フィアスプ注フレックスタッチ
フィアスプ注ペンフィル
フィアスプ注 100 単位/mL

2.7.5 参考文献

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

2.7.5　参考文献

参考文献は、Module 2.5、Module 2.7.1、Module 2.7.2、Module 2.7.3 及び Module 2.7.4 の参考文献の項にそれぞれ示した。

フィアスプ注フレックスタッチ
フィアスプ注ペンフィル
フィアスプ注 100 単位/mL

2.7.6 個々の試験のまとめ

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

	Page
目次	2
2.7.6.1 NN1218-3918	3
2.7.6.2 NN1218-3978	9
2.7.6.3 NN1218-3949	15
2.7.6.4 NN1218-3887	23
2.7.6.5 NN1218-3889	30
2.7.6.6 NN1218-3921	35
2.7.6.7 NN1218-3888	40
2.7.6.8 NN1218-3891	46
2.7.6.9 NN1218-3922	52
2.7.6.10 NN1218-4131	58
2.7.6.11 NN1218-4101	145
2.7.6.12 NN1218-3852 (26週)	209
2.7.6.13 NN1218-3852 (52週)	220
2.7.6.14 NN1218-3853	230
2.7.6.15 NN1218-4049	241
2.7.6.16 NN1218-3890	251
2.7.6.17 NN1218-3930	256
2.7.6.18 NN1218-3931	261
2.7.6.19 NN1218-3854	268
2.7.6.20 NN1218-4349	325

2.7.6.1 NN1218-3918

2.7.6.1.1 臨床試験概要

Trial Registration ID-number： NCT01934712	UTN：U1111-1121-2896 Japanese registration number： JapicCTI-132253
治験の標題： 日本人 1 型糖尿病患者を対象とした FIAsp*の薬物動態特性を検討する試験 *FIAsp は、治験実施計画書で使用された fast-acting insulin aspart 製剤の略語である。	
治験責任医師名： 下記の治験責任医師が、ノボ ノルディスク社によって任命された署名責任を有する医師で、治験総括報告書をレビューし署名した。 [redacted]	
治験実施施設： 本試験は、日本の医療法人相生会博多クリニックで実施した。	
公表文献（引用文献）： 本臨床試験概要作成時点での公表文献はなし	
治験期間： 開始日：2013 年 8 月 30 日 完了日：2014 年 1 月 28 日	**開発のフェーズ**： 第 1 相
Cut-off date： ここに提示する結果は、2014 年 3 月 26 日時点での臨床データベースに基づいている。	
目的： 主要目的： • 日本人1型糖尿病患者における投与後初期の薬物動態曝露量をfast-acting insulin aspart（faster aspart）及びノボラピッド®注間で比較する。 副次的目的： • Faster aspart及びノボラピッド®注の薬物動態特性を比較する。 • Faster aspart及びノボラピッド®注の薬力学的作用特性を比較する。 • Faster aspart及びノボラピッド®注の安全性及び忍容性を評価する。	
治験方法： 本試験は、日本人 1 型糖尿病患者を対象とした、faster aspart 及びノボラピッド®注（実薬対照）の薬物動態及び薬力学的作用の特性を検討する、無作為割り付け、1 施設、二重盲検、単回投与、2 期、クロスオーバー試験であった。 各被験者は、2 回の投与来院で構成される 2 通りの投与順序のうち 1 つの投与順序で投与を受けるよう無作為割り付けされた。被験者は、各投与来院時に正常血糖クランプ（以下、クランプ）施行下で予め規定された用量（0.2 単位/kg）の faster aspart 又はノボラピッド®注の単回投与をランダムな順序で受けた。本試験は、4 回の来院により構成された〔スクリーニング来院（来院 1）、2 回の投与来院（来院 2 及び来院 3）及び事後調査来院（来院 4）〕。各投与来院の間には wash-out 期間を設け、その間被験者は通常のインスリン治療を受けた。来院 2 後 3～12 日に来院 3 を実施した。来院 2 前 3～21 日にスクリーニング来院を実施し、来院 3 後 7～21 日に事後調査来院を実施した。	
計画及び解析された被験者数： 計 54 例の被験者がスクリーニングを受け、50 例が無作為割り付けされ 4 例がスクリーニング不適格であっ	

た。無作為割り付けされた 50 例のうち 43 例が 1 回目の投与来院で治験薬の投与を受け、7 例が 1 回目投与来院の投与前に中止・脱落となった。その後、1 例が 2 回目の投与来院の投与前に中止・脱落したと報告された。したがって、42 例が 2 回目の投与来院で治験薬の投与を受けた。
診断及び主要な組入れ基準： **主な選択基準**： • 年齢20歳以上64歳以下の日本人被験者（男女）（同意取得時点） • 1型糖尿病罹病期間：12ヵ月以上（臨床診断に基づく） • BMI（kg/m^2）：18.5以上28.0以下 **主な除外基準**： • スクリーニング前1ヵ月以内に全血又は血漿の献血を行った又はスクリーニング前3ヵ月以内に500 mL超の献血を行った被験者 • 喫煙者（1日1本以上のタバコ、葉巻又はパイプを吸う被験者と定義する） • 入院期間中、禁煙及びニコチン代用品の使用禁止を受け入れられない被験者 **主な中止・脱落基準**： • 被験者は、安全性の懸念から、あるいは試験の手順を遵守しないと判断される場合、治験責任医師により試験を打ち切られることがある。 **治験薬投与日除外基準**： • 治験薬投与日に、以下に特定した治験薬投与日除外基準の1つ以上に抵触した場合は、当該被験者を投与来院（当初の投与来院後31日以内に投与来院を再度設定する）から除外、もしくは試験を中止する • 治験薬投与日除外基準には以下が含まれた：空腹状態でない、アルコール又はメチルキサンチンを含有する飲料を摂取した場合、運動を行った場合、試験結果に影響を与える疾患がある場合又は被験者に容認できない危険を及ぼす可能性のある疾患がある場合、副腎皮質ステロイド剤の全身投与、モノアミン酸化酵素（MAO）阻害薬、プロスタグランジン阻害薬、非選択β遮断薬、成長ホルモン剤、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、漢方薬／薬用植物製剤、ビタミン剤、パラセタモール又はインスリンを使用している場合、体重が5%を超えて変動した場合及び治験薬投与前24時間以内に低血糖が発現した場合
被験薬、用量及び投与方法、ロット番号： 本試験で使用された治験薬は以下のとおりである。 • 被験薬：Faster aspart（インスリン アスパルト）皮下注射用溶液（100単位/mL）、3 mLのPDS290ペン型注入器（盲検化された製剤）（バッチ番号：CP50884） • 対照薬：ノボラピッド®注（インスリン アスパルト）皮下注射用溶液（100単位/mL）、3 mLのPDS290ペン型注入器（盲検化された製剤）（バッチ番号：CP50922） 0.2 単位/kg の治験薬を注入器及びペンニードル®注射針（30 G、8mm）を用いて鼠径部上部の下腹部壁の皮膚をつまみ上げて単回皮下投与した。
投与期間： 各被験者の計画された試験期間は、事後調査来院を含めて合計 14～55 日間であった。
対照薬、用量及び投与方法、ロット番号： ノボラピッド®注（インスリン アスパルト）皮下注射用溶液（100 単位/mL）、3 mL の PDS290 ペン型注入器（盲検化された製剤）（バッチ番号：CP50922）
評価基準：**有効性** 薬物動態 • 各治験薬投与後12時間の血清中インスリン アスパルト濃度 薬力学的作用 • 各治験薬投与後12時間のクランプ施行中のグルコース注入速度（GIR） • 各治験薬投与後12時間のクランプ施行中の血中グルコース濃度
評価基準：**安全性**

副次的目的である安全性及び忍容性の評価のために使用された安全性エンドポイントは以下のとおりである。

- 有害事象の発現件数
- 低血糖の発現件数

Faster aspart 及びノボラピッド®注の安全性及び忍容性を評価するために使用された追加の安全性評価項目は以下のとおりである。

- 安全性に関する臨床検査項目
- 身体所見
- バイタルサイン
- 心電図
- 注射部位の局所忍容性

統計手法：

被験者数の設定

被験者数は、プライマリーエンドポイントである $AUC_{IAsp,0\text{-}1h}$ に基づき設定した。対数変換した $AUC_{IAsp,0\text{-}1h}$ の標準偏差を 0.28（被験者内の変動係数 28.6%に相当）と仮定し、36 例の被験者が試験を完了した場合、$AUC_{IAsp,0\text{-}1h}$ の比（faster aspart/ノボラピッド®注）の 95%信頼区間は平均の比の推定値の約 0.87～1.14 倍と算出された。

解析対象集団

ICH-E9 ガイドラインに従って以下の解析対象集団を定義した。

- 最大の解析対象集団〔full analysis set（FAS）〕：被験薬又は対照薬の投与を1回でも受けた、すべての無作為割り付けされた被験者を含める。FASの被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与する。
- 安全性解析対象集団〔safety analysis set（SAS）〕：被験薬又は対照薬の投与を1回でも受けた、すべての被験者を含める。SASの被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与する。

治験薬の投与を受けたすべての被験者を FAS 及び SAS に含めた。

プライマリーエンドポイントの解析

プライマリーエンドポイントである $AUC_{IAsp,0\text{-}1h}$ は、時間 0 から時間 t_{first} までの血中インスリン濃度－時間曲線下面積（$AUC_{IAsp,0\text{-}tfirst}$）及び時間 t_{first} から 1 時間までの血中インスリン濃度－時間曲線下面積（$AUC_{IAsp,tfirst\text{-}1h}$）の合計で算出した。$AUC_{IAsp,0\text{-}tfirst}$ は、時間 0 から t_{first} のコンパートメントモデルの近似曲線に基づき線形台形法を用いて算出した。$AUC_{IAsp,tfirst\text{-}1h}$ は、時間 t_{first} から 1 時間までの観測値及び観測時間に基づき線形台形法を用いて算出した。欠測値は、線形補間法を用いて補完した。$AUC_{IAsp,0\text{-}1h}$ は、製剤及び時期を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて比較した。解析には乗法モデルを用いた（すなわち、解析前に AUC を対数変換した）。製剤間の平均及び差の推定値は逆変換され、幾何平均及び製剤間の比とした。製剤間の差は、製剤間の比の幾何平均の推定値及び 95%信頼区間として、製剤間に差はないとする仮説（製剤間の比が 1）に対する p 値とともに示した。

薬物動態に関するセカンダリーエンドポイントの解析

Onset of $appearance_{IAsp}$ 及びインスリン アスパルトの曝露時間は、プライマリーエンドポイントと同様の方法（ただし加法モデルを用いて）を用いて製剤間で比較した。また、データベースロック後に onset of $appearance_{IAsp}$ の製剤間の比及び 95%信頼区間の推定値も Fieller 法を用いて算出した。

部分的な AUC 及び $C_{max,IAsp}$ は、プライマリーエンドポイントと同様のモデルを用いて解析した。$AUC_{IAsp,0\text{-}12h}$ は、プライマリーエンドポイントと同様の解析モデルを用いて製剤間で比較し、製剤間の比の推定値及び 90%信頼区間を算出した。90%信頼区間が[0.80; 1.25]の中に完全に含まれる場合、生物学的利用率は類似していると考えられることとした。

データベースロック後に、$t_{max,IAsp}$ 及び 50%$C_{max,IAsp}$ 到達時間の計画されていた解析は onset of $appearance_{IAsp}$ と同様のモデルを用いるよう変更した。製剤間の比及び 95%信頼区間の推定値は Fieller 法を用いて算出した。

薬力学的作用に関するセカンダリーエンドポイントの解析

作用発現時間、$tGIR_{max}$及び$50\%GIR_{max}$到達時間は、プライマリーエンドポイントと同様の方法（ただし加法モデルを用いて）を用いて製剤間で比較した。また、データベースロック後に製剤間の比及び95%信頼区間の推定値もFieller法を用いて算出した。

治験実施計画書では、作用持続時間は個々の血中グルコース濃度推移プロファイルに基づき定義していたが、データベースロック後に個々のGIR推移プロファイルに基づくよう再定義し、プライマリーエンドポイントと同様の方法（ただし加法モデル）を用いて解析した。

$AUC_{GIR,0\text{-}12h}$、部分的なAUC_{GIR}及びGIR_{max}は、プライマリーエンドポイントと同様のモデルを用いて解析した。部分的なAUC_{GIR}が0に等しく、計画した対数変換を行えない場合、エンドポイントを同様のモデルを用いて解析した（なお、加法スケールを用いた）。また、加法モデルを用いて解析したエンドポイントの製剤間の比及び95%信頼区間の推定値もFieller法を用いて算出した。

安全性エンドポイントの解析

すべての安全性エンドポイントは記述統計量で要約した。

被験者背景：

無作為割り付けされ、治験薬の投与を受けた43例の被験者のうち、24例（55.8%）が男性、19例（44.2%）が女性であった。被験者はすべてアジア人（日本人）であった。ベースライン時の平均年齢は39.4歳、平均BMIは22.6 kg/m^2であった。ベースライン時の糖尿病罹病期間の平均は16.6年であり、HbA1cの平均は7.4%であった。空腹時C-ペプチドは43例（100%）で0.3 nmol/L以下であった。

薬物動態及び薬力学的作用の結果：

インスリン曝露の出現

- Onset of $appearance_{IAsp}$は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで58%速く、製剤間の差は統計的に有意であった〔Fieller法を用いて算出した製剤間の比の推定値：0.42（95%信頼区間：0.32; 0.53）〕。
- 50% $C_{max,IAsp}$到達時間は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで35%速く、製剤間の差は統計的に有意であった〔Fieller法を用いて算出した製剤間の比の推定値：0.65（95%信頼区間：0.59; 0.72）〕（*post-hoc*な検討）。

投与後初期のインスリン曝露

- 治験薬投与後2時間の部分的なAUC（$AUC_{IAsp,0\text{-}15min}$、$AUC_{IAsp,0\text{-}30min}$、$AUC_{IAsp,0\text{-}1h}$、$AUC_{IAsp,0\text{-}1½h}$及び$AUC_{IAsp,0\text{-}2h}$）は、いずれもノボラピッド®注と比較してfaster aspartで統計的に有意に大きかった。
- インスリン曝露量の製剤間の差は治験薬投与後の最初の15分間（$AUC_{IAsp,0\text{-}15min}$）で最も大きくなり、ノボラピッド®注と比較してfaster-acting insulin aspartで226%大きかった〔製剤間の比の推定値：3.26（95%信頼区間：2.65; 4.02）〕。
- プライマリーエンドポイント：投与後1時間の初期のインスリン曝露量（$AUC_{IAsp,0\text{-}1h}$）は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで31%大きく、製剤間の差は統計的に有意であった〔製剤間の比の推定値：1.31（95%信頼区間：1.17; 1.47）〕。

インスリン総曝露量

- $AUC_{IAsp,0\text{-}12h}$の結果から、生物学的利用率はfaster aspart及びノボラピッド®注間で同様であることが示された。
- $t_{max,IAsp}$は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで22%速く、製剤間の差は統計的に有意であった〔Fieller法を用いて算出した製剤間の比の推定値：0.78（95%信頼区間：0.67; 0.90）〕（*post-hoc*な検討）。
- $C_{max,IAsp}$は、faster-acting insulin aspart及びノボラピッド®注間で同様であった〔製剤間の比の推定値：1.07（95%信頼区間：0.96; 1.19）〕。
- 曝露時間について、faster aspart及びノボラピッド®注間で統計的な有意差はみられなかった。

血糖降下作用の発現

- 作用発現時間は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで21%速く、製剤間の差は統計的に有意であった〔Fieller法を用いて算出した製剤間の比の推定値：0.79（95%信頼区間：0.69; 0.91）〕。
- 50% GIR_{max}到達時間は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで21%速く、製剤間の差は統計的に有

意であった〔Fieller法を用いて算出した製剤間の比の推定値：0.79（95%信頼区間：0.74; 0.84）〕。 投与後初期の血糖降下作用 • 初期の血糖降下作用（治験薬投与後2時間の部分的なAUCである$AUC_{GIR,0-30min}$、$AUC_{GIR,0-1h}$、$AUC_{GIR,0-1½h}$及び$AUC_{GIR,0-2h}$で評価）は、いずれもノボラピッド®注と比較してfaster aspartで統計的に有意に大きかった。 • 初期の血糖降下作用の製剤間の差は治験薬投与後の最初の30分間（$AUC_{GIR,0-30min}$）で最も大きくなり、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで110%大きかった〔Fieller法を用いて算出した製剤間の比の推定値：2.10（95%信頼区間：1.32; 4.08）〕。 総血糖降下作用 • $AUC_{GIR,0-12h}$は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartでわずかに小さかった〔製剤間の比の推定値：0.93（95%信頼区間：0.87; 0.99）〕。 • 最大グルコース注入速度（GIR_{max}）について、faster aspart及びノボラピッド®注間で統計的な有意差はみられなかった。 • 最大グルコース注入速度到達時間（$tGIR_{max}$）は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで13%速く、製剤間の差は統計的に有意であった〔Fieller法を用いて算出した製剤間の比の推定値：0.87（95%信頼区間：0.77; 0.97）〕。 • GIRに基づく作用持続時間について、faster aspart及びノボラピッド®注間で統計的な有意差はみられなかった（*post-hoc*な検討）。
安全性の結果： • 3例で計3件の治験薬投与下で発現した有害事象（treatment emergent adverse events、以下、有害事象とする）が報告された。 • すべての有害事象は軽度に分類され、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された • 重篤な有害事象及び特に注目すべき医学的事象は報告されなかった。 • Faster aspart投与後に1例で1件（口腔咽頭痛）、ノボラピッド®注投与後に2例で2件（発熱及び皮下出血）の有害事象が報告されたが、これらの事象は軽度であり、治験薬との因果関係は「なし」と判定された。 • 死亡及び試験の中止に至った有害事象は報告されなかった。 • 試験中に注射部位反応の報告はなかった。 • ノボラピッド®注投与後に1件の治験投与下で発現した無症候性の低血糖が報告され、治験薬との因果関係は「なし」と判定された。 • 臨床検査項目（血液学的検査、血液生化学的検査、脂質検査及び尿検査）の全般的な結果から、スクリーニングから事後調査来院までにみられた変化はわずかであり、臨床的に問題となる変化はなかった。 • 心電図に臨床的に問題となる所見は認められなかった。
全体の結論： • 日本人1型糖尿病患者において、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartはインスリン曝露の出現が統計的に有意に速く、投与後初期のインスリン曝露量が統計的に有意に大きかったが、総曝露量は製剤間で同様であった。 • 日本人1型糖尿病患者において、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartは血糖降下作用の発現が統計的に有意に速く、投与後初期の血糖降下作用が統計的に有意に大きかったが、総血糖降下作用は製剤間で同様であった。 • 本試験において、faster aspart及びノボラピッド®注の忍容性はともに良好であり、安全性に関する問題は認められなかった。
本試験は、ヘルシンキ宣言の精神（第59回世界医師会総会、2008）及びICH-GCP〔E6（R1）ステップ4、1996〕を遵守して実施された。

2.7.6.1.2 有害事象

表 2.7.6.1.2-1 治験薬投与下で発現した有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別） - 安全性解析対象集団（3918 試験）

	_Faster Aspart__ N (%) E	___NovoRapid____ N (%) E
All subjects	43	42
Total	1 (2.3) 1	2 (4.8) 2
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (2.4) 1
発熱	0	1 (2.4) 1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.3) 1	0
口腔咽頭痛	1 (2.3) 1	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (2.4) 1
皮下出血	0	1 (2.4) 1

MedDRA Version 16.1
N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events
/nn1218/nn1218-3918/freeze_20140728_ctr

2.7.6.2 NN1218-3978

2.7.6.2.1 臨床試験概要

Trial Registration ID-number： NCT01618188	UTN：U1111-1126-0900 EudraCT number：2011-005796-16
治験の標題： 1 型糖尿病患者を対象とした NN1218 の薬力学的作用特性を検討する試験	
治験責任医師名： [redacted]	
治験実施施設： ドイツ 1 施設 [redacted] Germany	
公表文献（引用文献）： 本臨床試験概要作成時点での公表文献はなし	
治験期間： 開始日：2012 年 6 月 11 日 完了日：2012 年 9 月 27 日	**開発のフェーズ**： 第 1 相
Cut-off date： ここに提示する結果は、2012 年 11 月 5 日時点での臨床データベースに基づいている。	
目的： 主要目的： • FIA製剤及びノボラピッド®注の投与後初期の薬力学的反応を比較する。 副次的目的： • FIA製剤及びノボラピッド®注の薬物動態及び薬力学的作用の特性を比較する。 • FIA製剤の安全性及び忍容性を評価する。	
治験方法： 本試験は、1 型糖尿病患者を対象とした、FIA 製剤及びノボラピッド®注（実薬対照）の薬物動態及び薬力学的作用の特性を検討する、無作為割り付け、二重盲検、単回投与、3 期、クロスオーバー試験であった。各被験者は、3 回の投与来院で構成される投与順序のうち 1 つの投与順序で投与を受けるよう無作為割り付けされた。被験者は、各投与来院時に正常血糖クランプ（以下、クランプ）施行下で予め規定された用量の FIA 製剤（2 つの異なる製剤）又はノボラピッド®注の単回投与を受けた。治験薬はいずれも単回投与であった。本試験は、5 回の来院により構成された〔スクリーニング来院（来院 1）、3 回の投与来院（来院 2～4）及び事後調査来院（来院 5）〕。投与来院時に、薬物動態及び薬力学的作用を評価するための検体を採取した。各投与来院の間には 3～12 日間の wash-out 期間を設け、その間被験者は通常のインスリン治療を受けた。来院 2 前 2～21 日にスクリーニング来院を実施し、最終の投与来院後 2～21 日に事後調査来院を実施した。	
計画及び解析された被験者数： 計 73 例がスクリーニングを受け、52 例が無作為割り付けされ治験薬の投与を受けた。1 例が 1 回目の投与来院後に中止・脱落となった。51 例がノボラピッド®注、FIA（Q）及び FIA（R）の投与を受け試験を終了した。治験薬の投与を受けた 52 例すべてを最大の解析対象集団〔full analysis set（FAS）〕及び安全性解析対象集団〔safety analysis set（SAS）〕に含めた。	
診断及び主要な組入れ基準： 主な選択基準：	

- 1型糖尿病罹病期間：12ヵ月以上
- 頻回投与によるインスリン治療又は持続皮下インスリン注入療法による治療を12ヵ月以上受けている被験者
- BMI（kg/m^2）：18.0以上28.0以下

主な除外基準：

- 試験開始前1ヵ月以内に全血又は血漿の献血を行った又はスクリーニング前3ヵ月以内に500 mL超の献血を行った被験者
- 喫煙者〔1日5本のタバコ（又はそれに相当する量）を超える喫煙をしている被験者と定義する〕
- 入院期間中、禁煙及びニコチン代用品の使用禁止を受け入れられない被験者

主な中止・脱落基準：

被験者は、いつでも自由意思により試験への参加を中止することができる。また、被験者は、安全性の懸念から、あるいは試験の手順を遵守せず、試験の結果に影響を与えると判断される場合、治験責任医師により試験を打ち切られることがある。

治験薬投与日除外基準：

治験薬投与日に、以下に特定した治験薬投与日除外基準の 1 つ以上に抵触した場合は、当該被験者を投与来院（1～7 日後に投与来院を再度計画する）から除外、もしくは当該被験者の試験を中止する。

治験薬投与日除外基準には以下が含まれた：空腹状態でない、アルコール又はメチルキサンチンを含有する飲料を摂取した場合、運動を行った場合、被験者に容認できない危険を及ぼす可能性のある疾患がある場合、副腎皮質ステロイド剤の全身投与、モノアミン酸化酵素（MAO）阻害薬、プロスタグランジン阻害薬、非選択 β 遮断薬、成長ホルモン剤、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、漢方薬／薬用植物製剤、ビタミン剤、パラセタモール又はインスリンを使用している場合、体重が 5%を超えて変動した場合及び治験薬投与前 24 時間以内に低血糖が発現した場合。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

本試験で使用された治験薬は以下のとおりである。

FIA（Q）（100 単位/mL）、3 mL のペンフィル®

FIA（R）（100 単位/mL）、3 mL のペンフィル®

ノボラピッド®注（インスリン アスパルト）（100 単位/mL）、3 mL のペンフィル®カートリッジ（実薬対照）

0.2 単位/kg の治験薬を注入器及び注射針（30G）を用い、鼠径部上部の下腹部壁の皮膚をつまみ上げて単回皮下投与した。

投与期間：

各被験者の計画された試験期間は、合計 11～57 日間であった。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

0.2 単位/kg のノボラピッド®注（インスリン アスパルト）（100 単位/mL）、3 mL のペンフィル®カートリッジ（実薬対照）を注入器及び注射針（30G）を用い、鼠径部上部の下腹部壁の皮膚をつまみ上げて単回皮下投与した。

評価基準：有効性

薬力学的作用

- 各治験薬投与後12時間のクランプ施行中のグルコース注入速度（GIR）
- 各治験薬投与後12時間のクランプ施行中の血中グルコース濃度

薬物動態

- 各治験薬投与後12時間の血清中の遊離及び総インスリン アスパルト濃度

評価基準：安全性

副次的目的である安全性及び忍容性を評価するために使用された補足的なセカンダリーエンドポイントは以下のとおりである。

- 有害事象の発現
- 注射部位の局所忍容性
- 低血糖の発現
- 身体所見及びバイタルサインの変化

統計手法：

検出力の算出

対数変換後のプライマリーエンドポイント（$AUC_{GIR,0\text{-}2h}$）の残差標準偏差を 0.32 と仮定し、有意水準 5%を用いた場合、FIA 製剤及びノボラピッド®注間の比 1.21 を検出力 80%で検出するために必要な被験者数は計 48 例となる。

解析対象集団

ICH-E9 ガイドラインに従って以下の解析対象集団を定義した。

Full analysis set（FAS）：被験薬又は対照薬の投与を 1 回でも受けた、すべての無作為割り付けされた被験者を含める。FAS から除外された被験者はいなかった。FAS の被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与する。

Safety analysis set（SAS）：被験薬又は対照薬の投与を 1 回でも受けた、すべての被験者を含める。SAS の被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与する。

プライマリーエンドポイントの解析

プライマリーエンドポイントである $AUC_{GIR,0\text{-}2h}$ は、階段関数を用いて投与後 0～2 時間の GIR－時間曲線下面積として算出した。プライマリーエンドポイントは、製剤及び時期を固定効果とし、被験者を変量効果とした線形混合モデルを用いて 2 つの FIA 製剤及びノボラピッド®注間で比較した。解析には、乗法モデルを用いた（すなわち、解析前に AUC を対数変換した）。平均及び製剤間の差の推定値は 95%信頼区間とともに逆変換して、幾何平均及び製剤間の比の推定値ならびに 95%信頼区間とした。また 2 つの FIA 製剤及びノボラピッド®注間に差はないとする仮説に対する p 値も示した。

薬力学的作用に関するセカンダリーエンドポイントの解析

$AUC_{GIR,0\text{-}30min}$ 及び $AUC_{GIR,0\text{-}30min}/AUC_{GIR,0\text{-}12h}$ を除く、AUC、AUC の比及び GIR_{max} は、プライマリーエンドポイントと同様のモデルを用いて 2 つの FIA 製剤及びノボラピッド®注間で比較した。いくつかの推移プロファイルで $AUC_{GIR,0\text{-}30min}$ はほぼ 0 と同程度となったため、これらのエンドポイントについて計画どおり対数変換を行うことはできなかった。これらのエンドポイントは、プライマリーエンドポイントと同様のモデルを用いて（ただし加法モデルを用いて）2 つの FIA 製剤及びノボラピッド®注間で比較した（すなわち、対数変換を行わなかった）。本モデルを用いて、製剤間の差の平均の推定値を 95%信頼区間及び FIA 製剤及びノボラピッド®注間に差はないとする仮説に対する p 値とともに示した。Fieller 法を用いてノボラピッド®注に対する 2 つの FIA 製剤の比及び比の 95%信頼区間を求めた。

作用発現時間、作用持続時間及び $tGIR_{max}$ は、製剤及び時期を固定効果とし、被験者を変量効果とした線形混合モデル（加法モデル）を用いて 2 つの FIA 製剤及びノボラピッド®注間で比較した。本モデルを用いて、製剤間の差の平均の推定値を 95%信頼区間及び 2 つの FIA 製剤及びノボラピッド®注間に差はないとする仮説に対する p 値とともに算出した。*post-hoc* な検討として、Fieller 法を用いてノボラピッド®注に対する FIA 製剤の作用持続時間の比及び比の 95%信頼区間を求めた。

薬物動態に関するセカンダリーエンドポイントの解析

薬物動態特性は、血清中遊離インスリン アスパルト濃度－時間曲線に基づき評価した。追加の探索的な検討では、血清中総インスリン アスパルト濃度－時間曲線を用いた。

AUC、AUC の比及び $C_{max,IAsp}$ は、プライマリーエンドポイントと同様のモデルを用いて 2 つの FIA 製剤及びノボラピッド®注間で比較した。$AUC_{IAsp,0\text{-}12h}$ 及び $C_{max,IAsp}$ について、実薬含量で調整した同様のモデルを用いて追加の解析を行った。

$Onset\ of\ appearance_{IAsp}$ は、作用発現時間と同様のモデルを用いて 2 つの FIA 製剤及びノボラピッド®注間で比較した。

インスリン アスパルトの曝露時間は、作用持続時間と同様のモデルを用いて 2 つの FIA 製剤及びノボラピ

ッド®注間で比較した（*post-hoc* な検討）。 $t_{max,IAsp}$ は、Wilcoxon の符号順位検定を用いて 2 つの FIA 製剤及びノボラピッド®注間で比較し、製剤間の差は中央値の差及び Hodges-Lehman の 95%信頼区間で示した。 安全性エンドポイントの解析 すべての安全性エンドポイントは一覧表で示し、記述統計量で要約した。
被験者背景： 無作為割り付けされ、治験薬の投与を受けた 52 例の被験者のうち、43 例（82.7%）が男性、9 例（17.3%）が女性であった。被験者はすべて白人であった。平均年齢は 40.3 歳、平均 BMI は 24.2 kg/m^2 であった。糖尿病罹病期間の平均は 20.2 年であり、HbA1c の平均は 7.3%であった。抗インスリン アスパルト抗体（% B/T）の平均は 12.9 であった。空腹時 C-ペプチドは 52 例（100%）で 0.3 nmol/L 以下であった。
有効性の結果： 薬力学的作用の結果 • 初期の血糖降下作用の差は治験薬投与後最初の30分間で最も大きくなり、$AUC_{GIR,0-30min}$はノボラピッド®注と比較してFIA（Q）では48%、FIA（R）では55%大きかった。 • 治験薬投与後最初の90分間の初期の血糖降下作用（$AUC_{GIR,0-1½h}$）は、ノボラピッド®注と比較してFIA（Q）では17%、FIA（R）では24%大きく、その差は統計的に有意であった。 • 治験薬投与後最初の2時間の初期の血糖降下作用（プライマリーエンドポイントである$AUC_{GIR,0-2h}$）は、ノボラピッド®注と比較してFIA（Q）では10%、FIA（R）では13%大きかった〔FIA（R）との比較のみ、統計的な有意差がみられた〕。 • 作用発現時間、総血糖降下作用（$AUC_{GIR,0-12h}$）、GIR_{max}及び作用持続時間について、ノボラピッド®注と比較してFIA（Q）及びFIA（R）いずれについても統計的な有意差はみられなかった。 • $tGIR_{max}$は、ノボラピッド®注と比較してFIA（Q）では10.8分、FIA（R）では20.2分速かった〔FIA（R）との比較のみ、統計的な有意差がみられた〕。 薬物動態の結果 • 初期の血清中遊離インスリン アスパルト曝露量の差は治験薬投与後最初の15分間で最も大きくなり、$AUC_{IAsp,0-15min}$はノボラピッド®注と比較してFIA（Q）では4.53倍、FIA（R）では4.82倍大きかった。 • 治験薬投与後最初の1時間の初期の血清中遊離インスリン アスパルト曝露量（$AUC_{IAsp,0-1h}$）は、ノボラピッド®注と比較してFIA（Q）では28%、FIA（R）では26%大きく、その差は統計的に有意であった。 • 血清中遊離インスリン アスパルトのonset of appearanceは、ノボラピッド®注と比較してFIA（Q）及びFIA（R）で約6分速く、この差は統計的に有意であった。 • 血清中遊離インスリン アスパルトの$t_{max,IAsp}$は、ノボラピッド®注と比較してFIA（Q）では7.5分、FIA（R）では10分速かった〔FIA（R）との比較のみ、統計的な有意差がみられた〕。 • 血清中遊離インスリン アスパルトの$AUC_{IAsp,0-2h}$、$C_{max,IAsp}$及び曝露時間について、ノボラピッド®注と比較してFIA（Q）及びFIA（R）いずれについても統計的な有意差はみられなかった。 • 血清中遊離インスリン アスパルトの総曝露量（$AUC_{IAsp,0-12h}$）はFIA（Q）及びノボラピッド®注で同様であったが、ノボラピッド®注と比較してFIA（R）では12%小さかった。
安全性の結果： • 計20件の治験薬投与下で発現した有害事象（treatment emergent adverse events、以下、有害事象とする）が報告された。1件を除きこれらの事象は軽度又は中等度に分類された。11件が治験責任医師により治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された。 • 最も高頻度で認められた有害事象は、頭痛（15件）であった。 • 重篤な有害事象の報告はなかった。 • 注射部位反応の報告はなかった。 • 治験薬投与下で発現した低血糖が2件報告された。 • 尿白血球が陽性となった被験者数は、スクリーニングから事後調査来院で増加した。 • バイタルサイン、身体所見及び心電図に、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

