

概要を以下に示す。

表 58 - 概要（TDR11626 試験）

| |
|---|
| **治験実施計画書の識別コード：**TDR11626 |
| **治験の標題：**1 型糖尿病患者における HOE901-U300 0.4 及び 0.6 単位/kg 8 日間反復投与時の安全性及び忍容性、並びに正常血糖クランプ法を用いた薬物動態及び薬力学特性のランタス 0.4 単位/kg との比較検討（ランダム化、2 並行群、2 期クロスオーバー、二重盲検試験） |
| **治験責任医師：**[redacted] |
| **治験実施医療機関：**[redacted]、ドイツ |
| **公表文献：**該当なし |
| **治験期間：**<br>最初の患者の組入れ日：2011 年 3 月 28 日<br>最後の患者の完了日：2011 年 5 月 28 日 |
| **開発のフェーズ：**第 I 相 |
| **目的：**<br>• HOE901-U300（0.4 及び 0.6 単位/kg）を 1 日 1 回反復投与したときの安全性及び忍容性を評価する。<br>• HOE901-U300（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。 |
| **治験方法：**<br>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）、反復皮下投与（1 日 1 回 8 日間）（図 14 ） |
| **被験者数：**<br>予定：30 名<br>ランダム化：30 名<br>投与：30 名<br>治験中止例：1 名（有害事象） |
| **評価：**<br>薬力学解析対象集団：30 名<br>安全性解析対象集団：30 名<br>薬物動態解析対象集団：30 名 |

**治験実施計画書の識別コード**：TDR11626

**診断及び選択基準**：

1 型糖尿病男女（18～65 歳、罹病期間： 1 年を超える）

**治験薬**

**被験薬**：HOE901-U300

剤型：インスリン グラルギン 300 単位/mL 溶液

投与経路：腹部臍周囲への皮下投与

用量： 0.4 単位/kg（コホート 1：$T_1$）及び 0.6 単位/kg（コホート 2：$T_2$）（1 日 1 回 8 日間）

バッチ番号：C1011129

**対照薬**：ランタス（市販製剤）

剤型：インスリン グラルギン 100 単位/mL 溶液

投与経路：腹部臍周囲への皮下投与

用量：0.4 単位/kg（コホート 1：$R_1$、コホート 2：$R_2$）（1 日 1 回 8 日間）

バッチ番号：0F999A

**投与期間**：各期 8 日間（2 投与期）

**観察期間**：33～68 日間（スクリーニング～最終投与日）

**評価基準**：

薬力学：

副次評価変数（薬力学は主要評価項目としなかった）

- GIR-$AUC_{0\text{-}24}$〔24 時間グルコース利用量（注入率時間曲線下面積）〕
- GIR-$AUC_{0\text{-}36}$〔36 時間グルコース利用量（注入率時間曲線下面積）〕
- $T_{50\%}$-GIR-$AUC_{0\text{-}24}$〔24 時間グルコース利用量（GIR-$AUC_{0\text{-}24}$）の 50%相当値到達時間〕
- $T_{50\%}$-GIR-$AUC_{0\text{-}36}$〔36 時間グルコース利用量（GIR-$AUC_{0\text{-}24}$）の 50%相当値到達時間〕
- $GIR_{max}$（最大グルコース注入率）
- GIR-$T_{max}$〔最大グルコース注入率（$GIR_{max}$）到達時間〕
- 規定の正常血糖レベル維持時間〔血中グルコース濃度（smoothed BG）が 105 mg/dL（5.8 mmol/L）以下に維持された時間〕
- 規定の血糖レベル維持時間〔血中グルコース濃度（smoothed BG）が 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〕

GIR 関連パラメータは、体重基準化後の smoothed GIR に基づいて算出した。

GIR 推移の変動を製剤間で比較するために、投与群ごとに CV%の平均値を算出した。

**治験実施計画書の識別コード**：TDR11626

安全性：

被験者が報告又は治験責任（分担）医師が確認した有害事象、ADA により分類された低血糖発作（重症低血糖、血糖値低下を伴った症候性低血糖、無症候性低血糖、症候性低血糖の疑い、及び低血糖関連事象）及び夜間低血糖、バイタルサイン、診察、標準的な臨床検査（血液学、生化学）、尿検査、心電図（12 誘導及びモニター心電図）、皮下投与後の投与部位反応、抗インスリン抗体

薬物動態：

反復投与後の定常状態における血清中インスリン グラルギン濃度についてノンコンパートメント法を用いて以下の薬物動態パラメータを算出した。

- 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（INS-$C_{max}$）到達時間〕
- INS-$AUC_{0-24}$〔24 時間血清中インスリン グラルギン曝露量（濃度時間曲線下面積）、8 日目、台形法を用いて算出〕
- INS-$AUC_{0-36}$〔36 時間血清中インスリン グラルギン曝露量（濃度時間曲線下面積）、8 日目、台形法を用いて算出〕
- $T_{50\%}$-INS-$AUC_{0-24}$〔24 時間血清中インスリン グラルギン曝露量（INS-$AUC_{0-24}$）の 50%相当値到達時間〕
- $T_{50\%}$-INS-$AUC_{0-36}$〔36 時間血清中インスリン グラルギン曝露量（INS-$AUC_{0-36}$）の 50%相当値到達時間〕

**薬物動態用検体の採取時間**：

血清中インスリン グラルギン濃度測定用検体を、各投与期の 1～7 日目の投与直前、8 日目の投与後 0、1、2、4、6、8、10、12、14、16、20、24、28、32 及び 36 時間に採取した。血清中のインスリン グラルギン（遊離型）は、ラジオイムノアッセイ（定量下限値：5.02 µU/mL）を用いて測定した。

**統計手法**：

統計解析では、被験薬（$T_1$ 及び $T_2$）と対照薬 R を比較した。

薬力学

副次評価変数（薬力学は主要評価項目に含めなかった）

- GIR 推移の図示
- コホート及び投与群ごとの薬力学パラメータの一覧及び記述統計量
- GIR-$AUC_{0-24}$、GIR-$AUC_{0-36}$ 及び $GIR_{max}$ に関する投与間の比（$T_1$/R 及び $T_2$/R）：対数変換値に基づく線形混合効果モデルによる
- $T_{50\%}$-GIR-$AUC_{0-24}$、$T_{50\%}$-GIR-$AUC_{0-36}$、GIR-$T_{max}$ 及び規定の正常血糖レベル維持時間に関する投与間の差（$T_1$-R 及び $T_2$-R）：Hodges-Lehmann 法を用いたノンパラメトリック解析及び図示による
- 薬力学パラメータを用いた副次的解析及びサブセット解析

治験薬投与及び／又は薬力学の測定に関連する治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、薬力学パラメータが利用可能かつ評価可能なすべての患者を薬力学の解析対象集団とした。

**治験実施計画書の識別コード**：TDR11626

安全性

安全性解析は個別値での評価（臨床的に意味のある異常）と投与群ごとの記述統計量を基に実施した。有害事象について、MedDRA（version 14.0）の器官別大分類及び基本語を用いた TEAE の頻度表を投与群ごとに示すとともに、すべての有害事象を一覧に示した。ADA 分類及び夜間の低血糖発作は一覧に示し、投与群ごとに発現頻度を要約した。臨床検査データは一覧に示すとともに、記述統計量及び PCSA を用いて投与群ごとに解析した。バイタルサイン及び心電図について、異常値及び PCSA の頻度を投与群ごとに要約した。投与部位反応について、発現頻度を投与群ごとに解析した。抗インスリン グラルギン抗体について、判定（陽性、陰性）、ヒトインスリンに対する交差反応、抗体価、濃度を各コホートの来院ごとに解析した。投与量によらず、治験薬の投与を受けたすべての被験者を安全性解析対象集団とした。

薬物動態

薬物動態パラメータは、コホート及び投与群ごとに記述統計量を用いて要約し、さらにコホート 1 及び 2 の $R_1$ と $R_2$ は統合した。統計解析はコホートごとに実施した。すなわち、被験薬（$T_1$ 又は $T_2$）と対照薬（R）の対比較において、コホート 1 では $R_1$、コホート 2 では $R_2$ との比較とした（$T_1$ と $R_1$ の比較が主要な比較であり、$T_2$ と $R_2$ の比較はそれに準ずるものである）。INS-$AUC_{0-24}$、INS-$AUC_{0-36}$、及び INS-$C_{max}$ について、投与群間の比（$T_1/R_1$、$T_2/R_2$）を対数変換値に基づく線形混合効果モデルを用いて解析し、幾何平均の比の点推定値及び 90%信頼区間、及び 95%信頼区間を求めた。$T_{50\%}$-INS-$AUC_{0-36}$ 及び $T_{50\%}$-INS-$AUC_{0-24}$ の対比較については、Hodges-Lehmann 法によるノンパラメトリック解析を行った。用量と曝露量及び薬物動態と薬力学の関係性について図を用いて検討した。治験薬投与及び／又は薬物動態の検体採取に関連する治験実施計画書からの重大な逸脱のないすべての被験者を薬物動態解析対象集団とした。

**要約**：

集団の特性：

表 59参照

**治験実施計画書の識別コード**：TDR11626

薬力学の結果：

対照薬ランタス（0.4 単位/kg）の両投与群（$R_1$ 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、その後投与後 24 時間まで低下し、投与後 36 時間には 0 付近まで消失する推移を示した。

被験薬 HOE901-U300 の 0.4 単位/kg（$T_1$）群は、投与後 24 時間以内及びそれ以降に明らかな上昇を伴わない平坦な GIR 推移を示した。HOE901-U300 の 0.6 単位/kg（$T_2$）群の GIR は、投与後 24 時間以内及びそれ以降も、両 R 群より高値で推移した（図 15 ）。

$T_1$ 及び R 群でグルコース利用量を比較すると、GIR-$AUC_{0-24}$ は $T_1$ 群で低値、GIR-$AUC_{0-36}$ は両投与群で同程度であった（24 時間以降の GIR が $T_1$ 群では R 群に比べて高く維持されたため）。投与群間における幾何平均の比（$T_1/R_1$）の点推定値は、GIR-$AUC_{0-24}$ について 0.73（90% 信頼区間：0.56、0.94）、GIR-$AUC_{0-36}$ について 0.85（90%信頼区間：0.70、1.03）であった。

$T_2$ 及び R 群でグルコース利用量を比較すると、GIR-$AUC_{0-24}$ 及び GIR-$AUC_{0-36}$ とも $T_2$ 群で高値を示した。投与群間における幾何平均の比（$T_2/R_2$）の点推定値は、GIR-$AUC_{0-24}$ について 1.46（90%信頼区間：0.96、2.21）、及び GIR-$AUC_{0-36}$ について 1.65（90%信頼区間：1.11、2.46）であった。

$GIR_{max}$ は、$T_1$ 群では R 群に比べて低値、$T_2$ 群では R 群に比べて高値を示し、$T_1$ 及び $T_2$ 群の $R_1$ 及び $R_2$ 群に対する幾何平均の比の点推定値は、それぞれ 0.81（90%信頼区間：0.68、0.97）及び 1.20（90%信頼区間：0.88、1.62）であった。

$T_{50\%}$-GIR-$AUC_{0-24}$ 及び $T_{50\%}$-GIR-$AUC_{0-36}$ 値、並びに HOE901-U300 で累積 GIR-AUC の推移曲線がより直線的であったことから、HOE901-U300 の血糖降下作用は投与後 36 時間ほぼ一定であったことが示された。

$T_1$ 及び $T_2$ 群では、R 群に比べて、$T_{50\%}$-GIR-$AUC_{0-36}$ への到達がそれぞれ約 3 時間及び 2 時間遅延した。$T_{50\%}$-GIR-$AUC_{0-24}$ への到達は、$T_1$ 群では R 群に比べて約 1.5 時間遅延したが、$T_2$ 群ではほとんど差はなかった。

Smoothed GIR の 24 時間又は 36 時間の被験者内変動〔GIR-smFL（0-24h）及び GIR-smFL（0-36h）〕をコホート内で比較したところ、HOE901-U300 の各群（$T_1$ 及び $T_2$）とも、R 群に比べて低値を示した。24 時間の被験者内変動は、$T_1$ 及び $R_1$ 群でそれぞれ 0.43 ± 0.19 及び 0.61 ± 0.23 mg/kg/min、$T_2$ 及び $R_2$ 群でそれぞれ 0.60 ± 0.21 及び 0.69 ± 0.42 mg/kg/min であった。36 時間の被験者内変動は、$T_1$ 及び $R_1$ 群でそれぞれ 0.56 ± 0.29 及び 0.84 ± 0.36 mg/kg/min、$T_2$ 及び $R_2$ 群で それぞれ 0.82 ± 0.34 及び 0.92 ± 0.42 mg/kg/min であった。

規定の正常血糖レベル〔105 mg/dL（ 5.8 mmol/L）〕又は既定の血糖レベル〔110、130 及び 150 mg/dL（6.1、7.2 及び 8.3 mmol/L）〕維持時間が示すように、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、両 R 群に比べてより確実に長時間コントロールされていた。また、血中グルコース濃度（smoothed BG）がこれら規定の血糖レベル以下に維持された最終時点（作用の終了時間）は、両 R 群に比べて HOE901-U300 の各群で延長しており、規定の血糖レベル以下に維持された時間〔110、130 及び 150 mg/dL（6.1、7.2 及び 8.3 mmol/L）〕が 36 時間にまで及んだ被験者数は、R 群に比べて HOE901-U300 の各群でより多くみられた。規定の血糖レベルに 24 時間維持された被験者数は、R 群に比べて $T_2$ 群では多かったのに対し、$T_1$ 群では少なかった。

コホート 1 の被験者 2 名に、各期最終投与日の翌日（9 日目）午前中に暁現象が認められ、グルコース注入率が 0 であるにもかかわらず血中グルコース濃度が一時的に上昇した。本事象は、両被験者ともに対症療法を施さずに既定の正常血糖レベルに復した。コホート 2 の被験者 1 名において、R 投与後にクランプ終了前の介入目安である 250 mg/dL（13.9 mmol/L）を超える高血糖が認められ、投与 27 時間後にインスリン グルリジンを注入した。

**治験実施計画書の識別コード**：TDR11626

安全性の結果：

有害事象：本試験期間中に死亡、重篤な TEAE は認められなかった。

コホート 1 の 1 名が TEAE により治験薬の投与中止に至った。すなわち、男性被験者 1 名（45 歳）に、第 1 期ランタス 0.4 単位/kg 投与 8 日目の投与から約 2 時間後に心室性期外収縮（4 連発）が 1 件発現した。電解質異常は認められなかった。本 TEAE は軽度で、治験薬と関連なしと判断された。この被験者は第 1 期終了後に治験を中止した。本被験者に心臓の基礎疾患は認められなかった。

全体として、HOE901-U300 の 0.4 及び 0.6 単位/kg（$T_1$ 及び $T_2$）並びにランタス 0.4 単位/kg（R）を 1 日 1 回 8 日間投与したときの忍容性は良好であった（表 60 ）。TEAE を発現した被験者の割合は、$T_2$ 群では R 群と同程度（ともに 83.3%）であり、$T_1$ 群では低かった（64.7%）（表 61 ）。

低血糖に次いで多く報告された TEAE は頭痛で、R 群の 30 名中 3 名に認められた。

コホート 2 では、女性被験者 1 名（52 歳）に、第 1 期ランタス 0.4 単位/kg の最終投与から約 21 時間後に心室性頻脈が 1 件発現した。電解質異常は認められなかった。本有害事象も軽度で、治験薬と関連なしと判断された。この被験者は、第 2 期も試験を継続した。

全体として、低血糖を発現した患者の数及びその割合は、各投与間で同程度であったが、患者 1 名当たりの件数は、R 群 （30 名に 188 件）に比べて $T_2$ 群で多く（12 名に 96 件）、$T_1$ 群では少なかった（17 名に 88 件）。

HOE901-U300 の投与を受けた被験者 2 名に重度の低血糖 2 件が認められた。この 2 件は夜間低血糖であり、ともに各投与期間の前半に発現した。1 件は HOE901-U300 0.4 単位/kg 群の 4 日目投与約 6 時間後に、他の 1 件は HOE901-U300 0.6 単位/kg 群 2 日目投与約 9 時間後に発現した。これらの事象に対し、グルカゴン 1 mg を筋肉内投与する措置がとられた。

$T_1$ 群で夜間低血糖を発現した被験者の割合（58.8%）は、R 群（86.7%）及び $T_2$ 群（83.3%）に比べて低かった。

臨床検査：血液生化学及び血液学的検査において投与期間中の PCSA が散見されたが、HOE901-U300 とランタスの投与間での差及び臨床的に意味のある異常は認められなかった（表 62 、表 63 ）。

バイタルサイン：投与期間中の PCSA は少数例に見られ、HOE901-U300 とランタスの投与間での差及び臨床的に意味のある異常は認められなかった（表 64 ）。

心電図： PCSA として、500 ms 以上の QTc 又はベースラインからの 60 ms を超える QTc 延長は認められなった。男性 451 ms 以上又は女性 471 ms 以上の QTc が R 群の 4 名及び $T_1$ 群の 1 名に見られた。ベースラインからの 30 ms を超える QTc 延長が、R 群の 4 名及び $T_2$ 群の 2 名に見られた（表 65 ）。

**治験実施計画書の識別コード**：TDR11626

薬物動態の結果：

定常状態における HOE901-U300 の 0.4（$T_1$）及び 0.6 単位/kg（$T_2$）投与時の血清中インスリン グラルギン濃度は、投与後 1 から 16 時間までほぼ平坦に推移し、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定量下限値を上回った（図 16 ）。

対照薬ランタス 0.4 単位/kg のコホート 1（$R_1$）及びコホート 2（$R_2$）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、HOE901-U300 に比べると若干のピークを認めた。R 群では投与後 28 時間まで平均血清中濃度が定量下限値を上回った。

$T_1$ 及び $T_2$ 群の薬物動態プロファイルが R 群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（それぞれ 13.5 及び 10.8 時間）に比べて、$T_1$ 及び $T_2$ 群（それぞれ 19.0 及び 17.7 時間）で延長した。また、このことに関連して、INS-$C_{max}$ は、$T_1$ 群では $R_1$ 群に比べて約 20%低値、$T_2$ 群では $R_2$ 群に比べて約 20%高値であった。INS-$C_{max}$ について、$T_1$ 及び $T_2$ 群の各 R 群に対する比の点推定値は、それぞれ 0.78（90%信頼区間：0.68; 0.91）及び 1.22（90%信頼区間：0.89; 1.68）であった。

INS-$AUC_{0-24}$ は、$R_1$ 群に比べて $T_1$ 群ではわずかに低値、$T_2$ 群では高値であった。INS-$AUC_{0-24}$ について、各 R 群に対する比の点推定値は、$T_1$ 群で 0.83（90%信頼区間：0.69; 1.00）、$T_2$ 群で 1.45（90%信頼区間：1.01; 2.08）であった。一方、INS-$AUC_{0-36}$ について、$R_1$ 群に対する $T_1$ 群の比の点推定値は 0.93（90%信頼区間：0.77; 1.12）とほぼ同様であり、$R_2$ 群に対する $T_2$ 群の比は 1.65（90%信頼区間：1.15; 2.38）であり、$T_2$ 群では $R_2$ 群との用量比に対して若干高値を示した。

$T_{50\%}$-INS-$AUC_{0-24}$（中央値）は、$R_1$、$R_2$ 及び $T_1$ 群では約 10 時間、$T_2$ では 11 時間であり、各投与とも同様であった。$T_{50\%}$-INS-$AUC_{0-36}$（中央値）は、$R_1$ 群では 11 時間、$R_2$ 群では 12 時間、$T_1$ 及び $T_2$ 群では 14 時間であり、HOE901-U300 はランタスに比べて長時間を要した。

液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（LC-MS/MS）を用いた血漿から採取した免疫親和性の強い代謝物の測定において、製剤によらず同一のインスリン グラルギン代謝物が確認され、主な代謝物は、M1（21A-Gly-insulin）であった。

結論：

1 型糖尿病患者において、1 日 1 回 8 日間投与後の定常状態では、同一用量（0.4 単位/kg）のインスリン グラルギンを HOE901-U300 製剤を用いて投与した方が、ランタスを用いて投与するよりも平坦、安定、かつ持続的な GIR プロファイルを示した。血糖降下作用の指標である GIR-AUC は、36 時間値（GIR-$AUC_{0-36}$）は HOE901-U300 の 0.4 単位/kg（$T_1$）群とランタスの 0.4 単位/kg （R）群で同程度であったが、24 時間値（GIR-$AUC_{0-24}$）は HOE901-U300 の 0.4 単位/kg（$T_1$）群で R 群に比べて低値を示した。一方、HOE901-U300 の 0.6 単位/kg（$T_2$）群は、GIR-$AUC_{0-24}$ 及び GIR-$AUC_{0-36}$ とも R 群に比べてやや高値を示した。

$T_1$ 及び $T_2$ 並びに R を 1 日 1 回 8 日間投与したときの忍容性は良好であった。本試験では重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。TEAE を発現した被験者の割合は、$T_2$ 群と R 群で同じであったが（ともに 83.3%）、$T_1$ 群ではそれより低かった（64.7%）。

全体的にみて、低血糖を発現した被験者の割合は、3 つの投与間で同様であったが、患者 1 名当たりの件数は、R 群〔30 名中 29 名（96.7%）に 188 件〕に比べて、$T_1$ 群〔17 名中 16 名（94.1%）に 88 件発現〕では低く、$T_2$ 群〔12 名中 12 名（100%）に 96 件〕では高かった。TEAE として低血糖が報告された被験者は、$T_1$ 群で 11 名（64.7%）、$T_2$ 群で 10 名（83.3%）、R 群で 23 名（76.7%）であった。

**治験実施計画書の識別コード**：TDR11626

HOE901-U300 の投与を受けた被験者 2 名に重度の低血糖 2 件が認められた。この 2 件は夜間低血糖であり、ともに各投与期間の前半に発現した。1 件は HOE901-U300 の 0.4 単位/kg 群の 4 日目投与約 6 時間後に、他の 1 件は HOE901-U300 の 0.6 単位/kg 群 2 日目投与約 9 時間後に発現した。しかし、夜間低血糖を発現した被験者の割合は、R 群（86.7%）及び $T_2$ 群（83.3%）よりも $T_1$ 群（58.8%）で低かった。

抗インスリン抗体の判定、抗体価、結合親和性、及び交差反応性については、試験期間の前後及びコホート間で大きな差は認められなかった。

定常状態における血清中インスリングラルギン濃度の推移は、薬力学所見の裏付けとなるものであった。HOE901-U300 は、投与後 24 時間までランタスに比べて平坦で安定した血清中濃度プロファイルを示した。$T_1$ 及び $T_2$ 群では、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定量下限値を上回った。

$T_1$ 群の $INS\text{-}AUC_{0\text{-}24}$ は $R_1$ 群に比べて若干低値であったが、$INS\text{-}AUC_{0\text{-}36}$ は $T_1$ 及び $R_1$ 群でほぼ同様であった。$T_2$ 群は、$T_1$ 群と薬物動態プロファイルの形状は類似した特徴を示したが、曝露量は R 群に比べて高値を示した。$T_{50\%}\text{-}INS\text{-}AUC_{0\text{-}24}$ は、各投与ともほぼ同程度であり、$T_{50\%}\text{-}INS\text{-}AUC_{0\text{-}36}$ は HOE901-U300 群ではランタス群に比べて延長した。

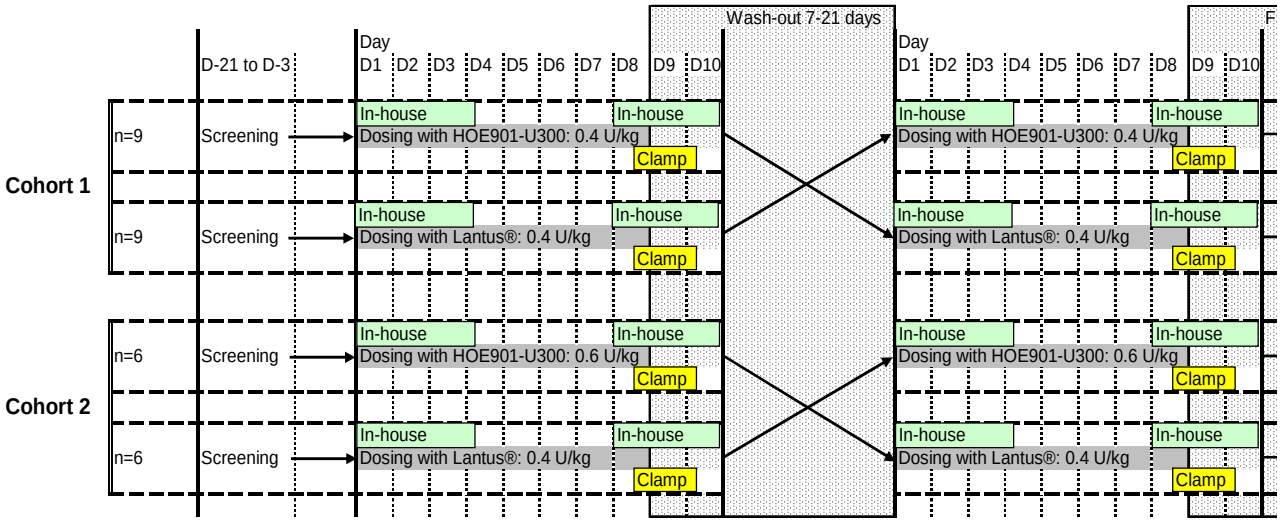
代謝物（イムノアフィニティーカラム抽出後）を液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（LC-MS/MS）により測定した結果、製剤の違いによらず、循環血中におけるインスリン グラルギンの主要代謝物は、M1（21A-Gly-insulin）であることが確認された。

**報告書の日付**：2013 年 10 月 18 日

## 2.6.2 治験デザイン

治験デザインを以下に示す。

図 14 - 治験デザイン（TDR11626 試験）




## 2.6.3 被験者背景

被験者背景を以下に示す。

表 59 - 被験者背景（TDR11626 試験）

| | Cohort 1 (N=18) | Cohort 2 (N=12) | All (N=30) |
|---|---|---|---|
| Age (years) | | | |
| Number | 18 | 12 | 30 |
| Mean (SD) | 44.9 (7.3) | 41.0 (10.2) | 43.3 (8.7) |
| Min : Max | 27 : 57 | 24 : 56 | 24 : 57 |
| Sex [n (%)] | | | |
| Number | 18 | 12 | 30 |
| Male | 17 (94.4%) | 11 (91.7%) | 28 (93.3%) |
| Female | 1 (5.6%) | 1 (8.3%) | 2 (6.7%) |
| Race [n (%)] | | | |
| Number | 18 | 12 | 30 |
| Caucasian/White | 18 (100%) | 12 (100%) | 30 (100%) |
| Weight (kg) | | | |
| Number | 18 | 12 | 30 |
| Mean (SD) | 84.07 (9.87) | 75.89 (14.00) | 80.80 (12.17) |
| Min : Max | 60.1 : 102.3 | 53.0 : 108.3 | 53.0 : 108.3 |
| BMI ($kg/m^2$) | | | |
| Number | 18 | 12 | 30 |
| Mean (SD) | 25.93 (2.10) | 24.81 (3.23) | 25.48 (2.62) |
| Min : Max | 22.5 : 29.9 | 19.2 : 28.9 | 19.2 : 29.9 |
| HBA1C (%) | | | |
| Number | 18 | 12 | 30 |
| Mean (SD) | 7.78 (0.64) | 8.03 (0.72) | 7.88 (0.67) |
| Min : Max | 6.1 : 9.0 | 6.6 : 8.9 | 6.1 : 9.0 |

Cohort 1 : injections of 0.4 U/kg Lantus® U100 [R(1)] and 0.4 U/kg insulin glargine U300 [T1] in sequences R(1)-T1 and T1-R(1)

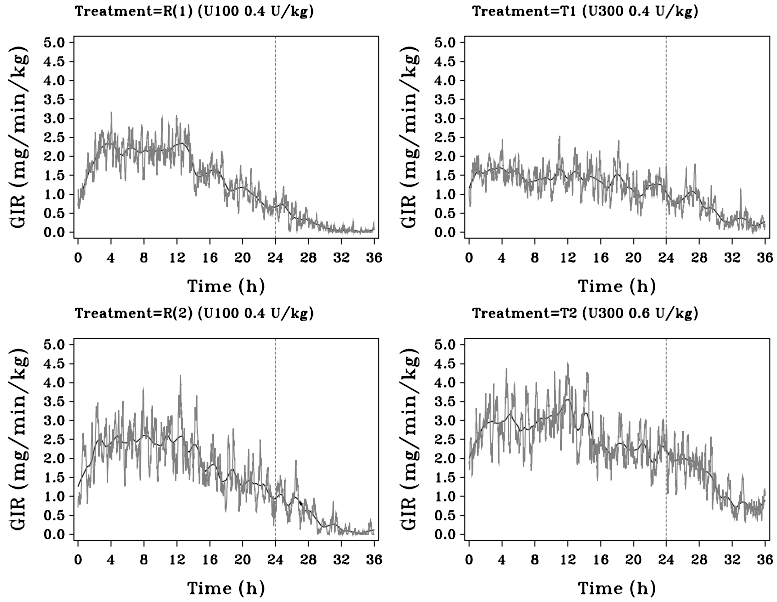
Cohort 2 : injections of 0.4 U/kg Lantus® U100 [R(2)] and 0.6 U/kg insulin glargine U300 [T2] in sequences R(2)-T2 and T2-R(2)

Source: TDR11626, CSR No 5.3.4.2-4, PGM=PRODOPS/HOE901/TDR11626/CSR/REPORT/PGM/dem_dmsc_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_dmsc_s_t_i.rtf (01JUL2011 - 10:38)

## 2.6.4 薬力学

薬力学の結果を以下に示す。

図 15 - 定常状態における GIR の推移（平均値）（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
Source: TDR11626, CSR No 5.3.4.2-4, PGM=PRODOPS/HOE901/TDR11626/CSR/REPORT/PGM/pd_girmeanall_d_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pd_girmeanall_d_g_i.rtf (01JUL2011 - 12:03)

## 2.6.5 安全性

安全性解析対象集団における TEAE の要約及びすべての TEAE を以下 に示す。

表 60 -TEAE の要約–安全性解析対象集団（TDR11626 試験）

| n(%) | R (U100 0.4 U/kg) (N=30) | T1 (U300 0.4 U/kg) (N=17) | T2 (U300 0.6 U/kg) (N=12) |
|---|---|---|---|
| Subjects with any TEAE | 25 (83.3%) | 11 (64.7%) | 10 (83.3%) |
| Subjects with any severe TEAE | 0 | 1 (5.9%) | 1 (8.3%) |
| Subjects with any treatment emergent SAE | 0 | 0 | 0 |
| Subjects with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation | 1 (3.3%) | 0 | 0 |

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event
N = Number of subjects treated within each group, n (%) = number and % of subjects with at least one TEAE in each category
Note: An adverse event is considered as treatment emergent if it occurred from the time of the first investigational product (IP) administration of a period up to 3 days (included) after the last IP administration of the period.
R denotes injection of 0.4 U/kg Lantus® U100. T1 and T2 denote injections of insulin glargine U300 (0.4 and 0.6 U/kg, respectively).
Source: TDR11626, CSR No 5.3.4.2-4, PGM=PRODOPS/HOE901/TDR11626/CSR/REPORT/PGM/ae_aeover_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aeover_s_t_i.rtf (29JUL2011 - 7:25)

表 61 -すべての TEAE－安全性解析対象集団（TDR11626 試験）

| Primary system organ class<br>Preferred term [n (%)] | R (U100 0.4 U/kg)<br>(N=30) | T1 (U300 0.4 U/kg)<br>(N=17) | T2 (U300 0.6 U/kg)<br>(N=12) |
|---|---|---|---|
| Any class | 25 (83.3%) | 11 (64.7%) | 10 (83.3%) |
| 代謝および栄養障害 | 23 (76.7%) | 11 (64.7%) | 10 (83.3%) |
| 低血糖症 | 23 (76.7%) | 11 (64.7%) | 10 (83.3%) |
| 神経系障害 | 4 (13.3%) | 0 | 0 |
| 頭痛 | 3 (10.0%) | 0 | 0 |
| 坐骨神経痛 | 1 (3.3%) | 0 | 0 |
| 心臓障害 | 2 (6.7%) | 0 | 0 |
| 心室性期外収縮 | 1 (3.3%) | 0 | 0 |
| 心室性頻脈 | 1 (3.3%) | 0 | 0 |
| 血管障害 | 0 | 0 | 1 (8.3%) |
| 静脈炎 | 0 | 0 | 1 (8.3%) |
| 胃腸障害 | 1 (3.3%) | 0 | 0 |
| 悪心 | 1 (3.3%) | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 0 | 1 (8.3%) |
| 背部痛 | 0 | 0 | 1 (8.3%) |

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term

MedDRA 14.0

N = Number of subjects treated within each group, n (%) = number and % of subjects with at least one TEAE in each category

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT in lixisenatide group

Note: An adverse event is considered as treatment emergent if it occurred from the time of the first investigational product (IP) administration of a period up to 3 days (included) after the last IP administration of the period.

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

Source: TDR11626, CSR No 5.3.4.2-4, PGM=PRODOPS/HOE901/TDR11626/CSR/REPORT/PGM/ae_iaeteae_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_iaeteae_s_t_i.rtf (29JUL2011 - 7:34)

表 62 - 臨床検査値（血液生化学）の PCSA（TDR11626 試験）

| Laboratory parameter<br>PCSA criteria n/N1 | R (U100 0.4 U/kg) (N=30) | | | T1 (U300 0.4 U/kg) (N=17) | | | T2 (U300 0.6 U/kg) (N=12) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nor. bas. | Abn. bas. | Mis. bas. | Nor. bas. | Abn. bas. | Mis. bas. | Nor. bas. | Abn. bas. | Mis. bas. |
| Glucose | | | | | | | | | |
| ≤ 3.9 mmol/L and < LLN (SI) or ≤ 70 mg/dL and < LLN (US) | 1/10 | 0/20 | 0/0 | 0/2 | 1/15 | 0/0 | 0/0 | 0/12 | 0/0 |
| ≥ 11.1 mmol/L (unfasted); ≥ 7 mmol/L (fasted) (SI) or ≥ 200 mg/dL (unfasted); ≥ 126 mg/dL (fasted) (US) | 10/10 | 20/20 | 0/0 | 1/2 | 15/15 | 0/0 | 0/0 | 8/12 | 0/0 |
| Total cholesterol | | | | | | | | | |
| ≥ 7.74 mmol/L (SI) or ≥ 298.8 mg/dL (US) | 0/30 | 0/0 | 0/0 | 0/17 | 0/0 | 0/0 | 0/12 | 0/0 | 0/0 |
| Triglycerides | | | | | | | | | |
| ≥ 4.6 mmol/L (SI) or 407.1 mg/dL (US) | 0/24 | 0/6 | 0/0 | 0/16 | 0/1 | 0/0 | 0/11 | 0/1 | 0/0 |
| Creatine phospho kinase | | | | | | | | | |
| > 3 ULN [SI/US] | 0/24 | 0/6 | 0/0 | 0/13 | 1/4 | 0/0 | 0/9 | 0/3 | 0/0 |
| > 10 ULN [SI/US] | 0/24 | 0/6 | 0/0 | 0/13 | 0/4 | 0/0 | 0/9 | 0/3 | 0/0 |
| Sodium | | | | | | | | | |
| ≤ 129 mmol/L (SI) or ≤ 129 mEq/L (US) | 0/29 | 0/1 | 0/0 | 0/17 | 0/0 | 0/0 | 0/12 | 0/0 | 0/0 |
| ≥ 160 mmol/L (SI) or ≥ 160 mEq/L (US) | 0/29 | 0/1 | 0/0 | 0/17 | 0/0 | 0/0 | 0/12 | 0/0 | 0/0 |
| Potassium | | | | | | | | | |
| < 3 mmol/L (SI) or < 3 mEq/L (US) | 0/28 | 0/2 | 0/0 | 0/17 | 0/0 | 0/0 | 0/12 | 0/0 | 0/0 |
| ≥ 5.5 mmol/L (SI) or ≥ 5.5 mEq/L (US) | 0/28 | 0/2 | 0/0 | 1/17 | 0/0 | 0/0 | 0/12 | 0/0 | 0/0 |
| Creatinine | | | | | | | | | |
| ≥ 150 µmol/L (Adults) (SI) or ≥ 1.70 mg/dL (Adults) (US) | 0/28 | 0/2 | 0/0 | 0/17 | 0/0 | 0/0 | 0/12 | 0/0 | 0/0 |
| ≥ 30% change from B [SI/US] | 0/30 | na | na | 0/17 | na | na | 0/12 | na | na |
| ALT (SGPT-ALAT) | | | | | | | | | |
| > 3 ULN [SI/US] | 0/29 | 0/1 | 0/0 | 0/17 | 0/0 | 0/0 | 0/11 | 0/1 | 0/0 |

| Laboratory parameter<br>PCSA criteria n/N1 | R (U100 0.4 U/kg) (N=30) | | | T1 (U300 0.4 U/kg) (N=17) | | | T2 (U300 0.6 U/kg) (N=12) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nor. bas. | Abn. bas. | Mis. bas. | Nor. bas. | Abn. bas. | Mis. bas. | Nor. bas. | Abn. bas. | Mis. bas. |
| AST (SGOT-ASAT) | | | | | | | | | |
| > 3 ULN [SI/US] | 0/29 | 0/1 | 0/0 | 0/17 | 0/0 | 0/0 | 0/10 | 0/2 | 0/0 |
| Alkaline phosphatase | | | | | | | | | |
| > 1.5 ULN [SI/US] | 0/30 | 0/0 | 0/0 | 0/17 | 0/0 | 0/0 | 0/11 | 0/1 | 0/0 |
| Total bilirubin | | | | | | | | | |
| > 1.5 ULN [SI/US] | 1/28 | 2/2 | 0/0 | 0/16 | 1/1 | 0/0 | 0/11 | 1/1 | 0/0 |
| > 2 ULN [SI/US] | 0/28 | 2/2 | 0/0 | 0/16 | 1/1 | 0/0 | 0/11 | 1/1 | 0/0 |

PCSA: Potentially Clinically Significant Abnormalities (Version of 14-Sept-2009)

LLN/ULN = Lower/Upper Limit of Normal range, B = Baseline, Nor. bas. = Normal baseline, Abn. bas. = Abnormal baseline (LLN/ULN or PCSA), Miss. bas. = Missing baseline, na = not applicable

n/N1 = number of subjects who met the criterion at least once/ number of subjects within each group who had that parameter assessed

Note: A PCSA is considered to be on-treatment if it occurred from the time of the first investigational product (IP) administration of a period up to 3 days (included) after the last IP administration of the period.

For % change creatinine, baseline values < LLN or > ULN (or LLN/ULN missing) are counted in one unique groupe (ie as normal), for CPK, ALT, AST, ALP and Total Bilirubin, values < LLN (or LLN missing) are counted as normal.

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

PGM=PRODOPS/HOE901/TDR11626/CSR/REPORT/PGM/lab_lbpcsa_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/lab_lbpcsa_s_t_bio_i.rtf (20SEP2013 - 16:22)

表 63 - 臨床検査値（血液学）の PCSA（TDR11626 試験）

| Laboratory parameter<br>PCSA criteria n/N1 | R (U100 0.4 U/kg) (N=30) | | | T1 (U300 0.4 U/kg) (N=17) | | | T2 (U300 0.6 U/kg) (N=12) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nor. bas. | Abn. bas. | Mis. bas. | Nor. bas. | Abn. bas. | Mis. bas. | Nor. bas. | Abn. bas. | Mis. bas. |
| Hemoglobin | | | | | | | | | |
| Decr. from B ≥ 20 g/L (SI) or decr. from B ≥ 2g/dL (US) | 2/30 | na | na | 1/17 | na | na | 0/12 | na | na |
| Platelet count (thrombocyte count) | | | | | | | | | |
| < 100 Giga/L (SI) or < 100 10^3/µL (US) | 0/26 | 0/4 | 0/0 | 0/15 | 0/2 | 0/0 | 0/9 | 0/3 | 0/0 |
| White blood cell count (leukocyte count) | | | | | | | | | |
| < 3.0 Giga/L (Non-Black); < 2.0 Giga/L (Black) (SI) or < 3.0 10^3/µL (Non-Black); < 2.0 10^3/µL (Black) (US) | 0/27 | 0/3 | 0/0 | 0/16 | 0/1 | 0/0 | 0/10 | 0/2 | 0/0 |
| Neutrophils | | | | | | | | | |
| < 1.5 Giga/L (Non-Black); < 1.0 Giga/L (Black) (SI) or < 1.5 10^3/µL (Non-Black); < 1.0 10^3/µL (Black) (US) | 0/28 | 0/2 | 0/0 | 0/16 | 0/1 | 0/0 | 0/11 | 0/1 | 0/0 |
| Eosinophils | | | | | | | | | |
| > 0.5 Giga/L or > ULN (if ULN ≥ 0.5 Giga/L) (SI) or > 0.5 10^3/µL or > ULN (if ULN ≥ 0.5 10^3/µL) (US) | 0/28 | 0/2 | 0/0 | 0/16 | 1/1 | 0/0 | 0/11 | 1/1 | 0/0 |

PCSA: Potentially Clinically Significant Abnormalities (Version of 14-Sept-2009)

LLN/ULN = Lower/Upper Limit of Normal range, B = Baseline, Nor. bas. = Normal baseline, Abn. bas. = Abnormal baseline (LLN/ULN or PCSA), Miss. bas. = Missing baseline, na = not applicable

n/N1 = number of subjects who met the criterion at least once/ number of subjects within each group who had that parameter assessed

Note: A PCSA is considered to be on-treatment if it occurred from the time of the first investigational product (IP) administration of a period up to 3 days (included) after the last IP administration of the period.

For hemoglobin, baseline values < LLN or > ULN (or LLN/ULN missing) are counted in one unique group (ie as normal), for eosinophils, values < LLN (or LLN missing) are counted as normal.

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

PGM=PRODOPS/HOE901/TDR11626/CSR/REPORT/PGM/lab_lbpcsa_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/lab_lbpcsa_s_t_hem_i.rtf (20SEP2013 - 16:22)

表 64 - バイタルサインの PCSA（TDR11626 試験）

| Vital signs parameter<br>PCSA criteria n/N1 | R(U100 0.4 U/kg)<br>(N=30) | T1 (U300 0.4 U/kg)<br>(N=17) | T2 (U300 0.6 U/kg)<br>(N=12) |
|---|---|---|---|
| SYSTOLIC BLOOD PRESSURE | | | |
| <= 95 mmHg and decr. from B >= 20 mmHg | 0/30 | 0/17 | 0/12 |
| >= 140 mmHg and incr. from B >= 20 mmHg | 4/30 | 4/17 | 2/12 |
| DIASTOLIC BLOOD PRESSURE | | | |
| <= 45 mmHg and decr. from B >= 10 mmHg | 0/30 | 0/17 | 0/12 |
| >= 90 mmHg and incr. from B >= 10 mmHg | 1/30 | 3/17 | 0/12 |
| ORTHOSTATIC SYSTOLIC BLOOD PRESSURE | | | |
| <= -20 mmHg | 5/30 | 2/17 | 4/12 |
| ORTHOSTATIC DIASTOLIC BLOOD PRESSURE | | | |
| <= -10 mmHg | 2/30 | 0/17 | 1/12 |
| HEART RATE | | | |
| <= 40 bpm and decr. from B >= 20 bpm | 0/30 | 0/17 | 0/12 |
| >= 100 bpm and incr. from B >= 20 bpm | 1/30 | 1/17 | 0/12 |
| WEIGHT | | | |
| >= 5% decr. from B | 0/30 | 0/17 | 0/12 |
| >= 5% incr. from B | 0/30 | 0/17 | 0/12 |

PCSA: Potentially Clinically Significant Abnormalities (Version of 14-Sept-2009)

decr./incr. = decrease/increase, B = Baseline

n/N1 = Number of subjects who met the criterion at least once/ number of subjects within each group who had that parameter assessed

Note: A PCSA is considered to be on-treatment if it occurred from the time of the first investigational product (IP) administration of a period up to 3 days (included) after the last IP administration of the period.

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

PGM=PRODOPS/HOE901/TDR11626/CSR/REPORT/PGM/osa_vspcsa_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/osa_vspcsa_s_t_i.rtf (07JUL2011 - 13:13)

表 65 - 心電図の PCSA（TDR11626 試験）

| ECG parameter (automatic reading)<br>PCSA criteria n/N1 | R(U100 0.4 U/kg)<br>(N=30) | T1 (U300 0.4 U/kg)<br>(N=17) | T2 (U300 0.6 U/kg)<br>(N=12) |
|---|---|---|---|
| Heart rate | | | |
| ≤ 40 bpm and decr. from B ≥ 20 bpm | 0/30 | 0/17 | 0/12 |
| ≥ 100 bpm and incr. from B ≥ 20 bpm | 0/30 | 1/17 | 0/12 |
| PR interval | | | |
| ≥ 220 ms | 0/30 | 0/17 | 0/12 |
| QRS interval | | | |
| ≥ 120 ms | 1/30 | 0/17 | 0/12 |
| QTc interval | | | |
| Borderline: 431-450 ms (Male); 451-470 ms (Female) | 13/30 | 10/17 | 8/12 |
| Prolonged: > 450 ms (Male); > 470 ms (Female) | 4/30 | 1/17 | 0/12 |
| ≥ 500 ms | 0/30 | 0/17 | 0/12 |
| QTc interval - change from baseline | | | |
| Borderline: Incr. from B 30-60 ms | 4/30 | 0/17 | 2/12 |
| Prolonged: Incr. from B > 60 ms | 0/30 | 0/17 | 0/12 |

PCSA: Potentially Clinically Significant Abnormalities (Version of 14-Sept-2009)

decr./incr. = decrease/increase, B = Baseline

n/N1 = number of subjects who met the criterion at least once/ number of subjects within each group who had that parameter assessed

Note: A PCSA is considered to be on-treatment if it occurred from the time of the first investigational product (IP) administration of a period up to 3 days (included) after the last IP administration of the period.

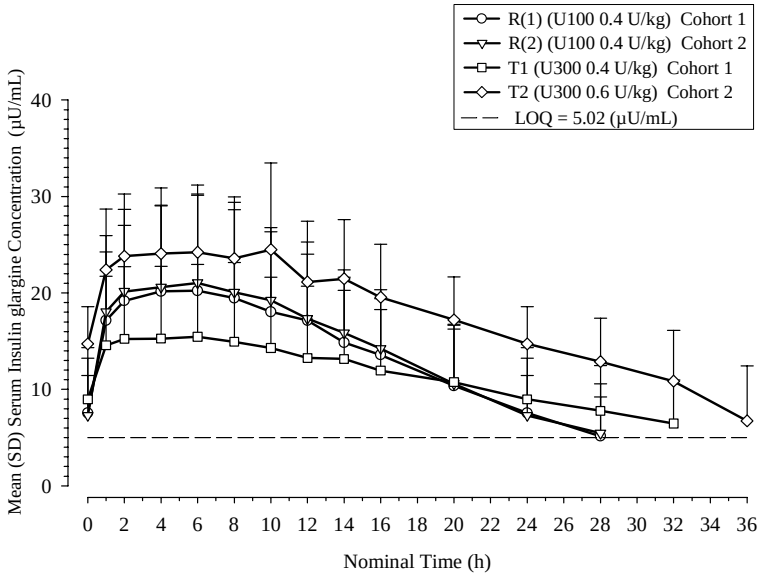
R denotes injection of 0.4 U/kg Lantus® U100. T1 and T2 denote injections of insulin glargine U300 (0.4 and 0.6 U/kg, respectively).

PGM=PRODOPS/HOE901/TDR11626/CSR/REPORT/PGM/osa_egpcsa_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/osa_egpcsa_s_t_i.rtf (04AUG2011 - 8:40)

## 2.6.6 薬物動態

薬物動態の結果を以下に示す。

図 16 -定常状態における血清中インスリン グラルギン濃度の推移（平均値）（TDR11626 試験）




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

Source: TDR11626, CSR No 5.3.4.2-4

## 2.7 〔PDY12777〕1 型糖尿病患者対象第 II 相持続血糖モニタリング試験（海外／参考資料）

[添付資料番号 5.3.5.1-1]

### 2.7.1 概要

概要を以下に示す。

表 66 - 概要（PDY12777 試験）

**治験実施計画書の識別コード：**PDY12777

**治験の標題：**1 型糖尿病患者を対象とした HOE901-U300 の有効性及び安全性をランタスと比較するための 16 週間、ランダム化、非盲検、比較対照試験

**治験調整医師：**[redacted]（[redacted]、[redacted]）

**治験実施医療機関：**多施設共同（米国、3 施設）

**公表文献：**該当なし

**治験期間：**

最初の患者の組入れ日：2012 年 8 月 9 日

最後の患者の完了日：2013 年 5 月 24 日（最終患者の最終来院日）〔2013 年 4 月 28 日（最終患者の最終投与日）〕

**開発のフェーズ：**第 II 相

**目的：**

主要目的

成人 1 型糖尿病患者に HOE901-U300 を朝投与又は夜投与したときの血糖値をランタスと比較する。

副次目的

- 朝投与又は夜投与による HOE901-U300 の CGM データをランタスと比較する。
  - 1 日血糖曝露量
  - 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
- HbA1c 値及び SMPG に基づく血糖値（FPG、治験薬投与前、7 点 SMPG プロファイル）について、HOE901-U300 とランタスを比較する。
- 血糖値が 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下（ADA 基準）及び CGM で検出された症候性低血糖が認められた患者の割合及び発現件数について、HOE901-U300 とランタスを比較する。
- HOE901-U300 の安全性及び忍容性を評価する。

**治験実施計画書の識別コード**：PDY12777

**治験方法**：

ランダム化、非盲検、4 群、並行群間比較、多施設共同試験

Basal-Bolus 療法を 1 年以上続けていた 1 型糖尿病患者を、1 日 1 回の基礎インスリン（HOE901-U300 又はランタス）それぞれに対して投与期間 A から投与期間 B における投与（朝投与から夜投与又は夜投与から朝投与）に、1:1:1:1 で割り付けた。本探索試験において、正式な症例数の設定は行わなかった。

**患者数**：

予定：56 名

ランダム化： 59 名

投与： 59 名

評価： 有効性：59 名

安全性：59 名

**診断及び選択基準**：

選択基準：

- 成人 1 型糖尿病患者
- 文書による同意が得られている者

主な除外基準：

- スクリーニング時の年齢が 18 歳未満及び 70 歳超の者
- スクリーニング時の HbA1c 値が 9%を超える者
- 基礎インスリン + 追加インスリンの使用が 1 年未満の者
- スクリーニング前 30 日以内の 1 日あたり基礎インスリン投与量が体重あたり 0.5 単位/kg を超える者
- スクリーニング前30日以内のインスリン投与量が安定しておらず､総基礎インスリン量の変動が ± 20%の範囲外の者
- 割付け前 6 ヵ月以内に第三者の介助を必要とする重症低血糖又は糖尿病性ケトアシドーシスによる入院の既往がある者

**治験実施計画書の識別コード**：PDY12777

**被験薬**：HOE901-U300

剤型：インスリン グラルギン 300 単位/mL 注射用溶液の 3 mL カートリッジで、市販の 0.5 単位目盛の付いたインスリン用シリンジ（注射針：BD Ultra-Fine 31 G x 8 mm）を用いた。

投与経路：皮下投与

投与方法：

1 日 1 回、朝又は夜投与：割付けに従って、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、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。

HOE901-U300 の用量は、低血糖を考慮して、空腹時食前血糖値（SMPG 値）が 80～130 mg/dL（4.4～7.2 mmol/L）の範囲に達するよう調節した。用量は、1.5 単位を最小単位とした。

開始用量： ベースライン来院前にランタス、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：1 日用量は、ベースライン来院前日の 1 日の総基礎インスリン投与量と同じ量とした。

ベースライン来院前に 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：1 日用量は、ベースライン来院前日の 1 日の総 NPH 又はインスリン デテミル投与量の 80%（総投与量の 20%減量）とした。

バッチ番号：C1011129

**対照薬**：ランタス（HOE901-U100）

剤型：インスリン グラルギン 100 単位/mL 注射用溶液（市販品）の 10 mL バイアルで、市販のインスリン用シリンジ（注射針：BD Ultra-Fine 31 G x 8 mm）を用いた。

- インスリン グラルギン 1～30 単位：0.5 単位目盛の付いたインスリン用シリンジ
- インスリン グラルギン 30 単位超：1 単位目盛の付いたインスリン用シリンジ

投与経路：皮下投与

投与方法：HOE901-U300 と同様

**治験薬以外の治療**：

いずれの投与群も、治験期間中、追加インスリン（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）の投与を継続することとした。

剤型：注射用溶液

投与経路：皮下投与

投与方法：

食前及び食後血糖値（SMPG 値）並びに食事の炭水化物含有量に基づいて、食後 2 時間血糖値を 160 mg/dL（8.9 mmol/L）未満とし、追加インスリンの用量を調節した。なお、基礎インスリンを増量する場合には、追加インスリンを減量しても良いこととした。追加インスリンの用量調節については、治験実施計画書に記載したとおりである。

**治験実施計画書の識別コード**：PDY12777

**投与期間**：16 週間

**観察期間**：最長 24 週間

本治験は、以下の期間で構成された。

- スクリーニング及びトレーニング期間：最長 4 週間（2 週間の CGM を含む）
- 治験薬投与期間：2 x 8 週間（有効性及び安全性の評価）
- 後観察期間：4 週間（投与終了後又は投与中止後の安全性の後観察）

**評価基準**：

有効性：

主要評価項目

- 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）（血糖値の基準範囲と定義する）である時間の割合

CGM 解析による副次評価項目

- 血糖値の基準範囲の上限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を下回った時間の割合（低血糖の発現時間の割合）
- 1 日血糖曝露量
- 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 時間の血糖値の基準範囲内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/mL（7.8 mmol/L）〕から上方の面積（全期間で除することにより標準化した高血糖 AUC）
- CGM プロファイルより上方で、血糖値の基準範囲の下限〔80 mg/mL（4.4 mmol/L）〕から下方の面積（全期間で除することにより標準化した低血糖 AUC）

その他の副次評価項目として、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。

**治験実施計画書の識別コード**：PDY12777

安全性／忍容性：

低血糖症

全日（0 時 00 分から 23 時 59 分まで）、夜間（午前 0 時 00 分から午前 5 時 59 分まで）、日中（6 時 00 分から 23 時 59 分まで）、就寝状況〔夜就寝後から朝の起床前（インスリン投与前）までに低血糖症で患者を目覚めさせた場合〕による区分に基づく低血糖症を分類（ADA による定義）別に解析した。

- 症候性又は無症候性低血糖が認められた患者の割合及び発現件数
- CGM により検出される低血糖症

他の安全性／忍容性評価項目

注射部位反応、過敏反応、有害事象、重篤な有害事象、診察による所見、バイタルサイン、臨床検査値、心電図

**統計手法**：

主要評価項目は、投与群（HOE901-U300、ランタス）及び投与期間（A、B）を固定効果、患者をランダム効果とした線形混合モデルを用いて解析した。各投与群について、標準誤差で調整した平均の推定値、標準誤差で調整した群間差の平均の推定値、及び群間差の平均値の 95%信頼区間を示し、名義的有意水準 5%で両側検定を行った。同じモデルを副次有効性評価項目である高血糖／低血糖の発現時間の割合、1 日血糖曝露量、1 日血糖値の安定性、及び 1 日血糖値のばらつきの解析に用いた。他の有効性評価項目は記述的に解析した。CGM 関連パラメータは、CGM 解析対象集団を用いて解析し、CGM 以外の関連パラメータは modified intent-to-treat（mITT）集団を用いて解析した。

安全性の解析は、安全性解析対象集団を用いて、記述的に行った。

**治験実施計画書の識別コード**：PDY12777

**要約**：

集団の特性：

米国 3 施設における 59 名を 4 群（HOE901-U300 朝投与から夜投与群 15 名、HOE901-U300 夜投与から朝投与群 15 名、ランタス朝投与から夜投与群 15 名、ランタス夜投与から朝投与群 14 名）に割り付けた。すべての患者に治験薬が投与され、解析の対象となった。治験薬の投与中止例は 4 名（6.8%）であり、その内訳は、「有害事象」（妊娠）が 1 名〔HOE901-U300 朝投与から夜投与群（投与期間 A）〕、「その他の理由」が 3 名〔ランタス朝投与から夜投与群 1 名（投与期間 A）、ランタス夜投与から朝投与群 2 名（投与期間 A 及び B）〕であった。1 群当たりの患者数が 14～15 名と比較的少ないため、結果の解釈には限界がある。安全性解析対象集団及び mITT 集団は、Randomized 集団と同様であった。

また、本治験はクロスオーバーデザイン（各群で朝投与から夜投与へ又は夜投与から朝投与へ変更）のため、治験期間を通して、HOE901-U300 を朝投与した患者が 30 名、HOE901-U300 を夜投与した患者が 29 名、ランタスを朝投与した患者が 28 名、ランタスを夜投与した患者が 28 名であった。

人口統計学的特性及びベースライン特性に 4 投与群間でおおむね不均衡は認められなかった。すべての患者は白人であった。また、対象集団の年齢（平均値）は 44.2 歳で、患者の 96.6%（57/59 名）は 65 歳未満であり、54.2%（32/59 名）が男性であった。性別では、HOE901-U300 群とランタス群で不均衡は認められなかったが、4 投与群間では患者数が少ないことによりある程度の不均衡が認められた。また、ベースラインにおける BMI 30 $kg/m^2$ 以上は 27.1%（16/59 名）であった。糖尿病歴及び糖尿病合併症を含む疾患特性は 4 投与群間でほぼ同様な結果であった。前治療薬として用いられていた血糖降下薬としては、割り付けられたすべての患者がインスリン又はインスリンアナログを使用しており、そのうち 88.1%（52/59 名）がインスリン グラルギンを用いていた。また、3.4%（2/59 名）がビグアナイド系薬剤を併用していた。割付け前 14 日間における 1 日の総インスリン（基礎インスリン + 追加インスリン）投与量（平均値）は 49.33 単位（体重当たり 0.603 単位/kg）であった。対象集団全体において、ベースラインの HbA1c 値（平均値）は 4 群を通してほぼ同程度であった。

有効性の結果：

<u>主要評価項目</u>：

各 8 週間の投与期間の最後の 2 週間において、CGM による血糖値が基準範囲内であった時間の割合（調整平均）は、HOE901-U300 群（31.75%）とランタス群（30.99%）で同程度であり、調整平均の群間差（95%両側信頼区間）は 0.75%（− 3.614; 5.124%）であった。また、投与後 7～8 週時及び投与後 15～16 週時のそれぞれ最後の 4 時間において、血糖値の基準範囲内であった時間の割合は、HOE901-U300 群（投与後 7～8 週時：32.08%、投与後 15～16 週時：33.02%）でわずかに増加し、ランタス群（投与後 7～8 週時：29.07%、投与後 15～16 週時：28.7%）で減少した。この結果は、HO901-U300 の 24 時間を超える作用持続時間と一致する。

主要有効性評価項目で規定した血糖値の基準範囲の上限〔140 mg/dL（7.8 mmol/L）〕は、本治験における追加インスリンの用量を調節したときの食後 2 時間血糖値の目標値〔160 mg/dL（8.9 mmol/L）未満〕より低く、かつ ADA が推奨するピーク時の食後血糖値の目標値（180 mg/dL 未満）よりも低いことから、かなり厳しい数値であった。

血糖値の基準範囲内であった時間の割合のベースラインからの増加は、ランタス群（平均変化量：投与後 7～8 週時 1.637%；投与後 15～16 週時 0.455%）と比べて、HOE901-U300 群（平均変化量：投与後 7～8 週時 4.628%；投与後 15～16 週時 4.221%）でわずかに多かった。

**治験実施計画書の識別コード**：PDY12777

副次評価項目：

各 8 週間の投与期間の最後の 2 週間において、CGM による血糖値が基準範囲の上限〔140 mg/dL（7.8 mmol/L）〕を超えた時間の割合（調整平均）は、HOE901-U300 群で 58.24%、ランタス群で 57.38%であり、同程度であった。また、血糖値の基準範囲の下限〔80 mg/dL（4.4 mmol/L）〕を下回った時間の割合（調整平均）は、HOE901-U300 群で 10.01%、ランタス群で 11.64%であり、両投与群で同程度であった。