全体の結論： • 1型糖尿病患者において、ノボラピッド®注と比較してFIA（Q）及びFIA（R）は投与後初期のインスリン曝露量が大きく、onset of appearanceが速かったが、総曝露量はFIA（Q）ではノボラピッド®注と同様であった。 • 1型糖尿病患者において、ノボラピッド®注と比較してFIA（Q）及びFIA（R）は投与後初期の血糖降下作用が大きかったが、総血糖降下作用は製剤間で同様であった。 • 本試験において、FIA（Q）、FIA（R）及びノボラピッド®注の忍容性はともに良好であり、安全性に関する問題は認められなかった。
本試験は、ヘルシンキ宣言の精神（第 59 回世界医師会総会、2008）及び ICH-GCP〔E6（R1）ステップ 4、1996〕を遵守して実施された。

2.7.6.2.2 有害事象

表 2.7.6.2.2-1 治験薬投与下で発現した有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別） - 安全性解析対象集団（3978 試験）

	FIA (R)			FIA (Q)			NovoRapid		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
All subjects	52			51			51		
Total	9	(17.3)	10	5	(9.8)	6	4	(7.8)	4
神経系障害	9	(17.3)	10	3	(5.9)	3	3	(5.9)	3
頭痛	8	(15.4)	9	3	(5.9)	3	3	(5.9)	3
失神	1	(1.9)	1						
胃腸障害				1	(2.0)	2	1	(2.0)	1
下痢							1	(2.0)	1
悪心				1	(2.0)	1			
嘔吐				1	(2.0)	1			
腎および尿路障害				1	(2.0)	1			
排尿困難				1	(2.0)	1			

MedDRA Version 15.1
N: Number of subjects; %: Percentage of subjects E: Number of episodes
/nn1218/nn1218-3978/freeze_20130221_ctr
21FEB2013:15:23:09 - t_ae_soc/t_ae_soc_sas.txt

表 2.7.6.2.2-2 治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された治験薬投与下で発現した有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別） - 安全性解析対象集団（3978 試験）

	FIA (R)			FIA (Q)			NovoRapid		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
All subjects	52			51			51		
Total	3	(5.8)	3	3	(5.9)	4	4	(7.8)	4
神経系障害	3	(5.8)	3	2	(3.9)	2	3	(5.9)	3
頭痛	3	(5.8)	3	2	(3.9)	2	3	(5.9)	3
胃腸障害	1	(2.0)	2	1	(2.0)	1			
下痢	1	(2.0)	1						
悪心	1	(2.0)	1						
嘔吐	1	(2.0)	1						

MedDRA Version 15.1
N: Number of subjects; %: Percentage of subjects E: Number of episodes
Relationship to trial drug is based on investigators assessment
/nn1218/nn1218-3978/freeze_20130221_ctr
21FEB2013:15:23:10 - t_ae_soc/t_ae_soc_relat.txt

2.7.6.3 NN1218-3949

2.7.6.3.1 臨床試験概要

Trial Registration ID-number： NCT02089451	UTN：U1111-1121-8351 EudraCT number：2011-002590-32
治験の標題： 健康被験者を対象とした異なる投与部位及び投与経路で FIAsp*を投与した時の薬物動態特性の比較試験 *FIAsp は、治験実施計画書で使用された fast-acting insulin aspart 製剤の略語である。	
治験責任医師名： [redacted]	
治験実施施設： [redacted] Germany	
公表文献（引用文献）： 本臨床試験概要作成時点での公表文献はなし	
治験期間： 開始日：2014 年 3 月 17 日 完了日：2014 年 6 月 6 日	**開発のフェーズ**： 第 1 相
Cut-off date： ここに提示する結果は、2014 年 10 月 22 日時点での臨床データベースに基づいている。	
目的： <u>主要目的</u>： • 健康被験者を対象としてfast-acting insulin aspart（faster aspart）を単回皮下投与した時のインスリン アスパルトの体内への吸収を投与部位（腹部、三角筋部及び大腿部）間で比較する。 <u>副次的目的</u>： • Faster aspartを皮下投与した時の薬物動態特性を投与部位（腹部、三角筋部及び大腿部）間で比較する。 • Faster aspartを大腿部へ投与した時の薬物動態特性を投与経路（皮下及び筋肉内）間で比較する。 • Faster aspartの腹部、三角筋部及び大腿部への皮下投与ならびに大腿部への筋肉内投与の絶対的バイオアベイラビリティを評価する。 • Faster aspartを静脈内投与した時の薬物動態特性を検討する。 • Faster aspartの安全性及び忍容性を評価する。	
治験方法： 本試験は、faster aspart の薬物動態特性を異なる投与部位及び投与経路間で比較する、無作為割り付け、1 施設、非盲検、5 期、クロスオーバー試験であった。本試験は、7 回の来院により構成された〔スクリーニング来院（来院 1）、5 回の投与来院（来院 2～6）及び事後調査来院（来院 7）〕。被験者から試験参加の同意を取得するために、スクリーニング来院前に情報を提供する来院を設定した。被験者は最初の投与来院（来院 2）で無作為割り付けされた。最初の投与来院（来院 2）前 3～21 日にスクリーニング来院を実施し、最終の投与来院（来院 6）後 7～21 日に事後調査来院（来院 7）を実施した。各投与来院の間には 3～12 日間の wash-out 期間を設けた。各被験者は、5 回の投与来院で構成される投与順序のうち 1 つの投与順序で投与を受けるよう無作為割り付けされた。被験者は、各投与来院時に faster aspart の腹部、三角筋部（上腕）及び大腿部への皮下投与ならびに大腿部への筋肉内投与及び静脈内投与を受けた。	
計画及び解析された被験者数： 計 33 例の被験者がスクリーニングを受け、22 例が無作為割り付けされ 21 例が治験薬の投与を受けた。1 例は無作為割り付けされたが、治験薬投与前に同意を撤回したため治験薬の投与を受けなかった。21 例は faster aspart の投与を受けた。2 例が中止・脱落し、19 例が試験を終了した。治験薬の投与を受けた 21 例す	

べてを最大の解析対象集団〔full analysis set（FAS）〕及び安全性解析対象集団〔safety analysis set（SAS）〕に含めた。

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準：

- 年齢18歳以上64歳以下の被験者（男女）（同意取得時点）
- 既往歴、身体所見、安全性に関する臨床検査項目、バイタルサイン及び心電図の評価結果から概ね健康と治験責任医師により判断された被験者
- BMI（kg/m^2）：20.0以上28.0以下

主な除外基準：

- スクリーニング前1ヵ月以内に全血又は血漿の献血を行った又はスクリーニング前3ヵ月以内に500 mL超の献血を行った被験者
- 喫煙者（1日1本以上のタバコ、葉巻又はパイプを吸う被験者と定義する）
- 入院期間中、禁煙及びニコチン代用品の使用禁止を受け入れられない被験者

主な中止・脱落基準：

被験者は、いつでも自由意思により試験への参加を中止することができる。また、被験者は、安全性の懸念から、あるいは試験の手順を遵守せず試験の結果に影響を与えると判断される場合、治験責任医師により試験を打ち切られることがある。

主な治験薬投与日除外基準：

治験薬投与日除外基準には以下が含まれた：空腹状態でない、アルコール又はメチルキサンチンを含有する飲料を摂取した場合、運動を行った場合、被験者に容認できない危険を及ぼす可能性のある疾患がある場合、医療用医薬品又は一般用医薬品（市販薬、漢方薬／薬用植物製剤及びビタミン剤を含む）を使用している場合、治験薬投与前 24 時間以内に、低血糖〔血糖値（全血）：3.5 mmol/L（63 mg/dL）以下、又は血糖値（血漿）：3.9 mmol/L（70 mg/dL）以下〕が発現した場合及び体重が初回の投与来院（来院 2）と比較して、その後の投与来院で 5%を超えて変動した場合。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

本試験で使用された治験薬は以下のとおりである。

- Faster aspart（インスリン アスパルト）注射用溶液（100単位/mL）、3 mLのPDS290ペン型注入器、0.2単位/kg（皮下投与）（バッチ番号：CP50884）
- Faster aspart（インスリン アスパルト）注射用溶液（100単位/mL）、3 mLのペンフィル®、0.2単位/kg（筋肉内投与）及び0.02単位/kg（静脈内投与）（バッチ番号：CW57093）

治験薬を単回で皮下投与、筋肉内投与及び静脈内投与した。

投与期間：

各被験者の計画された試験期間は、合計 23～91 日間であった。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

本試験での対照薬はなし。

評価基準：**有効性**

薬物動態

治験薬投与後の 12 時間（静脈内投与では投与後の 8 時間）に複数回にわたって測定した血清中インスリン アスパルト濃度

評価基準：**安全性**

- 有害事象
- 低血糖
- 身体所見及びバイタルサイン
- 臨床検査項目

統計手法：

検出力の算出

すべての統計解析について、投与経路／部位間に差はないとする両側検定に対する p 値を示し、有意水準は 5%を用いた。同様のクロスオーバーデザインを用いた 2 つの異なる faster aspart 製剤〔FIA（Q）及び FIA（R）〕とノボラピッド®注を比較した先行する試験（NN1218-3978 試験）では、対数変換した $AUC_{IAsp,0-12h}$ の解析における残差標準偏差は 0.06214 の平方根= 0.2493 と推定されていた（すなわち、被験者内の変動係数は約 25%であった）。18 例の被験者が試験を終了した時に、いずれか 2 つの投与部位間における $AUC_{IAsp,0-12h}$ の幾何平均の比の 95%信頼区間は、比の実測値が 1 であった場合、[0.85 ; 1.18]と予測され、主要目的を支持するには十分に小さい範囲であると考えられた。中止・脱落を考慮に入れ、20 例の被験者が無作為割り付けされるよう計画された。

解析対象集団

治験実施計画書及び統計解析計画書に以下の解析対象集団を定義した。

- Full analysis set（FAS）：治験薬の投与を1回でも受けた、すべての無作為割り付けされた被験者を含める。FASの被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与する。
- Safety analysis set（SAS）：治験薬の投与を1回でも受けた、すべての被験者を含める。SASの被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与する。

治験薬の投与を受けた 21 例すべてを FAS 及び SAS に含めた。

薬物動態エンドポイントの解析は FAS に、安全性エンドポイントの解析は SAS に基づいて実施した。

プライマリーエンドポイントの解析

プライマリーエンドポイントは皮下投与後 0～12 時間の血清中インスリン アスパルト濃度－時間曲線下面積（$AUC_{IAsp,0-12h}$）であった。

$AUC_{IAsp,0-t}$（t は皮下投与及び筋肉内投与の場合では 12 時間、静脈内投与の場合では 8 時間）は対数変換し、投与経路／部位〔皮下投与（大腿部）、皮下投与（腹部）、皮下投与（三角筋部）、筋肉内投与又は静脈内投与〕及び投与時期（時期 1、時期 2、時期 3、時期 4 又は時期 5）を固定効果とし、被験者を変量効果とした分散分析を用いて解析した。

投与部位（皮下投与下）間の差の推定値及びその 95%信頼区間はいずれも、逆変換して元のスケールに戻し、幾何平均の比とした。その際、三角筋部と大腿部との比較のために腹部を対照部位（比の分母）として用いた。大腿部との比較では三角筋部を対照部位とした。

薬物動態エンドポイントの解析

副次的目的である「Faster aspart を単回皮下投与した時の薬物動態特性を投与部位（腹部、三角筋部及び大腿部）間で比較する」を検討するために、$C_{max,IAsp}$ に関するエンドポイント（皮下投与及び筋肉内投与での $C_{max,IAsp}$ ならびに静脈内投与での $C_{end\ of\ infusion,\ IAsp}$ の推定値を用いた複合エンドポイント）をプライマリーエンドポイントと同様のモデルを用いて解析した。ただし、$C_{max,IAsp}$ に関するエンドポイントに基づき、比及び 95%信頼区間を算出した。

副次的目的である「Faster aspart を大腿部へ投与した時の薬物動態特性を投与経路（皮下及び筋肉内）間で比較する」を検討するために、$AUC_{IAsp,0-t}$ 及び $C_{max,IAsp}$ に関するエンドポイントの皮下投与及び筋肉内投与（いずれも大腿部への投与）間の比について、比及びその比の 95%信頼区間を算出するために前述のモデル及びエンドポイントを用いた。

1 つ目及び 2 つ目の副次的目的を検討するために、皮下投与における 3 つの異なる投与部位及び筋肉内投与後の以下のエンドポイントを記述統計量で要約した：$AUC_{IAsp,0-\infty}$、$AUC_{IAsp,0-1h}$、$AUC_{IAsp,0-2h}$、$AUC_{IAsp,0-1h}/AUC_{IAsp,0-12h}$、$AUC_{IAsp,0-2h}/AUC_{IAsp,0-12h}$、インスリン アスパルトの曝露時間、$t_{max,IAsp}$、50% C_{max} 到達時間及び $onset\ of\ appearance_{IAsp}$。

副次的目的である「Faster aspart を腹部、三角筋部及び大腿部へ単回皮下投与時ならびに大腿部への筋肉内投与の絶対的バイオアベイラビリティを評価する」を検討するために、用量を調節した投与経路間（各投与部位への皮下投与及び静脈内投与間ならびに筋肉内投与及び静脈内投与間）の $AUC_{IAsp,0-\infty}$ の比をプライマリーエンドポイントと同様のモデルを用いて 95%信頼区間とともに算出した。この比は血中への直接投与と皮下投与又は筋肉内投与の吸収の違いを示す。絶対的バイオアベイラビリティは吸収の程度の指標である。

クリアランス、分布容積、平均吸収時間（MAT）及び平均滞留時間（MRT）は記述統計量で要約した。
感度分析
データベースロック前の薬物動態プロファイルのレビューで、インスリン アスパルト濃度がきわめて高く、その他のプロファイルと一致しないと考えられる観測値がみられた。結果の安定性を支持するために、$AUC_{0\text{-}1h}$、$AUC_{0\text{-}2h}$、$AUC_{0\text{-}12h}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、t_{max}及び50% C_{max}到達時間について、3つのフルプロファイル及び2点の測定値を除いた感度分析を実施した。$C_{max,IAsp}$、$AUC_{IAsp,0\text{-}t}$及び$AUC_{IAsp,0\text{-}\infty}$については統計解析を行ったが、その他のエンドポイントは記述統計量を算出した。
安全性エンドポイントの解析
すべての安全性エンドポイントは一覧表で示し、記述統計量で要約した。

被験者背景：
無作為割り付けされ、治験薬の投与を受けた被験者はすべて健康男性被験者であり、アジア人と白人の混血であった1名を除きすべて白人であった。平均年齢は32.8歳、平均BMIは25.42 kg/m^2であった。

薬物動態の結果：
皮下投与
インスリン曝露の出現
- Faster aspart投与時のインスリン アスパルトの血清中におけるonset of appearanceは、腹部、三角筋部及び大腿部への投与部位間で同程度（約3分）であった。
- Faster aspart投与時の最高血清中インスリン アスパルト濃度の50%に到達するまでの時間（50%$C_{max,IAsp}$到達時間）は、腹部投与で25.0分、三角筋部投与で18.0分であった（$C_{max,IAsp}$が腹部及び三角筋部への投与間で同程度であったが大腿部への投与で同程度ではなかったため、腹部及び三角筋部への投与間のみで50%$C_{max,IAsp}$到達時間を比較した）。
- Faster aspartの最高血清中濃度到達時間（$t_{max,IAsp}$）の中央値は、腹部、三角筋部及び大腿部への投与間で同程度（範囲：50.0～57.5分）であった。〕

投与後初期のインスリン曝露
- Faster aspartの治験薬投与後の初期のインスリン曝露量は、腹部及び三角筋部への投与間で同程度であり、大腿部への投与で小さかった（治験薬投与後1時間の$AUC_{IAsp,0\text{-}1h}$の幾何平均：腹部投与で241 pmol*h/L、三角筋部投与で235 pmol*h/L及び大腿部投与で169 pmol*h/L、投与後2時間の$AUC_{IAsp,0\text{-}2h}$の幾何平均：腹部投与で559 pmol*h/L、三角筋部投与で495 pmol*h/L及び大腿部投与で395 pmol*h/L）。

インスリン総曝露量及び最大曝露量
- Faster aspart投与時のインスリン アスパルト総曝露量（プライマリーエンドポイント）は、腹部、三角筋部及び大腿部への投与間で同様であった。$AUC_{IAsp,0\text{–}12h}$における投与部位間の比の推定値は、腹部投与に対する三角筋部投与で0.92（95%信頼区間：0.84; 1.01）、腹部投与に対する大腿部投与で0.93（95%信頼区間：0.85; 1.01）及び三角筋部投与に対する大腿部投与で1.00（95%信頼区間：0.92; 1.09）であった。
- Faster aspart投与時の最高血清中インスリン アスパルト濃度（$C_{max,IAsp}$）は、腹部及び三角筋部への投与間で同程度であった〔腹部投与に対する三角筋部投与の比の推定値：0.92（95%信頼区間：0.74; 1.14）〕。一方、腹部への投与〔投与部位間の比の推定値：0.70（95%信頼区間：0.56; 0.87）〕及び三角筋部への投与〔投与部位間の比の推定値：0.76（95%信頼区間：0.61; 0.95）〕と比較して大腿部への投与で統計的に有意に小さかった。

皮下投与に対する筋肉内投与
インスリン曝露の出現
- Faster aspart投与時のインスリン アスパルトの血清中におけるonset of appearanceは、筋肉内投与及び皮下投与間で同程度（約3分）であった。
- Faster aspart投与時の50%$C_{max,IAsp}$到達時間は、皮下投与（20分）と比較して筋肉内投与（14分）で速かった。
- Faster aspart投与時の$t_{max,IAsp}$の中央値は、皮下投与（57.5分）と比較して筋肉内投与（45分）で速かっ

た。

投与後初期のインスリン曝露

- Faster aspartの治験薬投与後の初期のインスリン曝露量は、筋肉内投与及び皮下投与間で同程度であった（治験薬投与後1時間の$AUC_{IAsp,0-1h}$の幾何平均：筋肉内投与で183 pmol*h/L及び皮下投与で169 pmol*h/L、投与後2時間の$AUC_{IAsp,0-2h}$の幾何平均：筋肉内投与で387 pmol*h/L及び皮下投与で395 pmol*h/L）。

インスリン総曝露量及び最大曝露量

- インスリン アスパルト総曝露量（$AUC_{IAsp,0–12h}$）は、皮下投与と比較して筋肉内投与で25%小さく、その差は統計的に有意であった〔投与経路間の比の推定値：0.75（95%信頼区間：0.68; 0.83）〕。
- Faster aspart投与後の$C_{max,IAsp}$について、筋肉内投与及び皮下投与間で有意な差はみられなかった〔投与経路間の比（筋肉内投与／皮下投与）の推定値：0.98（95%信頼区間：0.79; 1.22）〕。

<u>絶対的バイオアベイラビリティ</u>

- Faster aspartのインスリン アスパルトの絶対的バイオアベイラビリティは、腹部、三角筋部及び大腿部への皮下投与で約80%であった。絶対的バイオアベイラビリティは、腹部への皮下投与で0.83（95%信頼区間：0.74;0.93）、三角筋部への皮下投与で0.77（95%信頼区間：0.68;0.87）及び大腿部への皮下投与で0.77（95%信頼区間：0.68;0.87）と推定された。インスリン アスパルトの絶対的バイオアベイラビリティは、大腿部への筋肉内投与で約60%であった。絶対的バイオアベイラビリティは、大腿部への筋肉内投与で0.58（95%信頼区間：0.51;0.65）と推定された。

<u>静脈内投与</u>

- Faster aspartのクリアランスは大きく（1.01 L/h/kg）、消失半減期は10分であった。分布容積は0.22 L/kg（体重70kgの被験者で15.4 L）であり、体内の細胞外液量に相当するものであった。

安全性の結果：

- 本試験において、安全性に関する新たな問題は認められなかった。
- 本試験において、死亡、重篤な有害事象、試験の中止に至った治験薬投与下で発現した有害事象（treatment emergent adverse events、以下、有害事象とする）、特に注目すべき医学的事象及び治験薬投与下で発現した低血糖は報告されなかった。
- 6例で計11件の有害事象が報告された。最も高頻度で認められた有害事象は頭痛であった。本試験において、4例で5件の頭痛が報告された。その他すべての事象は1回の発現であり、投与部位又は投与経路に関連する明らかな傾向はみられなかった。
- すべての有害事象が軽度又は中等度に分類された。
- 8件の有害事象が、治験責任医師により治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された。
- 試験終了までにすべての有害事象が「回復」と報告された。
- 本試験中に注射部位反応の報告はなかった。
- 本試験において、バイタルサイン、身体所見、安全性に関する臨床検査項目（血液生化学的検査、血液学的検査及び脂質検査）及び心電図に、臨床的に問題となる異常は認められなかった。

全体の結論：

健康被験者を対象として、faster aspart の薬物動態特性を異なる投与部位及び投与経路間で比較検討する、無作為割り付け、1 施設、非盲検、5 期、クロスオーバー試験で得られた結論は以下のとおりである。

- Faster aspartの曝露の出現及び総曝露量は、腹部、三角筋部及び大腿部への皮下投与間で同程度であった。最高血中濃度は腹部及び三角筋部への投与間で同程度であったが、大腿部への投与では小さかった。
- Faster aspartの絶対的バイオアベイラビリティは、腹部、三角筋部及び大腿部への皮下投与で約80%であった。
- Faster aspartの総曝露量は、皮下投与と比較して筋肉内投与で小さかった。一方、最高血中濃度は筋肉内投与及び皮下投与間で同程度であった。
- 本試験において、faster aspartの忍容性は良好であり、安全性に関する新たな問題は認められなかった。

本試験は、ヘルシンキ宣言の精神（2013）、ICH-GCP（1996）及び FDA 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.3.2 有害事象

表 2.7.6.3.2-1 治験薬投与下で発現した有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別） - Faster Aspart - 安全性解析対象集団（3949 試験）

	s.c. (thigh)			s.c. (abdomen)			s.c. (deltoid)			i.m. (thigh)			i.v.			Total		
	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E	N	(%)	E
All subjects	20			20			20			19			20			21		
Total	2	(10.0)	2	3	(15.0)	4	1	(5.0)	1	1	(5.3)	1	1	(5.0)	3	6	(28.6)	11
神経系障害	2	(10.0)	2	1	(5.0)	1	1	(5.0)	1	1	(5.3)	1	1	(5.0)	1	5	(23.8)	6
頭痛	2	(10.0)	2	1	(5.0)	1	0			1	(5.3)	1	1	(5.0)	1	4	(19.0)	5
失神	0			0			1	(5.0)	1	0			0			1	(4.8)	1
皮膚および皮下組織障害	0			1	(5.0)	1	0			0			1	(5.0)	1	2	(9.5)	2
冷汗	0			1	(5.0)	1	0			0			0			1	(4.8)	1
紅斑	0			0			0			0			1	(5.0)	1	1	(4.8)	1
感染症および寄生虫症	0			1	(5.0)	1	0			0			0			1	(4.8)	1
胃腸炎	0			1	(5.0)	1	0			0			0			1	(4.8)	1
筋骨格系および結合組織障害	0			0			0			0			1	(5.0)	1	1	(4.8)	1
四肢痛	0			0			0			0			1	(5.0)	1	1	(4.8)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0			1	(5.0)	1	0			0			0			1	(4.8)	1
口腔咽頭痛	0			1	(5.0)	1	0			0			0			1	(4.8)	1

MedDRA Version 17.0
N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events, s.c.: Subcutaneously, i.m.: Intramuscularly, i.v.: Intravenously

表 2.7.6.3.2-2　治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された治験薬投与下で発現した有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別） - Faster Aspart - 安全性解析対象集団（3949 試験）

	s.c. (thigh) N	(%)	E	s.c. (abdomen) N	(%)	E	s.c. (deltoid) N	(%)	E	i.m. (thigh) N	(%)	E	i.v. N	(%)	E	Total N	(%)	E
All subjects	20			20			20			19			20			21		
Total	2	(10.0)	2	3	(15.0)	3	1	(5.0)	1	1	(5.3)	1	1	(5.0)	1	6	(28.6)	8
神経系障害	2	(10.0)	2	1	(5.0)	1	1	(5.0)	1	1	(5.3)	1	1	(5.0)	1	5	(23.8)	6
頭痛	2	(10.0)	2	1	(5.0)	1	0			1	(5.3)	1	1	(5.0)	1	4	(19.0)	5
失神	0			0			1	(5.0)	1	0			0			1	(4.8)	1
感染症および寄生虫症	0			1	(5.0)	1	0			0			0			1	(4.8)	1
胃腸炎	0			1	(5.0)	1	0			0			0			1	(4.8)	1
皮膚および皮下組織障害	0			1	(5.0)	1	0			0			0			1	(4.8)	1
冷汗	0			1	(5.0)	1	0			0			0			1	(4.8)	1

MedDRA Version 17.0
N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events, s.c.: Subcutaneously, i.m.: Intramuscularly, i.v.: Intravenously
Relationship to trial product is based on investigators assessment

2.7.6.4 NN1218-3887

2.7.6.4.1 臨床試験概要

Trial Registration ID-number： NCT02033239	UTN：U1111-1120-3772 EudraCT number：2011-001580-41
治験の標題： 1 型糖尿病患者を対象とした FIAsp*の薬力学的反応を検討する試験 *FIAsp は、治験実施計画書で使用された fast-acting insulin aspart 製剤の略語である。	
治験責任医師名： [redacted]	
治験実施施設： [redacted] Germany	
公表文献（引用文献）： 本臨床試験概要作成時点での公表文献はなし	
治験期間： 開始日：2014 年 1 月 10 日 完了日：2014 年 6 月 25 日	**開発のフェーズ**： 第 1 相
Cut-off date： ここに提示する結果は、2014 年 9 月 30 日時点での臨床データベースに基づいている。	
目的： 主要目的： • 臨床用量範囲内の3用量におけるfast-acting insulin aspart（faster aspart）の薬力学的作用に関する用量－反応関係を評価する。 副次的目的： • 臨床用量範囲内の3用量におけるfaster aspartの薬物動態に関する用量－血中濃度関係を評価する。 • Faster aspart及びノボラピッド®注の各3用量における薬力学的作用及び薬物動態の特性を比較する。 • 薬力学的作用及び薬物動態の特性の被験者内変動をfaster aspart及びノボラピッド®注間で比較する。 • Faster aspartの安全性及び忍容性を評価する。	
治験方法： 本試験は、1 型糖尿病患者を対象とした、正常血糖クランプ（以下、クランプ）施行下で faster aspart の薬力学的作用に関する用量－反応関係及び薬物動態に関する用量－血中濃度関係を検討する、無作為割り付け、1 施設、二重盲検、単回投与、8 期、クロスオーバー試験であり、実薬対照としてノボラピッド®注を含めた。また、薬力学的作用及び薬物動態の特性ならびに被験者内変動を faster aspart 及びノボラピッド®注で比較した。各被験者は、8 回の投与来院で構成される投与順序のうち 1 つの投与順序で投与を受けるよう無作為割り付けされた。被験者は、各投与来院時に faster aspart 及びノボラピッド®注の各 3 用量（0.1 単位/kg、0.2 単位/kg 及び 0.4 単位/kg）の皮下投与（用量－反応関係及び用量－血中濃度関係ならびに薬力学的作用及び薬物動態の特性の評価のため）に加えて 0.2 単位/kg の faster aspart 又はノボラピッド®注の投与を受けた（被験者内変動の評価のため）。本試験は、10 回の来院により構成された〔スクリーニング来院（来院 1）、8 回の投与来院（来院 2～9、薬力学的作用及び薬物動態の評価を実施）及び事後調査来院（来院 10）〕。被験者から試験参加の同意を取得するために、スクリーニング来院前に情報を提供する来院を設定した。各投与来院の間には 3～15 日間の wash-out 期間を設け、その間被験者は通常のインスリン治療を受けた。最初の投与来院（来院 2）前 3～21 日にスクリーニング来院を実施し、最終の投与来院（来院 9）後 7	

～21 日に事後調査来院（来院 10）を実施した。
計画及び解析された被験者数： 計 46 例の被験者が試験に組み入れられるよう計画された。53 例がスクリーニングを受け、46 例が無作為割り付けされ治験薬の投与を受けた。43 例が試験を終了し、3 例が中止・脱落となった。2 例がそれぞれ、4 回目及び 3 回目の投与来院後に同意を撤回し、1 例が 7 回目の投与来院完了後に治験薬投与日除外基準に抵触し、計画された再投与来院を実施できなかったため・脱落となった。無作為割り付けされた 46 例すべてを最大の解析対象集団〔full analysis set（FAS）〕及び安全性解析対象集団〔safety analysis set（SAS）〕に含めた。
診断及び主要な組入れ基準： 主な選択基準： • 年齢18歳以上64歳以下の被験者（男女）（同意取得時点） • 1型糖尿病罹病期間：12ヵ月以上（臨床診断に基づく） • BMI（kg/m^2）：18.5以上28.0以下 主な除外基準： • スクリーニング前1ヵ月以内に全血又は血漿の献血を行った又はスクリーニング前3ヵ月以内に500 mL 超の献血を行った被験者 • 喫煙者（1日1本以上のタバコ、葉巻又はパイプを吸う被験者と定義する） • 入院期間中、禁煙及びニコチン代用品の使用禁止を受け入れられない被験者 主な中止・脱落基準： 被験者は、いつでも自由意思により試験への参加を中止することができる。また、被験者は、安全性の懸念から、あるいは試験の手順を遵守しないと判断される場合、治験責任医師により試験を打ち切られることがある。 主な治験薬投与日除外基準： 治験薬投与日除外基準には以下が含まれた：空腹状態でない、アルコール又はメチルキサンチンを含有する飲料を摂取した場合、運動を行った場合、試験結果に影響を与える疾患がある場合又は治験薬投与により被験者に容認できない危険を及ぼす可能性のある疾患がある場合、副腎皮質ステロイド剤の全身投与、モノアミン酸化酵素（MAO）阻害薬、プロスタグランジン阻害薬、非選択 β 遮断薬の全身投与、成長ホルモン剤及び糖代謝に影響を与える可能性のあるその他の薬剤を使用している場合。甲状腺ホルモン剤（過去 3 ヵ月間の使用が安定していない場合）、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、漢方薬／薬用植物製剤、ビタミン剤、パラセタモール又はインスリンを使用している場合、体重が初回の投与来院と比較してその後の投与来院で 5%を超えて変動した場合、治験薬投与前 24 時間以内に低血糖が発現した場合及び来院 6 前に貧血が発現した場合。
被験薬、用量及び投与方法、ロット番号： 本試験で使用された治験薬は以下のとおりである。 • 被験薬：Faster aspart（インスリン アスパルト）注射用溶液（100単位/mL）、3 mLのPDS290ペン型注入器（盲検化された製剤）（バッチ番号：CP51078） • 対照薬：ノボラピッド®注（インスリン アスパルト）注射用溶液（100単位/mL）、3 mLのPDS290ペン型注入器（盲検化された製剤）〔バッチ番号：CP50922（実薬対照）〕 治験薬を腹部に単回皮下投与した。被験薬及び対照薬の投与量は、いずれも 0.1 単位/kg、0.2 単位/kg 又は 0.4 単位/kg であった。
投与期間： 各被験者の計画された試験期間は、合計 42～148 日間であった。
対照薬、用量及び投与方法、ロット番号： ノボラピッド®注（インスリン アスパルト）被験薬、用量及び投与方法、ロット番号の項を参照
評価基準：**有効性** 薬物動態

- 各治験薬投与後12時間の間に採取した血清中の遊離インスリン アスパルト濃度〔ポリエチレングリコール（PEG）処理〕

薬力学的作用

- 各治験薬投与後12時間のクランプ施行中のグルコース注入速度（GIR）
- 治験薬投与後12時間のクランプ施行中の血中グルコース濃度

評価基準：安全性

- 有害事象
- 低血糖
- 身体所見、バイタルサイン、心電図及び注射部位の局所忍容性
- 臨床検査項目

統計手法：

検出力の算出

先行する試験（NN1218-3808 試験及び NN1218-3978 試験）での投与後 0～12 時間の GIR－時間曲線下面積（$AUC_{GIR,0–12h}$）の被験者内の標準偏差（SD）はそれぞれ 0.289 及び 0.308 であった。NN1218-3808 試験では、0.4 単位/kg の faster aspart 投与後の $AUC_{GIR,0–12h}$ を 0.2 単位/kg の faster aspart 投与後と比較した結果、2 用量間の比（0.4 単位/kg／0.2 単位/kg）の推定値は 1.71 であった。検出力は、faster aspart の被験者内の SD として 0.31 のみを用い、有意水準 5%の両側検定を用いて計算した。Faster aspart 0.2 単位/kg に対する 0.4 単位/kg の $AUC_{GIR,0–12h}$ の真の比を 1.35、0.1 単位/kg に対する 0.2 単位/kg の真の比を 1.35、0.1 単位/kg に対する 0.4 単位/kg の真の比を 1.82 と仮定した場合、24 例の被験者が試験を完了した場合、検出力（あわせた場合）は少なくとも 90%となる。本試験の副次的目的は、faster aspart 及びノボラピッド®注の各用量における投与後初期の薬物動態に関するエンドポイントをそれぞれ比較することであった。NN1218-3978 試験では、セカンダリーエンドポイントである $AUC_{GIR,0-1h}$ の faster aspart とノボラピッド®注間の比の推定値は 1.31 であり、被験者内の SD は 0.29（対数変換後）であった。セカンダリーエンドポイントである $AUC_{GIR,0-1h}$ の各用量における製剤間の統計的に有意な差を検出するための検出力を増加させるために、完了例数を 40 例に増やした。これにより、被験者内の SD を 0.29 と仮定した場合、セカンダリーエンドポイントである $AUC_{GIR,0-1h}$ の製剤間の幾何平均の比 1.2 を検出するための検出力が 80%となる。

解析対象集団

無作為割り付けの盲検性解除前に、治験実施計画書に以下の解析対象集団を定義した。

- Full analysis set（FAS）：被験薬又は対照薬の投与を1回でも受けた、すべての無作為割り付けされた被験者を含める。例外的に、FASから被験者を除外することがある。この場合、除外する正当な理由を文書として記録することとした。FASの被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与する。
- Safety analysis set（SAS）：被験薬又は対照薬の投与を1回でも受けた、すべての被験者を含める。SASの被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与する。

プライマリーエンドポイントの解析

$AUC_{GIR,0–12h}$ は対数変換し、時期、製剤、用量ならびに製剤と用量の交互作用を固定効果とし、被験者を変量効果とした線形混合モデルを用いて解析した。製剤と用量の各組み合わせにおける平均の推定値及び各製剤での用量間差（0.1 単位/kg に対する 0.4 単位/kg、0.2 単位/kg に対する 0.4 単位/kg 及び 0.1 単位/kg に対する 0.2 単位/kg）の推定値（いずれも 95%信頼区間とともに）は、逆変換して元のスケールに戻し、幾何平均及び用量間の比の推定値とした。

副次的目的である被験者内変動について、プライマリーエンドポイントである $AUC_{GIR,0–12h}$ に基づき、0.2 単位/kg の faster aspart 及びノボラピッド®注の 3 回の投与についてそれぞれ解析した。$AUC_{GIR,0–12h}$ は対数変換し、製剤を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合モデルを用いて解析した。被験者間及び被験者内の分散は製剤に依存した。変動係数（CV）、faster aspart 及びノボラピッド®注の被験者内の分散（対数変換）及び被験者内の分散の比の推定値は 95%信頼区間とともに示した。分散の比の 95%信頼区間は F 分布を仮定して求めた。

対数変換後の $AUC_{GIR,0–12h}$ の解析により、用量－反応曲線が線形関数に近似するかどうかを探索的に検討し

た。解析には、各製剤の対数変換前の用量の二次関数を共変量、時期を固定効果、被験者を変量効果とした非線形混合モデルを用いた。用量－反応関係の曲率を二次の係数で記述し、これと 0 に統計的に有意な違いがあるか各製剤で検討した。2 つの製剤で用量－反応関係が等しいか（すなわち、係数が等しいか）を全般的に検討した。

薬力学的作用に関するセカンダリーエンドポイントの解析

AUC_{GIR} に関するエンドポイントである AUC_{GIR} の比及び最大グルコース注入速度（GIR_{max}）は、主要な解析と同様のモデルを用いて用量ごとに faster aspart 及びノボラピッド®注間で比較した。GIR_{max} の被験者内変動は、$AUC_{GIR,0–12h}$ と同様のモデルを用いて比較した。GIR_{max} の用量－反応曲線が $AUC_{GIR,0–12h}$ と同様のモデルで線形表示ができるか否かを探索的に検討した。作用の発現について、最大 GIR の 50%に到達するまでの時間（$50\%GIR_{max}$ 到達時間）及び最大 GIR 到達時間（$tGIR_{max}$）は、薬力学的作用に関するその他のセカンダリーエンドポイントと同様の方法を用いて（ただし加法モデルを用いて）faster aspart 及びノボラピッド®注間で比較した（すなわち、解析前に対数変換を行わず、分散は用量に依存することとした）。作用発現時間について、共分散のパラメータを推定するため、被験者間変動は用量を通じて等分散であることを仮定した。また、加法モデルを用いて解析した場合、Fieller 法を用いて製剤間の比の平均の推定値及び比の 95%信頼区間を求めた。

薬物動態に関するセカンダリーエンドポイントの解析

$Onset\ of\ appearance_{IAsp}$ 及び $AUC_{IAsp,0\text{-}15min}$ は、投与後初期の血清中インスリン アスパルト濃度－時間曲線に基づき算出した。なお、投与後初期では検出下限値（LLOQ）を下回る検体が複数みられる可能性がある。これらのエンドポイントをより正しく推定するため、これらのエンドポイントの算出には、コンパートメントモデルを用い、治験薬投与時（時間 0）から LLOQ を上回る検体が初めて得られるまで（時間 t_{first}）はモデル式から得られた曲線を用いた。また、エンドポイント間の一貫性を保証するために、その他の AUC に関するエンドポイントの算出にも時間 0 から時間 t_{first} までの近似曲線を用いた。時間 t_{first} 以降では、線形台形法及び観測値と観測時間（すなわち、治験薬投与後時間）を用いて AUC に関するエンドポイントを算出した。部分的な AUC エンドポイントの算出には、開始時点と終了時点の補完値を用いた。

AUC に関するエンドポイント、AUC 比及び最高血中インスリン アスパルト濃度（$C_{max,IAsp}$）は、主要な解析と同様のモデルを用いて用量ごとに faster aspart 及びノボラピッド®注間で比較した。$Onset\ of\ appearance_{IAsp}$、$t_{max,IAsp}$ 及び $C_{max,IAsp}$ の 50%に到達するまでの時間（$50\%C_{max,IAsp}$ 到達時間）は、薬物動態に関するその他のセカンダリーエンドポイントと同様の方法を用いて（ただし加法モデルを用いて）faster aspart 及びノボラピッド®注間で比較した（すなわち、解析前に対数変換を行わず、分散は用量に依存することとした）。

$AUC_{IAsp,0\text{-}12h}$ 及び $C_{max,IAsp}$ の被験者内変動は、プライマリーエンドポイントである $AUC_{GIR,0–12h}$ の被験者内変動と同様のモデルを用いて解析した。

$AUC_{IAsp,0–12h}$ 及び $C_{max,IAsp}$ について、faster aspart の用量比例性を探索的に検討した。$AUC_{IAsp,0–12h}$ 及び $C_{max,IAsp}$ を対数変換し、製剤及び時期を固定効果、用量（対数変換後）及び製剤と用量（対数変換後）の交互作用を共変量、被験者を変量効果とした線形混合モデルを用いて解析した。傾きの推定値及びその 95%信頼区間を製剤別で示し、faster aspart の傾きについては、1 と統計的に有意な違いがみられるかについて検討した。

Faster aspart 及びノボラピッド®注間の相対的バイオアベイラビリティを評価するために、$AUC_{IAsp,0–12h}$ を前述と同様のモデルを用いて faster aspart とノボラピッド®注間で比較した。ただし、モデルには製剤と用量の交互作用は含めなかった。製剤間の比の推定値及び 90%信頼区間を算出した。90%信頼区間が[0.80; 1.25]の中に完全に含まれる場合、バイオアベイラビリティは類似していると考えられることとした。

安全性エンドポイントの解析

すべての安全性エンドポイントは一覧表で示し、記述統計量で要約した。

盲検性を解除した後の統計解析の変更

用量－血中濃度関係の傾きが faster aspart 及びノボラピッド®注間で同一であるかの *post hoc* な検定が、用量比例性からの解離が製剤間で類似しているかを評価するための用量－血中濃度関係の解析に追加された。

被験者背景：

無作為割り付けされ、治験薬の投与を受けた46例の被験者のうち、35例（76.1%）が男性、11例（23.9%）が女性であった。被験者はすべて白人であった。平均年齢は44.0歳、平均BMIは24.59 kg/m^2であった。糖尿病罹病期間の平均は20.8年であり、HbA1cの平均は7.4%であった。空腹時C-ペプチドは45例（97.8%）で0.07 nmol/L以下、1例（2.2%）で0.3 nmol/L以下であった。

薬物動態及び薬力学的作用の結果：

Faster aspart及びノボラピッド®注の臨床用量範囲内の3用量（0.1単位/kg、0.2単位/kg及び0.4単位/kg）の投与で得られた結果は以下のとおりである。

用量－血中濃度関係及び用量－反応関係

用量－血中濃度関係

- Faster aspartの総曝露量（$AUC_{IAsp,0-12h}$）及び$C_{max,IAsp}$は用量の増加に伴い大きくなった。$AUC_{IAsp,0-12h}$及び$C_{max,IAsp}$の増加の程度は比例的な増加と比較してやや大きく、傾きの推定値は$AUC_{IAsp,0-12h}$で1.21（95%信頼区間：1.15; 1.26）、$C_{max,IAsp}$で1.18（95%信頼区間：1.10; 1.25）であった（傾きが1の場合、用量比例性であることを示している）。
- 用量－血中濃度関係は、faster aspartとノボラピッド®注で同様であった。

用量－反応関係

- Faster aspartの血糖降下作用〔プライマリーエンドポイントである投与後0～12時間のGIR－時間曲線下面積（$AUC_{GIR,0-12h}$）で評価〕は用量増加に伴い大きくなった〔用量間の比の推定値：0.2単位/kg／0.1単位/kgでは2.09（95%信頼区間：1.92; 2.28）、0.4単位/kg／0.2単位/kgでは1.73（95%信頼区間：1.59; 1.88）〕。
- 用量線形性の統計解析では、一部の被験者が最高用量（0.4単位/kg）に達する前に$AUC_{GIR,0-12h}$及びGIR_{max}がS字状を示す用量－反応曲線の直線部分より大きくなったため、$AUC_{GIR,0-12h}$及びGIR_{max}いずれについても線形的な増加よりやや小さくなることが示された。
- 用量－反応関係は、faster aspartとノボラピッド®注で同様であった。

薬物動態及び薬力学的作用の特性

薬物動態（インスリン曝露の出現）

- Onset of appearanceの推定値は、3用量を通じ、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで4.1～4.7分（47～56%に相当）速く、製剤間の違いは統計的に有意であった。
- 50%$C_{max,IAsp}$到達時間の推定値は、3用量を通じ、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで7.8～11.5分（24～32%に相当）速く、製剤間の違いは統計的に有意であった。
- 最高血中濃度到達時間（$t_{max,IAsp}$）は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで0.1単位/kgで6.9分、0.2単位/kgで8.7分速いと推定され（それぞれ、10%及び13%に相当）、製剤間の違いは統計的に有意であった。0.4単位/kgでの$t_{max,IAsp}$は、faster aspartとノボラピッド®注で同様であった。

薬物動態（投与後初期のインスリン曝露）

- 治験薬投与後の部分的なAUCの平均は、投与後30分では3用量いずれでもノボラピッド®注と比較してfaster aspartで統計的に有意に大きく、投与後90分では0.2単位/kg及び0.4単位/kgで、投与後2時間では0.2単位/kgで大きかった。
- インスリン曝露量の差は治験薬投与後15分で最も大きくなり、ノボラピッド®注に対するfaster aspartの$AUC_{IAsp,0-15min}$は、0.1単位/kgで約3倍〔製剤間の比の推定値：2.85（95%信頼区間：2.21; 3.67）〕、0.2単位/kgで約4倍〔製剤間の比の推定値：3.95（95%信頼区間：3.27; 4.78）〕及び0.4単位/kgで約4倍〔製剤間の比の推定値：4.20（95%信頼区間：3.26; 5.42）〕大きいと推定された。

薬物動態（インスリン総曝露量及び最高血中インスリン濃度）

- $AUC_{IAsp,0-12h}$を用いたfaster aspart及びノボラピッド®注間の相対的バイオアベイラビリティの算出は、3用量のデータに基づき実施した。Faster aspart及びノボラピッド®注間の相対的バイオアベイラビリティは基準を満たし、90%信頼区間は完全に0.80～1.25の範囲内であった〔製剤間の比の推定値：0.97（90%信頼区間：0.94; 1.01）〕。
- 3用量いずれについても、総曝露量の推定値（$AUC_{IAsp,0-12h}$）及び最高血清中濃度（$C_{max,IAsp}$）にfaster

aspart及びノボラピッド®注間で一貫した違いはみられなかった。

薬力学的作用（血糖降下作用の発現及びGIR_{max}到達時間）

- 血糖降下作用の発現時間の平均の推定値は、3用量を通じ、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで5.0～5.8分（20～26%に相当）速く、製剤間の差は統計的に有意であった。
- 50%GIR_{max}到達時間の推定値は、3用量を通じ、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで8.8～11.8分（22～25%に相当）速く、製剤間の差は統計的に有意であった。
- GIR_{max}到達時間の推定値は、3用量を通じ、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで10.0～29.7分（8～22%に相当）速く、製剤間の差は統計的に有意であった。

薬力学的作用（投与後初期の血糖降下作用）

- 初期の血糖降下作用（部分的なAUC_{GIR}のエンドポイントである$AUC_{GIR,0-30min}$、$AUC_{GIR,0-1h}$、$AUC_{GIR,0-90min}$及び$AUC_{GIR,0-2h}$で評価）は、3用量を通じ、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで統計的に有意に大きかった〔ただし、0.1単位/kgの2つのエンドポイント（$AUC_{GIR,0-30min}$及び$AUC_{GIR,0-2h}$）を除く〕。
- 血糖降下作用の差は治験薬投与後30分で最も大きくなり、$AUC_{GIR,0-30min}$のノボラピッド®注に対するfaster aspartの比の推定値は、0.1単位/kgで1.48（95%信頼区間：1.00; 2.41）、0.2単位/kgで1.92（95%信頼区間：1.51; 2.58）及び0.4単位/kgで2.13（95%信頼区間：1.60; 3.06）であった。

薬力学的作用（総血糖降下作用及び最大血糖降下作用）

- いずれの用量でも、総血糖降下作用（$AUC_{GIR,0-12h}$）及び最大血糖降下作用（GIR_{max}）は、faster aspartとノボラピッド®注で同様であった。

<u>被験者内変動</u>

- 薬物動態の被験者内変動は、faster aspart及びノボラピッド®注いずれのインスリン製剤でも小さかった。被験者内変動の推定値は、$AUC_{IAsp,0-12h}$ではノボラピッド®注（7.9%）と比較してfaster aspart（12.1%）で統計的に有意に大きかったが〔製剤間の分散の比の推定値：2.34（95%信頼区間：1.28; 4.27）〕、$C_{max,IAsp}$ではfaster aspart（23.4%）及びノボラピッド®注（17.6%）間で統計的な有意差はみられなかった〔製剤間の分散の比の推定値：1.74（95%信頼区間：0.95; 3.19）〕。
- 薬力学的作用の被験者内変動は小さく、faster aspartとノボラピッド®注で同様であった。被験者内変動は、$AUC_{GIR,0-12h}$ではそれぞれ18.3%及び18.4%、GIR_{max}ではそれぞれ19.3%及び21.0%であった。

安全性の結果：

- 計42件の治験薬投与下で発現した有害事象（treatment emergent adverse events、以下、有害事象とする）が報告された（faster aspart 投与後：28件、ノボラピッド®注投与後：14件）。3用量を通じて、有害事象の傾向に明らかな違いは認められなかった。
- 重篤な有害事象、死亡及び試験の中止に至った有害事象は報告されなかった。
- 重度の有害事象の報告はなく、すべての事象は軽度（32件）又は中等度（10件）に分類された。すべての被験者がこれらの事象より回復した。
- 最も高頻度で認められた有害事象は、いずれの製剤でも頭痛であった。
- 治験薬との因果関係が「あり」と判定された有害事象の報告はなかった。治験薬との因果関係が「可能性あり」と判定された有害事象は、faster aspart投与後では12件、ノボラピッド®注投与後では8件であり、それらの大部分はいずれの製剤でも頭痛であった。
- 注射部位反応の報告はなかった。
- 治験薬投与下で発現した低血糖は報告されなかった。
- 臨床検査項目、バイタルサイン、身体所見及び心電図に、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

全体の結論：
1型糖尿病患者を対象として、臨床用量範囲内の3用量のfaster aspartの用量－反応関係及び用量－血中濃度関係を検討し（実薬対照薬：ノボラピッド®注）、製剤間の薬物動態及び薬力学的作用の特性ならびに被験者内変動を比較する、無作為割り付け、1施設、二重盲検、8期、クロスオーバー試験で得られた結論は以下のとおりである。

用量－血中濃度関係及び用量－反応関係

- Faster aspartの総曝露量及び最高血清中インスリン アスパルト濃度は、用量の増加に伴い大きくなった。増加の程度は比例的な増加と比較してやや大きかった。用量－血中濃度関係は、faster aspartとノボラピッド®注で同様であった。
- Faster aspartにおける総血糖降下作用及び最大血糖降下作用は用量の増加に伴い大きくなった。一部の被験者が最高用量に達する前に線形の用量－反応関係の最大に達したため、増加の程度は線形的な増加と比較してやや小さかった。用量－反応関係は、faster aspartとノボラピッド®注で同様であった。

薬物動態及び薬力学的作用の特性

- すべて用量を通じて、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartでonset of appearanceが速く、初期のインスリン曝露量が大きかった。いずれの用量でも総曝露量及び最高血清中インスリン アスパルト濃度に製剤間で一貫した違いはみられなかった。相対的バイオアベイラビリティはfaster aspartとノボラピッド®注で同様であった。
- すべて用量を通じて、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで血糖降下作用の出現が速く、初期の血糖降下作用が大きかった。総血糖降下作用及び最大血糖降下作用は製剤間で同様であった。

被験者内変動

- 総血糖降下作用及び最大血糖降下作用の被験者内変動は小さく、faster aspartとノボラピッド®注で同様であった。

安全性

- 本試験において、faster aspart及びノボラピッド®注の忍容性はともに良好であり、安全性に関する問題は認められなかった。

本試験は、ヘルシンキ宣言の精神（2008）、ICH-GCP（1996）及びFDA 21 CFR 312.120（2013）を遵守して実施された。

2.7.6.5 NN1218-3889

2.7.6.5.1 臨床試験概要

Trial Registration ID-number： NCT01924637	UTN：U1111-1119-5708 EudraCT number：2011-000941-19
治験の標題： 1 型糖尿病患者を対象とした FIAsp*の薬物動態及び薬力学的作用の特性を検討する試験 *FIAsp は、治験実施計画書で使用された fast-acting insulin aspart 製剤の略語である。	
治験責任医師名： [redacted]	
治験実施施設： [redacted] Austria	
公表文献（引用文献）： 本臨床試験概要作成時点での公表文献はなし	
治験期間： 開始日：2013 年 8 月 12 日 完了日：2013 年 11 月 29 日	**開発のフェーズ**： 第 1 相
Cut-off date： ここに提示する結果は、2014 年 1 月 15 日時点での臨床データベースに基づいている。	
目的： 主要目的： • 標準食摂取直前に投与した時のfast-acting insulin aspart（faster aspart）及びノボラピッド®注の初期の薬力学的反応を比較する。 副次的目的： • 標準食摂取直前に投与したときのfaster aspart及びノボラピッド®注の薬物動態及び薬力学的作用の特性を比較する。 • Faster aspartの安全性及び忍容性を評価する。	
治験方法： 本試験は、1 型糖尿病患者を対象とした、faster aspart 及びノボラピッド®注の薬物動態及び薬力学的作用の特性を検討する、無作為割り付け、1 施設、二重盲検、単回投与、2 期、クロスオーバー試験であった。各被験者は、2 回の投与来院で構成される 2 通りの投与順序のうち 1 つの投与順序で投与を受けるよう無作為割り付けされた。被験者は、各投与来院時に標準食摂取前に予め規定された用量の faster aspart 又はノボラピッド®注のいずれかの単回投与を受けた（食事負荷試験）。本試験は、スクリーニング来院（来院 1）、2 回の投与来院（来院 2 及び来院 3、各 2 日間）及び事後調査来院（来院 4）により構成された。投与来院時に、食事負荷試験中の薬物動態及び薬力学的作用を評価するための検体を採取した。各投与来院の間には 3～12 日間の wash-out 期間を設け、その間被験者は通常のインスリン治療を受けた。来院 2 前 3～21 日にスクリーニング来院を実施し、最終の投与来院後 7～21 日に事後調査来院を実施した。	
計画及び解析された被験者数： 計 57 例の被験者がスクリーニングを受け、36 例が無作為割り付けされ治験薬の投与を受けた。1 例が最初の投与来院後に中止・脱落となった。35 例が faster aspart 及びノボラピッド®注の投与を受け試験を終了し	

た。治験薬の投与を受けた 36 例すべてを最大の解析対象集団〔full analysis set（FAS）〕及び安全性解析対象集団〔safety analysis set（SAS）〕に含めた。
診断及び主要な組入れ基準： **主な選択基準**： • 年齢18歳以上64歳以下の被験者（男女） • 1型糖尿病罹病期間：12ヵ月以上（臨床診断に基づく） • BMI（kg/m^2）：18.5以上28.0以下 **主な除外基準**： • スクリーニング前1ヵ月以内に全血又は血漿の献血を行った又はスクリーニング前3ヵ月以内に500 mL超の献血を行った被験者 • 喫煙者〔1日5本（又はそれに相当する量）を超えるタバコを吸う被験者と定義する〕 • 入院期間中、禁煙及びニコチン代用品の使用禁止を受け入れられない被験者 **主な中止・脱落基準**： 被験者は、いつでも自由意思により試験への参加を中止することができる。また、被験者は、安全性の懸念から、あるいは試験の手順を遵守せず試験の結果に影響を与えると判断される場合、治験責任医師により試験を打ち切られることがある。 **主な治験薬投与日除外基準**： 治験薬投与日除外基準には以下が含まれた：空腹状態でない、アルコール又はメチルキサンチンを含有する飲料を摂取した場合、運動を行った場合、被験者に容認できない危険を及ぼす可能性のある疾患がある場合、副腎皮質ステロイド剤の全身投与、モノアミン酸化酵素（MAO）阻害薬、プロスタグランジン阻害薬、非選択β遮断薬、成長ホルモン剤、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、漢方薬／薬用植物製剤、ビタミン剤、パラセタモール又はインスリンを使用している場合、体重が 5%を超えて変動した場合及び治験薬投与前 24 時間以内に低血糖が発現した場合。
被験薬、用量及び投与方法、ロット番号： 本試験で使用された治験薬は以下のとおりである。 • Faster aspart（インスリン アスパルト）注射用溶液（100単位/mL）、3 mLのPDS290ペン型注入器（バッチ番号：CP50884） • ノボラピッド®注（インスリン アスパルト）注射用溶液（100単位/mL）、3 mLのPDS290ペン型注入器（バッチ番号：CP50922） 0.2 単位/kg の治験薬を単回皮下投与した。
投与期間： 各被験者の計画された試験期間は、合計 14～55 日間であった。
対照薬、用量及び投与方法、ロット番号： ノボラピッド®注（インスリン アスパルト）注射用溶液（100 単位/mL）、3 mL の PDS290 ペン型注入器。投与量は、0.2 単位/kg であった（バッチ番号：CP50922）。
評価基準：有効性 薬物動態 • 標準食摂取後12時間の間に採取した血清中の遊離インスリン アスパルト〔ポリエチレングリコール（PEG）処理〕 薬力学的作用 • 標準食摂取後12時間の間に採取した血漿中グルコース（PG）濃度
評価基準：安全性 • 有害事象 • 低血糖 • 身体所見及びバイタルサイン • 臨床検査項目

統計手法：

検出力の算出

同様の試験デザインを用いた 4 つの異なる faster aspart 製剤とノボラピッド®注を比較した先行する試験（NN1218-3824 試験）では、$\Delta PG_{av,0\text{-}2h}$ の被験者内の標準偏差は 1.41 mmol/L であり、ノボラピッド®注の $\Delta PG_{av,0\text{-}2h}$ の平均は 4.8 mmol/L であった。本試験でのノボラピッド®注の変動及び結果が同様であることを仮定し、有意水準 5%の両側検定を用いた場合、製剤間の真の差 1.0 mmol/L（$\Delta PG_{av,0\text{-}2h}$ の 21%減少に相当）を検出力 80%で検出するために必要な完了被験者数は 34 例となる。

解析対象集団

無作為割り付けの盲検解除前に、治験実施計画書及び統計解析計画書に以下の解析対象集団を定義した。

無作為割り付けされた 36 例すべてを Full analysis set（FAS）及び Safety analysis set（SAS）に含めた。

- FAS：被験薬又は対照薬の投与を1回でも受けた、すべての無作為割り付けされた被験者を含める。FASの被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与する。
- SAS：被験薬又は対照薬の投与を1回でも受けた、すべての被験者を含める。SASの被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与する。

プライマリーエンドポイントの解析

プライマリーエンドポイント（$\Delta PG_{av,0\text{-}2h}$）は $AUC_{PG,0\text{-}2h}/2 - PG_{Pre\text{-}dose}$ で算出した。$AUC_{PG,0\text{-}2h}$ は線形台形法を用いて算出し、投与前の血漿中グルコース濃度（$PG_{Pre\text{-}dose}$）は治験薬投与前の時点（-15 分、-10 分及び 0 分）の測定値の平均とした。製剤及び時期を固定効果、$PG_{Pre\text{-}dose}$ を共変量、被験者を変量効果とした線形混合モデルを用い、$\Delta PG_{av,0\text{-}2h}$ を製剤間で比較した。本モデルを用いて、製剤間の差の平均の推定値を 95%信頼区間及び faster aspart 及びノボラピッド®注間に差はないとする仮説に対する p 値とともに示した。Fieller 法を用いて製剤間の比の平均の推定値及び比の 95%信頼区間を求めた。

薬力学的作用に関するセカンダリーエンドポイントの解析

$\Delta PG_{av,0\text{-}6h}$ はプライマリーエンドポイントと同様の方法を用いて算出した。$\Delta PG_{av,0\text{-}6h}$、$\Delta PG_{max}$ 及び PG_{min} はプライマリーエンドポイントと同様の方法を用いて別々に解析した（本モデルでは $PG_{Pre\text{-}dose}$ を共変量として用いている。従って PG_{max} 及び ΔPG_{max} の解析は一致するため ΔPG_{max} のみを解析した）。

tPG_{max} は Wilcoxon の符号順位検定を用いて製剤間で比較し、中央値及び Hodges-Lehman の 95%信頼区間とともに製剤間の差を示した。

薬物動態エンドポイントの解析

AUC_{IAsp} に関するエンドポイントは、時間 0 から時間 t_{first} までは近似曲線、時間 t_{first} から終了時点までは観測値に基づき、線形台形法を用いて算出した。部分的な AUC_{IAsp} に関するエンドポイントの算出には、終了時点の値を補完値として用いた。終了時点が最終定量可能時間（t_z）後であった場合、終末速度定数（$\lambda_{z,IAsp}$）の推定に適用した線形回帰モデルで算出した推定値を用いて t_z から終了時点までの AUC_{IAsp} を近似した。

Onset of $appearance_{IAsp}$ 及びインスリン アスパルトの曝露時間は、製剤及び時期を固定効果、被験者を変量効果とした加法の線形混合モデルを用いて製剤間で比較した。本モデルを用いて、製剤間の差の平均の推定値を 95%信頼区間及び faster aspart 及びノボラピッド®注間に差はないとする仮説に対する p 値とともに示した。

$t_{max,IAsp}$ は Wilcoxon の符号順位検定を用いて製剤間で比較し、中央値及び Hodges-Lehman の 95%信頼区間とともに製剤間の差を示した。

また、薬物動態エンドポイントの $t_{max,IAsp}$、onset of appearance 及び $50\%C_{max,IAsp}$ 到達時間については、Fieller 法を用いて製剤間の比を推定するため、来院及び製剤を固定効果、被験者を変量効果とした反応変数を対数変換しない線形混合モデルを用いて製剤間の比の推定値及び 95%信頼区間を算出した。$50\%C_{max,IAsp}$ 到達時間（*post-hoc* 解析）は、最高血中インスリン アスパルト濃度の 50%を超える観測値を得た最初の時点と定義し、$t_{max,IAsp}$ と同様の解析モデルを用いて解析した。