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 週時における 1 日血糖曝露量、並びに 1 日血糖値の安定性及びばらつきは、両投与群で同程度であった。

また、全投与期間（16 週間）において、HbA1c 値、FPG 値、投与前 SMPG 値、及び平均 7 点 SMPG プロファイルは、HOE901-U300 群及びランタス群でほぼ同様な結果を示した。

ベースラインの 1 日の総インスリン投与量は、ランタス群〔50.08 単位（0.59 単位/kg）〕と比べて HOE901-U300 群〔53.54 単位（0.68 単位/kg）〕で高く、この状態は投与後 8 週時〔HOE901-U300 群 55.79 単位（0.67 単位/kg）、ランタス群 51.45 単位（0.59 単位/kg）〕まで継続した。しかし、この差は、投与後 16 週時には、HOE901-U300 群 57.40 単位（0.67 単位/kg）、ランタス群 54.80 単位（0.63 単位/kg）と、HOE901-U300 群における 1 日の体重あたりの総インスリン投与量がそのまま維持されたのに対し、ランタス群では増加したことにより、小さくなった。

総インスリン投与量に対する基礎インスリン投与量の割合を見てみると、ベースラインから投与後 16 週時における 1 日の総インスリン投与量のうちの基礎インスリン投与量の割合は、HOE901-U300 群（ベースライン 0.47、投与後 16 週時 0.53）及びランタス群（ベースライン 0.53、投与後 16 週時 0.52）で、同程度に増加した。

4 週間の後観察期間に、市販の基礎インスリン投与量及び総インスリン投与量は、両投与群で同程度にわずかに減少した。市販の基礎インスリン投与量は投与終了後 1 週時に最も減少し、治験薬投与終了時からの市販の基礎インスリン投与量の変化量は、HOE901-U300 群で − 4.00 単位（− 0.05 単位/kg）、ランタス群で − 1.45 単位（− 0.02 単位/kg）であった。

概して 1 型糖尿病患者における HOE901-U300 群の有効性はランタス群と同程度であり、全体的に見てランタス群よりも良好に血糖をコントロールする傾向が認められた。両投与群における詳細を以下に示す。

- 投与後 7～8 週時及び投与後 15～16 週時において、CGM による血糖値が基準範囲内であった時間の割合は両投与群で同程度であった。
- 投与後 7～8 週時及び投与後 15～16 週時において、CGM による血糖値が基準範囲内であった時間の割合（平均値）は、ベースラインからの増加が HOE901-U300 群で大きい傾向が認められた。
- 投与後 7～8 週時及び投与後 15～16 週時の基礎インスリン投与前の最後の 4 時間において、CGM による血糖値が基準範囲内であった時間の割合は、HOE901-U300 群で大きい傾向が認められた。
- 各投与期間の最後の 2 週間において、CGM による血糖値が基準範囲の下限〔80 mg/dL（4.4 mmol/L）〕を下回った時間の割合は両投与群で同程度であったが、ベースラインからの低血糖の発現時間の割合（平均値）の増加は HOE901-U300 群でわずかに大きい傾向が認められた。
- 投与後 7～8 週時及び投与後 15～16 週時において、CGM による 1 日血糖値の安定性及びばらつきは両投与群で同程度であった。
- CGM による血糖値が高い（180 mg/dL 超、250 mg/dL 超）高血糖の発現時間の割合（平均値）の減少は、HOE901-U300 群でより大きい傾向が認められた。

**治験実施計画書の識別コード**：PDY12777

- 全投与期間（16 週間）における 1 日の時間当たりの CGM による血糖値（平均値）のプロファイルは、ランタス群と比べて HOE901-U300 群でよりフラットであり、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。

HOE901-U300 とランタスの朝投与及び夜投与については、別途解析した。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、HOE901-U300 群及びランタス群で同程度であった。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 の朝投与における血糖値の基準の下限を下回った値の数は両投与群の夜投与で認められた値の数とほぼ同程度であったが、HOE901-U300 の朝投与ではランタスの朝投与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及び夜投与は、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 朝投与で最もフラットなプロファイルが認められた。これらの結果から、HOE901-U300 を 1 日 1 回朝又は夜に投与することによって、良好な血糖コントロールが達成されることが示された。

安全性の結果：

<u>低血糖症</u>

全体として、低血糖症の分類、1 日における発現時間、及び治験期間を問わず、低血糖症が認められた患者の割合は、ランタス群と比べて HOE901-U300 群でわずかに低いか同程度であった。投与群間に見られた HOE901-U300 群を支持する差は、夜間低血糖（午前 0 時 00 分～午前 5 時 59 分までに発現）で顕著に認められた。HOE901-U300 群で夜間低血糖が認められた患者の割合が低かったのは、日中の低血糖が認められた患者の割合が高かったことによるものではなかった。日中の低血糖が認められた患者の割合はランタスと比べて HOE901-U300 群で低いか同程度であったが、その差のほとんどは小さかった。

ランタス群と比べて HOE901-U300 群における低血糖症が認められた患者の割合が低かった傾向は、夜投与でより顕著に認められたが、患者数が少ないため結果の解釈には限界がある。しかしながら、低血糖症が認められた患者の割合は、以下のとおりであった。

- HOE901-U300 の朝投与群及び夜投与群で同程度であった。
- HOE901-U300 朝投与群及びランタス朝投与群で同程度であった。
- ランタスの夜投与群より HOE901-U300 夜投与群で低かった。
- ランタスの朝投与群より夜投与群で高かった。

時間帯を問わず低血糖症が認められた患者の割合は、ランタス群と比べて HOE901-U300 群で低いか同程度であり、特に夜間低血糖が認められた患者の割合は HOE901-U300 群で低かった。これは、投与開始後の 6 週間で既に認められており、このとき、前治療の基礎インスリンからの切替え後、若しくは朝投与から夜投与又は夜投与から朝投与の切替え後で基礎インスリンを調節していた。この HOE901-U300 の良好な結果は、投与期間 A 及び投与期間 B の最後の 2 週間（維持期間）において維持されていた。

低血糖症の人年当たりの発現件数の解析でも HOE901-U300 を支持する結果が得られた。低血糖症の人年当たりの発現件数は、HOE901-U300 群ではランタス群と比べて同程度（無症候性低血糖）か少なく（その他のすべての分類）、低血糖症全体では HOE901-U300 群で 127.40 件、ランタス群で 144.51 件であった。特に、重症低血糖又は血糖値が 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の低血糖症及び 54 mg/dL（3.0 mmol/L）未満の低血糖症の人年当たりの発現件数は、時間帯を問わず HOE901-U300 群で少なかった。

**治験実施計画書の識別コード**：PDY12777

重症低血糖が認められた患者は、HOE901-U300 群及びランタス群のいずれの群でも少なく、重篤な低血糖症及び治験薬の投与中止に至った低血糖症は認められなかった。

CGM（グルコースを 1 日に約 288 回測定可能）により検出される低血糖症は、SMPG に基づき散発的に測定され電子症例報告書（eCRF）に記録される低血糖症と比較して、事象の数はいずれの群でも約 3 倍多かった。eCRF に記録された SMPG データからの 1 日の時間ごとのプロファイルはわずかに異なっていたが、両投与群ともに夜間低血糖の発現件数が低く、午後に発現件数が上昇することが確認された。全体として、CGM により、低血糖症〔70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下、54 mg/dL（3.0 mmol/L）未満〕の総発現期間がランタス群より HOE901-U300 群で短いことを検出できた。

CGM で測定された低血糖症の発現件数が一貫して同程度に認められた HOE901-U300 群及びランタス群の朝投与群及び夜投与群において、SMPG で測定し eCRF に記録された低血糖症の人年当たりの発現件数も同程度に認められた。

低血糖症の発現に関する HOE901-U300 群を支持する傾向は、患者数が少ないため解釈には限界がある。

市販の基礎インスリンに切替え後の 4 週間の後観察期間で、低血糖症の分類にかかわらず、低血糖症が認められた患者数は両投与群において同程度であり、HOE901-U300 から市販の基礎インスリン（ランタス）に再度切り替えても問題がないことが示唆された。

有害事象

TEAE の発現率は、ランタス群〔65.5%（19/29 名）〕と比較し、HOE901-U300 群〔80.0%（24/30 名）〕で高かった。重篤な TEAE として腸閉塞が HOE901-U300 群の 1 名に認められ、治験薬との因果関係は否定された。また、妊娠による治験薬の投与中止が HOE901-U300 群の 1 名に認められた。治験期間中に、死亡は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現率は、HOE901-U300 群で 10.0%（3 名）、ランタス群では認められず、いずれの投与群でも低かった。

MACE、ALT 増加、新生物、及び過量投与は認められなかった。

注射部位反応に関連する TEAE は、HOE901-U300 群で 6.7%（2/30 名）、ランタス群で 3.4%（1/29 名）に認められ、両投与群の各 1 件で、治験薬ではなく追加インスリンとの関連ありと判定された。過敏反応に関連する TEAE は、HOE901-U300 群で 13.3%（4/30 名）、ランタス群で 3.4%（1/29 名）に認められた。そのうち、HOE901-U300 群の 1 件のみが治験薬との関連ありと判定された。

その他の安全性

概して、肝機能検査パラメータ及び他の臨床検査値の結果から安全性の懸念は特に認められなかった。臨床検査値に関する TEAE として報告された PCSA は認められなかった。

また、概して、血圧、心拍数、体重、及び心電図の結果からも安全性の懸念は特に認められなかった。TEAE として報告された体重増加は HOE901-U300 群で 2 名に、体重減少はランタス群で 1 名に認められた。いずれも軽度で、治験薬との因果関係は否定された。また、非重篤で、治験薬の投与中止に至らなかった。

**治験実施計画書の識別コード**：PDY12777

結論：

8 週間の投与期間の最後の 2 週間において、CGM による血糖値が血糖値の基準範囲内〔80～140 mg/dL（4.4～7.8 mmol/L）〕である時間の割合は、HOE901-U300 群（31.75%）及びランタス群（30.99%）で同程度であった。なお、この血糖値の基準範囲は、ADA で推奨する 70～180 mg/dL（3.9～10.0 mmol/L）よりも狭かった。

いずれの投与群も 8 週間の投与期間の最後の 2 週間において、CGM による血糖値が基準範囲の上限を超えた時間の割合（HOE901-U300 群 58.24%、ランタス群 57.38%）は、血糖値の基準範囲の下限を下回った時間の割合（HOE901-U300 群 10.01%、ランタス群 11.64%）よりも高かった。

いずれの群でも、血糖値が高い（250 mg/mL 超、400 mg/dL 超）ほど及び血糖値が低い（60 mg/dL 未満、50 mg/dL 未満、40 mg/dL 未満）ほど、HOE901-U300 群での高血糖又は低血糖の発現時間の割合はわずかに少なかった。

治験期間中に、低血糖症が認められた患者の割合は、低血糖症の分類にかかわらず、HOE901-U300 群及びランタス群でも、朝投与及び夜投与でもほぼ同程度であった。また、HOE901-U300 群で認められた夜間低血糖が一貫して低かった傾向は、患者数が少ないため、結果の解釈には限界がある。

HOE901-U300 及びランタスを朝又は夜に投与したとき、8 週間後に投与時間をクロスオーバーして、2 週間の維持期間（投与後 7～8 週時及び投与後 15～16 週時）までの調節期間が 6 週間のみであっても、HOE901-U300 及びランタスは 1 型糖尿病患者において高い有効性を示し、治験期間中の忍容性は良好で、安全性の懸念は特に認められなかった。

**報告書の日付**：2013 年 12 月 24 日

## 2.8 〔EFC12449〕1 型糖尿病患者対象第Ⅲ相試験（国内／評価資料）

[添付資料番号 5.3.5.1-2], [添付資料番号 5.3.5.1-2b]

### 2.8.1 概要

概要を以下に示す。

表 67 - 概要〔EFC12449 試験 - 主要投与期間（6 ヵ月）、持続血糖モニタリングサブスタディ〕

**治験実施計画書の識別コード：**EFC12449

**治験の標題：**日本人 1 型糖尿病患者を対象とした HOE901-U300 の有効性及び安全性をランタスと比較するための 6 ヵ月間、多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間比較試験（及びその後 6 ヵ月間の安全性確認のための継続投与試験）

**治験調整医師：**[redacted]（[redacted]、[redacted]）

**治験実施医療機関：**多施設共同（日本、22 施設）

**公表文献：**該当なし

**治験期間：**

最初の患者の組入れ日：2012 年 10 月 2 日

最後の患者の完了日：2013 年 10 月 2 日

**開発のフェーズ：**第 III 相

**目的：**

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（26 週）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。

副次目的

- 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、投与前血糖値（SMPG）の変化量、24 時間平均血糖値（8 点 SMPG 値の平均値）の変化量、投与前 SMPG 値のばらつきの変化量について、HOE901-U300 とランタスを比較する。
- HbA1c 目標値到達率について、HOE901-U300 とランタスを比較する。
- 低血糖症の発現頻度について、HOE901-U300 とランタスを比較する。
- HOE901-U300 の安全性及び忍容性（抗インスリン抗体の産生を含む）を評価する。
- 糖尿病治療満足度質問表（DTSQ）を用いた治療満足度について、HOE901-U300 とランタスを比較する。

CGM サブスタディの探索的目的

- HOE901-U300 とランタスについて CGM による 24 時間血糖プロファイルを確認する。

**治験実施計画書の識別コード**：EFC12449

**治験方法**：

ランダム化、非盲検、2 群、並行群間比較、多施設共同試験（図 17）

Basal-Bolus 療法を 1 年以上続けていた 1 型糖尿病患者を HOE901-U300 又はランタスに 1 対 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。

**患者**：

予定：240 名（HOE901-U300 群 120 名、ランタス群 120 名）

CGM サブスタディ 30 名

ランダム化：243 名（HOE901-U300 群 122 名、ランタス群 121 名）

投与：243 名（HOE901-U300 群 122 名、ランタス群 121 名）

評価：

有効性：243 名（HOE901-U300 群 122 名、ランタス群 121 名）

安全性：243 名（HOE901-U300 群 122 名、ランタス群 121 名）

CGM 解析対象集団：29 名（HOE901-U300 群 10 名、ランタス群 19 名）

**診断及び選択基準**：

選択基準：

- 1 型糖尿病患者
- 文書による同意が得られている者

主な除外基準：

- 年齢が 18 歳未満の者
- スクリーニング時の HbA1c 値（NGSP 値）が 7.0%未満又は 10%を超える者
- 基礎インスリン + 追加インスリンによる治療が 1 年未満の者
- スクリーニング前 30 日以内のインスリン投与量が安定しておらず、総基礎インスリン量の変動が ± 20%の範囲外の者
- スクリーニング前 6 ヵ月以内に、昏睡／発作に至る重症低血糖又は糖尿病性ケトアシドーシスによる入院の既往がある者

**被験薬**：HOE901-U300

剤型： HOE901-U300（インスリン グラルギン 300 単位/mL 溶液）は、無菌で発熱性物質を含まない無色澄明の注射液で、ペン型注入器（Modified Tactipen）に装着するガラスカートリッジとして提供された。

投与経路：皮下投与

**治験実施計画書の識別コード**：EFC12449

投与方法：

1 日 1 回、夜（夕食直前から就寝前までの間）投与。投与時刻は割付け時に決定され、治験期間中は同一時刻に投与することとした。

開始用量： ベースライン来院前にランタス、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：1 日用量はベースライン来院前日の 1 日の総基礎インスリン投与量と同じ量とした。

ベースライン来院前に 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：1 日用量はベースライン来院前日の 1 日の総基礎インスリン投与量より 20%減量した。

基礎インスリンの用量は、空腹時 SMPG 値が 80～130 mg/dL（4.4～7.2 mmol/L）の目標範囲に達するよう 1 週間に 1 回調節した。必要と判断される場合は、個々の患者で目標値を調節した。

- 直近 3 日間の空腹時 SMPG 値が 130 mg/dL（7.2 mmol/L）を超え、関連する低血糖症が認められなかった場合、1 日用量を+ 1.5（最小増量可能量）～4.5 単位で少なくとも 10%増量した。
- 直近 3 日間の空腹時 SMPG 値が 80 mg/dL（4.4 mmol/L）未満の場合、又は関連する低血糖症が発現したとき、医師の判断により 1.5 単位減量した。
- 空腹時 SMPG 値が 60 mg/dL（3.3 mmol/L）未満の場合、又は食事を抜いた、激しい運動をしたなどの明確な原因のない重症低血糖（第三者の介助を必要とする）が発現した場合、用量漸増は 1 週間中断し、医師の判断により減量した。

ロット番号：C1022774

**対照薬**：ランタス（HOE901-U100）

剤型： ランタス（インスリン グラルギン 100 単位/mL 溶液）は、無菌で発熱性物質を含まない無色澄明の注射液で、ガラスカートリッジとペン型注入器一体型の市販のディスポーザブルタイプのプレフィルド製剤（Solostar）として提供された。

投与経路：皮下投与

投与方法：

以下の基礎インスリン用量の他は HOE901-U300 と同じ。

- 直近 3 日間の空腹時 SMPG 値が 130 mg/dL（7.2 mmol/L）を超え、関連する低血糖症が認められなかった場合、1 日用量を+ 1（最小増量可能量）～4 単位で少なくとも 10%増量した。
- 直近 3 日間の空腹時 SMPG 値が 80 mg/dL（4.4 mmol/L）未満の場合、又は関連する低血糖症が発現したとき、医師の判断により 1 単位減量した。
- 空腹時 SMPG 値が 60 mg/dL（3.3 mmol/L）未満の場合、又は食事を抜いた、激しい運動をしたなどの明確な原因のない重症低血糖（第三者の介助を必要とする）が発現した場合、用量漸増は 1 週間中断し、医師の判断により減量した。

ロット番号： C1024081

**治験実施計画書の識別コード**：EFC12449

**治験薬以外の治療（NIMP）**：基礎治療（追加インスリン：インスリン グルリジン、インスリン アスパルト、又はインスリン リスプロ。レギュラーインスリンは除く）

いずれの投与群も、治験期間中、追加インスリンの投与を継続することとした。基礎インスリンの用量を調節した後、最適な血糖コントロールを得るために追加インスリンの用量を調節した。追加インスリンの用量は、昼間の低血糖を起こさないように基礎インスリンの増量中は減量可能とした。

**投与期間**：12 ヵ月

**観察期間**：最長 58 週間〔2 週間のスクリーニング期間＋6 ヵ月間の主要投与期間（有効性及び安全性評価）＋6 ヵ月間の継続投与期間（安全性の評価）＋4 週間の後観察期間〕

有効性及び安全性の解析は、主要投与期間（6 ヵ月）で行った。

**評価基準**：

**有効性**：

主要評価項目：

- 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

副次評価項目：

- エンドポイント〔投与後 6 ヵ月（26 週）時〕に、HbA1c 値が 7%未満又は 6.5%以下の患者の割合
- 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、投与前 SMPG の変化量、投与前 SMPG 値のばらつきの変化量、8 点 SMPG プロファイルの変化、24 時間平均血糖値（8 点 SMPG 値の平均値）の変化量、24 時間平均血糖値のばらつきの変化量、並びに 1 日の基礎インスリン投与量、1 日の追加インスリン投与量及び 1 日の総インスリン投与量（基礎インスリン + 追加インスリン）における変化量

探索的評価項目：

- エンドポイント〔投与後 6 ヵ月（26 週）時〕に、FPG 値が 100 mg/dL（5.6 mmol/L）未満及び 130 mg/dL（7.2 mmol/L）未満の患者の割合
- 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 7 点 SMPG プロファイルの変化、並びに 7 点 SMPG の平均値及びばらつき変化量
- 5 点 SMPG、空腹時 SMPG（平均値）、及びベースラインからエンドポイント〔投与後 6 ヵ月（26 週）時〕までの血漿中遊離脂肪酸の変化量

その他の副次評価項目：

- 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 DTSQs（現状）及び DTSQc（変化）の変化量：治療満足度、高血糖の自覚症状及び低血糖の自覚症状

**探索的 CGM 解析**：

CGM 主要評価項目： $AUC_{mean_24h}$（平均値）

CGM 副次評価項目：$AUC_{mean_noc}$ 及び $AUC_{mean_daytime}$、$AUC_{value_24h}$、$AUC_{value_noc}$ 及び $AUC_{value_daytime}$、MODD、目標血糖範囲（80～140 mg/dL）の達成状況、並びに Hyperglycemic index、Hypoglycemic index、Index of Glycemic control

**治験実施計画書の識別コード**：EFC12449

**安全性**：

低血糖、注射部位反応、過敏反応、心血管系事象及び MACE、緊急報告を伴う特に注目すべき有害事象（ALT の上昇、妊娠、治験薬及び NIMP による症候性過量投与）、緊急報告を伴わない特に注目すべき有害事象（無症候性過量投与）、TEAE、死亡に至る TEAE、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至る TEAE の発現。臨床検査値、バイタルサイン（体重を含む）、12 誘導心電図、及び抗インスリン抗体などの安全性情報。

**抗インスリン抗体測定用検体の採取時間及び分析試験法**：

抗インスリン抗体測定用の血液検体は、ベースライン（Visit 3）、投与後 4 週時（Visit 7）、投与後 12 週時（Visit 11）、投与後 6 ヵ月時（Visit 14）、投与後 12 ヵ月時（Visit 18）及び治験薬投与中止時に採取することとした。抗インスリン抗体は、バリデートされた抗インスリン抗体測定法により、集中測定機関で測定することとした。

**CGM 測定**：

ベースライン、投与後 11 週時及び 25 週時に、最長 72 時間昼夜を通して組織間質液中の糖濃度をメドトロニック iPro2 により測定した。

**統計手法**：

主要有効性評価項目の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 の変化量は、投与群及びスクリーニング時の HbA1c 値（8.0%未満、 8.0%以上）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（ANCOVA）モデルにより解析した。HOE901-U300 とランタスの群間差及び 95%両側信頼区間は、ANCOVA モデルの枠組み内で推定した。

主要有効性評価項目に関してステップワイズな閉手順が用いられ、非劣性が示された場合には、続けて優越性を評価した。ステップ 1 では ランタス群に対する HOE901-U300 群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（平均値）における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 HbA1c 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とした。HOE901-U300 群の非劣性が示された場合に限り、ステップ 2 としてランタス群に対する HOE901-U300 群の優越性を評価した。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」を下回った場合にランタス群に対する HOE901-U300 群の優越性が示されるとした。主要評価項目に関する検定は有意水準 $\alpha = 0.025$（片側）で実施した。

24 時間血糖値（平均値）及び投与前血糖値のばらつきの変化量を除く副次有効性評価項目の連続変数はすべて、主要有効性評価項目の解析で使用したものと同様の ANCOVA モデルを用い、投与群及びスクリーニング時の HbA1c 値（8.0%未満、 8.0%以上）を固定効果、ベースライン値を共変量として解析した。ばらつきの変化量は、投与群及びスクリーニング時の HbA1c 値（8.0%未満、 8.0%以上）を固定効果とする分散分析モデルを用いた。副次有効性評価項目のカテゴリー変数は、割付け時の層別因子を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて解析し、相対リスクの推定値及びその 95%両側信頼区間を算出した。

安全性の解析は、安全性解析対象集団を対象とし、記述的に行った。

**治験実施計画書の識別コード**：EFC12449

**要約**：主要投与期間（6 ヵ月）における有効性及び安全性の結果について述べる。

集団の特性：

1 型糖尿病患者 243 名を HOE901-U300 群（122 名）又はランタス群（121 名）に割り付けし、243 名に治験薬を投与した（安全性解析対象集団）。mITT 集団（有効性解析対象集団）及び安全性解析対象集団は 243 名であった。CGM サブスタディへの参加に同意した 30 名のうち、29 名が CGM 解析対象集団に含まれた。

いずれの投与群でもおおむね同数の患者が治験を中止した〔HOE901-U300 群 4.1%（5/122 名）、ランタス群 3.3%（4/121 名）〕。HOE901-U300 群の 95.9%（117/122 名）及びランタス群の 96.7%（117/122 名）が主要投与期間（6 ヵ月）を終了した。

人口統計学的特性及びベースライン特性は投与群間で不均衡は認められなかった。対象集団の年齢の平均値は 45.2 歳で、9.5%（23/243 名）が 65 歳以上であった。ベースライン時の BMI（平均値）は 23.5 $kg/m^2$ であった。治験開始前の糖尿病罹病期間（平均値）は 13.0 年で、基礎インスリンによる前治療期間（平均値）は 9.78 年であった。ベースライン時の 1 日の総インスリン投与量（平均値）は 46.4 単位（0.735 単位/kg）であった。ほとんどの患者（90.1%、219/243 名）が割付け前 7 日以内に基礎インスリンとしてインスリン グラルギンを使用し、インスリン デテミル（9.5%、23/243 名）及び NPH（0.4%、1/243 名）がそれに続いた。

ベースライン時の HbA1c 値（平均値）は両投与群で同程度であった（HOE901-U300 群 8.06%、ランタス群 8.08%、Randomized 集団の値）。

有効性の結果：

主要評価項目

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 の変化量の調整平均（95%両側信頼区間）は、HOE901-U300 群で− 0.30%（− 0.411; − 0.183%）及びランタス群で− 0.43%（− 0.542; − 0.313%）であった。95%両側信頼区間の上限値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、HOE901-U300 群のランタス群に対する非劣性は示された〔HbA1c 変化量の群間差（HOE901-U300 群 − ランタス群）は 0.13%（95%両側信頼区間：− 0.029; 0.291%）〕。HOE901-U300 群のランタス群に対する優越性は示されなかった。

副次評価項目

投与後 6 ヵ月（26 週）時に HbA1c 値 が 7%未満に達した患者の割合は、HOE901-U300 群で 15.6%（19/122 名）、ランタス群で 20.0%（24/120 名）であった。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）未満の低血糖を発現せずに、投与後 6 ヵ月時に HbA1c 値が 7%未満に達した患者の割合も投与群間で同程度であり、HOE901-U300 群では 5.7%（7/112 名）、ランタス群では 2.5%（3/120 名）であった。同様に、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～午前 5 時 59 分）を発現せずに、投与後 6 ヵ月時に HbA1c 値が 7%未満に達した患者の割合も投与群間で同程度であった〔HOE901-U300 群で 13.9%（17/122 名）、ランタス群で 13.3%（16/120 名）〕。

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 の変化量の調整平均は、HOE901-U300 群で− 13.43 mg/dL（− 0.75 mmol/）、ランタス群で− 20.76 mg/dL（− 1.15 mmol/L）、群間差（95%両側信頼区間）は 7.33 mg/dL（−10.415; 25.075 mg/dL）〔0.41 mmol/L（− 0.578; 1.392 mmol/L）〕であり、投与群間で同程度であった。

**治験実施計画書の識別コード**：EFC12449

ベースラインからエンドポイント〔投与後 6 ヵ月（26 週）時〕までの投与前 SMPG 値の変化量の調整平均は、HOE901-U300 群で− 11.29 mg/dL（− 0.63 mmol/L）及びランタス群で 7.22 mg/dL（0.40 mmol/L）と HOE901-U300 群で大きく低下し、群間差（95% 両側信頼区間）は− 18.51 mg/dL（− 32.023; − 4.999 mg/dL）〔− 1.03 mmol/L（− 1.778; − 0.278 mmol/L）〕であった。

ベースラインからエンドポイント〔投与後 6 ヵ月（26 週）時〕までの投与前 SMPG 値のばらつきの変化量の調整平均（95% 両側信頼区間）は両投与群で同程度であり（HOE901-U300 群で− 2.81%、ランタス群で− 2.67%）、ランタスとの群間差（95% 両側信頼区間）は、− 0.15%（− 5.851; 5.555%）であった。

8 点 SMPG プロファイルは、HOE901-U300 群及びランタス群でベースライン時では同様であったが、エンドポイントでは異なっていた。ベースラインと比べて投与後 6 ヵ月時の 8 点 SMPG プロファイルは、HOE901-U300 群ではすべての測定時点で減少していたが、ランタス群ではすべての時点にわたる一貫した傾向は見られなかった。両投与群においてベースラインから投与後 6 ヵ月時までの最大の減少（平均値）は、朝食後 2 時間に見られた。ベースラインからエンドポイントまでの 8 点 SMPG プロファイルに基づく 24 時間平均血糖値の変化量はランタス群より HOE901-U300 群で大きく、ランタスに対する群間差（95% 両側信頼区間）は− 16.06 mg/dL（− 26.143; − 5.973 mg/dL）〔− 0.89 mmol/L（− 1.451; − 0.332 mmol/L）〕であった。8 点 SMPG プロファイルに基づく 24 時間平均血糖値のばらつきの変化量は、両投与群で同程度であり、ランタスに対する群間差（95%両側信頼区間）は− 1.86%（− 6.527; 2.813%）であった。

エンドポイント（投与後 6 ヵ月時）で、1 日の総インスリン投与量（平均値）は HOE901-U300 群で 50.73 単位（0.79 単位/kg）、ランタス群で 45.96 単位（0.74 単位/kg）であった。投与後 6 ヵ月時の 1 日の基礎インスリン投与量（平均値）は、ランタス群の 18.21 単位（0.29 単位/kg）に対して HOE901-U300 群では 23.03 単位（0.35 単位/kg）であった。投与後 6 ヵ月時の 1 日の追加インスリン投与量（平均値）は両投与群で同程度であり、HOE901-U300 群で 27.99 単位（0.44 単位/kg）及びランタス群で 27.75 単位（0.45 単位/kg）であった。

探索的評価項目

投与後 6 ヵ月（26 週）時に FPG 値が目標値 100 mg/dL（5.6 mmol/L）未満に達した患者の割合は、HOE901-U300 群で 12.3%（15/122 名）及びランタス群で 19.7%（23/117 名）であった。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）未満の低血糖を発現せずに、投与後 6 ヵ月時に FPG の目標値 100 mg/dL（5.6 mmol/L）未満に達した患者の割合は、HOE901-U300 群で 6.6%（8/122 名）、ランタス群で 3.4%（4/119 名）であった。

7 点 SMPG 及び 5 点 SMPG プロファイルに基づく解析結果は、8 点 SMPG プロファイルに基づく結果と一致していた。投与後 6 ヵ月時の朝食前 SMPG（平均値）は両投与群とも同程度であった〔HOE901-U300 群で 143.00 mg/dL（7.94 mmol/L）、ランタス群で 137.82 mg/dL（7.65 mmol/L）〕。

ベースラインから投与後 6 ヵ月時の血漿中遊離脂肪酸濃度の減少は両投与群で同程度であった〔調整平均は HOE901-U300 群で− 2.91 mg/dL（− 0.10 mmol/L）、ランタス群で− 3.01 mg/dL（− 0.11 mmol/L）〕。

DTSQs（現状）及び DTSQc（変化）測定による患者の治療満足度は、いずれの群でも治験期間を通して良好であった。DTSQc（変化）の治療満足度の合計スコア（平均値）は両投与群で改善したが、HOE901-U300 群ではランタス群に比べてより大きく改善した。

**治験実施計画書の識別コード**：EFC12449

CGM 評価項目

投与後 6 ヵ月（26 週）時の CGM プロファイル（平均値）から、HOE901-U300 群及びランタス群で同様の血糖変動が示唆された。投与後 6 ヵ月時の CGM2 日目に、平均 $AUC_{mean_24h}$ 及び平均 $AUC_{mean_daytime}$ がベースラインと比べて両投与群で減少していた。$AUC_{mean_24h}$ の投与群比の点推定値は 1.04（95%両側信頼区間：0.68; 1.58）で、$AUC_{mean_daytime}$ の投与群比の点推定値は 1.12（95%両側信頼区間：0.74; 1.68）であった。投与後 6 ヵ月（26 週）時の平均 $AUC_{mean_noc}$ 値（CGM2 日目）は HOE901-U300 群で減少したがランタス群では増加し、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。投与後 6 ヵ月時に CGM2 日目の目標血糖範囲（80～140 mg/dL）の平均持続期間は、いずれの投与群もベースラインより長く、またランタス群においてより顕著で、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。これらの結果は、ベースラインから投与後 6 ヵ月時までの HbA1c の変化量に基づく治療反応性が両投与群で異なること、すなわち、CGM 解析対象集団においては、HbA1c 値がベースラインから減少した患者の割合がランタス群（93.9%）に比べて HOE901-U300 群（55.5%）では低いことに関連している可能性がある。ベースラインから投与後 6 ヵ月時までの MODD の平均減少率は、ランタス群（－7.37）より HOE901-U300 群（－16.44）でより顕著であり、ランタス群と比べて HOE901-U300 群が血糖値の日間におけるばらつきが少ないことが示唆された。

安全性の結果：

全体として、低血糖症の発現率は HOE901-U300 群 97.5%（119/122 名）、ランタス群 97.5%（118/121 名）であり、両投与群で同程度であった。夜間低血糖の発現率は、ランタス群（81.0%、98/121 名）と比べ、HOE901-U300 群（69.7%、85/122 名）で低かった。

ベースラインからエンドポイント（投与後 6 ヵ月時）までの間で、午前 0 時 00 分～午前 5 時 59 分に認められた重症又は血糖値が 70 mg/dL(3.9 mmol/L)以下の夜間低血糖を発現した患者の割合は､HOE901-U300 群で 68.9%（84/122 名）及びランタス群で 81.0%（98/121 名）であった〔相対リスク 0.85（95%両側信頼区間：0.73; 0.99）〕。

重症又は血糖値が 54 mg/dL（3.0 mmol/L）未満の低血糖は、主要投与期間（6 ヵ月）全体を通して HOE901-U300 群で 13%のリスク低下が認められた。また、主要投与期間（6 ヵ月）の HOE901-U300 によるリスク減少率は、血糖値が 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下及び 54 mg/dL（3.0 mmol/L）未満の症候性夜間低血糖でそれぞれ 23%及び 36%、並びに重症又は血糖値が 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下及び 54 mg/dL（3.0 mmol/L）未満の夜間低血糖でそれぞれ 15%及び 31%であった。

主要投与期間（6 ヵ月）において、重症低血糖は、HOE901-U300 群 5.7%（7/122 名）及びランタス群 9.9%（12/121 名）で認められ、重症夜間低血糖は、HOE901-U300 群 1.6%（2/122 名）及びランタス群 0.8%（1/121 名）で認められた。これらのうち、HOE901-U300 群の 4.9%（6/122 名）に見られた 16 件（曝露人年当たり 0.27 件）及びランタス群の 6.6%（8/121 名）に見られた 9 件（曝露人年当たり 0.15 件）が重症低血糖審査委員会により重症低血糖と確定された。

TEAE の発現率は HOE901-U300 群では 62.3%（76/122 名）、ランタス群では 64.5%（78/121 名）であり、両投与群で同程度であった。重篤な TEAE は両投与群で同じ割合で発現した〔HOE901-U300 群 2.5%（3/122 名）、ランタス群 2.5%（3/121 名）〕。

主要投与期間（6 ヵ月）に両投与群で死亡例は見られなかった。

治験薬の投与中止に至った TEAE は HOE901-U300 群の患者 1 名（0.8%）で認められ（脊柱管狭窄症）、ランタス群では見られなかった。

HOE901-U300 群の患者 1 名が非重篤な中等度の ALT 上昇を発現した。

治験薬の症候性過量投与が HOE901-U300 群の 1 名で報告され、無症候性過量投与が HOE901-U300 群の 1 名及びランタス群の 2 名で報告された。

**治験実施計画書の識別コード**：EFC12449

主要投与期間（6 ヵ月）に、MACE、投与部位反応、悪性腫瘍又は妊娠は両投与群で見られなかった。主要投与期間（6 ヵ月）に認められた過敏反応は、HOE901-U300 群 6.6%（8/122 名）でランタス群 11.6%（14/121 名）より低かった。

ベースラインから主要投与期間（6 ヵ月）の最終測定値までの体重に明らかな変化は両投与群で見られなかった（HOE901-U300 群：− 0.11 kg；ランタス群：0.46 kg）。

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を示す患者の発現率について、投与群間で違いは認められなかった。抗インスリン抗体陽性の患者において、HbA1c の低下はランタス群に比べ HOE901-U300 群で小さかった。その他の有効性及び安全性評価指標への抗インスリン抗体による影響について、投与群間で違いは認められなかった。

結論：

Basal-Bolus 療法の 1 型糖尿病患者を対象とした本試験の結果から、HOE901-U300 のランタスに対する比劣性が示され、低血糖の発現リスクが低いことが示唆された。

HOE901-U300 及びランタスの全般的な安全性及び忍容性プロファイルは同程度であった。

報告書の日付：2014 年 4 月 24 日

表 68 - 概要〔EFC12449 試験 – 全投与期間（12 ヵ月）〕

**治験実施計画書の識別コード：**EFC12449

**治験の標題：**日本人 1 型糖尿病患者を対象とした HOE901-U300 の有効性及び安全性をランタスと比較するための 6 ヵ月間、多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間比較試験及びその後 6 ヵ月間の安全性確認のための継続投与試験

**治験調整医師：**[redacted]（[redacted]、[redacted]）

**治験実施医療機関：**多施設共同（日本、22 施設）

**公表文献：**Matsuhisa M, Koyama M, Cheng X, Shimizu S, Hirose T. On Behalf of the Edition JP 1 Study Group. New Insulin Glargine 300 U/mL: Glycemic Control and Hypoglycemia in Japanese People with T1DM (EDITION JP 1). American Diabetes Association's 74th Scientific Sessions; 2014 Jun 13–17; San Francisco, CA, USA [Abstract 88-LB]

**治験期間：**

最初の患者の組入れ日：2012 年 10 月 2 日

最後の患者の完了日：2014 年 4 月 30 日

**開発のフェーズ：**第 III 相

**目的：**

以下に示す本治験の主要及び副次目的は、先の総括報告書で報告した主要投与期間（6 ヵ月）における評価結果に基づいて設定した。また、主要及び副次目的を評価する有効性及び安全性の変数は全投与期間（12 ヵ月）にわたって測定し、本報告書に記述した。継続投与期間（6 ヵ月）は HOE901-U300（インスリン グラルギン 300 単位/mL）の有効性の維持及び安全性をランタスと比較して評価するためにデザインした。

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（26 週）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。

主要副次目的：

- 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、投与前 SMPG 値の変化量、24 時間平均血糖値（8 点 SMPG 値の平均値）の変化量、投与前 SMPG 値のばらつきの変化量について、HOE901-U300 をランタスと比較する。

その他の副次目的：

- HbA1c 目標値到達率について HOE901-U300 をランタスと比較する。
- 低血糖症の発現頻度について HOE901-U300 をランタスと比較する。
- 抗インスリン抗体産生を含む HOE901-U300 の安全性及び忍容性を評価する。
- 治療満足度について HOE901-U300 をランタスと比較する。

安全性評価のための継続投与期間終了後（投与後 12 ヵ月）、患者は治験薬投与終了後 2 日以内に来院して試験を完了するか又は更に 1 ヵ月（合計 13 ヵ月）治験を継続するよう依頼された。この後観察期間の目的は、治験薬（HOE901-U300 又はランタス）から市販の基礎インスリンへ切替え後の初期における安全性と有効性の評価であった。

**治験実施計画書の識別コード**：EFC12449

**治験方法**：

ランダム化、非盲検、2 群、並行群間比較、多施設共同試験

患者を HOE901-U300 又はランタスに 1 対 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。症例数（HOE901-U300 群 120 名、ランタス群 120 名）は、主要評価項目〔ベースラインからエンドポイント（投与後 6 ヵ月時）までの HbA1c の変化量〕に関して十分な検出力が確保でき、かつ、主要副次評価項目（FPG、投与前 SMPG 値、8 点 SMPG プロファイル、及び投与前 SMPG 値のばらつき）の結論を出せるように設定した。

主要投与期間（6 ヵ月）における結果は、ベースラインからエンドポイント（投与後 6 ヵ月）までの HbA1c の変化量についてランタスに対する HOE901-U300 の非劣性を検定した主要有効性解析の結果を含めて、先の総括報告書で報告した。

**患者**：

予定：240 名（HOE901-U300 群 120 名、ランタス群 120 名）

ランダム化：243 名（HOE901-U300 群 122 名、ランタス群 121 名）

投与：243 名（HOE901-U300 群 122 名、ランタス群 121 名）

評価：

有効性：243 名（HOE901-U300 群 122 名、ランタス群 121 名）

安全性：243 名（HOE901-U300 群 122 名、ランタス群 121 名）

**治験実施計画書の識別コード**：EFC12449

**診断及び選択基準**：

選択基準：

- 1 型糖尿病患者
- 文書による同意が得られている者

主な除外基準：

- 年齢が 18 歳未満の者
- 夜間労働者
- スクリーニング時の HbA1c 値（NGSP 値）が 7.0%未満又は 10%を超える者
- 基礎インスリン + 追加インスリンによる治療が 1 年未満の者
- スクリーニング前 3 ヵ月以内に、混合型インスリン、追加インスリンとしてレギュラーインスリン、又は基礎インスリン及び追加インスリン以外の血糖降下薬を使用した者
- スクリーニング前 6 ヵ月以内にインスリン ポンプを使用又はスクリーニング後 12 ヵ月以内にインスリン ポンプへの切替えを予定している者
- インスリン グラルギンに対し、日本の添付文書で禁忌に該当する者
- ランダム化により割り付けられたインスリン グラルギンの 1 日 1 回夜投与を行う意思のない者
- スクリーニング前 6 ヵ月以内に、昏睡／発作に至る重症低血糖又は糖尿病性ケトアシドーシスによる入院の既往がある者
- スクリーニング前 3 ヵ月以内に 5 kg 以上の体重変化を示した者
- 割付け前 12 ヵ月以内に眼科検査を受けていない者
- 不安定な増殖糖尿病網膜症又はその他の急速な進行が予想される糖尿病網膜症又は治験期間中に治療（レーザー、外科的治療又は注射剤、など）が必要となる可能性のある黄斑浮腫を有する者

**被験薬**：HOE901-U300

剤型： HOE901-U300（インスリン グラルギン 300 単位/mL 溶液）は、無菌で発熱性物質を含まない無色澄明の注射液で、ペン型注入器（Modified Tactipen）に装着するガラスカートリッジとして提供された。

投与経路：皮下投与

投与方法：

1 日 1 回、夜（夕食直前から就寝前までの間）投与。投与時刻は割付け時に決定され、治験期間中は同一時刻に投与することとした。

開始用量： ベースライン来院前にランタス、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：1 日用量はベースライン来院前日の 1 日の総基礎インスリン投与量と同じ量とした。

ベースライン来院前に 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：1 日用量はベースライン来院前日の 1 日の総基礎インスリン投与量より 20%減量した。

ロット番号： C1022774

**治験実施計画書の識別コード**：EFC12449

**対照薬**：ランタス（HOE901-U100）

剤型： ランタス（インスリン グラルギン 100 単位/mL 溶液）は、無菌で発熱性物質を含まない無色澄明の注射液で、市販のディスポーザブルタイプのプレフィルド製剤（Solostar）として提供された。

投与経路：皮下投与

投与方法：

HOE901-U300 と同じ。

ロット番号： C1024081

**治験薬以外の治療（NIMP）**：基礎治療（追加インスリン：インスリン グルリジン、インスリン アスパルト、又はインスリン リスプロ。レギュラーインスリンは除く）

いずれの投与群も、治験期間中、追加インスリンの投与を継続することとした。基礎インスリンの用量を調節した後、最適な血糖コントロールを得るために追加インスリンの用量を調節した。追加インスリンの用量は、昼間の低血糖を起こさないように基礎インスリンの増量中は減量可能とした。

**投与期間**： 12 ヵ月

**観察期間**：最長 58 週間〔2 週間のスクリーニング期間＋6 ヵ月間の主要投与期間（有効性及び安全性評価）＋6 ヵ月間の継続投与期間（安全性の評価）＋4 週間の後観察期間〕

**評価基準**：

**有効性**：

主要評価項目：

- 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。ベースラインから投与後 12 ヵ月時までの HbA1c の変化量の記述統計量。

その他の評価項目：

- ベースラインから投与後 12 ヵ月時までの、FPG の変化量、投与前 SMPG の変化量、投与前 SMPG 値のばらつきの変化量､7 点 SMPG プロファイルの変化､朝食前空腹時 SMPG の変化量､及び 5 点 SMPG 値の平均値の変化量、1 日の基礎インスリン投与量の変化量、1 日の追加インスリン投与量の変化量及び 1 日の総インスリン投与量の変化量、来院別インスリン投与量の変化量、並びにその他の臨床検査項目（血漿中遊離脂肪酸及び C-ペプチド）の変化量。投与後 12 ヵ月時までの DTSQs（現状）を用いた治療満足度の評価。

後観察期間（4 週間）：

- ベースライン及び後観察期間のベースライン（投与後 12 ヵ月時）から投与後 13 ヵ月時（治験薬投与終了後 1 ヵ月時）までの、平均朝食前空腹時 SMPG の変化量、及び 5 点 SMPG 値の平均値の変化量、来院別（投与後 12 ヵ月時及び 13 ヵ月時の間の 1 週間ごと）の 1 日の平均インスリン投与量（基礎インスリン、追加インスリン及び総インスリン投与量）の変化量

**治験実施計画書の識別コード**：EFC12449

**安全性**：

低血糖症のすべての事象（症候性低血糖、無症候性低血糖、重症低血糖、低血糖の疑い、低血糖関連事象）、注射部位反応、過敏反応、緊急報告を伴う特に注目すべき有害事象（ALT の上昇、妊娠、治験薬及び NIMP による症候性過量投与）、緊急報告を伴わない特に注目すべき有害事象（無症候性過量投与）、その他の有害事象又は重篤な有害事象、臨床検査値、バイタルサイン（体重を含む）、12 誘導心電図、及び抗インスリン抗体などの安全性情報。

後観察期間（4 週間）：低血糖症及び有害事象等を評価した。

**抗インスリン抗体測定用検体の採取時間及び分析試験法**：

抗インスリン抗体測定用の血液検体は、ベースライン（Visit 3）、投与後 4 週時（Visit 7）、投与後 12 週時（Visit 11）、投与後 26 週時（Visit 14）、投与後 52 週時（Visit 18）及び治験薬投与中止時に採取することとした。抗インスリン抗体は、バリデートされた抗インスリン抗体測定法により、集中測定機関で測定することとした。

**統計手法**：

mITT 集団における全投与期間（12 ヵ月）の HbA1c 及び他の有効性評価項目について記述統計量を用いて要約した。

後観察対象集団について、全投与期間（12 ヵ月）及び後観察期間（4 週間）における有効性を解析した。

安全性及び忍容性の結果は、全投与期間（12 ヵ月）及び後観察期間（4 週間、安全性評価）における安全性解析対象集団及び後観察対象集団について投与群別（HOE901-U300 又はランタス）に要約した。特に規定がない限り、安全性評価項目の解析は記述的に行い、系統的な検定は行わなかった。

**要約**：

全投与期間（12 ヵ月）及び後観察期間（4 週間）の有効性及び安全性について示す。

集団の特性：

1 型糖尿病患者 243 名を HOE901-U300 群（122 名）又はランタス群（121 名）に割り付けし、243 名に治験薬を投与した（安全性解析対象集団）。mITT 集団（有効性解析対象集団）は 243 名であった。

いずれの投与群でもおおむね同数の患者が治験を中止した〔HOE901-U300 群 6.6%（8/122 名）、ランタス群 5.8%（7/121 名）〕。

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。対象集団の年齢（平均値）は 45.2 歳で、9.5%（23/243 名）が 65 歳以上で、46.1%（112/243 名）は男性であった。ベースライン時の BMI（平均値）は 23.5 $kg/m^2$ であった（HOE901-U300 群 23.8 $kg/m^2$、ランタス群 23.2 $kg/m^2$）。ベースライン時、患者の 4.9%（12/243 名）は BMI が 30 $kg/m^2$ 以上で、2.1%（5/243 名）は GFR 推定値が 60 $mL/min/1.73m^2$ 未満の腎機能障害を有していた。

有効性の結果：

ベースライン時の HbA1c 値（平均値）は両投与群で同程度であった（HOE901-U300 群 8.06%、ランタス群 8.08%）。ベースラインからエンドポイント（投与後 12 ヵ月時）までに HbA1c 値は低下し、投与開始後 12 週時までに大きく低下した。継続投与期間に HbA1c 値は両投与群でやや上昇傾向にあり、HOE901-U300 群に比べランタス群でよりその傾向が認められた。エンドポイント（投与後 12 ヵ月時）の HbA1c 値（平均値）は HOE901-U300 群で 7.86%及びランタス群で 7.82%であった。ベースラインからエンドポイント（投与後 12 ヵ月時）までの HbA1c の変化量（平均値）は、HOE901-U300 群で−0.20%（95%両側信頼区間：−0.35; −0.06%）、ランタス群で−0.25%（95%両側信頼区間：−0.38; −0.12%）であった。

**治験実施計画書の識別コード**：EFC12449

ベースライン時の投与前 SMPG 値（平均値）は両投与群で同程度であった。投与前 SMPG 値はベースラインから投与後 12 ヵ月時まで HOE901-U300 群で低下し、一方ランタス群では上昇した。ベースライン時の 7 点 SMPG プロファイル（平均値）は両投与群で同程度であった。投与後 12 ヵ月時の 7 点 SMPG プロファイルは、いずれの投与群も、午前（すなわち朝食前、朝食後、昼食前及び昼食後）の測定時点では改善したが、午後及び夜（夕食前及び就寝前）には上昇傾向にあった。

朝食前空腹時 SMPG（平均値）はベースラインから投与後 12 ヵ月時まで両投与群で低下し、ランタス群では投与開始後 4 週時までに、HOE901-U300 群では投与開始後 6 ヵ月時までに大きく低下した。その後、比較的安定して推移したが、投与後 12 ヵ月時までランタス群より HOE901-U300 群で高かった。

ベースラインから投与後 12 ヵ月時までに FPG（平均値）はランタス群に比べて HOE901-U300 群でより大きく低下した。両投与群ともにこの低下のほとんどはベースラインから投与後 6 ヵ月時までの間に認められた。HOE901-U300 群では投与後 9 ヵ月時に、ランタス群では投与後 6 ヵ月時に FPG（平均値）が最も低下した。

血糖コントロールにおけるこれらの変化は、両投与群で基礎インスリン投与量を増加した時期に認められた。投与量の増加は主として投与開始後 12 週までに認められ、HOE901-U300 群でその程度は大きかった。1 日の基礎インスリン投与量（平均値）は HOE901-U300 群では投与後 12 週時から投与後 12 ヵ月時まで徐々に増加し、ランタス群では徐々に減少した。追加インスリン投与量は、治験期間を通して両投与群で同程度であり、両投与群とも投与開始後 2 週間でわずかに増加した。その後、追加インスリン投与量は投与後 12 ヵ月時まで比較的安定していた。投与後 12 ヵ月時の 1 日の追加インスリン投与量（平均値）は、HOE901-U300 群では 28.53 単位（0.45 単位/kg）であり、ランタス群 29.15 単位（0.47 単位/kg）より少なかった。ベースラインから投与後 12 ヵ月時まで、1 日の追加インスリン投与量（平均値）は HOE901-U300 群で 2.49 単位（0.04 単位/kg）、ランタス群では 5.10 単位（0.08 単位/kg）増加した。投与後 12 ヵ月時の 1 日の総インスリン投与量（平均値）はランタス群より HOE901-U300 群で多かった。

DTSQs（現状）測定による患者の治療満足度は両投与群で良好であり、治験期間を通して同様であった。

**治験実施計画書の識別コード**：EFC12449

安全性の結果：

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両投与群で同程度であり（HOE901-U300 群 98.4%、ランタス群 97.5%）、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%）より HOE901-U300 群（80.3%）で低かった。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。重症低血糖の発現率は HOE901-U300 群 9.8%及びランタス群 9.1%でほぼ同様であった。重症夜間低血糖は、全投与期間（12 ヵ月）に 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。

全投与期間（12 ヵ月）で、TEAE、重篤な TEAE 又は治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は、HOE901-U300 群及びランタス群で同程度であった。死亡に至った TEAE はランタス群の 1 名（0.8%）で報告された。この患者は、重篤な有害事象として報告された肝転移により死亡した。患者が治験登録前にインスリン グラルギンを投与されていたことから、本事象は治験責任医師により治験薬及び NIMP との因果関係が否定できないと判定された。HOE901-U300 群の 7 名（5.7%）及びランタス群の 9 名（7.4%）が、全投与期間（12 ヵ月）で重篤な TEAE を発現した。最も多く認められた重篤な TEAE（器官別大分類）は、主に神経学的障害による神経系障害であった。

過敏反応は HOE901-U300 群の 16 名（13.1%）及びランタス群の 20 名（16.5%）に認められた。

注射部位反応はいずれの投与群でも認められなかった。

全投与期間（12 ヵ月）の臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図に関し、安全性に対する特定の懸念は認められなかった。

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を示す患者の発現率について、HOE901-U300 群及びランタス群間で違いは認められず、有効性及び安全性評価項目に対する抗インスリン抗体の影響についても違いは認められなかった。

本試験において、使用した剤型を問わず、インスリン グラルギンに関連する新規の安全性所見は見られなかった。

後観察期間（4 週間）：

Randomized 集団の 88.5%（215/243 名）が、治験薬投与終了後の後観察期間（4 週間）に参加した〔HOE901-U300 群 88.5%（108/122 名）、ランタス群 88.4%（107/121 名）〕。HOE901-U300 又はランタスによる全投与期間（12 ヵ月）終了時に、市販のランタスを用いるインスリン療法へ切り替えた患者は HOE901-U300 群 77.8%（84/108 名）及びランタス群 82.2%（88/107 名）であった。

後観察期間（4 週間）では、HOE901-U300 群及びランタス群ともに基礎インスリン投与量に大きな変化は認められず、追加インスリンの投与量は後観察期間終了時まで一定であった。

HOE901-U300 群の患者で後観察期間開始後 1 週間以内に朝食前空腹時 SMPG がわずかに低下したが、ランタス群ではわずかに上昇した。その後、両投与群の朝食前空腹時 SMPG は後観察期間（4 週間）終了時まで同程度に維持された。

市販の基礎インスリン（主にランタス）への切替え後、HOE901-U300 群で低血糖症の増加が認められた。低血糖症の事象は主に午前 6 時 00 分～午後 11 時 59 分の時間帯に発現したが、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。

後観察期間（4 週間）の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り、安全性に対する懸念は示唆されなかった。

**治験実施計画書の識別コード**：EFC12449

**結論**：

Basal-Bolus 療法の 1 型糖尿病患者 243 名を対象とした本試験は、主要投与期間（6 ヵ月）における HOE901-U300 及びランタスの有効性及び安全性を比較し、継続投与期間（投与後 6 ヵ月から 12 ヵ月までの 6 ヵ月間）における HOE901-U300 及びランタスの安全性及び有効性の維持を確認するために実施した。

ベースライン特性及び人口統計学的特性は投与群間で不均衡は認められなかった。ほとんどの患者は長期にわたって 1 型糖尿病を有し、BMI は正常で、血糖コントロールが不十分であった。

Basal-Bolus 療法の 1 型糖尿病患者を対象とした HOE901-U300 の本試験の結果から、継続投与期間（6 ヵ月）の血糖コントロール（HbA1c 値）は、両投与群でやや上昇傾向にあり、HOE901-U300 群に比べランタス群でよりその傾向が大きかったものの、同程度に維持されていた。継続投与期間のインスリン投与量は HOE901-U300 群ではわずかに増加したが、ランタス群では変わらなかった。これらの結果は、血糖コントロールを維持するためにはインスリン投与量を継続して調節する必要があることと一致している。12 ヵ月間にわたって、発現時刻を問わない低血糖症又は夜間低血糖の発現率は、ランタス群より HOE901-U300 群で低かった。両投与群で継続投与期間（6 ヵ月）に達成された安定した血糖コントロールは、ランタス群より HOE901-U300 群で低血糖症の発現率が低かったことと関連していた。

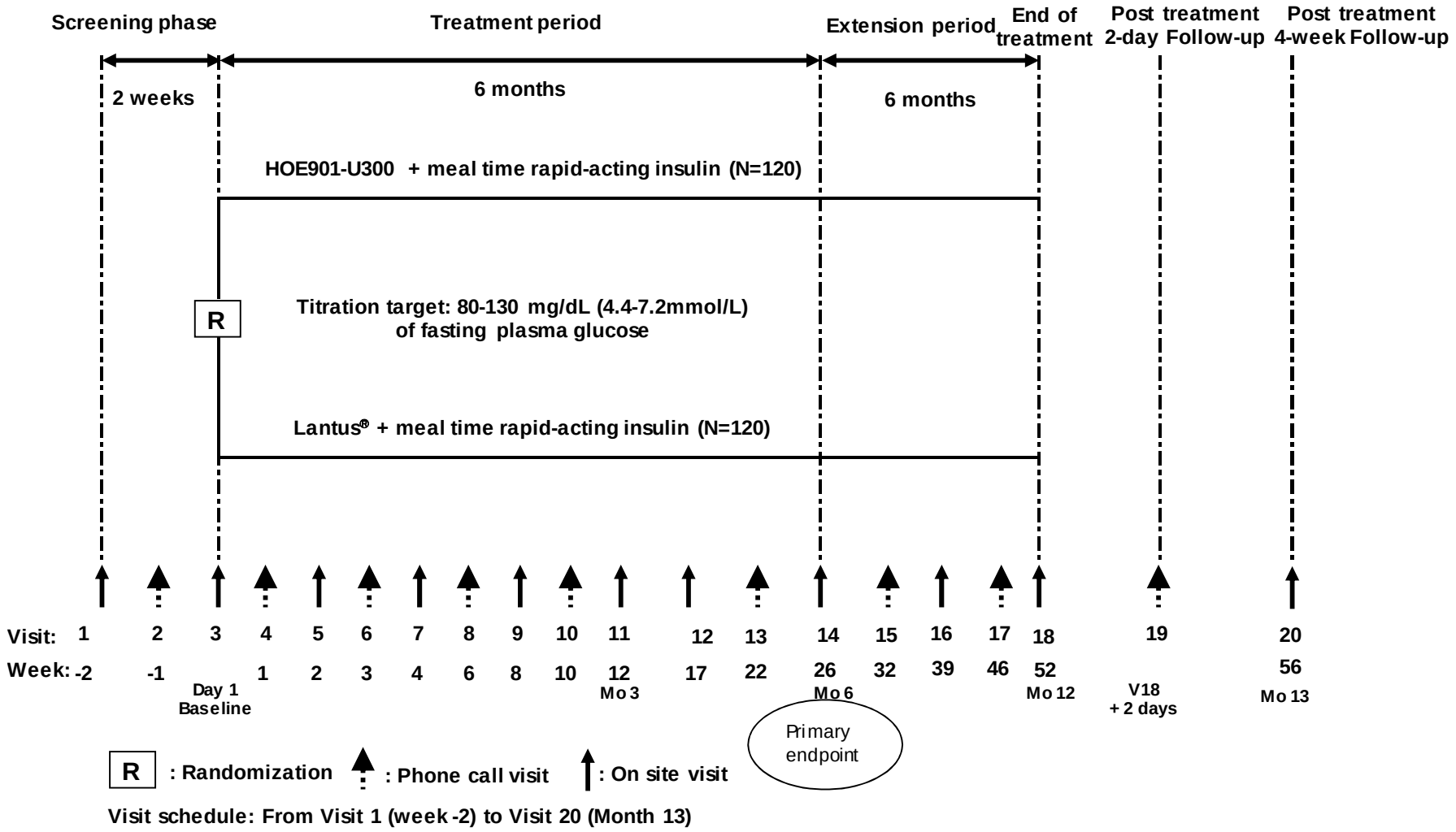
全体として、全投与期間（12 ヵ月）の HOE901-U300 の忍容性は良好で、安全性に対する特定の懸念は認められなかった。

報告書の日付：2014 年 10 月 27 日

## 2.8.2 治験デザイン

治験デザインを次ページに示す。

図 17 - 治験デザイン（EFC12449 試験）



### 2.8.3 症例数の設定根拠

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（6ヵ月時）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 とランタス間の HbA1c の変化量の差を「0」、標準偏差を 0.9%としたとき、被験者すべてを評価症例として（mITT 集団）、240 名集積すれば、HOE901-U300 とランタスの間の平均値の差の 95%両側信頼区間の上側信頼限界は HbA1c 変化量 0.4%を超えないことを、90%を超える検出力で保証できるとした。

CGMサブスタディの症例数は経験的考察に基づき30名と設定した。症例数の算出は行わなかった。

### 2.8.4 患者背景

患者背景を以下に示す。

表 69 - 患者背景 - Randomized 集団（EFC12449 試験）

| | HOE901-U300 (N=122) | Lantus (N=121) | All (N=243) |
|---|---|---|---|
| Age (years) | | | |
| Number | 122 | 121 | 243 |
| Mean (SD) | 44.1 (13.9) | 46.3 (15.3) | 45.2 (14.6) |
| Median | 42.0 | 45.0 | 44.0 |
| Min : Max | 19 : 75 | 20 : 83 | 19 : 83 |
| Age Group (years) [n(%)] | | | |
| Number | 122 | 121 | 243 |
| <65 | 113 (92.6%) | 107 (88.4%) | 220 (90.5%) |
| [65-75[ | 7 (5.7%) | 11 (9.1%) | 18 (7.4%) |
| ≥75 | 2 (1.6%) | 3 (2.5%) | 5 (2.1%) |
| Gender [n (%)] | | | |
| Number | 122 | 121 | 243 |
| Male | 56 (45.9%) | 56 (46.3%) | 112 (46.1%) |
| Female | 66 (54.1%) | 65 (53.7%) | 131 (53.9%) |
| Race [n (%)] | | | |
| Number | 122 | 121 | 243 |
| Asian/Oriental | 122 (100%) | 121 (100%) | 243 (100%) |
| Other | 0 | 0 | 0 |
| Baseline weight (kg) | | | |
| Number | 122 | 121 | 243 |
| Mean (SD) | 63.9 (11.6) | 61.0 (11.8) | 62.5 (11.7) |
| Median | 62.1 | 58.6 | 60.5 |
| Min : Max | 38 : 107 | 42 : 102 | 38 : 107 |

| | HOE901-U300 (N=122) | Lantus (N=121) | All (N=243) |
|---|---|---|---|
| Baseline BMI ($kg/m^2$) | | | |
| Number | 122 | 121 | 243 |
| Mean (SD) | 23.8 (3.9) | 23.2 (3.3) | 23.5 (3.6) |
| Median | 23.0 | 22.5 | 23.0 |
| Min : Max | 17 : 42 | 17 : 37 | 17 : 42 |
| Baseline BMI categories ($kg/m^2$) [n(%)] | | | |
| Number | 122 | 121 | 243 |
| <25 | 90 (73.8%) | 90 (74.4%) | 180 (74.1%) |
| [25-30[ | 23 (18.9%) | 28 (23.1%) | 51 (21.0%) |
| [30-40[ | 8 (6.6%) | 3 (2.5%) | 11 (4.5%) |
| ≥40 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.4%) |
| Baseline estimated GFR ($mL/min/1.73m^2$) | | | |
| Number | 122 | 121 | 243 |
| Mean (SD) | 93.1 (18.8) | 92.1 (17.7) | 92.6 (18.2) |
| Median | 90.8 | 93.4 | 92.7 |
| Min : Max | 29 : 142 | 48 : 142 | 29 : 142 |
| Baseline estimated GFR categories ($mL/min/1.73m^2$) [n(%)] | | | |
| Number | 122 | 121 | 243 |
| ≥ 90 | 65 (53.3%) | 67 (55.4%) | 132 (54.3%) |
| [60-90[ | 54 (44.3%) | 52 (43.0%) | 106 (43.6%) |
| [30-60[ | 2 (1.6%) | 2 (1.7%) | 4 (1.6%) |
| < 30 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.4%) |
| Randomization strata of screening HbA1c categories (%) [n(%)] | | | |
| Number | 122 | 121 | 243 |
| <8 | 53 (43.4%) | 52 (43.0%) | 105 (43.2%) |
| ≥8 | 69 (56.6%) | 69 (57.0%) | 138 (56.8%) |

BMI = Body mass index, GFR = Glomerular filtration rate
Note: Estimated GFR is derived from MDRD formula
Source: EFC12449, CSR No 5.3.5.1-2, PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12449/CSR_01/REPORT/PGM/dem_demo_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_r_t_i.rtf (25DEC2013 - 2:14)

## 2.8.5 HbA1c の変化量

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 HbA1c の変化量（LOCF 法及び MMRM に基づく）を以下に示す。

表 70 - 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（LOCF） - mITT 集団（EFC12449 試験）

| **HbA1c (%)** | **HOE901-U300 (N=122)** | **Lantus (N=121)** |
|---|---|---|
| Baseline | | |
| Number | 122 | 120 |
| Mean (SD) | 8.06 (0.64) | 8.07 (0.74) |
| Median | 7.90 | 8.00 |
| Min : Max | 6.9 : 9.8 | 6.7 : 10.7 |
| Month 6 endpoint (LOCF) | | |
| Number | 122 | 120 |
| Mean (SD) | 7.76 (0.85) | 7.64 (0.72) |
| Median | 7.60 | 7.60 |
| Min : Max | 6.1 : 10.4 | 6.3 : 9.3 |
| Change from baseline to Month 6 endpoint (LOCF) | | |
| Number | 122 | 120 |
| Mean (SD) | -0.30 (0.68) | -0.43 (0.66) |
| Median | -0.40 | -0.40 |
| Min : Max | -2.2 : 1.5 | -2.5 : 2.0 |
| LS Mean (SE) [a] | -0.30 (0.058) | -0.43 (0.058) |
| 95% CI | (-0.411 to -0.183) | (-0.542 to -0.313) |
| LS Mean difference (SE) vs. Lantus [a] | 0.13 (0.081) | |
| 95% CI | (-0.029 to 0.291) | |

LOCF = Last observation carried forward
[a] Analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment group (HOE901-U300 and LANTUS) and randomization stratum of screening HbA1c (<8.0, ≥8.0%) as fixed effects and baseline HbA1c value as a covariate.
Source: EFC12449, CSR No 5.3.5.1-2, PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12449/CSR_01/REPORT/PGM/eff_hba1c_locf_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_hba1c_locf_m_t_m6_i.rtf (25DEC2013 - 2:29)

表 71 - 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（MMRM） - mITT 集団（EFC12449 試験）

| HbA1c (%) | HOE901-U300 (N=122) | Lantus (N=121) |
|---|---|---|
| Baseline | | |
| Number | 119 | 116 |
| Mean (SD) | 8.06 (0.62) | 8.05 (0.73) |
| Change from baseline to Month 6 | | |
| Number | 116 | 116 |
| LS Mean (SE) [a] | -0.300 (0.059) | -0.432 (0.059) |
| 95% CI | (-0.416 to -0.184) | (-0.548 to -0.316) |
| LS Mean difference (SE) vs. Lantus [a] | 0.132 (0.083) | - |
| 95% CI | (-0.031 to 0.295) | - |

MMRM = Mixed model for repeated measurements
[a] MMRM model with treatment groups (HOE901-U300 and LANTUS), randomization strata of screening HbA1c (<8.0, ≥8.0%), visit (Week 12, Month 6[Week 26]) as fixed effects, treatment-by-visit interaction, baseline HbA1c-by-visit interaction, and baseline HbA1c as covariate.
Source: EFC12449, CSR No 5.3.5.1-2, PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12449/CSR_01/REPORT/PGM/eff_hba1c_mmrm_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_hba1c_mmrm_m_t_m6_i.rtf (25DEC2013 - 2:34)

## 2.8.6 安全性

安全性解析対象集団における TEAE の要約、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の要約、並びにすべての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE を以下に示す。

なお、死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述は、[添付資料番号 5.3.5.1-2b, 15-3-3-list-narratives]に示した。

表 72 - TEAE の要約〔主要投与期間（6 ヵ月）〕 - 安全性解析対象集団（EFC12449 試験）

| n (%) | HOE901-U300 (N=122) | Lantus (N=121) |
|---|---|---|
| Patients with any TEAE | 76 (62.3%) | 78 (64.5%) |
| Patients with any treatment emergent SAE | 3 (2.5%) | 3 (2.5%) |
| Patients with any TEAE leading to death | 0 | 0 |
| Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation | 1 (0.8%) | 0 |

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event
n (%) = Number and percentage of patients with at least one TEAE
Source: EFC12449, CSR No 5.3.5.1-2, PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12449/CSR_01/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_s_t_m6_i.rtf (24DEC2013 - 16:28)

表 73 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE の要約〔主要投与期間（6 ヵ月）〕 - 安全性解析対象集団（EFC12449 試験）

| n (%) | HOE901-U300 (N=122) | Lantus (N=121) |
|---|---|---|
| Patients with any TEAE | 3 (2.5%) | 2 (1.7%) |
| Patients with any treatment emergent SAE | 2 (1.6%) | 1 (0.8%) |
| Patients with any TEAE leading to death | 0 | 0 |
| Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation | 0 | 0 |

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_rel_276_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_rel_276_s_t_12449_i.rtf (17APR2014 - 3:37)

表 74 - すべての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE〔主要投与期間（6 ヵ月）〕 - 安全性解析対象集団（EFC12449 試験）

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=122) | | Lantus (N=121) | |
|---|---|---|---|---|
| | All | Related | All | Related |
| Any class | 76 (62.3%) | 3 (2.5%) | 78 (64.5%) | 2 (1.7%) |
| 感染症および寄生虫症 | 50 (41.0%) | 0 | 43 (35.5%) | 0 |
| HLGT: 細菌感染症 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 細菌感染ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 皮膚細菌感染 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 真菌感染症 | 2 (1.6%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 白癬感染 | 2 (1.6%) | 0 | 0 | 0 |
| 足部白癬 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| トリコフィトン感染症 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 詳細不明な感染体による感染症 | 42 (34.4%) | 0 | 41 (33.9%) | 0 |
| HLT: 腹部および消化管感染 | 4 (3.3%) | 0 | 5 (4.1%) | 0 |
| 胃腸炎 | 4 (3.3%) | 0 | 5 (4.1%) | 0 |
| HLT: 歯牙および口腔内軟部組織感染 | 2 (1.6%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 歯肉炎 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 歯周炎 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 歯髄炎 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 眼部および眼瞼感染 | 2 (1.6%) | 0 | 0 | 0 |
| 涙嚢炎 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 麦粒腫 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=122)<br>All | <br>Related | Lantus (N=121)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| HLT: 下気道および肺感染 | 1 (0.8%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| 気管支炎 | 1 (0.8%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 肺炎 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 上気道感染 | 35 (28.7%) | 0 | 35 (28.9%) | 0 |
| 急性扁桃炎 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 31 (25.4%) | 0 | 29 (24.0%) | 0 |
| 咽頭炎 | 3 (2.5%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| 上気道感染 | 1 (0.8%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 尿路感染 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 膀胱炎 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLGT: ウイルス感染症 | 8 (6.6%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: ヘルペスウイルス感染 | 5 (4.1%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 単純ヘルペス | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| ヘルペスウイルス感染 | 2 (1.6%) | 0 | 0 | 0 |
| 帯状疱疹 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 耳帯状疱疹 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 口腔ヘルペス | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: インフルエンザウイルス感染 | 2 (1.6%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| インフルエンザ | 2 (1.6%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: ウイルス感染ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| ウイルス性咽頭炎 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 2 (1.6%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 非溶血性貧血と骨髄抑制 | 2 (1.6%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 欠乏性貧血 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 鉄欠乏性貧血 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 貧血ＮＥＣ | 2 (1.6%) | 0 | 0 | 0 |
| 貧血 | 2 (1.6%) | 0 | 0 | 0 |
| 免疫系障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: アレルギー性疾患 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: アトピー障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 季節性アレルギー | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=122)<br>All | <br>Related | Lantus (N=121)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| 内分泌障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 甲状腺障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 甲状腺機能亢進症 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 甲状腺機能亢進症 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 食欲および総合的栄養摂取障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 食欲障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 食欲減退 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 精神障害 | 4 (3.3%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLGT: 抑うつ性気分障害 | 2 (1.6%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: うつ病性障害 | 2 (1.6%) | 0 | 0 | 0 |
| うつ病 | 2 (1.6%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 精神医学的障害ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 物質関連障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| アルコールによる宿酔 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 睡眠障害 | 2 (1.6%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 入眠および睡眠維持障害 | 2 (1.6%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 不眠症 | 2 (1.6%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 神経系障害 | 4 (3.3%) | 2 (1.6%) | 8 (6.6%) | 1 (0.8%) |
| HLGT: 脳神経障害（新生物を除く） | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 眼球運動障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 第６脳神経麻痺 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 頭痛 | 2 (1.6%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| HLT: 頭痛ＮＥＣ | 2 (1.6%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| 頭痛 | 2 (1.6%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| HLGT: 神経学的障害ＮＥＣ | 2 (1.6%) | 2 (1.6%) | 2 (1.7%) | 1 (0.8%) |
| HLT: 意識障害ＮＥＣ | 2 (1.6%) | 2 (1.6%) | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| 低血糖性意識消失 | 2 (1.6%) | 2 (1.6%) | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| HLT: 神経学的徴候および症状ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 浮動性めまい | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=122)<br>All | <br>Related | Lantus (N=121)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| HLGT: 末梢性ニューロパチー | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 末梢性ニューロパチーＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 末梢性ニューロパチー | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 脊髄および神経根障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 腰髄および神経根障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 坐骨神経痛 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 眼障害 | 5 (4.1%) | 0 | 7 (5.8%) | 0 |
| HLGT: 眼前方部構造変化、沈着および変性 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 眼瞼、睫毛および涙腺構造異常 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 後天性涙道狭窄 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 眼部障害ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 流涙障害 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 眼乾燥 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 眼部感染、刺激症状および炎症 | 1 (0.8%) | 0 | 4 (3.3%) | 0 |
| HLT: 結膜感染、刺激症状および炎症 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| アレルギー性結膜炎 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 角膜感染、浮腫および炎症 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 点状角膜炎 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 眼瞼、睫毛および涙腺感染、刺激症状および炎症 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 眼瞼炎 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 網膜、脈絡膜および硝子体感染および炎症 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 黄斑浮腫 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 眼球感覚神経障害ＮＥＣ | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 眼球感覚障害 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 眼精疲労 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLGT: 網膜、脈絡膜および硝子体の出血および血管障害 | 2 (1.6%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 網膜症ＮＥＣ | 2 (1.6%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 糖尿病網膜症 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 網膜症 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=122)<br>All | <br>Related | Lantus (N=121)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| 耳および迷路障害 | 2 (1.6%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLGT: 聴覚障害 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 難聴 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 感音性難聴 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 片耳難聴 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 内耳および第８脳神経障害 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 内耳徴候および症状 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 耳鳴 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 回転性めまい | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 心臓障害 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 冠動脈障害 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 虚血性冠動脈障害 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 狭心症 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 血管障害 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLGT: 塞栓症および血栓症 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 末梢血管塞栓症および血栓症 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 深部静脈血栓症 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 高血圧性血管障害 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 高血圧性血管障害ＮＥＣ | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 高血圧 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 5 (4.1%) | 0 | 5 (4.1%) | 0 |
| HLGT: 気管支障害（新生物を除く） | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 気管支痙攣および閉塞 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 喘息 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLGT: 呼吸器系障害ＮＥＣ | 5 (4.1%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 咳嗽および関連症状 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| アレルギー性咳嗽 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 下気道徴候および症状 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| しゃっくり | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 上気道徴候および症状 | 4 (3.3%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 上気道の炎症 | 4 (3.3%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=122)<br>All | <br>Related | Lantus (N=121)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| HLGT: 上気道障害（感染を除く） | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 鼻閉および炎症 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| アレルギー性鼻炎 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 胃腸障害 | 9 (7.4%) | 0 | 12 (9.9%) | 0 |
| HLGT: 歯牙および歯肉の状態 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 歯牙および歯周の感染および炎症 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 齲歯 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLGT: 消化管炎症性疾患 | 3 (2.5%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| HLT: 胃炎（感染性を除く） | 2 (1.6%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| 胃炎 | 2 (1.6%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| HLT: 消化管炎症性障害ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 腸炎 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 消化管運動および排泄障害 | 3 (2.5%) | 0 | 5 (4.1%) | 0 |
| HLT: 下痢（感染性を除く） | 2 (1.6%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| 下痢 | 2 (1.6%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| HLT: 消化管アトニーおよび運動低下障害ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 便秘 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 消化管徴候および症状 | 3 (2.5%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| HLT: 消化不良徴候および症状 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 消化不良 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 消化管痛および腹部痛（口腔内痛および咽頭痛を除く） | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 腹痛 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 上腹部痛 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 消化管徴候および症状ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 腹部不快感 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 悪心および嘔吐症状 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 悪心 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 口腔内軟部組織疾患 | 2 (1.6%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 口腔内軟部組織障害ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 口唇炎 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=122)<br>All | <br>Related | Lantus (N=121)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| HLT: 口内炎および口腔内潰瘍形成 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 口内炎 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 肝胆道系障害 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLGT: 胆嚢障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 胆嚢障害ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 胆嚢ポリープ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 肝および肝胆道系障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 肝細胞障害および肝炎ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 脂肪肝 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 8 (6.6%) | 0 | 14 (11.6%) | 0 |
| HLGT: 角化および皮膚異栄養性障害 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 過角化症 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 過角化 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 表皮および皮膚異常 | 6 (4.9%) | 0 | 9 (7.4%) | 0 |
| HLT: 皮膚炎および湿疹 | 5 (4.1%) | 0 | 5 (4.1%) | 0 |
| アトピー性皮膚炎 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 接触性皮膚炎 | 2 (1.6%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| 湿疹 | 1 (0.8%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 痒疹 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: そう痒症ＮＥＣ | 2 (1.6%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| そう痒症 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 全身性そう痒症 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 発疹および皮疹ＮＥＣ | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 発疹 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLGT: 皮膚および皮下組織障害ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 皮膚および皮下組織状態ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚腫瘤 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 皮膚付属器状態 | 0 | 0 | 5 (4.1%) | 0 |
| HLT: ざ瘡 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| ざ瘡 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: アポクリン腺およびエクリン腺障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 多汗症 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=122)<br>All | <br>Related | Lantus (N=121)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| HLT: 爪および爪床の状態（感染および外寄生を除く） | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 嵌入爪 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 爪肥厚 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 皮脂腺障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 皮脂欠乏症 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 9 (7.4%) | 0 | 8 (6.6%) | 0 |
| HLGT: 関節障害 | 1 (0.8%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 関節症ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 関節炎 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 関節関連障害ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 関節周囲炎 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 関節関連徴候および症状 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 関節痛 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 筋障害 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 筋肉痛 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 筋肉痛 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 筋骨格系および結合組織変形（椎間板障害を含む） | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 脊椎および頚部変形 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 脊柱管狭窄症 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 筋骨格系および結合組織障害ＮＥＣ | 6 (4.9%) | 0 | 5 (4.1%) | 0 |
| HLT: 筋骨格系および結合組織感染および炎症ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 筋膜炎 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感 | 5 (4.1%) | 0 | 4 (3.3%) | 0 |
| 背部痛 | 5 (4.1%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| 四肢痛 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 筋骨格系および結合組織徴候および症状ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格硬直 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=122)<br>All | <br>Related | Lantus (N=121)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| 生殖系および乳房障害 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 月経周期および子宮出血障害 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 月経および子宮出血ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 月経困難症 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 不正子宮出血 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (1.6%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLGT: 体温異常 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 発熱異常 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 発熱 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 全身障害ＮＥＣ | 2 (1.6%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 無力症 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 疲労 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 全身徴候および症状ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 局所腫脹 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 疼痛および不快感ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 非心臓性胸痛 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 肝胆道系検査 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 肝機能検査 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 10 (8.2%) | 1 (0.8%) | 8 (6.6%) | 1 (0.8%) |
| HLGT: 骨および関節損傷 | 1 (0.8%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 四肢損傷ＮＥＣ（外傷性切断を含む） | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 関節損傷 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 下肢骨折および脱臼 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 下肢骨折 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 上肢骨折および脱臼 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 手骨折 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 上肢骨折 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 損傷ＮＥＣ | 3 (2.5%) | 0 | 5 (4.1%) | 0 |
| HLT: 眼部損傷ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 結膜擦過傷 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=122)<br>All | <br>Related | Lantus (N=121)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| HLT: 筋、腱および靭帯損傷 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 靭帯損傷 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 靭帯捻挫 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 部位不明の損傷ＮＥＣ | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 動物咬傷 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 転倒 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 皮膚損傷ＮＥＣ | 2 (1.6%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| 挫傷 | 1 (0.8%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 擦過傷 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 物理的要因による損傷 | 4 (3.3%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 寒冷による障害 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 凍傷 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 熱損傷（熱傷を除く） | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 熱中症 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 熱傷 | 2 (1.6%) | 0 | 0 | 0 |
| 第２度熱傷 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 熱傷 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 投薬過誤 | 2 (1.6%) | 1 (0.8%) | 2 (1.7%) | 1 (0.8%) |
| HLT: 過量投与 | 2 (1.6%) | 1 (0.8%) | 2 (1.7%) | 1 (0.8%) |
| 偶発的過量投与 | 2 (1.6%) | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 0 |
| 企図的過量投与 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |

IMP: Investigational medicinal product, TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, HLGT: High level group term, HLT: High level term, 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 HLGT, HLT, PT by alphabetic order

PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12449/CSR_01/REPORT/PGM/ae_hlgt_relation_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hlgt_relation_s_t_m6_i.rtf (24DEC2013 - 16:06)

表 75 - TEAE の要約〔全投与期間（12 ヵ月）〕 - 安全性解析対象集団（EFC12449 試験）

| n (%) | HOE901-U300 (N=122) | Lantus (N=121) |
|---|---|---|
| Patients with any TEAE | 97 (79.5%) | 94 (77.7%) |
| Patients with any treatment emergent SAE | 7 (5.7%) | 9 (7.4%) |
| Patients with any TEAE leading to death | 0 | 1 (0.8%) |
| Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation | 2 (1.6%) | 1 (0.8%) |

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event
n (%) = Number and percentage of patients with at least one TEAE
PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12449/CSR/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_s_t_m12_i.rtf (15JUL2014 - 10:07)

表 76 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE の要約〔全投与期間（12 ヵ月）〕 - 安全性解析対象集団（EFC12449 試験）

| n (%) | HOE901-U300 (N=122) | Lantus (N=121) |
|---|---|---|
| Patients with any TEAE | 5 (4.1%) | 3 (2.5%) |
| Patients with any treatment emergent SAE | 5 (4.1%) | 2 (1.7%) |
| Patients with any TEAE leading to death | 0 | 1 (0.8%) |
| Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation | 0 | 1 (0.8%) |

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_2014_JP/REPORT/PGM/ae_overview_rel_276_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_rel_276_s_t_12449_i.rtf (18NOV2014 - 10:40)

表 77 - すべての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE〔全投与期間（12 ヵ月）〕 - 安全性解析対象集団（EFC12449 試験）

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=122) | | Lantus (N=121) | |
|---|---|---|---|---|
| | All | Related | All | Related |
| Any class | 97 (79.5%) | 5 (4.1%) | 94 (77.7%) | 3 (2.5%) |
| 感染症および寄生虫症 | 64 (52.5%) | 0 | 64 (52.9%) | 0 |
| HLGT: 細菌感染症 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 細菌感染ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 皮膚細菌感染 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 外部寄生生物感染症 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 外部寄生生物寄生 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| ダニ皮膚炎 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 真菌感染症 | 4 (3.3%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: カンジダ感染 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 外陰部腟カンジダ症 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 真菌感染ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 爪真菌症 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 白癬感染 | 3 (2.5%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 足部白癬 | 2 (1.6%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| トリコフィトン感染症 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 詳細不明な感染体による感染症 | 60 (49.2%) | 0 | 62 (51.2%) | 0 |
| HLT: 腹部および消化管感染 | 8 (6.6%) | 0 | 6 (5.0%) | 0 |
| 感染性腸炎 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸炎 | 7 (5.7%) | 0 | 6 (5.0%) | 0 |
| HLT: 歯牙および口腔内軟部組織感染 | 4 (3.3%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| 歯肉炎 | 2 (1.6%) | 0 | 0 | 0 |
| 耳下腺炎 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 歯周炎 | 2 (1.6%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 歯髄炎 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 耳部感染 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 耳感染 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 眼部および眼瞼感染 | 3 (2.5%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| 結膜炎 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 涙嚢炎 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 麦粒腫 | 2 (1.6%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=122)<br>All | <br>Related | Lantus (N=121)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| HLT: 下気道および肺感染 | 3 (2.5%) | 0 | 5 (4.1%) | 0 |
| 気管支炎 | 3 (2.5%) | 0 | 4 (3.3%) | 0 |
| 肺炎 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 皮膚組織および軟部組織感染 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 感染性皮膚炎 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 上気道感染 | 52 (42.6%) | 0 | 52 (43.0%) | 0 |
| 急性扁桃炎 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 44 (36.1%) | 0 | 43 (35.5%) | 0 |
| 咽頭炎 | 5 (4.1%) | 0 | 4 (3.3%) | 0 |
| 副鼻腔炎 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 上気道感染 | 3 (2.5%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| HLT: 尿路感染 | 1 (0.8%) | 0 | 5 (4.1%) | 0 |
| 膀胱炎 | 1 (0.8%) | 0 | 5 (4.1%) | 0 |
| HLGT: ウイルス感染症 | 9 (7.4%) | 0 | 5 (4.1%) | 0 |
| HLT: ヘルペスウイルス感染 | 6 (4.9%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 単純ヘルペス | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| ヘルペスウイルス感染 | 2 (1.6%) | 0 | 0 | 0 |
| 帯状疱疹 | 2 (1.6%) | 0 | 0 | 0 |
| 耳帯状疱疹 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 口腔ヘルペス | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: インフルエンザウイルス感染 | 2 (1.6%) | 0 | 4 (3.3%) | 0 |
| インフルエンザ | 2 (1.6%) | 0 | 4 (3.3%) | 0 |
| HLT: ウイルス感染ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| ウイルス感染 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| ウイルス性咽頭炎 | 1 (0.8%) | 0 | 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 | 0 | 3 (2.5%) | 1 (0.8%) |
| HLGT: 悪性および詳細不明の消化管新生物 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 悪性結腸直腸新生物 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 結腸癌 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 転移 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| HLT: 特定部位への転移 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| 肝転移 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=122)<br>All | <br>Related | Lantus (N=121)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| HLGT: 良性軟部組織新生物 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 良性軟部組織新生物ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 脂肪腫 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 3 (2.5%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 非溶血性貧血と骨髄抑制 | 3 (2.5%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 欠乏性貧血 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 鉄欠乏性貧血 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 貧血ＮＥＣ | 2 (1.6%) | 0 | 0 | 0 |
| 貧血 | 2 (1.6%) | 0 | 0 | 0 |
| 免疫系障害 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: アレルギー性疾患 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: アトピー障害 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 季節性アレルギー | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 内分泌障害 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLGT: 甲状腺障害 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 急性および慢性甲状腺炎 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 甲状腺炎 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 甲状腺機能亢進症 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 甲状腺機能亢進症 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 2 (1.6%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 食欲および総合的栄養摂取障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 食欲障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 食欲減退 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 骨、カルシウム、マグネシウムおよびリン代謝障害 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: カルシウム代謝障害 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| テタニー | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 糖代謝障害（糖尿病を含む） | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 高血糖ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 高血糖 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=122)<br>All | <br>Related | Lantus (N=121)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| 精神障害 | 5 (4.1%) | 0 | 5 (4.1%) | 0 |
| HLGT: 抑うつ性気分障害 | 2 (1.6%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: うつ病性障害 | 2 (1.6%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| うつ病 | 2 (1.6%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLGT: 精神医学的障害ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 物質関連障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| アルコールによる宿酔 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 睡眠障害 | 3 (2.5%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 入眠および睡眠維持障害 | 3 (2.5%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 不眠症 | 3 (2.5%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 神経系障害 | 10 (8.2%) | 5 (4.1%) | 12 (9.9%) | 1 (0.8%) |
| HLGT: 中枢神経系血管障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 中枢神経系出血および脳血管性損傷 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 脳梗塞 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 脳神経障害（新生物を除く） | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 眼球運動障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 第６脳神経麻痺 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 頭痛 | 2 (1.6%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| HLT: 頭痛ＮＥＣ | 2 (1.6%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| 頭痛 | 2 (1.6%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| HLGT: 運動障害（パーキンソニズムを含む） | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: ジストニア | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| ミオトニー | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 神経学的障害ＮＥＣ | 7 (5.7%) | 5 (4.1%) | 5 (4.1%) | 1 (0.8%) |
| HLT: 意識障害ＮＥＣ | 5 (4.1%) | 5 (4.1%) | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| 低血糖性意識消失 | 5 (4.1%) | 5 (4.1%) | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| HLT: 神経学的徴候および症状ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 浮動性めまい | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 錯感覚および異常感覚 | 1 (0.8%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 感覚鈍麻 | 1 (0.8%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 感覚異常ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 肋間神経痛 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 神経痛 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=122)<br>All | <br>Related | Lantus (N=121)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| HLGT: 末梢性ニューロパチー | 1 (0.8%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 慢性多発ニューロパチー | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 糖尿病性ニューロパチー | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 単ニューロパチー | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 手根管症候群 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 末梢性ニューロパチーＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 末梢性ニューロパチー | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 発作（亜型を含む） | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 0 | 0 |
| HLT: 発作およびてんかん発作ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 0 | 0 |
| 低血糖性痙攣 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 0 | 0 |
| HLGT: 脊髄および神経根障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 腰髄および神経根障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 坐骨神経痛 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 眼障害 | 9 (7.4%) | 0 | 9 (7.4%) | 0 |
| HLGT: 眼前方部構造変化、沈着および変性 | 2 (1.6%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 白内障状態 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 白内障 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 眼瞼、睫毛および涙腺構造異常 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 後天性涙道狭窄 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 眼部障害ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 流涙障害 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 眼乾燥 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 眼部出血および血管障害ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 結膜および角膜出血および血管障害 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 結膜出血 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 眼部感染、刺激症状および炎症 | 2 (1.6%) | 0 | 4 (3.3%) | 0 |
| HLT: 結膜感染、刺激症状および炎症 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| アレルギー性結膜炎 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 角膜感染、浮腫および炎症 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 点状角膜炎 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=122)<br>All | <br>Related | Lantus (N=121)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| HLT: 眼瞼、睫毛および涙腺感染、刺激症状および炎症 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 眼瞼炎 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 網膜、脈絡膜および硝子体感染および炎症 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 黄斑浮腫 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 眼球感覚神経障害ＮＥＣ | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 眼球感覚障害 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 眼精疲労 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLGT: 網膜、脈絡膜および硝子体の出血および血管障害 | 3 (2.5%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| HLT: 網膜出血および血管障害（網膜症を除く） | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 網膜出血 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 網膜症ＮＥＣ | 3 (2.5%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 糖尿病網膜症 | 2 (1.6%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 網膜症 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 耳および迷路障害 | 2 (1.6%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLGT: 聴覚障害 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 難聴 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 感音性難聴 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 片耳難聴 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 内耳および第８脳神経障害 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 内耳徴候および症状 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 耳鳴 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 回転性めまい | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 心臓障害 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 不整脈 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 心室性不整脈および心停止 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 心室性期外収縮 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 冠動脈障害 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 虚血性冠動脈障害 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 狭心症 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=122)<br>All | <br>Related | Lantus (N=121)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| 血管障害 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLGT: 塞栓症および血栓症 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 末梢血管塞栓症および血栓症 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 深部静脈血栓症 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 高血圧性血管障害 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 血管性高血圧障害ＮＥＣ | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 高血圧 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 10 (8.2%) | 0 | 8 (6.6%) | 0 |
| HLGT: 気管支障害（新生物を除く） | 1 (0.8%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 気管支痙攣および閉塞 | 1 (0.8%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 喘息 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 呼吸器系障害ＮＥＣ | 8 (6.6%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 咳嗽および関連症状 | 2 (1.6%) | 0 | 0 | 0 |
| アレルギー性咳嗽 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 咳嗽 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 下気道徴候および症状 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| しゃっくり | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 上気道徴候および症状 | 6 (4.9%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 上気道の炎症 | 6 (4.9%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 上気道障害（感染を除く） | 1 (0.8%) | 0 | 4 (3.3%) | 0 |
| HLT: 鼻閉および炎症 | 0 | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| 鼻閉 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| アレルギー性鼻炎 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 鼻部障害ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 鼻出血 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 胃腸障害 | 19 (15.6%) | 0 | 22 (18.2%) | 0 |
| HLGT: 良性消化管新生物 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 良性消化管新生物（口腔内新生物を除く） | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 大腸ポリープ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=122)<br>All | <br>Related | Lantus (N=121)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| HLGT: 歯牙および歯肉の状態 | 1 (0.8%) | 0 | 4 (3.3%) | 0 |
| HLT: 歯牙および歯周の感染および炎症 | 1 (0.8%) | 0 | 4 (3.3%) | 0 |
| 齲歯 | 1 (0.8%) | 0 | 4 (3.3%) | 0 |
| HLGT: 消化管炎症性疾患 | 4 (3.3%) | 0 | 5 (4.1%) | 0 |
| HLT: 胃炎（感染性を除く） | 2 (1.6%) | 0 | 5 (4.1%) | 0 |
| 胃炎 | 2 (1.6%) | 0 | 5 (4.1%) | 0 |
| HLT: 消化管炎症性障害ＮＥＣ | 2 (1.6%) | 0 | 0 | 0 |
| 腸炎 | 2 (1.6%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 消化管運動および排泄障害 | 7 (5.7%) | 0 | 8 (6.6%) | 0 |
| HLT: 下痢（感染性を除く） | 3 (2.5%) | 0 | 5 (4.1%) | 0 |
| 下痢 | 3 (2.5%) | 0 | 5 (4.1%) | 0 |
| HLT: 消化管アトニーおよび運動低下障害ＮＥＣ | 4 (3.3%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| 便秘 | 3 (2.5%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 消化管徴候および症状 | 6 (4.9%) | 0 | 6 (5.0%) | 0 |
| HLT: 消化不良徴候および症状 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 消化不良 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 消化管痛および腹部痛（口腔内痛および咽頭痛を除く） | 2 (1.6%) | 0 | 4 (3.3%) | 0 |
| 腹痛 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 下腹部痛 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 上腹部痛 | 2 (1.6%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 消化管徴候および症状ＮＥＣ | 3 (2.5%) | 0 | 0 | 0 |
| 腹部不快感 | 3 (2.5%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 悪心および嘔吐症状 | 1 (0.8%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 悪心 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 嘔吐 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 消化管狭窄および閉塞 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 消化管狭窄および閉塞ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| イレウス | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 消化管潰瘍および穿孔 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 食道潰瘍および穿孔 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 食道潰瘍 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=122)<br>All | <br>Related | Lantus (N=121)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| HLGT: 消化管血行障害 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 痔核および消化管静脈瘤（食道静脈瘤を除く） | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 痔核 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 口腔内軟部組織疾患 | 2 (1.6%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 口腔内軟部組織障害ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 口唇炎 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 口内炎および口腔内潰瘍形成 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 口内炎 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 肝胆道系障害 | 1 (0.8%) | 0 | 4 (3.3%) | 0 |
| HLGT: 胆嚢障害 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 胆嚢障害ＮＥＣ | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 胆嚢ポリープ | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLGT: 肝および肝胆道系障害 | 1 (0.8%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 肝細胞障害および肝炎ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 脂肪肝 | 1 (0.8%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 14 (11.5%) | 0 | 18 (14.9%) | 0 |
| HLGT: 血管浮腫および蕁麻疹 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 蕁麻疹 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 蕁麻疹 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 角化および皮膚異栄養性障害 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 過角化症 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 過角化 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 表皮および皮膚異常 | 10 (8.2%) | 0 | 12 (9.9%) | 0 |
| HLT: 皮膚炎および湿疹 | 8 (6.6%) | 0 | 8 (6.6%) | 0 |
| アレルギー性皮膚炎 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| アトピー性皮膚炎 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 接触性皮膚炎 | 2 (1.6%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| 湿疹 | 4 (3.3%) | 0 | 4 (3.3%) | 0 |
| 痒疹 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: そう痒症ＮＥＣ | 3 (2.5%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| そう痒症 | 2 (1.6%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 全身性そう痒症 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=122)<br>All | <br>Related | Lantus (N=121)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| HLT: 発疹および皮疹ＮＥＣ | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 発疹 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLGT: 皮膚および皮下組織障害ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 皮膚および皮下組織状態ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚腫瘤 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 皮膚付属器状態 | 1 (0.8%) | 0 | 5 (4.1%) | 0 |
| HLT: ざ瘡 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| ざ瘡 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 脱毛症 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 円形脱毛症 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: アポクリン腺およびエクリン腺障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 多汗症 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 爪および爪床の状態（感染および外寄生を除く） | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 嵌入爪 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 爪肥厚 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 皮脂腺障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 皮脂欠乏症 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 15 (12.3%) | 0 | 16 (13.2%) | 0 |
| HLGT: 骨障害（先天性障害および骨折を除く） | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 代謝性骨障害 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 閉経後骨粗鬆症 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 関節障害 | 4 (3.3%) | 0 | 4 (3.3%) | 0 |
| HLT: 関節症ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 関節炎 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 関節関連障害ＮＥＣ | 2 (1.6%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 関節拘縮 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 関節周囲炎 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 関節関連徴候および症状 | 2 (1.6%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 関節痛 | 2 (1.6%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 骨関節症 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 変形性脊椎症 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=122)<br>All | <br>Related | Lantus (N=121)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| HLGT: 筋障害 | 2 (1.6%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 筋肉痛 | 1 (0.8%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 筋肉痛 | 1 (0.8%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 筋関連徴候および症状ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 筋痙縮 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 筋骨格系および結合組織変形（椎間板障害を含む） | 1 (0.8%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 脊椎および頚部変形 | 1 (0.8%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 腰部脊柱管狭窄症 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 脊柱管狭窄症 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 筋骨格系および結合組織障害ＮＥＣ | 9 (7.4%) | 0 | 9 (7.4%) | 0 |
| HLT: 筋骨格系および結合組織感染および炎症ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 筋膜炎 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感 | 8 (6.6%) | 0 | 7 (5.8%) | 0 |
| 背部痛 | 7 (5.7%) | 0 | 5 (4.1%) | 0 |
| 筋骨格痛 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 四肢痛 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 筋骨格系および結合組織徴候および症状ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 筋骨格硬直 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 腱、靭帯および軟骨障害 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 腱障害 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 腱鞘炎 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 腎および尿路障害 | 1 (0.8%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLGT: 膀胱および膀胱頚部障害（結石を除く） | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 筋神経原性膀胱障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 神経因性膀胱 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 腎症 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 糸球体腎炎およびネフローゼ症候群 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| ネフローゼ症候群 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=122)<br>All | <br>Related | Lantus (N=121)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| HLGT: 尿路系徴候および症状 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 膀胱および尿道症状 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 頻尿 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 尿石症 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 腎結石症 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 腎結石症 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (0.8%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLGT: 子宮頚部障害（感染および炎症を除く） | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 子宮頚部障害ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 子宮頚部上皮異形成 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 月経周期および子宮出血障害 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 月経および子宮出血ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 月経困難症 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 不正子宮出血 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 6 (4.9%) | 0 | 5 (4.1%) | 0 |
| HLGT: 体温異常 | 0 | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| HLT: 発熱異常 | 0 | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| 発熱 | 0 | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| HLGT: 全身障害ＮＥＣ | 6 (4.9%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 無力症 | 5 (4.1%) | 0 | 0 | 0 |
| 無力症 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 疲労 | 3 (2.5%) | 0 | 0 | 0 |
| 倦怠感 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 全身徴候および症状ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 局所腫脹 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 浮腫ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 末梢性浮腫 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 疼痛および不快感ＮＥＣ | 2 (1.6%) | 0 | 0 | 0 |
| 非心臓性胸痛 | 2 (1.6%) | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=122)<br>All | <br>Related | Lantus (N=121)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| 臨床検査 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 肝胆道系検査 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 肝機能検査 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 13 (10.7%) | 1 (0.8%) | 13 (10.7%) | 1 (0.8%) |
| HLGT: 骨および関節損傷 | 1 (0.8%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| HLT: 骨および関節損傷ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 関節損傷 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 下肢骨折および脱臼 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 下肢骨折 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 椎体骨折および脱臼 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 腰椎骨折 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 上肢骨折および脱臼 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 手骨折 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 上肢骨折 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 損傷ＮＥＣ | 5 (4.1%) | 0 | 8 (6.6%) | 0 |
| HLT: 眼部損傷ＮＥＣ | 2 (1.6%) | 0 | 0 | 0 |
| 結膜擦過傷 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 眼内異物 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 筋、腱および靭帯損傷 | 1 (0.8%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 靭帯損傷 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 靭帯捻挫 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 外傷後頚部症候群 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 部位不明の損傷ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 動物咬傷 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 節足動物咬傷 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 転倒 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 皮膚損傷ＮＥＣ | 2 (1.6%) | 0 | 5 (4.1%) | 0 |
| 挫傷 | 1 (0.8%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| 擦過傷 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 皮膚損傷 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 物理的要因による損傷 | 5 (4.1%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 寒冷による障害 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 凍傷 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=122)<br>All | <br>Related | Lantus (N=121)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| HLT: 熱損傷（熱傷を除く） | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 熱中症 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 熱傷 | 3 (2.5%) | 0 | 0 | 0 |
| 第２度熱傷 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 熱傷 | 2 (1.6%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 投薬過誤 | 2 (1.6%) | 1 (0.8%) | 2 (1.7%) | 1 (0.8%) |
| HLT: 過量投与 | 2 (1.6%) | 1 (0.8%) | 2 (1.7%) | 1 (0.8%) |
| 偶発的過量投与 | 2 (1.6%) | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 0 |
| 企図的過量投与 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| 外科および内科処置 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 頭頚部治療手技 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 唾液腺治療手技 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 耳下腺摘出 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |

IMP: Investigational medicinal product, TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, HLGT: High level group term, HLT: High level term, PT: Preferred term

MedDRA 17.0

n (%) = Number and percentage of patients with at least one TEAE

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and HLGT, HLT, PT by alphabetic order

PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12449/CSR/REPORT/PGM/ae_hlgt_relation_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hlgt_relation_s_t_m12_i.rtf (15JUL2014 - 10:15)

## 2.9 〔EFC12456〕1 型糖尿病患者対象第Ⅲ相試験〔主要投与期間（6 ヵ月）〕（日本・海外／評価資料）

[添付資料番号 5.3.5.1-3]

### 2.9.1 概要

概要を以下に示す。

表 78 - 概要〔EFC12456 試験 - 主要投与期間（6 ヵ月）〕

**治験実施計画書の識別コード：** EFC12456

**治験の標題：** 1 型糖尿病患者を対象とした朝又は夜投与時の HOE901-U300 の有効性及び安全性をランタスと比較するための 6 ヵ月間、多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間比較試験（及びその後 6 ヵ月間の安全性確認のための継続投与試験）

**治験調整医師：** [redacted]（[redacted]）

**治験実施医療機関：** 多施設共同（12 ヵ国、147 施設）

**公表文献：** 該当なし

**治験期間：**

最初の患者の組入れ日：2012 年 9 月 12 日

最後の患者の完了日：2013 年 9 月 11 日

**開発のフェーズ：** 第 III 相

**目的：**

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（26 週）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（投与時刻を問わない各投与群全体での比較）。

副次目的

以下の評価項目について、朝又は夜に投与したときの HOE901-U300 とランタスを比較する。

- 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
- 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、投与前 SMPG 値の変化量、午前 3 時の血糖値の変化量、24 時間平均血糖値（8 点 SMPG 値の平均値）の変化、投与前 SMPG 値のばらつきの変化量、並びに治療満足度及び健康関連クオリティオブライフ（QOL）の変化
- HbA1c 及び FPG 目標値到達率（すべての目標到達率及び低血糖症を伴わない目標値到達率）
- 低血糖症の分類別（症候性低血糖、無症候性低血糖、夜間低血糖、重症低血糖、低血糖の疑い、低血糖関連事象）発現頻度及び日内分布
- HOE901-U300 の安全性及び忍容性（抗インスリン抗体の産生を含む）

**治験実施計画書の識別コード**：EFC12456

**治験方法**：

ランダム化、非盲検、4 群、並行群間比較、多施設共同試験（図 18）

患者は、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 の割合で割り付けられた。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、HbA1c 層あたり少なくとも割付け患者の 20%が入るよう設定した。症例数（各群 125 名）は、主要評価項目であ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 の変化量について十分な検出力が確保できるように設定した。

**患者数**：

予定：500 名（各群 125 名）

ランダム化：549 名（HOE901-U300 群全体 274 名、ランタス群全体 275 名）

投与：549 名（HOE901-U300 群全体 274 名、ランタス群全体 275 名）

評価：

有効性：546 名（HOE901-U300 群全体 273 名、ランタス群全体 273 名）

安全性：549 名（HOE901-U300 群全体 274 名、ランタス群全体 275 名）

**診断及び選択基準**：

選択基準：

- 1 型糖尿病患者
- 文書による同意が得られている者

主な除外基準：

- 年齢が 18 歳未満の者
- スクリーニング時の HbA1c 値が 7.0%未満又は 10%を超える者
- 基礎インスリン + 追加インスリンによる使用及び血糖自己測定の経験が 1 年未満の者
- スクリーニング前 30 日以内のインスリン投与量が安定しておらず、総基礎インスリン量の変動が ± 20%の範囲外の者
- スクリーニング前 3 ヵ月以内に混合型インスリン、追加インスリンとしてヒトレギュラーインスリン、又は基礎インスリン及び追加インスリンアナログ以外の血糖降下薬を使用した者
- スクリーニング前 6 ヵ月以内にインスリンポンプを使用した者

**被験薬**：HOE901-U300

剤型：HOE901-U300（インスリン グラルギン 300 単位/mL 溶液）は、ペン型注入器（Modified Tactipen）に充填されて供給された。このペン型注入器は、3～90 単位の範囲内で 1.5 単位刻みの用量設定が可能であった。

HOE901-U300 は、他のインスリン製剤と混合又は希釈してはならないこととした。

投与経路：皮下投与（左右の前側部腹壁又は後側部腹壁、大腿部、又は上腕部）。これらの部位の範囲で、注射部位反応を予防するため、毎回注射部位を（順番に）変更して投与した。

**治験実施計画書の識別コード**：EFC12456

用量：

1 日 1 回、朝又は夜投与。投与時刻は割付け時に決定し、治験期間中は同一時刻に投与することとした。

開始用量：ベースライン来院前にランタスを 1 日 1 回以上投与していた患者：1 日用量はベースライン来院前 3 日以内の 1 日の総基礎インスリン投与量（中央値）と同じ量とした。

ベースライン来院前に NPH 又はインスリン デテミルを 1 日 1 回投与していた患者 : 1 日用量はベースライン来院前日の投与量と同じ量とした。

ベースライン来院前に 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 : 1 日用量はベースライン来院前日の NPH 又はインスリン デテミルの 1 日の総投与量の 80%（総投与量の 20%減量）とした。

基礎インスリンの用量は、低血糖症を発現せずに、空腹時 SMPG 値が 80～130 mg/dL（4.4～7.2 mmol/L）の目標範囲に達するよう 1 週間に 1 回調節した。

ロット番号： C1011129、C1022774

**対照薬**：ランタス（HOE901-U100）

剤型：ランタス（インスリン グラルギン 100 単位/mL 溶液）は、市販のディスポーザブルタイプのペン型注入器（Solostar）に充填されて提供された。このペン型注入器は、1～80 単位の範囲内で 1 単位刻みの用量設定が可能であった。

ランタスは、他のインスリン製剤と混合又は希釈してはならないこととした。

投与経路：HOE901-U300 と同様

用量：HOE901-U300 と同様

ロット番号： C1024081、C1022462、C1025927、C1028799

**治験薬以外の治療（NIMP）：** 基礎治療（追加インスリン：インスリン グルリジン、インスリン アスパルト、又はインスリン リスプロ。レギュラーインスリンは除く）

**投与期間**：12 ヵ月

**観察期間**：最長 54 週間 + 2 日間〔2 週間のスクリーニング期間 + 6 ヵ月間の治験薬投与期間（有効性及び安全性の評価） + 6 ヵ月間の継続投与期間（安全性の評価） + 2 日間の後観察期間（安全性の評価）〕

**治験実施計画書の識別コード**：EFC12456

**評価基準**：

有効性：

主要評価項目

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

副次評価項目

投与後 6 ヵ月時の HbA1c 値が 7%未満の患者の割合、投与後 6 ヵ月時の HbA1c 値が 6.5%以下の患者の割合、投与後 9 週時の開始から投与後 6 ヵ月時までの間に、重症又は血糖値が 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の夜間低血糖が 1 回以上認められた患者の割合、ベースラインからエンドポイント（投与後 6 ヵ月時）までの投与前 SMPG 値（mmol/L）の変化量、ベースラインからエンドポイント（投与後 6 ヵ月時）までの投与前 SMPG 値のばらつきの変化量、投与後 6 ヵ月時の FPG 値が 100 mg/dL（5.6 mmol/L）未満の患者の割合、投与後 6 ヵ月時の FPG が 130 mg/dL（7.2 mmol/L）未満の患者の割合。

ベースラインからエンドポイント（投与後 6 ヵ月時）までの変化量 : FPG、24 時間平均血糖値（8 点 SMPG 値の平均値）及びそのばらつき、各時点の 8 点 SMPG プロファイル、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、血漿中遊離脂肪酸。

探索的評価項目

5 点 SMPG プロファイル及び朝食前空腹時 SMPG（平均値）

安全性：

低血糖、有害事象〔特に TEAE、重篤な有害事象、注射部位反応、過敏反応、心血管系事象、及び特に注目すべき有害事象（ALT の上昇、妊娠、治験薬及び NIMP による症候性又は無症候性過量投与）〕の発現。臨床検査値、バイタルサイン（体重を含む）、12 誘導心電図、抗インスリン抗体及びその他の安全性情報。

**統計手法**：

主要有効性評価項目の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 の変化量は、投与群（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）、測定日、ランダム化層別因子として用いられた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、日本以外）を固定効果、ベースラインの HbA1c 値を共変量、並びに投与群－測定日間交互作用及びベースライン HbA1c－測定日間交互作用の項を含む繰り返し測定値に関する混合効果モデル（MMRM）により解析した。HOE901-U300 とランタス全体の群間差並びにその標準誤差及び 95%信頼区間も算出した。

主要有効性評価項目に関してステップワイズな閉手順が用いられ、非劣性が示された場合には、続けて優越性を評価した。ステップ 1 では ランタス群全体に対する HOE901-U300 群全体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（平均値）におけるランタス全体との群間差の 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 HbA1c 0.4%と比較した。mITT 集団における HOE901-U300 全体とランタス全体との群間差の 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とした。HOE901-U300 群全体の非劣性が示された場合に限り、ステップ 2 としてランタス群全体に対する HOE901-U300 群全体 の優越性を評価した。mITT 集団における HOE901-U300 全体 とランタス全体との群間差の 95%両側信頼区間の上限が 「0」を下回った場合にランタス群全体に対する HOE901-U300 群全体 の優越性が示されるとした。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。

安全性の解析は、安全性解析対象集団を対象とし、記述的に行った。

**治験実施計画書の識別コード**：EFC12456

**要約**：主要投与期間（6 ヵ月）における有効性及び安全性の結果について述べる。

集団の特性：

1 型糖尿病患者 549 名を HOE901-U300 群（274 名：朝投与 136 名、夜投与 138 名）とランタス投与群（275 名：朝投与 137 名、夜投与 138 名）に割り付けし、全員に治験薬を投与した（安全性解析対象集団）。mITT 集団（有効性解析対象集団）は 546 名（HOE901-U300 群 273 名及びランタス群 273 名）であった。

いずれの投与群でも、おおむね同数の患者が治験を中止した〔HOE901-U300 群 15.7%（43/274 名）、ランタス群 14.2%（39/275 名）〕。HOE901- U300 群の 84.3%（231 名）及びランタス群の 85.8%（236 名）が主要投与期間（6 ヵ月）を終了した。

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。対象集団の年齢の平均値は 47.3 歳で、10.0%（55/549 名）が 65 歳以上であり、57.0%（313/549 名）は男性であった。ベースライン時の BMI（平均値）は 27.6 $kg/m^2$ であった。治験開始前の 1 型糖尿病罹病期間（平均値）は 21 年で、患者の 78.9%（431/546 名）は診断が下されてから 10 年以上経っていた。患者の 61.7%（339/549 名）はスクリーニング時の HbA1c 値が 8.0%以上であった。患者の 81.7%（403/493 名）が割付け前 7 日以内にランタスを使用し、15.6%（77/493 名）がインスリン デテミルを、3.0%（15/493 名）が NPH を使用していた。治験薬投与前の 1 日の基礎インスリン投与量（平均値）は 0.376 単位/kg であり、1 日の総インスリン投与量（平均値）は 0.719 単位/kg であった。

ベースライン時の HbA1c 値（平均値）は両投与群で同程度であった（HOE901-U300 群 8.11%、ランタス群 8.14%、Randomized 集団の値）。

有効性の結果：

主要評価項目：

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 の変化量の調整平均（95%両側信頼区間）は、いずれの投与群においても同程度であった〔HOE901-U300 群で− 0.40%（− 0.501; − 0.299%）、ランタス群で− 0.44%（− 0.543; − 0.344%）〕。HbA1c 変化量の群間差（HOE901-U300 群 − ランタス群）は 0.04%（− 0.098; 0.185%）であり、95%両側信頼区間の上限値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、HOE901-U300 群のランタス群に対する非劣性は示された。また、非劣性限界値を 0.3%と設定したとしても、非劣性は示されると考えられた。HOE901-U300 群のランタス群に対する優越性は示されなかった。

いずれの投与群でもベースラインからの HbA1c 値の低下（平均値）は同程度であり、投与開始後最初の 12 週間で最も大きく低下した（投与後 12 週時：HOE901-U300 群で− 0.38%、ランタス群で− 0.41%）。投与後 12 週以降、更なる低下は見られなかった。

**治験実施計画書の識別コード**：EFC12456

副次評価項目：

- 投与後 6 ヵ月（26 週）時に HbA1c 値が 7%未満に達した患者の割合：
  投与後 6 ヵ月時に HbA1c 値が 7%未満に達した患者の割合は両投与群で同程度であった〔HOE901-U300 群で 16.8%（46/273 名）、ランタス群で 15.0%（41/273 名）〕。同様に、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）未満の低血糖を発現せずに HbA1c 値が 7%未満に達した患者の割合〔HOE901-U300 群で 6.2%（17/273 名）及びランタス群で 5.9%（16/273 名）、ランタスに対する HOE901-U300 の相対リスク 1.04（95%両側信頼区間：0.56; 1.93）〕、又は夜間（午前 0 時 00 分～午前 5 時 59 分）にこれらの低血糖を発現せずに HbA1c 値が 7%未満に達した患者の割合〔HOE901-U300 群で 11.0%（30/273 名）及びランタス群で 10.6%（29/273 名）、ランタスに対する相対リスク 1.01（95%両側信頼区間：0.64; 1.59）〕についても両投与群で同程度であった。

- 投与後 6 ヵ月（26 週）時に HbA1c 値が 6.5%以下に達した患者の割合：
  投与後 6 ヵ月時に HbA1c 値が 6.5%以下に達した患者の割合は HOE901-U300 群で 8.1%（22/273 名）、ランタス群で 5.5%（15/273 名）と同程度であった。

- 夜間低血糖が 1 回以上認められた患者の割合：
  投与後 9 週時の開始から投与後 6 ヵ月（26 週）時までの間に、午前 0 時 00 分～午前 5 時 59 分に発現した重症又は血糖値が 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の夜間低血糖が 1 回以上認められた患者の割合は、HOE901-U300 群で 59.3%（162/273 名）及びランタス群で 56.0%（153/273 名）と同程度であった〔ランタスに対する相対リスク 1.06（95%両側信頼区間：0.92; 1.23）〕。

- 投与後 6 ヵ月（26 週）時の投与前 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〕までの投与前 SMPG 値（平均値）の変化量の調整平均は、HOE901-U300 群で− 20.97 mg/dL（− 1.16 mmol/L）及びランタス群で− 14.72 mg/dL（− 0.82 mmol/L）と同程度であった。HOE901-U300 とランタスの群間差（95%両側信頼区間）は、− 6.26 mg/dL（− 17.686; 5.168 mg/dL）〔− 0.35 mmol/L（− 0.982; 0.287 mmol/L）〕であった。

- 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の調整平均（95%両側信頼区間）は HOE901-U300 群で− 3.03%（− 6.131; 0.066%）及びランタス群で− 1.76%（− 5.014; 1.491%）と同程度であった。HOE901-U300 とランタスの群間差（95%両側信頼区間）は− 1.27%（− 5.735; 3.193%）であった。

- ベースラインから投与後 6 ヵ月（26 週）時までの FPG の変化量の調整平均は HOE901-U300 群で− 17.09 mg/dL（− 0.95 mmol/L）及びランタス群で− 20.54 mg/dL（− 1.14 mmol/L）と同程度であった。HOE901-U300 とランタスとの群間差（95%両側信頼区間）は 3.45 mg/dL（− 9.657; 16.558 mg/dL)〔0.19 mmol/L（− 0.536; 0.919 mmol/L）〕であった。

**治験実施計画書の識別コード**：EFC12456

- FPG 値が 100 mg/dL（5.6 mmol/L）未満に達した患者の割合：
  投与後 6 ヵ月（26 週）時に FPG 値が目標値 100 mg/dL（5.6 mmol/L）未満に達した患者の割合は、HOE901-U300 群で 9.9%（27/273 名）及びランタス群で 12.8%（35/273 名）と同程度であった〔ランタス群に対する相対リスク 0.78（95%両側信頼区間：0.49; 1.23）〕。また、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）未満の低血糖を発現せずに目標値に達した患者の割合〔HOE901-U300 群で 3.3%（9/273 名）及びランタス群で 4.4%（12/273 名）、ランタス群に対する相対リスク 0.78（95%両側信頼区間：0.36; 1.68）〕、又は夜間（午前 0 時 00 分～午前 5 時 59 分）にこれらの低血糖症を発現せずに目標値に達した患者の割合〔HOE901-U300 群で 8.1%（22/273 名）及びランタス群で 10.6%（29/273 名）、ランタス群に対する相対リスク 0.77（95%両側信頼区間：0.46; 1.27）〕についても、HOE901-U300 群とランタス群で同程度であった。

- FPG 値が 130 mg/dL（7.2 mmol/L）未満に達した患者の割合：
  投与後 6 ヵ月（26 週）時に FPG 値が目標値 130 mg/dL（7.2 mmol/L）未満に達した患者の割合は、HOE901-U300 群で 24.9%（68/273 名）及びランタス群で 24.9%（68/273 名）と同じであった〔ランタス群に対する相対リスク 1.00（95%両側信頼区間：0.74; 1.33）〕。また、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）未満の低血糖を発現せずに目標値に達した患者の割合〔HOE901-U300 群で 6.6%（18/273 名）及びランタス群で 8.8%（24/273 名）、ランタス群に対する相対リスク 0.76（95%両側信頼区間：0.44; 1.33）〕、又は夜間（午前 0 時 00 分～午前 5 時 59 分）にこれらの低血糖症を発現せずに目標値に達した患者の割合〔HOE901-U300 群で 18.7%（51/273 名）及びランタス群で 19.0%（52/273 名）、ランタス群に対する相対リスク 0.97（95%両側信頼区間：0.69; 1.37）〕についても、HOE901-U300 群とランタス群で同程度であった。

- 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）時までのすべての測定時点において、8 点 SMPG プロファイル（平均値）は HOE901-U300 群及びランタス群で改善した。いずれの投与群も午前 3 時 00 分から昼食後まで同程度の血糖値の低下が見られ、その後就寝時までランタス群では SMPG 値がより低下した。

- 1 日の基礎インスリン投与量：
  ベースラインから投与後 6 ヵ月（26 週）時までに、1 日の基礎インスリン投与量（平均値）はいずれの投与群も増量され、特にその増量は主要投与期間（6 ヵ月）の最初の 8 週から 12 週までの間に行われ、最初の 2 週間で最も大きく増量された。投与後 12 週時以降では、投与後 6 ヵ月時までいずれの投与群もわずかな変化が認められた。投与後 6 ヵ月時の 1 日の基礎インスリン投与量（平均値）は、HOE901-U300 群では 40.46 単位（0.47 単位/kg）、ランタス群では 34.12 単位（0.40 単位/kg）であった。

- 投与後 6 ヵ月時の 1 日の総インスリン投与量（平均値）（観察された患者）は、HOE901-U300 群では 69.56 単位（0.81 単位/kg）、ランタス群では 60.87 単位（0.73 単位/kg）であった。

- 遊離脂肪酸：
  ベースラインから投与後 6 ヵ月時までの血漿中遊離脂肪酸（濃度）の変化量の調整平均（95%両側信頼区間）は、HOE901-U300 群− 1.73 mg/dL（− 3.13; − 0.32 mg/dL）〔− 0.06 mmol/L（− 0.11; − 0.01 mmol/L）〕及びランタス群− 2.43 mg/dL（− 3.78; − 1.08 mg/dL）〔− 0.09 mmol/L（− 0.13; − 0.04 mmol/L）〕で同程度であった。