安全性エンドポイントの解析

すべての安全性エンドポイントは一覧表で示し、記述統計量で要約した。

被験者背景：

無作為割り付けされ、治験薬の投与を受けた36例の被験者のうち、21例（58.3%）が男性、15例（41.7%）が女性であった。被験者はすべて白人であった。平均年齢は37.4歳、平均BMIは23.5 kg/m^{2}であった。糖尿病罹病期間の平均は20年であり、HbA1cの平均は7.4%であった。抗インスリン アスパルト抗体（% B/T）の平均は17.8であった。空腹時C-ペプチドは32例（88.9%）で0.02 nmol/L以下、4例（11.1%）で0.3 nmol/L以下であった。

薬物動態及び薬力学的作用の結果：

<u>インスリン曝露の出現</u>

- Onset of appearanceの平均の推定値は、ノボラピッド®注（9.5分）と比較してfaster aspart（4.6分）で約2倍速く〔製剤間の比の推定値：0.48（95%信頼区間：0.33;0.63）〕、製剤間の差は統計的に有意であった。
- 最高血清中インスリン アスパルト濃度の50%に到達する時間（50%C_{max}到達時間）の平均の推定値（*post-hoc*な検討）は、ノボラピッド®注（投与後34.4分）と比較してfaster aspart（投与後23.3分）で約30%速く〔製剤間の比の推定値：0.68（95%信頼区間：0.59;0.77）〕、製剤間の差は統計的に有意であった。

<u>初期のインスリン曝露</u>

- 食事負荷試験の最初の90分の間の血清中インスリン アスパルト濃度の部分的なAUC（$AUC_{IAsp\ 0\text{-}15min}$、$AUC_{IAsp,\ 0\text{-}30min}$、$AUC_{IAsp,\ 0\text{-}1h}$及び$AUC_{IAsp,\ 0\text{-}90min}$）の平均（推定値）は、いずれもノボラピッド®注と比較してfaster aspartで統計的に有意に大きかった。その差は食事負荷試験の最初の15分間（$AUC_{IAsp\ 0\text{-}15min}$）で最も大きくなり、血清中インスリン アスパルト濃度はfaster aspartで2.55倍大きかった〔製剤間の比の推定値：3.55（95%信頼区間：2.65; 4.75）〕。
- 初期のインスリン曝露の平均（推定値）は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで統計的に有意に大きく、最初の30分間（$AUC_{IAsp,\ 0\text{-}30min}$）では99%〔製剤間の比の推定値：1.99（95%信頼区間：1.62; 2.46）〕、最初の1時間（$AUC_{IAsp,\ 0\text{-}1h}$）では29%〔製剤間の比の推定値：1.29（95%信頼区間：1.12; 1.49）〕大きかった。

<u>インスリン総曝露量</u>

- 最高血清中インスリン アスパルト濃度到達時間（$t_{max,IAsp}$）の平均は、faster aspart（約68分）及びノボラピッド®注（約72分）で同様と推定された。
- 総曝露量（$AUC_{IAsp,\ 0\text{-}12h}$）は、faster aspart及びノボラピッド®注で同様であった。
- 曝露時間の推定値は、faster aspartで約328分、ノボラピッド®注で約345分であり、製剤間の差に統計的な有意差はみられなかった。

<u>初期の血糖降下作用</u>

- プライマリーエンドポイント：食事負荷試験最初の2時間の間のPG濃度の平均の変化量（$\Delta PG_{av,0\text{-}2h}$）（推定値）は、faster aspartで3.55 mmol/L、ノボラピッド®注で3.74 mmol/Lであり、製剤間の差に統計的な有意差はみられなかった〔Fieller法を用いて算出した製剤間の比の推定値：0.95（95%信頼区間：0.81; 1.11）〕。
- 食事負荷試験最初の1時間の間のPG濃度の平均の変化量（$\Delta PG_{av,0\text{-}1h}$）（推定値）について、faster aspart及びノボラピッド®注間で統計的な有意差はみられなかった〔Fieller法を用いて算出した製剤間の比の推定値：0.93（95%信頼区間：0.81; 1.08）〕。
- 食事負荷試験後1時間のPG値（PG_{1h}）及び試験後2時間のPG値（PG_{2h}）の平均（推定値）は、製剤間で同様であった〔Fieller法を用いて算出した製剤間の比の推定値：試験後1時間では0.98（95%信頼区間：0.92; 1.03）試験後2時間では1.01（95%信頼区間：0.90; 1.14）〕。

<u>総血糖降下作用</u>

- 治験薬投与後0～6時間における血漿中グルコース濃度の平均の変化量（$\Delta PG_{av,0\text{-}6h}$）（推定値）について、faster aspart及びノボラピッド®注間で統計的な有意差はみられなかった〔製剤間の比の推定値：0.98（95%信頼区間：0.77; 1.26）〕。
- 治験薬投与後6時間の間の血漿中グルコース濃度の最大変化量（ΔPG_{max}）の平均（推定値）について、faster aspart及びノボラピッド®注間で統計的な有意差はみられなかった〔製剤間の比の推定値：0.98

（95%信頼区間：0.86; 1.11）〕。
安全性の結果： • 計12件の治験薬投与下で発現した有害事象（treatment emergent adverse events、以下、有害事象とする）が報告された（faster aspart投与後：6件、ノボラピッド®注投与後：6件）。 • すべての事象は軽度又は中等度に分類され、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。 • 最も高頻度で認められた有害事象は頭痛及び鼻咽頭炎であった。 • 1件の重篤な有害事象（瞳孔不同）がfaster aspart投与後に報告され、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。 • 1件の有害事象を除きすべての事象が回復と報告された。試験完了までに回復が認められなかった事象は、faster aspart投与後に発現した筋骨格痛（リウマチ性の右肩痛）であった。 • 死亡及び試験の中止に至った有害事象は報告されなかった。 • 注射部位反応の報告はなかった。 • 21件の治験薬投与下で発現した低血糖が報告され（11件は症候性、10件は無症候性と記録された）、その件数は製剤間で均等に分布していた。 • 臨床検査項目、バイタルサイン、身体所見及び心電図に、臨床的に問題となる変化は認められなかった。
全体の結論： 1 型糖尿病患者を対象として、faster aspart 及びノボラピッド®注の薬物動態及び薬力学的作用の特性を比較する、無作為割り付け、1 施設、二重盲検、2 期、クロスオーバー試験で得られた結論は以下のとおりである。 • 1型糖尿病患者において、faster aspartはノボラピッド®注と比較してonset of appearanceが速く初期のインスリン曝露量が大きかったが、総曝露量は製剤間で同様であった。 • 初期のインスリン曝露量はfaster aspartで大きかったが、血糖パラメータについて製剤間で統計的な有意差はみられなかった。 • 本試験において、faster aspart及びノボラピッド®注の忍容性はともに良好であり、安全性に関する問題は認められない。
本試験は、ヘルシンキ宣言の精神、ICH-GCP 及び FDA 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.6 NN1218-3921

2.7.6.6.1 臨床試験概要

Trial Registration ID-number： NCT02131246	UTN：U1111-1145-0195 EudraCT number：2013-002890-23
治験の標題： 1 型糖尿病患者を対象とした fast-acting insulin aspart（faster aspart）の薬物動態及び薬力学的作用の特性を検討する無作為割り付け試験	
治験責任医師名： [redacted]	
治験実施施設： [redacted] Austria	
公表文献（引用文献）： 本臨床試験概要作成時点での公表文献はなし	
治験期間： 開始日：2014 年 5 月 5 日 完了日：2014 年 7 月 28 日	**開発のフェーズ**： 第 1 相
Cut-off date： ここに提示する結果は、2014 年 9 月 19 日時点での臨床データベースに基づいている。	
目的： <u>主要目的</u>： • 標準食摂取開始後20分に投与したfaster aspart及び標準食摂取直前に投与したノボラピッド®注の総薬力学的反応を比較する。 <u>副次的目的</u>： • 標準食摂取開始後20分に投与したfaster aspart及び標準食摂取直前に投与したノボラピッド®注の薬力学的作用特性を比較する。 • 標準食摂取開始後20分に投与したfaster aspart及び標準食摂取直前に投与したノボラピッド®注の薬物動態特性を比較する。 • Faster aspartの安全性及び忍容性を評価する。	
治験方法： 本試験は、1 型糖尿病患者を対象とした、標準食摂取開始後 20 分に投与した faster aspart 及び標準食摂取直前に投与したノボラピッド®注（実薬対照）の薬物動態及び薬力学的作用の特性を検討する、無作為割り付け、1 施設、非盲検、単回投与、2 期、クロスオーバー試験であった。各被験者は、2 回の投与を受けるよう割り付けられた（投与順序は無作為）。被験者は、投与来院時に予め規定された用量の faster aspart（標準食摂取開始後 20 分）又はノボラピッド®注（標準食摂取直前）いずれかの単回投与を受けた。本試験は、スクリーニング来院（来院 1）、2 回の投与来院（来院 2 及び来院 3）及び事後調査来院（来院 4）により構成された。被験者から試験参加の同意を取得するために、スクリーニング来院前に情報を提供する来院を設定した。被験者は 1 回目の投与来院（来院 2）の 1 日目に無作為割り付けされた。各投与来院の間には 3～12 日間の wash-out 期間を設け、その間被験者は通常のインスリン治療を受けた。来院 2（2 日目）前 3～21 日にスクリーニング来院を実施し、来院 3（2 日目）後 7～21 日に事後調査来院を実施した。	

計画及び解析された被験者数：
計 32 例の 1 型糖尿病を有する成人被験者が試験に組み入れられるよう計画された。47 例がスクリーニングを受け、33 例が無作為割り付けされ治験薬の投与を受けた。1 例が 1 回目の投与来院で faster aspart 投与後に中止・脱落となった。32 例が faster aspart 又はノボラピッド®注の投与を受け試験を終了した。治験薬の投与を受けた 33 例すべてを最大の解析対象集団〔full analysis set（FAS）〕及び安全性解析対象集団〔safety analysis set（SAS）〕に含めた。1 例の無作為割り付けが誤っていたため、薬力学的作用に関する有効性データから除外された。

診断及び主要な組入れ基準：

<u>主な選択基準</u>：
- 年齢18歳以上64歳以下の被験者（男女）
- 1型糖尿病罹病期間：12ヵ月以上（臨床診断に基づく）
- BMI（kg/m^2）：18.5以上28.0以下

<u>主な除外基準</u>：
- スクリーニング前1ヵ月以内に全血又は血漿の献血を行った又はスクリーニング前3ヵ月以内に500 mL超の献血を行った被験者
- 喫煙者（1日1本を超えるタバコ、葉巻又はパイプを吸う被験者と定義する）

<u>主な中止・脱落基準</u>：
被験者は、いつでも自由意思により試験への参加を中止することができる。また、被験者は、安全性の懸念から、あるいは試験の手順を遵守しないと判断される場合、治験責任医師により試験を打ち切られることがある。

<u>主な治験薬投与日除外基準</u>：
治験薬投与日除外基準には以下が含まれた：空腹状態でない、アルコール又はメチルキサンチンを含有する飲料を摂取した場合、運動を行った場合、被験者に容認できない危険を及ぼす可能性のある疾患がある場合、副腎皮質ステロイド剤の全身投与、モノアミン酸化酵素（MAO）阻害薬、プロスタグランジン阻害薬、非選択 β 遮断薬、成長ホルモン剤、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、漢方薬／薬用植物製剤、ビタミン剤、パラセタモール又はインスリンを使用している場合、体重が 5%を超えて変動した場合及び治験薬投与前 24 時間以内に低血糖が発現した場合。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：
本試験で使用された治験薬は以下のとおりである。
- 被験薬：Faster aspart（インスリン アスパルト）注射用溶液（100単位/mL）、3 mLのPDS290ペン型注入器（バッチ番号：CP50884）
- 対照薬：ノボラピッド®注（インスリン アスパルト）注射用溶液（100単位/mL）、3 mLのPDS290ペン型注入器（バッチ番号：CP50922）

0.2 単位/kg の治験薬を単回皮下投与した。

投与期間：
各被験者の計画された試験期間は、合計 14～55 日間であった。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：
- ノボラピッド®注（インスリン アスパルト）被験薬、用量及び投与方法、ロット番号の項を参照

評価基準：**有効性**

<u>薬物動態</u>
- 治験薬投与後12時間の間に採取した血清中の遊離インスリン アスパルト濃度〔ポリエチレングリコール（PEG）処理〕

<u>薬力学的作用</u>
- 標準食摂取開始後6時間の間に採取した血漿中グルコース（PG）濃度

評価基準：**安全性**

- 有害事象
- 低血糖
- 身体所見及びバイタルサイン
- 臨床検査項目

統計手法：

検出力の算出

2 つの製剤間の比の 90%信頼区間が 0.80 から 1.25 の範囲内となる検出力を算出した。4 つの異なる faster aspart 製剤とノボラピッド®注を比較した先行する食事負荷試験（NN1218-3824 試験）では、log $PG_{av,0-6h}$ の被験者内の標準偏差の推定値は 0.16 であった。被験者内の標準偏差を 0.20、真の比を 1.0 と仮定した場合、検出力 80%が得られるために必要な完了被験者数は 30 例と算出された。計 32 例が無作為割り付けされるよう計画された。

解析対象集団

無作為割り付けの盲検解前に、治験実施計画書及び統計解析計画書に以下の解析対象集団を定義した。

- Full analysis set（FAS）：治験薬（faster aspart又はノボラピッド®注）の投与を1回でも受けた、すべての無作為割り付けされた被験者を含める。例外的な場合に、FASから被験者を除外することがある。この場合、除外する正当な理由を文書として記録することとした。FASの被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与する。
- Safety analysis set（SAS）：治験薬の投与を1回でも受けた、すべての被験者を含める。SASの被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与する。

統計解析

薬力学的作用エンドポイントについては、標準食摂取開始時からの時間を計測した。薬物動態エンドポイントについては、治験薬投与時からの時間を計測した。プライマリーエンドポイント（$PG_{av,0-6h}$）、薬力学的作用に関するセカンダリーエンドポイント（$PG_{av,\ 0-1h}$、PG_{1h}、PG_{2h}及び PG_{max}）及び薬物動態に関するセカンダリーエンドポイント（$AUC_{IAsp,0-15min}$、$AUC_{IAsp,0-30min}$、$AUC_{IAsp,0-1h}$、$AUC_{IAsp,0-90min}$、$AUC_{IAsp,0-2h}$、$AUC_{IAsp,0-12h}$、$C_{max,IAsp}$、$t_{max,IAsp}$、$50\%C_{max,IAsp}$到達時間及び onset of $appearance_{IAsp}$）は、製剤及び時期を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合モデルを用いて解析した。$t_{max,IAsp}$、$50\%C_{max,IAsp}$ 到達時間及び onset of $appearance_{IAsp}$ の解析については、加法モデルを選択したが、その他のすべてのエンドポイントは乗法モデル（製剤間の比の推定値）を用いた。加法モデルを用いて解析した場合、Fieller 法を用いて製剤間の比を求めた。薬力学的作用エンドポイントの解析ではベースラインの血漿中グルコース濃度を共変量として含めた。データベースロック前に、$t_{max,IAsp}$ の解析が Wilcoxon の符号順位検定から線形混合モデルへ変更されることとなった。すべての安全性エンドポイントは一覧表で示し、記述統計量で要約した。

被験者背景：

無作為割り付けされ、治験薬の投与を受けた 33 例の被験者のうち、21 例（63.6%）が男性、12 例（36.4%）が女性であった。被験者はすべて白人であった。平均年齢は 35.1 歳、平均 BMI は 23.59 kg/m^2 であった。糖尿病罹病期間の平均は 16.2 年であり、HbA1c の平均は 7.4%であった。

薬物動態及び薬力学的作用の結果：

薬物動態の結果

入手したすべての薬物動態データは t=0 を治験薬投与時として示す。

インスリン曝露の出現

- Onset of appearanceは、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで52%速いと推定され〔Fieller法を用いて算出した製剤間の比の推定値：0.48（95%信頼区間：0.36; 0.60）〕、製剤間の差は−5.5分であった。
- 最高血清中インスリン アスパルト濃度の50%に到達するまでの時間（$50\%C_{max}$到達時間）はノボラピッド®注と比較してfaster aspartで30%速いと推定され〔Fieller法を用いて算出した製剤間の比の推定値：0.70（95%信頼区間：0.56; 0.85）〕、製剤間の差は −10.3分であった。
- 最高血清中インスリン アスパルト濃度到達時間（$t_{max,IAsp}$）はノボラピッド®注と比較してfaster aspartで17%速いと推定され〔Fieller法を用いて算出した製剤間の比の推定値：0.83（95%信頼区間：

0.71; 0.97）〕、製剤間の差は−12分であった。

投与後初期のインスリン曝露

- 治験薬投与後の最初の90分間の血清中インスリン アスパルトの部分的なAUCの平均（推定値）は、いずれもノボラピッド®注と比較してfaster aspartで統計的に有意に大きかった。その差は治験薬投与後の最初の15分間（$AUC_{IAsp\ 0\text{-}15min}$）で最も大きくなり、血清中インスリン アスパルト濃度はfaster aspartで3.95倍大きかった〔製剤間の比の推定値：3.95（95%信頼区間：2.84; 5.49）〕。

インスリン総曝露量

- インスリン アスパルトの総曝露量（$AUC_{IAsp,\ 0\text{-}12h}$）の推定値はfaster aspart及びノボラピッド®注で同様であった〔製剤間の比の推定値：1.01（95%信頼区間：0.96; 1.07）〕。
- インスリン アスパルトの最高血中濃度（C_{max}）の平均（推定値）はfaster aspart及びノボラピッド®注で同様であった〔製剤間の比の推定値：1.04（95%信頼区間：0.94; 1.15）〕。

<u>薬力学的作用の結果</u>

入手したすべての薬力学的作用データは t=0 を標準食摂取開始時として示す。

血糖降下作用

- プライマリーエンドポイント：食事負荷試験6時間の間のPG濃度の平均（$PG_{av,0\text{-}6h}$）の推定値は、ノボラピッド®注（標準食摂取直前）と比較してfaster aspart（標準食摂取開始後20分）で13%大きかった〔製剤間の比の推定値：1.13（90%信頼区間：1.06; 1.21）〕。
- 食事負荷試験最初の1時間の間のPG濃度の平均（$PG_{av,0\text{-}1h}$）の推定値は、ノボラピッド®注（標準食摂取直前）と比較してfaster aspart（標準食摂取開始後20分）で12%大きかった〔製剤間の比の推定値：1.12（90%信頼区間：1.08; 1.16）〕。
- 食事負荷試験後1時間のPG値（PG_{1h}）及び試験後2時間のPG値（PG_{2h}）の平均（推定値）は、ノボラピッド®注（標準食摂取直前）と比較してfaster aspart（標準食摂取開始後20分）で大きかった〔製剤間の比の推定値：試験後1時間では1.20（90%信頼区間：1.14; 1.26）試験後2時間では1.19（90%信頼区間：1.09; 1.30）〕。

安全性の結果：

- 計15件の治験薬投与下で発現した有害事象（treatment emergent adverse events、以下、有害事象とする）が報告された（faster aspart投与後：9件、ノボラピッド®注投与後：6件）。
- すべての有害事象が軽度又は中等度に分類され、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。
- 最も高頻度で認められた有害事象は静脈炎及び高血糖であった。
- 本試験において、重篤な有害事象の報告はなかった。
- 試験終了までにすべての有害事象が「回復」と報告された。
- 死亡及び試験の中止に至った有害事象は報告されなかった。
- 注射部位反応の報告はなかった。
- 臨床検査項目、バイタルサイン、身体所見及び心電図に、臨床的に問題となる変化は認められなかった。
- 25件の治験薬投与下で発現した低血糖（症候性が12件、無症候性が13件）が報告された（faster aspart投与後：11件、ノボラピッド®注投与後：14件）。

全体の結論：

1 型糖尿病患者を対象として、標準食摂取開始後 20 分に投与した faster aspart 及び標準食摂取直前に投与したノボラピッド®注の薬物動態及び薬力学的作用の特性を比較する、無作為割り付け、1 施設、非盲検、2 期、クロスオーバー試験で得られた結論は以下のとおりである。

- 治験薬投与時から測定した場合、faster aspartはノボラピッド®注と比較してインスリン曝露の出現が速く、投与後初期のインスリン曝露量は大きかった。一方、インスリン総曝露量及び最高血中濃度は製剤間で同様であった。
- 標準食事負荷試験開始時から測定した場合、faster aspart（標準食摂取開始後20分）の血糖降下作用は、ノボラピッド®注（標準食摂取直前）と比較して小さかった。

• 本試験において、faster aspart及びノボラピッド®注の忍容性はともに良好であり、安全性に関する問題は認められなかった。
本試験は、ヘルシンキ宣言の精神、ICH-GCP 及び FDA 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.7 NN1218-3888

2.7.6.7.1 臨床試験概要

Trial Registration ID-number： NCT02035371	UTN：U1111-1121-1469 EudraCT number：2011-002104-32
治験の標題： 小児、青年期及び成人の 1 型糖尿病患者を対象とした FIAsp*の薬物動態特性を検討する試験 *FIAsp は、治験実施計画書で使用された fast-acting insulin aspart 製剤の略語である。	
治験責任医師名： [redacted]	
治験実施施設： [redacted] Germany	
公表文献（引用文献）： 本臨床試験概要作成時点での公表文献はなし	
治験期間： 開始日：2014 年 1 月 13 日 完了日：2014 年 7 月 24 日	**開発のフェーズ**： 第 1 相
Cut-off date： ここに提示する結果は、2014 年 9 月 12 日時点での臨床データベースに基づいている。	
目的： 主要目的： • Fast-acting insulin aspart（faster aspart）の総曝露量を小児、青年期及び成人の1型糖尿病患者間で比較する。 副次的目的： • Faster aspartの最高血中濃度を3つの年齢の異なる集団（年齢グループ）間で比較する。 • Faster aspart及びノボラピッド®注の薬物動態及び薬力学的作用の特性を3つの年齢グループ間で比較する。 • 薬物動態及び薬力学的作用の特性に対する年齢の影響をfaster aspart及びノボラピッド®注間で比較する。 • 小児及び青年期の1型糖尿病患者における投与後初期の薬物動態及び薬力学的作用の特性をfaster aspart及びノボラピッド®注間で比較する。 • 小児、青年期及び成人の1型糖尿病患者におけるfaster aspartの安全性及び忍容性を評価する。	
治験方法： 本試験は、小児（6～11 歳）、青年期（12～17 歳）及び成人（18～64 歳）の 1 型糖尿病患者を対象とした、faster aspart 及びノボラピッド®注の薬物動態及び薬力学的作用の特性を検討する、無作為割り付け、1 施設、二重盲検、単回投与、2 期、クロスオーバー試験であった。各被験者は、2 回の投与来院で構成される 2 通りの投与順序のうち 1 つの投与順序で投与を受けるよう無作為割り付けされた。被験者は、各投与来院時に標準食摂取前に予め規定された用量の faster aspart 又はノボラピッド®注いずれかの単回投与を受けた（食事負荷試験）。本試験は、スクリーニング来院（来院 1）、2 回の投与来院（来院 2 及び来院 3、各 2 日間）及び事後調査来院（来院 4）により構成された。投与来院時に、食事負荷試験中の薬物動態及び薬力学的作用を評価するための検体を採取した。各投与来院の間には 3～22 日間の wash-out 期間を設け、その間被験者は通常のインスリン治療を受けた。来院 2 前 3～22 日にスクリーニング来院を実施し、最終の投与来院後 7～22 日に事後調査来院を実施した。	
計画及び解析された被験者数：	

計 55 例の被験者がスクリーニングを受け、41 例が無作為割り付けされ 40 例が治験薬の投与を受けた。1 例が治験薬投与前に、2 例が来院 2 後に中止・脱落となった。38 例が faster aspart 及びノボラピッド®注の投与を受け試験を終了した。治験薬の投与を受けた 40 例すべてを最大の解析対象集団〔full analysis set（FAS）〕及び安全性解析対象集団〔safety analysis set（SAS）〕に含めた。

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準：

- 年齢6歳以上64歳以下の被験者（男女）（同意取得時点）
- 1型糖尿病罹病期間：12ヵ月以上（臨床診断に基づく）
- BMI（kg/m^2）：小児及び青年期被験者（男女）では3～97 BMIパーセンタイル及び成人被験者では28.0以下

主な除外基準：

- 治験責任医師が被験者の安全性又は治験実施計画書の遵守に影響を与える可能性があると判断した、何らかの疾患を有する
- 悪性腫瘍の既往又は悪性腫瘍を有する被験者、心疾患の既往又は心疾患を有する被験者、スクリーニング時において治験責任医師が血圧の異常を有すると判断する被験者、増殖網膜症又は黄斑症あるいは重度の神経障害を有する被験者
- スクリーニング前1ヵ月以内に全血又は血漿の献血を行った又はスクリーニング前3ヵ月以内に500 mL超の献血を行った被験者
- 喫煙者（1日1本以上のタバコ、葉巻又はパイプを吸う被験者と定義する）
- 入院期間中、禁煙及びニコチン代用品の使用禁止を受け入れられない被験者

主な中止・脱落基準：

被験者、被験者の親又は法定代理人は、いつでも自由意思により試験への参加を中止することができる。また、被験者は、安全性の懸念から、あるいは試験の手順を遵守せず、試験の結果に影響を与えると判断される場合、治験責任医師により試験を打ち切られることがある。

主な治験薬投与日除外基準：

治験薬投与日除外基準には以下が含まれた：空腹状態でない、アルコール又はメチルキサンチンを含有する飲料を摂取した場合、運動を行った場合、被験者に容認できない危険を及ぼす可能性のある疾患がある場合、副腎皮質ステロイド剤の全身投与、モノアミン酸化酵素（MAO）阻害薬、プロスタグランジン阻害薬、非選択β遮断薬、成長ホルモン剤、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、漢方薬／薬用植物製剤、ビタミン剤、パラセタモール又はインスリンを使用している場合、体重が 5%を超えて変動した場合及び治験薬投与前 24 時間以内に低血糖が発現した場合。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

本試験で使用された治験薬は以下のとおりである。

- 被験薬：Faster aspart（インスリン アスパルト）注射用溶液（100単位/mL）、3 mLのPDS290ペン型注入器（バッチ番号：CP51078）
- 対照薬：ノボラピッド®注（インスリン アスパルト）注射用溶液（100単位/mL）、3 mLのPDS290ペン型注入器（バッチ番号：CP50922）

0.2 単位/kg の治験薬を単回皮下投与した。

投与期間：

各被験者の計画された試験期間は、合計 14～67 日間であった。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

ノボラピッド®注（インスリン アスパルト）被験薬、用量及び投与方法、ロット番号の項を参照

評価基準：**有効性**

薬物動態

- 標準食摂取後12時間の間に採取した血清中の遊離インスリン アスパルト濃度〔ポリエチレングリコール（PEG）処理〕

薬力学的作用
- 標準食摂取後12時間の間に採取した血漿中グルコース（PG）濃度

評価基準：安全性
- 有害事象
- 低血糖
- 身体所見及びバイタルサイン
- 臨床検査項目

統計手法：

検出力の算出

本試験に必要な完了例数を 3 つの年齢グループでそれぞれ 12 例と設定した。現行のガイドラインに従い、正式な被験者数の算出は実施しなかった。成人被験者に対する小児被験者の（$AUC_{IAsp,0–12h}$の）幾何平均の比の 95%信頼区間は、幾何平均の比の推定値の 60～167%に推定されると期待され、成人被験者に対する青年期被験者の場合では、66～151%に推定されると期待された。これは、対数変換した $AUC_{IAsp,0–12h}$ の分散を、小児、青年期及び成人被験者でそれぞれ 0.4787、0.2324 及び 0.2461 であるとの仮定に基づき算出した（NN5401-1982 試験に基づく）。

解析対象集団
- Full analysis set（FAS）：被験薬又は対照薬の投与を1回でも受けた、すべての無作為割り付けされた被験者を含める。FASの被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与する。
- Safety analysis set（SAS）：被験薬又は対照薬の投与を1回でも受けた、すべての被験者を含める。SASの被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与する。

統計解析

プライマリーエンドポイントである $AUC_{IAsp,0–12h}$ ならびに薬力学的作用及び薬物動態のセカンダリーエンドポイントである $AUC_{IAsp,0–15min}$、$AUC_{IAsp,0–30min}$、$AUC_{IAsp,0–1h}$、$AUC_{IAsp,0–90min}$、$AUC_{IAsp,0–2h}$、$C_{max,IAsp}$、onset of $appearance_{IAsp}$、$50\%C_{max,IAsp}$ 到達時間、$\Delta PG_{av,0–1h}$、$\Delta PG_{av,0–2h}$、PG_{1h}、PG_{2h}、$\Delta PG_{av,0–6h}$、ΔPG_{max} 及び PG_{min} は、製剤及び時期を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合モデルを用いて解析した。すべての薬力学的作用に関するエンドポイントの解析では $PG_{Pre\text{-}dose}$ を共変量として含めた。薬物動態に関するエンドポイントである onset of $appearance_{IAsp}$ 及び $50\%C_{max,IAsp}$ 到達時間ならびにすべての薬力学的作用に関するエンドポイントの解析については、加法モデルを選択したが、その他のすべてのエンドポイントは乗法モデルとした。薬物動態に関するエンドポイントを算出する際、適用可能な場合は常にコンパートメントモデルを補助として使用した。すべての安全性エンドポイントは一覧表で示し、記述統計量で要約した。

被験者背景：

治験薬の投与を受けた 40 例の被験者の年齢、性別及び体重に関する人口統計学的特性を以下の表に示す。被験者はすべて白人であった。小児被験者の 10 例が前思春期（Tanner stage 1）に、2 例が思春期（Tanner stage 2 以上）に分類され、青年期被験者の 1 例が前思春期に、12 例が思春期に分類された。糖尿病罹病期間の平均は、小児、青年期及び成人被験者でそれぞれ 6.1 年、6.9 年及び 8.9 年であり、HbA1c の平均は小児被験者で最も低く（7.7%）、成人被験者で 7.9%、青年期被験者で最も高い 8.1%であった。

	Children	Adolescents	Adults	Total
Number of subjects	12	13	15	40
Age (years)				
Mean (SD)	10.4 (0.79)	15.1 (1.55)	20.2 (2.21)	
Median	11.0	15.0	19.0	
Min ; Max	9 ; 11	13 ; 17	18 ; 25	
Gender				
Female	8 (66.7%)	6 (46.2%)	4 (26.7%)	18 (45.0%)
Male	4 (33.3%)	7 (53.8%)	11 (73.3%)	22 (55.0%)

Body weight (kg)			
Mean (SD)	42.13 (7.37)	63.59 (11.90)	77.64 (13.37)
Median	40.65	62.40	74.60
Min ; Max	32.8 ; 57.0	44.1 ; 87.8	54.4 ; 105.7
BMI (kg/m2)			
Mean (SD)	18.87 (1.73)	21.13 (2.59)	23.76 (2.81)
Median	18.65	20.75	22.88
Min ; Max	16.8 ; 22.5	17.9 ; 26.5	20.5 ; 27.9

N: Number of subjects, BMI: Body mass index, SD: Standard deviation,%: Percentage of subjects.

薬物動態及び薬力学的作用の結果：

年齢グループ間の比較（小児と成人被験者間及び青年期と成人被験者間）

- インスリン曝露の出現
  - Faster aspartのonset of appearance及び最高血清中インスリン アスパルト濃度の50%に到達するまでの時間（50%C_{max}到達時間）を成人被験者と比較した結果、小児及び青年期被験者で同様であった。
  - 50%C_{max}到達時間が成人被験者と比較して青年期被験者で統計的に有意に速かったことを除き〔Fieller法を用いて算出した年齢グループ間の比の推定値：0.84（95%信頼区間：0.72;1.00）〕、faster aspartの結果はノボラピッド®注と同様であった。
- 投与後初期のインスリン曝露
  - Faster aspartの食事負荷試験中の2時間を含むインスリン アスパルトの部分的なAUCを年齢グループ間で比較した結果、$AUC_{IAsp\ 0\text{-}2h}$が成人被験者と比較して小児被験者で統計的に有意に小さかったことを除き〔年齢グループ間の比の推定値：0.78（95%信頼区間：0.61;0.98）〕、いずれも統計的な有意差はみられなかった。
  - ノボラピッド®注の食事負荷試験中の2時間を含む部分的なAUCの年齢グループ間の比較では、いずれも統計的な有意差はみられなかった。
- インスリン総曝露量及び最高血中濃度
  - Faster aspartの総曝露量（$AUC_{IAsp,0\text{-}12h}$）（プライマリーエンドポイント）の推定値は、成人被験者と比較して小児被験者で41%、青年期被験者で22%小さく、これらの違いは統計的に有意であった。最高血中インスリン アスパルト濃度は年齢グループ間で同様であった。
  - ノボラピッド®注でも同様の傾向がみられた。
- 血糖降下作用
  - Faster aspartの、食事負荷試験最初の1時間及び2時間の間のPG濃度の平均の変化量（$\Delta PG_{av,0-1h}$及び$\Delta PG_{av,0-2h}$）ならびに食事負荷試験後1時間及び2時間のPG値（PG_{1h}及びPG_{2h}）の平均は小児及び成人被験者間ならびに青年期及び成人被験者間で同様であった。血漿中グルコース濃度の最大変化量（ΔPG_{max}）の平均は小児及び成人被験者間で同様であったが、成人被験者と比較して青年期被験者では41%大きいと推定された〔Fieller法を用いて算出した年齢グループ間の比の推定値：1.41（95%信頼区間：1.05;1.94）〕。
  - ノボラピッド®注でも同様の傾向がみられた。
  - Faster aspart又はノボラピッド®注投与後に食事負荷試験中にグルコース投与を受けた被験者の割合は、成人被験者ではそれぞれ46.7%及び38.5%であったが、小児被験者ではわずか8.3%及び0%、青年期被験者では16.7%及び7.7%であった。
- 製剤別の年齢の影響
  - 検討した薬物動態及び薬力学的作用エンドポイントいずれにおいても、年齢の影響について製剤間で大きな違いはみられなかった。

製剤間の比較（Faster aspart 及びノボラピッド®注間の比較）

- インスリン曝露の出現
  - いずれの年齢グループにおいても、faster aspartのonset of appearanceはノボラピッド®注と比較して約2倍速いと推定された。
  - Faster aspartの50%C_{max}到達時間はノボラピッド®注と比較して小児被験者で約25%、青年期被験者

で約21%、成人被験者で約30%速く、製剤間の差はいずれの年齢グループでも統計的に有意であった。

- 投与後初期のインスリン曝露
  - 食事負荷試験中の最初の2時間の血清中インスリン アスパルトの部分的なAUCに関するすべてのエンドポイントは、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで大きかった。小児及び青年期被験者では最初の30分間、成人被験者では最初の90分間のAUCが統計的に有意に大きかった。
  - AUCの差は最初の15分間で最も大きくなり、血清中インスリン アスパルト濃度の平均は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで小児被験者では3倍以上〔製剤間の比の推定値：3.24（95%信頼区間：1.62;6.47）〕、青年期被験者では4倍以上〔製剤間の比の推定値：4.34（95%信頼区間：2.47;7.62）〕及び成人被験者では5.5倍以上〔製剤間の比の推定値：5.66（95%信頼区間：3.58;8.95）〕大きくなると推定された。
- インスリン総曝露量及び最高血中濃度
  - いずれの年齢グループでも、インスリン アスパルトの総曝露量及び最高血中濃度の平均は、faster aspart及びノボラピッド®注で同様であった。
- 血糖降下作用
  - 小児被験者の血糖降下作用は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで大きく、その差は30%を超えていた〔製剤間の差の推定値：$\Delta PG_{av,0-1h}$では−1.18 mmol/L（95%信頼区間：−1.93;−0.43）、$\Delta PG_{av,0-2h}$では −1.50 mmol/L（95%信頼区間：−2.79;−0.20）〕。製剤間の差は、いずれも統計的に有意であった。PG_{1h}の平均はノボラピッド®注と比較してfaster aspartで1.87 mmol/L小さく、製剤間の差は統計的に有意であった〔Fieller法を用いて算出した製剤間の比の推定値：0.85（95%信頼区間：0.73;0.99）〕。PG_{2h}では、製剤間の差は−1.30 mmol/Lであり、統計的な有意差はみられなかった。
  - 青年期被験者の$\Delta PG_{av,0-1h}$及び$\Delta PG_{av,0-2h}$は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで、それぞれ0.27 mmol/L及び0.20 mmol/L小さかったが、統計的に有意ではなかった。また、PG値の平均もfaster aspartで小さかったが〔製剤間の差の推定値：PG_{1h}では −0.64 mmol/L（95%信頼区間：−2.26;0.97）、PG_{2h}では−0.09 mmol/L（95%信頼区間：−2.72;2.54）〕、統計的に有意ではなかった。
  - 成人被験者の食事負荷試験中の最初の2時間の血糖降下作用は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで大きい傾向がみられたが〔製剤の差の推定値：$\Delta PG_{av,0-1h}$では −0.31 mmol/L（95%信頼区間：−1.48;0.86）、$\Delta PG_{av,0-2h}$では −0.57 mmol/L（95%信頼区間：−1.83;0.69）〕、統計的に有意ではなかった。また、PG値の平均もfaster aspartで小さかったが〔製剤間の差の推定値：PG_{1h}では−1.10 mmol/L（95%信頼区間：[−2.64;0.44]）〕、PG_{2h}では−0.29 mmol/L（95%信頼区間：−2.31;1.74）〕、統計的に有意ではなかった。
- 年齢グループ別の製剤の影響
  - 検討した薬物動態及び薬力学的作用エンドポイントいずれにおいても、製剤の影響について年齢グループ間で大きな違いはみられなかった。

安全性の結果：

- 計15件の治験薬投与下で発現した有害事象（treatment emergent adverse events、以下、有害事象とする）が報告された。小児被験者で4件（faster aspart投与後：3件、ノボラピッド®注投与後：1件）、青年期被験者で6件（faster aspart投与後：2件、ノボラピッド®注投与後：4件）及び成人被験者で5件（faster aspart投与後：3件、ノボラピッド®注投与後：2件）報告された。
- 最も高頻度で認められた有害事象は鼻咽頭炎、嘔吐及び発熱であった。
- すべての事象が軽度又は中等度に分類された。
- 治験薬との因果関係が「可能性あり」と判定された有害事象は4件であった〔青年期被験者で3例（faster aspart投与後：1件、ノボラピッド®注投与後：3件）〕。
- 死亡、重篤な有害事象及び試験の中止に至った有害事象は報告されなかった。
- 事後調査来院の身体所見で報告された2件の臨床的に問題のある異常な所見は、治験責任医師により治

験薬との因果関係は「なし」と判定されたか、もしくは最初の治験薬投与から7日後であったが治験薬投与前に発現していたと考えられた。 • 治験薬投与下で、臨床検査項目及びバイタルサインに、臨床的に問題となる所見は認められなかった。 • 27件の治験薬投与下で発現した低血糖が報告された（症候性が8件、無症候性が19件）。小児被験者で5件（faster aspart投与後：3件、ノボラピッド®注投与後：2件）、青年期被験者で1件（ノボラピッド®注投与後：1件）及び成人被験者で21件（faster aspart投与後：13件、ノボラピッド®注投与後：8件）報告され、その大部分は治験薬投与後2時間で発現した。
全体の結論： <u>年齢グループ間の比較</u> • 成人被験者と比較して小児及び青年期被験者では、faster aspartの総曝露量は小さく、最高血中濃度は同様であった。 • 年齢グループ間の違いは、faster aspart及びノボラピッド®注で同様であった。 • 概して、血糖降下作用は年齢グループ間で同様であった。 <u>製剤間の比較</u> • いずれの年齢グループにおいても、faster aspartはノボラピッド®注と比較してインスリン曝露の出現が速く、投与後初期のインスリン曝露量は大きかった。一方、いずれの年齢グループでもインスリン総曝露量及び最高血中濃度は製剤間で同様であった。 • 小児被験者の食事負荷試験中の血糖降下作用は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで大きかった。 • 青年期被験者では、投与後初期のインスリン曝露量は小児被験者と同様にfaster aspartで大きかったが、faster aspartの食事負荷試験中のより大きい血糖降下作用は認められなかった。 • 成人被験者の食事負荷試験中の血糖降下作用は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで大きい傾向がみられた。 • 食事負荷試験中の血糖降下作用について、製剤間の違いに対する年齢の統計的に有意な影響はみられなかった。 <u>安全性</u> • 本試験において、faster aspart及びノボラピッド®注の忍容性はともに良好であり、安全性に関する新たな問題は認められなかった。
本試験は、ヘルシンキ宣言の精神（2008）、ICH-GCP（1996）及び FDA 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.8 NN1218-3891

2.7.6.8.1 臨床試験概要

Trial Registration ID-number： NCT02003677	UTN：U1111-1121-8758 EudraCT number：2011-002626-46
治験の標題： 高齢者及び若年成人の 1 型糖尿病患者を対象とした FIAsp*の薬物動態及び薬力学的作用の特性を検討する試験 *FIAsp は、治験実施計画書で使用された fast-acting insulin aspart 製剤の略語である。	
治験責任医師名： [redacted]	
治験実施施設： [redacted] Germany	
公表文献（引用文献）： 本臨床試験概要作成時点での公表文献はなし	
治験期間： 開始日：2013 年 11 月 29 日 完了日：2014 年 8 月 14 日	**開発のフェーズ**： 第 1 相
Cut-off date： ここに提示する結果は、2014 年 11 月 13 日時点での臨床データベースに基づいている。	
目的： 主要目的： • Fast-acting insulin aspart（faster aspart）の総薬力学的反応を高齢者及び若年成人の1型糖尿病患者間で比較する。 副次的目的： • 高齢者及び若年成人の1型糖尿病患者におけるfaster aspart及びノボラピッド®注の薬物動態及び薬力学的作用の特性を検討する。 • Faster aspart及びノボラピッド®注の薬物動態及び薬力学的作用の特性を2つの年齢グループ間で比較する。 • 薬物動態及び薬力学的作用の特性に対する年齢の影響をfaster aspart及びノボラピッド®注間で比較する。 • 高齢者の1型糖尿病患者における投与後初期の薬物動態及び薬力学的作用の特性をfaster aspart及びノボラピッド®注間で比較する。 • 高齢者及び若年成人の1型糖尿病患者におけるfaster aspartの安全性及び忍容性を評価する。	
治験方法： 本試験は、高齢者（65 歳以上）及び若年成人（18～35 歳）の 1 型糖尿病患者を対象とした、正常血糖クランプ（以下、クランプ）施行下で faster aspart の薬物動態及び薬力学的作用の特性を検討する、無作為割り付け、1 施設、二重盲検、単回投与、2 期、クロスオーバー試験であり、実薬対照としてノボラピッド®注を含めた。各被験者は、2 回の投与来院で構成される 2 通りの投与順序のうち 1 つの投与順序で投与を受けるよう無作為割り付けされた。被験者は、各投与来院時に、faster aspart 及びノボラピッド®注の投与を受けた。本試験は、4 回の来院により構成された〔スクリーニング来院（来院 1）、2 回の投与来院（来院 2 及び来院 3）及び事後調査来院（来院 4）〕。また、被験者から試験参加の同意を取得するために、スクリーニ	

ング来院前に情報を提供する来院を設定した。各投与来院の間には 3～12 日間の wash-out 期間を設け、その間被験者は通常のインスリン治療を受けた。最初の投与来院（来院 2）前 3～21 日にスクリーニング来院を実施し、最終の投与来院（来院 3）後 7～21 日に事後調査来院を実施した。
計画及び解析された被験者数： 計 44 例の被験者が試験に組み入れられるよう当初計画された。40 例（高齢者：20 例、若年成人：20 例）が試験を終了したが、盲検下のデータ検討中に[redacted]の技術的問題からクランプで得られたデータの質が結果を解釈するには十分ではなかったことが判明した。したがって、高齢者 20 例及び若年成人 20 例の十分に評価可能なクランプのデータを得るために、計 23 例の被験者の補充を行った（置き換え前の被験者と同様の投与順序で投与を受けるよう割り付けられた）。計 67 例（高齢者：30 例、若年成人：37 例）が治験薬の投与を受け、65 例（高齢者：29 例、若年成人：36 例）が試験を終了した。2 例が同意を撤回した（1 回目の投与来院完了後）。治験薬の投与を受けた 67 例すべてを最大の解析対象集団〔full analysis set（FAS）〕及び安全性解析対象集団〔safety analysis set（SAS）〕に含めた。薬力学的作用の解析には 44 例が含められ、薬物動態に関するデータは技術的問題の影響を受けていなかったため、67 例すべてを薬物動態の解析に含めた。すなわち、置き換え前の被験者で得られた薬物動態に関するデータも解析に含めた。
診断及び主要な組入れ基準： **主な選択基準**： • 年齢18歳以上35歳以下の被験者（若年成人）又は年齢65歳以上の被験者（高齢者）（男女）（同意取得時点） • 1型糖尿病罹病期間：12ヵ月以上（臨床診断に基づく） • BMI（kg/m^2）：18.5以上28.0以下 **主な除外基準**： • スクリーニング前1ヵ月以内に全血又は血漿の献血を行った又はスクリーニング前3ヵ月以内に500 mL超の献血を行った被験者 • 喫煙者（1日1本以上のタバコ、葉巻又はパイプを吸う被験者と定義する） • 入院期間中、禁煙及びニコチン代用品の使用禁止を受け入れられない被験者 **主な中止・脱落基準**： 被験者は、いつでも自由意思により試験への参加を中止することができる。また、被験者は、安全性の懸念から、あるいは試験の手順を遵守しないと判断される場合、治験責任医師により試験を打ち切られることがある。 **主な治験薬投与日除外基準**： 治験薬投与日除外基準には以下が含まれた：空腹状態でない、アルコール又はメチルキサンチンを含有する飲料を摂取した場合、運動を行った場合、試験結果に影響を与える疾患がある場合又は被験者に容認できない危険を及ぼす可能性のある疾患がある場合、副腎皮質ステロイド剤の全身投与、モノアミン酸化酵素（MAO）阻害薬、プロスタグランジン阻害薬、非選択 β 遮断薬の全身投与、成長ホルモン剤及び糖代謝に影響を与える可能性のあるその他の薬剤を使用している場合。甲状腺ホルモン剤（過去 3 ヵ月間の使用が安定していない場合）、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、漢方薬／薬用植物製剤、ビタミン剤、パラセタモール又はインスリンを使用している場合、体重が 5%を超えて変動した場合及び治験薬投与前 24 時間以内に低血糖が発現した場合。
被験薬、用量及び投与方法、ロット番号： 本試験で使用された治験薬は以下のとおりである。 • 被験薬：Faster aspart（インスリン アスパルト）注射用溶液（100単位/mL）、3 mLのPDS290ペン型注入器（盲検化された製剤）（バッチ番号：CP50884） • 対照薬：ノボラピッド®注（インスリン アスパルト）注射用溶液（100単位/mL）、3 mLのPDS290ペン型注入器（盲検化された製剤）〔バッチ番号：CP50922（実薬対照）〕 0.2 単位/kg の治験薬を腹部に単回皮下投与した。
投与期間：

各被験者の計画された試験期間は、合計 14～55 日間であった。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：
ノボラピッド®注（インスリン アスパルト）被験薬、用量及び投与方法、ロット番号の項を参照

評価基準：**有効性**
プライマリーエンドポイント
- 投与後0～12時間のグルコース注入速度－時間曲線下面積（$AUC_{GIR,0-12h}$）

薬物動態に関する主なセカンダリーエンドポイント
- 投与後0～12時間の血清中インスリン アスパルト濃度－時間曲線下面積（$AUC_{IAsp,0-12h}$）
- 投与後0～12時間の最高血清中インスリン アスパルト濃度（観測値、$C_{max,IAsp}$）

評価基準：**安全性**
- 有害事象
- 低血糖
- 身体所見、バイタルサイン、心電図及び注射部位の局所忍容性
- 臨床検査項目

統計手法：
検出力の算出
現行のガイドラインに従い、正式な被験者数の算出は実施せず、本試験における完了例数を 2 つの年齢グループでそれぞれ 20 例と設定した。全分散を 0.17〔同様の試験デザインを用いた異なる FIA 製剤とノボラピッド®注を比較した試験（NN1218-3978 試験）に基づく〕と仮定した場合、$AUC_{GIR,0-12h}$ の比（高齢者／若年成人）の 95%信頼区間は、平均の比の推定値の約 0.77~1.30 と推定された。本試験において、この値は十分な精度を有すると考えられた。被験者の中止・脱落率が 9%であるとの予測に基づき、44 例（高齢者：22 例、若年成人：22 例）が無作為割り付けされるよう計画された。
解析対象集団
- Full analysis set（FAS）：被験薬又は対照薬の投与を1回でも受けた、すべての無作為割り付けされた被験者を含める。例外的な場合に、FASから被験者を除外することがある。この場合、除外する正当な理由を文書として記録することとした。FASの被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与する。
- Safety analysis set（SAS）：治験薬の投与を1回でも受けた、すべての被験者を含める。SASの被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与する。

統計解析
プライマリーエンドポイントの解析
プライマリーエンドポイントである $AUC_{GIR,0-12h}$ は、階段関数を用いて投与後 0～12 時間の GIR－時間曲線下面積として算出した。年齢グループ（高齢者及び若年成人）、製剤（faster aspart 及びノボラピッド®注）、製剤と年齢グループの交互作用及び時期を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合モデルを用いて高齢者及び若年成人間で $AUC_{GIR,0-12h}$ を比較した。変量効果である被験者の分散及び残差分散は年齢グループに依存した。乗法モデルを用いて解析した（すなわち、解析前にエンドポイントの対数変換を行った）。年齢グループ間の差の推定値は逆変換して元のスケールに戻し、幾何平均（推定値）、年齢グループ間の比及びその 95%信頼区間を得た。
薬力学的作用及び薬物動態に関するセカンダリーエンドポイントの解析
Faster aspart 及びノボラピッド®注の薬物動態及び薬力学的作用の特性を年齢グループ間（若年成人に対する高齢被験者）で比較した。薬物動態及び薬力学的作用の特性における年齢の影響を faster aspart 及びノボラピッド®注間で比較するにあたって、プライマリーエンドポイントと同様のモデルを用いて $AUC_{GIR,0-12h}$、GIR_{max}、$AUC_{IAsp,0-12h}$ 及び $C_{max,IAsp}$ をエンドポイントとして解析した。製剤別の年齢グループ間の比の推定値及び年齢グループ別の製剤間の比の推定値は 95%信頼区間ならびに年齢グループ及び製剤間に交互作用はないとする仮説に対する p 値とともに算出した。ノボラピッド®注に対する faster aspart の高齢者の 1 型糖尿病患者おける投与後初期の薬物動態及び薬力学的作用の特性（AUC_{GIR} のエンドポイント：AUC_{GIR} の比、作用

発現時間及び50%GIR_{max}到達時間、AUC_{IAsp}のエンドポイント：AUC_{IAsp}の比、onset of $appearance_{IAsp}$及び50%$C_{max,IAsp}$到達時間）は、プライマリーエンドポイントと同様のモデルを用いて解析した。製剤別の年齢グループ間の比の推定値及び年齢グループ別の製剤間の比の推定値は95%信頼区間ならびに年齢グループ及び製剤間に交互作用はないとする仮説に対するp値とともに算出した。作用発現時間、50%GIR_{max}到達時間、onset of $appearance_{IAsp}$及び50%$C_{max,IAsp}$到達時間は、加法モデルを用いて解析した（すなわち、解析前にエンドポイント対数変換を行わなかった）。したがって、作用発現時間、onset of $appearance_{IAsp}$、50%$C_{max,IAsp}$到達時間及び50%GIR_{max}到達時間については、年齢グループ間の差及び製剤間の差（年齢グループ間の比及び製剤間の比ではない）で提示した。また、年齢グループ間の比及び製剤間の比の算出については、加法モデルに基づきFieller法を用いた。

治験実施計画書の薬力学的作用に関するエンドポイントには記載がないが、新たなエンドポイントである「50%GIR_{max}到達時間」を統計解析計画書（SAP）に含め、SAPでは「作用持続時間」の定義を変更した。

治験実施計画書の薬物動態に関するエンドポイントには記載がないが、新たなエンドポイントである「50%$C_{max,IAsp}$到達時間」をSAPに含めた。

<u>安全性エンドポイントの解析</u>

すべての安全性エンドポイントは一覧表で示し、記述統計量で要約した。

被験者背景：

無作為割り付けされ、治験薬の投与を受けた67例の被験者のうち、66例が白人、1例が混血人種であった。被験者の大部分は男性（62.7%）であった。平均年齢は高齢者で68.1歳（年齢範囲：65～73歳）、若年成人で27.4歳（年齢範囲：22～34歳）であった。平均BMIは高齢者で24.8 kg/m^2、若年成人で24.7 kg/m^2であった。高齢者の糖尿病罹病期間の平均は37.5年であり、HbA1cの平均は7.2%であった。一方、若年成人の糖尿病罹病期間の平均は14.0年であり、HbA1cの平均は7.5%であった。

薬物動態及び薬力学的作用の結果：

<u>薬物動態に関する年齢グループ間の比較</u>

- Faster aspartでは、インスリン アスパルト総曝露量（$AUC_{IAsp,0-12h}$）は若年成人と比較して高齢者で30%大きく、この差は統計的に有意であった〔年齢グループ間の比の推定値：1.30（95%信頼区間：1.07;1.57）〕。
- Faster aspartの最高血清中インスリン アスパルト濃度（$C_{max,IAsp}$）は若年成人と比較して高齢者で28%大きく、この差は統計的に有意であった〔年齢グループ間の比の推定値：1.28（95%信頼区間：1.02;1.61）〕。
- $AUC_{IAsp,0-12h}$及び$C_{max,IAsp}$について、faster aspartの結果とノボラピッド®注の結果は同様であり、年齢の影響について製剤間で大きな違いはみられなかった。

<u>薬力学的作用に関する年齢グループ間の比較</u>

- Faster aspartの血糖降下作用〔プライマリーエンドポイントである投与後12時間におけるGIR－時間曲線下面積（$AUC_{GIR,0-12h}$）〕は高齢者及び若年成人間で同様であった〔年齢グループ間の比の推定値：0.93（95%信頼区間：0.73;1.17）〕。
- Faster aspartの最大血糖降下作用（GIR_{max}）は高齢者及び若年成人間で同様であった〔年齢グループ間の比の推定値：0.85（95%信頼区間：0.66;1.10）〕。
- $AUC_{GIR,0-12h}$及びGIR_{max}について、faster aspartの結果とノボラピッド®注の結果は同様であり、年齢の影響について製剤間で大きな違いはみられなかった。

<u>薬物動態に関する製剤間の比較</u>

インスリン曝露の出現

- Faster aspartのonset of $appearance_{IAsp}$はノボラピッド®注と比較して高齢者で2.9分（55%）、若年成人で2.8分（47%）速いと推定され、製剤間の差は統計的に有意であった。
- Faster aspartの50%$C_{max,IAsp}$到達時間はノボラピッド®注と比較して高齢者で9.8分（35%）、若年成人で7.7分（29%）速いと推定され、製剤間の差は統計的に有意であった。

投与後初期のインスリン曝露

- いずれの年齢グループにおいても、faster aspart投与後の最初の2時間における血清中インスリン アスパルトの部分的なAUCの平均値は、ノボラピッド®注と比較して統計的に有意に大きかった（ただし、統計的な有意差がみられなかった若年成人の投与後90分及び投与後2時間における部分的なAUCを除く）。
- Faster aspart投与後の血清中インスリン アスパルト濃度の平均（$AUC_{IAsp,0-15m}$）は、ノボラピッド®注と比較して高齢者で3倍以上〔製剤間の比の推定値：3.17（95%信頼区間：2.43;4.13）〕、若年成人で2.5倍以上〔製剤間の比の推定値：2.51（95%信頼区間：[1.78;3.54]）〕大きくなると推定された。
- 製剤の影響について年齢グループ間で大きな違いはみられなかった。

インスリン総曝露量及び最高血清中インスリン アスパルト濃度

- いずれの年齢グループでも、インスリン アスパルト総曝露量（$AUC_{IAsp,0-12h}$）及び最高血清中インスリン アスパルト濃度（$C_{max,IAsp}$）の平均は、faster aspart及びノボラピッド®注で同程度であった。

<u>薬力学的作用に関する製剤間の比較</u>

血糖降下作用の発現

- Faster aspartの作用発現時間の平均はノボラピッド®注と比較して高齢者で10.2分（35%）、若年成人で8.7分（33%）速いと推定され、製剤間の差はいずれも統計的に有意であった。
- Faster aspartの50%GIR_{max}到達時間はノボラピッド®注と比較して高齢者で5.6分（15%）、若年成人で10.3分（25%）速いと推定され、製剤間の差はいずれも統計的に有意であった。

投与後初期の血糖降下作用

- いずれの年齢グループにおいても、初期の血糖降下作用〔部分的なAUC_{GIR}（$AUC_{GIR,0-30min}$、$AUC_{GIR,0-1h}$、$AUC_{GIR,0-90min}$及び$AUC_{GIR,0-2h}$）〕は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで統計的に有意に大きかった（ただし、若年成人の投与後2時間における推定値を除く）。Faster aspartの$AUC_{GIR,0-2h}$はノボラピッド®注と比較して若年成人で19%大きかったが、統計的な有意差はみられなかった。
- 製剤の影響について年齢グループ間で大きな違いはみられなかった。

総血糖降下作用

- いずれの年齢グループにおいても、総血糖降下作用（$AUC_{GIR,0-12h}$）及び最大血糖降下作用（GIR_{max}）はfaster aspart及びノボラピッド®注間で同様であった。

安全性の結果：

- 計25件の治験薬投与下で発現した有害事象（treatment emergent adverse events、以下、有害事象とする）が報告された。高齢者で13件（faster aspart投与後：7件、ノボラピッド®注投与後：6件）及び若年成人で12件（faster aspart投与後：8件、ノボラピッド®注投与後：4件）報告された。
- 重篤な有害事象、死亡及び試験の中止に至った有害事象は報告されなかった。
- 最も高頻度で認められた有害事象は、頭痛（8件）、嘔吐（5件）及び浮動性めまい（3件）であった。
- 重度の有害事象の報告はなく、すべての事象は軽度（14件）又は中等度（11件）に分類された。すべての被験者がこれらの事象より回復した。
- 治験責任医師により治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象は、15件（8例、faster aspart投与後：9件、ノボラピッド®注投与後：6件）であった。
- 最も高頻度で認められた治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象は、嘔吐（4件）及び頭痛（4件）であった。
- 注射部位反応の報告はなかった。
- 治験薬投与下で発現した低血糖は報告されなかった。
- 臨床検査項目、バイタルサイン、身体所見及び心電図に、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

全体の結論：

高齢者及び若年成人の 1 型糖尿病患者を対象として、faster aspart 及びノボラピッド®注の薬物動態及び薬力学的作用の特性を検討する、無作為割り付け、1 施設、二重盲検、単回投与、2 期、クロスオーバー試験で得られた結論は以下のとおりである。

年齢グループ間の比較

- Faster aspartのインスリン総曝露量及び最高血中インスリン アスパルト濃度は、若年成人と比較して高齢者で大きかった。
- Faster aspartの総血糖降下作用及び最大血糖降下作用は高齢者及び若年成人間で同程度であった。
- 薬物動態及び薬力学的作用のエンドポイントにおける年齢グループ間の違いは、faster aspart及びノボラピッド®注で同程度であった。

製剤間の比較

- いずれの年齢グループにおいても、faster aspartはノボラピッド®注と比較して曝露の出現が速く、投与後初期のインスリン曝露量は大きかった。一方、いずれの年齢グループでもインスリン総曝露量及び最高血中濃度は製剤間で同程度であった。
- いずれの年齢グループにおいても、faster aspartはノボラピッド®注と比較して作用の発現が速く、投与後初期の血糖降下作用が大きかった。一方、総血糖降下作用及び最大血糖降下作用は同程度であった。
- 薬物動態及び薬力学的作用のエンドポイントにおける製剤間の違いは、高齢者及び若年成人で同程度であった。

安全性

- 本試験において、faster aspart及びノボラピッド®注の忍容性はともに良好であり、安全性に関する問題は認められない。

本試験は、ヘルシンキ宣言の精神（2008）、ICH-GCP（1996）及び FDA 21 CFR 312.120（2013）を遵守して実施された。

2.7.6.9 NN1218-3922

2.7.6.9.1 臨床試験概要

治験依頼者名： Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark	
有効成分名： インスリン アスパルト	
Trial ID NN1218-3922	
Trial Registration ID-number： NCT02568280	UTN：U1111-1162-2053 EudraCT number：2014-004144-35
治験の標題： 1 型糖尿病患者を対象とした fast-acting insulin aspart（faster aspart）を投与した時の食後のグルコース代謝を検討する無作為割り付け試験	
治験責任医師名： [redacted]	
治験実施施設： [redacted] Austria	
公表文献（引用文献）： 本臨床試験概要作成時点での公表文献はなし	
治験期間： 開始日：2015 年 10 月 6 日（最初の被験者の初回来院） 完了日：2016 年 4 月 25 日（最後の被験者の最終来院）	**開発のフェーズ**： 第 1 相
Cut-off date： ここに提示する結果は、2016 年 12 月 23 日時点での臨床データベースに基づいている（最後のデータベースロック）。総インスリン アスパルトの測定に基づく薬物動態データを除くすべてのデータは、2016 年 9 月 22 日時点での臨床データベースより入手可能であった。	
報告日： 2017 年 3 月 9 日	
目的： 主要目的： • 標準食摂取直前に投与したfaster aspart及びノボラピッド®注の食後のグルコースに関する特性を比較する。 副次的目的： • 標準食摂取直前に投与したfaster aspart及びノボラピッド®注の肝のグルコース産生*、グルコース消失及び肝のグルコース取り込み**に対する影響を比較する。 • 標準食摂取直前に投与したfaster aspart及びノボラピッド®注の薬物動態特性を比較する。 *他の臨床試験概要では「肝のグルコース産生」の代わりに「内因性グルコース産生」が用いられている。 **肝のグルコース取り込みの評価は困難であるため、肝のグルコース取り込みに対する影響の比較は本臨床試験概要では示していない。	