主要評価項目及び副次評価項目において、朝投与群及び夜投与群で同様であった。

**治験実施計画書の識別コード**：EFC12456

安全性の結果：

HOE901-U300 群全体及びランタス群全体、HOE901-U300 朝投与群及び夜投与群、HOE901-U300 朝投与群及びランタス朝投与群、HOE901-U300 夜投与群及びランタス夜投与群において、それぞれの投与群間で安全性及び忍容性に意味のある違いは認められなかった。

本治験で 6 ヵ月間投与された 1 型糖尿病患者において、時間帯を問わず発現した低血糖症又は夜間低血糖（午前 0 時 00 分～午前 5 時 59 分）は両投与群でほぼ同じ割合の患者で報告され、また低血糖症の曝露人年当たりの発現件数はすべての区分の低血糖症で HOE901-U300 群及びランタス群で同程度であった。低血糖症について、HOE901-U300 群及びランタス群で同程度であり、また、朝投与及び夜投与でも同程度であった。すべての投与群で基礎インスリン投与量の増量のほとんどが行われた期間であった治験薬投与開始後 8 週間で、夜間低血糖を発現した割合はランタス群と比べて HOE901-U300 群で低く、臨床的に意義のあるリスクの低下が報告され、血糖値が 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性夜間低血糖では 19%〔ランタスに対する相対リスク 0.81（95%両側信頼区間：0.66; 1.00）〕、重症又は血糖値が 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の夜間低血糖では 18%〔ランタスに対する相対リスク 0.82（95%両側信頼区間：0.70; 0.96）〕のリスク低下が認められた。

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、重篤な TEAE の発現率は HOE901-U300 群で 6.2%（17 名）、ランタス群で 8.0%（22 名）であり、両投与群で同程度であった。TEAE の種類も同様であり、両投与群で最も多く認められた事象は感染症および寄生虫症（器官別大分類）であった。

主要投与期間（6 ヵ月）に、心臓血管疾患の既往歴を有する HOE901-U300 群の 1 名が死亡に至った TEAE（胸痛を伴う重症冠動脈疾患）を発現した。この事象は本治験で報告された唯一の MACE であった。
HOE901-U300 群及びランタス群のそれぞれ 3 名に治験薬の投与中止に至った TEAE が認められた。ランタス群の 1 名に治験薬との因果関係が否定された悪性腫瘍（悪性黒色腫）が報告された。

過敏反応は、HOE901-U300 群の 16 名（5.8%）、ランタス群の 13 名（4.7%）に認められ、いずれの投与群でも同程度の発現率だった。過敏症、薬物過敏症、全身性そう痒症、発疹及び紅斑の事象を合わせた患者数は、ランタス群と比較して HOE901-U300 群で多く（HOE901-U300 群 9 名、ランタス群 0 名）、注射部位反応を発現した患者数は HOE901-U300 群で 2.2%（6 名）、ランタス群で 1.5%（4 名）であり同程度の発現率であった。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頻度について、HOE901-U300 群とランタス群で同程度であり、有効性及び安全性評価項目への抗インスリン抗体の影響についても違いは認められなかった。

結論：

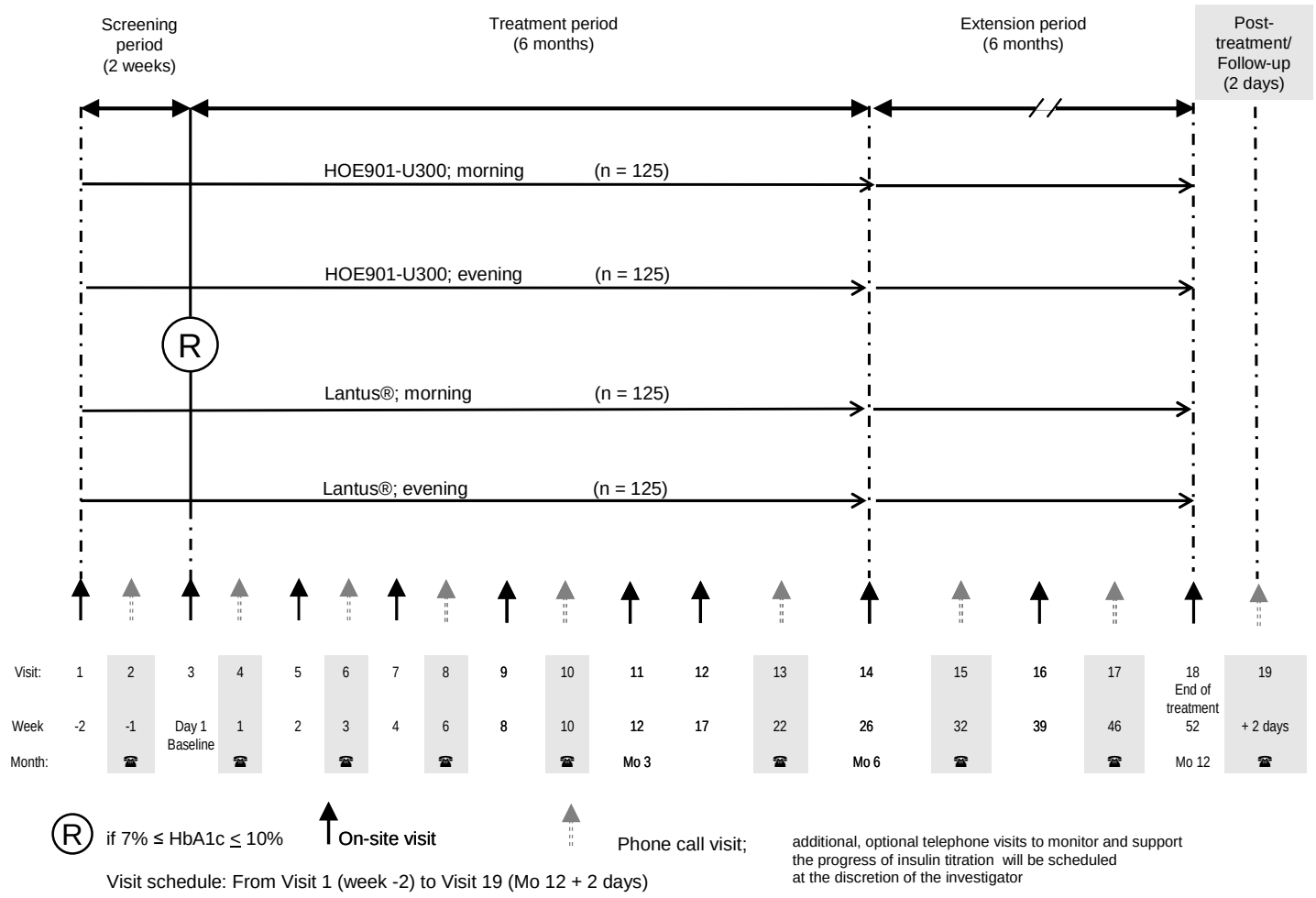
1 型糖尿病患者に 6 ヵ月間投与したとき、朝投与及び夜投与にかかわらず、HOE901-U300 はランタスと同様に有効であった。主要投与期間（6 ヵ月）において HOE901-U300 の忍容性は良好であり、安全性プロファイルはランタスと同程度であった。特定の安全性に対する懸念は認められなかった。

**報告書の日付**：2014 年 3 月 4 日

## 2.9.2 治験デザイン

治験デザインを次ページに示す。

図 18 - 治験デザイン（EFC12456 試験）



### 2.9.3 症例数の設定根拠

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（6ヵ月時）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 とランタス間の HbA1c の変化量の差を「0」、標準偏差を 1.0%としたとき、被験者すべてを評価症例として（mITT 集団）、500 名〔4 因子の組合せ（朝又は夜の投与による HOE901-U300 又はランタス）についてそれぞれ 125 名〕集積すれば、HOE901-U300 とランタスの間の平均値の差の 95%両側信頼区間の上側信頼限界は HbA1c 変化量 0.4%を超えないことを、99%を超える検出力で保証できるとした。

### 2.9.4 患者背景

患者背景を以下に示す。

表 79 - 患者背景 - Randomized 集団（EFC12456 試験）

| | **HOE901-U300 Overall (N=274)** | **Lantus Overall (N=275)** | **All (N=549)** |
|---|---|---|---|
| Age (years) | | | |
| Number | 274 | 275 | 549 |
| Mean (SD) | 46.4 (13.9) | 48.2 (13.4) | 47.3 (13.7) |
| Median | 47.0 | 49.0 | 48.0 |
| Min : Max | 19 : 80 | 18 : 86 | 18 : 86 |
| Age Group (years) [n(%)] | | | |
| Number | 274 | 275 | 549 |
| <65 | 245 (89.4%) | 249 (90.5%) | 494 (90.0%) |
| [65-75[ | 23 (8.4%) | 20 (7.3%) | 43 (7.8%) |
| ≥75 | 6 (2.2%) | 6 (2.2%) | 12 (2.2%) |
| Gender [n (%)] | | | |
| Number | 274 | 275 | 549 |
| Male | 149 (54.4%) | 164 (59.6%) | 313 (57.0%) |
| Female | 125 (45.6%) | 111 (40.4%) | 236 (43.0%) |
| Race [n (%)] | | | |
| Number | 274 | 275 | 549 |
| Caucasian/White | 232 (84.7%) | 235 (85.5%) | 467 (85.1%) |
| Black | 14 (5.1%) | 12 (4.4%) | 26 (4.7%) |
| Asian/Oriental | 24 (8.8%) | 23 (8.4%) | 47 (8.6%) |
| Other | 4 (1.5%) | 5 (1.8%) | 9 (1.6%) |

| | HOE901-U300 Overall (N=274) | Lantus Overall (N=275) | All (N=549) |
|---|---|---|---|
| Ethnicity [n (%)] | | | |
| Number | 274 | 275 | 549 |
| Hispanic | 14 (5.1%) | 12 (4.4%) | 26 (4.7%) |
| Not Hispanic | 260 (94.9%) | 263 (95.6%) | 523 (95.3%) |
| World region [n (%)] | | | |
| Number | 274 | 275 | 549 |
| North America | 184 (67.2%) | 168 (61.1%) | 352 (64.1%) |
| Western Europe | 28 (10.2%) | 38 (13.8%) | 66 (12.0%) |
| Eastern Europe | 38 (13.9%) | 47 (17.1%) | 85 (15.5%) |
| Rest of the world | 24 (8.8%) | 22 (8.0%) | 46 (8.4%) |
| Baseline weight (kg) | | | |
| Number | 274 | 275 | 549 |
| Mean (SD) | 81.9 (20.4) | 81.8 (16.8) | 81.8 (18.7) |
| Median | 79.0 | 79.0 | 79.0 |
| Min : Max | 44 : 147 | 43 : 134 | 43 : 147 |
| Baseline BMI ($kg/m^2$) | | | |
| Number | 274 | 275 | 549 |
| Mean (SD) | 27.6 (5.5) | 27.6 (4.7) | 27.6 (5.1) |
| Median | 27.0 | 27.0 | 27.0 |
| Min : Max | 17 : 51 | 19 : 48 | 17 : 51 |
| Baseline BMI categories ($kg/m^2$) [n(%)] | | | |
| Number | 274 | 275 | 549 |
| <25 | 91 (33.2%) | 96 (34.9%) | 187 (34.1%) |
| [25-30[ | 103 (37.6%) | 106 (38.5%) | 209 (38.1%) |
| [30-40[ | 71 (25.9%) | 66 (24.0%) | 137 (25.0%) |
| ≥40 | 9 (3.3%) | 7 (2.5%) | 16 (2.9%) |
| Baseline estimated GFR ($mL/min/1.73m^2$) | | | |
| Number | 274 | 275 | 549 |
| Mean (SD) | 82.71 (19.64) | 81.89 (19.49) | 82.29 (19.55) |
| Median | 81.97 | 81.94 | 81.94 |
| Min : Max | 25.3 : 150.8 | 25.1 : 145.9 | 25.1 : 150.8 |

| | HOE901-U300 Overall (N=274) | Lantus Overall (N=275) | All (N=549) |
|---|---|---|---|
| Baseline estimated GFR categories (mL/min/1.73m$^2$) [n(%)] | | | |
| Number | 274 | 275 | 549 |
| ≥90 | 97 (35.4%) | 80 (29.1%) | 177 (32.2%) |
| [60-90[ | 144 (52.6%) | 161 (58.5%) | 305 (55.6%) |
| [30-60[ | 31 (11.3%) | 32 (11.6%) | 63 (11.5%) |
| <30 | 2 (0.7%) | 2 (0.7%) | 4 (0.7%) |
| Randomization strata of screening HbA1c (%) [n(%)] | | | |
| Number | 274 | 275 | 549 |
| <8 | 105 (38.3%) | 105 (38.2%) | 210 (38.3%) |
| ≥8 | 169 (61.7%) | 170 (61.8%) | 339 (61.7%) |
| Randomization strata of geographical region (%) [n(%)] | | | |
| Number | 274 | 275 | 549 |
| Japan | 24 (8.8%) | 22 (8.0%) | 46 (8.4%) |
| Non-Japan | 250 (91.2%) | 253 (92.0%) | 503 (91.6%) |

BMI = Body Mass Index
GFR = Glomerular filtration rate
GFR is derived from MDRD formula
Source: EFC12456, CSR No 5.3.5.1-3, PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12456/CSR_01/REPORT/PGM/dem_demo_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_r_t_4_i.rtf (21NOV2013 - 9:13)

## 2.9.5 HbA1c の変化量

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 HbA1c の変化量（LOCF 法及び MMRM に基づく）を以下に示す。

**表 80 - 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（LOCF） - mITT 集団（EFC12456 試験）**

| **HbA1c (%)** | **HOE901-U300 Overall (N=273)** | **Lantus Overall (N=273)** |
|---|---|---|
| Baseline | | |
| Number | 258 | 264 |
| Mean (SD) | 8.12 (0.77) | 8.12 (0.78) |
| Median | 8.00 | 8.00 |
| Min : Max | 6.7 : 10.3 | 6.5 : 10.8 |
| Month 6 endpoint (LOCF) | | |
| Number | 258 | 264 |
| Mean (SD) | 7.75 (1.00) | 7.71 (0.80) |
| Median | 7.60 | 7.70 |
| Min : Max | 5.9 : 14.2 | 5.6 : 10.2 |
| Change from baseline to Month 6 endpoint (LOCF) | | |
| Number | 258 | 264 |
| Mean (SD) | -0.38 (0.94) | -0.41 (0.70) |
| Median | -0.30 | -0.30 |
| Min : Max | -3.0 : 7.2 | -3.5 : 1.5 |
| LS Mean (SE) [a] | -0.37 (0.048) | -0.41 (0.047) |
| 95% CI | (-0.467 to -0.279) | (-0.505 to -0.319) |
| LS Mean difference (SE) vs. Lantus [a] | 0.04 (0.067) | |
| 95% CI | (-0.094 to 0.170) | |

LOCF = Last observation carried forward.

[a]Analysis of covariance (ANCOVA) model 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%) and randomization strata of geographical region (Non Japan; Japan) as fixed effects and baseline HbA1c value as covariate.

PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12456/CSR_01/REPORT/PGM/eff_hba1c_m6cplt_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_hba1c_m6locf_m_t_4_i.rtf (29NOV2013 - 5:17)

表 81 - 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（MMRM） - mITT 集団（EFC12456 試験）

| HbA1c (%) | HOE901-U300 Overall (N=273) | Lantus Overall (N=273) |
|---|---|---|
| Baseline | | |
| Number | 247 | 252 |
| Mean (SD) | 8.13 (0.77) | 8.12 (0.79) |
| Median | 8.00 | 8.00 |
| Min : Max | 6.7 : 10.3 | 6.5 : 10.8 |
| Month 6 Endpoint (MMRM) | | |
| Number | 225 | 229 |
| Mean (SD) | 7.70 (0.99) | 7.68 (0.80) |
| Median | 7.60 | 7.70 |
| Min : Max | 5.9 : 14.2 | 5.6 : 10.2 |
| Change from baseline to Month 6 Endpoint (MMRM) | | |
| Number | 225 | 229 |
| Mean (SD) | -0.42 (0.98) | -0.44 (0.72) |
| Median | -0.40 | -0.40 |
| Min : Max | -3.0 : 7.2 | -3.5 : 1.5 |
| LS Mean (SE) [a] | -0.40 (0.051) | -0.44 (0.051) |
| 95% CI | (-0.501 to -0.299) | (-0.543 to -0.344) |
| LS Mean difference (SE) vs. Lantus [a] | 0.04 (0.072) | |
| 95% CI | (-0.098 to 0.185) | |

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
Source: EFC12456, CSR No 5.3.5.1-3, PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12456/CSR_01/REPORT/PGM/eff_mmrm_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_hba1c_m6mmrm_m_t_4_i.rtf (29NOV2013 - 5:19)

## 2.9.6 安全性

安全性解析対象集団における TEAE の要約、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の要約、並びにすべての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE を以下に示す。

なお、死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述は、[添付資料番号 5.3.5.1-3, 15-3-3-list-narratives]に示した。

表 82 - TEAE の要約〔主要投与期間（6 ヵ月）〕 - 安全性解析対象集団（EFC12456 試験）

| n (%) | HOE901-U300 Overall (N=274) | Lantus Overall (N=275) |
|---|---|---|
| Patients with any TEAE | 167 (60.9%) | 160 (58.2%) |
| Patients with any treatment emergent SAE | 17 (6.2%) | 22 (8.0%) |
| Patients with any TEAE leading to death | 1 (0.4%) | 0 |
| Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation | 3 (1.1%) | 3 (1.1%) |

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious Adverse Event
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE
Source: EFC12456, CSR No 5.3.5.1-3, PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12456/CSR_01/REPORT/PGM/ae_overview_m6_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_m6_s_t_4_i.rtf (22NOV2013 - 11:47)

表 83 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE の要約〔主要投与期間（6 ヵ月）〕 - 安全性解析対象集団（EFC12456 試験）

| n (%) | HOE901-U300 (N=274) | Lantus (N=275) |
|---|---|---|
| Patients with any TEAE | 23 (8.4%) | 18 (6.5%) |
| Patients with any treatment emergent SAE | 7 (2.6%) | 9 (3.3%) |
| Patients with any TEAE leading to death | 0 | 0 |
| Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) |

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_rel_276_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_rel_276_s_t_12456_i.rtf (17APR2014 - 3:37)

表 84 - すべての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE〔主要投与期間（6 ヵ月）〕 - 安全性解析対象集団（EFC12456 試験）

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 Overall (N=274) | | Lantus Overall (N=275) | |
|---|---|---|---|---|
| | All | Related | All | Related |
| Any class | 167 (60.9%) | 23 (8.4%) | 160 (58.2%) | 18 (6.5%) |
| 感染症および寄生虫症 | 104 (38.0%) | 2 (0.7%) | 100 (36.4%) | 0 |
| HLGT: 細菌感染症 | 5 (1.8%) | 0 | 10 (3.6%) | 0 |
| HLT: 細菌感染ＮＥＣ | 1 (0.4%) | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| 蜂巣炎 | 1 (0.4%) | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| HLT: ブドウ球菌感染 | 0 | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| ブドウ球菌感染 | 0 | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| HLT: レンサ球菌感染 | 4 (1.5%) | 0 | 7 (2.5%) | 0 |
| 丹毒 | 2 (0.7%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| レンサ球菌性咽頭炎 | 2 (0.7%) | 0 | 5 (1.8%) | 0 |
| レンサ球菌感染 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLGT: 外部寄生生物感染症 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 外部寄生生物寄生 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| ダニ皮膚炎 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 真菌感染症 | 5 (1.8%) | 1 (0.4%) | 2 (0.7%) | 0 |
| HLT: 真菌感染ＮＥＣ | 2 (0.7%) | 1 (0.4%) | 0 | 0 |
| 真菌性耳感染 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 外陰腟真菌感染 | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) | 0 | 0 |
| HLT: 白癬感染 | 3 (1.1%) | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| 股部白癬 | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 足部白癬 | 3 (1.1%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLGT: 詳細不明な感染体による感染症 | 83 (30.3%) | 1 (0.4%) | 82 (29.8%) | 0 |
| HLT: 腹部および消化管感染 | 5 (1.8%) | 0 | 7 (2.5%) | 0 |
| 胃腸炎 | 5 (1.8%) | 0 | 7 (2.5%) | 0 |
| HLT: 歯牙および口腔内軟部組織感染 | 3 (1.1%) | 0 | 5 (1.8%) | 0 |
| 歯肉炎 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 歯周炎 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 歯膿瘍 | 1 (0.4%) | 0 | 3 (1.1%) | 0 |
| 歯感染 | 2 (0.7%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 耳部感染 | 4 (1.5%) | 0 | 0 | 0 |
| 耳感染 | 2 (0.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 中耳炎 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 急性中耳炎 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 Overall (N=274)<br>All | <br>Related | Lantus Overall (N=275)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| HLT: 眼部および眼瞼感染 | 2 (0.7%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 感染性結膜炎 | 2 (0.7%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 女性生殖器系感染 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 卵管卵巣炎 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 感染ＮＥＣ | 1 (0.4%) | 0 | 3 (1.1%) | 0 |
| 四肢膿瘍 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 限局性感染 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 気道感染 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 創傷感染 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 下気道および肺感染 | 5 (1.8%) | 0 | 9 (3.3%) | 0 |
| 気管支炎 | 5 (1.8%) | 0 | 6 (2.2%) | 0 |
| 下気道感染 | 0 | 0 | 3 (1.1%) | 0 |
| 肺炎 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 皮膚組織および軟部組織感染 | 2 (0.7%) | 0 | 0 | 0 |
| せつ | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 爪囲炎 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 上気道感染 | 67 (24.5%) | 1 (0.4%) | 60 (21.8%) | 0 |
| 急性副鼻腔炎 | 1 (0.4%) | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| 慢性扁桃炎 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 喉頭炎 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 30 (10.9%) | 0 | 27 (9.8%) | 0 |
| 扁桃周囲膿瘍 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 咽頭炎 | 1 (0.4%) | 0 | 3 (1.1%) | 0 |
| 鼻炎 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 副鼻腔炎 | 8 (2.9%) | 0 | 5 (1.8%) | 0 |
| 扁桃炎 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 上気道感染 | 28 (10.2%) | 1 (0.4%) | 22 (8.0%) | 0 |
| HLT: 尿路感染 | 3 (1.1%) | 0 | 5 (1.8%) | 0 |
| 膀胱炎 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 腎盂腎炎 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 尿路感染 | 3 (1.1%) | 0 | 4 (1.5%) | 0 |
| HLGT: ウイルス感染症 | 29 (10.6%) | 0 | 17 (6.2%) | 0 |
| HLT: エンテロウイルス感染ＮＥＣ | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| エンテロウイルス感染 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300<br>Overall<br>(N=274)<br>All | <br><br><br>Related | Lantus<br>Overall<br>(N=275)<br>All | <br><br><br>Related |
|---|---|---|---|---|
| HLT: ヘルペスウイルス感染 | 4 (1.5%) | 0 | 0 | 0 |
| 帯状疱疹 | 3 (1.1%) | 0 | 0 | 0 |
| 口腔ヘルペス | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: インフルエンザウイルス感染 | 8 (2.9%) | 0 | 10 (3.6%) | 0 |
| 鳥インフルエンザ | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| インフルエンザ | 8 (2.9%) | 0 | 9 (3.3%) | 0 |
| HLT: 乳頭腫ウイルス感染 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 乳頭腫ウイルス感染 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: ウイルス感染ＮＥＣ | 17 (6.2%) | 0 | 6 (2.2%) | 0 |
| ウイルス性耳感染 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| ウイルス性胃腸炎 | 2 (0.7%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| ウイルス性消化管感染 | 4 (1.5%) | 0 | 0 | 0 |
| ウイルス性気道感染 | 2 (0.7%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| ウイルス感染 | 5 (1.8%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| ウイルス性咽頭炎 | 2 (0.7%) | 0 | 0 | 0 |
| ウイルス性上気道感染 | 2 (0.7%) | 0 | 2 (0.7%) | 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 | 0 | 3 (1.1%) | 0 |
| HLGT: 良性内分泌新生物 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 良性甲状腺新生物 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 甲状腺の良性新生物 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLGT: 消化器の良性新生物 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 良性消化器新生物ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 胃腸管腺腫 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLGT: 悪性および詳細不明の皮膚新生物 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 皮膚黒色腫（眼球を除く） | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 悪性黒色腫 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (0.4%) | 0 | 2 (0.7%) | 1 (0.4%) |
| HLGT: 白血球障害 | 1 (0.4%) | 0 | 2 (0.7%) | 1 (0.4%) |
| HLT: 好中球減少症 | 1 (0.4%) | 0 | 2 (0.7%) | 1 (0.4%) |
| 好中球減少症 | 1 (0.4%) | 0 | 2 (0.7%) | 1 (0.4%) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 Overall (N=274) All | HOE901-U300 Overall (N=274) Related | Lantus Overall (N=275) All | Lantus Overall (N=275) Related |
|---|---|---|---|---|
| 免疫系障害 | 6 (2.2%) | 0 | 3 (1.1%) | 0 |
| HLGT: アレルギー性疾患 | 6 (2.2%) | 0 | 3 (1.1%) | 0 |
| HLT: アレルギー性疾患ＮＥＣ | 2 (0.7%) | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| 節足動物咬傷アレルギー | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 過敏症 | 2 (0.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 複合アレルギー | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 食物、食品添加物、薬剤およびその他の化学物質に対するアレルギー | 2 (0.7%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 薬物過敏症 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 食物アレルギー | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: アトピー障害 | 3 (1.1%) | 0 | 0 | 0 |
| 季節性アレルギー | 3 (1.1%) | 0 | 0 | 0 |
| 内分泌障害 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 性腺機能の内分泌性障害 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 性腺機能の内分泌異常ＮＥＣ | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 性腺機能低下 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 13 (4.7%) | 10 (3.6%) | 16 (5.8%) | 9 (3.3%) |
| HLGT: 食欲および総合的栄養摂取障害 | 2 (0.7%) | 2 (0.7%) | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 食欲障害 | 2 (0.7%) | 2 (0.7%) | 1 (0.4%) | 0 |
| 食欲減退 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 食欲亢進 | 2 (0.7%) | 2 (0.7%) | 0 | 0 |
| HLGT: 糖尿病合併症 | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 糖尿病性合併症ＮＥＣ | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 糖尿病性ケトアシドーシス | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLGT: 電解質および水分バランス異常 | 2 (0.7%) | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: カリウムバランス障害 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 高カリウム血症 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 全体液量減少 | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) | 0 |
| 脱水 | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) | 0 |
| HLGT: 糖代謝障害（糖尿病を含む） | 9 (3.3%) | 7 (2.6%) | 13 (4.7%) | 8 (2.9%) |
| HLT: 高血糖ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 高血糖 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 低血糖状態ＮＥＣ | 9 (3.3%) | 7 (2.6%) | 12 (4.4%) | 8 (2.9%) |
| 低血糖症 | 9 (3.3%) | 7 (2.6%) | 12 (4.4%) | 8 (2.9%) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 Overall (N=274) | | Lantus Overall (N=275) | |
|---|---|---|---|---|
| | All | Related | All | Related |
| HLGT: 脂質代謝障害 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: コレステロール上昇 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 高コレステロール血症 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLGT: プリンおよびピリミジン代謝障害 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) |
| HLT: プリン代謝障害 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) |
| 痛風 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) |
| 精神障害 | 8 (2.9%) | 1 (0.4%) | 9 (3.3%) | 0 |
| HLGT: 不安障害および不安症状 | 0 | 0 | 4 (1.5%) | 0 |
| HLT: 不安症状 | 0 | 0 | 4 (1.5%) | 0 |
| 不安 | 0 | 0 | 4 (1.5%) | 0 |
| HLGT: 抑うつ性気分障害 | 4 (1.5%) | 0 | 3 (1.1%) | 0 |
| HLT: うつ病性障害 | 4 (1.5%) | 0 | 3 (1.1%) | 0 |
| うつ病 | 3 (1.1%) | 0 | 3 (1.1%) | 0 |
| 大うつ病 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 解離性障害 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 解離状態 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 解離性遁走 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 睡眠障害 | 3 (1.1%) | 1 (0.4%) | 2 (0.7%) | 0 |
| HLT: 入眠および睡眠維持障害 | 2 (0.7%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 不眠症 | 2 (0.7%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 睡眠障害ＮＥＣ | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) | 0 |
| 睡眠障害 | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) | 0 |
| 神経系障害 | 23 (8.4%) | 4 (1.5%) | 19 (6.9%) | 1 (0.4%) |
| HLGT: 中枢神経系血管障害 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 中枢神経系血管障害ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 頚動脈狭窄 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLGT: 脳神経障害（新生物を除く） | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 顔面神経障害 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 第７脳神経麻痺 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 三叉神経障害 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 三叉神経痛 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 脳症 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 脳症ＮＥＣ | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 脳症 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 Overall (N=274) All | HOE901-U300 Overall (N=274) Related | Lantus Overall (N=275) All | Lantus Overall (N=275) Related |
|---|---|---|---|---|
| HLGT: 頭痛 | 12 (4.4%) | 1 (0.4%) | 11 (4.0%) | 0 |
| HLT: 頭痛ＮＥＣ | 12 (4.4%) | 1 (0.4%) | 10 (3.6%) | 0 |
| 頭痛 | 12 (4.4%) | 1 (0.4%) | 10 (3.6%) | 0 |
| HLT: 片頭痛 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 前兆を伴う片頭痛 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLGT: 運動障害（パーキンソニズムを含む） | 2 (0.7%) | 1 (0.4%) | 0 | 0 |
| HLT: 振戦（先天性振戦を除く） | 2 (0.7%) | 1 (0.4%) | 0 | 0 |
| 振戦 | 2 (0.7%) | 1 (0.4%) | 0 | 0 |
| HLGT: 神経学的障害ＮＥＣ | 5 (1.8%) | 2 (0.7%) | 5 (1.8%) | 1 (0.4%) |
| HLT: 大脳皮質機能不全ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 失語症 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 意識障害ＮＥＣ | 2 (0.7%) | 0 | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) |
| 低血糖性意識消失 | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) |
| 意識消失 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 神経学的徴候および症状ＮＥＣ | 2 (0.7%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 浮動性めまい | 2 (0.7%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 錯感覚および異常感覚 | 2 (0.7%) | 2 (0.7%) | 0 | 0 |
| 錯感覚 | 2 (0.7%) | 2 (0.7%) | 0 | 0 |
| HLT: 感覚異常ＮＥＣ | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) | 2 (0.7%) | 0 |
| 感覚鈍麻 | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) | 0 | 0 |
| 神経痛 | 0 | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| HLGT: 神経筋障害 | 0 | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| HLT: 自律神経障害 | 0 | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| 糖尿病性自律神経ニューロパチー | 0 | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| HLGT: 末梢性ニューロパチー | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 慢性多発ニューロパチー | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 糖尿病性ニューロパチー | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 末梢性ニューロパチーＮＥＣ | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 末梢性ニューロパチー | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 発作（亜型を含む） | 2 (0.7%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 発作およびてんかん発作ＮＥＣ | 2 (0.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 痙攣 | 2 (0.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 低血糖性痙攣 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 眼障害 | 8 (2.9%) | 1 (0.4%) | 14 (5.1%) | 0 |
| HLGT: 眼前方部構造変化、沈着および変性 | 0 | 0 | 5 (1.8%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 Overall (N=274)<br>All | <br>Related | Lantus Overall (N=275)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| HLT: 白内障状態 | 0 | 0 | 5 (1.8%) | 0 |
| 白内障 | 0 | 0 | 5 (1.8%) | 0 |
| HLGT: 眼部障害ＮＥＣ | 2 (0.7%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 流涙障害 | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 眼乾燥 | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 眼障害ＮＥＣ | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 眼痛 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 緑内障および高眼圧症 | 3 (1.1%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 緑内障（先天性を除く） | 3 (1.1%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 緑内障 | 2 (0.7%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 高眼圧症 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 眼部出血および血管障害ＮＥＣ | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 眼部出血および血管障害ＮＥＣ | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 眼出血 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 眼部感染、刺激症状および炎症 | 2 (0.7%) | 1 (0.4%) | 6 (2.2%) | 0 |
| HLT: 結膜感染、刺激症状および炎症 | 1 (0.4%) | 0 | 4 (1.5%) | 0 |
| 結膜炎 | 1 (0.4%) | 0 | 3 (1.1%) | 0 |
| アレルギー性結膜炎 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 眼部感染、炎症およびその関連症状 | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) | 2 (0.7%) | 0 |
| 眼刺激 | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) | 0 | 0 |
| 眼そう痒症 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 全眼球炎 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLGT: 眼部構造変化、沈着および変性ＮＥＣ | 0 | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| HLT: 脈絡膜および硝子体構造変化、沈着および変性 | 0 | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| 硝子体浮遊物 | 0 | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| HLGT: 網膜、脈絡膜および硝子体の出血および血管障害 | 1 (0.4%) | 0 | 4 (1.5%) | 0 |
| HLT: 脈絡膜および硝子体出血および血管障害 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 硝子体出血 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 網膜症ＮＥＣ | 1 (0.4%) | 0 | 3 (1.1%) | 0 |
| 糖尿病網膜症 | 1 (0.4%) | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| 網膜症 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 Overall (N=274)<br>All | <br>Related | Lantus Overall (N=275)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| HLGT: 視覚障害 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 視覚障害ＮＥＣ | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 霧視 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 耳および迷路障害 | 1 (0.4%) | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| HLGT: 耳部障害ＮＥＣ | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 耳部障害ＮＥＣ | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 耳痛 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 聴覚障害 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 難聴 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 片耳難聴 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLGT: 内耳および第８脳神経障害 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 内耳徴候および症状 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 乗物酔い | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 心臓障害 | 3 (1.1%) | 0 | 4 (1.5%) | 0 |
| HLGT: 不整脈 | 2 (0.7%) | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| HLT: 心伝導障害 | 2 (0.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 完全房室ブロック | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 左脚ブロック | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 心拍障害ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 徐脈 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 上室性不整脈 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 洞性徐脈 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLGT: 心障害徴候および症状 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 心徴候および症状ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 動悸 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLGT: 冠動脈障害 | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 冠動脈疾患ＮＥＣ | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 冠動脈疾患 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 虚血性冠動脈障害 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 狭心症 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 血管障害 | 4 (1.5%) | 0 | 6 (2.2%) | 0 |
| HLGT: 動脈硬化、狭窄、血流障害および壊死 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 Overall (N=274) | | Lantus Overall (N=275) | |
|---|---|---|---|---|
| | All | Related | All | Related |
| HLT: 部位不明の壊死および血行不全ＮＥＣ | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 動脈硬化症 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 末梢血管収縮、壊死および血行不全 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 大腿動脈閉塞 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 血圧低下、非特異的血圧障害およびショック | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 低血圧性障害 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 低血圧 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 塞栓症および血栓症 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 末梢血管塞栓症および血栓症 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 末梢動脈血栓症 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 血管障害ＮＥＣ | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 末梢血管障害ＮＥＣ | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| ほてり | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 血管性出血障害 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 出血ＮＥＣ | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 血腫 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 高血圧性血管障害 | 1 (0.4%) | 0 | 6 (2.2%) | 0 |
| HLT: 高血圧性血管障害ＮＥＣ | 1 (0.4%) | 0 | 6 (2.2%) | 0 |
| 高血圧 | 1 (0.4%) | 0 | 6 (2.2%) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 16 (5.8%) | 0 | 13 (4.7%) | 0 |
| HLGT: 気管支障害（新生物を除く） | 2 (0.7%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 気管支痙攣および閉塞 | 2 (0.7%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 喘息 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 喘鳴 | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLGT: 下気道障害（閉塞および感染を除く） | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 肺水腫 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 肺うっ血 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 呼吸器系障害ＮＥＣ | 6 (2.2%) | 0 | 8 (2.9%) | 0 |
| HLT: 呼吸異常 | 0 | 0 | 3 (1.1%) | 0 |
| 呼吸困難 | 0 | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| 睡眠時無呼吸症候群 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 咳嗽および関連症状 | 3 (1.1%) | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| 咳嗽 | 3 (1.1%) | 0 | 2 (0.7%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 Overall (N=274)<br>All | <br>Related | Lantus Overall (N=275)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| HLT: 気道障害ＮＥＣ | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 気道うっ血 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 上気道徴候および症状 | 4 (1.5%) | 0 | 5 (1.8%) | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 3 (1.1%) | 0 | 5 (1.8%) | 0 |
| 鼻漏 | 2 (0.7%) | 0 | 0 | 0 |
| くしゃみ | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 上気道の炎症 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 上気道障害（感染を除く） | 8 (2.9%) | 0 | 6 (2.2%) | 0 |
| HLT: 鼻閉および炎症 | 4 (1.5%) | 0 | 4 (1.5%) | 0 |
| 鼻閉 | 4 (1.5%) | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| アレルギー性鼻炎 | 0 | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| HLT: 鼻部障害ＮＥＣ | 2 (0.7%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 鼻出血 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 鼻乾燥 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 鼻茸 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 副鼻腔障害（感染および新生物を除く） | 3 (1.1%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 副鼻腔うっ血 | 3 (1.1%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 胃腸障害 | 27 (9.9%) | 2 (0.7%) | 31 (11.3%) | 0 |
| HLGT: 腹部ヘルニアおよびその他の腹壁状態 | 0 | 0 | 3 (1.1%) | 0 |
| HLT: 横隔膜ヘルニア | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 裂孔ヘルニア | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 単径ヘルニア | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 単径ヘルニア | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 臍ヘルニア | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 臍ヘルニア | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLGT: 良性消化管新生物 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 良性消化管新生物（口腔内新生物を除く） | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 胃ポリープ | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 直腸ポリープ | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLGT: 歯牙および歯肉の状態 | 2 (0.7%) | 0 | 7 (2.5%) | 0 |
| HLT: 歯牙および歯周の感染および炎症 | 1 (0.4%) | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| 齲歯 | 1 (0.4%) | 0 | 2 (0.7%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 Overall (N=274)<br>All | <br>Related | Lantus Overall (N=275)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| HLT: 歯牙発育障害および奇形 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 歯奇形 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 歯牙障害ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 埋伏歯 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 歯痛および歯の感覚障害 | 1 (0.4%) | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| 歯の知覚過敏 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 歯痛 | 0 | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| HLT: 歯肉障害ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 歯肉の炎症 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLGT: 消化管の状態ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 消化管障害ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 食中毒 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLGT: 消化管炎症性疾患 | 2 (0.7%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 結腸炎（感染性を除く） | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 大腸炎 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 胃炎（感染性を除く） | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 胃炎 | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLGT: 消化管運動および排泄障害 | 8 (2.9%) | 1 (0.4%) | 8 (2.9%) | 0 |
| HLT: 下痢（感染性を除く） | 4 (1.5%) | 0 | 5 (1.8%) | 0 |
| 下痢 | 4 (1.5%) | 0 | 5 (1.8%) | 0 |
| HLT: 消化管アトニーおよび運動低下障害ＮＥＣ | 4 (1.5%) | 1 (0.4%) | 2 (0.7%) | 0 |
| 便秘 | 0 | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 胃排出不全 | 3 (1.1%) | 1 (0.4%) | 0 | 0 |
| HLT: 消化管痙攣および運動性亢進症 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 食道痙攣 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLGT: 消化管徴候および症状 | 14 (5.1%) | 0 | 14 (5.1%) | 0 |
| HLT: 消化不良徴候および症状 | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 消化不良 | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 放屁、鼓腸および腹部膨満 | 2 (0.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 腹部膨満 | 2 (0.7%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 消化管痛および腹部痛（口腔内痛および咽頭痛を除く） | 3 (1.1%) | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| 腹痛 | 2 (0.7%) | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| 上腹部痛 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 Overall (N=274) | | Lantus Overall (N=275) | |
|---|---|---|---|---|
| | All | Related | All | Related |
| HLT: 悪心および嘔吐症状 | 9 (3.3%) | 0 | 11 (4.0%) | 0 |
| 悪心 | 6 (2.2%) | 0 | 4 (1.5%) | 0 |
| 嘔吐 | 5 (1.8%) | 0 | 9 (3.3%) | 0 |
| HLGT: 消化管潰瘍および穿孔 | 1 (0.4%) | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| HLT: 十二指腸潰瘍および穿孔 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 十二指腸潰瘍 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 胃潰瘍と穿孔 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| びらん性胃炎 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 部位不明の消化管潰瘍および穿孔 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 消化管びらん | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 腸管潰瘍および穿孔ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 小腸潰瘍 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLGT: 吸収不良性疾患 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 吸収不良症候群 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| セリアック病 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 口腔内軟部組織疾患 | 1 (0.4%) | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| HLT: 口腔内軟部組織障害ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 口腔内白斑症 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 口内炎および口腔内潰瘍形成 | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 口腔内潰瘍形成 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 口内炎 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 唾液腺疾患 | 2 (0.7%) | 1 (0.4%) | 0 | 0 |
| HLT: 口腔乾燥および唾液分泌異常 | 2 (0.7%) | 1 (0.4%) | 0 | 0 |
| 口内乾燥 | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) | 0 | 0 |
| 口唇乾燥 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 舌疾患 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 舌障害 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 舌異形成 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 肝胆道系障害 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 肝および肝胆道系障害 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 肝および肝胆道系障害ＮＥＣ | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 肝腫瘤 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 Overall (N=274) | | Lantus Overall (N=275) | |
|---|---|---|---|---|
| | All | Related | All | Related |
| 皮膚および皮下組織障害 | 13 (4.7%) | 1 (0.4%) | 14 (5.1%) | 0 |
| HLGT: 良性皮膚新生物 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 皮膚嚢胞およびポリープ | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚嚢腫 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 表皮および皮膚異常 | 7 (2.6%) | 0 | 9 (3.3%) | 0 |
| HLT: 水疱形成 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 水疱 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 皮膚および表皮の状態ＮＥＣ | 0 | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| 皮膚乾燥 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 皮膚病変 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 皮膚炎および湿疹 | 0 | 0 | 3 (1.1%) | 0 |
| 皮膚炎 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| アレルギー性皮膚炎 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 湿疹 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 特定の物質による皮膚炎 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 薬疹 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 紅斑 | 2 (0.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 紅斑 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 紅斑性皮疹 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 光過敏および光線性皮膚症状態 | 0 | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| 多形日光疹 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 日光皮膚炎 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: そう痒症ＮＥＣ | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 全身性そう痒症 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 乾癬状態 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 乾癬 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 発疹および皮疹ＮＥＣ | 3 (1.1%) | 0 | 0 | 0 |
| 発疹 | 2 (0.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 全身性皮疹 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 皮膚および皮下組織障害ＮＥＣ | 2 (0.7%) | 1 (0.4%) | 4 (1.5%) | 0 |
| HLT: リポジストロフィー | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) | 0 |
| 脂肪肥大症 | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 皮膚・皮下組織潰瘍形成 | 1 (0.4%) | 0 | 3 (1.1%) | 0 |
| 糖尿病性足病変 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚潰瘍 | 0 | 0 | 3 (1.1%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 Overall (N=274) All | HOE901-U300 Overall (N=274) Related | Lantus Overall (N=275) All | Lantus Overall (N=275) Related |
|---|---|---|---|---|
| HLGT: 皮膚付属器状態 | 3 (1.1%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 脱毛症 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 脱毛症 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: アポクリン腺およびエクリン腺障害 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 多汗症 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 爪および爪床の状態（感染および外寄生を除く） | 2 (0.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 嵌入爪 | 2 (0.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 24 (8.8%) | 0 | 27 (9.8%) | 0 |
| HLGT: 骨障害（先天性障害および骨折を除く） | 3 (1.1%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 骨障害ＮＥＣ | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 外骨腫 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 骨関連徴候および症状 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 中足骨痛 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 代謝性骨障害 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 骨減少症 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 関節障害 | 9 (3.3%) | 0 | 5 (1.8%) | 0 |
| HLT: 関節症ＮＥＣ | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 関節炎 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 関節関連障害ＮＥＣ | 2 (0.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 関節周囲炎 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 顎関節症候群 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 関節関連徴候および症状 | 5 (1.8%) | 0 | 3 (1.1%) | 0 |
| 関節痛 | 4 (1.5%) | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| 関節可動域低下 | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 骨関節症 | 2 (0.7%) | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| 変形性関節症 | 2 (0.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 変形性脊椎症 | 0 | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| HLGT: 筋障害 | 2 (0.7%) | 0 | 4 (1.5%) | 0 |
| HLT: 筋肉痛 | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 線維筋痛 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 筋肉痛 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 筋関連徴候および症状ＮＥＣ | 1 (0.4%) | 0 | 3 (1.1%) | 0 |
| 筋痙縮 | 1 (0.4%) | 0 | 3 (1.1%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 Overall (N=274) All | HOE901-U300 Overall (N=274) Related | Lantus Overall (N=275) All | Lantus Overall (N=275) Related |
|---|---|---|---|---|
| HLGT: 筋骨格系および結合組織変形（椎間板障害を含む） | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 四肢変形 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 足変形 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 椎間板障害ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 椎間板障害 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLGT: 筋骨格系および結合組織障害ＮＥＣ | 14 (5.1%) | 0 | 14 (5.1%) | 0 |
| HLT: 筋骨格系および結合組織感染および炎症ＮＥＣ | 1 (0.4%) | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| デュプイトラン拘縮 | 0 | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| 足底筋膜炎 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感 | 12 (4.4%) | 0 | 12 (4.4%) | 0 |
| 背部痛 | 8 (2.9%) | 0 | 6 (2.2%) | 0 |
| 側腹部痛 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格痛 | 1 (0.4%) | 0 | 3 (1.1%) | 0 |
| 頚部痛 | 1 (0.4%) | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| 四肢痛 | 3 (1.1%) | 0 | 3 (1.1%) | 0 |
| HLT: 筋骨格系および結合組織徴候および症状ＮＥＣ | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 筋骨格硬直 | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLGT: 滑膜および滑液包障害 | 0 | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| HLT: 滑液包障害 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 滑液包炎 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 滑膜障害 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 滑膜炎 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLGT: 腱、靭帯および軟骨障害 | 1 (0.4%) | 0 | 3 (1.1%) | 0 |
| HLT: 腱障害 | 1 (0.4%) | 0 | 3 (1.1%) | 0 |
| 腱痛 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 腱鞘炎 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 弾発指 | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 腎および尿路障害 | 3 (1.1%) | 0 | 3 (1.1%) | 0 |
| HLGT: 腎症 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 腎炎ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 尿細管間質性腎炎 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 Overall (N=274) | | Lantus Overall (N=275) | |
|---|---|---|---|---|
| | All | Related | All | Related |
| HLGT: 腎障害（腎症を除く） | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 腎不全および腎機能障害 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 急性腎不全 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 尿路系徴候および症状 | 2 (0.7%) | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| HLT: 膀胱および尿道症状 | 2 (0.7%) | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| 排尿困難 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 頻尿 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 尿閉 | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 尿異常 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 血尿 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 尿石症 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 腎結石症 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 腎結石症 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 6 (2.2%) | 0 | 4 (1.5%) | 0 |
| HLGT: 乳房異常 | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 乳房障害ＮＥＣ | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 乳房石灰化 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 女性化乳房 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLGT: 月経周期および子宮出血障害 | 2 (0.7%) | 0 | 3 (1.1%) | 0 |
| HLT: 月経および子宮出血ＮＥＣ | 1 (0.4%) | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| 月経困難症 | 1 (0.4%) | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| HLT: 月経時出血減少 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 無月経 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 月経時出血増加 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 月経過多 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLGT: 卵巣および卵管障害 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 卵巣および卵管嚢胞および新生物 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 卵巣嚢胞破裂 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 前立腺障害（感染および炎症を除く） | 2 (0.7%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 前立腺新生物および肥大症 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 良性前立腺肥大症 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 前立腺徴候、症状および障害ＮＥＣ | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 前立腺腫大 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 Overall (N=274) All | HOE901-U300 Overall (N=274) Related | Lantus Overall (N=275) All | Lantus Overall (N=275) Related |
|---|---|---|---|---|
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 先天性筋骨格系および結合組織障害 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 四肢の先天性筋骨格系および結合組織障害 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 第１中足骨内反症 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 23 (8.4%) | 5 (1.8%) | 21 (7.6%) | 4 (1.5%) |
| HLGT: 投与部位反応 | 6 (2.2%) | 3 (1.1%) | 4 (1.5%) | 3 (1.1%) |
| HLT: 注射部位反応 | 6 (2.2%) | 3 (1.1%) | 4 (1.5%) | 3 (1.1%) |
| 注射部位内出血 | 4 (1.5%) | 1 (0.4%) | 2 (0.7%) | 1 (0.4%) |
| 注射部位不快感 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) |
| 注射部位紅斑 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) |
| 注射部位浮腫 | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) | 0 | 0 |
| 注射部位疼痛 | 2 (0.7%) | 2 (0.7%) | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) |
| HLGT: 体温異常 | 2 (0.7%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 発熱異常 | 2 (0.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 発熱 | 2 (0.7%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 全身障害ＮＥＣ | 17 (6.2%) | 2 (0.7%) | 17 (6.2%) | 1 (0.4%) |
| HLT: 無力症 | 9 (3.3%) | 2 (0.7%) | 8 (2.9%) | 1 (0.4%) |
| 無力症 | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) |
| 疲労 | 5 (1.8%) | 2 (0.7%) | 5 (1.8%) | 0 |
| 倦怠感 | 3 (1.1%) | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| HLT: 感覚ＮＥＣ | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 冷感 | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 全身徴候および症状ＮＥＣ | 2 (0.7%) | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| インフルエンザ様疾患 | 2 (0.7%) | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| HLT: 浮腫ＮＥＣ | 4 (1.5%) | 0 | 6 (2.2%) | 0 |
| 浮腫 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 末梢性浮腫 | 4 (1.5%) | 0 | 5 (1.8%) | 0 |
| HLT: 疼痛および不快感ＮＥＣ | 2 (0.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 非心臓性胸痛 | 2 (0.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 12 (4.4%) | 3 (1.1%) | 5 (1.8%) | 1 (0.4%) |
| HLGT: 心血管系検査（酵素検査を除く） | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: ＥＣＧ検査 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 心電図ＱＴ延長 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 Overall (N=274) | | Lantus Overall (N=275) | |
|---|---|---|---|---|
| | All | Related | All | Related |
| HLGT: 血液学的検査（血液型検査を含む） | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 白血球検査 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 白血球数減少 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 肝胆道系検査 | 3 (1.1%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 肝機能検査 | 3 (1.1%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (1.1%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 肝機能検査異常 | 2 (0.7%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 脂質検査 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: コレステロール検査 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 低比重リポ蛋白増加 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 代謝、栄養学的および血液ガス検査 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: ビタミン検査 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| ビタミンD減少 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 身体的診察および器官系の状態に関する事項 | 4 (1.5%) | 3 (1.1%) | 2 (0.7%) | 1 (0.4%) |
| HLT: 身体的診察法および器官系の状態 | 4 (1.5%) | 3 (1.1%) | 2 (0.7%) | 1 (0.4%) |
| 体重増加 | 4 (1.5%) | 3 (1.1%) | 2 (0.7%) | 1 (0.4%) |
| HLGT: 腎尿路系検査および尿検査 | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 腎機能検査 | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 血中クレアチニン増加 | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLGT: 水分、電解質および無機質検査 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 無機質および電解質検査 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 血中鉄減少 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 19 (6.9%) | 5 (1.8%) | 21 (7.6%) | 4 (1.5%) |
| HLGT: 骨および関節損傷 | 6 (2.2%) | 0 | 6 (2.2%) | 0 |
| HLT: 骨折および脱臼ＮＥＣ | 3 (1.1%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 関節脱臼 | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 開放骨折 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| ストレス骨折 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 四肢損傷ＮＥＣ（外傷性切断を含む） | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 四肢損傷 | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 Overall (N=274) | | Lantus Overall (N=275) | |
|---|---|---|---|---|
| | All | Related | All | Related |
| HLT: 下肢骨折および脱臼 | 1 (0.4%) | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| 足関節部骨折 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 足骨折 | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 骨盤骨折および脱臼 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 骨盤骨折 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 椎体骨折および脱臼 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 胸椎骨折 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 胸郭骨折および脱臼 | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 肋骨骨折 | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 上肢骨折および脱臼 | 0 | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| 手骨折 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 手首関節骨折 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLGT: 損傷ＮＥＣ | 11 (4.0%) | 3 (1.1%) | 16 (5.8%) | 3 (1.1%) |
| HLT: 腹部損傷ＮＥＣ | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 脾破裂 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 脳損傷ＮＥＣ | 0 | 0 | 2 (0.7%) | 1 (0.4%) |
| 脳挫傷 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 脳振盪 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) |
| 硬膜下血腫 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 筋、腱および靭帯損傷 | 4 (1.5%) | 1 (0.4%) | 2 (0.7%) | 0 |
| 靭帯捻挫 | 1 (0.4%) | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| 筋断裂 | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) | 0 | 0 |
| 肉離れ | 2 (0.7%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 部位不明の損傷ＮＥＣ | 1 (0.4%) | 0 | 5 (1.8%) | 0 |
| 節足動物刺傷 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 交通事故 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 軟部組織損傷 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 創傷 | 1 (0.4%) | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| HLT: 部位特定損傷ＮＥＣ | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 口腔内損傷 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 歯牙破折 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 皮膚損傷ＮＥＣ | 5 (1.8%) | 2 (0.7%) | 8 (2.9%) | 3 (1.1%) |
| 挫傷 | 2 (0.7%) | 2 (0.7%) | 4 (1.5%) | 2 (0.7%) |
| 擦過傷 | 1 (0.4%) | 0 | 2 (0.7%) | 0 |
| 裂傷 | 1 (0.4%) | 0 | 2 (0.7%) | 1 (0.4%) |
| 引っかき傷 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300<br>Overall<br>(N=274)<br>All | <br><br><br>Related | Lantus<br>Overall<br>(N=275)<br>All | <br><br><br>Related |
|---|---|---|---|---|
| HLGT: 投薬過誤 | 3 (1.1%) | 2 (0.7%) | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) |
| HLT: 過量投与 | 3 (1.1%) | 2 (0.7%) | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) |
| 偶発的過量投与 | 1 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 過量投与 | 3 (1.1%) | 2 (0.7%) | 1 (0.4%) | 1 (0.4%) |
| HLGT: 処置による損傷および合併症ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 部位不明の処置合併症 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 処置による疼痛 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 外科および内科処置 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLGT: 頭頚部治療手技 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| HLT: 歯牙および歯肉治療手技 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 歯内療法 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |
| 抜歯 | 0 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |

IMP: Investigational medicinal product, TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, HLGT: High level group term, HLT: High level term, 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 HLGT, HLT, PT by alphabetic order
PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12456/CTD_2013_JP2/REPORT/PGM/ae_hlgt_relation_m6_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hlgt_relation_m6_s_t_4_i.rtf (19MAR2014 - 8:59)

## 2.10 〔EFC12512〕2 型糖尿病患者対象第Ⅲ相試験（国内／評価資料）

[添付資料番号 5.3.5.1-4], [添付資料番号 5.3.5.1-4b]

### 2.10.1 概要

概要を以下に示す。

表 85 - 概要〔EFC12512 試験 - 主要投与期間（6 ヵ月）、持続血糖モニタリングサブスタディ〕

| |
|---|
| **治験実施計画書の識別コード：**EFC12512 |
| **治験の標題：**日本人 2 型糖尿病患者を対象とした経口血糖降下薬併用時の HOE901-U300 の有効性及び安全性をランタスと比較するための 6 ヵ月間、多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間比較試験（及びその後 6 ヵ月間の安全性確認のための継続投与試験） |
| **治験調整医師：**[redacted]（[redacted]、[redacted]） |
| **治験実施医療機関：**多施設共同（日本、31 施設） |
| **公表文献：**該当なし |
| **治験期間：**<br>最初の患者の組入れ日：2012 年 9 月 21 日<br>最後の患者の完了日：2013 年 11 月 7 日 |
| **開発のフェーズ：**第 III 相 |
| 目的：<br>主要目的<br>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（26 週）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。<br>副次目的<br>• 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、投与前 SMPG 値の変化量、24 時間平均血糖値（8 点 SMPG 値の平均値）の変化量、及び投与前 SMPG 値のばらつきの変化量について、HOE901-U300 とランタスを比較する。<br>• HbA1c 目標値到達率について、HOE901-U300 とランタスを比較する。<br>• 低血糖症の発現頻度について、HOE901-U300 とランタスを比較する。<br>• HOE901-U300 の安全性及び忍容性（抗インスリン抗体の産生を含む）を評価する。<br>• DTSQ を用いた治療満足度について、HOE901-U300 とランタスを比較する。<br>CGM サブスタディの探索的目的<br>• HOE901-U300 とランタスについて CGM による 24 時間血糖プロファイルを確認する。 |

**治験実施計画書の識別コード**：EFC12512

治験方法：

ランダム化、非盲検、2 群、並行群間比較、多施設共同試験（図 19）

スクリーニング前に 6 ヵ月以上基礎インスリンと経口血糖降下薬を併用していた 2 型糖尿病患者（外来患者）を HOE901-U300 又はランタスに 1 対 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。

**患者数**：

予定： 240 名（HOE901-U300 群 120 名、ランタス群 120 名）

CGM サブスタディ 30 名

ランダム化：241 名（HOE901-U300 群 121 名、ランタス群 120 名）

投与：240 名（HOE901-U300 群 120 名、ランタス群 120 名）

評価：

有効性：240 名（HOE901-U300 群 120 名、ランタス群 120 名）

安全性：240 名（HOE901-U300 群 120 名、ランタス群 120 名）

CGM 解析対象集団：27 名（HOE901-U300 群 13 名、ランタス群 14 名）

診断及び選択基準：

選択基準：

- スクリーニングの 1 年以上前に 2 型糖尿病と診断され、6 ヵ月以上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
- 文書による同意が得られている者

主な除外基準：

- スクリーニング時の HbA1c 値（NGSP 値）が 7.0%未満 又は 10%を超える者
- 基礎インスリン + 経口血糖降下薬療法及び自己血糖測定の経験が 6 ヵ月未満の者
- スクリーニング前 3 ヵ月以内に、1 日に 2 回以上の混合型インスリン又はインスリン デテミルを使用した者、若しくは GLP-1 受容体作動薬を使用した者
- スクリーニング前 6 ヵ月以内に、インスリンポンプを使用した者
- スクリーニング前 3 ヵ月以内に、10 日を超えて追加インスリン（超速効型インスリンアナログ及び速効型インスリン）を使用した者
- スクリーニング前 6 ヵ月以内に、昏睡／痙攣発作に至る重症低血糖を発現した者、若しくは糖尿病性ケトアシドーシスで入院した者

**被験薬**：HOE901-U300

剤型： HOE901-U300（インスリン グラルギン 300 単位/mL 溶液）は、無菌で発熱性物質を含まない無色澄明の注射液で、ペン型注入器（Modified Tactipen）に装着するガラスカートリッジとして提供された。

投与経路：皮下投与

**治験実施計画書の識別コード**：EFC12512

投与方法：

１日１回、夜（夕食直前から就寝前までの間）投与。投与時刻は割付け時に決定され、治験期間中は同一時刻に投与することとした。

開始用量：ベースライン来院前にランタス、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：1 日用量はベースライン来院前日の 1 日の総基礎インスリン投与量と同じ量とした。

ベースライン来院前に 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:1 日用量はベースライン来院前日の 1 日の総基礎インスリン投与量より 20%減量した。

基礎インスリンの用量は、空腹時 SMPG 値が 80～100 mg/dL（4.4～5.6 mmol/L）の目標範囲に達するよう 1 週間に 1 回調節した。割付け後 8～12 週までに目標範囲に達するように調節した。必要と判断される場合は、個々の患者で目標値を調節した。

- + 1.5 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）の場合
- + 3 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
- − 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）の場合
- − 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、若しくは前週に 3 件以上の症候性低血糖又は 1 件の重症低血糖を発現した場合（医師の判断による）

ロット番号：C1022774

**対照薬**：ランタス（HOE901-U100）

剤型： ランタス（インスリン グラルギン 100 単位/mL 溶液）は、無菌で発熱性物質を含まない無色澄明の注射液で、ガラスカートリッジとペン型注入器一体型の市販のディスポーザブルタイプのプレフィルド製剤（Solostar）として提供された。