治験方法：
本試験は、1 型糖尿病患者を対象とした、faster aspart 及びノボラピッド®注（実薬対照）の食後のグルコース代謝に対する影響を検討する、無作為割り付け、1 施設、二重盲検、単回投与、2 期、クロスオーバー試験であった。本試験では、三重トレーサー法（triple-tracer approach）を用いて肝及び末梢組織間のグルコースの出現及び消失を評価した。計画された試験期間は、合計 25～92 日間であった（計画された再投与来院を除く）。被験者から試験参加の同意を取得するために、スクリーニング来院前に情報を提供する来院（来院 0）を設定し、その後に 2 回の投与来院（来院 2 及び来院 3）及び事後調査来院を実施した。被験者は、各投与来院時、標準食（体重 1kg あたり 10kcal、炭水化物 75g）摂取直前に faster aspart 又はノボラピッド®注いずれかの単回投与を受けた。各投与来院の間には 3～42 日間の wash-out 期間を設け、その間被験者は通常のインスリン治療を受けた。被験者の通常のインスリン／カーボ比に応じて被験者ごとに投与を行い、いずれの投与来院日においても同用量とした。
治験薬投与開始前から投与後 6 時間の間の定期的な採血に基づき、トレーサー/トレイシー（T/T）比の測定による食後グルコース出現率（MR_a）、内因性グルコース産生（EGP）及びグルコース消失率（R_d）のプロファイルならびに食後血糖値、遊離脂肪酸及びグルカゴンを評価した。薬物動態プロファイル及び安全性に関する血糖値の解析は治験薬投与後 8 時間までの定期的な採血に基づき行った。社内に安全委員会（faster aspart 安全委員会）を設置して安全性調査を継続的に実施した。

計画及び解析された被験者数：
計 76 例の被験者がスクリーニングを受け、42 例が無作為割り付けされた。1 例が投与開始前に中止・脱落したため、41 例が治験薬の投与を受け〔安全性解析対象集団〔safety analysis set（SAS）：41 例〕、試験を終了した。1 例が誤った用量の投与を受け、最大の解析対象集団〔full analysis set（FAS）〕から除外された（FAS：40 例）。

診断及び主要な組入れ基準：
<u>主な選択基準</u>：
- 年齢18歳以上64歳以下の被験者（男女）（同意取得時点）
- スクリーニング時点から少なくとも365日以上前に1型糖尿病の（臨床）診断を受けた被験者
- BMI（kg/m^2）：18.5以上28.0以下
- HbA_{1c}：8.5%（69 mmol/mol）以下
- 空腹時C-ペプチド：0.3 nmol/L以下

<u>主な除外基準</u>：
- 入院期間中、禁煙あるいはニコチンガム又はニコチン経皮パッチの使用禁止を受け入れられない喫煙者〔1日5本のタバコ（又はそれに相当する量）を超える喫煙をしている被験者と定義する〕
- スクリーニング前1ヵ月以内に全血又は血漿の献血を行った又はスクリーニング前3ヵ月以内に500 mL超の献血を行った被験者

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：
本試験で使用された治験薬は以下のとおりである。
- 被験薬：Faster aspart（インスリン アスパルト）注射用溶液（100単位/mL）、3 mLのPDS290ペン型注入器（バッチ番号：EP51006）
- 対照薬：ノボラピッド®注（インスリン アスパルト）注射用溶液（100単位/mL）、3 mLのPDS290ペン型注入器（バッチ番号：EP51136）

治験薬は単回皮下投与した。被験者の通常のインスリン／カーボ比に応じて被験者ごとに投与を行い、いずれの投与来院日においても同用量とした。

投与期間：
被験者は 2 回の各投与来院時（初回の投与来院、2 回目の投与来院）に faster aspart、ノボラピッド®注又はノボラピッド®注、faster aspart の順序で単回投与を受けた。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：
ノボラピッド®注（インスリン アスパルト）詳細については被験薬、用量及び投与方法、ロット番号の項を

参照

評価基準：薬力学的作用及び薬物動態

薬力学的作用

治験薬投与後の食事負荷試験中（6時間継続）に測定した血漿中グルコース濃度、内因性グルコース産生（EGP）、食後グルコース出現率（MR_a）、グルコース消失率（R_d）、グルカゴン及び遊離脂肪酸

薬物動態

治験薬投与後8時間に複数回にわたって測定した血清中インスリン アスパルト濃度

評価基準：安全性

安全性

有害事象、低血糖、身体所見、バイタルサイン、心電図及び安全性に関する臨床検査項目

統計手法：

検出力の算出

（NN1218-3824試験のデータから）プライマリーエンドポイント（$\Delta PG_{av,0\text{-}1h}$）における製剤間の真の差を0.85 mmol/L、被験者内の標準偏差を1 mmol/Lと仮定し、有意水準5%の両側検定を用いた場合、統計的に有意な製剤間の差を検出力90%で検出するために必要な完了被験者数は31例となる。少なくとも31例の完了被験者数を確保するために計38例が無作為割り付けされるよう計画された。

解析対象集団

無作為割り付けの盲検解除前に、ICH-E9ガイドラインに従って治験実施計画書及び統計解析計画書に以下の解析対象集団を定義した。

- Full analysis set（FAS）：治験薬（faster aspart又はノボラピッド®注）の投与を1回でも受けた、すべての無作為割り付けされた被験者を含める。FASの被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与する。FASから1例の被験者を除外した。
- Safety analysis set（SAS）：治験薬の投与を1回でも受けた、すべての被験者を含める。SASの被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与する。

プライマリーエンドポイント及び薬力学的作用に関するセカンダリーエンドポイントの解析

標準食摂取直前に投与したfaster aspart及びノボラピッド®注の食後のグルコースに関する特性を比較するために、$\Delta PG_{av,0-1h}$（プライマリーエンドポイント）、$\Delta PG_{av,0-2h}$、$\Delta PG_{av,0-4h}$、投与後1時間の血中グルコース濃度（ΔPG_{1h}）、ΔPG_{2h}及び血中グルコース濃度の最大変化量（ΔPG_{max}）を解析した。$\Delta PG_{av,0-1h}$は$AUC_{PG,0-1h}$/1hr-$PG_{Pre\text{-}dose}$で算出した。投与後0～1時間の血中グルコース濃度－時間曲線下面積（$AUC_{PG,0-1h}$）は線形台形法を用いて算出し、投与前の血中グルコース濃度（$PG_{pre\text{-}dose}$）は治験薬投与前の時点（治験薬投与前0～15分）の測定値の平均とした。製剤、時期及び被験者を固定効果とし、$PG_{pre\text{-}dose}$を共変量とした線形モデルを用い、$\Delta PG_{av,0-1h}$をfaster aspart及びノボラピッド®注間で比較した。Faster aspart及びノボラピッド®注間の差の平均の推定値を95%信頼区間及び治療効果はないとする仮説に対するp値とともに算出した。Fieller法を用いて製剤間の平均の比の推定値及び比の95%信頼区間を求めた。$\Delta PG_{av,0-2h}$、$\Delta PG_{av,0-4h}$、ΔPG_{1h}、ΔPG_{2h}及びΔPG_{max}はプライマリーエンドポイントと同様の方法を用いて別々に解析した。

標準食摂取直前に投与したfaster aspart及びノボラピッド®注の内因性グルコース産生及びグルコース消失に対する影響を比較するために、内因性グルコース産生の抑制（$EGPS_{0-30min}$、$EGPS_{0-1h}$、$EGPS_{0-2h}$、$EGPS_{0-4h}$）、内因性グルコース産生の最小量（EGP_{min}）、EGP_{min}の50%に到達するまでの時間（$t_{50\%EGPmin}$）、内因性グルコース産生率（EGP_{rate}）、内因性グルコース産生の最小変化量（ΔEGP_{min}）、EGP_{min}到達するまでの時間（$tEGP_{min}$）、内臓によるグルコース初回抽出率（ISE）、グルコース消失率－時間曲線下面積（AUC_{Rd}）に関するエンドポイント、AUC_{Rd}の変化量（ΔAUC_{Rd}）に関するエンドポイント、最大グルコース消失率（Rd_{max}）、グルコース消失率の最大変化量（ΔRd_{max}）、Rd_{max}に到達するまでの時間（tRd_{max}）、投与後0～1時間の遊離脂肪酸濃度－時間曲線上面積（$AOC_{FFA,0-1h}$）、$AOC_{FFA,0-2h}$、$AOC_{FFA,0-4h}$、最小遊離脂肪酸（FFA_{min}）、FFA_{min}に到達するまでの時間（$tFFA_{min}$）、FFA_{min}の50%に到達するまでの時間（$t_{50\%FFAmin}$）を解析した。$EGPS_{0-30min}$、$EGPS_{0-1h}$、$EGPS_{0-2h}$、$EGPS_{0-4h}$、ISE、AUC_{Rd}に関するエンドポイント、ΔAUC_{Rd}に関するエンドポイント及びRd_{max}とΔRd_{max}はプライマリーエンドポイントと同

様のモデルを用いて解析したが、投与前の共変量は除いた。EGP_{min}、50%EGP_{min}到達時間、EGP_{rate}、$AOC_{FFA,0-1h}$、$AOC_{FFA,0-2h}$、$AOC_{FFA,0-4h}$及びFFA_{min}はプライマリーエンドポイントと同様のモデルを用いて解析した。ΔEGP_{min}、$tEGP_{min}$、t_{Rdmax}、t_{FFAmin}及び50%FFA_{min}到達時間は記述統計量で要約した。
治験実施計画書に記載された薬力学的作用に関するエンドポイントの記載と比べて、エンドポイント算出のため、時点を最適化し、いくつかのエンドポイント（$t_{50\%PGmax}$、PG_{rate}、$t_{50\%Rdmax}$、Rd_{rate}、FFA_{rate}、とグルカゴンに関するすべてのエンドポイント）は盲検下レビュー後に不適切とみなして削除し、EGPS及びISEの解析に用いたモデルの微調整については統計解析計画書に記載した。*post hoc*な検討として、$\Delta AUC_{Rd,0-1h}$、$\Delta AUC_{Rd,0-2h}$、$\Delta AUC_{Rd,0-4h}$及びΔRd_{max}をエンドポイントに追加した。
<u>薬物動態に関するセカンダリーエンドポイントの解析</u>
標準食摂取直前に投与したfaster aspart及びノボラピッド®注の薬物動態特性を比較するために、血中インスリン アスパルト濃度時間推移曲線下面積（AUC_{IAsp}）、最高血中インスリン アスパルト濃度（$C_{max,IAsp}$）、最高血中インスリン アスパルト濃度到達時間（$t_{max,IAsp}$）及び$C_{max,IAsp}$の50%に到達するまでの時間（$t_{50\%Cmax,IAsp}$）を解析した。すべての解析は遊離インスリン アスパルト濃度及び総インスリン アスパルト濃度の両方の測定値を用いて実施した。AUC及び$C_{max,IAsp}$は製剤、時期及び被験者を固定効果とした線形モデルを用いてfaster aspart及びノボラピッド®注間で比較した。乗法モデルを用いた（すなわち、解析前にエンドポイントを対数変換した）。製剤間の平均の推定値、製剤間の差の推定値及びその95%信頼区間は、逆変換して元のスケールに戻し、幾何平均の推定値、製剤間の比及び比の95%信頼区間とした。$t_{max,IAsp}$及び50 %$C_{max,IAsp}$到達時間については加法モデルを用いた（すなわち、エンドポイントの対数変換を行わなかった）。Fieller法を用いて製剤間の平均の比の推定値及び比の95%信頼区間を求めた。

被験者背景：
被験者（FAS）は女性（52.5%）又は男性（47.5%）であり、平均年齢は42歳（年齢範囲：24.7～64.4歳）であった。被験者の大部分（40例中39例）は白人であった。被験者のBMIは標準体重又は過体重に分類された（BMI平均：24.07 kg/m^2、BMI範囲：19.7～28.0 kg/m^2）。1型糖尿病診断後の罹病期間の平均は19.5年（罹患期間範囲：1.5～42.6年）、HbA1cの平均は7.3%であり、空腹時C-ペプチドはすべての被験者で0.3 nmol/L以下であった。

薬物動態及び薬力学的作用の結果：
<u>薬物動態の結果</u>
遊離インスリン アスパルト及び総インスリン アスパルトいずれの測定においても、faster aspartはノボラピッド®注と比較して統計的に有意にインスリン アスパルト曝露の出現が速く、初期のインスリン アスパルト曝露量は大きかった。
遊離インスリン アスパルト
- 最高血中遊離インスリン アスパルト濃度の50%に到達するまでの時間（50%$C_{maxIAsp}$到達時間）はノボラピッド®注と比較してfaster aspartで約9分速かった〔製剤間の差：−8.65分（95%信頼区間：-11.08; -6.22）〕。
- 最高血中遊離インスリン アスパルト濃度到達時間（$t_{max,IAsp}$）はノボラピッド®注と比較してfaster aspartで約19分速かった〔製剤間の差：−18.75分（95%信頼区間：-28.46; -9.04）〕。
- 治験薬投与後30分間の遊離インスリン アスパルトの曝露量〔濃度－時間曲線下面積（$AUC_{IAsp,0-30min}$）〕の推定値はノボラピッド®注と比較してfaster aspartで2倍大きく〔製剤間の比：1.93（95%信頼区間：1.59; 2.34）〕、投与後2時間までの初期のインスリン曝露量は大きかった。
- 遊離インスリン アスパルトの総曝露量（$AUC_{IAsp,0-8h}$）及び最高血中濃度（$C_{max,IAsp}$）はfaster aspart及びノボラピッド®注で同程度であった。

総インスリン アスパルト
- 最高血中総インスリン アスパルト濃度の50%に到達するまでの時間（50%$C_{maxIAsp}$到達時間）はノボラピッド®注と比較してfaster aspartで約8分速かった〔製剤間の差：−7.76分（95%信頼区間：-10.12; -5.40）〕。
- 最高血中総インスリン アスパルト濃度到達時間（$t_{max,IAsp}$）はノボラピッド®注と比較してfaster aspartで約14分速かった〔製剤間の差：−14.35分（95%信頼区間：-21.67; -7.03）〕。

- 治験薬投与後30分間の総インスリン アスパルトの曝露量〔濃度－時間曲線下面積（$AUC_{IAsp,0-30min}$）〕の推定値はノボラピッド®注と比較してfaster aspartで約2倍大きく〔製剤間の比：1.83（95%信頼区間：1.52; 2.21）〕、投与後2時間までの初期のインスリン曝露量は大きかった。
- 総インスリン アスパルトの総曝露量（$AUC_{IAsp,0-8h}$）及び最高血中濃度（$C_{max,IAsp}$）はfaster aspart及びノボラピッド®注で同程度であった。

<u>薬力学的作用の結果</u>

食後の血漿中グルコース濃度

Faster aspart はノボラピッド®注と比較して投与後 2 時間までの食後血糖降下作用が大きくなる傾向がみられ、投与後 1 時間までの差が最も大きかった。

- 投与後1時間の間の食後血糖増加量の平均（$\Delta PG_{av,0-1h}$）（プライマリーエンドポイント）のfaster aspart及びノボラピッド®注間の差の平均の推定値は−0.31 mmol/L（95%信頼区間：-0.66; 0.05）であった。
- 投与後1時間の食後血糖増加量（ΔPG_{1h}）のfaster aspart及びノボラピッド®注間の差の平均の推定値は−0.59 mmol/L（95%信頼区間：-1.19; 0.01）であった。

内因性グルコース産生

Faster aspart はノボラピッド®注と比較して投与後 1 時間までの内因性グルコース産生の抑制が大きかった。

- Faster aspartはノボラピッド®注と比較して投与後30分間の内因性グルコース産生の抑制（$EGPS_{0-30min}$）が2倍大きかった〔製剤間の比：1.96（95%信頼区間：1.13; 4.43）〕。
- Faster aspartはノボラピッド®注と比較して投与後1時間の間の内因性グルコース産生の抑制（$EGPS_{0-1h}$）が12%大きかった〔製剤間の比：1.12（95%信頼区間：1.01; 1.25）〕。

グルコース消失

Faster aspart はノボラピッド®注と比較して投与後 1 時間までのグルコース消失率が高かった。

- Faster aspartはノボラピッド®注と比較して投与開始前から投与後1時間の間のグルコース消失率の変化量〔グルコース消失率－時間曲線下面積の変化量（$\Delta AUC_{Rd,0-1h}$）〕が23%大きかった〔製剤間の比：1.23（95%信頼区間：1.05; 1.45）〕。
- Faster aspartはノボラピッド®注と比較して投与開始前からのグルコース消失率の最大変化量（ΔRd_{max}）が9%大きかった〔製剤間の比：1.09（95%信頼区間：1.01; 1.17）〕。

遊離脂肪酸

Faster aspart はノボラピッド®注と比較して投与後 2 時間までの遊離脂肪酸の抑制が大きかった。

- Faster aspartはノボラピッド®注と比較して投与後1時間の間の遊離脂肪酸の抑制〔遊離脂肪酸－時間曲線上面積（$AOC_{FFA,0-1h}$）〕が36%大きかった〔製剤間の比：1.36（95%信頼区間：1.01; 1.88）〕。
- Faster aspartはノボラピッド®注と比較して投与後2時間の間の遊離脂肪酸の抑制〔遊離脂肪酸－時間曲線上面積（$AOC_{FFA,0-2h}$）〕が11%大きかった〔製剤間の比：1.11（95%信頼区間：1.02; 1.20）〕。

安全性の結果：

2 回の投与間に wash-out 期間を設けた本クロスオーバー試験において、faster aspart 及びノボラピッド®注の単回投与の忍容性は良好であり、安全性に関する新たな問題は認められなかった。

- Faster aspart投与後に41例中4例で5件、ノボラピッド®注投与後に41例中1例で1件の有害事象が報告された。
- 有害事象の発現頻度、重症度及び種類について製剤ごとの明らかな傾向はみられなかった。
- 本試験において死亡、重篤な有害事象、特に注目すべき医学的事象（MESI）及び試験の中止に至った有害事象の報告はなかった。
- 低血糖はfaster aspart単回投与後に41例中7例で10件、ノボラピッド®注単回投与後に41例中12例で13件報告された。これらのうち重度の事象の報告はなく、投与後2時間以内の発現も認められなかった。
- バイタルサイン、身体所見、心電図及び臨床検査項目に、臨床的に問題となる異常は認められなかった。

全体の結論：

1 型糖尿病患者を対象として、標準食摂取直前に投与した faster aspart 及びノボラピッド®注の薬物動態及び

薬力学的作用の特性を比較する、無作為割り付け、1施設、二重盲検、単回投与、2期、クロスオーバー試験で得られた結論は以下のとおりである。 • Faster aspartはノボラピッド®注と比較してインスリン アスパルト曝露の出現が速く、初期のインスリン アスパルト曝露量は大きかった。一方、総インスリン曝露量及び最高血中濃度は製剤間で同程度であった。 • Faster aspartはノボラピッド®注と比較して投与後2時間までの食後血糖降下作用が大きくなる傾向がみられ、投与後1時間までの差が大きかった。 • Faster aspartはノボラピッド®注と比較して投与後30分間の内因性グルコース産生の抑制が2倍大きく、投与後1時間の間の抑制は12%大きかった。 • Faster aspartはノボラピッド®注と比較して投与開始前から投与後1時間の間の血糖消失率の変化量が23%大きかった。 • Faster aspartはノボラピッド®注と比較して投与後1時間の間の遊離脂肪酸の抑制が36%大きかった。
本試験は、ヘルシンキ宣言の精神（2013）、ICH-GCP（1996）及びFDA 21 CFR 312.120を遵守して実施された。

2.7.6.10. NN1218-4131

2.7.6.10.1. 臨床試験概要

治験依頼者：
Novo Nordisk A/S, Novo Allé, 2880 Bagsværd, Denmark

有効成分：
Insulin aspart

Trial ID：
NN1218-4131

Trial Registration ID-number： NCT02500706	UTN：U1111-1167-9495 IND number：106878 EudraCT number：2015-001047-36 Japanese registration number：JapicCTI-163256

治験の標題：
成人 1 型糖尿病患者を対象としたインスリン デグルデク併用下におけるノボラピッド®注に対する faster-acting insulin aspart*の有効性及び安全性の検討（onset® 8）
* 治験実施計画書では治験薬名として「Faster-acting insulin aspart」を使用していたが「faster aspart」と表記する

治験責任医師名：
本試験を実施した 146 施設のそれぞれに 1 名の治験責任医師を置いた。下記がノボ ノルディスク社によって任命された署名責任を有する医師で、代表して治験総括報告書をレビューし署名した。

[redacted]

[redacted]

治験実施施設：
本試験は 12 ヵ国の 146 施設で実施した。その内訳は、以下のとおりである。

Country	No. of sites that screened subjects	No. of sites that randomised subjects
Austria	4	4
Bulgaria	8	8
Canada	6	6
Germany	7	7
India	16	16
Israel	6	6
Italy	4	4
Japan	24	24
Russian Federation	10	10
Serbia	3	3
Taiwan	3	3
United States	55	52

公表文献（引用文献）：
本臨床試験概要作成時点での公表文献はなし

治験期間： 開始日：2016 年 5 月 4 日 終了日（主要）：2017 年 7 月 17 日 終了日（国際）：2017 年 8 月 16 日	**開発のフェーズ**： 第 3b 相

Cut-off date：
ここに提示する結果は、2017 年 10 月 17 日時点での臨床データベースに基づいている。

報告書発行日：
2018 年 3 月 13 日

目的：

主要目的：

- 成人 1 型糖尿病患者を対象としてインスリン デグルデク併用下における faster aspart（食前投与）の血糖コントロールを指標とした効果を検証する

副次的目的：

- 成人 1 型糖尿病患者を対象としてインスリン デグルデク併用下における faster aspart（食後投与）の血糖コントロールを指標とした効果を検証する
- 以下の項目について、成人 1 型糖尿病患者を対象としてインスリン デグルデク併用下における faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注に対する優越性を検証する
  - 食後血糖値の抑制（食事負荷試験）
  - 全般的な血糖コントロール（HbA1c）
  - 食後血糖値の変動（1,5-アンヒドログルシトール）
- 成人 1 型糖尿病患者を対象としてインスリン デグルデク併用下における faster aspart（食前投与）、faster aspart（食後投与）及びノボラピッド®注のその他の有効性及び安全性のエンドポイントを比較する

治験方法：

本試験は、成人 1 型糖尿病患者を対象として Basal-Bolus 療法のインスリン デグルデク併用下における faster aspart（食前投与又は食後投与）とノボラピッド®注の効果及び安全性を比較する、26 週間、多施設、多国籍、部分的二重盲検、無作為割り付け、実薬対照、treat-to target、3 群、並行群間、検証的試験である。食前投与は、食事開始の 0～2 分前に投与することと定義し、食後投与は、食事終了時（食事が 20 分で終了しない場合は食事開始後 20 分）に投与することと定義した。本試験には、およそ 2 週間のスクリーニング期間、8 週間の run-in 期間（主に、Basal インスリンの最適化と被験者への指導を行う）、26 週間の投与期間及び 30 日間の事後調査期間が含まれた。投与期間の間、Bolus インスリンは treat-to-target 法により食前及び就寝時血糖値が目標値 4.0～6.0 mmol/L（71～108 mg/dL）となるよう用量を調節した。

計画及び解析された被験者数：

スクリーニング予定被験者数及び run-in 期間組み入れ予定被験者数（成人 1 型糖尿病患者）をそれぞれ 1487 例及び 1130 例とし、無作為割り付け被験者数を 999 例と見積もった。実際のスクリーニング実施被験者数及び run-in 期間組み入れ実施被験者数は、計画された被験者数よりやや少なかったが、無作為割り付け被験者数は計画された被験者数よりやや多かった。

	Faster aspart (meal) N (%)	Faster aspart (post) N (%)	NovoRapid (meal) N (%)	Total N (%)
Screened				1362
Screening failures				254
Run-in failures				83
Randomised	342 (100.0)	341 (100.0)	342 (100.0)	1025 (100.0)
Exposed*	342 (100.0)	341 (100.0)	342 (100.0)	1025 (100.0)
Prematurely discontinued randomised treatment	7 (2.0)	9 (2.6)	10 (2.9)	26 (2.5)

Adverse event	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Pregnancy	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	4 (0.4)
Decision of subject	5 (1.5)	3 (0.9)	6 (1.8)	14 (1.4)
Other	1 (0.3)	5 (1.5)	1 (0.3)	7 (0.7)
Withdrawn from trial	4 (1.2)	7 (2.1)	7 (2.0)	18 (1.8)
Adverse event	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Lost to follow-up	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.2)
Withdrawal by subject	4 (1.2)	6 (1.8)	4 (1.2)	14 (1.4)
Other	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Completed treatment period	335 (98.0)	332 (97.4)	332 (97.1)	999 (97.5)
Completed trial period	338 (98.8)	334 (97.9)	335 (98.0)	1007 (98.2)

%: Percentage of randomised subjects, *: Includes subjects 'as treated', N: Number of subjects
Treatment period: The period from visit 10 (Week 0) to visit 36 (Week 26) without premature discontinuation of randomised treatment. Trial period: The period from visit 10 (Week 0) to visit 38 (Week 30).

診断及び主要な組入れ基準：

<u>主な選択基準</u>：

- 同意取得時点で 18 歳以上の男女（日本及び台湾の場合：20 歳以上）
- スクリーニングの 12 ヵ月以上前に 1 型糖尿病と診断された被験者（臨床的判断に基づいて診断、及び／又は各国のガイドラインに従って臨床検査による裏付けを得る）
- スクリーニング（来院 1）前少なくとも 12 ヵ月 Basal-Bolus 療法を実施している被験者
- スクリーニング（来院 1）前少なくとも 4 ヵ月 Basal インスリンアナログの投与を実施している被験者
- HbA1c 7.0 以上 9.5%以下（53 以上 80 mmol/mol 以下）（中央測定機関による）
- BMI 35.0 kg/m^2 以下

<u>主な除外基準</u>：

- 過去 180 日以内に、心筋梗塞、脳卒中又は入院を要する不安定狭心症及び／又は一過性脳虚血発作を発症した被験者
- 心不全〔ニューヨーク心臓協会（New York Heart Association：NYHA）分類クラス IV〕に該当する被験者
- スクリーニング（来院 1）前 180 日以内に入院を要する糖尿病性ケトアシドーシスを発症した被験者
- スクリーニング（来院 1）前 3 ヵ月以内に選択基準に示された糖尿病治療薬以外の糖尿病治療薬又は肥満治療薬の投与を受けた被験者
- 治験責任医師の判断により、被験者の安全を脅かしたり、治験実施計画書の遵守を困難にしたりする可能性があると判断された状態の被験者

<u>無作為割り付け基準</u>

- 来院 9（Week -1）の HbA1c（中央測定機関による）が 9.5%（80 mmol/mol）以下であった被験者を無作為割り付け基準適格例とした

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

被験薬は faster aspart（100 単位/mL）〔PDS290 プレフィルドペン型注入器（3 mL）と一体化したプレフィルド製剤〕（バッチ番号：EP51006）。Faster aspart は腹壁に皮下投与された。投与期間の間、あらかじめ設定された Bolus インスリン用量調節アルゴリズム又は食事の炭水化物含有量に基づくフレキシブルな投与方法によって、treat-to-target 法を用いて食前及び就寝時血糖値が目標値 4.0～6.0 mmol/L（71～108 mg/dL）となるよう faster aspart の用量を調節した。治験責任医師の判断により、追加の Bolus インスリン投与を可とした。

Faster aspart はインスリン デグルデク（100 単位/mL）〔PDS290 プレフィルドペン型注入器（3 mL）と一体化したプレフィルド製剤〕（バッチ番号：EP52009 及び FP51117）と併用する Basal-Bolus 療法として投与された。インスリン デグルデクは treat-to-target 法を用いて、1 日 1 回（毎日同じ時間が望ましい）大腿又は上腕に皮下投与された。Faster aspart 及びインスリン デグルデクの双方が、被験薬として定義された。

投与期間：
Run-in 期間（Basal インスリンの用量調節の期間）は 8 週間、無作為割り付け後の投与期間 26 週と計画された。平均投与期間は、3 つの投与群それぞれで 0.50 年であった。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：
対照薬はノボラピッド®注（100 単位/mL）〔PDS290 プレフィルドペン型注入器（3 mL）と一体化したプレフィルド製剤〕（バッチ番号：EP51136 及び FP50848）。ノボラピッド®注は腹壁に皮下投与された。投与期間の間、あらかじめ設定された Bolus インスリン用量調節アルゴリズム又は食事の炭水化物含有量に基づくフレキシブルな投与方法によって、treat-to-target 法を用いて食前及び就寝時血糖値が目標値 4.0～6.0 mmol/L（71～108 mg/dL）となるようノボラピッド®注の用量を調節した。治験責任医師の判断により、追加の Bolus インスリン投与を可とした。
ノボラピッド®注はインスリン デグルデク（100 単位/mL）〔PDS290 プレフィルドペン型注入器（3 mL）と一体化したプレフィルド製剤〕（バッチ番号：EP52009 及び FP51117）と併用する Basal-Bolus 療法として投与された。インスリン デグルデクは treat-to-target 法を用いて、1 日 1 回（毎日同じ時間が望ましい）大腿又は上腕に皮下投与された。

評価基準：有効性
<u>有効性評価の主な項目</u>
HbA1c
食事負荷試験に基づく食後血糖増加量
1,5-アンヒドログルシトール（1,5-AG）
血糖自己測定値
空腹時血糖値（FPG）
脂質／リポタンパク質
インスリン投与量

評価基準：安全性
<u>安全性評価の主な項目</u>
治験薬投与下の有害事象の発現件数
注射部位反応
リポジストロフィー
アレルギー反応
治験薬投与下の重大な又は血糖値確定低血糖の発現件数
身体所見、バイタルサイン、心電図、眼底検査及び臨床検査項目
妊娠
インスリン アスパルト抗体
体重及び BMI

統計手法：
<u>解析対象集団</u>
- 最大の解析対象集団〔full analysis set（FAS）〕：無作為割り付けされたすべての被験者を含む。例外的な場合に無作為割り付けされた被験者をFASから除外することがある。その場合、除外する理由を正当に示し文書として記録することとした。FASの被験者は「無作為割り付けされたとおりの（as randomised）」評価に寄与する。
- 安全性解析対象集団〔safety analysis set（SAS）〕：少なくとも1回の被験薬又は対照薬の投与が行われたすべての被験者を含む。SASの被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与する。

<u>プライマリーエンドポイント</u>
- HbA1cのベースラインから無作為割り付け後26週までの変化量

検証的セカンダリーエンドポイント
- 食後1時間の血糖増加量のベースラインから無作為割り付け後26週までの変化量（食事負荷試験）
- 1,5-アンヒドログルシトールのベースラインから無作為割り付け後26週までの変化量

本試験では以下の estimand を用いた：

主要 estimand

主要 estimand は、投与中止又は補助的治療の実施に関わらず、すべての無作為割り付けされた被験者の HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量における治療間差とした。主要 estimand は in-trial 観察期間を用いて評価した。in-trial 観察期間は治験薬の投与を中止後に収集したデータも含む。

副次的 estimand

副次的 estimand は、HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量における、26 週まで治療を継続した場合の治療間差と定義された。副次的 estimand は on-treatment 観察期間を用いて評価した。

検証的セカンダリーエンドポイントに対しても、これらの estimand を同様に定義した。インスリン投与量を除くすべての有効性エンドポイントは in-trial 観察期間で評価し、on-treatment 観察期間でも評価した。インスリン投与量及びすべての安全性エンドポイントは on-treatment 観察期間で評価した。

以下に示す階層的検定手順は、主要 estimand のフレームワークの下で実施された。

階層的検定手順及び検証的エンドポイントに対する解析

HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量について、faster aspart とノボラピッド®注間の治療間差と非劣性限界値 0.4%の比較によって faster aspart の有効性が検証されたならば、複数の検証的セカンダリーエンドポイントに関する治療間の比較も行うこととした。以下に示す階層的（順序を固定した）検定手順を用いることで、全体の第一種の過誤確率は強い意味で制御された。これは帰無仮説の優先度に基づいており、両側 95%信頼区間による手法を用いて、有意でない結果が得られるまでこの順序で検定を行った。これにより、それまでのすべての帰無仮説が faster aspart が優れた方向で棄却されたエンドポイントについてのみ、該当する帰無仮説の棄却が認められる。

ステップ 1：主要仮説である HbA1c における faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注に対する非劣性仮説は、予定来院時の HbA1c 測定値がない被験者について、無作為割り付けされた治療群から得られたデータから補完する多重補完法を使用した統計モデルを用いて検定した。これは繰り返し測定に対する混合モデルと本質的に類似しているが、無作為割り付け後の測定値のない被験者の欠測データが補完されることで解析に寄与していることに留意すること。

ステップ 2：HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量について、ステップ 1 の主要統計解析から得られた群間差〔faster aspart（食後投与）－ノボラピッド®注〕の平均の両側 95%信頼区間を用いて、ノボラピッド®注と比較した faster aspart（食後投与）の非劣性仮説を検定した。

ステップ 3：食後 1 時間の血糖増加量（食事負荷試験）のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量については、治療、地域及び Bolus インスリン調節方法を因子とし、ベースラインの食後 1 時間の血糖増加量を共変量として含めた分散分析モデルを用いて、ノボラピッド®注に対する faster aspart（食前投与）の優越性仮説を検定した。群間差〔faster aspart（食前投与）－ノボラピッド®注〕の平均の両側 95%信頼区間の上限値が 0 を下回るとき優越性が検証されることとした。

ステップ 4：HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量については、ノボラピッド®注に対する faster aspart（食前投与）の優越性仮説を検定した。優越性の評価には、主要解析の信頼区間を用いた。群間差〔faster aspart（食前投与）－ノボラピッド®注〕の平均の両側 95%信頼区間の上限値が 0 を下回るとき優越性が検証されることとした。

ステップ 5：1,5-アンヒドログルシトールのベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量について

は、ノボラピッド®注に対する faster aspart（食前投与）の優越性仮説を検定することとしていた。1,5-アンヒドログルシトールのベースラインからの変化量は、ベースラインの 1,5-アンヒドログルシトールを共変量とした以外は、ステップ 1 と同様のモデルを用いて解析することとしていた。群間差〔faster aspart（食前投与）－ノボラピッド®注〕の平均の両側 95%信頼区間の上限値が 0 を下回るとき優越性が検証されることとしていた。

主な補足的セカンダリー解析

有効性エンドポイント：

*空腹時血糖値のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量：*空腹時血糖値のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量は、ベースラインの空腹時血糖値を共変量とする以外は主要解析と同じモデルを用いて、26 週までのすべてのベースライン後の計画された測定値に基づいて解析した。

*食後 30 分、1 時間、2 時間、3 時間及び 4 時間の血糖値ならびに食後 30 分、2 時間、3 時間及び 4 時間の血糖増加量のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量（食事負荷試験）：*食後血糖値及び食後血糖増加量エンドポイントのベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量は、治療、地域及び Bolus インスリン調節方法を因子とし、対応するベースライン値を共変量として含めた分散分析モデルを用いてそれぞれ解析した。

*7-9-7 点血糖自己測定値エンドポイントのベースラインからの変化量：*血糖自己測定値エンドポイントは、対応するベースライン値を共変量とする以外は、プライマリーエンドポイントで用いられたものと同様のモデルを用いて解析した。

安全性エンドポイント：

*治験薬投与下の有害事象*とは、無作為割り付けされた治験薬の初回投与日から無作為割り付けされた治験薬の最終投与日の 7 日後までの間に発現した事象と定義した。

*低血糖*は、無作為割り付けされた治験薬の初回投与日から最終投与の 1 日後までの間に発現した場合に「治験薬投与下で発現」と定義した。00:01 から 05:59 まで（両時刻を含む）の間に発現した場合は夜間低血糖と定義した。重大な又は血糖値確定低血糖は、次のように定義した：「ADA の定義による重大な低血糖、又は低血糖症状の有無に関わらず、血糖値が 3.1 mmol/L（56 mg/dL）未満と確認された場合」。治験薬投与下で発現した重大な又は血糖値確定低血糖の件数（すべての低血糖、日中低血糖、夜間低血糖ならびに食事開始後 1、2 又は 4 時間以内ならびに 1～2、2～3、3～4 又は 2～4 時間以内）については、FAS に基づき、対数リンク関数を仮定し、低血糖が治験薬投与下として考えられる期間の対数をオフセット項とする負の二項分布回帰モデルを用いた。このモデルでは、治療、地域及び Bolus インスリン調節方法を因子とした。また、すべての重大な低血糖についても別途解析も実施した。

*体重のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量：*体重のベースラインからの変化量は、対応するベースライン測定値を共変量とする以外は主要解析と同様のモデルを用いて解析した。この解析は SAS に基づいていた。

被験者背景：

本試験の対象集団は、男性（53.6%）及び女性（46.4%）の成人 1 型糖尿病患者であり、平均年齢は 41.1 歳（範囲：18～79 歳）、平均 BMI は 25.1 kg/m^2、平均糖尿病罹病期間は 16.7 年（範囲：1.2～66.0 年）であった。被験者の大部分が白人（60.8%）又はアジア人（37.5%）であった。3 つの投与群の被験者背景及びベースライン特性は概して同様であった。

被験者背景及びベースライン特性

	Faster aspart (meal) N (%)	Faster aspart (post) N (%)	NovoRapid (meal) N (%)	Total N (%)
Number of subjects	342	341	342	1025

Age group				
N	342 (100.0)	341 (100.0)	342 (100.0)	1025 (100.0)
18 - 64 years	322 (94.2)	319 (93.5)	323 (94.4)	964 (94.0)
65 - 84 years	20 (5.8)	22 (6.5)	19 (5.6)	61 (6.0)
BMI group				
N	342 (100.0)	341 (100.0)	342 (100.0)	1025 (100.0)
<25 kg/m^2	190 (55.6)	185 (54.3)	194 (56.7)	569 (55.5)
25-29.9 kg/m^2	105 (30.7)	104 (30.5)	99 (28.9)	308 (30.0)
30-34.9kg/m^2	45 (13.2)	47 (13.8)	45 (13.2)	137 (13.4)
=>35 kg/m^2	2 (0.6)	5 (1.5)	4 (1.2)	11 (1.1)
Sex				
N	342 (100.0)	341 (100.0)	342 (100.0)	1025 (100.0)
Female	158 (46.2)	155 (45.5)	163 (47.7)	476 (46.4)
Male	184 (53.8)	186 (54.5)	179 (52.3)	549 (53.6)
Country of residence				
N	342 (100.0)	341 (100.0)	342 (100.0)	1025 (100.0)
Austria	7 (2.0)	8 (2.3)	9 (2.6)	24 (2.3)
Bulgaria	22 (6.4)	27 (7.9)	23 (6.7)	72 (7.0)
Canada	13 (3.8)	11 (3.2)	8 (2.3)	32 (3.1)
Germany	16 (4.7)	15 (4.4)	14 (4.1)	45 (4.4)
India	34 (9.9)	31 (9.1)	38 (11.1)	103 (10.0)
Israel	10 (2.9)	11 (3.2)	12 (3.5)	33 (3.2)
Italy	12 (3.5)	13 (3.8)	16 (4.7)	41 (4.0)
Japan	73 (21.3)	89 (26.1)	83 (24.3)	245 (23.9)
Russia	37 (10.8)	32 (9.4)	23 (6.7)	92 (9.0)
Serbia	14 (4.1)	10 (2.9)	14 (4.1)	38 (3.7)
Taiwan	7 (2.0)	9 (2.6)	15 (4.4)	31 (3.0)
United States	97 (28.4)	85 (24.9)	87 (25.4)	269 (26.2)
Race				
N	342 (100.0)	341 (100.0)	342 (100.0)	1025 (100.0)
White	219 (64.0)	206 (60.4)	198 (57.9)	623 (60.8)
Asian	116 (33.9)	131 (38.4)	137 (40.1)	384 (37.5)
Black or African American	6 (1.8)	4 (1.2)	6 (1.8)	16 (1.6)
American Indian or Alaska Native	1 (0.3)	0	1 (0.3)	2 (0.2)

%: Percentage of subjects, BMI: Body mass index (kg/m2), N: Number of subjects. Baseline is at randomisation (visit 10 - Week 0).

有効性の結果：

<u>階層的検定手順</u>

- HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量について、faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注に対する非劣性が検証された。
- HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量について、faster aspart（食後投与）のノボラピッド®注に対する非劣性が検証された。
- 食後 1 時間の血糖増加量のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量について、faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注に対する優越性が検証された。
- HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量について、faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注に対する優越性が検証できなかったため、階層的検定手順を終了した。
- 1,5-アンヒドログルシトールのベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量について、faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注に対する優越性の検証は実施しなかった。

<u>HbA1c</u>

- 26 週における HbA1c の平均（実測値）は、faster aspart（食前投与）群で 7.33%、faster aspart（食後投

与）群で 7.41%及びノボラピッド®注群で 7.32%であった。
- HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量について、faster aspart（食前投与）及び faster aspart（食後投与）いずれについても、ノボラピッド®注に対する非劣性が検証された。
  - 投与群間差〔faster aspart（食前投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値：-0.02%（95%信頼区間：-0.11; 0.07）
  - 投与群間差〔faster aspart（食後投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値：0.10%（95%信頼区間：0.004; 0.19）
- 無作為割り付け後 26 週に HbA1c が 7%未満を達成した被験者、重大な低血糖を発現することなく HbA1c が 7%未満を達成した被験者又は重大な低血糖を発現することなく最小限の体重増加で HbA1c が 7%未満を達成した被験者の投与群間のオッズ比について、faster aspart（食前投与）群及びノボラピッド®注群間ならびに faster aspart（食後投与）群及びノボラピッド®注群間で統計的な有意差はなかった。

<u>食後 1 時間の血糖増加量のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量（食事負荷試験）</u>
- 26 週における食後 1 時間の血糖増加量の平均（実測値）は、faster aspart（食前投与）群で 4.14 mmol/L（74.57 mg/dL）、faster aspart（食後投与）群で 5.94 mmol/L（107.05 mg/dL）及びノボラピッド®注群で 5.02 mmol/L（90.52 mg/dL）であった。
- 食後 1 時間の血糖増加量のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量について、faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注に対する優越性が検証された。
  - 投与群間差〔faster aspart（食前投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値：–0.90 mmol/L（95%信頼区間：–1.36; –0.45）〔-16.24 mg/dL（95%信頼区間：-24.42; -8.05）〕
- 食後 1 時間の血糖増加量のベースラインから無作為割り付け後 26 週の変化量について、faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差がみられ、ノボラピッド®注群で良好な結果であった。
  - 投与群間差〔faster aspart（食後投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値：1.01 mmol/L（95%信頼区間：0.56; 1.47）〔18.26 mg/dL（95%信頼区間：10.08; 26.45）〕

<u>1,5-アンヒドログルシトールのベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量</u>
- 26 週における 1,5-アンヒドログルシトールの平均（実測値）は、faster aspart（食前投与）群で 4.93 µg/mL、faster aspart（食後投与）群で 4.45 µg/mL 及びノボラピッド®注群で 4.91 µg/mL であった。
- 1,5-アンヒドログルシトールのベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量について、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差はなかった。
  - 投与群間差〔faster aspart（食前投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値：0.02 µg/mL（95%信頼区間：–0.31; 0.34）
- 1,5-アンヒドログルシトールのベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量について、faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差がみられ、ノボラピッド®注群で良好な結果であった。
  - 投与群間差〔faster aspart（食後投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値：–0.35 µg/mL（95%信頼区間：–0.68; –0.03）

<u>空腹時血糖値のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量</u>
- 26 週における空腹時血糖値の平均（実測値）は、faster aspart（食前投与）群で 6.98 mmol/L（125.80 mg/dL）、faster aspart（食後投与）群で 7.34 mmol/L（132.35 mg/dL）及びノボラピッド®注群で 7.42 mmol/L（133.71 mg/dL）であった。
- 空腹時血糖値のベースラインからの変化量について、統計的な有意差がみられ faster aspart（食前投与）群で良好な結果であった。
  - 投与群間差〔faster aspart（食前投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値：–0.39 mmol/L（95%信頼区間：–0.78; –0.0008）〔–7.02 mg/dL（95%信頼区間：–14.0; –0.01）〕
- 空腹時血糖値のベースラインからの変化量について、faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差はなかった。
  - 投与群間差〔faster aspart（食後投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値：–0.10 mmol/L（95%信頼区間：–0.49; 0.29）〔–1.76 mg/dL（95%信頼区間：–8.81; 5.28）〕

食後 30 分、1 時間、2 時間、3 時間及び 4 時間の血糖値ならびに食後 30 分、2 時間、3 時間及び 4 時間の血糖増加量（食事負荷試験）のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量

食後血糖値（食事負荷試験）

- 食後 30 分及び 1 時間の血糖値のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量について、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差がみられ、faster aspart（食前投与）群で良好な結果であった。
  - 食後 30 分の血糖値における投与群間差〔faster aspart（食前投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値：–0.82 mmol/L（95%信頼区間：–1.28; –0.36）〔–14.70 mg/dL（95%信頼区間：–22.98; –6.42）〕
  - 食後 1 時間の血糖値における投与群間差〔faster aspart（食前投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値：–1.24 mmol/L（95%信頼区間：–1.81; –0.67）〔–22.30 mg/dL（95%信頼区間：–32.55; –12.05）〕
- 食後 30 分及び 1 時間の血糖値のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量について、faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差がみられ、ノボラピッド®注群で良好な結果であった。
  - 食後 30 分の血糖値における投与群間差〔faster aspart（食後投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値：0.90 mmol/L（95%信頼区間：0.44; 1.36）〔16.23 mg/dL（95%信頼区間：7.94; 24.53）〕
  - 食後 1 時間の血糖値における投与群間差〔faster aspart（食後投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値：0.96 mmol/L（95%信頼区間：0.39; 1.53）〔17.37 mg/dL（95%信頼区間：7.11; 27.62）〕
- 食後 2、3 及び 4 時間における血糖値のベースラインからの変化量について、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群間又は faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差はなかった。

食後血糖増加量（食事負荷試験）

- 食後 30 分の血糖増加量のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量について、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群で統計的な有意差がみられ、faster aspart（食前投与）群で良好な結果であった。
  - 投与群間差〔faster aspart（食前投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値：–0.52 mmol/L（95%信頼区間：–0.83; –0.20）〔–9.33 mg/dL（95%信頼区間：–14.99; –3.67）〕
- 食後 30 分の血糖増加量のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量について、faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群で統計的な有意差がみられ、ノボラピッド®注群で良好な結果であった。
  - 投与群間差〔faster aspart（食後投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値：0.93 mmol/L（95%信頼区間：0.61; 1.24）〔16.71 mg/dL（95%信頼区間：11.03; 22.38）〕
- 食後 2 時間、3 時間及び 4 時間における血糖増加量のベースラインからの変化量について、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群間又は faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差はなかった。

7-9-7 点血糖自己測定値のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量

7-9-7 点プロファイルの平均

- 26 週における 7-9-7 点血糖自己測定値プロファイルの平均（実測値）は、faster aspart（食前投与）群で 8.53 mmol/L（153.73 mg/dL）、faster aspart（食後投与）群で 8.67 mmol/L（156.20 mg/dL）及びノボラピッド®注群で 8.43 mmol/L（151.83 mg/dL）であった。
- 7-9-7 点血糖自己測定値プロファイルの平均のベースラインからの変化量について、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群間又は faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差はなかった。

食後血糖値及び食後血糖増加量（平均、朝食後、昼食後、夕食後）

食後血糖値

- 各食事（朝食、昼食及び夕食）又は「すべての食事の平均」における食後 1 時間の血糖値の平均のベースラインからの変化量について、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差はなかった。
- 「すべての食事の平均」における食後 1 時間の血糖値の平均のベースラインからの変化量について、

faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差がみられた。
  – 投与群間差〔faster aspart（食後投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値：0.34 mmol/L（95%信頼区間：0.06; 0.63）〔6.21 mg/dL（95%信頼区間：1.01; 11.40）〕
- 各食後（朝食、昼食及び夕食）における食後 1 時間の血糖値の平均のベースラインからの変化量について、faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差はなかった。

食後血糖増加量

- 朝食後 1 時間の血糖増加量の平均のベースラインからの変化量について、統計的な有意差がみられ faster aspart（食前投与）群で良好な結果であった。
  – 投与群間差〔faster aspart（食前投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値：–0.58 mmol/L（95%信頼区間：–0.99; –0.17）〔-10.4 mg/dL（95%信頼区間：-17.8; -3.02）〕
- 「すべての食事の平均」における食後 1 時間の血糖増加量の平均のベースラインからの変化量について、統計的な有意差がみられ faster aspart（食前投与）群で良好な結果であった。
  – 投与群間差〔faster aspart（食前投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値：–0.48 mmol/L（95%信頼区間：–0.74; –0.21）〔-8.58 mg/dL（95%信頼区間：-13.4; -3.81）〕
- その他の各食事又は「すべての食事の平均」における食後血糖増加量のベースラインからの変化量について、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群又は faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群で統計的な有意差はなかった。

7-9-7 点プロファイルの変動

- 7-9-7 点プロファイルの変動のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量について、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群間又は faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差はなかった。

夜間血糖自己測定値の変化量

- 夜間血糖自己測定値（04:00 から朝食まで）のベースラインからの変化量について、faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差がみられた。
  – 投与群間差〔faster aspart（食後投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値：0.70 mmol/L（95%信頼区間：0.08; 1.33）〔12.64 mg/dL（95%信頼区間：1.38; 23.90）〕
- 夜間血糖自己測定値（就寝時から 04:00 まで、04:00 から朝食まで又は就寝時から朝食まで）のベースラインからの変化量について、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群間及び faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群間のいずれにおいても統計的な有意差はなかった。

無作為割り付け後 26 週における食後血糖値目標値を達成した被験者の割合（血糖自己測定値における日々の食後血糖値全体の平均）

- 全体の食後 1 時間血糖値が 7.8 mmol/L（140 mg/dL）以下を達成した被験者の群間のオッズ比について、統計的な有意差がみられ faster aspart（食前投与）群で良好な結果であった。
  – 投与群間〔faster aspart（食前投与）群／ノボラピッド®注群〕のオッズ比の推定値：1.54（95%信頼区間：1.05; 2.26）
- 全体の食後 1 時間血糖値が 7.8 mmol/L（140 mg/dL）以下を達成した被験者の群間のオッズ比について、faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群で統計的な有意差はなかった。
- その他、重大な低血糖を発現することなく全体の食後 1 時間血糖値が 7.8 mmol/L（140 mg/dL）以下を達成した被験者、及び重大な低血糖を発現することなく最小限の体重増加（3.0%未満）で、食後 1 時間の血糖値が 7.8 mmol/L（140 mg/dL）以下及び HbA1c が 7.0%未満を達成した被験者の群間のオッズ比について、投与群間〔faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群又は faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群〕で統計的な有意差はなかった。

脂質－リポタンパク質プロファイル（総コレステロール、高比重リポタンパク質及び低比重リポタンパク質）のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量

- 総コレステロール、高比重リポタンパク質（HDL）及び低比重リポタンパク質（LDL）について、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群又は faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群で統計的な有意差はなかった。

無作為割り付け後 26 週のインスリン投与量（Basal インスリン投与量、総 Bolus インスリン投与量及び各食

事時のインスリン投与量）
- 無作為割り付け後 26 週における 1 日 Bolus インスリン投与量の平均は、faster aspart（食前投与）群で 31.1 単位（0.43 単位/kg）、faster aspart（食後投与）群で 30.5 単位（0.43 単位/kg）及びノボラピッド®注群で 33.5 単位（0.47 単位/kg）であった。
- 無作為割り付け後 26 週における 1 日 Bolus インスリン投与量（単位/kg、すべての食事）の比〔faster aspart（食前投与）群／ノボラピッド®注群及び faster aspart（食後投与）群／ノボラピッド®注群〕の平均は、それぞれ 0.91 及び 0.90 であった。
- 無作為割り付け後 26 週における 1 日 Basal インスリン投与量の平均は、faster aspart（食前投与）群で 26.7 単位（0.35 単位/kg）、faster aspart（食後投与）群で 27.3 単位（0.36 単位/kg）及びノボラピッド®注群で 27.2 単位（0.36 単位/kg）であった。
- 無作為割り付け後 26 週における 1 日総インスリン投与量の平均は、faster aspart（食前投与）群で 57.7 単位（0.77 単位/kg）、faster aspart（食後投与）群で 57.8 単位（0.79 単位/kg）及びノボラピッド®注群で 60.4 単位（0.83 単位/kg）であった。
- 無作為割り付け後 26 週における Basal と Bolus 比の平均は、faster aspart（食前投与）群で 45: 55、faster aspart（食後投与）群で 45: 55 及びノボラピッド®注群で 43: 57 であった。

安全性の結果：

以下に要約されたすべての安全性の結果は、治験薬投与下に発現したものである。

有害事象
- 全体的な有害事象プロファイルに臨床的に問題となる群間の違いは認められなかった。
- 全体的な有害事象の単位時間あたりの発現件数は、faster aspart（食前投与）群（378.9 件／100 人・年）、faster aspart（食後投与）群（385.4 件／100 人・年）及びノボラピッド®注群（368.5 件／100 人・年）で同様であった。有害事象を発現した被験者の割合も、faster aspart（食前投与）群（70.2%）、faster aspart（食後投与）群（69.5%）及びノボラピッド®注群（72.5%）で同様であった。
- 有害事象の大部分が非重篤（96%）で、軽度又は中等度（97%）であり、無作為割り付けされた治験薬（81%）又は Basal インスリン（79%）との因果関係は「なし」と判定された。ほとんどの有害事象（86%）は、26 週間の投与期間終了時には回復していた。
- 重度の有害事象、及び治験責任医師により無作為割り付けされた治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象の単位時間あたりの発現件数に、投与群間で臨床的に問題となる差はみられなかった。
- 全体として、最も高頻度で報告された有害事象は「ウイルス性上気道感染」であり、21.8%の被験者でみられ、単位時間あたりの発現件数は 62.3 件／100 人・年であった。その他に高頻度で報告された有害事象（いずれかの投与群において 5%以上の被験者に発現）は、「上気道感染」、「インフルエンザ」、「血中ブドウ糖減少」及び「低血糖」であった。

死亡、重篤な有害事象及びその他の重大な有害事象
- 試験期間中に死亡の報告はなかった。
- 重篤な有害事象の単位時間あたりの発現件数は、faster aspart（食前投与）群で 15.8 件／100 人・年、faster aspart（食後投与）群で 13.5 件／100 人・年及びノボラピッド®注群で 11.2 件／100 人・年であった。被験者の 5%以上で発現した重篤な有害事象（基本語）はなかった。
- 治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された重篤な有害事象は、faster aspart（食前投与）群で 12 例（3.5%）12 件であり、faster aspart（食後投与）群では 7 例（2.1%）11 件及びノボラピッド®注群では 7 例（2.0%）8 件であった；これらの重篤な有害事象の多くは「低血糖」及び「低血糖性意識消失」であった。これらの事象の単位時間あたりの発現件数に関して、投与群間で臨床的に問題となる差はみられなかった。
- ノボラピッド®注の投与を受けていた 1 例が重篤な有害事象「椎間板突出」により試験を中止したが、治験薬との因果関係は「なし」と判定された。
- Novo Nordisk MedDRA 検索式（NNMQ）による検索により、27 例 31 件の投与過誤が特定された。2 件の投与過誤を除くすべての事象は「誤薬投与」として報告され、このうち 2 件（いずれもノボラピッド®注

群）は重篤であった。投与過誤の発現頻度は投与群間で同様であった。

注射部位反応

- NNMQ検索により、21例31件の注射部位反応が特定された。単位時間あたりの発現件数は、faster aspart（食前投与）群、faster aspart（食後投与）群及びノボラピッド®注群で、それぞれ5.3件／100人・年、7.1件／100人・年及び5.9件／100人・年であった。さらに、NNMQ検索で検出されなかった4例4例の有害事象〔faster aspart（食前投与）群で2例及びfaster aspart（食後投与）群で2例〕が治験責任医師により報告された。すべての注射部位反応は非重篤かつ軽度又は中等度であった。

リポジストロフィー

- 6例6件のリポジストロフィーが特定され、このうち3例がfaster aspart（食前投与）群及び3例がfaster aspart（食後投与）群であった。すべての事象は非重篤かつ軽度であった。

アレルギー反応

- NNMQ 検索により、34 例 40 件のアレルギー反応が特定された。単位時間あたりの発現件数は、faster aspart（食前投与）群、faster aspart（食後投与）群及びノボラピッド®注群においてそれぞれ 7.6 件／100 人・年、9.4 件／100 人・年及び 6.5 件／100 人・年であった。すべての有害事象は非重篤かつ軽度又は中等度であった。

低血糖

- 治験薬投与後26週のすべての重大な又は血糖値確定低血糖について、単位時間あたりの発現件数の投与群間の比の推定値は0.84（95%信頼区間：0.70; 1.01）〔faster aspart（食前投与）群／ノボラピッド®注群〕及び0.97（95%信頼区間：0.81; 1.16）〔faster aspart（食後投与）群／ノボラピッド®注群〕であり、いずれについても投与群間で統計的な有意差はみられなかった。単位時間あたりの発現件数は、faster aspart（食前投与）群、faster aspart（食後投与）群及びノボラピッド®注群でそれぞれ3409件／100人・年、3940件／100人・年及び4008件／100人・年であった。
- *日中及び夜間における重大な又は血糖値確定低血糖：*統計解析の結果、日中又は夜間〔00:01から05:59まで、（両時刻を含む）〕における重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数の投与群間の比の推定値について、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群間及びfaster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群間いずれについても投与群間で統計的な有意差はみられなかった。夜間における重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、faster aspart（食前投与）群、faster aspart（食後投与）群及びノボラピッド®注群でそれぞれ335件／100人・年、357件／100人・年及び384件／100人・年であった。
- *食事開始後（1～4時間）の重大な又は血糖値確定低血糖：*食事開始後1、2又は4時間、あるいは食事開始後1～2、2～3又は2～4時間の間の重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数に、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群で統計的な有意差はみられなかった。食事開始後3～4時間での間の低血糖の単位時間あたりの発現件数は、ノボラピッド®注群と比較してfaster aspart（食前投与）群で少なかった〔単位時間あたりの発現件数の投与群間の比の推定値：0.72（95%信頼区間：0.54; 0.96）〕。Faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群を比較した場合、検討したいずれの時点／期間においても重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数に統計的な有意差はなかった。
- ADAの分類による重大な低血糖の単位時間あたりの発現件数は、faster aspart（食前投与）群で27件／100人・年、faster aspart（食後投与）群で17件／100人・年及びノボラピッド®注群で28件／100人・年であり、投与群間で同様であった。

身体所見、バイタルサイン、心電図、眼底検査／眼底写真及び臨床検査項目

- 身体所見、バイタルサイン、心電図、眼底検査／眼底写真又はその他の臨床検査項目について、ベースラインから 26 週までに投与群間で臨床的に問題となる差は認められなかった。

妊娠

- 試験期間中に 5 例の被験者で妊娠が報告された。治験薬と関連がある妊娠合併症の報告はなかった。

インスリン アスパルト抗体

- 抗体産生は 3 つの投与群を通じて同程度であった。

体重及びBMI

• 3 つの投与群いずれについても、体重及び BMI はやや増加した（体重は 1.5kg 未満、BMI は 0.50 kg/m^2 未満）。体重のベースラインからの変化量について、ノボラピッド®注群と比較して faster aspart（食前投与）群又は faster aspart（食後投与）群で統計的な有意差はなかった。
全体の結論： 26週間、無作為割り付け、部分的二重盲検、並行群間、検証的試験の結果から、1型糖尿病患者において、インスリン デグルデクをBasalインスリンとして併用したBasal-Bolus療法において、ノボラピッド®注と比較した場合のfaster aspart（食前投与及び食後投与）の効果及び安全性が確認された。この試験のデータから以下の結論が得られる。 • HbA1cのベースラインからの変化量について、faster aspart（食前投与）及びfaster aspart（食後投与）いずれについても非劣性が検証され、faster aspartを食前及び食後に投与した場合の有用性が示された。 • 食後 1 時間の血糖増加量（食事負荷試験）について、faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注に対する優越性が検証された。 • HbA1c のベースラインからの変化量について、faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注に対する優越性は検証できなかった。1,5-アンヒドログルシトールのベースラインからの変化量について、階層的検定手順は行わなかった。 • 食後 30 分の血糖増加量（食事負荷試験）の低下は、ノボラピッド®注と比較して faster aspart（食前投与）で統計的に有意に大きかった。 • 食後 1 時間の血糖増加量（食事負荷試験）のベースラインからの変化量について、faster aspart（食後投与）群及びノボラピッド®注群間の差は統計的に有意であった。 • すべての重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数について、faster aspart（食前投与）とノボラピッド®注間及び faster aspart（食後投与）とノボラピッド®注間で統計的な有意差はみられなかった。食事開始後 1 時間の間の重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数について、faster aspart（食前投与）とノボラピッド®注間で統計的な有意差はみられなかった。 • 安全性に問題となる所見は認められなかった。Faster aspart 及びノボラピッド®注の全体的な安全性プロファイルは同様であり、インスリン アスパルトにおいて予測されたとおりであった。
本試験は、ヘルシンキ宣言の精神（2013）、ICH-GCP ガイドライン（1996）及び FDA 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

＜被験者数の設定＞

＜全体＞

本試験の被験者数（合計 999 例）は、階層的検定手順のステップ 1〔主要目的：HbA1c における faster aspart（食前投与）の非劣性〕及びステップ 2〔HbA1c における faster aspart（食後投与）の非劣性〕について十分な検出力を保証するよう設定された。それぞれのステップについて、検出力の算出に用いた仮定及び解析対象集団、ならびに検出力を表 2.7.6.10.1-1 に示す。非劣性ステップの検出力は、有意水準 2.5%の片側検定の仮定の下、t 統計量に基づき算出した。

表 2.7.6.10.1-1　被験者数の設定に用いた仮定の詳細

	Statistical test	Significance level	Analysis population	Non-inferiority margin	Standard deviation	Mean difference	Power
Step 1	2-group t-test	One-sided 2.5%	FAS	0.4% (absolute)	1.2%	0.0%	99.0%
Step 2	2-group t-test	One-sided 2.5%	FAS	0.4% (absolute)	1.2%	0.1%	89.6%

＜日本人被験者数＞

本試験は国際共同治験として計画され、以下に示す国が参加した：日本、北米（米国及びカナダ）、欧州（オーストリア、ブルガリア、ドイツ、イスラエル、イタリア、ロシア及びセルビア）及びその他（インド及び台湾）。また、これらの地域から組み入れられる被験者の割合を、それぞれ 24.8%（日本）、30.0%（北米）、33.6%（欧州）及び 11.6%（その他）と想定した。日本人の割り付け予定被験者数は 248 例であった。

「国際共同治験に関する基本的な考え方について（平成 19 年 9 月 28 日付、薬食審査発第 0928010 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）」に基づき、試験全体の被験者数の設定において考慮した群間差（すなわち階層的検定手順のステップ 1 及び 2）の観点から、日本人と全集団、及びすべての地域で一貫した傾向が見られる確率を評価した。一貫性の基準を以下のように定義した：