投与経路：皮下投与

投与方法：

以下の基礎インスリン用量の他は、HOE901-U300 と同じ。

- + 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）の場合
- + 2 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
- − 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）の場合
- − 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、若しくは前週に 3 件以上の症候性低血糖又は 1 件の重症低血糖を発現した場合（医師の判断による）

ロット番号：C1024081

**治験実施計画書の識別コード**：EFC12512

**治験薬以外の治療（NIMP）**：基礎治療（経口血糖降下薬）

いずれの投与群も、治験期間中、治験前から投与されていた経口血糖降下薬を継続することとした。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、スルホニルウレア剤又はグリニドを投与していた患者はそれらの用量を減量することとした。他の経口血糖降下薬を使用していた場合は、医師による医学的判断に基づき、血糖降下薬の用量を減量した。

救済治療：

漸増期間（投与後 12 週時）後に、基礎インスリンの用量調節を行っても、血糖コントロールがあらかじめ規定した値〔FPG 値が 200 mg/dL（11 mmol/L）、HbA1c が 8.5%〕に改善せず、原因が明確でない場合には、治療の強化を検討した。基礎インスリン + 経口血糖降下薬に追加する抗糖尿病薬は、医師の判断及び添付文書に基づいて選択した。

**投与期間**：12 ヵ月

**観察期間**：最長 58 週間〔2 週間のスクリーニング期間＋6 ヵ月の主要投与期間（有効性及び安全性の評価）＋6 ヵ月の継続投与期間（安全性の評価）＋4 週間の後観察期間〕

有効性及び安全性の解析は、主要投与期間（6 ヵ月）で行った。

主要投与期間（6 ヵ月）に救済治療を必要とした患者では、救済治療開始前におけるベースライン後の最も遅い時点で測定した値を有効性の最終評価時の値として用いた。これらの患者は、救済治療開始以降を有効性解析の対象から除外した。安全性評価については、救済治療の有無に関係なく、主要投与期間（6 ヵ月）を解析期間とした。

**治験実施計画書の識別コード**：EFC12512

**評価基準**：

**有効性**：

主要評価項目：

- 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

副次評価項目：

- エンドポイント〔投与後 6 ヵ月（26 週）時〕に、HbA1c 値が 7%未満及び 6.5%以下の患者の割合
- 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、投与前 SMPG の変化量、投与前 SMPG 値のばらつきの変化量、8 点 SMPG プロファイルの変化、24 時間平均血糖値（8 点 SMPG 値の平均値）の変化量、24 時間平均血糖値のばらつきの変化量、及び 1 日の基礎インスリン投与量の変化量

探索的評価項目：

- エンドポイント〔投与後 6 ヵ月（26 週）時〕に、FPG 値が 100 mg/dL（5.6 mmol/L）未満及び 120 mg/dL（6.7 mmol/L）未満の患者の割合
- 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、7 点 SMPG プロファイルの変化、並びに 7 点 SMPG の平均値及びばらつきの変化量、4 点 SMPG、空腹時 SMPG（平均値）、救済治療を受けた患者の割合、及び血漿中遊離脂肪酸の変化量

その他の副次評価項目：

- 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 DTSQs（現状）及び DTSQc（変化）の変化量：治療満足度、高血糖の自覚症状及び低血糖の自覚症状

**探索的 CGM 解析**：

CGM 主要評価項目： $AUC_{mean_24h}$（平均値）

CGM 解析の副次評価項目：$AUC_{mean_noc}$ 及び $AUC_{mean_daytime}$、$AUC_{value_24h}$、$AUC_{value_noc}$ 及び $AUC_{value_daytime}$、MODD、目標血糖範囲（80～140 mg/dL）の達成状況、並びに Hyperglycemic index、Hypoglycemic index、Index of Glycemic control

**安全性**：

低血糖、注射部位反応、過敏反応、心血管系事象及び MACE、悪性腫瘍、特に注目すべき有害事象（ALT の上昇、妊娠、治験薬及び NIMP による症候性過量投与、無症候性過量投与）、TEAE、死亡に至る TEAE、治験薬の投与中止に至る TEAE、重篤な有害事象の発現。臨床検査値、バイタルサイン（体重を含む）、12 誘導心電図、及び抗インスリン抗体。

**抗インスリン抗体測定用検体の採取時間及び分析試験法**：

抗インスリン抗体測定用の血液検体は、ベースライン（Visit 3）、投与後 4 週時（Visit 7）、投与後 12 週時（Visit 11）、投与後 6 ヵ月時（Visit 14）、投与後 12 ヵ月時（Visit 18）及び治験薬投与中止時に採取することとした。抗インスリン抗体は、バリデートされた抗インスリン抗体測定法により、集中測定機関で測定することとした。

**CGM 測定**：

ベースライン、投与後 11 週時及び 25 週時に、最長 72 時間昼夜を通して組織間質液中の糖濃度をメドトロニック iPro2 により測定した。

**治験実施計画書の識別コード**：EFC12512

**統計手法**：

主要有効性評価項目の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 の変化量は、投与群、スクリーニング時の HbA1c 値（8.0%未満、 8.0%以上）、及び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、ベースラインの HbA1c 値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルにより解析した。HOE901-U300 とランタスの群間差及び 95%両側信頼区間は、ANCOVA モデルの枠組み内で推定した。

主要有効性評価項目に関してステップワイズな閉手順が用いられ、非劣性が示された場合には、続けて優越性を評価した。ステップ 1 では ランタス群に対する HOE901-U300 群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（平均値）における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 HbA1c 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とした。HOE901-U300 群の非劣性が示された場合に限り、ステップ 2 としてランタス群に対する HOE901-U300 群の優越性を評価した。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」を下回った場合にランタス群に対する HOE901-U300 群の優越性が示されるとした。主要評価項目に関する検定は有意水準 $\alpha = 0.025$（片側）で実施した。

24 時間血糖値（平均値）及び投与前血糖値のばらつきの変化量を除く副次有効性評価項目の連続変数はすべて、主要有効性評価項目の解析で使用したものと同様の ANCOVA モデルを用い、投与群、スクリーニング時の HbA1c 値（8.0%未満、 8.0%以上）及び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、ベースライン値を共変量として解析した。ばらつきの変化量は、投与群及びスクリーニング時の HbA1c 値（8.0%未満、 8.0%以上）を固定効果とする分散分析モデルを用いた。副次有効性評価項目のカテゴリー変数は、割付け時の層別因子を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて解析し、相対リスクの推定値及びその 95%両側信頼区間を算出した。

安全性の解析は、安全性解析対象集団を対象とし、記述的に行った。

**治験実施計画書の識別コード**：EFC12512

**要約**：主要投与期間（6 ヵ月）における有効性及び安全性の結果について述べる。

集団の特性：

2 型糖尿病患者 241 名を HOE901-U300 群（121 名）又はランタス群（120 名）に割り付けし、240 名に治験薬を投与した（安全性解析対象集団）。mITT 集団（有効性解析対象集団）は 240 名であった。CGM サブスタディへの参加に同意した 28 名のうち、27 名が CGM 解析対象集団に含まれた。

いずれの投与群でもおおむね同数の患者が治験を中止した〔HOE901-U300 群 2.5%（3/121 名）、ランタス群 1.7%（2/120 名）〕。HOE901-U300 群の 95.0%（115 名）及びランタス群の 98.3%（118 名）が主要投与期間（6 ヵ月）を終了した（救済治療を受けた HOE901-U300 群の 2 名は投与完了の集団から除外した）。

人口統計学的特性及びベースライン特性は投与群間で不均衡は認められなかった。対象集団の年齢の平均値は 60.8 歳で、42.3%（102/241 名）が 65 歳以上であった。ベースライン時の BMI（平均値）は 25.3 $kg/m^2$ であった。治験開始前の糖尿病罹病期間（平均値）は 14.0 年であり、基礎インスリンによる前治療期間（平均値）は 2.45 年であった。ベースライン時の 1 日の基礎インスリン投与量（平均値）は 16.4 単位（0.244 単位/kg）であった。患者の多く（95.0%、228/240 名）が治験薬投与開始前 7 日間にインスリン グラルギンを使用しており（インスリン デテミルは 5.0%、12/240 名）、ランタス群（91.7%、110/120 名）と比べて HOE901-U300 群（98.3%、118/120 名）でより多くの患者がインスリン グラルギンを使用していた。

ベースライン時の HbA1c 値（平均値）は両投与群で同程度であった（HOE901-U300 群 7.99%、ランタス群 8.06%、Randomized 集団の値）。

有効性の結果：

<u>主要評価項目</u>

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 の変化量の調整平均（95%両側信頼区間）は、HOE901-U300 群で− 0.45%（− 0.576; − 0.329%）、ランタス群で− 0.55%（− 0.675; − 0.427%）と、両投与群で同程度であった。HbA1c 変化量の群間差（HOE901-U300 群 − ランタス群）は 0.10%（− 0.075; 0.272%）であり、95%両側信頼区間の上限値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、HOE901-U300 群のランタス群に対する非劣性は示された。HOE901-U300 群のランタス群に対する優越性は示されなかった。

<u>主な副次評価項目</u>

投与後 6 ヵ月（26 週）時に HbA1c 値が 7%未満に達した患者の割合は、投与群間で同程度であった〔HOE901-U300 群で 25.0%（30/120 名）、ランタス群で 24.2%（29/120 名）〕。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）未満の低血糖を発現せずに HbA1c 値が 7%未満に達した患者の割合も投与群間で同程度であり、HOE901-U300 群で 23.3%（28/120 名）、ランタス群で 22.5%（27/120 名）であった。また、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）未満の夜間低血糖を発現せずに HbA1c 値が 7%未満に達した患者の割合も、投与群間で同程度であった〔両投与群とも 23.3%（28/120 名）〕。HbA1c 値が 6.5%以下に達した患者の割合は、HOE901-U300 群〔11.7%（14/120 名）〕でランタス群〔9.2%（11/120 名）〕に比べて高く、相対リスクは 1.23（95%両側信頼区間：0.59; 2.54）であった。

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 FPG の変化量の調整平均は、、HOE901-U300 群で− 21.77 mg/dL（− 1.21 mmol/L）、ランタス群で− 22.53 mg/dL（− 1.25 mmol/L）、群間差（95%両側信頼区間）は 0.76 mg/dL（− 7.267; 8.792 mg/dL）〔0.04 mmol/L（− 0.403; 0.488 mmol/L）〕であり、投与群間で同程度であった。

**治験実施計画書の識別コード**：EFC12512

ベースラインからエンドポイント〔投与後 6 ヵ月（26 週）時〕までの投与前 SMPG 値の変化量の調整平均は、HOE901-U300 群で 12.53 mg/dL（0.70 mmol/L）、ランタス群で 16.56 mg/dL（0.92 mmol/L）、調整平均の群間差（95%両側信頼区間）は− 4.03 mg/dL（−18.387; 10.335 mg/dL）〔− 0.22 mmol/L（− 1.021; 0.574 mmol/L）〕であった。

ベースラインからエンドポイント〔投与後 6 ヵ月（26 週）時〕までの投与前 SMPG 値のばらつきの変化量の調整平均は、HOE901-U300 群（2.21%）でランタス群（0.04%）より高く、ランタスとの群間差（95%両側信頼区間）は 2.17%（− 1.396; 5.726%）であった。

8 点 SMPG プロファイルは、エンドポイント〔投与後 6 ヵ月（26 週）時〕ではベースラインと比べ、すべての血糖値が両投与群で同程度に著しく低下していた。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 24 時間平均血糖値（8 点 SMPG 値の平均値）の変化量の調整平均は、HOE901-U300 群で− 13.98 mg/dL（− 0.78 mmol/L）及びランタス群で− 18.58 mg/dL（− 1.03 mmol/L）であった。ランタスとの群間差（95%両側信頼区間）は 4.60 mg/dL（− 4.365; 13.558 mg/dL）〔0.26 mmol/L（− 0.242; 0.753 mmol/L）〕であった。

エンドポイント〔投与後 6 ヵ月（26 週）時〕で、1 日の総基礎インスリン投与量（平均値）は、HOE901-U300 群で 24.20 単位（0.35 単位/kg）及びランタス群で 20.20 単位（0.30 単位/kg）であった。ベースラインからの 1 日の基礎インスリン投与量の増加はランタス群〔4.46 単位（0.06 単位/kg）〕より HOE901-U300 群〔8.18 単位（0.12 単位/kg）〕で大きかった。

探索的評価項目

投与後 6 ヵ月（26 週）時に FPG 値が目標値 100 mg/dL（5.6 mmol/L）未満に達した患者の割合は、ランタス群（40.3%、48/119 名）と比べて HOE901-U300 群（33.9%、40/118 名）でわずかに低かった。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）未満の低血糖を発現せずに、投与後 6 ヵ月時に FPG の目標値 100 mg/dL（5.6 mmol/L）未満に達した患者の割合もまた、ランタス群（34.5%、41/119 名）に比べて HOE901-U300 群（28.8%、34/118 名）で低かった。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）未満の低血糖を発現せずに、FPG の目標値 120 mg/dL（6.7 mmol/L）未満に達した患者の割合は、ランタス群（55.5%、66/119 名）に比べて HOE901-U300 群（58.5%、69/118 名）で高かった。

ベースライン時の平均朝食前 SMPG（平均値）は、HOE901-U300 群で 138.38 mg/dL（7.68 mmol/L）及びランタス群で 131.26 mg/dL（7.29 mmol/L）と同程度であった。投与開始後最初の 2 週間で、ランタス群は低下したのに対し、HOE901-U300 群はわずかに上昇した。投与後 6 ヵ月（26 週）時では平均朝食前 SMPG はいずれの投与群も同程度であった〔LOCF 平均：HOE901-U300 群で 117.01 mg/dL（6.50 mmol/L）、ランタス群で 112.20 mg/dL（6.23 mmol/L）〕。

ベースライン時及びエンドポイント〔投与後 6 ヵ月（26 週）〕時の 7 点 SMPG プロファイルに基づく解析結果は、8 点 SMPG プロファイルに基づく結果と一致していた。食前の平均値である 4 点 SMPG プロファイルに基づく解析結果は、8 点 SMPG プロファイルに基づく結果と一致していた。

ベースラインから投与後 6 ヵ月（26 週）時の血漿中遊離脂肪酸濃度の変化量の調整平均は、いずれの投与群でもほぼ同程度であった。

HOE901-U300 群の患者 2 名（1.7%）が救済治療を受けたが、ランタス群ではいなかった。

その他

DTSQs（現状）及び DTSQc（変化）測定による患者の治療満足度は、いずれの群でも治験期間を通して良好であった。DTSQc（変化）の治療満足度の合計スコア（平均値）は両投与群で改善した。

**治験実施計画書の識別コード**：EFC12512

CGM 評価項目

投与後 6 ヵ月（26 週）時の平均 $AUC_{mean_24h}$ 値（CGM2 日目）は、いずれの投与群においてもベースラインと比べてわずかに低く、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。

投与後 6 ヵ月（26 週）時の CGM プロファイル（平均値）から、ベースラインと比べ、両投与群で夜間を含めた経時的な血糖変動が小さいことが示唆された。

投与後 6 ヵ月（26 週）時の平均 $AUC_{mean_noc}$ 値（CGM2 日目）は、ベースラインと比べて HOE901-U300 群では減少したがランタス群では増加し、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。

投与後 6 ヵ月（26 週）時に CGM2 日目の目標血糖範囲（80～140 mg/dL）の平均持続期間はいずれの投与群もベースラインより長かった。

安全性の結果：

全体として、低血糖症の発現率は HOE901-U300 群 70.8%（85/120 名）でランタス群 80.0%（96/120 名）と比べて低く、この違いは夜間低血糖でも見られた〔HOE901-U300 群 30.8%（37/120 名）、ランタス群 47.5%（57/120 名）〕。治験薬投与の最初の 8 週間で低血糖症を発現した患者の割合は、HOE901-U300 群（42.5%、51/120 名）でランタス群（59.2%、71/120 名）に比べて少なかった。主要投与期間（6 ヵ月）では、重症低血糖は HOE901-U300 群の 2.5%（3/120 名）及びランタス群の 1.7%（2/120 名）で認められ、重症夜間低血糖は HOE901-U300 群の 1 名（0.8%）及びランタス群の 2 名（1.7%）で認められた。重症又は血糖値が 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の低血糖を発現した患者の割合は、HOE901-U300 群 65.0%（78/120 名）でランタス群 76.7%（92/120 名）と比べて低かった。

TEAE の発現率は HOE901-U300 群では 58.3%（70/120 名）、ランタス群では 56.7%（68/120 名）であり、両投与群で同程度であった。重篤な TEAE は、HOE901-U300 群で 4.2%（5/120 名）、ランタス群で 3.3%（4/120 名）の患者に認められ、両投与群で同程度の発現率であった。

主要投与期間（6 ヵ月）に両投与群で死亡例は見られなかった。

治験薬の投与中止に至った TEAE は、HOE901-U300 群の 3 名（2.5%）及びランタス群の 1 名（0.8%）に認められ、両投与群で同程度であった。

主要投与期間（6 ヵ月）に ALT の基準値上限の 10 倍を超えた患者はいなかった。ALT の基準値上限の 3 倍を超えた患者はランタス群の 1 名のみであり、HOE901-U300 群ではいなかった。

主要投与期間（6 ヵ月）に治験薬又は NIMP による症候性過量投与は、いずれの投与群でも報告されなかったが、治験薬の無症候性過量投与が HOE901-U300 群の 1 名で報告された。

主要投与期間（6 ヵ月）に妊娠は両投与群で報告されなかった。

主要投与期間（6 ヵ月）に認められた過敏反応は、両投与群で同程度であった〔HOE901-U300 群 9.2%（11/120 名）、ランタス群 8.3%（10/120 名）〕。

主要投与期間（6 ヵ月）に投与部位反応を発現した患者の割合は、両投与群で同程度に低かった〔HOE901-U300 群 1.7%（2/120 名）、ランタス群 0.8%（1/120 名）〕。

主要投与期間（6 ヵ月）後、平均体重はベースラインと比べて HOE901-U300 群で減少（− 0.61 kg）し、ランタス群でわずかに増加（0.34 kg）した。体重の変化量の調整平均の群間差は− 1.00 kg（95%両側信頼区間：− 1.528; − 0.467 kg）であった。

**治験実施計画書の識別コード**：EFC12512

抗インスリン抗体及び抗インスリン抗体価について、投与群間で又は経時的に大きな違いは認められなかった。抗インスリン抗体陽性の患者において、ヒトインスリンとの交差反応を示す患者の割合は、ランタス群と比べて HOE901-U300 群でわずかに低かった。抗インスリン抗体陽性の患者において、HbA1c の低下は HOE901-U300 群でランタス群に比べて小さく、また基礎インスリン投与量の変化量についても HOE901-U300 群でランタス群に比べて小さかった。安全性評価項目に対する抗インスリン抗体の影響について、投与群間で大きな違いはなかった。

結論：

基礎インスリン及び経口抗糖尿病薬を併用していた2型糖尿病患者241名を対象とした本治験の結果から、ベースライン特性及び人口統計学的特性は投与群間で不均衡は認められなかった。主要有効性評価項目の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、ランタスに対する HOE901-U300 の非劣性が示された。主要投与期間（6 ヵ月）の副次有効性評価項目〔FPG の変化量（平均値）、投与前 SMPG 値の変化量及びばらつきの変化量、8 点 SMPG プロファイル、並びに HbA1c 目標値到達率〕では、HOE901-U300 群及びランタス群で同様の結果が示された。mITT 集団及び CGM 集団では、1 日の基礎インスリン投与量がベースラインから投与後 6 ヵ月時まで増加し、その増加は主に投与開始後最初の 12 週間に見られ、HOE901-U300 群でランタス群に比べてより増加した。

主要投与期間（6ヵ月）の低血糖症の発現率（1回以上低血糖の事象を発現した患者の割合）は、HOE901-U300 群でランタス群と比べて低かった。主要投与期間（6 ヵ月）では、夜間低血糖の発現率が HOE901-U300 群でランタス群と比べて著しく低く、重症低血糖の発現率は両投与群において同程度に低かった。

主要投与期間（6 ヵ月）の HOE901-U300 の忍容性は良好で、特定の安全性に対する懸念は認められなかった。

**報告書の日付**：2014 年 4 月 29 日

表 86 - 概要〔EFC12512 試験 - 全投与期間（12 ヵ月）〕

**治験実施計画書の識別コード：**EFC12512

**治験の標題：**日本人 2 型糖尿病患者を対象とした経口血糖降下薬併用時の HOE901-U300 の有効性及び安全性をランタスと比較するための 6 ヵ月間、多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間比較試験及びその後 6 ヵ月間の安全性確認のための継続投与試験〔全投与期間（12 ヵ月）〕

**治験調整医師：**[redacted]（[redacted]、[redacted]）

**治験実施医療機関：**多施設共同（日本、31 施設）

**公表文献：** Terauchi Y, Koyama M, Cheng X, Shimizu S, Hirose T. Glycemic control and hypoglycemia in Japanese people with T2DM receiving new insulin glargine 300 U/mL in combination with OADs (EDITION JP 2). American Diabetes Association's 74th Scientific Sessions; 2014 June 13-17; San Francisco, CA, USA [Abstract 94-LB].

**治験期間：**

最初の患者の組入れ日：2012 年 9 月 21 日

最後の患者の完了日： 2014 年 6 月 2 日

**開発のフェーズ：**第 III 相

**目的：**

以下に示す本治験の主要及び副次目的は、先の総括報告書で報告した主要投与期間（6 ヵ月）における評価結果に基づいて設定した。また、主要及び副次目的を評価する有効性及び安全性の変数は全投与期間（12 ヵ月）にわたって測定し、本報告書に記述した。

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（26 週）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。

副次目的：

- 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、投与前 SMPG 値の変化量、24 時間平均血糖値（8 点 SMPG 値の平均値）の変化量、及び投与前 SMPG 値のばらつきの変化量について、HOE901-U300 とランタスを比較する。
- HbA1c の目標値到達率について、HOE901-U300 とランタスを比較する。
- 低血糖症の発現頻度について、HOE901-U300 とランタスを比較する。
- HOE901-U300 の安全性及び忍容性（抗インスリン抗体の産生を含む）を評価する。
- 治療満足度について、HOE901-U300 とランタスを比較する。

安全性評価のための継続投与期間終了後（投与後 12 ヵ月）、患者は治験薬投与終了後 2 日以内に来院して試験を完了するか又は更に 1 ヵ月（合計 13 ヵ月）治験を継続するよう依頼された。この後観察期間の目的は、治験薬（HOE901-U300 又はランタス）から市販の基礎インスリンへ切替え後の初期における安全性と有効性の評価であった。

**治験実施計画書の識別コード**：EFC12512

**治験方法**：

ランダム化、非盲検、2 群、並行群間比較、多施設共同試験（図 19）

スクリーニング前に 6 ヵ月以上基礎インスリンと経口血糖降下薬を併用していた 2 型糖尿病患者（外来患者）を HOE901-U300 又はランタスに 1 対 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。

主要投与期間（6 ヵ月）における結果は、ベースラインからエンドポイント（投与後 6 ヵ月）までの HbA1c の変化量についてランタスに対する HOE901-U300 の非劣性を検定した主要有効性解析の結果を含めて、先の総括報告書で報告した。

**患者数**：

予定： 240 名（HOE901-U300 群 120 名、ランタス群 120 名）

ランダム化：241 名（HOE901-U300 群 121 名、ランタス群 120 名）

投与：240 名（HOE901-U300 群 120 名、ランタス群 120 名）

評価：

有効性：240 名（HOE901-U300 群 120 名、ランタス群 120 名）

安全性：240 名（HOE901-U300 群 120 名、ランタス群 120 名）

診断及び選択基準：

選択基準：

- 2 型糖尿病患者
- 文書による同意が得られている者

主な除外基準：

- 年齢が 18 歳未満の者
- スクリーニング時の HbA1c 値（NGSP 値）が 7.0%未満 又は 10%を超える者
- 2 型糖尿病以外の糖尿病患者
- 基礎インスリン + 経口血糖降下薬療法及び自己血糖測定の経験が 6 ヵ月未満の者
- スクリーニング前 3 ヵ月以内に、1 日に 2 回以上の混合型インスリン又はインスリン デテミルを使用した者、若しくは GLP-1 受容体作動薬を使用した者
- スクリーニング前 6 ヵ月以内に、インスリンポンプを使用した者
- スクリーニング前 3 ヵ月以内に、10 日を超えて追加インスリン（超速効型インスリンアナログ及び速効型インスリン）を使用した者
- スクリーニング前 6 ヵ月以内に、昏睡／痙攣発作に至る重症低血糖を発現した者、若しくは糖尿病性ケトアシドーシスで入院した者

**被験薬**：HOE901-U300

剤型： HOE901-U300（インスリン グラルギン 300 単位/mL 溶液）は、無菌で発熱性物質を含まない無色澄明の注射液で、ペン型注入器（Modified Tactipen）に装着するガラスカートリッジとして提供された。

**治験実施計画書の識別コード**：EFC12512

投与経路：皮下投与

投与方法：

１日１回、夜（夕食直前から就寝前までの間）投与。投与時刻は割付け時に決定され、治験期間中は同一時刻に投与することとした。

開始用量：ベースライン来院前にランタス、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：1 日用量はベースライン来院前日の 1 日の総基礎インスリン投与量と同じ量とした。

ベースライン来院前に 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:1 日用量はベースライン来院前日の 1 日の総基礎インスリン投与量より 20%減量した。

基礎インスリンの用量は、空腹時 SMPG 値が 80～100 mg/dL（4.4～5.6 mmol/L）の目標範囲に達するよう 1 週間に 1 回調節した。割付け後 8～12 週までに目標範囲に達するように調節した。必要と判断される場合は、個々の患者で目標値を調節した。

- + 1.5 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）の場合
- + 3 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
- − 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）の場合
- − 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、若しくは前週に 3 件以上の症候性低血糖又は 1 件の重症低血糖を発現した場合（医師の判断による）

ロット番号：C1022774

**対照薬：ランタス（HOE901-U100）**

剤型： ランタス（インスリン グラルギン 100 単位/mL 溶液）は、無菌で発熱性物質を含まない無色澄明の注射液で、市販のディスポーザブルタイプのプレフィルド製剤（Solostar）として提供された。

投与経路：皮下投与

投与方法：

以下の基礎インスリン用量の他は、HOE901-U300 と同じ。

- + 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）の場合
- + 2 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
- − 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）の場合
- − 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、若しくは前週に 3 件以上の症候性低血糖又は 1 件の重症低血糖を発現した場合（医師の判断による）

ロット番号：C1024081

**治験実施計画書の識別コード**：EFC12512

**治験薬以外の治療（NIMP）**：基礎治療（経口血糖降下薬）

いずれの投与群も、治験期間中、治験前から投与されていた経口血糖降下薬を継続することとした。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、スルホニルウレア剤又はグリニドを投与していた患者はそれらの用量を減量することとした。他の経口血糖降下薬を使用していた場合は、医師による医学的判断に基づき、血糖降下薬の用量を減量した。

救済治療：

漸増期間（投与後 12 週時）後に、基礎インスリンの用量調節を行っても、血糖コントロールがあらかじめ規定した値〔FPG 値が 200 mg/dL（11 mmol/L）、HbA1c が 8.5%〕に改善せず、原因が明確でない場合には、治療の強化を検討した。基礎インスリン + 経口血糖降下薬に追加する抗糖尿病薬は、医師の判断及び添付文書に基づいて選択した。

**投与期間**： 12 ヵ月

**観察期間**：最長 58 週間〔2 週間のスクリーニング期間＋6 ヵ月の主要投与期間（有効性及び安全性の評価）＋6 ヵ月の継続投与期間（安全性の評価）＋4 週間の後観察期間〕

有効性及び安全性の解析は、主要投与期間（6 ヵ月）及び全投与期間（12 ヵ月）で行った。

**評価基準**：

**有効性**：

主要評価項目：

- 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、ベースラインから投与後 12 ヵ月時までの HbA1c の変化量の記述統計量。

その他の評価項目：

- ベースラインから投与後 12 ヵ月時までの、投与前 SMPG の変化量、投与前 SMPG 値のばらつきの変化量、7 点 SMPG のばらつきの変化量、朝食前空腹時 SMPG の変化量、4 点 SMPG プロファイルの変化、FPG の変化量、1 日の基礎インスリン投与量の変化量、及び他の臨床評価項目（C-ペプチド、血漿中遊離脂肪酸）

後観察期間（4 週間）：

- 後観察期間のベースライン（投与後 12 ヵ月時）から投与後 13 ヵ月時（治験薬投与終了後 1 ヵ月時）までの、平均朝食前空腹時 SMPG、4 点 SMPG プロファイル、及び 1 日の基礎インスリン投与量の測定値及び変化量

**安全性**：

低血糖症のすべての事象（症候性低血糖、無症候性低血糖、重症低血糖、低血糖の疑い、低血糖関連事象）、注射部位反応、過敏反応、緊急報告を伴う特に注目すべき有害事象（ALT の上昇、妊娠、治験薬及び NIMP による症候性過量投与）、緊急報告を伴わない特に注目すべき有害事象（無症候性過量投与）、その他の有害事象又は重篤な有害事象、臨床検査値、バイタルサイン（体重を含む）、12 誘導心電図、及び抗インスリン抗体などの安全性情報

後観察期間（4 週間）：低血糖症及び有害事象等を評価した。

**治験実施計画書の識別コード**：EFC12512

**抗インスリン抗体測定用検体の採取時間及び分析試験法**：

抗インスリン抗体測定用の血液検体は、ベースライン（Visit 3）、投与後 4 週時（Visit 7）、投与後 12 週時（Visit 11）、投与後 6 ヵ月時（Visit 14）投与後 12 ヵ月時（Visit 18）、及び治験薬投与中止時に採取することとした。抗インスリン抗体は、バリデートされた抗インスリン抗体測定法により、集中測定機関で測定することとした。

**統計手法**：

mITT 集団における全投与期間（12 ヵ月）の HbA1c 及び他の有効性評価項目について記述統計量を用いて要約した。ベースラインからの変化量は LOCF 法を用いて ANCOVA/ANOVA モデルにより解析した。同じ方法を用いて、ベースラインから投与後 12 ヵ月時までの主な有効性評価項目、すなわち HbA1c、FPG 及び投与前 SMPG の平均値及びばらつき、並びに 24 時間平均血糖値（7 点 SMPG 値の平均値）及びばらつきについて解析した。

後観察対象集団について、後観察期間（4 週間）の平均朝食前空腹時 SMPG、4 点 SMPG 及び 1 日の基礎インスリン投与量について有効性を解析した。

安全性及び忍容性の結果は、全投与期間（12 ヵ月）及び後観察期間（4 週間、安全性評価）における安全性解析対象集団及び後観察対象集団について投与群別（HOE901-U300 又はランタス）に要約した。特に規定がない限り、安全性評価項目の解析は記述的に行い、系統的な検定は行わなかった。

**要約**：

全投与期間（12 ヵ月）及び後観察期間（4 週間）の有効性及び安全性の結果について示す。

集団の特性：

2 型糖尿病患者 241 名を HOE901-U300 群（121 名）又はランタス群（120 名）に割り付けし、240 名に治験薬を投与した（安全性解析対象集団）。mITT 集団（有効性解析対象集団）は 240 名であった。

治験を中止した患者の割合は、ランタス群〔4.2%（5/120 名）〕と比べて HOE901-U300 群〔10.7%（13/121 名）〕で高かった。

人口統計学的特性及びベースライン特性は投与群間で不均衡は認められなかった。対象集団の年齢の平均値は 60.8 歳で、42.3%（102/241 名）が 65 歳以上で、61.0%（147/241 名）は男性であった。ベースライン時の BMI（平均値）は 25.3 $kg/m^2$ であった。治験開始前の糖尿病罹病期間（平均値）は 14.0 年であり、基礎インスリンによる前治療期間（平均値）は 2.45 年であった。ベースライン時の 1 日の基礎インスリン投与量（中央値）は 0.218 単位/kg であり、ベースライン時の HbA1c 値（平均値）は 8.02%であった。

**治験実施計画書の識別コード**：EFC12512

有効性の結果：

ベースライン時の HbA1c 値（平均値）は両投与群で同程度であった。ベースラインからエンドポイント（投与後 12 ヵ月）までに HbA1c 値は低下し、投与開始後 12 週時までに大きく低下した。投与後 12 ヵ月時の HbA1c 値（平均値）は両投与群で同程度であり、また、ベースラインから投与後 12 ヵ月時までの変化量（平均値）も HOE901-U300 群で−0.28%、ランタス群で−0.33%と、両投与群で同程度であった。継続投与期間（6 ヵ月）に HbA1c 値は HOE901-U300 群と比べてランタス群で上昇傾向が認められたが、安定した状態を保っていた。

HbA1c の結果と同様に、両投与群の FPG 値も全投与期間（12 ヵ月）に低下し、主に治験薬投与開始後 12 週間に低下し、その後の継続投与期間（6 ヵ月）では両投与群ともに安定していた。投与前 SMPG 値及び 24 時間平均血糖値などの血糖コントロールの他のパラメータはベースラインから投与後 12 ヵ月時まで両投与群で低下した。

7 点 SMPG（平均値）はいずれの投与群でもベースラインから投与後 12 ヵ月時までのすべての測定時点で低下した。投与後 12 ヵ月時に両投与群の血糖値（平均値）は昼食前から就寝時までの各測定時点では同程度であったが、朝食前及び朝食後では血糖値（平均値）はランタス群より HOE901-U300 群で高かった。

血糖コントロールにおけるこれらの変化は、両投与群で基礎インスリン投与量を増加した時期に認められた。投与量の増加は主として投与開始後 12 週までに認められ、HOE901-U300 群でその程度は大きかった。1 日の基礎インスリン投与量（平均値）は、投与後 12 週時から投与後 12 ヵ月時まで両投与群ともわずかな増加で維持されていた。1 日の基礎インスリン投与量は、ランタス群〔20.63 単位（0.30 単位/kg）〕と比較して HOE901-U300 群〔25.08 単位（0.36 単位/kg）〕で高かった。

DTSQs（現状）測定による患者の治療満足度は両投与群で良好であり、治験期間を通して同様であった。

**治験実施計画書の識別コード**：EFC12512

安全性の結果：

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。重症低血糖の発現率は、HOE901-U300 群（3 名 3 件）及びランタス群（2 名 2 件）でほぼ同程度であった。夜間重症低血糖の発現率は両投与群で同じであった（各投与群で 1 名 1 件）。

治験期間中に死亡例は見られなかった。

TEAE の発現率〔HOE901-U300 群 78.3%（94/120 名）、ランタス群 73.3%（88/120 名）〕又は重篤な 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。

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。ランタス群の 2 名（HOE901-U300 群では 0 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。全投与期間（12 ヵ月）で、注射部位反応（HOE901-U300 群 1.7%、ランタス群 0.8%）及び過敏反応（HOE901-U300 群 13.3%、ランタス群 11.7%）は両投与群のほぼ同じ割合の患者で認められた。

抗インスリン抗体の結果について、投与群間で大きな違いは認められなかった。1 日の基礎インスリン投与量の変化量は、抗インスリン抗体陰性患者では、ランタス群と比べて HOE901-U300 群で大きかったが、抗インスリン抗体陽性患者ではこの群間差は明らかではなかった。安全性評価項目に対する抗インスリン抗体の影響については明らかな違いは認められなかった。

本試験において、使用した剤型を問わず、インスリン グラルギンに関連する新規の安全性所見は見られなかった。

後観察期間（4 週間）：

HOE901-U300 又はランタスの全投与期間（12 ヵ月）の終了時、患者は治験薬（HOE901-U300 又はランタス）から市販の基礎インスリン療法へと切り替えた〔HOE901-U300 群の 92.9%（104/112 名）、ランタス群の 92.1%（105/114 名）の患者がランタスへ切替え〕。割り付けられた患者の 93.8%〔226/241 名、HOE901-U300 群 92.6%（112/121 名）、ランタス群 95.0%（114/120 名）〕が後観察期間（4 週間）に参加した。

後観察期間（4 週間）開始後 1 週間で基礎インスリン投与量は、ランタス群（−0.46 単位）に比べて HOE901-U300 群（−1.38 単位）でより減少した。その後、基礎インスリン投与量は後観察期間終了時までほとんど変化しなかった。

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）の患者で低血糖症が高い割合で認められた。ほとんどの低血糖症は午前 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。

後観察期間に認められた有害事象は、HOE901-U300 群とランタス群で同程度であり、安全性の懸念を示唆するものではなかった。

**治験実施計画書の識別コード**：EFC12512

結論：

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 241 名を対象とした本治験は、主要投与期間（6 ヵ月）における HOE901-U300 の有効性及び安全性をランタスと比較し、継続投与期間（投与後 6 ヵ月から 12 ヵ月までの 6 ヵ月間）における HOE901-U300 及びランタスの安全性及び有効性の維持を確認するために実施した。

ベースライン特性及び人口統計学的特性は投与群間で不均衡は認められなかった。ほとんどの患者は長期にわたり 2 型糖尿病を有していた。

基礎インスリンと経口血糖降下薬を併用していた 2 型糖尿病患者における HOE901-U300 の本試験の結果から、継続投与期間（6 ヵ月）の血糖コントロール（HbA1c 値）は、HOE901-U300 群に比べてランタス群で HbA1c が上昇する傾向が認められたが、両投与群で同程度に維持されていた。これらの結果は、いずれの投与群においてもインスリン投与量をわずかに増量することで達成された。12 ヵ月間にわたって、発現時刻を問わない低血糖症又は夜間低血糖の発現率は、ランタス群より HOE901-U300 群で低いか同程度であった。両投与群で継続投与期間（6 ヵ月）に達成された安定した血糖コントロールは、ランタス群より HOE901-U300 群で低血糖症の発現率が低かったことと関連していた。

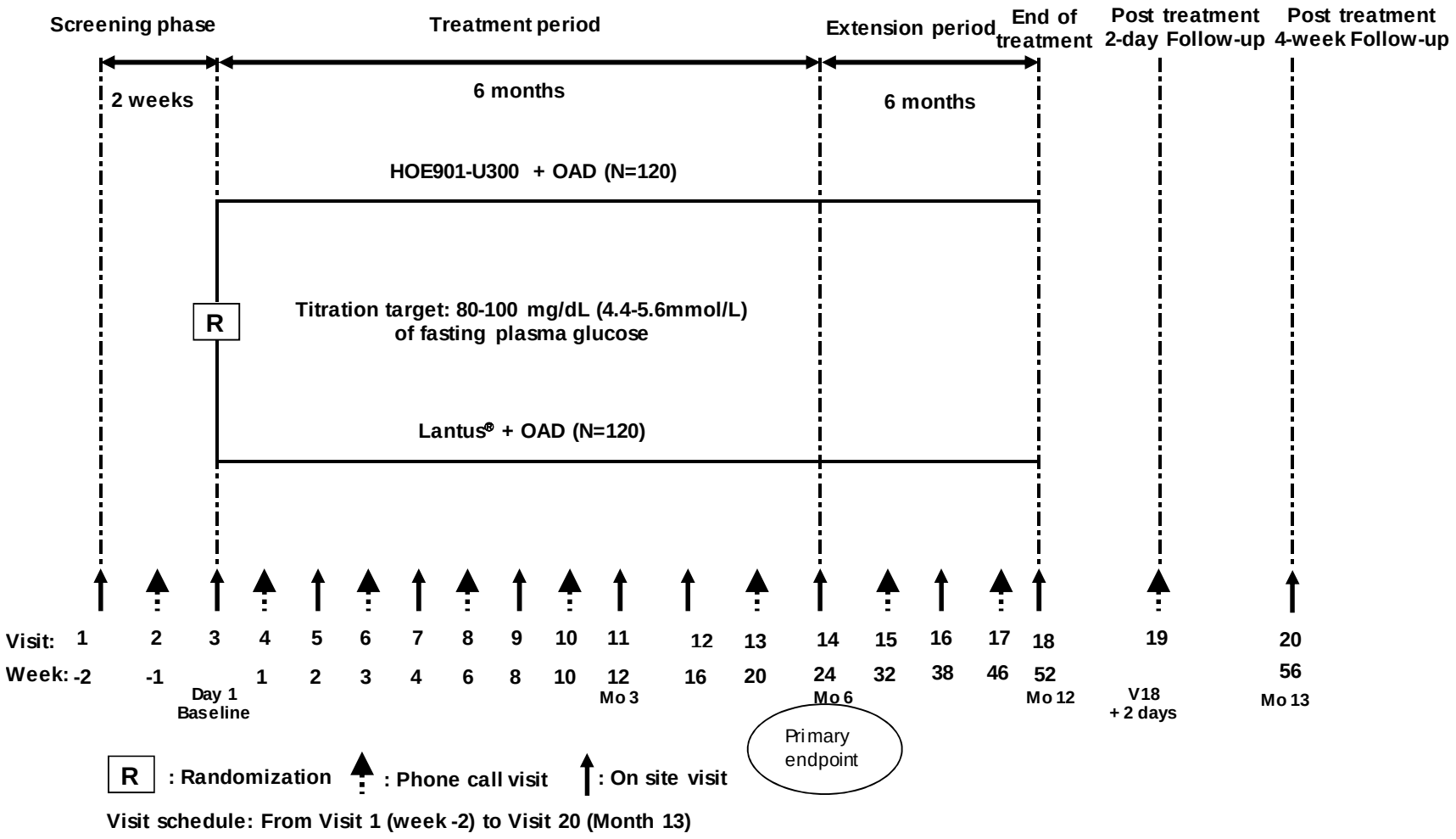
全体として、全投与期間（12 ヵ月）の HOE901-U300 の忍容性は良好で、特定の安全性に対する懸念は認められなかった。

**報告書の日付**：2014 年 10 月 29 日

## 2.10.2 治験デザイン

治験デザインを次ページに示す。

図 19 - 治験デザイン（EFC12512 試験）



## 2.10.3 症例数の設定根拠

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（6ヵ月時）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 とランタス間の HbA1c の変化量の差を「0」、標準偏差を 0.9%としたとき、被験者すべてを評価症例として（mITT 集団）、240 名（HOE901-U300 群 120 名、ランタス群 120 名）集積すれば、HOE901-U300 とランタスの間の平均値の差の 95%両側信頼区間の上側信頼限界は HbA1c 変化量 0.4%を超えないことを、90%を超える検出力で保証できるとした。

CGMサブスタディの症例数は経験的考察に基づき30名と設定した。症例数の算出は行わなかった。

## 2.10.4 患者背景

患者背景を以下に示す。

表 87 - 患者背景 - Randomized 集団（EFC12512 試験）

| | HOE901-U300 (N=121) | Lantus (N=120) | All (N=241) |
|---|---|---|---|
| Age (years) | | | |
| Number | 121 | 120 | 241 |
| Mean (SD) | 61.1 (10.8) | 60.5 (12.0) | 60.8 (11.4) |
| Median | 62.0 | 62.0 | 62.0 |
| Min : Max | 26 : 81 | 27 : 81 | 26 : 81 |
| Age Group (years) [n(%)] | | | |
| Number | 121 | 120 | 241 |
| <65 | 72 (59.5%) | 67 (55.8%) | 139 (57.7%) |
| [65-75[ | 39 (32.2%) | 43 (35.8%) | 82 (34.0%) |
| ≥75 | 10 (8.3%) | 10 (8.3%) | 20 (8.3%) |
| Gender [n (%)] | | | |
| Number | 121 | 120 | 241 |
| Male | 77 (63.6%) | 70 (58.3%) | 147 (61.0%) |
| Female | 44 (36.4%) | 50 (41.7%) | 94 (39.0%) |
| Race [n (%)] | | | |
| Number | 121 | 120 | 241 |
| Asian/Oriental | 121 (100%) | 120 (100%) | 241 (100%) |
| Other | 0 | 0 | 0 |
| Baseline weight (kg) | | | |
| Number | 121 | 120 | 241 |
| Mean (SD) | 67.4 (13.6) | 65.9 (12.8) | 66.7 (13.2) |
| Median | 65.7 | 64.1 | 64.7 |
| Min : Max | 39 : 110 | 42 : 112 | 39 : 112 |

| | HOE901-U300 (N=121) | Lantus (N=120) | All (N=241) |
|---|---|---|---|
| Baseline BMI ($kg/m^2$) | | | |
| Number | 121 | 120 | 241 |
| Mean (SD) | 25.7 (4.0) | 24.8 (3.6) | 25.3 (3.8) |
| Median | 25.7 | 24.7 | 25.2 |
| Min : Max | 15 : 34 | 18 : 35 | 15 : 35 |
| Baseline BMI categories ($kg/m^2$) [n(%)] | | | |
| Number | 121 | 120 | 241 |
| <25 | 50 (41.3%) | 67 (55.8%) | 117 (48.5%) |
| [25-30[ | 53 (43.8%) | 45 (37.5%) | 98 (40.7%) |
| [30-40[ | 18 (14.9%) | 8 (6.7%) | 26 (10.8%) |
| Baseline estimated GFR ($mL/min/1.73m^2$) | | | |
| Number | 121 | 120 | 241 |
| Mean (SD) | 80.2 (18.8) | 84.2 (17.7) | 82.2 (18.3) |
| Median | 82.5 | 83.5 | 82.6 |
| Min : Max | 15 : 125 | 50 : 150 | 15 : 150 |
| Baseline estimated GFR categories ($mL/min/1.73m^2$) [n(%)] | | | |
| Number | 121 | 120 | 241 |
| ≥ 90 | 33 (27.3%) | 38 (31.7%) | 71 (29.5%) |
| [60-90[ | 71 (58.7%) | 77 (64.2%) | 148 (61.4%) |
| [30-60[ | 15 (12.4%) | 5 (4.2%) | 20 (8.3%) |
| < 30 | 2 (1.7%) | 0 | 2 (0.8%) |
| Randomization strata of screening HbA1c categories (%) [n(%)] | | | |
| Number | 121 | 120 | 241 |
| <8 | 62 (51.2%) | 60 (50.0%) | 122 (50.6%) |
| ≥8 | 59 (48.8%) | 60 (50.0%) | 119 (49.4%) |
| Randomization strata of screening for use of sulfonylurea or glinides | | | |
| Number | 121 | 120 | 241 |
| Yes | 72 (59.5%) | 73 (60.8%) | 145 (60.2%) |
| No | 49 (40.5%) | 47 (39.2%) | 96 (39.8%) |

BMI = Body mass index, GFR = Glomerular filtration rate
Note: Estimated GFR is derived from MDRD formula
Source: EFC12512, CSR No 5.3.5.1-4, PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12512/CSR_01/REPORT/PGM/dem_demo_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_r_t_i.rtf (09JAN2014 - 6:34)

## 2.10.5 HbA1c の変化量

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 HbA1c の変化量（LOCF 法及び MMRM に基づく）を以下に示す。

**表 88 - 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 （LOCF）- mITT 集団（EFC12512 試験）**

| HbA1c (%) | HOE901-U300 (N=120) | Lantus (N=120) |
|---|---|---|
| Baseline | | |
| Number | 120 | 120 |
| Mean (SD) | 7.99 (0.72) | 8.06 (0.77) |
| Median | 7.90 | 7.90 |
| Min : Max | 6.8 : 10.0 | 6.5 : 10.3 |
| Month 6 endpoint (LOCF) | | |
| Number | 120 | 120 |
| Mean (SD) | 7.56 (0.93) | 7.52 (0.83) |
| Median | 7.40 | 7.30 |
| Min : Max | 6.0 : 11.3 | 5.8 : 10.2 |
| Change from baseline to Month 6 endpoint (LOCF) | | |
| Number | 120 | 120 |
| Mean (SD) | -0.43 (0.73) | -0.54 (0.70) |
| Median | -0.50 | -0.50 |
| Min : Max | -2.2 : 2.0 | -2.2 : 1.9 |
| LS Mean (SE) [a] | -0.45 (0.063) | -0.55 (0.063) |
| 95% CI | (-0.576 to -0.329) | (-0.675 to -0.427) |
| LS Mean difference (SE) vs. Lantus [a] | 0.10 (0.088) | |
| 95% CI | (-0.075 to 0.272) | |

LOCF = Last observation carried forward

[a] Analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment group (HOE901-U300 and LANTUS) and randomization stratum of screening HbA1c (<8.0, ≥8.0%) and use of sulfonylurea or glinides (Yes and No) as fixed effects and baseline HbA1c value as a covariate.

Note: For all patients rescued during the 6-month period, the last post-baseline measurement before rescue and during the 6-month on-treatment period will be used as the endpoint.

Source: EFC12512, CSR No 5.3.5.1-4, PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12512/CSR_01/REPORT/PGM/eff_hba1c_locf_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_hba1c_locf_m_t_m6_i.rtf (09JAN2014 - 6:42)

表 89 - 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 （MMRM） - mITT 集団（EFC12512 試験）

| HbA1c (%) | HOE901-U300 (N=120) | Lantus (N=120) |
|---|---|---|
| Baseline | | |
| Number | 118 | 119 |
| Mean (SD) | 7.99 (0.72) | 8.05 (0.77) |
| Change from baseline to Month 6 | | |
| Number | 113 | 117 |
| LS Mean (SE) [a] | -0.454 (0.062) | -0.562 (0.062) |
| 95% CI | (-0.577 to -0.332) | (-0.683 to -0.440) |
| LS Mean difference (SE) vs. Lantus [a] | 0.107 (0.087) | - |
| 95% CI | (-0.064 to 0.278) | - |

MMRM = Mixed model for repeated measurements
[a] MMRM model with treatment groups (HOE901-U300 and LANTUS), randomization strata of screening HbA1c (<8.0, ≥8.0%) and use of sulfonylurea or glinides (Yes and No), visit (Week 12, Month 6[Week 26]) as fixed effects, treatment-by-visit interaction, baseline HbA1c-by-visit interaction, and baseline HbA1c as covariate.
Source: EFC12512, CSR No 5.3.5.1-4, PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12512/CSR_01/REPORT/PGM/eff_hba1c_mmrm_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_hba1c_mmrm_m_t_m6_i.rtf (09JAN2014 - 5:34)

## 2.10.6 安全性

安全性解析対象集団における TEAE の要約、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の要約、並びにすべての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE を以下に示す。

なお、死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述は、[添付資料番号 5.3.5.1-4b, 15-3-3-list-narratives]に示した。

表 90 - TEAE の要約〔主要投与期間（6 ヵ月）〕 - 安全性解析対象集団（EFC12512 試験）

| n (%) | HOE901-U300 (N=120) | Lantus (N=120) |
|---|---|---|
| Patients with any TEAE | 70 (58.3%) | 68 (56.7%) |
| Patients with any treatment emergent SAE | 5 (4.2%) | 4 (3.3%) |
| Patients with any TEAE leading to death | 0 | 0 |
| Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation | 3 (2.5%) | 1 (0.8%) |

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event
n (%) = Number and percentage of patients with at least one TEAE
Source: EFC12512, CSR No 5.3.5.1-4, PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12512/CSR_01/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_s_t_m6_i.rtf (09JAN2014 - 4:11)

表 91 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE の要約〔主要投与期間（6 ヵ月）〕 - 安全性解析対象集団（EFC12512 試験）

| n (%) | HOE901-U300 (N=120) | Lantus (N=120) |
|---|---|---|
| Patients with any TEAE | 5 (4.2%) | 1 (0.8%) |
| Patients with any treatment emergent SAE | 1 (0.8%) | 0 |
| Patients with any TEAE leading to death | 0 | 0 |
| Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation | 0 | 0 |

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_rel_276_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_rel_276_s_t_12512_i.rtf (17APR2014 - 3:37)

表 92 - すべての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE〔主要投与期間（6 ヵ月）〕 - 安全性解析対象集団（EFC12512 試験）

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=120) | | Lantus (N=120) | |
|---|---|---|---|---|
| | All | Related | All | Related |
| Any class | 70 (58.3%) | 5 (4.2%) | 68 (56.7%) | 1 (0.8%) |
| 感染症および寄生虫症 | 51 (42.5%) | 0 | 42 (35.0%) | 0 |
| HLGT: 細菌感染症 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 細菌感染ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 細菌性胃腸炎 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: ヘリコバクター感染 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| ヘリコバクター感染 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 真菌感染症 | 2 (1.7%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: カンジダ感染 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 外陰部腟カンジダ症 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 白癬感染 | 2 (1.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 白癬感染 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 手白癬 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 足部白癬 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 詳細不明な感染体による感染症 | 49 (40.8%) | 0 | 37 (30.8%) | 0 |
| HLT: 腹部および消化管感染 | 7 (5.8%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| 胃腸炎 | 7 (5.8%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| HLT: 歯牙および口腔内軟部組織感染 | 1 (0.8%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 歯肉炎 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 歯周炎 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=120)<br>All | <br>Related | Lantus (N=120)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| HLT: 感染ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 創傷感染 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 下気道および肺感染 | 5 (4.2%) | 0 | 5 (4.2%) | 0 |
| 気管支炎 | 5 (4.2%) | 0 | 5 (4.2%) | 0 |
| HLT: 皮膚組織および軟部組織感染 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| せつ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 膿痂疹 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 上気道感染 | 44 (36.7%) | 0 | 31 (25.8%) | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 40 (33.3%) | 0 | 30 (25.0%) | 0 |
| 咽頭炎 | 3 (2.5%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 鼻炎 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 上気道感染 | 2 (1.7%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 尿路感染 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 膀胱炎 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLGT: ウイルス感染症 | 1 (0.8%) | 0 | 4 (3.3%) | 0 |
| HLT: ヘルペスウイルス感染 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 口腔ヘルペス | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: インフルエンザウイルス感染 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| インフルエンザ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: ウイルス感染ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| ウイルス性結膜炎 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| ウイルス性腸炎 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| ウイルス性胃腸炎 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 非溶血性貧血と骨髄抑制 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 貧血ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 貧血 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 免疫系障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: アレルギー性疾患 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: アトピー障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 季節性アレルギー | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=120)<br>All | <br>Related | Lantus (N=120)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| 内分泌障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 視床下部および下垂体障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 下垂体前葉機能亢進 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 高プロラクチン血症 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 2 (1.7%) | 1 (0.8%) | 0 | 0 |
| HLGT: 糖代謝障害（糖尿病を含む） | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 0 | 0 |
| HLT: 低血糖状態ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 0 | 0 |
| 低血糖症 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 0 | 0 |
| HLGT: プリンおよびピリミジン代謝障害 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: プリン代謝障害 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 痛風 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 精神障害 | 2 (1.7%) | 1 (0.8%) | 2 (1.7%) | 0 |
| HLGT: 適応障害（亜型を含む） | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 適応障害 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 適応障害 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 不安障害および不安症状 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 不安障害ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 神経症 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 睡眠障害 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 入眠および睡眠維持障害 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 0 |
| 不眠症 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 0 |
| 神経系障害 | 1 (0.8%) | 0 | 10 (8.3%) | 0 |
| HLGT: 中枢神経系血管障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 中枢神経系出血および脳血管性損傷 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 脳梗塞 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 頭痛 | 0 | 0 | 5 (4.2%) | 0 |
| HLT: 頭痛ＮＥＣ | 0 | 0 | 5 (4.2%) | 0 |
| 頭痛 | 0 | 0 | 5 (4.2%) | 0 |
| HLGT: 神経学的障害ＮＥＣ | 0 | 0 | 5 (4.2%) | 0 |
| HLT: 意識障害ＮＥＣ | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 意識消失 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=120)<br>All | <br>Related | Lantus (N=120)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| HLT: 神経学的徴候および症状ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 浮動性めまい | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 感覚異常ＮＥＣ | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 感覚鈍麻 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 神経痛 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 末梢性ニューロパチー | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 慢性多発ニューロパチー | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 糖尿病性ニューロパチー | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 眼障害 | 5 (4.2%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 眼部感染、刺激症状および炎症 | 2 (1.7%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 結膜感染、刺激症状および炎症 | 2 (1.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 結膜炎 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| アレルギー性結膜炎 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 眼瞼、睫毛および涙腺感染、刺激症状および炎症 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 眼瞼炎 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 眼部構造変化、沈着および変性ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 網膜構造変化、沈着および変性 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 黄斑線維症 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 網膜、脈絡膜および硝子体の出血および血管障害 | 2 (1.7%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 網膜症ＮＥＣ | 2 (1.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 糖尿病網膜症 | 2 (1.7%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 視覚障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 部分視覚喪失 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 視力低下 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 耳および迷路障害 | 0 | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| HLGT: 内耳および第８脳神経障害 | 0 | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| HLT: 内耳徴候および症状 | 0 | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| 耳鳴 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 回転性めまい | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=120)<br>All | <br>Related | Lantus (N=120)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| 心臓障害 | 2 (1.7%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| HLGT: 不整脈 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 上室性不整脈 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 心房細動 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 心室性不整脈および心停止 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 心室性期外収縮 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 冠動脈障害 | 2 (1.7%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 虚血性冠動脈障害 | 2 (1.7%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 狭心症 | 2 (1.7%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 血管障害 | 0 | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| HLGT: 動脈硬化、狭窄、血流障害および壊死 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 部位不明の壊死および血行不全ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 動脈硬化症 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 血圧低下、非特異的血圧障害およびショック | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 低血圧性障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 低血圧 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 血管障害ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 部位不明の血管障害ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 血管痛 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 (1.7%) | 0 | 8 (6.7%) | 0 |
| HLGT: 気管支障害（新生物を除く） | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 気管支痙攣および閉塞 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 呼吸器系障害ＮＥＣ | 2 (1.7%) | 0 | 4 (3.3%) | 0 |
| HLT: 呼吸異常 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 過換気 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 咳嗽および関連症状 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 咳嗽 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 上気道徴候および症状 | 1 (0.8%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 上気道の炎症 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=120)<br>All | <br>Related | Lantus (N=120)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| HLGT: 上気道障害（感染を除く） | 0 | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| HLT: 鼻閉および炎症 | 0 | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| アレルギー性鼻炎 | 0 | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| 胃腸障害 | 16 (13.3%) | 0 | 14 (11.7%) | 0 |
| HLGT: 良性消化管新生物 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 良性消化管新生物（口腔内新生物を除く） | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 大腸ポリープ | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 歯牙および歯肉の状態 | 2 (1.7%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 歯牙および歯周の感染および炎症 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 齲歯 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 歯牙障害ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 歯周病 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 歯痛および歯の感覚障害 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 歯痛 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 消化管炎症性疾患 | 1 (0.8%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 胃炎（感染性を除く） | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 胃炎 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 直腸の炎症ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 肛門周囲炎 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 消化管運動および排泄障害 | 3 (2.5%) | 0 | 6 (5.0%) | 0 |
| HLT: 下痢（感染性を除く） | 0 | 0 | 4 (3.3%) | 0 |
| 下痢 | 0 | 0 | 4 (3.3%) | 0 |
| HLT: 消化管アトニーおよび運動低下障害ＮＥＣ | 3 (2.5%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 便秘 | 2 (1.7%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 消化管徴候および症状 | 6 (5.0%) | 0 | 5 (4.2%) | 0 |
| HLT: 消化不良徴候および症状 | 3 (2.5%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 消化不良 | 3 (2.5%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 消化管痛および腹部痛（口腔内痛および咽頭痛を除く） | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 上腹部痛 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 消化管徴候および症状ＮＥＣ | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 腹部不快感 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=120)<br>All | <br>Related | Lantus (N=120)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| HLT: 悪心および嘔吐症状 | 2 (1.7%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 悪心 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 嘔吐 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 消化管狭窄および閉塞 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 消化管狭窄および閉塞ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 腸閉塞 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 消化管潰瘍および穿孔 | 2 (1.7%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 十二指腸潰瘍および穿孔 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 出血性十二指腸潰瘍 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 胃潰瘍と穿孔 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 胃潰瘍 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 出血性胃潰瘍 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 消化管血行障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 痔核および消化管静脈瘤（食道静脈瘤を除く） | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 痔核 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 口腔内軟部組織疾患 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 口腔内軟部組織腫脹および浮腫 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 歯肉腫脹 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 口内炎および口腔内潰瘍形成 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 口内炎 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 肝胆道系障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 胆嚢障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 胆嚢炎および胆石症 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 胆石症 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 肝および肝胆道系障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 肝細胞障害および肝炎ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 脂肪肝 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 9 (7.5%) | 1 (0.8%) | 5 (4.2%) | 0 |
| HLGT: 血管浮腫および蕁麻疹 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 蕁麻疹 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 蕁麻疹 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=120)<br>All | <br>Related | Lantus (N=120)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| HLGT: 表皮および皮膚異常 | 7 (5.8%) | 1 (0.8%) | 4 (3.3%) | 0 |
| HLT: 皮膚炎および湿疹 | 5 (4.2%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| 皮膚炎 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| アレルギー性皮膚炎 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 接触性皮膚炎 | 2 (1.7%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 湿疹 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 痒疹 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 光過敏および光線性皮膚症状態 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 光線過敏性反応 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: そう痒症ＮＥＣ | 2 (1.7%) | 1 (0.8%) | 0 | 0 |
| そう痒症 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 全身性そう痒症 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 0 | 0 |
| HLGT: 皮膚および皮下組織障害ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 皮膚・皮下組織潰瘍形成 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 糖尿病性足病変 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 8 (6.7%) | 0 | 11 (9.2%) | 0 |
| HLGT: 関節障害 | 4 (3.3%) | 0 | 4 (3.3%) | 0 |
| HLT: 関節症ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 関節炎 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 関節関連障害ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 関節周囲炎 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 関節関連徴候および症状 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 関節痛 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 骨関節症 | 2 (1.7%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 変形性関節症 | 2 (1.7%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLGT: 筋障害 | 2 (1.7%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 筋関連徴候および症状ＮＥＣ | 2 (1.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 筋肉疲労 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 筋痙縮 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 筋骨格系および結合組織変形（椎間板障害を含む） | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 脊椎および頚部変形 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 腰部脊柱管狭窄症 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=120)<br>All | <br>Related | Lantus (N=120)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| HLGT: 筋骨格系および結合組織障害ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 6 (5.0%) | 0 |
| HLT: 筋骨格系および結合組織感染および炎症ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| デュプイトラン拘縮 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感 | 1 (0.8%) | 0 | 4 (3.3%) | 0 |
| 背部痛 | 1 (0.8%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| 四肢不快感 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 筋骨格系および結合組織徴候および症状ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 筋骨格硬直 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 滑膜および滑液包障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 滑膜障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 滑液嚢腫 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 腎および尿路障害 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 腎障害（腎症を除く） | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 腎臓新生物 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 腎嚢胞 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 前立腺障害（感染および炎症を除く） | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 前立腺新生物および肥大症 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 良性前立腺肥大症 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 7 (5.8%) | 2 (1.7%) | 3 (2.5%) | 1 (0.8%) |
| HLGT: 投与部位反応 | 2 (1.7%) | 2 (1.7%) | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| HLT: 注射部位反応 | 2 (1.7%) | 2 (1.7%) | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| 注射部位出血 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 0 | 0 |
| 注射部位反応 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| 注射部位腫脹 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 0 | 0 |
| HLGT: 体温異常 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 発熱異常 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 発熱 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=120)<br>All | <br>Related | Lantus (N=120)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| HLGT: 全身障害ＮＥＣ | 4 (3.3%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 無力症 | 2 (1.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 疲労 | 2 (1.7%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 浮腫ＮＥＣ | 2 (1.7%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 末梢性浮腫 | 2 (1.7%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 疼痛および不快感ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 非心臓性胸痛 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 臨床検査 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLGT: 身体的診察および器官系の状態に関する事項 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 身体的診察法および器官系の状態 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 体重増加 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 腎尿路系検査および尿検査 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 腎機能検査 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 血中クレアチニン増加 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 4 (3.3%) | 0 | 8 (6.7%) | 0 |
| HLGT: 骨および関節損傷 | 1 (0.8%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 下肢骨折および脱臼 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 脛骨骨折 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 胸郭骨折および脱臼 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 肋骨骨折 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 上肢骨折および脱臼 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 手骨折 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 損傷ＮＥＣ | 2 (1.7%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| HLT: 筋、腱および靭帯損傷 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 靭帯捻挫 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 外傷後頚部症候群 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 部位不明の損傷ＮＥＣ | 2 (1.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 節足動物刺傷 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 咬刺傷 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 皮膚損傷ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 挫傷 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=120) All | HOE901-U300 (N=120) Related | Lantus (N=120) All | Lantus (N=120) Related |
|---|---|---|---|---|
| HLGT: 物理的要因による損傷 | 0 | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| HLT: 熱損傷（熱傷を除く） | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 熱中症 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 熱射病 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 熱傷 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 熱傷 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 投薬過誤 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 過量投与 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 偶発的過量投与 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |

IMP: Investigational medicinal product, TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, HLGT: High level group term, HLT: High level term, PT: Preferred term

MedDRA 16.1

n (%) = Number and percentage of patients with at least one TEAE

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and HLGT, HLT, PT by alphabetic order

PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12512/CSR_01/REPORT/PGM/ae_hlgt_relation_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hlgt_relation_s_t_m6_i.rtf (09JAN2014 - 3:32)

表 93 - TEAE の要約〔全投与期間（12 ヵ月）〕 - 安全性解析対象集団（EFC12512 試験）

| n (%) | HOE901-U300 (N=120) | Lantus (N=120) |
|---|---|---|
| Patients with any TEAE | 94 (78.3%) | 88 (73.3%) |
| Patients with any treatment emergent SAE | 12 (10.0%) | 8 (6.7%) |
| Patients with any TEAE leading to death | 0 | 0 |
| Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation | 4 (3.3%) | 2 (1.7%) |

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event
n (%) = Number and percentage of patients with at least one TEAE
PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12512/CSR/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_s_t_m12_i.rtf (15AUG2014 - 21:00)

表 94 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE の要約〔全投与期間（12 ヵ月）〕 - 安全性解析対象集団（EFC12512 試験）

| n (%) | HOE901-U300 (N=120) | Lantus (N=120) |
|---|---|---|
| Patients with any TEAE | 6 (5.0%) | 1 (0.8%) |
| Patients with any treatment emergent SAE | 2 (1.7%) | 0 |
| Patients with any TEAE leading to death | 0 | 0 |
| Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation | 1 (0.8%) | 0 |

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_2014_JP/REPORT/PGM/ae_overview_rel_276_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_rel_276_s_t_12512_i.rtf (18NOV2014 - 10:40)

表 95 - すべての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE〔全投与期間（12 ヵ月）〕 - 安全性解析対象集団（EFC12512 試験）

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=120) | | Lantus (N=120) | |
|---|---|---|---|---|
| | All | Related | All | Related |
| Any class | 94 (78.3%) | 6 (5.0%) | 88 (73.3%) | 1 (0.8%) |
| 感染症および寄生虫症 | 65 (54.2%) | 0 | 62 (51.7%) | 0 |
| HLGT: 細菌感染症 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 細菌感染ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 細菌性胃腸炎 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: ヘリコバクター感染 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| ヘリコバクター感染 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 真菌感染症 | 4 (3.3%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: カンジダ感染 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 外陰部腟カンジダ症 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 真菌感染ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 爪真菌症 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 白癬感染 | 4 (3.3%) | 0 | 0 | 0 |
| 白癬感染 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 手白癬 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 足部白癬 | 3 (2.5%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 詳細不明な感染体による感染症 | 62 (51.7%) | 0 | 57 (47.5%) | 0 |
| HLT: 腹部および消化管感染 | 9 (7.5%) | 0 | 4 (3.3%) | 0 |
| 胃腸炎 | 9 (7.5%) | 0 | 4 (3.3%) | 0 |
| 感染性直腸炎 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=120)<br>All | <br>Related | Lantus (N=120)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| HLT: 歯牙および口腔内軟部組織感染 | 1 (0.8%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| 歯肉炎 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 歯周炎 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 耳部感染 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 外耳炎 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 眼部および眼瞼感染 | 2 (1.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 結膜炎 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 麦粒腫 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 感染ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 創傷感染 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 下気道および肺感染 | 6 (5.0%) | 0 | 6 (5.0%) | 0 |
| 気管支炎 | 6 (5.0%) | 0 | 6 (5.0%) | 0 |
| HLT: 皮膚組織および軟部組織感染 | 1 (0.8%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 膿疱性ざ瘡 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| せつ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 膿痂疹 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 上気道感染 | 53 (44.2%) | 0 | 49 (40.8%) | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 50 (41.7%) | 0 | 47 (39.2%) | 0 |
| 咽頭炎 | 3 (2.5%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| 鼻炎 | 2 (1.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 上気道感染 | 2 (1.7%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 尿路感染 | 2 (1.7%) | 0 | 5 (4.2%) | 0 |
| 膀胱炎 | 2 (1.7%) | 0 | 5 (4.2%) | 0 |
| HLGT: ウイルス感染症 | 4 (3.3%) | 0 | 7 (5.8%) | 0 |
| HLT: カリシウイルス感染 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| ノロウイルス性胃腸炎 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: ヘルペスウイルス感染 | 1 (0.8%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| 帯状疱疹 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 口腔ヘルペス | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: インフルエンザウイルス感染 | 2 (1.7%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| インフルエンザ | 2 (1.7%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: ウイルス感染ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| ウイルス性結膜炎 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| ウイルス性腸炎 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| ウイルス性胃腸炎 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=120)<br>All | <br>Related | Lantus (N=120)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 非溶血性貧血と骨髄抑制 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 貧血ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 貧血 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 免疫系障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: アレルギー性疾患 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: アトピー障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 季節性アレルギー | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 内分泌障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 視床下部および下垂体障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 下垂体前葉機能亢進 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 高プロラクチン血症 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 2 (1.7%) | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 糖代謝障害（糖尿病を含む） | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 0 | 0 |
| HLT: 低血糖状態ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 0 | 0 |
| 低血糖症 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 0 | 0 |
| HLGT: 脂質代謝障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 高脂血症ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 高脂血症 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: プリンおよびピリミジン代謝障害 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: プリン代謝障害 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 痛風 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 精神障害 | 4 (3.3%) | 1 (0.8%) | 4 (3.3%) | 0 |
| HLGT: 適応障害（亜型を含む） | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 適応障害 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 適応障害 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 不安障害および不安症状 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 不安障害ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 神経症 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=120)<br>All | <br>Related | Lantus (N=120)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| HLGT: 抑うつ性気分障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: うつ病性障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| うつ病 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 睡眠障害 | 3 (2.5%) | 1 (0.8%) | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 入眠および睡眠維持障害 | 3 (2.5%) | 1 (0.8%) | 2 (1.7%) | 0 |
| 不眠症 | 3 (2.5%) | 1 (0.8%) | 2 (1.7%) | 0 |
| 神経系障害 | 7 (5.8%) | 0 | 13 (10.8%) | 0 |
| HLGT: 中枢神経系血管障害 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 中枢神経系出血および脳血管性損傷 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 脳梗塞 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLGT: 頭痛 | 2 (1.7%) | 0 | 6 (5.0%) | 0 |
| HLT: 頭痛ＮＥＣ | 2 (1.7%) | 0 | 6 (5.0%) | 0 |
| 頭痛 | 2 (1.7%) | 0 | 6 (5.0%) | 0 |
| HLGT: 神経学的障害ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 6 (5.0%) | 0 |
| HLT: 意識障害ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 意識消失 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 傾眠 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 神経学的徴候および症状ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 浮動性めまい | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 錯感覚および異常感覚 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 感覚鈍麻 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 感覚異常ＮＥＣ | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 肋間神経痛 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 神経痛 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 末梢性ニューロパチー | 3 (2.5%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 慢性多発ニューロパチー | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 糖尿病性ニューロパチー | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 単ニューロパチー | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 手根管症候群 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 末梢性ニューロパチーＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 末梢性ニューロパチー | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=120)<br>All | <br>Related | Lantus (N=120)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| HLGT: 脊髄および神経根障害 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 頚髄および神経根障害 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 頚腕症候群 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 腰髄および神経根障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 坐骨神経痛 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 眼障害 | 8 (6.7%) | 1 (0.8%) | 7 (5.8%) | 0 |
| HLGT: 眼前方部構造変化、沈着および変性 | 4 (3.3%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 白内障状態 | 3 (2.5%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 白内障 | 3 (2.5%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 水晶体構造変化、沈着および変性（白内障を除く） | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 後嚢部混濁 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 眼部障害ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 流涙障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 眼乾燥 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 緑内障および高眼圧症 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 緑内障（先天性を除く） | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 緑内障 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 眼部感染、刺激症状および炎症 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 結膜感染、刺激症状および炎症 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| アレルギー性結膜炎 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 眼瞼、睫毛および涙腺感染、刺激症状および炎症 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 眼瞼炎 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 眼神経筋障害 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 眼瞼運動障害 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 眼瞼痙攣 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 眼部構造変化、沈着および変性ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 網膜構造変化、沈着および変性 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 加齢黄斑変性 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 黄斑線維症 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=120)<br>All | <br>Related | Lantus (N=120)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| HLGT: 網膜、脈絡膜および硝子体の出血および血管障害 | 4 (3.3%) | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 脈絡膜および硝子体出血および血管障害 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 0 | 0 |
| 硝子体出血 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 0 | 0 |
| HLT: 網膜症ＮＥＣ | 3 (2.5%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 糖尿病網膜症 | 3 (2.5%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 視覚障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 部分視覚喪失 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 視力低下 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 耳および迷路障害 | 2 (1.7%) | 0 | 5 (4.2%) | 0 |
| HLGT: 内耳および第８脳神経障害 | 2 (1.7%) | 0 | 5 (4.2%) | 0 |
| HLT: 内耳徴候および症状 | 2 (1.7%) | 0 | 5 (4.2%) | 0 |
| 耳鳴 | 0 | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| 回転性めまい | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 頭位性回転性めまい | 2 (1.7%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 心臓障害 | 3 (2.5%) | 0 | 6 (5.0%) | 0 |
| HLGT: 不整脈 | 1 (0.8%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| HLT: 心拍障害ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 期外収縮 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 上室性不整脈 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 心房細動 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 心室性不整脈および心停止 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 心室性期外収縮 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLGT: 冠動脈障害 | 2 (1.7%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| HLT: 虚血性冠動脈障害 | 2 (1.7%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| 狭心症 | 2 (1.7%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| 血管障害 | 4 (3.3%) | 0 | 4 (3.3%) | 0 |
| HLGT: 動脈硬化、狭窄、血流障害および壊死 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 部位不明の壊死および血行不全ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 動脈硬化症 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=120)<br>All | <br>Related | Lantus (N=120)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| HLGT: 血圧低下、非特異的血圧障害およびショック | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 低血圧性障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 低血圧 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 血管障害ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 部位不明の血管障害ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 血管痛 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 高血圧性血管障害 | 3 (2.5%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 血管性高血圧障害ＮＥＣ | 3 (2.5%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 高血圧 | 3 (2.5%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 5 (4.2%) | 0 | 12 (10.0%) | 0 |
| HLGT: 気管支障害（新生物を除く） | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 気管支痙攣および閉塞 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 呼吸器系障害ＮＥＣ | 4 (3.3%) | 0 | 8 (6.7%) | 0 |
| HLT: 呼吸異常 | 1 (0.8%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 過換気 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 睡眠時無呼吸症候群 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 咳嗽および関連症状 | 2 (1.7%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 咳嗽 | 2 (1.7%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 上気道徴候および症状 | 1 (0.8%) | 0 | 5 (4.2%) | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 0 | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| 上気道の炎症 | 1 (0.8%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLGT: 上気道障害（感染を除く） | 1 (0.8%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| HLT: 鼻閉および炎症 | 1 (0.8%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| アレルギー性鼻炎 | 1 (0.8%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| 胃腸障害 | 28 (23.3%) | 0 | 20 (16.7%) | 0 |
| HLGT: 腹部ヘルニアおよびその他の腹壁状態 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 大腿ヘルニア | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 閉塞性大腿ヘルニア | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 良性消化管新生物 | 2 (1.7%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 良性消化管新生物（口腔内新生物を除く） | 2 (1.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 大腸ポリープ | 2 (1.7%) | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=120)<br>All | <br>Related | Lantus (N=120)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| HLGT: 歯牙および歯肉の状態 | 6 (5.0%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| HLT: 歯牙および歯周の感染および炎症 | 2 (1.7%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| 齲歯 | 2 (1.7%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| HLT: 歯牙障害ＮＥＣ | 2 (1.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 歯周病 | 2 (1.7%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 歯痛および歯の感覚障害 | 2 (1.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 歯痛 | 2 (1.7%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 消化管炎症性疾患 | 2 (1.7%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 胃炎（感染性を除く） | 2 (1.7%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 胃炎 | 2 (1.7%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 萎縮性胃炎 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 消化管運動および排泄障害 | 8 (6.7%) | 0 | 12 (10.0%) | 0 |
| HLT: 下痢（感染性を除く） | 1 (0.8%) | 0 | 5 (4.2%) | 0 |
| 下痢 | 1 (0.8%) | 0 | 5 (4.2%) | 0 |
| HLT: 消化管アトニーおよび運動低下障害ＮＥＣ | 7 (5.8%) | 0 | 6 (5.0%) | 0 |
| 便秘 | 5 (4.2%) | 0 | 5 (4.2%) | 0 |
| 胃食道逆流性疾患 | 2 (1.7%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 消化管痙攣および運動性亢進症 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 過敏性腸症候群 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 消化管徴候および症状 | 10 (8.3%) | 0 | 5 (4.2%) | 0 |
| HLT: 消化不良徴候および症状 | 3 (2.5%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 消化不良 | 3 (2.5%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 放屁、鼓腸および腹部膨満 | 2 (1.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 腹部膨満 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 放屁 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 消化管痛および腹部痛（口腔内痛および咽頭痛を除く） | 2 (1.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 腹痛 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 上腹部痛 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 消化管徴候および症状ＮＥＣ | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 腹部不快感 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 悪心および嘔吐症状 | 3 (2.5%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 悪心 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 嘔吐 | 2 (1.7%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=120)<br>All | <br>Related | Lantus (N=120)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| HLGT: 消化管狭窄および閉塞 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 消化管狭窄および閉塞ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 腸閉塞 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 消化管潰瘍および穿孔 | 2 (1.7%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 十二指腸潰瘍および穿孔 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 出血性十二指腸潰瘍 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 胃潰瘍と穿孔 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 胃潰瘍 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 出血性胃潰瘍 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 消化管血行障害 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 痔核および消化管静脈瘤（食道静脈瘤を除く） | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 痔核 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 口腔内軟部組織疾患 | 1 (0.8%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 口腔内軟部組織障害ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 口唇炎 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 口腔内軟部組織腫脹および浮腫 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 歯肉腫脹 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 口内炎および口腔内潰瘍形成 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 口内炎 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 肝胆道系障害 | 1 (0.8%) | 0 | 4 (3.3%) | 0 |
| HLGT: 胆嚢障害 | 1 (0.8%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 胆嚢炎および胆石症 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 胆石症 | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 胆嚢障害ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 胆嚢ポリープ | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 肝および肝胆道系障害 | 1 (0.8%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| HLT: 肝細胞障害および肝炎ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| 脂肪肝 | 1 (0.8%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 14 (11.7%) | 1 (0.8%) | 8 (6.7%) | 0 |
| HLGT: 血管浮腫および蕁麻疹 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 蕁麻疹 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 蕁麻疹 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=120)<br>All | <br>Related | Lantus (N=120)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| HLGT: 表皮および皮膚異常 | 11 (9.2%) | 1 (0.8%) | 7 (5.8%) | 0 |
| HLT: 皮膚炎および湿疹 | 9 (7.5%) | 0 | 6 (5.0%) | 0 |
| 皮膚炎 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| アレルギー性皮膚炎 | 2 (1.7%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 接触性皮膚炎 | 2 (1.7%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 湿疹 | 3 (2.5%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 痒疹 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 光過敏および光線性皮膚症状態 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 光線過敏性反応 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: そう痒症ＮＥＣ | 2 (1.7%) | 1 (0.8%) | 0 | 0 |
| そう痒症 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 全身性そう痒症 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 0 | 0 |
| HLGT: 皮膚および皮下組織障害ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 皮膚・皮下組織潰瘍形成 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 糖尿病性足病変 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 皮膚付属器状態 | 2 (1.7%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: ざ瘡 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| ざ瘡 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 皮脂腺障害 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 皮脂欠乏症 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 16 (13.3%) | 0 | 20 (16.7%) | 0 |
| HLGT: 関節障害 | 4 (3.3%) | 0 | 6 (5.0%) | 0 |
| HLT: 関節症ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 関節炎 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 関節関連障害ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 関節周囲炎 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 関節関連徴候および症状 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 関節痛 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 骨関節症 | 2 (1.7%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| 変形性関節症 | 2 (1.7%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 変形性脊椎症 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: リウマチ性関節症 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 関節リウマチ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=120) All | HOE901-U300 (N=120) Related | Lantus (N=120) All | Lantus (N=120) Related |
|---|---|---|---|---|
| HLGT: 筋障害 | 2 (1.7%) | 0 | 4 (3.3%) | 0 |
| HLT: 筋肉痛 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 筋肉痛 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 筋関連徴候および症状ＮＥＣ | 2 (1.7%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| 筋肉疲労 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 筋痙縮 | 1 (0.8%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| HLGT: 筋骨格系および結合組織変形（椎間板障害を含む） | 3 (2.5%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 椎間板障害ＮＥＣ | 2 (1.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 椎間板突出 | 2 (1.7%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 脊椎および頚部変形 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 腰部脊柱管狭窄症 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 筋骨格系および結合組織障害ＮＥＣ | 7 (5.8%) | 0 | 10 (8.3%) | 0 |
| HLT: 筋骨格系および結合組織感染および炎症ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| デュプイトラン拘縮 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感 | 7 (5.8%) | 0 | 8 (6.7%) | 0 |
| 背部痛 | 5 (4.2%) | 0 | 5 (4.2%) | 0 |
| 四肢不快感 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 頚部痛 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 四肢痛 | 2 (1.7%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 筋骨格系および結合組織徴候および症状ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 筋骨格硬直 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 滑膜および滑液包障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 滑膜障害 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 滑液嚢腫 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 腎および尿路障害 | 2 (1.7%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLGT: 腎障害（腎症を除く） | 2 (1.7%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 腎臓新生物 | 2 (1.7%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 腎嚢胞 | 2 (1.7%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 尿石症 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 腎結石症 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 腎石灰沈着症 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=120)<br>All | <br>Related | Lantus (N=120)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| 生殖系および乳房障害 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 乳房異常 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 乳房徴候および症状 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 乳房痛 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 前立腺障害（感染および炎症を除く） | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 前立腺新生物および肥大症 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 良性前立腺肥大症 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 10 (8.3%) | 2 (1.7%) | 4 (3.3%) | 1 (0.8%) |
| HLGT: 投与部位反応 | 2 (1.7%) | 2 (1.7%) | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| HLT: 注射部位反応 | 2 (1.7%) | 2 (1.7%) | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| 注射部位出血 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 0 | 0 |
| 注射部位反応 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| 注射部位腫脹 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 0 | 0 |
| HLGT: 体温異常 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 発熱異常 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 発熱 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 全身障害ＮＥＣ | 7 (5.8%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| HLT: 無力症 | 3 (2.5%) | 0 | 0 | 0 |
| 疲労 | 3 (2.5%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 全身徴候および症状ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 乾燥症 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 浮腫ＮＥＣ | 3 (2.5%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 末梢性浮腫 | 3 (2.5%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 疼痛および不快感ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 非心臓性胸痛 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 臨床検査 | 0 | 0 | 4 (3.3%) | 0 |
| HLGT: 細胞遺伝学的検査 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 細胞マーカー検査 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 前立腺特異性抗原増加 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 肝胆道系検査 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 肝機能検査 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=120)<br>All | <br>Related | Lantus (N=120)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| HLGT: 身体的診察および器官系の状態に関する事項 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 身体的診察法および器官系の状態 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 体重増加 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 腎尿路系検査および尿検査 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 腎機能検査 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 血中クレアチニン増加 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 17 (14.2%) | 0 | 12 (10.0%) | 0 |
| HLGT: 骨および関節損傷 | 3 (2.5%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLT: 下肢骨折および脱臼 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 足関節部骨折 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 脛骨骨折 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 胸郭骨折および脱臼 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 肋骨骨折 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 上肢骨折および脱臼 | 2 (1.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 手骨折 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 尺骨骨折 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 曝露、化学的損傷および中毒 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 中毒および毒性 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 各種物質毒性 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLGT: 損傷ＮＥＣ | 13 (10.8%) | 0 | 5 (4.2%) | 0 |
| HLT: 脳損傷ＮＥＣ | 2 (1.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 脳挫傷 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 硬膜下血腫 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 外傷性頭蓋内出血 | 2 (1.7%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 眼部損傷ＮＥＣ | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 眼内異物 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 筋、腱および靭帯損傷 | 3 (2.5%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 靭帯損傷 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 靭帯捻挫 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 外傷後頚部症候群 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 部位不明の損傷ＮＥＣ | 5 (4.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 動物咬傷 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 節足動物刺傷 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=120) All | HOE901-U300 (N=120) Related | Lantus (N=120) All | Lantus (N=120) Related |
|---|---|---|---|---|
| 転倒 | 3 (2.5%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 皮膚損傷ＮＥＣ | 5 (4.2%) | 0 | 3 (2.5%) | 0 |
| 挫傷 | 3 (2.5%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 擦過傷 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 裂傷 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 物理的要因による損傷 | 1 (0.8%) | 0 | 4 (3.3%) | 0 |
| HLT: 熱損傷（熱傷を除く） | 0 | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 熱中症 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| 熱射病 | 0 | 0 | 1 (0.8%) | 0 |
| HLT: 熱傷 | 1 (0.8%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| 熱傷 | 1 (0.8%) | 0 | 2 (1.7%) | 0 |
| HLGT: 投薬過誤 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 過量投与 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |
| 偶発的過量投与 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 |

IMP: Investigational medicinal product, TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, HLGT: High level group term, HLT: High level term, PT: Preferred term

MedDRA 17.0

n (%) = Number and percentage of patients with at least one TEAE

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and HLGT, HLT, PT by alphabetic order

PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12512/CSR/REPORT/PGM/ae_hlgt_relation_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hlgt_relation_s_t_m12_i.rtf (15AUG2014 - 21:23)

## 2.11 〔EFC12347〕2 型糖尿病患者対象第Ⅲ相試験〔主要投与期間（6 ヵ月）〕（日本・海外／評価資料）

[添付資料番号 5.3.5.1-5]

### 2.11.1 概要

概要を以下に示す。

表 96 - 概要〔EFC12347 試験 - 主要投与期間（6 ヵ月）〕

**治験実施計画書の識別コード：**EFC12347 〔主要投与期間（6 ヵ月）〕

**治験の標題：**インスリン以外の血糖降下薬によるコントロールが不十分でインスリン治療を行っていない 2 型糖尿病患者を対象とした HOE901-U300 の有効性及び安全性をランタスと比較するための 6 ヵ月間、多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間比較試験（及びその後 6 ヵ月間の安全性確認のための継続投与試験）

**治験調整医師：**[redacted]（[redacted]、[redacted]）

**治験実施医療機関：**多施設共同（15 ヵ国、249 施設）

**公表文献：**該当なし

**治験期間：**

最初の患者の組入れ日：2012 年 8 月 31 日

最後の患者の完了日：2013 年 9 月 11 日

**開発のフェーズ：**第 III 相

**目的：**

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（26 週）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。

副次目的

主要副次目的

- 夜間低血糖の発現、投与前 SMPG 値の変化量及びばらつきの変化量（後に投与前 SMPG 値のばらつきに修正）について、HOE901-U300 とランタスを比較する。

他の副次目的

- HbA1c 及び FPG 目標値到達率（すべての目標値到達率及び低血糖を伴わない目標値到達率）について、HOE901-U300 とランタスを比較する。
- 2 型糖尿病患者における治療満足度、低血糖及び高血糖の認知、健康関連 QOL、及び低血糖症の懸念について、HOE901-U300 とランタスを比較する。
- 低血糖症の分類別（症候性低血糖、無症候性低血糖、夜間低血糖、重症低血糖、低血糖の疑い、低血糖関連事象）に発現頻度及び日内分布を比較する。
- HOE901-U300 の安全性及び忍容性を評価する（抗インスリン抗体の産生を含む）。

**治験実施計画書の識別コード**：EFC12347 〔主要投与期間（6 ヵ月）〕

**治験方法**

ランダム化、非盲検、2 群、並行群間比較、多施設共同試験（図 20）

患者は、HOE901-U300 又はランタスに 1 対 1 の割合で割り付けられた。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、HbA1c 層あたり少なくとも割付け患者の 20%が入るよう設定した。症例数（HOE901-U300 群及びランタス群 各 400 名）は、主要評価項目であ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 の変化量について十分な検出力が確保でき、かつ、主要副次評価項目（夜間低血糖の発現）の結論を出せるように設定した。

**患者数**：

予定： 800 名　（HOE901-U300 群 400 名、ランタス群 400 名）

ランダム化：878 名（HOE901-U300 群 439 名、ランタス群 439 名）

投与：873 名（HOE901-U300 群 435 名、ランタス群 438 名）

**評価**：

有効性：862 名（HOE901-U300 群 432 名、ランタス群 430 名）

安全性：873 名（HOE901-U300 群 435 名、ランタス群 438 名）

**診断及び選択基準**：

選択基準

- インスリン以外の血糖降下薬によるコントロールが不十分な成人 2 型糖尿病患者
- 文書による同意が得られている者

主な除外基準：

- 年齢が 18 歳未満の者
- スクリーニング時の HbA1c 値が 7.0%未満又は 11%を超える者
- 2 型糖尿病と診断されて 1 年未満の者
- インスリン併用が承認されているインスリン以外の血糖降下薬での治療が 6 ヵ月未満かつ 3 ヵ月間用量が一定の者
- 現在インスリンを使用している、又はスクリーニング前 1 年以内にインスリンを使用した者。ただし最長連続 8 日間の投与（例えば、急性疾患、手術のため）は除く

**治験実施計画書の識別コード**：EFC12347〔主要投与期間（6 ヵ月）〕

**被験薬**：HOE901-U300

剤型：HOE901-U300（インスリン グラルギン 300 単位/mL 溶液）は、無菌で発熱性物質を含まない無色澄明の注射液で、ペン型注入器（Modified Tactipen）に装着するガラスカートリッジとして提供された。

投与経路：皮下投与

投与方法：

1 日 1 回、夜（夕食直前から就寝までの間）投与。投与時刻は割付け時に決定し、治験期間中は同一時刻に投与することとした。

開始用量：1 日の基礎インスリン投与量は体重あたり 0.2 単位/kg とし、3 で割り切れる最も近い数に調整した。

基礎インスリン投与量は、空腹時 SMPG 値が 80～100 mg/dL（4.4～5.6 mmol/L）の目標範囲に達するよう、1 週間に 1 回、4 日以上の間隔を空けて調整した。

- + 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
- + 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）の場合
- − 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）の場合
- − 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、若しくは前週に 2 件以上の症候性低血糖又は 1 件の重症低血糖を発現した場合

バッチ番号：IP0002825、IP0002968、IP0003010、IP0003241、IP0003244、IP0003632、IP0003856、IP0003953、IP0003972、IP0004106、IP0004120

**対照薬**：ランタス（HOE901-U100）

剤型：ランタス（インスリン グラルギン 100 単位/mL 溶液）は、無菌で発熱性物質を含まない無色澄明の注射液で、ガラスカートリッジとペン型注入器一体型の市販のディスポーザブルタイプのプレフィルド製剤（Solostar）として提供された。

投与経路：皮下投与

投与方法：HOE901-U300 と同じ

バッチ番号：IP0002846、IP0002945、IP0003360、IP0003955、IP0004125

**治験実施計画書の識別コード**：EFC12347〔主要投与期間（6 ヵ月）〕

**治験薬以外の治療（NIMP、該当する場合）**：基礎治療（インスリンとの併用が承認されているインスリン以外の血糖降下薬）

いずれの投与群も、治験期間中、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継続することとした。日本の添付文書又は治療指針でインスリンとの併用が承認されてい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。

救済治療

漸増期間（投与後 12 週時）後に、FPG 値、HbA1c 値又は SMPG 値が目標値を超え、連続して用量を漸増しても改善が見られず、原因が明確でない場合は、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検討した。

**投与期間**：12 ヵ月

**観察期間**：最長 54 週間〔2 週間のスクリーニング期間 + 6 ヵ月間の治験薬投与期間（有効性及び安全性の評価） + 6 ヵ月間の継続投与期間（安全性の評価） + 2～4 日間の後観察期間〕

有効性及び安全性の解析は、主要投与期間（6 ヵ月）で行った。

主要投与期間（6 ヵ月）に救済治療を必要としたすべて患者で、救済治療開始前におけるベースライン後の最も遅い時点で測定した値を有効性の最終評価時の値として用いた。これらの患者では、救済治療開始以降を有効性解析の対象から除外した。安全性評価項目については、救済治療の有無に関係なく、主要投与期間（6 ヵ月）を解析期間とした。

**評価基準**：

**有効性**

主要評価項目：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

主要副次評価項目：

- 投与後 9 週時の開始からエンドポイント〔投与後 6 ヵ月（26 週）時〕までの間に、重症又は血糖値が 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の夜間低血糖が 1 回以上認められた患者の割合
- ベースラインからエンドポイント〔投与後 6 ヵ月（26 週）時〕までの投与前 SMPG 値の変化量及びばらつき（ばらつきの変化量は測定できず、計画した解析はデータベースロックの前に修正した）

その他の副次評価項目：

- HbA1c 値が 7 %未満又は 6.5%以下、並びに FPG 値が 100 mg/dL（5.6 mmol/L）未満及び 120 mg/dL（6.7 mmol/L）未満の患者の割合
- FPG 値、8 点 SMPG プロファイル、24 時間平均血糖値（8 点 SMPG 値の平均値）、24 時間平均血糖値のばらつき、1 日の基礎インスリン投与量、血漿中遊離脂肪酸、及び C-ペプチドについて、ベースラインからエンドポイント〔投与後 6 ヵ月（26 週）時〕までの変化量
- 救済治療の必要性
- DTSQs（現状）、EuroQoL-5 項目法及び成人低血糖調査票〔Adult Low Blood Sugar Survey（Hypoglycemia fear scale, HFS II）を用いた治療満足度及び健康関連 QOL の評価

**治験実施計画書の識別コード**：EFC12347〔主要投与期間（6 ヵ月）〕

**安全性**：

低血糖、有害事象（特に TEAE 及び重篤な有害事象、緊急報告の要・不要を問わない特に注目すべき有害事象）、注射部位反応、過敏反応、心血管系事象の発現。臨床検査値、バイタルサイン（体重を含む）、12 誘導心電図、抗インスリン 抗体及びその他の安全性情報。

**抗インスリン抗体測定用検体の採取時間及び分析試験法**：

抗インスリン抗体測定用の血液検体は、ベースライン、投与後 4 週時、投与後 12 週時、投与後 6 ヵ月時、投与後 12 ヵ月時、及び治験薬中止時に採取した。抗インスリン抗体は、バリデートされた抗インスリン抗体測定法により、集中測定機関で測定した。

**統計手法**：

主要有効性評価項目の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 の変化量は、投与群、測定日、ランダム化層別因子として用いられた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、日本以外）を固定効果、ベースラインの HbA1c 値を共変量、並びに投与群ー測定日間交互作用及びベースライン HbA1cー測定日間交互作用の項を含む繰り返し測定値に関する混合効果モデル（MMRM）により解析した。投与後 6 ヵ月（26 週）時の HOE901-U300 とランタスの群間差並びにその標準誤差及び 95%信頼区間も、適切な対比を用い線形混合効果モデル（PROC MIXED）の枠組み内で推定した。

主要有効性評価項目に関してステップワイズな閉手順が用いられ、非劣性が示された場合には、続けて優越性を評価した。 ステップ 1 では ランタス群に対する HOE901-U300 群 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（平均値）における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 HbA1c 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とした。HOE901-U300 群の非劣性が示された場合に限り、ステップ 2 としてランタス群に対する HOE901-U300 群 の優越性を評価した。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」を下回った場合にランタス群に対する HOE901-U300 群 の優越性が示されるとした。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 α = 0.025（片側）で実施した。

主要評価項目でランタス群に対する HOE901-U300 群の非劣性が示された場合に限り、主要副次評価項目でランタス群に対する HOE901-U300 群の優越性を段階的に評価した。

安全性の解析は、安全性解析対象集団を対象とし、記述的に行った。

**治験実施計画書の識別コード**：EFC12347〔主要投与期間（6 ヵ月）〕

**要約**：主要投与期間（6 ヵ月）における有効性及び安全性の結果について述べる。

集団の特性：

インスリン以外の血糖降下薬によるコントロールが不十分な2型糖尿病患者878名をHOE901-U300群（439名）とランタス群（439 名）に割り付け、873 名に治験薬を投与した（安全性解析対象集団）。mITT 集団（有効性解析対象集団）は 862 名であった。

いずれの投与群でも、おおむね同数の患者が治験を中止した〔HOE901-U300 群 14.1%（62/439 名）、ランタス群 17.1%（75/439 名）〕。HOE901- U300 群の 83.4%（366 名）及びランタス群の 79.7%（350 名）が 6 ヵ月の主要投与期間を終了した（救済治療を受けた患者は投与期間終了集団から除外した）。

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。対象集団の年齢の平均値は 57.7 歳で、25.7%（226/878 名）が 65 歳以上であり、57.7%（507/878 名）は男性であった。78.0%（685/878 名）の患者が白人であった。ベースライン時の BMI（平均値）は 33.0 $kg/m^2$ であり、患者の 63.7%（559/878 名）は BMI が 30 $kg/m^2$ 以上であった。治験開始前の糖尿病罹患期間（平均値）は 9.84 年（中央値 8.5 年）、割付け前 3 ヵ月以内に使用されたインスリン以外の血糖降下薬の投与期間（平均値）は 4.08 年（中央値 2.54 年）であった。ベースラインの 1 日の基礎インスリン開始用量（平均値）は両投与群でほぼ同程度であった〔HOE901-U300 群 18.34 単位（0.19 単位/kg）、ランタス群 18.57 単位（0.19 単位/kg）〕。

ベースラインの HbA1c 値（平均値）は、HOE901-U300 群で 8.49%、ランタス群で 8.58%であった（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を有する患者集団の値）。

有効性の結果：

主要評価項目：

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 の変化量の調整平均（95%両側信頼区間）は、HOE901-U300 群では− 1.42%（− 1.511; − 1.326%）、ランタス群では− 1.46%（− 1.555; − 1.367%）であった。HbA1c 変化量の群間差（HOE901-U300 群 − ランタス群）は 0.04%（− 0.090; 0.174%）であり、95%両側信頼区間の上限値（0.174%）が事前に規定した非劣性限界値 0.4%を下回った（実際には 0.3%未満であった）ことにより、HOE901-U300 群のランタス群に対する非劣性は示された。しかしながら、HOE901-U300 群のランタス群に対する優越性は示されなかった。

いずれの投与群でも HbA1c 値は 6 ヵ月の治験薬投与期間を通して低下し、投与開始後最初の 12 週間で最も大きく低下した。これは 1 日のインスリン投与量（平均値）と一致する。

主要副次評価項目（優先順位 1）：

投与後 9 週時の開始から投与後 6 ヵ月（26 週）時までの間に、午前 0 時 00 分～午前 5 時 59 分に発現した重症又は血糖値が 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の夜間低血糖が 1 回以上認められ患者の割合は、HOE901-U300 群 15.5%（67/432 名）及びランタス群 17.4%（75/430 名）であった。事前に規定した解析ではランタス群に対する HOE901-U300 群の優越性は示されず、相対リスクは 0.89（95%両側信頼区間：0.66; 1.20、p = 0.4536）であった。

主要副次評価項目（優先順位 1）において、HOE901-U300 群のランタス群に対する優越性が検証されなかったので、主要副次評価項目（優先順位 2 及び 3）ではこれ以上の検定は行わなかった。

主要副次評価項目（優先順位 2）：

ベースライン時における欠測データが多かったため結果の解釈には限界があるが、ベースラインからエンドポイント〔投与後6ヵ月（26週）時〕までの投与前SMPG値（平均値）の変化量の調整平均は、HOE901-U300群− 38.92 mg/dL（− 2.16 mmol/L）及びランタス群− 41.89 mg/dL（− 2.33 mmol/L）で同程度であった。

**治験実施計画書の識別コード**：EFC12347〔主要投与期間（6 ヵ月）〕

主要副次評価項目（優先順位 3）：

エンドポイント〔投与後 6 ヵ月（26 週）時〕の投与前 SMPG 値のばらつきは、HOE901-U300 群（18.70%）及びランタス群（18.33%）で同程度であった。

その他の副次評価項目：

投与後 6 ヵ月（26 週）時に HbA1c 値が 7%未満に達した患者の割合は両投与群で同程度であった〔HOE901-U300 群で 43.1%（186/432 名）、ランタス群で 42.1%（181/430 名）〕。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 の変化量の調整平均は HOE901-U300 群よりランタス群で大きく、ランタスとの群間差（95%両側信頼区間）は 6.99 mg/dL（1.800; 12.178 mg/dL）〔0.39 mmol/L（0.100; 0.676 mmol/L）〕であった。HOE901-U300 群及びランタス群において、投与後 6 ヵ月（26 週）時に FPG 値が目標値 100 mg/dL（5.6 mmol/L）未満に達した患者の割合〔それぞれ 26.2%（113/432 名）及び 29.5%（127/430 名）〕、並びに 6 ヵ月間に重症又は血糖値が 54 mg/dL（3.0 mmol/L）未満の低血糖を発現せずに目標値に達した患者の割合は同程度であった〔時間帯を問わない低血糖ではそれぞれ 24.1%（104/432 名）及び 25.6%（110/430 名）、夜間低血糖ではそれぞれ 25.9%（112/432 名）及び 28.1%（121/430 名）〕。他の副次評価項目である 8 点 SMPG プロファイルの変化、（8 点プロファイルに基づく）24 時間平均血糖値（8 点 SMPG 値の平均値）の変化量、24 時間平均血糖値のばらつきの変化量、血漿中遊離脂肪酸の変化量、及び C-ペプチドの変化量においても、いずれの投与群でも同程度の結果であった。

投与後 6 ヵ月（26 週）時に、1 日の基礎インスリン投与量（平均値）はランタス群〔52.03 単位（0.53 単位/kg）〕と比べて HOE901-U300 群〔59.37 単位（0.62 単位/kg）〕でわずかに多かった。

主要投与期間（6 ヵ月）に救済治療を受けた患者の割合は、ランタス群（3.4%、15/439 名）と比べて HOE901-U300 群（1.6%、7/439 名）で少なかった（割り付けされた集団）。

DTSQs（現状）を用いた全体の治療満足度は、いずれの投与群でも治験期間を通して良好であった。健康関連 QOL は安定した状態を維持しており、単一指標の utility score も良好な健康状態を示し、視覚アナログ尺度による健康状態の認識も良好であった。低血糖症への恐れはベースライン時で非常に低かったがエンドポイント〔投与後 6 ヵ月（26 週）時〕まで更に低下した。

安全性の結果：

全体として、低血糖症は HOE901-U300 群の 49.9%（217/435 名）及びランタス群の 55.3%（242/438 名）で認められた。

低血糖症の発現率は、ランタス群と比べて HOE901-U300 群で低いか同程度であった。このことは、主要投与期間（6 ヵ月）を通して、夜間低血糖（午前 0 時 00 分～午前 5 時 59 分）及び日中の低血糖症（午前 6 時 00 分～午後 23 時 59 分）を含むすべての分類の低血糖症で認められた。就寝状況による夜間低血糖の結果は、午前 0 時 00 分～午前 5 時 59 分に発現した夜間低血糖の結果と一致した。救済治療開始後に発現した低血糖症は全体的な結論に影響を与えなかった。人口統計学的特性及びベースライン特性に基づくサブグループの低血糖症の発現率は、試験対象集団全体で得られた結果と一致した。

主要投与期間（6 ヵ月）全体を通して、重症又は血糖値が 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の夜間低血糖のリスクは、ランタス群と比べて HOE901-U300 群でより低下した〔相対リスク 0.76（95%両側信頼区間：0.59; 0.99）〕。主要投与期間（6 ヵ月）に重症又は血糖値が 54 mg/dL（3.0 mmol/L）未満の低血糖症（時間帯を問わない）のリスクが低下し、HOE901-U300 群で 39%のリスク低下であった〔相対リスク 0.61（95%両側信頼区間：0.43; 0.87）〕。この区分の夜間低血糖でもリスクが低下した。

低血糖症の曝露人年当たりの記述的解析からも、日中の低血糖症の発現件数はランタス群と比べて HOE901-U300 群で低いことが示された。夜間低血糖については、低血糖症の曝露人年当たりの発現件数は両投与群で同程度であった。

**治験実施計画書の識別コード**：EFC12347〔主要投与期間（6 ヵ月）〕

主要投与期間（6 ヵ月）において、重症低血糖は、HOE901-U300 群 0.9%（4/435 名）、ランタス群 0.9%（4/438 名）で認められ、両投与群で同数の患者で報告された。重症低血糖の発現件数は各群で曝露人年当たり 0.02 件であった。重症夜間低血糖は見られなかった。

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、重篤な TEAE の発現率は HOE901-U300 群で 5.5%（24/435 名）、ランタス群で 5.9%（26/438 名）であり、両投与群で同程度であった。

最も多く報告された重篤な TEAE は心臓障害（器官別大分類）であり、HOE901-U300 群 4 名（0.9%）、ランタス群 7 名（1.6%）に認められた。いずれも重大な心血管系の既往歴があり、これらの事象は医師により治験薬又は NIMP との因果関係はないと判定された。全体として、心臓に関連した TEAE を発現した患者の割合は、HOE901-U300 群で 2.3%（10 名）及びランタス群で 4.3%（19 名）であった。

主要投与期間（6 ヵ月）に、HOE901-U300 群の 1 名が死亡に至った重篤な TEAE（冠状動脈粥状硬化症、既往歴の悪化）を発現した。この死亡例は、治験責任医師及び治験依頼者により治験薬との因果関係が否定され、MACE である可能性が高いと判断された。主要投与期間（6 ヵ月）終了後（2013 年 9 月 11 日のカットオフ日までの継続投与期間）、死亡に至った重篤な有害事象は認められなかった。すべての MACE の発現率は両投与群で同程度であった。

臨床的に重要な ALT 及び総ビリルビンの増加（それぞれ基準値上限の 3 倍超及び 2 倍超）を伴う ALT 増加が HOE901-U300 群で見られたが、治験薬との因果関係はないと判定された。これらの所見について臨床上の明確な原因は示されなかった。治験薬投与を中断及び再開して数週間後、投与は報告期間の終了後も継続したが、肝機能障害を示す高い検査値は報告されなかった。

治験薬の投与中止に至った TEAE は両投与群で同程度に認められ、HOE901-U300 群 5 名（1.1%）、ランタス群 5 名（1.1%）であった。主要投与期間（6 ヵ月）における過敏反応は、HOE901-U300 群の 30 名（6.9%）、ランタス群の 25 名（5.7%）に認められ、いずれの投与群でも同程度の発現率だった。全体として、主要投与期間（6 ヵ月）の注射部位反応は両投与群で同程度の発現率で、HOE901-U300 群 17 名（3.9%）、ランタス群 21 名（4.8%）であった。

主要投与期間（6 ヵ月）における臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図の結果から安全性の懸念は特に認められなかった。また、いずれの投与群においても体重の変化に違いは見られなかった。

結論：

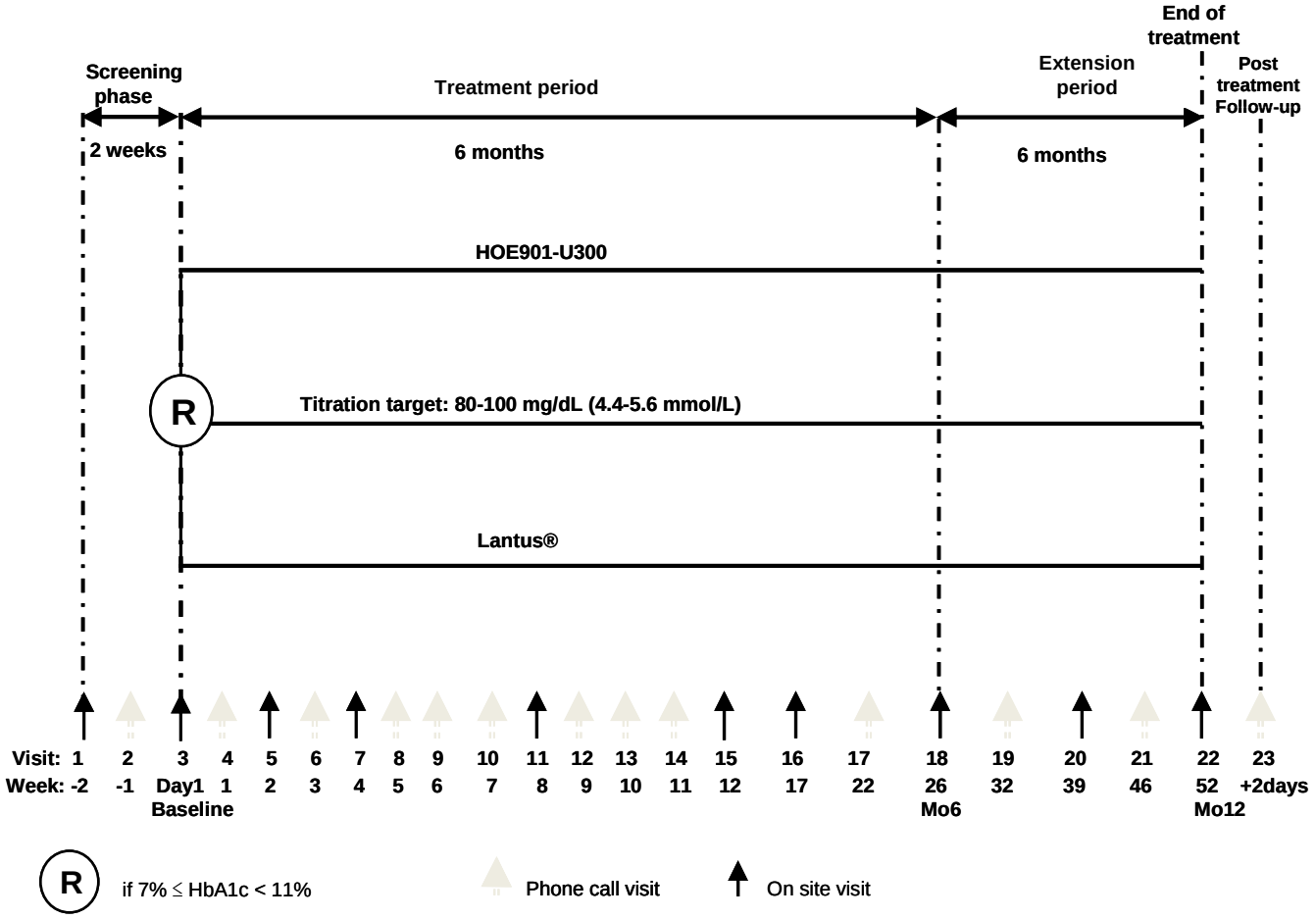
インスリン以外の血糖降下薬で血糖コントロールが不十分なインスリン未治療の 2 型糖尿病患者を対象とした本治験の結果から、HOE901-U300 はランタスと比較して非劣性を示し、低血糖のリスクが低いことが示唆された。全体的な安全性及び忍容性プロファイルは HOE901-U300 とランタスで同様であった。

**報告書の日付**：2014 年 1 月 10 日

## 2.11.2 治験デザイン

治験デザインを次ページに示す。

図 20 - 治験デザイン（EFC12347 試験）




Visit schedule: From Visit 1 (week -2) to Visit 22 (Month 12 [week 52] + 2 days)

### 2.11.3 症例数の設定根拠

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、主要副次評価項目の結論を出せるように設定した。

HOE901-U300 とランタスの間の HbA1c の変化量の差を「0」、標準偏差を 1.3%としたとき、被験者すべてを評価症例として、800 名（HOE901-U300 群 400 名、ランタス群 400 名）集積すれば、HOE901-U300 とランタスの間の平均値の差の 95%両側信頼区間の上側信頼限界は HbA1c 変化量 0.4%を超えないことを、99%を超える検出力で保証できるとした。

優先順位 1 の主要副次評価項目に関する検出力を考慮すると、症例数を 800 名（HOE901-U300 群 400 名、ランタス群 400 名）とすれば、片側 0.025 の有意水準の検定を用いて、投与後 9 週時の開始からエンドポイント〔投与後 6 ヵ月（26 週）時〕までの間に、午前 0 時 00 分から午前 5 時 59 分に認められた重症夜間低血糖、又は血糖値が 70 mg/dL （3.9 mmol/L）以下の夜間低血糖（目覚めているか、その事象によって目を覚ましたか否かは問わない）が 1 回以上認められた患者の割合に関し、HOE901-U300 とランタスとの間の 12.5%と 20%の治療差（オッズ比 0.571）を検出する検出力は 80%を超えることが保証される。

### 2.11.4 患者背景

患者背景を以下に示す。

表 97 - 患者背景 - Randomized 集団（EFC12347 試験）

| | **HOE901-U300 (N=439)** | **Lantus (N=439)** | **All (N=878)** |
|---|---|---|---|
| Age (years) | | | |
| Number | 439 | 439 | 878 |
| Mean (SD) | 58.2 (9.9) | 57.2 (10.3) | 57.7 (10.1) |
| Median | 59.0 | 58.0 | 59.0 |
| Min : Max | 26 : 87 | 28 : 84 | 26 : 87 |
| Age Group (years) [n(%)] | | | |
| Number | 439 | 439 | 878 |
| <65 | 324 (73.8%) | 328 (74.7%) | 652 (74.3%) |
| [65-75[ | 98 (22.3%) | 92 (21.0%) | 190 (21.6%) |
| ≥75 | 17 (3.9%) | 19 (4.3%) | 36 (4.1%) |
| Gender [n (%)] | | | |
| Number | 439 | 439 | 878 |
| Male | 253 (57.6%) | 254 (57.9%) | 507 (57.7%) |
| Female | 186 (42.4%) | 185 (42.1%) | 371 (42.3%) |

| | HOE901-U300 (N=439) | Lantus (N=439) | All (N=878) |
|---|---|---|---|
| Race [n (%)] | | | |
| Number | 439 | 439 | 878 |
| Caucasian/White | 347 (79.0%) | 338 (77.0%) | 685 (78.0%) |
| Black | 44 (10.0%) | 57 (13.0%) | 101 (11.5%) |
| Asian/Oriental | 39 (8.9%) | 37 (8.4%) | 76 (8.7%) |
| Other | 9 (2.1%) | 7 (1.6%) | 16 (1.8%) |
| Ethnicity [n (%)] | | | |
| Number | 439 | 438 | 877 |
| Hispanic | 88 (20.0%) | 105 (24.0%) | 193 (22.0%) |
| Not Hispanic | 351 (80.0%) | 333 (76.0%) | 684 (78.0%) |
| World region [n (%)] | | | |
| Number | 439 | 439 | 878 |
| North America | 319 (72.7%) | 319 (72.7%) | 638 (72.7%) |
| Western Europe | 27 (6.2%) | 30 (6.8%) | 57 (6.5%) |
| Eastern Europe | 68 (15.5%) | 65 (14.8%) | 133 (15.1%) |
| Rest of the world | 25 (5.7%) | 25 (5.7%) | 50 (5.7%) |
| Baseline weight (kg) | | | |
| Number | 439 | 439 | 878 |
| Mean (SD) | 95.1 (23.3) | 95.6 (22.6) | 95.3 (22.9) |
| Median | 92.0 | 94.4 | 93.2 |
| Min : Max | 43 : 173 | 48 : 190 | 43 : 190 |
| Baseline BMI ($kg/m^2$) | | | |
| Number | 439 | 439 | 878 |
| Mean (SD) | 32.8 (6.9) | 33.2 (6.6) | 33.0 (6.7) |
| Median | 31.8 | 32.6 | 32.2 |
| Min : Max | 18 : 55 | 20 : 55 | 18 : 55 |
| Baseline BMI categories ($kg/m^2$) [n(%)] | | | |
| Number | 439 | 439 | 878 |
| <25 | 48 (10.9%) | 40 (9.1%) | 88 (10.0%) |
| [25-30[ | 121 (27.6%) | 110 (25.1%) | 231 (26.3%) |
| [30-40[ | 198 (45.1%) | 222 (50.6%) | 420 (47.8%) |
| ≥40 | 72 (16.4%) | 67 (15.3%) | 139 (15.8%) |

| | HOE901-U300 (N=439) | Lantus (N=439) | All (N=878) |
|---|---|---|---|
| Baseline estimated GFR (mL/min/1.73m$^2$) | | | |
| Number | 439 | 439 | 878 |
| Mean (SD) | 81.32 (19.57) | 80.72 (19.87) | 81.02 (19.71) |
| Median | 82.49 | 80.33 | 81.53 |
| Min : Max | 25.9 : 137.1 | 28.5 : 172.2 | 25.9 : 172.2 |
| Baseline estimated GFR categories (mL/min/1.73m$^2$) [n(%)] | | | |
| Number | 439 | 439 | 878 |
| ≥90 | 127 (28.9%) | 128 (29.2%) | 255 (29.0%) |
| [60-90[ | 256 (58.3%) | 248 (56.5%) | 504 (57.4%) |
| [30-60[ | 53 (12.1%) | 62 (14.1%) | 115 (13.1%) |
| <30 | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 4 (0.5%) |
| Randomization strata of geographical region [n(%)] | | | |
| Number | 439 | 439 | 878 |
| Japan | 25 (5.7%) | 25 (5.7%) | 50 (5.7%) |
| Non-Japan | 414 (94.3%) | 414 (94.3%) | 828 (94.3%) |
| Randomization strata of screening HbA1c (%) [n(%)] | | | |
| Number | 439 | 439 | 878 |
| <8 | 141 (32.1%) | 142 (32.3%) | 283 (32.2%) |
| ≥8 | 298 (67.9%) | 297 (67.7%) | 595 (67.8%) |

BMI = Body Mass Index
GFR = Glomerular filtration rate
GFR is derived from MDRD formula
Source: EFC12347, CSR No 5.3.5.1-5, PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12347/CSR_01/REPORT/PGM/dem_demo_r_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_r_t_3_i.rtf (21NOV2013 - 22:03)

## 2.11.5 HbA1c の変化量

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 HbA1c の変化量（LOCF 法及び MMRM に基づく）を以下に示す。

**表 98 - 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（LOCF） - mITT 集団（EFC12347 試験）**

| HbA1c (%) | HOE901-U300 (N=432) | Lantus (N=430) |
|---|---|---|
| Baseline | | |
| Number | 410 | 406 |
| Mean (SD) | 8.51 (1.05) | 8.58 (1.07) |
| Median | 8.30 | 8.40 |
| Min : Max | 6.2 : 11.3 | 6.7 : 11.7 |
| Month 6 endpoint (LOCF) | | |
| Number | 410 | 406 |
| Mean (SD) | 7.20 (1.12) | 7.19 (1.04) |
| Median | 7.00 | 7.00 |
| Min : Max | 5.0 : 14.3 | 5.3 : 12.0 |
| Change from baseline to Month 6 endpoint (LOCF) | | |
| Number | 410 | 406 |
| Mean (SD) | -1.30 (1.19) | -1.39 (1.23) |
| Median | -1.30 | -1.30 |
| Min : Max | -4.8 : 6.2 | -5.4 : 3.7 |
| LS Mean (SE) [a] | -1.33 (0.050) | -1.36 (0.050) |
| 95% CI | (-1.430 to -1.235) | (-1.463 to -1.267) |
| LS Mean difference (SE) vs. Lantus [a] | 0.03 (0.071) | |
| 95% CI | (-0.106 to 0.171) | |

LOCF = Last observation carried forward.

[a]Analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment groups (HOE901-U300 and LANTUS), randomization strata of screening HbA1c (<8.0, ≥8.0%) and randomization strata of geographical region (Non-Japan; Japan) as fixed categorical effects and baseline HbA1c value as a continuous fixed covariate.

Note: For all patients rescued during the 6-month period, the last post-baseline HbA1c measurements before rescue and during the 6-month on-treatment period will be used as the HbA1c endpoint.

PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12347/CSR_01/REPORT/PGM/eff_ancova_m_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_hba1c_m6locf_m_t_3_i.rtf (06DEC2013 - 3:04)

表 99 - 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（MMRM） - mITT 集団（EFC12347 試験）

| HbA1c (%) | HOE901-U300 (N=432) | Lantus (N=430) |
|---|---|---|
| Baseline | | |
| Number | 402 | 394 |
| Mean (SD) | 8.49 (1.04) | 8.58 (1.07) |
| Median | 8.30 | 8.40 |
| Min : Max | 6.2 : 11.3 | 6.7 : 11.7 |
| Month 6 endpoint (MMRM) | | |
| Number | 365 | 350 |
| Mean (SD) | 7.08 (0.96) | 7.05 (0.95) |
| Median | 6.90 | 6.90 |
| Min : Max | 5.0 : 12.1 | 5.3 : 12.0 |
| Change from baseline to Month 6 endpoint (MMRM) | | |
| Number | 365 | 350 |
| Mean (SD) | -1.40 (1.10) | -1.53 (1.19) |
| Median | -1.30 | -1.40 |
| Min : Max | -4.8 : 3.2 | -5.4 : 3.7 |
| LS Mean (SE) [a] | -1.42 (0.047) | -1.46 (0.048) |
| 95% CI | (-1.511 to -1.326) | (-1.555 to -1.367) |
| LS Mean difference (SE) vs. Lantus [a] | 0.04 (0.067) | |
| 95% CI | (-0.090 to 0.174) | |

MMRM = Mixed model for repeated measurements
[a]MMRM model with treatment groups (HOE901-U300 and LANTUS), 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-treatment groups interaction as fixed categorical effects, as well as, baseline HbA1c value and baseline HbA1c-by-visit interaction as continuous fixed covariates.
Notes: For all patients rescued during the 6-month period, only the post-baseline HbA1c measurements before rescue and during the 6-month on-treatment period are considered in the analysis.
MMRM value is either the observed value at selected visit or value retrieved according to time windows defined in the SAP.
Source: EFC12347, CSR No 5.3.5.1-5, PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12347/CSR_01/REPORT/PGM/eff_mmrm_m_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_hba1c_m6mmrm_m_t_3_i.rtf (06DEC2013 - 3:07)

## 2.11.6 安全性

安全性解析対象集団における TEAE の要約、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の要約、並びにすべての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE を以下に示す。

なお、死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述は、[添付資料番号 5.3.5.1-5, 15-3-3-list-narratives]に示した。

表 100 - TEAE の要約〔主要投与期間（6 ヵ月）〕 - 安全性解析対象集団（EFC12347 試験）

| n (%) | HOE901-U300 (N=435) | Lantus (N=438) |
|---|---|---|
| Patients with any TEAE | 247 (56.8%) | 245 (55.9%) |
| Patients with any treatment emergent SAE | 24 (5.5%) | 26 (5.9%) |
| Patients with any TEAE leading to death | 1 (0.2%) | 0 |
| Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation | 5 (1.1%) | 5 (1.1%) |

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious Adverse Event
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE
Source: EFC12347, CSR No 5.3.5.1-5, PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12347/CSR_01/REPORT/PGM/ae_overview_m6_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_m6_s_t_3_i.rtf (22NOV2013 - 1:04)

表 101 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE の要約〔主要投与期間（6 ヵ月）〕 - 安全性解析対象集団（EFC12347 試験）

| n (%) | HOE901-U300 (N=435) | Lantus (N=438) |
|---|---|---|
| Patients with any TEAE | 33 (7.6%) | 36 (8.2%) |
| Patients with any treatment emergent SAE | 1 (0.2%) | 0 |
| Patients with any TEAE leading to death | 0 | 0 |
| Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) |

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_rel_276_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_rel_276_s_t_12347_i.rtf (17APR2014 - 3:36)

表 102 - すべての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE〔主要投与期間（6 ヵ月）〕 - 安全性解析対象集団（EFC12347 試験）

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=435) | | Lantus (N=438) | |
|---|---|---|---|---|
| | All | Related | All | Related |
| Any class | 247 (56.8%) | 33 (7.6%) | 245 (55.9%) | 36 (8.2%) |
| 感染症および寄生虫症 | 132 (30.3%) | 2 (0.5%) | 129 (29.5%) | 0 |
| HLGT: 細菌感染症 | 9 (2.1%) | 0 | 5 (1.1%) | 0 |
| HLT: 細菌感染ＮＥＣ | 4 (0.9%) | 0 | 5 (1.1%) | 0 |
| 蜂巣炎 | 2 (0.5%) | 0 | 3 (0.7%) | 0 |
| 毛包炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 眼窩周囲蜂巣炎 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 細菌性上気道感染 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: カンピロバクター感染 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| カンピロバクター感染 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: ヘリコバクター感染 | 2 (0.5%) | 0 | 0 | 0 |
| ヘリコバクター感染 | 2 (0.5%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: ブドウ球菌感染 | 2 (0.5%) | 0 | 0 | 0 |
| ブドウ球菌感染 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| ブドウ球菌性創感染 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: レンサ球菌感染 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| レンサ球菌性咽頭炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 真菌感染症 | 7 (1.6%) | 0 | 6 (1.4%) | 0 |
| HLT: カンジダ感染 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| カンジダ症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 真菌感染ＮＥＣ | 5 (1.1%) | 0 | 5 (1.1%) | 0 |
| 真菌感染 | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 皮膚真菌感染 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 爪真菌症 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 肺真菌症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 外陰腟真菌感染 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| HLT: 白癬感染 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 体部白癬 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 足部白癬 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=435)<br>All | <br>Related | Lantus (N=438)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| HLGT: 詳細不明な感染体による感染症 | 107 (24.6%) | 1 (0.2%) | 98 (22.4%) | 0 |
| HLT: 腹部および消化管感染 | 12 (2.8%) | 0 | 5 (1.1%) | 0 |
| 憩室炎 | 3 (0.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 感染性小腸結腸炎 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 胃腸炎 | 10 (2.3%) | 0 | 4 (0.9%) | 0 |
| 消化管感染 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 骨および関節感染 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 感染性関節炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 歯牙および口腔内軟部組織感染 | 6 (1.4%) | 0 | 9 (2.1%) | 0 |
| 歯槽骨炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉膿瘍 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 歯髄炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 歯膿瘍 | 2 (0.5%) | 0 | 4 (0.9%) | 0 |
| 歯感染 | 1 (0.2%) | 0 | 4 (0.9%) | 0 |
| HLT: 耳部感染 | 4 (0.9%) | 0 | 6 (1.4%) | 0 |
| 耳感染 | 3 (0.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 迷路炎 | 0 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 外耳炎 | 0 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 中耳炎 | 2 (0.5%) | 0 | 3 (0.7%) | 0 |
| HLT: 眼部および眼瞼感染 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 眼感染 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 女性生殖器系感染 | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 腟感染 | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| HLT: 肝胆道系および脾感染 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 肝膿瘍 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 感染ＮＥＣ | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 膿瘍 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 術後創感染 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 下気道および肺感染 | 11 (2.5%) | 0 | 13 (3.0%) | 0 |
| 気管支炎 | 8 (1.8%) | 0 | 9 (2.1%) | 0 |
| 下気道感染 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 肺感染 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 肺炎 | 3 (0.7%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=435)<br>All | <br>Related | Lantus (N=438)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| HLT: 皮膚組織および軟部組織感染 | 3 (0.7%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 糖尿病性足感染 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 感染性皮膚潰瘍 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 爪囲炎 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 皮膚感染 | 2 (0.5%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 上気道感染 | 72 (16.6%) | 1 (0.2%) | 68 (15.5%) | 0 |
| 急性副鼻腔炎 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 急性扁桃炎 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 慢性副鼻腔炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 喉頭炎 | 0 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 30 (6.9%) | 0 | 28 (6.4%) | 0 |
| 咽頭炎 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.7%) | 0 |
| 副鼻腔炎 | 8 (1.8%) | 0 | 12 (2.7%) | 0 |
| 気管気管支炎 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 上気道感染 | 31 (7.1%) | 0 | 20 (4.6%) | 0 |
| HLT: 尿路感染 | 12 (2.8%) | 0 | 9 (2.1%) | 0 |
| 膀胱炎 | 3 (0.7%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 尿路感染 | 9 (2.1%) | 0 | 8 (1.8%) | 0 |
| HLGT: マイコバクテリア感染症 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 結核感染 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 硬結性紅斑 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLGT: ウイルス感染症 | 27 (6.2%) | 1 (0.2%) | 35 (8.0%) | 0 |
| HLT: ヘルペスウイルス感染 | 0 | 0 | 6 (1.4%) | 0 |
| 単純ヘルペス | 0 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 帯状疱疹 | 0 | 0 | 3 (0.7%) | 0 |
| 口腔ヘルペス | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: インフルエンザウイルス感染 | 11 (2.5%) | 0 | 13 (3.0%) | 0 |
| インフルエンザ | 11 (2.5%) | 0 | 13 (3.0%) | 0 |
| HLT: ウイルス感染ＮＥＣ | 17 (3.9%) | 1 (0.2%) | 18 (4.1%) | 0 |
| ウイルス性胃腸炎 | 10 (2.3%) | 1 (0.2%) | 5 (1.1%) | 0 |
| ウイルス性消化管感染 | 0 | 0 | 3 (0.7%) | 0 |
| ウイルス性気道感染 | 3 (0.7%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| ウイルス感染 | 1 (0.2%) | 0 | 6 (1.4%) | 0 |
| ウイルス性上気道感染 | 3 (0.7%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=435) All | HOE901-U300 (N=435) Related | Lantus (N=438) All | Lantus (N=438) Related |
|---|---|---|---|---|
| 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 (0.5%) | 0 | 3 (0.7%) | 0 |
| HLGT: 悪性および詳細不明の乳房新生物（乳頭を含む） | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 悪性乳房および乳頭新生物 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 乳管内増殖性病変 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLGT: 良性皮膚新生物 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 良性皮膚新生物 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 脂漏性角化症 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLGT: 良性内分泌新生物 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 良性甲状腺新生物 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 甲状腺の良性新生物 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: その他および部位不明の良性新生物 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 良性新生物ＮＥＣ、部位不明 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 線維腫 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLGT: 悪性および詳細不明の男性生殖器系新生物 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 悪性前立腺新生物 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 前立腺癌 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 悪性および詳細不明の皮膚新生物 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 悪性および詳細不明の皮膚新生物（黒色腫を除く） | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 基底細胞癌 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 4 (0.9%) | 0 | 3 (0.7%) | 0 |
| HLGT: 非溶血性貧血と骨髄抑制 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| HLT: 欠乏性貧血 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 鉄欠乏性貧血 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 貧血ＮＥＣ | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 貧血 | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| HLGT: 血小板障害 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 血小板減少症 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 血小板減少症 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLGT: 白血球障害 | 2 (0.5%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 好酸球障害 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 好酸球増加症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=435)<br>All | <br>Related | Lantus (N=438)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| HLT: 白血球増加症ＮＥＣ | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 白血球増加症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 免疫系障害 | 5 (1.1%) | 0 | 3 (0.7%) | 0 |
| HLGT: アレルギー性疾患 | 5 (1.1%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| HLT: アレルギー性疾患ＮＥＣ | 3 (0.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 過敏症 | 3 (0.7%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 食物、食品添加物、薬剤およびその他の化学物質に対するアレルギー | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 食物アレルギー | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 乳アレルギー | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: アトピー障害 | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 季節性アレルギー | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| HLGT: 免疫障害ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 急性および慢性サルコイドーシス | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| サルコイドーシス | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 内分泌障害 | 2 (0.5%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 性腺機能の内分泌性障害 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 性腺機能の内分泌異常ＮＥＣ | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 性腺機能低下 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 甲状腺障害 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 甲状腺障害ＮＥＣ | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 甲状腺腫 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 19 (4.4%) | 7 (1.6%) | 17 (3.9%) | 2 (0.5%) |
| HLGT: 食欲および総合的栄養摂取障害 | 7 (1.6%) | 5 (1.1%) | 7 (1.6%) | 1 (0.2%) |
| HLT: 食欲障害 | 4 (0.9%) | 4 (0.9%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 食欲亢進 | 4 (0.9%) | 4 (0.9%) | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 全般的栄養障害ＮＥＣ | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 6 (1.4%) | 1 (0.2%) |
| 異常体重減少 | 1 (0.2%) | 0 | 3 (0.7%) | 0 |
| 異常体重増加 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) |
| 中心性肥満 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLGT: 電解質および水分バランス異常 | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: カリウムバランス障害 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 低カリウム血症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=435) All | HOE901-U300 (N=435) Related | Lantus (N=438) All | Lantus (N=438) Related |
|---|---|---|---|---|
| HLT: ナトリウムバランス障害 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 低ナトリウム血症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 食物不耐性症候群 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 糖質不耐性（グルコース不耐性を除く） | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| ラクトース不耐性 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLGT: 糖代謝障害（糖尿病を含む） | 6 (1.4%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) |
| HLT: 真性糖尿病（亜型を含む） | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 糖尿病 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 高血糖ＮＥＣ | 6 (1.4%) | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 高血糖 | 6 (1.4%) | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| HLT: 低血糖状態ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 低血糖症 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| HLGT: 鉄および微量金属代謝障害 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 鉄欠乏 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 鉄欠乏 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 脂質代謝障害 | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: コレステロール上昇 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 高コレステロール血症 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: トリグリセリド上昇 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 高トリグリセリド血症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 高脂血症ＮＥＣ | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 高脂血症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: プリンおよびピリミジン代謝障害 | 1 (0.2%) | 0 | 3 (0.7%) | 0 |
| HLT: プリン代謝障害 | 1 (0.2%) | 0 | 3 (0.7%) | 0 |
| 痛風 | 0 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 高尿酸血症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLGT: ビタミン関連障害 | 0 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| HLT: 脂溶性ビタミン欠乏および障害 | 0 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| ビタミンＤ欠乏 | 0 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 精神障害 | 21 (4.8%) | 1 (0.2%) | 10 (2.3%) | 0 |
| HLGT: 不安障害および不安症状 | 7 (1.6%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 不安症状 | 7 (1.6%) | 0 | 0 | 0 |
| 不安 | 6 (1.4%) | 0 | 0 | 0 |
| ストレス | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=435)<br>All | <br>Related | Lantus (N=438)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| HLGT: 譫妄（錯乱を含む） | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| HLT: 錯乱および失見当識 | 0 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 錯乱状態 | 0 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| HLT: 譫妄 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 譫妄 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 抑うつ性気分障害 | 6 (1.4%) | 0 | 3 (0.7%) | 0 |
| HLT: うつ病性障害 | 6 (1.4%) | 0 | 3 (0.7%) | 0 |
| うつ病 | 6 (1.4%) | 0 | 3 (0.7%) | 0 |
| HLGT: 睡眠障害 | 8 (1.8%) | 1 (0.2%) | 6 (1.4%) | 0 |
| HLT: 入眠および睡眠維持障害 | 8 (1.8%) | 1 (0.2%) | 6 (1.4%) | 0 |
| 不眠症 | 8 (1.8%) | 1 (0.2%) | 6 (1.4%) | 0 |
| 神経系障害 | 68 (15.6%) | 7 (1.6%) | 41 (9.4%) | 5 (1.1%) |
| HLGT: 中枢神経系血管障害 | 0 | 0 | 3 (0.7%) | 0 |
| HLT: 中枢神経系出血および脳血管性損傷 | 0 | 0 | 3 (0.7%) | 0 |
| 脳梗塞 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 脳血管発作 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 虚血性脳卒中 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLGT: 脳神経障害（新生物を除く） | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 顔面神経障害 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 第７脳神経麻痺 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLGT: 頭痛 | 35 (8.0%) | 3 (0.7%) | 22 (5.0%) | 4 (0.9%) |
| HLT: 頭痛ＮＥＣ | 32 (7.4%) | 3 (0.7%) | 21 (4.8%) | 4 (0.9%) |
| 頭痛 | 30 (6.9%) | 3 (0.7%) | 21 (4.8%) | 4 (0.9%) |
| 副鼻腔炎に伴う頭痛 | 3 (0.7%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 片頭痛 | 3 (0.7%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 片頭痛 | 3 (0.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 前兆を伴う片頭痛 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLGT: 精神的機能障害 | 2 (0.5%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 記憶喪失（認知症を除く） | 2 (0.5%) | 0 | 0 | 0 |
| 記憶障害 | 2 (0.5%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 運動障害（パーキンソニズムを含む） | 5 (1.1%) | 1 (0.2%) | 4 (0.9%) | 0 |
| HLT: パーキンソン病およびパーキンソニズム | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| パーキンソン病 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=435) All | HOE901-U300 (N=435) Related | Lantus (N=438) All | Lantus (N=438) Related |
|---|---|---|---|---|
| HLT: 振戦（先天性振戦を除く） | 5 (1.1%) | 1 (0.2%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 振戦 | 5 (1.1%) | 1 (0.2%) | 3 (0.7%) | 0 |
| HLGT: 神経学的障害ＮＥＣ | 31 (7.1%) | 3 (0.7%) | 18 (4.1%) | 1 (0.2%) |
| HLT: 協調運動および平衡障害 | 2 (0.5%) | 0 | 0 | 0 |
| 平衡障害 | 2 (0.5%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 意識障害ＮＥＣ | 4 (0.9%) | 0 | 4 (0.9%) | 0 |
| 意識消失 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 傾眠 | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 失神 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| HLT: 神経学的徴候および症状ＮＥＣ | 13 (3.0%) | 2 (0.5%) | 11 (2.5%) | 1 (0.2%) |
| 浮動性めまい | 9 (2.1%) | 1 (0.2%) | 11 (2.5%) | 1 (0.2%) |
| 体位性めまい | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 失神寸前の状態 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 錯感覚および異常感覚 | 5 (1.1%) | 0 | 5 (1.1%) | 0 |
| 灼熱感 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 蟻走感 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 錯感覚 | 3 (0.7%) | 0 | 5 (1.1%) | 0 |
| HLT: 感覚異常ＮＥＣ | 11 (2.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 味覚異常 | 2 (0.5%) | 0 | 0 | 0 |
| 感覚鈍麻 | 6 (1.4%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 神経痛 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 感覚障害 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 感覚消失 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| HLGT: 末梢性ニューロパチー | 5 (1.1%) | 0 | 4 (0.9%) | 0 |
| HLT: 慢性多発ニューロパチー | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 糖尿病性ニューロパチー | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 単ニューロパチー | 1 (0.2%) | 0 | 3 (0.7%) | 0 |
| 手根管症候群 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 感覚異常性大腿神経痛 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 神経圧迫 | 0 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| HLT: 末梢性ニューロパチーＮＥＣ | 2 (0.5%) | 0 | 0 | 0 |
| 末梢性ニューロパチー | 2 (0.5%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 発作（亜型を含む） | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 発作およびてんかん発作ＮＥＣ | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 高血糖性痙攣 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=435) All | HOE901-U300 (N=435) Related | Lantus (N=438) All | Lantus (N=438) Related |
|---|---|---|---|---|
| HLGT: 睡眠障害（亜型を含む） | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 睡眠期リズム障害 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 概日リズム睡眠障害 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 脊髄および神経根障害 | 4 (0.9%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 腰髄および神経根障害 | 3 (0.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 坐骨神経痛 | 3 (0.7%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 脊髄および神経根障害ＮＥＣ | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 神経根障害 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 眼障害 | 14 (3.2%) | 1 (0.2%) | 14 (3.2%) | 2 (0.5%) |
| HLGT: 眼前方部構造変化、沈着および変性 | 3 (0.7%) | 0 | 4 (0.9%) | 0 |
| HLT: 白内障状態 | 3 (0.7%) | 0 | 4 (0.9%) | 0 |
| 白内障 | 3 (0.7%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 核性白内障 | 0 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| HLGT: 眼部障害ＮＥＣ | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| HLT: 眼障害ＮＥＣ | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 眼痛 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 眼瞼痛 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 眼部出血および血管障害ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 結膜および角膜出血および血管障害 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 結膜出血 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLGT: 眼部感染、刺激症状および炎症 | 3 (0.7%) | 0 | 4 (0.9%) | 0 |
| HLT: 結膜感染、刺激症状および炎症 | 2 (0.5%) | 0 | 4 (0.9%) | 0 |
| 結膜炎 | 2 (0.5%) | 0 | 4 (0.9%) | 0 |
| アレルギー性結膜炎 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 眼部感染、炎症およびその関連症状 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 眼そう痒症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 眼球感覚神経障害ＮＥＣ | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 眼球感覚障害 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 眼の異物感 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 羞明 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 眼部構造変化、沈着および変性ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 網膜構造変化、沈着および変性 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 網膜色素沈着 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=435) All | HOE901-U300 (N=435) Related | Lantus (N=438) All | Lantus (N=438) Related |
|---|---|---|---|---|
| HLGT: 網膜、脈絡膜および硝子体の出血および血管障害 | 0 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| HLT: 網膜症ＮＥＣ | 0 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 糖尿病網膜症 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 網膜滲出物 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLGT: 視覚障害 | 6 (1.4%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) |
| HLT: 瞳孔反射および調節機能障害 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 乱視 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 近視 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 老視 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 視覚障害ＮＥＣ | 5 (1.1%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) |
| 霧視 | 3 (0.7%) | 0 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) |
| 視力障害 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 耳および迷路障害 | 12 (2.8%) | 1 (0.2%) | 6 (1.4%) | 0 |
| HLGT: 耳部障害ＮＥＣ | 4 (0.9%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 耳部障害ＮＥＣ | 4 (0.9%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 耳痛 | 3 (0.7%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 耳漏 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 聴覚障害 | 0 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| HLT: 難聴 | 0 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 片耳難聴 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 聴力低下 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLGT: 内耳および第８脳神経障害 | 9 (2.1%) | 1 (0.2%) | 3 (0.7%) | 0 |
| HLT: 内耳障害ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| メニエール病 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 内耳徴候および症状 | 9 (2.1%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 耳鳴 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 回転性めまい | 6 (1.4%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 頭位性回転性めまい | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 心臓障害 | 10 (2.3%) | 1 (0.2%) | 19 (4.3%) | 0 |
| HLGT: 不整脈 | 4 (0.9%) | 0 | 7 (1.6%) | 0 |
| HLT: 心拍障害ＮＥＣ | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 徐脈 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 期外収縮 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 頻脈 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=435) All | HOE901-U300 (N=435) Related | Lantus (N=438) All | Lantus (N=438) Related |
|---|---|---|---|---|
| HLT: 上室性不整脈 | 1 (0.2%) | 0 | 5 (1.1%) | 0 |
| 心房細動 | 0 | 0 | 4 (0.9%) | 0 |
| 洞性徐脈 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 洞性頻脈 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 心室性不整脈および心停止 | 2 (0.5%) | 0 | 0 | 0 |
| 心室性期外収縮 | 2 (0.5%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 心障害徴候および症状 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 0 |
| HLT: 心徴候および症状ＮＥＣ | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 動悸 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 0 |
| HLGT: 冠動脈障害 | 3 (0.7%) | 0 | 8 (1.8%) | 0 |
| HLT: 冠動脈疾患ＮＥＣ | 2 (0.5%) | 0 | 0 | 0 |
| 冠動脈硬化症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 冠動脈疾患 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 虚血性冠動脈障害 | 2 (0.5%) | 0 | 8 (1.8%) | 0 |
| 急性心筋梗塞 | 0 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 狭心症 | 1 (0.2%) | 0 | 3 (0.7%) | 0 |
| 不安定狭心症 | 0 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 心筋梗塞 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLGT: 心不全 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| HLT: 心不全ＮＥＣ | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 心不全 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| うっ血性心不全 | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLGT: 心筋障害 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 心筋障害ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 左室肥大 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 血管障害 | 15 (3.4%) | 1 (0.2%) | 16 (3.7%) | 0 |
| HLGT: 動脈硬化、狭窄、血流障害および壊死 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 部位不明の壊死および血行不全ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 静脈不全 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLGT: 塞栓症および血栓症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 末梢血管塞栓症および血栓症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 深部静脈血栓症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=435) All | HOE901-U300 (N=435) Related | Lantus (N=438) All | Lantus (N=438) Related |
|---|---|---|---|---|
| HLGT: 血管障害ＮＥＣ | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 末梢血管障害ＮＥＣ | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 潮紅 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| ほてり | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLGT: 血管性出血障害 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 出血ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 血腫 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLGT: 高血圧性血管障害 | 9 (2.1%) | 0 | 12 (2.7%) | 0 |
| HLT: 進行性悪性高血圧 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 高血圧クリーゼ | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 高血圧性血管障害ＮＥＣ | 9 (2.1%) | 0 | 11 (2.5%) | 0 |
| 本態性高血圧症 | 0 | 0 | 3 (0.7%) | 0 |
| 高血圧 | 9 (2.1%) | 0 | 8 (1.8%) | 0 |
| HLGT: 静脈瘤 | 3 (0.7%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 部位不明の静脈瘤 | 3 (0.7%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 静脈瘤 | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 静脈瘤破裂 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| | | | | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 33 (7.6%) | 1 (0.2%) | 30 (6.8%) | 1 (0.2%) |
| HLGT: 気管支障害（新生物を除く） | 1 (0.2%) | 0 | 4 (0.9%) | 0 |
| HLT: 気管支痙攣および閉塞 | 1 (0.2%) | 0 | 4 (0.9%) | 0 |
| 喘息 | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 0 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| HLGT: 下気道障害（閉塞および感染を除く） | 1 (0.2%) | 0 | 3 (0.7%) | 0 |
| HLT: 肺実質障害ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 肺気腫 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 肺水腫 | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 急性肺水腫 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 肺うっ血 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLGT: 肺血管障害 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 肺高血圧症 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 肺高血圧症 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=435)<br>All | <br>Related | Lantus (N=438)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| HLGT: 呼吸器系障害ＮＥＣ | 23 (5.3%) | 1 (0.2%) | 20 (4.6%) | 1 (0.2%) |
| HLT: 呼吸異常 | 6 (1.4%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 呼吸困難 | 4 (0.9%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 労作性呼吸困難 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 睡眠時無呼吸症候群 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 咳嗽および関連症状 | 10 (2.3%) | 1 (0.2%) | 14 (3.2%) | 1 (0.2%) |
| 咳嗽 | 10 (2.3%) | 1 (0.2%) | 14 (3.2%) | 1 (0.2%) |
| HLT: 呼吸不全（新生児を除く） | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 急性呼吸不全 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 上気道徴候および症状 | 11 (2.5%) | 0 | 7 (1.6%) | 0 |
| 咽喉乾燥 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 6 (1.4%) | 0 | 6 (1.4%) | 0 |
| 鼻漏 | 3 (0.7%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| くしゃみ | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 咽喉刺激感 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 上気道の炎症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 上気道障害（感染を除く） | 10 (2.3%) | 0 | 8 (1.8%) | 0 |
| HLT: 鼻閉および炎症 | 2 (0.5%) | 0 | 5 (1.1%) | 0 |
| 鼻閉 | 2 (0.5%) | 0 | 3 (0.7%) | 0 |
| アレルギー性鼻炎 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 血管運動性鼻炎 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 鼻部障害ＮＥＣ | 7 (1.6%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 鼻出血 | 7 (1.6%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 鼻中隔弯曲 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 副鼻腔障害（感染および新生物を除く） | 3 (0.7%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 副鼻腔うっ血 | 3 (0.7%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 胃腸障害 | 62 (14.3%) | 4 (0.9%) | 62 (14.2%) | 7 (1.6%) |
| HLGT: 腹部ヘルニアおよびその他の腹壁状態 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 横隔膜ヘルニア | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 裂孔ヘルニア | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 臍ヘルニア | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 臍ヘルニア | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=435) All | HOE901-U300 (N=435) Related | Lantus (N=438) All | Lantus (N=438) Related |
|---|---|---|---|---|
| HLGT: 肛門および直腸の状態ＮＥＣ | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 肛門および直腸痛 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 肛門周囲痛 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 良性消化管新生物 | 2 (0.5%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 良性消化管新生物（口腔内新生物を除く） | 2 (0.5%) | 0 | 0 | 0 |
| 大腸ポリープ | 2 (0.5%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 歯牙および歯肉の状態 | 4 (0.9%) | 0 | 9 (2.1%) | 1 (0.2%) |
| HLT: 歯牙および歯周の感染および炎症 | 1 (0.2%) | 0 | 3 (0.7%) | 0 |
| 齲歯 | 1 (0.2%) | 0 | 3 (0.7%) | 0 |
| HLT: 歯牙障害ＮＥＣ | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 歯周病 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 歯痛および歯の感覚障害 | 1 (0.2%) | 0 | 5 (1.1%) | 1 (0.2%) |
| 歯痛 | 1 (0.2%) | 0 | 5 (1.1%) | 1 (0.2%) |
| HLT: 歯肉痛 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉痛 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 憩室疾患 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 憩室症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 腸憩室 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 消化管の状態ＮＥＣ | 2 (0.5%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 消化管障害ＮＥＣ | 2 (0.5%) | 0 | 0 | 0 |
| 食中毒 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 胃粘膜紅斑 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 消化管炎症性疾患 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.7%) | 0 |
| HLT: 結腸炎（感染性を除く） | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 虚血性大腸炎 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 胃炎（感染性を除く） | 3 (0.7%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 胃炎 | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 萎縮性胃炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 消化管炎症性障害ＮＥＣ | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 十二指腸炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 小腸炎 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLGT: 消化管運動および排泄障害 | 25 (5.7%) | 1 (0.2%) | 19 (4.3%) | 2 (0.5%) |
| HLT: 下痢（感染性を除く） | 17 (3.9%) | 0 | 14 (3.2%) | 0 |
| 下痢 | 17 (3.9%) | 0 | 14 (3.2%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=435) All | HOE901-U300 (N=435) Related | Lantus (N=438) All | Lantus (N=438) Related |
|---|---|---|---|---|
| HLT: 消化管アトニーおよび運動低下障害ＮＥＣ | 10 (2.3%) | 1 (0.2%) | 4 (0.9%) | 1 (0.2%) |
| 便秘 | 8 (1.8%) | 1 (0.2%) | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) |
| 胃食道逆流性疾患 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| HLT: 消化管痙攣および運動性亢進症 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 排便回数増加 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| HLGT: 消化管徴候および症状 | 37 (8.5%) | 3 (0.7%) | 37 (8.4%) | 4 (0.9%) |
| HLT: 消化不良徴候および症状 | 7 (1.6%) | 0 | 3 (0.7%) | 0 |
| 消化不良 | 7 (1.6%) | 0 | 3 (0.7%) | 0 |
| HLT: 放屁、鼓腸および腹部膨満 | 5 (1.1%) | 0 | 4 (0.9%) | 2 (0.5%) |
| 腹部膨満 | 3 (0.7%) | 0 | 4 (0.9%) | 2 (0.5%) |
| 鼓腸 | 2 (0.5%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 消化管痛および腹部痛（口腔内痛および咽頭痛を除く） | 8 (1.8%) | 1 (0.2%) | 11 (2.5%) | 0 |
| 腹痛 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.7%) | 0 |
| 下腹部痛 | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 上腹部痛 | 2 (0.5%) | 0 | 6 (1.4%) | 0 |
| HLT: 消化管徴候および症状ＮＥＣ | 4 (0.9%) | 1 (0.2%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 腹部不快感 | 4 (0.9%) | 1 (0.2%) | 3 (0.7%) | 0 |
| HLT: 悪心および嘔吐症状 | 21 (4.8%) | 1 (0.2%) | 18 (4.1%) | 2 (0.5%) |
| 悪心 | 15 (3.4%) | 1 (0.2%) | 12 (2.7%) | 2 (0.5%) |
| 嘔吐 | 11 (2.5%) | 1 (0.2%) | 9 (2.1%) | 0 |
| HLGT: 消化管狭窄および閉塞 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 十二指腸・小腸狭窄および閉塞 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 小腸閉塞 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 消化管潰瘍および穿孔 | 3 (0.7%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 十二指腸潰瘍および穿孔 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 十二指腸潰瘍 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 胃潰瘍と穿孔 | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 胃潰瘍 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 出血性胃潰瘍 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| びらん性胃炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 食道潰瘍および穿孔 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 食道潰瘍 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=435) All | HOE901-U300 (N=435) Related | Lantus (N=438) All | Lantus (N=438) Related |
|---|---|---|---|---|
| HLGT: 消化管血行障害 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 痔核および消化管静脈瘤（食道静脈瘤を除く） | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 痔核 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLGT: 口腔内軟部組織疾患 | 3 (0.7%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 口腔内軟部組織痛および感覚異常 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 口の錯感覚 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 口腔内軟部組織徴候および症状 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 口の感覚鈍麻 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 口腔内軟部組織腫脹および浮腫 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉腫脹 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 口内炎および口腔内潰瘍形成 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| アフタ性口内炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 唾液腺疾患 | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| HLT: 口腔乾燥および唾液分泌異常 | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 口内乾燥 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 流涎過多 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 肝胆道系障害 | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLGT: 胆嚢障害 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 胆嚢炎および胆石症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 胆嚢炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 胆石症 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLGT: 肝および肝胆道系障害 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 肝細胞障害および肝炎ＮＥＣ | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 脂肪肝 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 31 (7.1%) | 3 (0.7%) | 29 (6.6%) | 1 (0.2%) |
| HLGT: 血管浮腫および蕁麻疹 | 0 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| HLT: 血管浮腫 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 顔面腫脹 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 蕁麻疹 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 蕁麻疹 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLGT: 角化および皮膚異栄養性障害 | 2 (0.5%) | 0 | 3 (0.7%) | 0 |
| HLT: 過角化症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 過角化 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=435) All | HOE901-U300 (N=435) Related | Lantus (N=438) All | Lantus (N=438) Related |
|---|---|---|---|---|
| HLT: 皮膚過形成および肥厚 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 皮膚肥厚 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 皮膚前腫瘍状態ＮＥＣ | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 日光性角化症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 前癌性皮膚病変 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLGT: 良性皮膚新生物 | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| HLT: 皮膚嚢胞およびポリープ | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 皮膚嚢腫 | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| HLGT: 表皮および皮膚異常 | 20 (4.6%) | 1 (0.2%) | 14 (3.2%) | 0 |
| HLT: 水疱形成 | 1 (0.2%) | 0 | 3 (0.7%) | 0 |
| 水疱 | 1 (0.2%) | 0 | 3 (0.7%) | 0 |
| HLT: 皮膚および表皮の状態ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 皮膚疼痛 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 皮膚炎および湿疹 | 5 (1.1%) | 0 | 6 (1.4%) | 0 |
| 皮膚炎 | 4 (0.9%) | 0 | 3 (0.7%) | 0 |
| アレルギー性皮膚炎 | 0 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 接触性皮膚炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 湿疹 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 特定の物質による皮膚炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 薬疹 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 紅斑 | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 紅斑 | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| HLT: 表皮剥脱 | 2 (0.5%) | 0 | 0 | 0 |
| 剥脱性皮膚炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚剥脱 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: そう痒症ＮＥＣ | 6 (1.4%) | 0 | 5 (1.1%) | 0 |
| そう痒症 | 4 (0.9%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| アレルギー性そう痒症 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 全身性そう痒症 | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| そう痒性皮疹 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 発疹および皮疹ＮＥＣ | 5 (1.1%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 発疹 | 4 (0.9%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 全身性皮疹 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 色素沈着性疾患 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 色素過剰症 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 皮膚色素過剰 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=435) All | HOE901-U300 (N=435) Related | Lantus (N=438) All | Lantus (N=438) Related |
|---|---|---|---|---|
| HLGT: 皮膚および皮下組織障害ＮＥＣ | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 皮膚・皮下組織潰瘍形成 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚潰瘍 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 皮膚付属器状態 | 10 (2.3%) | 2 (0.5%) | 8 (1.8%) | 1 (0.2%) |
| HLT: ざ瘡 | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| ざ瘡 | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: アポクリン腺およびエクリン腺障害 | 8 (1.8%) | 2 (0.5%) | 5 (1.1%) | 1 (0.2%) |
| 冷汗 | 0 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 紅色汗疹 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 多汗症 | 5 (1.1%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 寝汗 | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| HLT: 爪および爪床の状態（感染および外寄生を除く） | 0 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 嵌入爪 | 0 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 56 (12.9%) | 3 (0.7%) | 60 (13.7%) | 2 (0.5%) |
| HLGT: 骨障害（先天性障害および骨折を除く） | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 骨障害ＮＥＣ | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 外骨腫 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 代謝性骨障害 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 骨減少症 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLGT: 関節障害 | 20 (4.6%) | 1 (0.2%) | 24 (5.5%) | 1 (0.2%) |
| HLT: 関節症ＮＥＣ | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 関節炎 | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| HLT: 結晶性関節障害 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 関節関連障害ＮＥＣ | 1 (0.2%) | 0 | 5 (1.1%) | 0 |
| 関節周囲炎 | 0 | 0 | 3 (0.7%) | 0 |
| 肩回旋筋腱板症候群 | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| HLT: 関節関連徴候および症状 | 15 (3.4%) | 1 (0.2%) | 14 (3.2%) | 1 (0.2%) |
| 関節痛 | 14 (3.2%) | 1 (0.2%) | 12 (2.7%) | 0 |
| 関節滲出液 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 関節腫脹 | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=435) All | HOE901-U300 (N=435) Related | Lantus (N=438) All | Lantus (N=438) Related |
|---|---|---|---|---|
| HLT: 骨関節症 | 4 (0.9%) | 0 | 3 (0.7%) | 0 |
| 変形性関節症 | 3 (0.7%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 変形性脊椎症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: リウマチ性関節症 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 関節リウマチ | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 脊椎関節症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 強直性脊椎炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 筋障害 | 9 (2.1%) | 2 (0.5%) | 13 (3.0%) | 0 |
| HLT: 筋肉痛 | 6 (1.4%) | 1 (0.2%) | 5 (1.1%) | 0 |
| 線維筋痛 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 筋肉痛 | 6 (1.4%) | 1 (0.2%) | 4 (0.9%) | 0 |
| HLT: 筋関連徴候および症状ＮＥＣ | 4 (0.9%) | 1 (0.2%) | 8 (1.8%) | 0 |
| 筋痙縮 | 4 (0.9%) | 1 (0.2%) | 8 (1.8%) | 0 |
| HLGT: 筋骨格系および結合組織変形（椎間板障害を含む） | 3 (0.7%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 椎間板障害ＮＥＣ | 2 (0.5%) | 0 | 0 | 0 |
| 椎間板突出 | 2 (0.5%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 脊椎および頚部変形 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 脊柱管狭窄症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 筋骨格系および結合組織障害ＮＥＣ | 28 (6.4%) | 0 | 26 (5.9%) | 1 (0.2%) |
| HLT: 筋骨格系および結合組織感染および炎症ＮＥＣ | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 足底筋膜炎 | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| HLT: 筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感 | 27 (6.2%) | 0 | 24 (5.5%) | 1 (0.2%) |
| 背部痛 | 12 (2.8%) | 0 | 10 (2.3%) | 0 |
| 側腹部痛 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 筋骨格系胸痛 | 3 (0.7%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 筋骨格痛 | 5 (1.1%) | 0 | 6 (1.4%) | 0 |
| 頚部痛 | 7 (1.6%) | 0 | 4 (0.9%) | 0 |
| 四肢痛 | 7 (1.6%) | 0 | 7 (1.6%) | 1 (0.2%) |
| HLT: 筋骨格系および結合組織徴候および症状ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 上肢腫瘤 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 軟部組織障害ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 肛径部腫瘤 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=435) All | HOE901-U300 (N=435) Related | Lantus (N=438) All | Lantus (N=438) Related |
|---|---|---|---|---|
| HLGT: 滑膜および滑液包障害 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 滑液包障害 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 滑液包炎 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLGT: 腱、靭帯および軟骨障害 | 4 (0.9%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 腱障害 | 4 (0.9%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 腱障害 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 腱痛 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 腱炎 | 2 (0.5%) | 0 | 0 | 0 |
| 腱鞘炎 | 2 (0.5%) | 0 | 0 | 0 |
| 腎および尿路障害 | 9 (2.1%) | 1 (0.2%) | 6 (1.4%) | 0 |
| HLGT: 腎症 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 腎症および尿細管障害ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 糖尿病性腎症 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLGT: 腎障害（腎症を除く） | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| HLT: 腎不全および腎機能障害 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 腎機能障害 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| HLGT: 尿路系徴候および症状 | 7 (1.6%) | 0 | 4 (0.9%) | 0 |
| HLT: 膀胱および尿道症状 | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 排尿困難 | 2 (0.5%) | 0 | 0 | 0 |
| 頻尿 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 尿異常 | 2 (0.5%) | 0 | 3 (0.7%) | 0 |
| 血尿 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 蛋白尿 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 尿路系徴候および症状ＮＥＣ | 3 (0.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 夜間頻尿 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 腎仙痛 | 2 (0.5%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 尿石症 | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 腎結石症 | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 腎結石症 | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 9 (2.1%) | 0 | 6 (1.4%) | 0 |
| HLGT: 乳房異常 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 乳房障害ＮＥＣ | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 乳房石灰化 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 乳房腫瘤 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=435) All | HOE901-U300 (N=435) Related | Lantus (N=438) All | Lantus (N=438) Related |
|---|---|---|---|---|
| HLGT: 男性生殖器系感染および炎症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 精巣および精巣上体感染および炎症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 精巣上体炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 閉経およびその関連症状 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 泌尿生殖器系に対する閉経の影響 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 萎縮性外陰腟炎 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 閉経後出血 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 月経周期および子宮出血障害 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 月経時出血増加 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 月経過多 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 卵巣および卵管障害 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 卵巣および卵管嚢胞および新生物 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 卵巣嚢胞 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 陰嚢および陰茎障害（感染および炎症を除く） | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 陰茎障害ＮＥＣ（勃起および射精障害を除く） | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 陰茎分泌物 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLGT: 前立腺障害（感染および炎症を除く） | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| HLT: 前立腺新生物および肥大症 | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 良性前立腺肥大症 | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| HLGT: 生殖器系障害ＮＥＣ | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 生殖器系徴候および症状ＮＥＣ | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 骨盤痛 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 性機能および生殖能障害 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 勃起および射精の状態および障害 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 勃起不全 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 子宮、骨盤および広間膜障害 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 子宮障害ＮＥＣ | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 腺筋症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 外陰腟障害（感染および炎症を除く） | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 外陰腟徴候および症状 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 外陰腟不快感 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 外陰腟そう痒症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=435)<br>All | <br>Related | Lantus (N=438)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLGT: 先天性心血管系障害 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 先天性血管異常ＮＥＣ | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 動静脈奇形 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 先天性皮膚および皮下組織異常 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 先天性皮膚および皮下組織障害ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 皮様嚢腫 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 51 (11.7%) | 18 (4.1%) | 50 (11.4%) | 17 (3.9%) |
| HLGT: 投与部位反応 | 17 (3.9%) | 12 (2.8%) | 21 (4.8%) | 13 (3.0%) |
| HLT: 注入部位反応 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 注入部位出血 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 注射部位反応 | 17 (3.9%) | 12 (2.8%) | 20 (4.6%) | 13 (3.0%) |
| 注射部位内出血 | 6 (1.4%) | 3 (0.7%) | 7 (1.6%) | 4 (0.9%) |
| 注射部位紅斑 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) |
| 注射部位出血 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 注射部位刺激感 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 注射部位疼痛 | 5 (1.1%) | 4 (0.9%) | 9 (2.1%) | 5 (1.1%) |
| 注射部位そう痒感 | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 注射部位発疹 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 注射部位反応 | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 |
| HLGT: 体温異常 | 1 (0.2%) | 0 | 4 (0.9%) | 0 |
| HLT: 発熱異常 | 1 (0.2%) | 0 | 4 (0.9%) | 0 |
| 発熱 | 1 (0.2%) | 0 | 4 (0.9%) | 0 |
| HLGT: 全身障害ＮＥＣ | 35 (8.0%) | 6 (1.4%) | 28 (6.4%) | 4 (0.9%) |
| HLT: 無力症 | 13 (3.0%) | 2 (0.5%) | 12 (2.7%) | 3 (0.7%) |
| 無力症 | 4 (0.9%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 疲労 | 9 (2.1%) | 1 (0.2%) | 10 (2.3%) | 3 (0.7%) |
| 倦怠感 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 感覚ＮＥＣ | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) |
| 熱感 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| びくびく感 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 空腹 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 口渇 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=435) All | HOE901-U300 (N=435) Related | Lantus (N=438) All | Lantus (N=438) Related |
|---|---|---|---|---|
| HLT: 全身徴候および症状ＮＥＣ | 5 (1.1%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| インフルエンザ様疾患 | 5 (1.1%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| HLT: 浮腫ＮＥＣ | 13 (3.0%) | 3 (0.7%) | 10 (2.3%) | 0 |
| 浮腫 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 末梢性浮腫 | 13 (3.0%) | 3 (0.7%) | 10 (2.3%) | 0 |
| HLT: 疼痛および不快感ＮＥＣ | 4 (0.9%) | 0 | 4 (0.9%) | 0 |
| 胸痛 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 非心臓性胸痛 | 2 (0.5%) | 0 | 3 (0.7%) | 0 |
| 疼痛 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 治療的効果および非治療的効果（毒性を除く） | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 治療的効果および非治療的効果 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 医薬品副作用 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 15 (3.4%) | 4 (0.9%) | 14 (3.2%) | 5 (1.1%) |
| HLGT: 細胞遺伝学的検査 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 細胞マーカー検査 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 前立腺特異性抗原増加 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 内分泌検査（性ホルモン検査を含む） | 0 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| HLT: 内分泌検査および画像検査ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 甲状腺超音波検査正常 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 性ホルモン検査 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 血中テストステロン減少 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLGT: 消化管検査 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 消化管および腹部画像検査 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 結腸内視鏡検査 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 肝胆道系検査 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| HLT: 肝機能検査 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| HLGT: 脂質検査 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: リポ蛋白および脂質検査ＮＥＣ | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 脂質増加 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 代謝、栄養学的および血液ガス検査 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 炭水化物耐性検査（糖尿病を含む） | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| グリコヘモグロビン増加 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=435) All | HOE901-U300 (N=435) Related | Lantus (N=438) All | Lantus (N=438) Related |
|---|---|---|---|---|
| HLGT: 神経学、特殊感覚および精神医学的検査 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 眼機能診断法 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 眼圧上昇 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLGT: 身体的診察および器官系の状態に関する事項 | 9 (2.1%) | 3 (0.7%) | 6 (1.4%) | 3 (0.7%) |
| HLT: 身体的診察法および器官系の状態 | 9 (2.1%) | 3 (0.7%) | 6 (1.4%) | 3 (0.7%) |
| 体温上昇 | 2 (0.5%) | 0 | 0 | 0 |
| 体重減少 | 0 | 0 | 3 (0.7%) | 0 |
| 体重増加 | 7 (1.6%) | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) |
| HLGT: 腎尿路系検査および尿検査 | 1 (0.2%) | 0 | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) |
| HLT: 腎機能検査 | 1 (0.2%) | 0 | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) |
| 血中クレアチニン増加 | 1 (0.2%) | 0 | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) |
| 糸球体濾過率減少 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| HLGT: 水分、電解質および無機質検査 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.7%) | 0 |
| HLT: 無機質および電解質検査 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.7%) | 0 |
| 血中カリウム減少 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 血中カリウム増加 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 血中ナトリウム減少 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 34 (7.8%) | 1 (0.2%) | 27 (6.2%) | 1 (0.2%) |
| HLGT: 骨および関節損傷 | 5 (1.1%) | 0 | 5 (1.1%) | 0 |
| HLT: 骨折および脱臼ＮＥＣ | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 関節脱臼 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 四肢損傷ＮＥＣ（外傷性切断を含む） | 3 (0.7%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 関節損傷 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 四肢損傷 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 半月板損傷 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 下肢骨折および脱臼 | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 足関節部骨折 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 足骨折 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 胸郭骨折および脱臼 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 肋骨骨折 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 上肢骨折および脱臼 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 手骨折 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=435) All | HOE901-U300 (N=435) Related | Lantus (N=438) All | Lantus (N=438) Related |
|---|---|---|---|---|
| HLGT: 曝露、化学的損傷および中毒 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 物質または環境への曝露ＮＥＣ | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 毒性物質曝露 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLGT: 損傷ＮＥＣ | 23 (5.3%) | 0 | 22 (5.0%) | 1 (0.2%) |
| HLT: 脳損傷ＮＥＣ | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 脳挫傷 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 眼部損傷ＮＥＣ | 4 (0.9%) | 0 | 0 | 0 |
| 角膜擦過傷 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 眼外傷 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 眼内異物 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 眼窩周囲血腫 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 筋、腱および靭帯損傷 | 8 (1.8%) | 0 | 7 (1.6%) | 0 |
| 上顆炎 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 靭帯捻挫 | 3 (0.7%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 肉離れ | 4 (0.9%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 外傷後頚部症候群 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 腱断裂 | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| HLT: 部位不明の損傷ＮＥＣ | 7 (1.6%) | 0 | 7 (1.6%) | 0 |
| 動物咬傷 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 節足動物咬傷 | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 節足動物刺傷 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 骨挫傷 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 転倒 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.7%) | 0 |
| 外傷後疼痛 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 外傷性血腫 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 部位特定損傷ＮＥＣ | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 背部損傷 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 歯牙破折 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 皮膚損傷ＮＥＣ | 10 (2.3%) | 0 | 12 (2.7%) | 1 (0.2%) |
| 挫傷 | 4 (0.9%) | 0 | 7 (1.6%) | 1 (0.2%) |
| 擦過傷 | 3 (0.7%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 裂傷 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.7%) | 0 |
| 表在性異物 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLGT: 物理的要因による損傷 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| HLT: 放射線損傷 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| サンバーン | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>HLGT: High Level Group Term<br>HLT: High Level Term<br>Preferred Term n(%) | HOE901-U300 (N=435)<br>All | <br>Related | Lantus (N=438)<br>All | <br>Related |
|---|---|---|---|---|
| HLGT: 投薬過誤 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| HLT: 過量投与 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 企図的過量投与 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 過量投与 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| HLGT: 処置による損傷および合併症ＮＥＣ | 5 (1.1%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| HLT: 部位不明の処置合併症 | 5 (1.1%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 術後貧血 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 処置後合併症 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 処置による疼痛 | 4 (0.9%) | 0 | 0 | 0 |
| 処置後局所反応 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 縫合関連合併症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 外科および内科処置 | 1 (0.2%) | 0 | 3 (0.7%) | 0 |
| HLGT: 骨および関節治療手技 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 関節治療手技 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 膝関節形成 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLGT: 頭頚部治療手技 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 歯牙および歯肉治療手技 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 抜歯 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLGT: 治療的手技および補助療法ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| HLT: 治療手技ＮＥＣ | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 医療機器除去 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |

IMP: Investigational medicinal product, TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, HLGT: High level group term, HLT: High level term, 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 HLGT, HLT, PT by alphabetic order
PGM=PRODOPS/HOE901/EFC12347/CTD_2013_JP2/REPORT/PGM/ae_hlgt_relation_m6_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_hlgt_relation_m6_s_t_3_i.rtf (27FEB2014 - 3:25)

## 2.12 〔EFC11628〕2 型糖尿病患者対象第Ⅲ相試験〔主要投与期間（6 ヵ月）〕（海外／参考資料）

[添付資料番号 5.3.5.1-6]

### 2.12.1 概要

概要を以下に示す。

表 103 - 概要〔EFC11628 試験 - 主要投与期間（6 ヵ月）〕

| |
|---|
| **治験実施計画書の識別コード：**EFC11628〔主要投与期間（6 ヵ月）〕 |
| **治験の標題：**2 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ための 6 ヵ月間、多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間比較試験（及びその後 6 ヵ月間の安全性確認のための継続投与試験） |
| **治験調整医師：**[redacted]（[redacted]、[redacted]） |
| **治験実施医療機関：**多施設共同（13 ヵ国、180 施設） |
| **公表文献：**<br>Riddle MC, Bolli GB, Ziemen M, Muehlen-Bartmer I, Bizet F, Home PD. New insulin glargine formulation: Glucose control and hypoglycemia in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin (Edition I). Diabetes. 2013;62(Suppl 1A):LB12.<br>Riddle MC, Bolli GB, Ziemen M, Muehlen-Bartmer I, Bizet F, Home PD. New insulin glargine formulation: Glucose control and hypoglycemia in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin (Edition I). Diabetologia. 2013;56(Suppl 1):A220. |
| **治験期間：**<br>最初の患者の組入れ日：2011 年 12 月 28 日<br>最後の患者の完了日：2013 年 1 月 30 日 |
| **開発のフェーズ：**第 III 相 |

**治験実施計画書の識別コード**：EFC11628〔主要投与期間（6 ヵ月）〕

**目的**：

主要目的

2 型糖尿病患者に Basal-Bolus 療法の基礎インスリンとして HOE901-U300 を 6 ヵ月間投与し、HbA1c の変化量を指標とした HOE901-U300 による血糖コントロールの効果をランタスと比較する。

副次目的

主要副次目的

- 夜間低血糖の発現、投与前 SMPG 値の変化量及びばらつきの変化量について、HOE901-U300 とランタスを比較する。

他の副次目的

- HbA1c 及び FPG 目標値到達率について、HOE901-U300 とランタスを比較する。
- DTSQs（現状）を用いた治療満足度について、HOE901-U300 とランタスを比較する。
- HOE901-U300 の安全性及び忍容性（抗インスリン抗体の産生を含む）を評価する。

**治験方法**：

ランダム化、非盲検、2 群、並行群間比較、多施設共同試験

患者は、HOE901-U300 又はランタスに 1 対 1 の割合で割り付けられた。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。症例数（HOE901-U300 群及びランタス群 各 400 名）は、主要評価項目であ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 の変化量について十分な検出力が確保でき、かつ、主要副次評価項目（夜間低血糖の発現）の結論が出せるように設定した。

**患者数**：

予定：800 名（HOE901-U300 群 400 名、ランタス群 400 名）

ランダム化： 807 名（HOE901-U300 群 404 名、ランタス群 403 名）

投与： 806 名（HOE901-U300 群 404 名、ランタス群 402 名）

評価： 有効性：804 名（HOE901-U300 群 404 名、ランタス群 400 名）

安全性：806 名（HOE901-U300 群 404 名、ランタス群 402 名）

**治験実施計画書の識別コード**：EFC11628〔主要投与期間（6 ヵ月）〕

**診断及び選択基準**：

選択基準：

- WHO で定義された 2 型糖尿病患者
- 文書による同意が得られている者

主な除外基準：

- 年齢が 18 歳未満の者
- スクリーニング時の HbA1c 値が 7.0%未満 又は 10%を超える者
- 2 型糖尿病以外の糖尿病患者
- 基礎インスリン + 追加インスリンの使用及び血糖自己測定の経験が 1 年未満の者
- スクリーニング前 3 ヵ月以内に、混合型インスリン、インスリン グラルギン又は NPH 以外の基礎インスリンを使用した者、あるいはメトホルミン塩酸塩（メトホルミン）を除くインスリン以外の血糖降下薬を使用した者
- ランダム化前 4 週間以内の 1 日の総インスリン投与量がインスリン グラルギン 42 単位未満又は NPH の相当量（治験前に NPH を基礎インスリンとして使用していた場合）の者

**被験薬**：HOE901-U300

剤型：HOE901-U300（インスリン グラルギン 300 単位/mL 溶液）は、無菌で発熱性物質を含まない無色澄明の注射液で、ガラスカートリッジとペン型注入器一体型のプレフィルド製剤として提供された。

投与経路：皮下投与

投与方法：

1 日 1 回、夜（夕食直前から就寝前までの間）投与。この投与時刻は割付け時に決定し、治験期間中は同一時刻に投与することとした。

開始用量： ベースライン来院前にランタス又は NPH を 1 日 1 回投与していた患者：1 日用量はベースライン来院前 3 日以内の 1 日の総基礎インスリン投与量（中央値）と同じ量とした。

ベースライン来院前に NPH を 1 日 2 回以上投与していた患者：1 日用量はベースライン来院前 3 日以内の 1 日の総 NPH 投与量（中央値）より約 20%減量した。

基礎インスリンの用量は、空腹時 SMPG 値が 80～100 mg/dL（4.4～5.6 mmol/L）の目標範囲に達するよう 1 週間に 1 回調節した。

- + 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
- + 6 単位：直近 3 日間の空腹時 SMPG 値（中央値）が 140 mg/dL 以上（7.8 mmol/L 以上）の場合
- − 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

バッチ番号：C1011162、C1018333、C1021655、C1023012、C1024045

**治験実施計画書の識別コード**：EFC11628〔主要投与期間（6 ヵ月）〕

**対照薬**：ランタス（HOE901-U100）

剤型：ランタス（インスリン グラルギン 100 単位/mL 溶液）は、無菌で発熱性物質を含まない無色澄明の注射液で、ガラスカートリッジとペン型注入器一体型の市販のディスポーザブルタイプのプレフィルド製剤（Solostar）として提供された。

投与経路：皮下投与

投与方法：HOE901-U300 と同様

バッチ番号：C1014474、C1019437、C1022433、C1019432、C1025927、C1025498

**治験薬以外の治療（NIMP）：基礎治療（追加インスリン又は追加インスリン + メトホルミン）**

いずれの投与群も、治験期間中、追加インスリン（超速効型インスリン）の投与を継続することとした。

基礎インスリンの用量を調節した後、良好な血糖コントロールを得るために追加インスリンの用量を調節した。追加インスリンの用量は、基礎インスリンの増量に合わせて減量可能とした。

メトホルミンを併用していた患者は、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、治験前の投与量を治験期間中も継続することとした。

**投与期間**：12 ヵ月

**観察期間**：最長 58 週間〔2 週間のスクリーニング期間 + 6 ヵ月間の治験薬投与期間（有効性及び安全性の評価）+ 6 ヵ月間の継続投与期間（安全性の評価）+ 4 週間の後観察期間〕

**評価基準**：

有効性：

主要評価項目

- 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

主要副次評価項目

- 投与後 9 週時の開始からエンドポイント〔投与後 6 ヵ月（26 週）時〕までの間に、重症又は血糖値が 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の夜間低血糖が 1 回以上認められた患者の割合
- ベースラインからエンドポイント〔投与後 6 ヵ月（26 週）時〕までの投与前 SMPG 値の変化量及びばらつきの変化量

その他の副次評価項目として、HbA1c が 7%未満の患者の割合、FPG の変化量、8 点 SMPG プロファイルの変化、及び 1 日の総インスリン投与量の変化量を評価した。また、治療満足度は、DTSQs（現状）を用いて評価した。

安全性：

低血糖、有害事象（特に TEAE 及び重篤な有害事象）、注射部位反応及び過敏反応の発現。診察による所見、並びに臨床検査値、バイタルサイン（体重を含む）、12 誘導心電図、及び抗インスリン抗体等の安全性情報。

**抗インスリン抗体測定用検体の採取時間及び分析方法**：

抗インスリン抗体測定用の血液検体は、ベースライン（Visit 3）、投与後 4 週時（Visit 6）、投与後 3 ヵ月時（Visit 8）、投与後 6 ヵ月時（Visit 10）、投与後 12 ヵ月時（Visit 12）、及び治験薬投与中止時に採取した。抗インスリン抗体は、バリデートされた抗インスリン抗体測定法により、集中測定機関で測定することとした。

**治験実施計画書の識別コード**：EFC11628〔主要投与期間（6 ヵ月）〕

**統計手法**：

主要有効性評価項目の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 の変化量は、投与群、スクリーニング時の HbA1c 値（8.0%未満、 8.0%以上）及び実施国を固定効果、ベースラインの HbA1c 値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルにより解析した。HOE901-U300 とランタスの群間差及び 95%両側信頼区間は、ANCOVA モデルの枠組み内で推定した。

主要有効性評価項目に関してステップワイズな閉手順が用いられ、非劣性が示された場合には、続けて優越性を評価した。ステップ 1 では ランタス群に対する HOE901-U300 群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（平均値）における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 HbA1c 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とした。HOE901-U300 群の非劣性が示された場合に限り、ステップ 2 としてランタス群に対する HOE901-U300 群の優越性を評価した。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」を下回った場合にランタス群に対する HOE901-U300 群の優越性が示されるとした。主要評価項目に関する検定は有意水準 $\alpha = 0.025$（片側）で実施した。

主要評価項目でランタス群に対する HOE901-U300 群の非劣性が示された場合に限り、主要副次評価項目でランタス群に対する HOE901-U300 群の優越性を段階的に評価した。安全性の解析は、安全性解析対象集団を対象とし、記述的に行った。

**要約**：主要投与期間（6 ヵ月）における有効性及び安全性の結果について述べる。

集団の特性：

2 型糖尿病患者 807 名を HOE901-U300 群（404 名）とランタス群（403 名）に割り付け、806 名（HOE901-U300 群 404 名、ランタス群 402 名）に治験薬を投与した（安全性解析対象集団）。また、mITT 集団（有効性解析対象集団）は 804 名（HOE901-U300 群 404 名、ランタス群 400 名）であった。

いずれの投与群でも、おおむね同数の患者が治験を中止した〔HOE901-U300 群 7.4%（30/404 名）、ランタス群 7.7%（31/403 名）〕。

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。対象集団の年齢の平均値は 60.0 歳で、30.5%（246/807 名）が 65 歳以上であり、52.9%（427/807 名）は男性であった。また、多くの患者〔92.3%（745/807 名）〕が白人であった。ベースラインの BMI（平均値）は 36.6 $kg/m^2$ であり、患者の 86.6%（699/807 名）は BMI が 30 $kg/m^2$ 以上であった。治験開始前の糖尿病罹病期間（平均値）は 15.8 年、基礎インスリンの前治療期間（平均値）は 6.59 年、1 日の体重あたりの総インスリン投与量（中央値）は 1.097 単位/kg であった。ベースラインの HbA1c 値（平均値）は、8.15%であった。

治験に参加した実施医療機関のうち 1 施設（割付け患者 7 名）が、治験実施計画書からの逸脱及び医薬品の臨床試験の実施基準（GCP）違反により治験を中止したが、主要有効性解析の結果には影響しなかった。

**治験実施計画書の識別コード：**EFC11628〔主要投与期間（6 ヵ月）〕

有効性の結果：

主要評価項目：

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 の変化量の調整平均（95% 両側信頼区間）は、いずれの投与群においても同程度であった〔HOE901-U300 群− 0.83%（− 0.946; − 0.709%）、ランタス群− 0.83%（− 0.944; − 0.706%）〕。HbA1c 変化量の群間差（HOE901-U300 群 − ランタス群）は、− 0.00%（− 0.112; 0.107%）であり、95%両側信頼区間の上限値が事前に規定した非劣性限界値 0.4% を下回った（実際には 0.3%未満であった）ことにより、HOE901-U300 群のランタス群に対する非劣性は示された。しかしながら、HOE901-U300 群のランタス群に対する優越性は示されなかった。

主要副次評価項目（優先順位 1）：

投与後 9 週時の開始からエンドポイント〔投与後 6 ヵ月（26 週）時〕までの間に重症又は血糖値が 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の夜間低血糖が 1 回以上認められた患者の割合は、ランタス群〔46.0%（184/400 名）〕に比べて HOE901-U300 群〔36.1%（146/404 名）〕で低かった。HOE901-U300 のランタスに対する優越性が示され、相対リスク 0.79（95%両側信頼区間：0.67; 0.93、p = 0.0045）であった。

主要副次評価項目（優先順位 2）：

ベースラインからエンドポイント〔投与後 6 ヵ月（26 週）時〕までの投与前 SMPG 値の変化量の調整平均は、HOE901-U300 群〔− 16.25 mg/dL（− 0.90 mmol/L）〕及びランタス群〔− 15.09 mg/dL（− 0.84 mmol/L）〕で同程度であった。変化量の群間差（95%両側信頼区間）は、− 1.16 mg/dL（− 6.895; 4.571 mg/dL）〔− 0.06 mmol/L（− 0.383; 0.254 mmol/L）、p = 0.6909〕であり、両投与群間に統計的な有意差は認められなかった。

主要副次評価項目（優先順位 3）：

主要副次評価項目（優先順位 2）において、HOE901-U300 群のランタス群に対する優越性が検証されなかったので、主要副次評価項目〔優先順位 3：投与後 6 ヵ月（26 週）時における投与前 SMPG 値のばらつきの変化量〕ではこれ以上の検定は行わなかった。ベースラインからエンドポイント〔投与後 6 ヵ月（26 週）時〕までの投与前 SMPG 値のばらつきの変化量の調整平均（95%両側信頼区間）は、HOE901-U300 群〔− 1.10%（− 3.502; 1.295%）〕及びランタス群〔− 1.08%（− 3.476; 1.324%）〕で同程度であった。

その他の副次評価項目（投与後 6 ヵ月（26 週）時）：

HbA1c 値が 7%未満に到達した患者の割合は、両投与群で同程度であった。また、FPG の変化量（平均値）、24 時間平均血糖値、及び SMPG に基づく FPG 値は、両投与群で同程度であった。HOE901-U300 群及びランタス群の 8 点 SMPG プロファイルは類似しており、いずれの投与群でもベースラインと比べてすべての時点で血糖値が顕著に低下していた。

投与後 6 ヵ月（26 週）時における 1 日の基礎インスリン投与量（平均値）は、ランタス群（93.64 単位、0.88 単位/kg）に比べて HOE901-U300 群（103.29 単位、0.97 単位/kg）で高かった。また、1 日の追加インスリン投与量（平均値）は、いずれの投与群でも同程度（0.55 単位/kg）であり、1 日の総インスリン投与量（平均値）は、HOE901-U300 群 1.53 単位/kg、ランタス群 1.43 単位/kg であった。

DTSQs（現状）を用いた全体の治療満足度は、いずれの投与群でも治験期間を通して良好で同様であった。各群の患者の半分以上が満足度の改善を示した。

**治験実施計画書の識別コード**：EFC11628〔主要投与期間（6 ヵ月）〕

安全性の結果：

低血糖症が認められた患者の割合は、概して、ランタス群より HOE901-U300 群で低いか又は同様であった。投与群間に見られた HOE901-U300 群を支持する差は、夜間低血糖及び治験薬投与開始後 2 ヵ月間で顕著に認められた。低血糖症の曝露人年当たりの発現件数の解析結果は、低血糖症が認められた患者の割合の結果と同様であった。主要投与期間（6 ヵ月）に、重症低血糖は、HOE901-U300 群 5.0%（20/404 名）、ランタス群 5.7%（23/402 名）で認められた。

TEAE の発現率〔HOE901-U300 群 56.4%（228/404 名）、ランタス群 54.2%（218/402 名）〕及び重篤な TEAE の発現率〔HOE901-U300 群 6.4%（26/404 名）、ランタス群 5.2%（21/402 名）〕は、両投与群で同程度であった。

重篤な心臓に関連した TEAE〔心臓障害（器官別大分類）〕は、HOE901-U300 群で 6 名（1.5%）、ランタス群で 7 名（1.7%）に認められ、両投与群で同程度であった。

主要投与期間（6 ヵ月）に、死亡に至った TEAE が 3 名（HOE901-U300 群 1 名、ランタス群 2 名）に認められた。HOE901-U300 群では、気管支原性癌 1 名、ランタス群では、うつ病の再発及びジアゼパム中毒 1 名、慢性心不全の悪化（ニューヨーク心臓協会 分類 IV）並びに急性代償不全を伴う慢性腎不全第 4 期、非代償性糖尿病、及び糖尿病腎症を含む死亡に至った複数の疾患 1 名であった。投与中止後に、HOE901-U300 群の 2 名で死亡に至った有害事象が報告された。また、安全性の評価のための継続投与期間に、ランタス群の 1 名で死亡に至った TEAE が報告された。この 6 名の死亡は、いずれも治験薬との因果関係はないと判定された。

治験薬の投与中止に至った TEAE は、HOE901-U300 群で 6 名（1.5%）、ランタス群で 7 名（1.7%）に認められ、両投与群で同程度に認められた。

過敏反応が HOE901-U300 群の 19 名（4.7%）、ランタス群の 14 名（3.5%）に、注射部位反応が HOE901-U300 群の 9 名（2.2%）、ランタス群の 6 名（1.5%）に認められた。

主要投与期間（6 ヵ月）における臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図の結果から安全性の懸念は特に認められなかった。いずれの投与群においても体重の変化に違いは見られなかった。

抗インスリン抗体の有無、抗インスリン抗体価、及びヒトインスリンとの交差反応が認められた患者の割合では、両投与群で違いは認められず、抗インスリン抗体の有効性及び安全性の評価項目への影響についても両投与群で違いは認められなかった。

**治験実施計画書の識別コード**：EFC11628〔主要投与期間（6 ヵ月）〕

結論：

Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者を対象とした本治験において、ランダム化され、治験薬を投与された患者は 806 名（HOE901-U300 群 404 名、ランタス群 402 名）であった。患者は、長期罹患患者（平均 15.8 年）で、基礎インスリン治療を平均 6.59 年受けていた。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。主要有効性評価項目の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 の変化量において、ランタスに対する HOE901-U300 の非劣性が示された。主要副次評価項目（優先順位 1）である投与後 9 週時の開始からエンドポイント〔投与後 6 ヵ月（26 週）時〕までの間に重症又は血糖値が 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性又は無症候性の夜間低血糖が 1 回以上認められた患者の割合は、ランタス群（46.0%）より HOE901-U300 群（36.1%）で統計的に有意に低かった（相対リスク 0.79、p = 0.0045）。

低血糖症の解析結果では、夜間低血糖が 1 回以上認められた患者の割合は、低血糖症の分類並びに人口統計学的特性及びベースライン特性に基づくサブグループにかかわらず、ランタス群より HOE901-U300 群で一貫して低かった。HOE901-U300 群における夜間低血糖発現の低リスクは、投与開始後 8 週間及び主要投与期間（6 ヵ月）で一貫して認められた。更に、低血糖症の曝露人年当たりの発現件数の解析結果でも、治験期間を通して発現件数が減少していたことが確認された。また、HOE901-U300 群における日中の低血糖が認められた患者の割合は、ランタス群と同程度であった。

その他の副次評価項目〔投与前 SMPG 値の変化量及びばらつきの変化量、HbA1c の目標値到達率、FPG の変化量（平均値）、8 点 SMPG プロファイル、並びに 24 時間平均血糖値〕では、HOE901-U300 群及びランタス群で同様な結果を示した。エンドポイント〔投与後 6 ヵ月（26 週）時〕における 1 日の総インスリン投与量はランタス群と比べて HOE901-U300 群で多かった。

主要投与期間（6 ヵ月）において、HOE901-U300 の忍容性は良好で、安全性の懸念は特に認められなかった。

**報告書の日付**：2013 年 12 月 23 日

## 2.13 〔EFC11628〕2 型糖尿病患者対象第Ⅲ相試験〔投与時間サブスタディ〕（海外／参考資料）

[添付資料番号 5.3.5.1-6b]

### 2.13.1 概要

概要を以下に示す。

表 104 - 概要（EFC11628 試験 - 投与時間サブスタディ）

| |
|---|
| **治験実施計画書の識別コード：**EFC11628 （投与時間サブスタディ） |
| **治験の標題：**2 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ための 6 ヵ月間、多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間比較試験（及びその後 6 ヵ月間の安全性確認のための継続投与試験）<br>投与時間調節可能群及び投与時間固定群を比較した投与時間サブスタディ |
| **治験調整医師：** [redacted] |
| **治験実施医療機関：**多施設共同（11 ヵ国、62 施設） |
| **公表文献：**該当なし |
| **治験期間：**<br>最初の患者の組入れ日：2012 年 10 月 22 日<br>最後の患者の完了日：2013 年 4 月 26 日 |
| **開発のフェーズ：**第 III 相 |
| **目的：**<br><u>主要目的</u><br>2 型糖尿病患者に HOE901-U300 を、投与後 6 ヵ月時〔主要投与期間（6 ヵ月）終了時＝投与時間サブスタディ（3 ヵ月）のベースライン〕から投与後 9 ヵ月時（継続投与期間における投与時間サブスタディ（3 ヵ月）のエンドポイント）まで 1 日 1 回 24 時間ごとに投与したときの有効性と 1 日 1 回 24 ± 3 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する。<br><u>主な副次目的</u><br>HOE901-U300 の 2 つの投与時間群における安全性（低血糖症の発現）を比較する。 |
| **治験方法：**<br>主試験で 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 1 対 1 の割合で割り付けた。<br>HOE901-U300 の主要投与期間（6 ヵ月）を完了し、投与時間サブスタディ（3 ヵ月）の選択基準を満たした患者を本サブスタディに組み入れた。なお、探索的試験のため、症例数の設定を特に行わなかった。 |

**治験実施計画書の識別コード**：EFC11628 （投与時間サブスタディ）

**患者数**：

予定：最大 300 名（各群 150 名）

ランダム化： 109 名（投与時間調節可能群 56 名、投与時間固定群 53 名）

投与： 109 名（投与時間調節可能群 56 名、投与時間固定群 53 名）

評価： 有効性：108 名（投与時間調節可能群 55 名、投与時間固定群 53 名）

安全性：109 名（投与時間調節可能群 56 名、投与時間固定群 53 名）

**診断及び選択基準**：

選択基準：

- 主要投与期間（6 ヵ月）の Visit 10 を完了した者
- 主要投与期間〔6 ヵ月（ベースラインから投与後 6 ヵ月時）〕に HOE901-U300 に割り付けられ、投与された者
- 投与時間サブスタディ（3 ヵ月）について文書による同意が得られている者

除外基準：

- 1 週間に 2 日以上、24 ± 3 時間ごとの調節可能な間隔での投与を行う意思のない者
- 医師の判断により、調節可能な間隔での投与スケジュールを遵守できないと判断される者
- 本サブスタディに参加できない健康状態の者

**被験薬**：HOE901-U300

剤型：HOE901-U300（インスリン グラルギン 300 単位/mL 溶液）は、ガラスカートリッジとペン型注入器一体型のプレフィルド製剤として提供された。

投与経路：皮下投与

投与方法：

①投与時間調節可能群

調節可能な投与間隔：HOE901-U300 を 24 ± 3 時間ごとに 1 日 1 回夜投与した。

投与時間は、患者の個々のニーズにより、主試験の開始時に決定した毎夜の投与時刻より最大 3 時間前後させても良いこととし、これに基づく投与間隔で、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。なお、主試験の開始時に決定した投与時刻は、変動を見るための参照時刻とした。

②投与時間固定群

固定された投与間隔：HOE901-U300 を 24 時間ごとに 1 日 1 回夜投与した。

患者は、主試験の開始時に決定した投与時刻に、24 時間ごと 1 日 1 回の投与を継続した。

用量：

HOE901-U300 の投与量は、低血糖を発現せず、FPG が 80～100 mg/dL（4.4～5.6 mmol/L）の目標範囲に達するか維持できるように必要に応じて調節することとした。インスリン投与量の変更は、空腹時 SMPG 値に基づいて実施した。

バッチ番号（HOE901-U300）：C1011162、C1018333、C1021655、C1023012、C1024045

**治験実施計画書の識別コード**：EFC11628 （投与時間サブスタディ）

**治験薬以外の治療（NIMP）**：

いずれの投与群も、投与時間サブスタディ（3 ヵ月）の期間中、追加インスリンの投与を継続することとした。

メトホルミンを併用していた患者は、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、治験前の投与量をサブスタディの期間中も継続することとした。

**投与期間**：3 ヵ月〔主試験の投与後 6 ヵ月時（Visit 10）～主試験の投与後 9 ヵ月時（Visit 11）〕
（投与時間サブスタディにおける 2 つの投与時間群での有効性及び安全性の評価）

投与時間サブスタディ（3 ヵ月）の終了（主試験の投与後 9 ヵ月時）後、投与時間調節可能群の患者は、投与後 12 ヵ月時〔主試験（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、投与時間サブスタディ（3 ヵ月）の終了後、投与時間固定群は、本投与方法を投与後 12 ヵ月時〔主試験（継続投与期間）終了時〕まで継続することとした。

**観察期間**： 3 ヵ月〔主試験の投与後 6 ヵ月時～主試験の投与後 9 ヵ月時〕

**評価基準**：

有効性：

主要評価項目

- ベースライン（投与後 6 ヵ月時）からエンドポイント（投与後 9 ヵ月時）までの HbA1c の変化量

副次評価項目

- ベースライン（投与後 6 ヵ月時）からエンドポイント（投与後 9 ヵ月時）までの投与前 SMPG の変化量及びばらつきの変化量
- ベースライン（投与後 6 ヵ月時）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（投与後 6 ヵ月時）からエンドポイント（投与後 9 ヵ月時）までの 8 点 SMPG プロファイルの変化
- ベースライン（投与後 6 ヵ月時）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及び 1 日の総インスリン投与量（基礎インスリン + 追加インスリン）の変化量

安全性：

低血糖、有害事象（特に TEAE 及び重篤な有害事象）、注射部位反応及び過敏反応の発現。バイタルサイン及び過量投与等の安全性情報。

**治験実施計画書の識別コード**：EFC11628 （投与時間サブスタディ）

**統計手法**：

本投与時間サブスタディ（3 ヵ月）において、ベースラインを主試験の投与後 6 ヵ月時、エンドポイントを主試験の投与後 9 ヵ月時と定めた。

主要有効性評価項目であるベースライン（投与後 6 ヵ月時）からエンドポイント（投与後 9 ヵ月時）までの HbA1c の変化量は、投与群及び実施国を固定効果、ベースラインの HbA1c 値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。HOE901-U300 の投与時間調節可能群と投与時間固定群の群間差及び 95%両側信頼区間は、ANCOVA モデルの枠組み内で推定した。このモデルにおける実施国の影響は、ANCOVA モデルの固定効果から実施国を除いて実施した感度分析により評価した。

投与前 SMPG のばらつきの変化量以外のすべての連続変数の副次有効性評価項目は、投与群及び実施国を固定効果、対応するベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。

ベースライン（投与後 6 ヵ月時）からエンドポイント（投与後 9 ヵ月時）までの投与前 SMPG のばらつきの変化量は、投与群及び実施国を固定効果とした分散分析モデルを用いて解析した。

安全性の解析は、サブスタディの安全性解析対象集団を対象とし、記述的に行った。

**要約**：

集団の特性：

2 型糖尿病患者 109 名を HOE901-U300 投与時間調節可能群（56 名）と HOE901-U300 投与時間固定群（53 名）に割り付け、109 名に治験薬が投与された（安全性解析対象集団）。mITT 集団（有効性解析対象集団）は 108 名であった。

HOE901-U300 投与時間調節可能群の 1 名〔1.8%（1/56 名）〕が投与時間サブスタディ（3 ヵ月）（主試験の継続投与期間）を中止した。

ベースライン時（投与後 6 ヵ月時）の人口統計学的特性及び患者特性に両投与群間で不均衡は認められなかった。対象集団の年齢（中央値）は 61.0 歳で、67.9%（74/109 名）が 65 歳未満であり、45.0%（49/109 名）が男性であった。

投与後 7.5 ヵ月時及び 9 ヵ月時の前の週に記録された投与時刻から、投与時間固定群と比べて投与時間調節可能群では、極端に長い間隔（26.5 時間を超える）、短い間隔（21.5 時間未満）、及びその中間の間隔（21.5～23 時間及び 25～26.5 時間）で投与した患者の割合が多く、23～25 時間の範囲では少なかった。投与時間調節可能群では投与間隔がかなり変動することが示唆された。投与時間調節可能群では、30.9%（17/55 名）の患者が 21.5 時間未満又は 26.5 時間超の両極端の間隔で 4 回以上投与しており、52.7%（29/55 名）の患者は前回の投与後 25 時間超又は 23 時間未満の間隔で 4 回以上投与していた。また、投与時間固定群では 66.7%（34/51 名）の患者が 23～25 時間の投与間隔で継続的に投与しており、これらの患者は固定された投与間隔を遵守していたと考えられた。

実際の投与時刻と参照時刻（主試験の開始時に決定した投与時刻）との時間間隔について、参照時刻から 3 時間を超えた逸脱はほとんど認められず、いずれの投与時間群でも参照時刻付近における夜投与を継続していたことが示唆された。

**治験実施計画書の識別コード：**EFC11628 （投与時間サブスタディ）

有効性の結果：

主要評価項目：ベースライン（投与後 6 ヵ月時）からエンドポイント（投与後 9 ヵ月時）までの HbA1c の変化量の調整平均（95%両側信頼区間）は、投与時間調節可能群で 0.21%（− 0.011; 0.429%）、投与時間固定群で 0.15%（− 0.084; 0.394%）と両投与時間群で同程度であり、HbA1c 変化量の群間差（投与時間調節可能群−投与時間固定群）は 0.05%（95%両側信頼区間：− 0.189; 0.298%）であった。

副次評価項目：

- 投与前 SMPG の変化量：ベースライン（投与後 6 ヵ月時）からエンドポイント（投与後 9 ヵ月時）までの投与前 SMPG の変化量の調整平均は小さく、両投与時間群において同程度であり〔投与時間調節可能群− 1.15 mg/dL（− 0.06 mmol/L）、投与時間固定群− 8.14 mg/dL（− 0.45 mmol/L）〕、変化量の群間差（95%両側信頼区間）は 6.99 mg/dL（− 4.338; 18.309 mg/dL）〔0.39 mmol/L（− 0.241; 1.016 mmol/L）〕であった。連続した 2 つの投与間隔を定期的な投与間隔より ± 2.5 時間変化させたとき、投与前 SMPG 値は同程度を維持した。
- 投与前 SMPG のばらつきの変化量：ベースライン（投与後 6 ヵ月時）からエンドポイント（投与後 9 ヵ月時）までの投与前 SMPG のばらつきの変化量の調整平均で、両投与時間群において意味のある違いは見られなかった。
- FPG 値の変化量：ベースライン（投与後 6 ヵ月時）からエンドポイント（投与後 9 ヵ月時）までの FPG の変化量の平均値は小さく、両投与時間群において同程度であり〔投与時間調節可能群 25.85 mg/dL（1.44 mmol/L）、投与時間固定群 21.01 mg/dL（1.17 mmol/L）〕、変化量の群間差（95%両側信頼区間）は 4.85 mg/dL（− 10.622; 20.314 mg/dL）〔0.27 mmol/L（− 0.590; 1.128 mmol/L）〕であった。
- 8 点 SMPG プロファイル：投与時間サブスタディ（3 ヵ月）の期間中における 8 点 SMPG プロファイル（各時点の平均値）は、両投与時間群でベースライン（投与後 6 ヵ月時）及びエンドポイント（投与後 9 ヵ月時）においておおむね類似していた。
- 投与時間サブスタディ（3 ヵ月）の期間を通して、両投与時間群の 1 日の基礎インスリン投与量及び総インスリン投与量（いずれも平均値）の変化量はわずかであった。

**治験実施計画書の識別コード**：EFC11628 （投与時間サブスタディ）

安全性の結果：

投与時間サブスタディ（3 ヵ月）の期間中に、低血糖症が認められた患者の割合は、低血糖症全体及び低血糖症の各分類のいずれでも、両投与時間群において同程度で認められた。また、低血糖症の曝露人年当たりの発現件数と同様に、重症又は血糖値が 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の低血糖症の曝露人年当たりの発現件数は、投与時間調節可能群で 13.53 件、投与時間固定群で 19.92 件であり、投与時間固定群と比べて投与時間調節可能群で低かった。

サブスタディの期間中の重症低血糖は、投与時間固定群の 1 名で午前 0 時 00 分～午前 5 時 59 分に認められた（重症夜間低血糖）。

午前 0 時 00 分～午前 5 時 59 分に認められた夜間低血糖の曝露人年当たりの発現件数と同様に、重症又は血糖値が 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の夜間低血糖の曝露人年当たりの発現件数は、投与時間調節可能群で 2.39 件、投与時間固定群で 1.67 件であり、投与時間固定群と比べて投与時間調節可能群で高かった。一方、日中の低血糖の発現件数は、投与時間調節可能群 11.43 件、投与時間固定群 18.25 件であり、投与時間固定群で高かった。

TEAE〔投与時間調節可能群 26.8%（15/56 名）、投与時間固定群 28.3%（15/53 名）〕及び重篤な TEAE〔投与時間調節可能群 7.1%（4/56 名）、投与時間固定群 9.4%（5/53 名）〕を発現した患者の割合は、投与時間調節可能群及び投与時間固定群で同程度であった。

投与時間サブスタディ（3 ヵ月）の期間中に、治験薬の投与中止に至った TEAE、死亡に至った TEAE、及び注射部位反応に関連した TEAE は、いずれの投与時間群でも認められなかった。投与時間固定群の 1 名（1.9%）で重篤な TEAE として過敏反応（喘息増悪）が認められたが、治験薬との因果関係はないと判定され、治験薬投与を継続した。

結論：

HOE901-U300 の主要投与期間（6 ヵ月）を完了した患者のうち、109 名（投与時間調節可能群 56 名、投与時間固定群 53 名）が本サブスタディに割り付けられた。ベースライン時（主試験の投与開始後 6 ヵ月時）の人口統計学的特性及び患者特性に投与時間群間で不均衡は認められなかった。

投与時間サブスタディ（3 ヵ月）の期間中に、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、同程度の血糖降下作用が認められ、全体的に低血糖の発現リスクとの関連性はないことが示唆された。また、投与時間サブスタディ（3 ヵ月）の期間中における安全性の結果から、HOE901-U300 を調節可能な投与間隔で投与した場合と固定された投与間隔で投与した場合の忍容性はいずれも良好であることが示された。

**報告書の日付**：2013 年 12 月 16 日

## 2.14 〔EFC11629〕2 型糖尿病患者対象第Ⅲ相試験〔主要投与期間（6 ヵ月）〕（海外／参考資料）

[添付資料番号 5.3.5.1-7]

### 2.14.1 概要

概要を以下に示す。

表 105 - 概要〔EFC11629 試験 - 主要投与期間（6 ヵ月）〕

| |
|---|
| **治験実施計画書の識別コード：**EFC11629〔主要投与期間（6 ヵ月）〕 |
| **治験の標題：**2 型糖尿病患者を対象とした経口血糖降下薬併用時の HOE901-U300 の有効性及び安全性をランタスと比較するための 6 ヵ月間、多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間比較試験（及びその後 6 ヵ月間の安全性確認のための継続投与試験） |
| **治験調整医師：**[redacted]（[redacted]、[redacted]） |
| **治験実施医療機関：**多施設共同（13 ヵ国、213 施設） |
| **公表文献：**該当なし |
| **治験期間：**<br>最初の患者の組入れ日：2011 年 12 月 14 日<br>最後の患者の完了日：2013 年 4 月 26 日 |
| **開発のフェーズ：**第 III 相 |
| **目的：**<br><u>主要目的</u><br>2 型糖尿病患者に経口血糖降下薬併用時の基礎インスリンとして HOE901-U300 を 6 ヵ月間投与し、HbA1c の変化量を指標とした HOE901-U300 による血糖コントロールの効果をランタスと比較する。<br><u>副次目的</u><br>主要副次目的<br>• 夜間低血糖の発現、投与前 SMPG 値の変化量及びばらつきの変化量について、HOE901-U300 とランタスを比較する。<br>他の副次目的<br>• HbA1c 及び FPG 目標値到達率について、HOE901-U300 とランタスを比較する。<br>• DTSQs（現状）を用いた治療満足度について、HOE901-U300 とランタスを比較する。<br>• HOE901-U300 の安全性及び忍容性（抗インスリン抗体の産生を含む）を評価する。 |

**治験実施計画書の識別コード**：EFC11629〔主要投与期間（6 ヵ月）〕

**治験方法**：

ランダム化、非盲検、2 群、並行群間比較、多施設共同試験

患者は、HOE901-U300 又はランタスに 1 対 1 の割合で割り付けられた。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。症例数（HOE901-U300 群及びランタス群 各 400 名）は、主要評価項目であ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 の変化量について十分な検出力が確保でき、かつ、主要副次評価項目（夜間低血糖の発現）の結論が出せるように設定した。

**患者数**：

予定： 800 名（HOE901-U300 群 400 名、ランタス群 400 名）

ランダム化：811 名（HOE901-U300 群 404 名、ランタス群 407 名）

投与：809 名（HOE901-U300 群 403 名、ランタス群 406 名）

評価： 有効性：808 名（HOE901-U300 群 403 名、ランタス群 405 名）

安全性：809 名（HOE901-U300 群 403 名、ランタス群 406 名）

**診断及び選択基準**：

選択基準：

- スクリーニング時の 1 年以上前に WHO が定義した 2 型糖尿病と診断された者
- 文書による同意が得られている者

主な除外基準：

- 年齢が 18 歳未満の者
- スクリーニング時の HbA1c が 7.0%未満 又は 10%を超える者
- 2 型糖尿病以外の糖尿病患者
- 基礎インスリン + 経口血糖降下薬の使用及び血糖自己測定の経験が 6 ヵ月未満の者
- スクリーニング前 3 ヵ月以内に混合型インスリン、若しくはインスリン グラルギン又は NPH 以外の基礎インスリンを使用、又はスクリーニング前 2 ヵ月以内にスルホニルウレア剤を使用した者
- ランダム化前 4 週間以内の 1 日の総インスリン投与量がインスリン グラルギン 42 単位未満又は NPH の相当量（治験前に NPH を基礎インスリンとして使用していた場合）の者

**治験実施計画書の識別コード**：EFC11629〔主要投与期間（6 ヵ月）〕

**被験薬**：HOE901-U300

剤型：HOE901-U300（インスリン グラルギン 300 単位/mL 溶液）は、無菌で発熱性物質を含まない無色澄明の注射液で、ガラスカートリッジとペン型注入器一体型のプレフィルド製剤として提供された。

投与経路：皮下投与

投与方法： 1 日 1 回、夜（夕食直前から就寝前までの間）投与。投与時刻は割付け時に決定し、治験期間中は同一時刻に投与することとした。

開始用量： ベースライン来院前にランタス又は NPH を 1 日 1 回投与していた患者：1 日用量はベースライン来院前 3 日以内の 1 日の総基礎インスリン投与量（中央値）と同じ量とした。

ベースライン来院前に NPH を 1 日 2 回以上投与していた患者：1 日用量はベースライン来院前 3 日以内の 1 日の総 NPH 投与量（中央値）より約 20%減量した。

基礎インスリンの用量は、空腹時 SMPG 値が 80～100 mg/dL（4.4～5.6 mmol/L）の目標範囲に達するよう 1 週間に 1 回調節した。

- + 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
- + 6 単位：直近 3 日間の空腹時 SMPG 値（中央値）が 140 mg/dL 以上（7.8 mmol/L 以上）の場合
- − 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

救済治療：基礎インスリンの用量調節を行っても、血糖コントロールがあらかじめ規定した値〔投与後 12 週時以降の FPG 値が 200 mg/dL（11.1 mmol/L）、HbA1c 値が 8%以下〕に改善せず、原因が明確でない場合には、治療の強化を検討した。基礎インスリン + 経口血糖降下薬に追加する抗糖尿病薬は、医師の判断及び各国の添付文書に基づいて選択した。

バッチ番号：C1011162、C1018333、C1021655、C1023012、C1024045

**対照薬**：ランタス（HOE901-U100）

剤型：ランタス（インスリン グラルギン 100 単位/mL 溶液）は、無菌で発熱性物質を含まない無色澄明の注射液で、ガラスカートリッジとペン型注入器一体型の市販のディスポーザブルタイプのプレフィルド製剤（Solostar）として提供された。

投与経路：皮下投与

投与方法：HOE901-U300 と同様

バッチ番号：C1014474、C1019437、C1022460、C1019432、C1025498

**治験薬以外の治療（NIMP）**：

いずれの投与群も、スクリーニング前 2 ヵ月以内及び治験期間中に使用を禁止されているスルホニルウレア剤を除き、治験期間中、治験前から使用していた経口血糖降下薬を継続した。救済治療も NIMP とみなした。

**治験実施計画書の識別コード**：EFC11629〔主要投与期間（6 ヵ月）〕

**投与期間**：12 ヵ月

**観察期間**：最長 58 週間〔2 週間のスクリーニング期間 + 6 ヵ月間の治験薬投与期間（有効性及び安全性の評価）+ 6 ヵ月間の継続投与期間（安全性の評価）+ 4 週間の後観察期間〕

有効性及び安全性の解析は、主要投与期間（6 ヵ月）で行った。

主要投与期間（6 ヵ月）に救済治療を必要としたすべての患者で、救済治療開始前におけるベースライン後の最も遅い時点で測定した値を有効性の最終評価時の値として用いた。これらの患者では、救済治療開始以降を有効性解析の対象から除外した。安全性評価については、救済治療の有無に関係なく、主要投与期間（6 ヵ月）を解析期間とした。

**評価基準**：

有効性：

主要評価項目

- 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

主要副次評価項目

- 投与後 9 週時 の開始からエンドポイント〔投与後 6 ヵ月（26 週）時〕までの間に、重症又は血糖値が 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の夜間低血糖が 1 回以上認められた患者の割合
- ベースラインからエンドポイント〔投与後 6 ヵ月（26 週）時〕までの投与前 SMPG 値の変化量及びばらつきの変化量

その他の副次評価項目として、HbA1c が 7%未満の患者の割合、FPG の変化量、8 点 SMPG プロファイルの変化、及び 1 日の総インスリン投与量の変化量を含めた。また、治療満足度は、DTSQs（現状）を用いて評価した。

安全性：

低血糖、有害事象（特に TEAE 及び重篤な有害事象）、注射部位反応及び過敏反応の発現。診察による所見、並びに臨床検査値、バイタルサイン（体重を含む）、12 誘導心電図、及び抗インスリン抗体等の安全性情報。

**抗インスリン抗体測定用検体の採取時間及び分析方法**：

抗インスリン抗体測定用の血液検体は、ベースライン（Visit 3）、投与後 4 週時（Visit 6）、投与後 3 ヵ月時（Visit 8）、投与後 6 ヵ月時（Visit 10）、投与後 12 ヵ月時（Visit 12）、及び治験薬投与中止時に採取した。抗インスリン抗体は、バリデートされた抗インスリン抗体測定法により、集中測定機関で測定することとした。

**治験実施計画書の識別コード**：EFC11629〔主要投与期間（6 ヵ月）〕

**統計手法**：

主要有効性評価項目の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 の変化量は、投与群、スクリーニング時の HbA1c 値（8.0%未満、 8.0%以上）及び実施国を固定効果、ベースラインの HbA1c 値を共変量とした ANCOVA により解析した。HOE901-U300 とランタスの群間差及び 95%両側信頼区間は、ANCOVA モデル の枠組み内で推定した。

主要有効性評価項目に関してステップワイズな閉手順が用いられ、非劣性が示された場合には、続けて優越性を評価した。ステップ 1 では ランタス群に対する HOE901-U300 群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（平均値）における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 HbA1c 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とした。HOE901-U300 群の非劣性が示された場合に限り、ステップ 2 としてランタス群に対する HOE901-U300 群の優越性を評価した。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」を下回った場合にランタス群に対する HOE901-U300 群の優越性が示されるとした。

主要評価項目でランタス群に対する HOE901-U300 群の非劣性が示された場合に限り、主要副次評価項目でランタス群に対する HOE901-U300 群の優越性を段階的に評価した。安全性の解析は、安全性解析対象集団を対象とし、記述的に行った。

**要約**：主要投与期間（6 ヵ月）における有効性及び安全性の結果について述べる。

集団の特性：

2 型糖尿病患者 811 名を HOE901-U300 群（404 名）とランタス群（407 名）に割り付け、809 名（HOE901-U300 群 403 名、ランタス群 406 名）に治験薬を投与した（安全性解析対象集団）。また、mITT 集団（有効性解析対象集団）は 808 名（HOE901-U300 群 403 名、ランタス群 405 名）であった。

いずれの投与群でも、おおむね同数の患者が治験を中止した〔HOE901-U300 群 8.9%（36/404 名）、ランタス群 9.3%（38/407 名）〕。

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。対象集団の年齢の平均値は 58.2 歳で、23.4%（190/811 名）が 65 歳以上であり、45.9%（372/811 名）は男性であった。また、多くの患者〔93.8%（761/811 名）〕が白人であった。ベースラインの BMI（平均値）は 34.8 $kg/m^2$ で、BMI が 40 $kg/m^2$ 以上の患者はランタス群〔16.7%（68/407 名）〕より HOE901-U300 群〔21.5%（87/404 名）〕でわずかに多かった。治験開始前の糖尿病罹病期間（平均値）は 12.6 年であり、基礎インスリンの前治療期間（平均値）は 3.80 年であった。多くの患者〔78.8%（633/803 名）〕が治験薬投与開始前 7 日間にインスリン グラルギンを使用しており〔NPH では 21.2%（170/803 名）〕、HOE901-U300 群〔74.9%（301/402 名）〕と比べてランタス群〔82.8%（332/401 名）〕でより多くの患者がインスリン グラルギンを使用していた。1 日の体重あたりの基礎インスリン投与量（中央値）は 0.614 単位/kg であった。

ベースラインの HbA1c 値（平均値）は両投与群で同程度であった（HOE901-U300 群 8.28%、ランタス群 8.22%、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を有する患者集団の値）。

**治験実施計画書の識別コード：**EFC11629〔主要投与期間（6 ヵ月）〕

有効性の結果：

主要評価項目：

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 の変化量の調整平均（95% 両側信頼区間）は、いずれの投与群においても同程度であった〔HOE901-U300 群− 0.57%（− 0.756; − 0.387%）、ランタス群− 0.56%（− 0.744; − 0.379%）〕。HbA1c 変化量の群間差（HOE901-U300 群 − ランタス群）は、− 0.01%（− 0.139; 0.119%）であり、95% 両側信頼区間の上限値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、HOE901-U300 群のランタス群に対する非劣性は示された。しかしながら、HOE901-U300 群のランタス群に対する優越性は示されなかった。

主要副次評価項目（優先順位 1）：

投与後 9 週時の開始からエンドポイント〔投与後 6 ヵ月（26 週）時〕までの間に重症又は血糖値が 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の夜間低血糖が 1 回以上認められた患者の割合は、ランタス群〔27.9%（113/405 名）〕に比べて HOE901-U300 群〔21.6%（87/403 名）〕で低かった。HOE901-U300 群のランタス群に対する優越性が示され、相対リスク 0.77（95%両側信頼区間：0.61; 0.99、p = 0.0380）であった。

主要副次評価項目（優先順位 2）：

ベースラインからエンドポイント〔投与後 6 ヵ月（26 週）時〕までの投与前 SMPG 値の変化量の調整平均は、HOE901-U300 群〔− 10.01 mg/dL（− 0.56 mmol/L）〕及びランタス群〔− 9.22 mg/dL（− 0.51 mmol/L）〕で同程度であった。変化量の群間差（95%両側信頼区間）は、− 0.79 mg/dL（− 7.883; 6.311 mg/dL）〔− 0.04 mmol/L（− 0.438; 0.350 mmol/L）、p = 0.8279〕であり、両投与群間に統計的な有意差は認められなかった。

主要副次評価項目（優先順位 3）：

主要副次評価項目（優先順位 2）において、HOE901-U300 群のランタス群に対する優越性が検証されなかったので、主要副次評価項目〔優先順位 3：投与後 6 ヵ月（26 週）時における投与前 SMPG 値のばらつきの変化量〕ではこれ以上の検定は行わなかった。ベースラインからエンドポイント〔投与後 6 ヵ月（26 週）時〕までの投与前 SMPG 値のばらつきの変化量の調整平均（95%両側信頼区間）は、ランタス群〔− 0.53%（− 3.297; 2.231%）〕に比べて、HOE901-U300 群〔− 2.34%（− 5.142; 0.452%）〕で大きく減少した。

その他の副次評価項目（投与後 6 ヵ月（26 週）時）：

HbA1c 値が 7%未満に到達した患者の割合、FPG の変化量（平均値）、24 時間平均血糖値、及び SMPG に基づく FPG 値は、いずれの投与群でも同程度であった。HOE901-U300 群及びランタス群の 8 点 SMPG プロファイルは類似しており、いずれの投与群でもベースラインと比べてすべての時点で血糖値が顕著に低下した。

投与後 6 ヵ月（26 週）時における 1 日の基礎インスリン投与量（平均値）は、HOE901-U300 群 91.02 単位（0.92 単位/kg）及びランタス群 81.88 単位（0.84 単位/kg）であった。

主要投与期間（6 ヵ月）に救済治療を受けた患者の割合は、いずれの投与群でも同程度であった〔HOE901-U300 群 5.7%（23/403 名）、ランタス群 4.9%（20/405 名）〕。

DTSQs（現状）を用いた全体の治療満足度は、いずれの投与群でも治験期間を通して良好で同様であった。

**治験実施計画書の識別コード**：EFC11629〔主要投与期間（6 ヵ月）〕

安全性の結果：

低血糖症が認められた患者の割合は、概して、ランタス群より HOE901-U300 群で一貫して低かった。投与群間に見られた HOE901-U300 群を支持する差は、夜間低血糖及び治験薬投与開始後 2 ヵ月間で顕著に認められた。低血糖症の曝露人年当たりの発現件数の解析結果は、低血糖症が認められた患者の割合の結果と同様であった。主要投与期間（6 ヵ月）に、重症低血糖は、HOE901-U300 群 1.0%（4/403 名）、ランタス群 1.5%（6/406 名）で認められた。

TEAE の発現率は、HOE901-U300 群 58.8%（237/403 名）、ランタス群 50.7%（206/406 名）であり、ランタス群より HOE901-U300 群で高かったが、特定の器官別大分類に起因するものではなかった。また、重篤な TEAE の発現率は、いずれの投与群においても 3.7%（15 名）であった。

重篤な心臓に関連した TEAE〔心臓障害（器官別大分類）〕を発現した患者の割合は、ランタス群〔0.2%（1 名）〕に比べて HOE901-U300 群〔1.5%（6 名）〕で高かった。いずれも重大な心血管系の既往歴があり、これらの事象は医師により治験薬又は NIMP との因果関係はないと判定された。全体として、心臓に関連した TEAE を発現した患者の割合は、HOE901-U300 群で 2.5%（10 名）及びランタス群で 1.2%（5 名）であった。

主要投与期間（6 ヵ月）に、死亡に至った TEAE が 3 名〔HOE901-U300 群 2 名（心筋梗塞及び冠動脈疾患）、ランタス群 1 名（慢性腎盂腎炎の悪化）〕に認められた。安全性の評価のための継続投与期間に、死亡に至った TEAE が両投与群で各 1 名に認められた。主要投与期間（6 ヵ月）に認められた死亡例は、治験薬との因果関係はないと判定された。

治験薬の投与中止に至った TEAE は、HOE901-U300 群 1.5%（6 名）、ランタス群 1.0%（4 名）であり、いずれの投与群でも同程度に認められた。

過敏反応は、HOE901-U300 群の 3.2%（13 名）、ランタス群の 3.9%（16 名）に、注射部位反応は、HOE901-U300 群の 1.0%（4 名）、ランタス群の 3.0%（12 名）に認められた。

主要投与期間（6 ヵ月）における臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図の結果から安全性の懸念は特に認められなかった。また、いずれの投与群においても体重の変化に違いは見られなかった。

抗インスリン抗体の有無、抗インスリン抗体価、及びヒトインスリンとの交差反応が認められた患者の割合では、両投与群で違いは認められず、抗インスリン抗体の有効性及び安全性の評価項目への影響についても両投与群で違いは認められなかった。

**治験実施計画書の識別コード**：EFC11629〔主要投与期間（6 ヵ月）〕

結論：

経口血糖降下薬を併用中の 2 型糖尿病患者を対象とした本治験において、ランダム化され、治験薬を投与された患者は 809 名（HOE901-U300 群 403 名、ランタス群 406 名）であった。患者は、長期罹患患者（平均 12.6 年）で、基礎インスリン治療を平均 3.80 年受けていた。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。主要有効性評価項目の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 の変化量において、ランタスに対する HOE901-U300 の非劣性が示された。主要副次評価項目（優先順位 1）である投与後 9 週時の開始からエンドポイント〔投与後 6 ヵ月（26 週）時〕までの間に重症又は血糖値が 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性又は無症候性の夜間低血糖が 1 回以上認められた患者の割合は、ランタス群（27.9%）に比べて HOE901-U300 群（21.6%）で統計的に有意に低かった（相対リスク 0.77、p = 0.0380）。

主要投与期間（6 ヵ月）に低血糖症が 1 回以上認められた患者の割合はランタス群より HOE901-U300 群で一貫して低かった。低血糖症の解析結果では、夜間低血糖が 1 回以上認められた患者の割合は、低血糖症の分類並びに人口統計学的特性及びベースライン特性に基づくサブグループにかかわらず、ランタス群より HOE901-U300 群で一貫して低かった。HOE901-U300 群における夜間低血糖発現の低リスクは、投与開始後 8 週間及び主要投与期間（6 ヵ月）で一貫して認められた。更に、低血糖症の曝露人年当たりの発現件数の解析結果でも、治験期間を通して発現件数が減少していたことが確認された。HOE901-U300 群において日中の低血糖症が認められた患者の割合は、ランタス群と比較して概して低かった。

その他の副次評価項目〔投与前 SMPG 値の変化量及びばらつきの変化量、HbA1c の目標値到達率、FPG の変化量（平均値）、8 点 SMPG プロファイル、並びに 24 時間平均血糖値〕では、HOE901-U300 群及びランタス群で同様な結果を示した。エンドポイント〔投与後 6 ヵ月（26 週）時〕では、1 日の総インスリン投与量はランタス群と比べて HOE901-U300 群で多かった。

主要投与期間（6 ヵ月）において、HOE901-U300 の忍容性は良好で、安全性の懸念は特に認められなかった。

**報告書の日付**：2013 年 12 月 23 日

## 2.15 〔EFC11629〕2 型糖尿病患者対象第Ⅲ相試験〔投与時間サブスタディ〕（海外／参考資料）

[添付資料番号 5.3.5.1-7b]

### 2.15.1 概要

概要を以下に示す。

表 106 - 概要（EFC11629 試験 - 投与時間サブスタディ）

| |
|---|
| **治験実施計画書の識別コード：**EFC11629 （投与時間サブスタディ） |
| 治験の標題：2 型糖尿病患者を対象とした経口血糖降下薬併用時の HOE901-U300 の有効性及び安全性をランタスと比較するための 6 ヵ月間、多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間比較試験（及びその後 6 ヵ月間の安全性確認のための継続投与試験）<br>投与時間調節可能群及び投与時間固定群を比較した投与時間サブスタディ |
| **治験調整医師：** [redacted] ([redacted]、[redacted]) |
| **治験実施医療機関：**多施設共同（8 ヵ国、56 施設） |
| **公表文献：**該当なし |
| **治験期間：**<br>最初の患者の組入れ日：2012 年 11 月 6 日<br>最後の患者の完了日：2013 年 7 月 24 日 |
| **開発のフェーズ：**第 III 相 |
| **目的：**<br>主要目的<br>2 型糖尿病患者に HOE901-U300 を、投与後 6 ヵ月時〔主要投与期間（6 ヵ月）終了時＝投与時間サブスタディ（3 ヵ月）のベースライン〕から投与後 9 ヵ月時（継続投与期間における投与時間サブスタディ（3 ヵ月）のエンドポイント）まで 1 日 1 回 24 時間ごとに投与したときの有効性と 1 日 1 回 24 ± 3 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する。<br>主な副次目的<br>HOE901-U300 の 2 つの投与時間群における安全性（低血糖症の発現）を比較する。 |
| **治験方法：**<br>主試験で 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 1 対 1 の割合で割り付けた。<br>HOE901-U300 の主要投与期間（6 ヵ月）を完了し、投与時間サブスタディ（3 ヵ月）の選択基準を満たした患者を本サブスタディに組み入れた。なお、探索的試験のため、症例数の設定を特に行わなかった。 |

**治験実施計画書の識別コード**：EFC11629 （投与時間サブスタディ）

**患者数**：

予定：最大 300 名（各群 150 名）

ランダム化： 89 名（投与時間調節可能群 45 名、投与時間固定群 44 名）

投与：87 名（投与時間調節可能群 44 名、投与時間固定群 43 名）

評価： 有効性：86 名（投与時間調節可能群 44 名、投与時間固定群 42 名）

安全性：87 名（投与時間調節可能群 44 名、投与時間固定群 43 名）

**診断及び選択基準**：

選択基準：

- 主要投与期間（6 ヵ月）の Visit 10 を完了した者
- 主要投与期間〔6 ヵ月（ベースラインから投与後 6 ヵ月時）〕に HOE901-U300 に割り付けられ、投与された者
- 投与時間サブスタディ（3 ヵ月）について文書による同意が得られている者

除外基準：

- 1 週間に 2 日以上、24 ± 3 時間ごとの調節可能な間隔での投与を行う意思のない者
- 医師の判断により、調節可能な間隔での投与スケジュールを遵守できないと判断される者
- 本サブスタディに参加できない健康状態の者

**被験薬**：HOE901-U300

剤型：HOE901-U300（インスリン グラルギン 300 単位/mL 溶液）は、ガラスカートリッジとペン型注入器一体型のプレフィルド製剤として提供された。

投与経路：皮下投与

投与方法：

①投与時間調節可能群

調節可能な投与間隔：HOE901-U300 を 24 ± 3 時間ごとに 1 日 1 回夜投与した。

投与時間は、患者の個々のニーズにより、主試験の開始時に決定した毎夜の投与時刻より最大 3 時間前後させても良いこととし、これに基づく投与間隔で、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。なお、主試験の開始時に決定した投与時刻は、変動を見るための参照時刻とした。

②投与時間固定群

固定された投与間隔：HOE901-U300 を 24 時間ごとに 1 日 1 回夜投与した。

患者は、主試験の開始時に決定した投与時刻に、24 時間ごと 1 日 1 回の投与を継続した。

用量：

HOE901-U300 の投与量は、低血糖を発現せず、FPG が 80～100 mg/dL（4.4～5.6 mmol/L）の目標範囲に達するか維持できるように必要に応じて調節することとした。インスリン投与量の変更は、空腹時 SMPG 値に基づいて実施した。

バッチ番号（HOE901-U300）：C1011162、C1018333、C1021655、C1023012、C1024045

**治験実施計画書の識別コード**：EFC11629 （投与時間サブスタディ）

**治験薬以外の治療（NIMP）**：

いずれの投与群も、サブスタディの期間中、治験前から使用していた経口血糖降下薬を継続し、投与量は安全上の懸念がない場合は変更しなかった。他の血糖降下薬は併用しなかった。

救済治療も NIMP とみなしたが、追加インスリンの短期の使用（最長 10 日間、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かった。

**投与期間**：3 ヵ月〔主試験の投与後 6 ヵ月時（Visit 10）～主試験の投与後 9 ヵ月時（Visit 11）〕
（投与時間サブスタディにおける 2 つの投与時間群での有効性及び安全性の評価）

投与時間サブスタディ（3 ヵ月）の終了（主試験の投与後 9 ヵ月時）後、投与時間調節可能群の患者は、投与後 12 ヵ月時〔主試験（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、投与時間サブスタディ（3 ヵ月）の終了後、投与時間固定群は、本投与方法を投与後 12 ヵ月時〔主試験（継続投与期間）終了時〕まで継続することとした。

**観察期間**： 3 ヵ月〔主試験の投与後 6 ヵ月時～主試験の投与後 9 ヵ月時〕

**評価基準**：

有効性：

主要評価項目

- ベースライン（投与後 6 ヵ月時）からエンドポイント（投与後 9 ヵ月時）までの HbA1c の変化量

副次評価項目

- ベースライン（投与後 6 ヵ月時）からエンドポイント（投与後 9 ヵ月時）までの投与前 SMPG の変化量及びばらつきの変化量
- ベースライン（投与後 6 ヵ月時）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（投与後 6 ヵ月時）からエンドポイント（投与後 9 ヵ月時）までの 8 点 SMPG プロファイルの変化
- ベースライン（投与後 6 ヵ月時）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

安全性：

低血糖、有害事象（特に TEAE 及び重篤な有害事象）、注射部位反応及び過敏反応の発現。バイタルサイン及び過量投与等の安全性情報。

**治験実施計画書の識別コード**：EFC11629 （投与時間サブスタディ）

**統計手法**：

本投与時間サブスタディ（3 ヵ月）において、ベースラインを主試験の投与後 6 ヵ月時、エンドポイントを主試験の投与後 9 ヵ月時と定めた。

主要有効性評価項目であるベースライン（投与後 6 ヵ月時）からエンドポイント（投与後 9 ヵ月時）までの HbA1c の変化量は、投与群及び実施国を固定効果、ベースラインの HbA1c 値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。HOE901-U300 の投与時間調節可能群と投与時間固定群の群間差及び 95%両側信頼区間は、ANCOVA モデルの枠組み内で推定した。このモデルにおける実施国の影響は、ANCOVA モデルの固定効果から実施国を除いて実施した感度分析により評価した。

投与前 SMPG のばらつきの変化量以外のすべての連続変数の副次有効性評価項目は、投与群及び実施国を固定効果、対応するベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。

ベースライン（投与後 6 ヵ月時）からエンドポイント（投与後 9 ヵ月時）までの投与前 SMPG のばらつきの変化量は、投与群及び実施国を固定効果とした分散分析モデルを用いて解析した。

安全性の解析は、サブスタディの安全性解析対象集団を対象とし、記述的に行った。

**要約**：

集団の特性：

2 型糖尿病患者 89 名を HOE901-U300 投与時間調節可能群（45 名）と HOE901-U300 投与時間固定群（44 名）に割り付け、87 名に治験薬が投与された（安全性解析対象集団）。mITT 集団（有効性解析対象集団）は 86 名であり、サブスタディ完了例は 78 名であった。

ベースライン時（投与後 6 ヵ月時）の人口統計学的特性及び患者特性に両投与群間で不均衡は認められなかった。主試験のベースライン時におけるサブスタディ対象集団の年齢（中央値）は 58.0 歳で、49.4%（44/89 名）が男性であった。投与時間調節可能群の 1 名にインスリン グルリジンが、投与時間固定群の 2 名にインスリン アスパルトが投与された（主試験中に救済治療として投与開始）。本サブスタディで救済治療を開始した患者はいなかった。

投与後 7.5 ヵ月時及び 9 ヵ月時の直前 7 日間に記録された投与時刻から、投与時間固定群と比べて投与時間調節可能群では、極端に長い間隔（26.5 時間を超える）、短い間隔（21.5 時間未満）、及びその中間の間隔（21.5～23 時間及び 25～26.5 時間）で投与した患者の割合が多く、23～25 時間の範囲では少なかった。

投与時間調節可能群の患者は割り付けられた投与方法をおおむね遵守した。投与時間調節可能群では、47.5%（19/40 名）の患者が 21.5 時間未満又は 26.5 時間超の両極端の間隔で 4 回以上投与しており、67.5%（27/40 名）の患者は前回の投与後 25 時間超又は 23 時間未満の間隔で 4 回以上投与していた。また、投与時間固定群では 61.5%（24/39 名）の患者が 23～25 時間の投与間隔で継続的に投与しており、これらの患者は固定された投与間隔を遵守していたと考えられた。

実際の投与時刻と参照時刻（主試験の開始時に決定した投与時刻）との時間間隔について、参照時刻から 3 時間を超えた逸脱はほとんど認められず、いずれの投与時間群でも参照時刻付近における夜投与を継続していたことが示唆された。

**治験実施計画書の識別コード**：EFC11629 （投与時間サブスタディ）

有効性の結果：

主要評価項目：ベースライン（投与後 6 ヵ月時）からエンドポイント（投与後 9 ヵ月時）までの HbA1c の変化量の調整平均（95%両側信頼区間）は、投与時間調節可能群で− 0.12%（− 0.422; 0.183%）、投与時間固定群で− 0.25%（− 0.574; 0.072%）と両投与時間群で同程度であり、変化量の群間差（投与時間調節可能群−投与時間固定群）は 0.13%（− 0.152; 0.415%）であった。

副次評価項目：

- 投与前 SMPG の変化量：ベースライン（投与後 6 ヵ月時）からエンドポイント（投与後 9 ヵ月時）までの投与前 SMPG の変化量の調整平均は、両投与時間群において同程度であり〔投与時間調節可能群− 19.80 mg/dL（− 1.10 mmol/L）、投与時間固定群− 23.97 mg/dL（− 1.33 mmol/L）〕、変化量の群間差（95%両側信頼区間）は 4.17 mg/dL（− 10.370; 18.708 mg/dL）〔0.23 mmol/L（− 0.576; 1.039 mmol/L）〕であった。ベースライン（投与後 6 ヵ月時）からエンドポイント（投与後 9 ヵ月時）までの投与前 SMPG の変化量の調整平均は、連続した 2 つの投与間隔を定期的な投与間隔より ± 2.5 時間変化させたときも同程度を維持した。
- 投与前 SMPG のばらつきの変化量：ベースライン（投与後 6 ヵ月時）からエンドポイント（投与後 9 ヵ月時）までの投与前 SMPG のばらつきの変化量の調整平均で、両投与時間群において意味のある違いは見られなかった。
- FPG 値の変化量：ベースライン（投与後 6 ヵ月時）からエンドポイント（投与後 9 ヵ月時）までの FPG の変化量の平均値は小さく、両投与時間群において同程度であり、変化量の群間差（95%両側信頼区間）は− 3.74 mg/dL（− 21.609; 14.132 mg/dL）〔− 0.21 mmol/L（− 1.200; 0.784 mmol/L）〕であった。
- 8 点 SMPG プロファイル：投与時間サブスタディ（3 ヵ月）の期間中における 8 点 SMPG プロファイル（各時点の平均値）は、両投与時間群でベースライン（投与後 6 ヵ月時）及びエンドポイント（投与後 9 ヵ月時）においておおむね類似していた。
- 投与時間サブスタディ（3 ヵ月）の期間を通して、両投与時間群の 1 日の基礎インスリン投与量（平均値）の変化量はわずかであった。

安全性の結果：

投与時間サブスタディ（3 ヵ月）の期間中に、低血糖症が認められた患者の割合は、低血糖症全体及び低血糖症の各分類のいずれでも、両投与時間群において同程度で認められた。

低血糖症は、全体として、投与時間調節可能群で 16 名、73 件（曝露人年当たり 6.64 件）に、投与時間固定群で 18 名、96 件（曝露人年当たり 9.21 件）に認められた。このわずかな違いは、主に、血糖値が 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖が、投与時間固定群（53 件、曝露人年当たり 5.09 件）と比べて、投与時間調節可能群（35 件、曝露人年当たり 3.18 件）で少ないことが原因であった。低血糖症の各分類では、低血糖症の発現件数及び曝露人年当たりの発現件数は、両投与時間群で同程度であった。血糖値が 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖が投与時間固定群でより多く認められたことは、重症又は血糖値が 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の低血糖症における両投与時間群での発現件数及び曝露人年当たりの発現件数（投与時間調節可能群 72 件、曝露人年当たり 6.55 件；投与時間固定群 87 件、曝露人年当たり 8.35 件）の差の一因ともなっていた。本サブスタディで重症低血糖は認められなかった。

**治験実施計画書の識別コード**：EFC11629 （投与時間サブスタディ）

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件数及び曝露人年当たりの発現件数は、投与時間調節可能群（24 件、曝露人年当たり 2.18 件）及び投与時間固定群（24 件、曝露人年当たり 2.30 件）で同程度であった。日中では、低血糖症の各分類、及び重症又は血糖値が 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の低血糖症の発現件数及び曝露人年当たりの発現件数は、投与時間固定群と比べて投与時間調節可能群でわずかに低かった（低血糖症全体：投与時間調節可能群 49 件、曝露人年当たり 4.45 件；投与時間固定群 72 件、曝露人年当たり 6.91 件）。この群間差は、主に、血糖値が 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の日中の症候性低血糖（投与時間調節可能群 24 件、曝露人年当たり 2.18 件；投与時間固定群 35 件、曝露人年当たり 3.36 件）が投与時間固定群と比べて投与時間調節可能群で少なかったことが一因であった。一方、日中の低血糖症の他の分類における発現件数及び曝露人年当たりの発現件数は、両投与時間群で同程度であった。

投与時間サブスタディ（3 ヵ月）の期間中に TEAE を発現した患者の割合は、投与時間固定群〔25.6%（11/43 名〕と比べて、投与時間調節可能群〔20.5%（9/44 名）〕でわずかに低かった。

投与時間サブスタディ（3 ヵ月）の期間中に、重篤な TEAE（変形性脊椎症及び胸痛 各 1 名）が投与時間調節可能群の 2 名（4.5%）に認められた。このうち、胸痛（非心臓性）は、労作時胸痛の既往歴（1 日間）のある患者 1 名で認められ、肩甲骨間部から周辺に広がっていた。また、心電図では急性の虚血性変化は見られなかった。いずれの事象も、治験薬の投与は継続され、治験薬と関連なしと判定された。

投与時間調節可能群の 1 名に軽度の症候性の偶発的過量投与が認められた。非重篤で、治験薬の投与は継続され、治験薬と関連ありと判定された。

投与時間サブスタディ（3 ヵ月）の期間中に、死亡例及び治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。また、注射部位反応及び過敏反応も認められなかった。

結論：

HOE901-U300 の主要投与期間（6 ヵ月）を完了した患者のうち、89 名（投与時間調節可能群 45 名、投与時間固定群 44 名）が本サブスタディに割り付けられた。ベースライン時（主試験の投与開始後 6 ヵ月時）の人口統計学的特性及び患者特性に投与時間群間で不均衡は認められなかった。

投与時間サブスタディ（3 ヵ月）の期間中に、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、同程度の血糖降下作用が認められ、全体的に低血糖の発現リスクとの関連性はないことが示唆された。また、投与時間サブスタディ（3 ヵ月）の期間中における安全性の結果から、HOE901-U300 を調節可能な投与間隔で投与した場合と固定された投与間隔で投与した場合の忍容性はいずれも良好であることが示された。

**報告書の日付**：2013 年 11 月 28 日