基準 1
$D_{Japan} - \Delta < 0.5\ (D_{all} - \Delta)$：ここで、$D_{Japan}$ 及び D_{all} をそれぞれ日本人及び試験全体における群間差（faster aspart－ノボラピッド®注）の推定値とする。HbA1c の変化量に対して、Δは 0.4%である。
基準 2
すべての地域で群間差（faster aspart－ノボラピッド®注）の推定値がΔ未満。HbA1c の変化量に対して、Δは 0.4%である。

治療と地域の間に交互作用がないと仮定し、それぞれの群間比較について全集団で統計的に有意な結果が得られたという条件の下で一貫した傾向が見られる条件付き確率を表 2.7.6.10.1-2 に示す。条件付き確率の算出は、表 2.7.6.10.1-1 に示した仮定及び解析対象集団を用いた 100,000 回のシミュレーションに基づく。

表 2.7.6.10.1-2　一貫性の基準を満たす条件付き確率

Endpoint	Contrast	Criterion 1	Criterion 2
HbA1c	mealtime faster aspart minus mealtime NovoRapid	88.4%	90.4%
HbA1c	postmeal faster aspart minus mealtime NovoRapid	83.0%	81.0%

2.7.6.10.2 有害事象（全集団）

表 2.7.6.10.2- 1 治験薬投与下で発現した有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）- on-treatment- 安全性解析対象集団（4131 試験）

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	342			341			342			1025		
Total exposure (yrs)	171.3			170.2			170.2			511.7		
Total events	240 (70.2)	649	378.9	237 (69.5)	656	385.4	248 (72.5)	627	368.5	725 (70.7)	1932	377.6
感染症および寄生虫症	146 (42.7)	233	136.0	130 (38.1)	224	131.6	149 (43.6)	244	143.4	425 (41.5)	701	137.0
ウイルス性上気道感染	73 (21.3)	101	59.0	70 (20.5)	100	58.8	80 (23.4)	118	69.3	223 (21.8)	319	62.3
上気道感染	30 (8.8)	38	22.2	26 (7.6)	34	20.0	27 (7.9)	34	20.0	83 (8.1)	106	20.7
インフルエンザ	21 (6.1)	22	12.8	14 (4.1)	14	8.2	10 (2.9)	10	5.9	45 (4.4)	46	9.0
胃腸炎	8 (2.3)	9	5.3	12 (3.5)	13	7.6	11 (3.2)	13	7.6	31 (3.0)	35	6.8
尿路感染	6 (1.8)	7	4.1	7 (2.1)	9	5.3	7 (2.0)	7	4.1	20 (2.0)	23	4.5
副鼻腔炎	5 (1.5)	6	3.5	5 (1.5)	5	2.9	4 (1.2)	4	2.4	14 (1.4)	15	2.9
ウイルス感染	4 (1.2)	6	3.5	4 (1.2)	5	2.9	3 (0.9)	3	1.8	11 (1.1)	14	2.7
咽頭炎	3 (0.9)	3	1.8	1 (0.3)	1	0.6	5 (1.5)	8	4.7	9 (0.9)	12	2.3
ウイルス性胃腸炎	3 (0.9)	3	1.8	0			7 (2.0)	7	4.1	10 (1.0)	10	2.0
気管支炎	1 (0.3)	1	0.6	4 (1.2)	4	2.4	4 (1.2)	4	2.4	9 (0.9)	9	1.8
鼻炎	3 (0.9)	3	1.8	0			5 (1.5)	5	2.9	8 (0.8)	8	1.6
膀胱炎	1 (0.3)	2	1.2	2 (0.6)	2	1.2	2 (0.6)	2	1.2	5 (0.5)	6	1.2
ウイルス性気道感染	2 (0.6)	3	1.8	2 (0.6)	2	1.2	0			4 (0.4)	5	1.0
中耳炎	3 (0.9)	3	1.8	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	5 (0.5)	5	1.0
扁桃炎	2 (0.6)	4	2.3	1 (0.3)	1	0.6	0			3 (0.3)	5	1.0
外耳炎	2 (0.6)	2	1.2	2 (0.6)	2	1.2	0			4 (0.4)	4	0.8
蜂巣炎	2 (0.6)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	4 (0.4)	4	0.8
急性副鼻腔炎	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.6)	2	1.2	0			3 (0.3)	3	0.6
歯周炎	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.6)	2	1.2	3 (0.3)	3	0.6
歯膿瘍	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	3 (0.3)	3	0.6
耳感染	1 (0.3)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.2)	3	0.6
真菌感染	0			2 (0.6)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	3 (0.3)	3	0.6
帯状疱疹	2 (0.6)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	0			3 (0.3)	3	0.6
爪真菌症	0			2 (0.6)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	3 (0.3)	3	0.6

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

adae.xpt; variable(s): NA; criteria: SAFFL='Y' and ANL01FL='Y' and TRTEMFL='Y'
nn1218/exploratory/fsusot007_20180607_er
09AUG2018:16:26:08 - 4131_t_ae_socpt_sum.sas/t_ae_te_socpf_sum_on_sas_4131.txt

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
外陰部腟カンジダ症	0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
外陰腟真菌感染	0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
気道感染	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.2)	2	0.4
結膜炎	0			2 (0.6)	2	1.2	0			2 (0.2)	2	0.4
限局性感染	0			2 (0.6)	2	1.2	0			2 (0.2)	2	0.4
水痘	1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
肺炎	0			0			2 (0.6)	2	1.2	2 (0.2)	2	0.4
皮下組織膿瘍	0			2 (0.6)	2	1.2	0			2 (0.2)	2	0.4
皮膚感染	0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
せつ	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
アデノイド咽頭炎	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
ウイルス性消化管感染	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
ウイルス性鼻炎	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
エプスタイン・バーウイルス感染	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
カンジダ感染	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
サイトメガロウイルス感染	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
ヘルペス眼感染	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
下気道感染	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
感染性精索炎	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
急性中耳炎	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
憩室炎	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
股部白癬	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
口角口唇炎	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
口腔ヘルペス	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
口腔感染	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
喉頭炎	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
細菌性下気道感染	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
四肢膿瘍	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
歯髄炎	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
歯肉炎	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
真菌性尿路感染	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
蓄膿	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
爪囲炎	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
伝染性単核症	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
伝染性軟属腫	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
尿道炎	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
膿痂疹	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
梅毒	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
皮膚真菌感染	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
鼻咽頭炎	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
慢性腎盂腎炎	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
迷路炎	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
毛巣嚢胞	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
毛包炎	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
臨床検査	69 (20.2)	93	54.3	73 (21.4)	94	55.2	73 (21.3)	91	53.5	215 (21.0)	278	54.3
血中ブドウ糖減少	58 (17.0)	81	47.3	67 (19.6)	83	48.8	68 (19.9)	82	48.2	193 (18.8)	246	48.1
肝酵素上昇	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.6)	2	1.2	3 (0.3)	3	0.6
血圧上昇	2 (0.6)	2	1.2	0			1 (0.3)	1	0.6	3 (0.3)	3	0.6
血中クレアチニン増加	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	3 (0.3)	3	0.6
体重増加	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.6)	2	1.2	0			3 (0.3)	3	0.6
ヘモグロビン減少	0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.2)	2	0.4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
ヘマトクリット減少	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
ヘリコバクター検査陽性	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
血中１，５－アンヒドログルシトール減少	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
血中カリウム増加	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
血中ビリルビン増加	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
血中ブドウ糖変動	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
血中甲状腺刺激ホルモン	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
脂質異常	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
心電図変化	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
心拍数増加	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
尿中血陽性	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
尿中蛋白陽性	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
胃腸障害	36 (10.5)	52	30.4	33 (9.7)	48	28.2	39 (11.4)	48	28.2	108 (10.5)	148	28.9
悪心	12 (3.5)	14	8.2	3 (0.9)	3	1.8	9 (2.6)	12	7.1	24 (2.3)	29	5.7
下痢	3 (0.9)	3	1.8	9 (2.6)	9	5.3	5 (1.5)	5	2.9	17 (1.7)	17	3.3
胃炎	3 (0.9)	4	2.3	5 (1.5)	6	3.5	3 (0.9)	3	1.8	11 (1.1)	13	2.5
嘔吐	4 (1.2)	5	2.9	3 (0.9)	3	1.8	4 (1.2)	4	2.4	11 (1.1)	12	2.3
歯痛	3 (0.9)	3	1.8	4 (1.2)	4	2.4	2 (0.6)	2	1.2	9 (0.9)	9	1.8
胃食道逆流性疾患	3 (0.9)	3	1.8	0			3 (0.9)	3	1.8	6 (0.6)	6	1.2
食中毒	2 (0.6)	2	1.2	2 (0.6)	2	1.2	2 (0.6)	2	1.2	6 (0.6)	6	1.2
便秘	5 (1.5)	5	2.9	1 (0.3)	1	0.6	0			6 (0.6)	6	1.2
上腹部痛	1 (0.3)	1	0.6	3 (0.9)	3	1.8	1 (0.3)	1	0.6	5 (0.5)	5	1.0
消化不良	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.6)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	4 (0.4)	4	0.8
腹痛	0			0			4 (1.2)	4	2.4	4 (0.4)	4	0.8
腹部不快感	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.6)	2	1.2	4 (0.4)	4	0.8
齲歯	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.6)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	4 (0.4)	4	0.8
アフタ性潰瘍	0			1 (0.3)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	3	0.6
裂孔ヘルニア	0			3 (0.9)	3	1.8	0			3 (0.3)	3	0.6
口内炎	1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
歯周病	0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
小腸炎	0			2 (0.6)	2	1.2	0			2 (0.2)	2	0.4
腹部膨満	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.2)	2	0.4
慢性胃炎	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.2)	2	0.4
びらん性胃炎	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
セリアック病	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
レッチング	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
胃ポリープ	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
胃酸過多	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
胃腸障害	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
胃潰瘍	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
口腔内不快感	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
根尖肉芽腫	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
痔核	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
腸炎	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
潰瘍性大腸炎	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
肛門周囲痛	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
筋骨格系および結合組織障害	31 (9.1)	38	22.2	31 (9.1)	35	20.6	30 (8.8)	39	22.9	92 (9.0)	112	21.9
背部痛	4 (1.2)	4	2.3	7 (2.1)	8	4.7	6 (1.8)	6	3.5	17 (1.7)	18	3.5
四肢痛	8 (2.3)	8	4.7	5 (1.5)	5	2.9	3 (0.9)	3	1.8	16 (1.6)	16	3.1
関節痛	3 (0.9)	3	1.8	4 (1.2)	4	2.4	2 (0.6)	2	1.2	9 (0.9)	9	1.8
筋肉痛	3 (0.9)	4	2.3	1 (0.3)	1	0.6	3 (0.9)	4	2.4	7 (0.7)	9	1.8
筋痙縮	3 (0.9)	3	1.8	1 (0.3)	1	0.6	4 (1.2)	4	2.4	8 (0.8)	8	1.6
筋骨格痛	4 (1.2)	4	2.3	0			1 (0.3)	1	0.6	5 (0.5)	5	1.0
弾発指	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.6)	3	1.8	3 (0.3)	4	0.8
腱鞘炎	1 (0.3)	1	0.6	0			3 (0.9)	3	1.8	4 (0.4)	4	0.8
関節炎	2 (0.6)	2	1.2	0			1 (0.3)	1	0.6	3 (0.3)	3	0.6
頚部痛	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.6)	2	1.2	0			3 (0.3)	3	0.6
足底筋膜炎	0			2 (0.6)	3	1.8	0			2 (0.2)	3	0.6
関節リウマチ	1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
関節周囲炎	0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
筋骨格硬直	0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
椎間板障害	0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
椎間板突出	0			0			2 (0.6)	2	1.2	2 (0.2)	2	0.4
リウマチ性障害	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
外骨腫	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
滑液包炎	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
関節拘縮	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
関節腫脹	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
関節障害	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
関節滲出液	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
筋炎	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
筋骨格系胸痛	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
筋力低下	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
腰部脊柱管狭窄症	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
骨粗鬆症性骨折	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
脊椎痛	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
側腹部痛	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
椎間板変性症	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
変形性関節症	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
変形性脊椎症	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
腱炎	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
膠原病	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
傷害、中毒および処置合併症	34 (9.9)	40	23.4	25 (7.3)	32	18.8	28 (8.2)	31	18.2	87 (8.5)	103	20.1
誤薬投与	8 (2.3)	9	5.3	11 (3.2)	14	8.2	6 (1.8)	6	3.5	25 (2.4)	29	5.7
靭帯捻挫	3 (0.9)	3	1.8	3 (0.9)	3	1.8	3 (0.9)	3	1.8	9 (0.9)	9	1.8
挫傷	2 (0.6)	2	1.2	3 (0.9)	3	1.8	1 (0.3)	1	0.6	6 (0.6)	6	1.2
四肢損傷	5 (1.5)	5	2.9	0			1 (0.3)	1	0.6	6 (0.6)	6	1.2
転倒	2 (0.6)	2	1.2	3 (0.9)	3	1.8	0			5 (0.5)	5	1.0

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
歯牙破折	3 (0.9)	3	1.8	0			1 (0.3)	1	0.6	4 (0.4)	4	0.8
肉離れ	4 (1.2)	4	2.3	0			0			4 (0.4)	4	0.8
足骨折	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.6)	2	1.2	3 (0.3)	3	0.6
皮膚擦過傷	0			0			2 (0.6)	3	1.8	2 (0.2)	3	0.6
裂傷	2 (0.6)	2	1.2	0			1 (0.3)	1	0.6	3 (0.3)	3	0.6
交通事故	0			2 (0.6)	2	1.2	0			2 (0.2)	2	0.4
手骨折	1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
熱傷	1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
橈骨骨折	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.2)	2	0.4
腱断裂	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.2)	2	0.4
外傷性骨折	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
関節損傷	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
関節脱臼	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
眼内異物	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
眼瞼損傷	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
顔面骨骨折	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
偶発的過少量投与	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
偶発的過量投与	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
硬膜外血腫	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
尺骨骨折	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
手首関節骨折	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
術後イレウス	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
処置後分泌物	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
前腕骨折	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
創傷	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
大腿骨頚部骨折	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
殿部損傷	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
頭蓋底骨折	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
動物咬傷	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
熱中症	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
靭帯断裂	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
神経系障害	22 (6.4)	26	15.2	28 (8.2)	39	22.9	18 (5.3)	30	17.6	68 (6.6)	95	18.6
頭痛	4 (1.2)	6	3.5	12 (3.5)	19	11.2	5 (1.5)	15	8.8	21 (2.0)	40	7.8
浮動性めまい	2 (0.6)	2	1.2	4 (1.2)	5	2.9	3 (0.9)	4	2.4	9 (0.9)	11	2.1
低血糖性意識消失	2 (0.6)	2	1.2	3 (0.9)	3	1.8	2 (0.6)	2	1.2	7 (0.7)	7	1.4
感覚鈍麻	0			2 (0.6)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	3 (0.3)	3	0.6
錯感覚	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	3 (0.3)	3	0.6
低血糖性痙攣	2 (0.6)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	0			3 (0.3)	3	0.6
糖尿病性ニューロパチー	3 (0.9)	3	1.8	0			0			3 (0.3)	3	0.6
片頭痛	3 (0.9)	3	1.8	0			0			3 (0.3)	3	0.6
緊張性頭痛	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.2)	2	0.4
失神	1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
失神寸前の状態	0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
多発ニューロパチー	0			2 (0.6)	2	1.2	0			2 (0.2)	2	0.4
嗜眠	1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
ヘルペス後神経痛	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
記憶障害	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
筋緊張亢進	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
頚動脈硬化症	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
後頭神経痛	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
腰髄神経根障害	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
手根管症候群	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
振戦	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
神経変性障害	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
低血糖昏睡	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
脳血管発作	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
反射減弱	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
一般・全身障害および投与部位の状態	25 (7.3)	31	18.1	25 (7.3)	35	20.6	18 (5.3)	27	15.9	68 (6.6)	93	18.2
インフルエンザ様疾患	5 (1.5)	7	4.1	4 (1.2)	4	2.4	4 (1.2)	6	3.5	13 (1.3)	17	3.3

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
発熱	8 (2.3)	8	4.7	7 (2.1)	7	4.1	2 (0.6)	2	1.2	17 (1.7)	17	3.3
注射部位血腫	2 (0.6)	2	1.2	2 (0.6)	4	2.4	2 (0.6)	4	2.4	6 (0.6)	10	2.0
末梢性浮腫	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.6)	2	1.2	2 (0.6)	2	1.2	5 (0.5)	5	1.0
注射部位内出血	1 (0.3)	2	1.2	2 (0.6)	2	1.2	0			3 (0.3)	4	0.8
注射部位反応	0			1 (0.3)	1	0.6	2 (0.6)	3	1.8	3 (0.3)	4	0.8
注射部位疼痛	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.6)	2	1.2	4 (0.4)	4	0.8
疲労	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.6)	3	1.8	0			3 (0.3)	4	0.8
胸痛	0			1 (0.3)	1	0.6	2 (0.6)	2	1.2	3 (0.3)	3	0.6
倦怠感	2 (0.6)	2	1.2	0			1 (0.3)	1	0.6	3 (0.3)	3	0.6
注射部位肥厚	2 (0.6)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	0			3 (0.3)	3	0.6
胸部不快感	0			0			2 (0.6)	2	1.2	2 (0.2)	2	0.4
末梢腫脹	0			2 (0.6)	2	1.2	0			2 (0.2)	2	0.4
無力症	0			2 (0.6)	2	1.2	0			2 (0.2)	2	0.4
疼痛	1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
異常感	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
炎症	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
治療的薬物配合禁忌	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
全身症状	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
注射部位過敏反応	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
注射部位硬結	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
注射部位腫脹	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
注射部位出血	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
注射部位発疹	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
投与部位硬結	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
浮腫	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
眼障害	17 (5.0)	18	10.5	28 (8.2)	34	20.0	21 (6.1)	23	13.5	66 (6.4)	75	14.7
糖尿病網膜症	7 (2.0)	7	4.1	12 (3.5)	12	7.1	7 (2.0)	7	4.1	26 (2.5)	26	5.1
黄斑浮腫	0			2 (0.6)	2	1.2	2 (0.6)	2	1.2	4 (0.4)	4	0.8
網膜症	2 (0.6)	2	1.2	0			2 (0.6)	2	1.2	4 (0.4)	4	0.8
高血圧性網膜症	0			2 (0.6)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	3 (0.3)	3	0.6

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
網膜裂孔	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.6)	2	1.2	3 (0.3)	3	0.6
眼乾燥	0			2 (0.6)	2	1.2	0			2 (0.2)	2	0.4
硝子体出血	0			2 (0.6)	2	1.2	0			2 (0.2)	2	0.4
増殖性網膜症	0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
網膜血管瘤	2 (0.6)	2	1.2	0			0			2 (0.2)	2	0.4
アレルギー性結膜炎	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
一過性視力低下	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
黄斑症	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
核性白内障	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
眼そう痒症	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
眼の炎症	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
眼の障害	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
眼潰瘍	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
眼部不快感	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
眼瞼皮膚弛緩症	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
眼瞼浮腫	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
近視	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
結膜出血	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
高眼圧症	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
視力障害	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
硝子体剥離	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
正常眼圧緑内障	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
虹彩炎	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
嚢胞様黄斑浮腫	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
白内障	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
網膜虚血	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
網膜出血	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
網膜滲出物	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
乱視	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
流涙増加	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
緑内障	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
霰粒腫	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
代謝および栄養障害	29 (8.5)	30	17.5	16 (4.7)	22	12.9	21 (6.1)	23	13.5	66 (6.4)	75	14.7
低血糖	21 (6.1)	22	12.8	6 (1.8)	9	5.3	12 (3.5)	13	7.6	39 (3.8)	44	8.6
高血糖	2 (0.6)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.6)	3	1.8	5 (0.5)	6	1.2
高脂血症	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.6)	2	1.2	2 (0.6)	2	1.2	5 (0.5)	5	1.0
糖尿病性代謝代償不全	2 (0.6)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	4 (0.4)	4	0.8
ビタミンD欠乏	0			3 (0.9)	3	1.8	0			3 (0.3)	3	0.6
高トリグリセリド血症	0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
食欲減退	0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
脱水	2 (0.6)	2	1.2	0			0			2 (0.2)	2	0.4
低カリウム血症	0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
無自覚性低血糖	0			2 (0.6)	2	1.2	0			2 (0.2)	2	0.4
高コレステロール血症	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
体液貯留	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
痛風	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
皮膚および皮下組織障害	18 (5.3)	23	13.4	22 (6.5)	24	14.1	18 (5.3)	19	11.2	58 (5.7)	66	12.9
皮膚炎	1 (0.3)	3	1.8	4 (1.2)	4	2.4	0			5 (0.5)	7	1.4
蕁麻疹	2 (0.6)	2	1.2	3 (0.9)	3	1.8	2 (0.6)	2	1.2	7 (0.7)	7	1.4
脂肪肥大症	2 (0.6)	2	1.2	3 (0.9)	3	1.8	0			5 (0.5)	5	1.0
そう痒症	0			2 (0.6)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	3 (0.3)	3	0.6
湿疹	2 (0.6)	2	1.2	0			1 (0.3)	1	0.6	3 (0.3)	3	0.6
接触皮膚炎	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.6)	2	1.2	3 (0.3)	3	0.6
皮膚乾燥	0			2 (0.6)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	3 (0.3)	3	0.6
皮膚潰瘍	2 (0.6)	2	1.2	0			1 (0.3)	1	0.6	3 (0.3)	3	0.6
アトピー性皮膚炎	1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
発疹	0			0			2 (0.6)	2	1.2	2 (0.2)	2	0.4
斑状出血	0			0			1 (0.3)	2	1.2	1 (0.1)	2	0.4
そう痒性皮疹	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
乾皮症	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
汗疹	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
汗腺炎	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
丘疹	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
丘疹性皮疹	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
血性水疱	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
後天性リポジストロフィー	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
光線角化症	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
紅斑性皮疹	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
水疱	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
脱毛症	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
爪の障害	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
爪甲脱落症	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
爪床の炎症	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
爪色素沈着	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
嚢胞性ざ瘡	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
皮脂欠乏症	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
皮膚亀裂	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
皮膚腫瘤	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
皮膚嚢腫	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
皮膚剥脱	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
皮膚反応	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
皮膚病変	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
類乾癬	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (5.6)	21	12.3	19 (5.6)	22	12.9	19 (5.6)	20	11.8	57 (5.6)	63	12.3
口腔咽頭痛	3 (0.9)	3	1.8	4 (1.2)	4	2.4	6 (1.8)	7	4.1	13 (1.3)	14	2.7
咳嗽	1 (0.3)	1	0.6	5 (1.5)	5	2.9	1 (0.3)	1	0.6	7 (0.7)	7	1.4
副鼻腔うっ血	4 (1.2)	4	2.3	2 (0.6)	2	1.2	0			6 (0.6)	6	1.2
鼻漏	2 (0.6)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.6)	2	1.2	5 (0.5)	5	1.0
アレルギー性鼻炎	2 (0.6)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	4 (0.4)	4	0.8

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
上気道の炎症	0			2 (0.6)	3	1.8	1 (0.3)	1	0.6	3 (0.3)	4	0.8
鼻閉	3 (0.9)	3	1.8	1 (0.3)	1	0.6	0			4 (0.4)	4	0.8
喘息	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.6)	2	1.2	4 (0.4)	4	0.8
呼吸障害	2 (0.6)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	0			3 (0.3)	3	0.6
鼻出血	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	3 (0.3)	3	0.6
咽喉刺激感	0			0			2 (0.6)	2	1.2	2 (0.2)	2	0.4
呼吸困難	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.2)	2	0.4
胸膜炎	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
上気道うっ血	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
副鼻腔不快感	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
慢性閉塞性肺疾患	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
扁桃肥大	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
精神障害	7 (2.0)	8	4.7	8 (2.3)	9	5.3	1 (0.3)	1	0.6	16 (1.6)	18	3.5
うつ病	4 (1.2)	4	2.3	3 (0.9)	3	1.8	0			7 (0.7)	7	1.4
不眠症	2 (0.6)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	4 (0.4)	4	0.8
ストレス	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.6)	2	1.2	0			3 (0.3)	3	0.6
不安	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.2)	2	0.4
感情障害	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
睡眠障害	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
腎および尿路障害	4 (1.2)	4	2.3	7 (2.1)	7	4.1	4 (1.2)	6	3.5	15 (1.5)	17	3.3
ミクロアルブミン尿	1 (0.3)	1	0.6	0			3 (0.9)	4	2.4	4 (0.4)	5	1.0
血尿	1 (0.3)	1	0.6	3 (0.9)	3	1.8	1 (0.3)	1	0.6	5 (0.5)	5	1.0
急性腎障害	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
結晶尿	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
腎結石症	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
腎嚢胞	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
腎不全	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
排尿困難	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
膀胱痛	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
血管障害	6 (1.8)	6	3.5	5 (1.5)	5	2.9	4 (1.2)	4	2.4	15 (1.5)	15	2.9
高血圧	3 (0.9)	3	1.8	4 (1.2)	4	2.4	1 (0.3)	1	0.6	8 (0.8)	8	1.6
起立性低血圧	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.2)	2	0.4
低血圧	0			0			2 (0.6)	2	1.2	2 (0.2)	2	0.4
動脈硬化症	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
表在性血栓性静脈炎	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
血液およびリンパ系障害	7 (2.0)	7	4.1	0			5 (1.5)	5	2.9	12 (1.2)	12	2.3
貧血	3 (0.9)	3	1.8	0			4 (1.2)	4	2.4	7 (0.7)	7	1.4
リンパ節症	2 (0.6)	2	1.2	0			0			2 (0.2)	2	0.4
鉄欠乏性貧血	1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
白血球減少症	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
生殖系および乳房障害	4 (1.2)	4	2.3	3 (0.9)	5	2.9	2 (0.6)	2	1.2	9 (0.9)	11	2.1
月経困難症	0			1 (0.3)	2	1.2	0			1 (0.1)	2	0.4
持続勃起症	0			1 (0.3)	2	1.2	0			1 (0.1)	2	0.4
外陰腟の炎症	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
子宮内膜症	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
女性化乳房	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
性器出血	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
精巣腫脹	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
乳房圧痛	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
良性前立腺肥大症	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
耳および迷路障害	3 (0.9)	3	1.8	4 (1.2)	5	2.9	2 (0.6)	2	1.2	9 (0.9)	10	2.0
回転性めまい	0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
耳痛	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.2)	2	0.4
耳不快感	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.2)	2	0.4
耳鳴	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.2)	2	0.4

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
鼓膜穿孔	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
突発性難聴	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
免疫系障害	1 (0.3)	1	0.6	4 (1.2)	6	3.5	3 (0.9)	3	1.8	8 (0.8)	10	2.0
過敏症	0			1 (0.3)	3	1.8	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	4	0.8
季節性アレルギー	0			3 (0.9)	3	1.8	1 (0.3)	1	0.6	4 (0.4)	4	0.8
真菌アレルギー	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
複合アレルギー	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
心臓障害	3 (0.9)	3	1.8	3 (0.9)	3	1.8	1 (0.3)	1	0.6	7 (0.7)	7	1.4
動悸	0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
冠動脈疾患	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
期外収縮	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
心筋虚血	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
心室性期外収縮	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
洞性徐脈	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
内分泌障害	1 (0.3)	1	0.6	3 (0.9)	4	2.4	2 (0.6)	2	1.2	6 (0.6)	7	1.4
甲状腺腫	0			1 (0.3)	1	0.6	2 (0.6)	2	1.2	3 (0.3)	3	0.6
甲状腺機能低下症	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.2)	2	0.4
甲状腺嚢腫	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
副腎機能亢進症	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
外科および内科処置	2 (0.6)	2	1.2	0			3 (0.9)	3	1.8	5 (0.5)	5	1.0
歯内療法	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
痔核手術	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
白内障手術	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
抜歯	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
鼠径部ヘルニア修復	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
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 (0.6)	2	1.2	2 (0.6)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	5 (0.5)	5	1.0
肝臓血管腫	1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
結膜新生物	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
皮膚乳頭腫	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
膀胱移行上皮癌	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
肝胆道系障害	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.6)	2	1.2	4 (0.4)	4	0.8
脂肪肝	0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
胆嚢ポリープ	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
胆嚢炎	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
副脾	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
絨毛膜下出血	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

表 2.7.6.10.2-2　治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）- on-treatment - 安全性解析対象集団（4131 試験）

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	342			341			342			1025		
Total exposure (yrs)	171.3			170.2			170.2			511.7		
Total events	20 (5.8)	27	15.8	17 (5.0)	23	13.5	17 (5.0)	19	11.2	54 (5.3)	69	13.5
代謝および栄養障害	9 (2.6)	9	5.3	5 (1.5)	8	4.7	7 (2.0)	7	4.1	21 (2.0)	24	4.7
低血糖	8 (2.3)	8	4.7	3 (0.9)	6	3.5	6 (1.8)	6	3.5	17 (1.7)	20	3.9
糖尿病性代謝代償不全	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	3 (0.3)	3	0.6
無自覚性低血糖	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
神経系障害	5 (1.5)	5	2.9	7 (2.1)	7	4.1	3 (0.9)	3	1.8	15 (1.5)	15	2.9
低血糖性意識消失	2 (0.6)	2	1.2	3 (0.9)	3	1.8	2 (0.6)	2	1.2	7 (0.7)	7	1.4
低血糖性痙攣	2 (0.6)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	0			3 (0.3)	3	0.6
多発ニューロパチー	0			2 (0.6)	2	1.2	0			2 (0.2)	2	0.4
低血糖昏睡	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
脳血管発作	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.9)	6	3.5	2 (0.6)	3	1.8	3 (0.9)	3	1.8	8 (0.8)	12	2.3
誤薬投与	0			0			2 (0.6)	2	1.2	2 (0.2)	2	0.4
交通事故	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
硬膜外血腫	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
尺骨骨折	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
術後イレウス	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
前腕骨折	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
大腿骨頚部骨折	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
転倒	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
頭蓋底骨折	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
橈骨骨折	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
腱断裂	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Serious adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3)	2	1.2	2 (0.6)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	4 (0.4)	5	1.0
滑液包炎	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
弾発指	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
椎間板障害	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
椎間板突出	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
膠原病	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
感染症および寄生虫症	0			2 (0.6)	2	1.2	2 (0.6)	2	1.2	4 (0.4)	4	0.8
憩室炎	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
尿路感染	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
蜂巣炎	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
毛巣嚢胞	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
胃腸障害	2 (0.6)	2	1.2	0			0			2 (0.2)	2	0.4
胃炎	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
胃食道逆流性疾患	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
外科および内科処置	1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
痔核手術	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
鼠径部ヘルニア修復	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
一般・全身障害および投与部位の状態	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
胸痛	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
肝胆道系障害	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
胆嚢炎	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
精神障害	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
うつ病	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Serious adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
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）	1	(0.3)	1	0.6	0				0				1	(0.1)	1	0.2
膀胱移行上皮癌	1	(0.3)	1	0.6	0				0				1	(0.1)	1	0.2
臨床検査	0				0				1	(0.3)	1	0.6	1	(0.1)	1	0.2
血中ブドウ糖変動	0				0				1	(0.3)	1	0.6	1	(0.1)	1	0.2

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

表 2.7.6.10.2-3　治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）- in trial - 安全性解析対象集団（4131 試験）

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	342			341			342			1025		
Total observation time (yrs)	201.2			200.4			200.4			602.0		
Total events	20 (5.8)	27	13.4	18 (5.3)	26	13.0	18 (5.3)	20	10.0	56 (5.5)	73	12.1
代謝および栄養障害	9 (2.6)	9	4.5	5 (1.5)	8	4.0	7 (2.0)	7	3.5	21 (2.0)	24	4.0
低血糖	8 (2.3)	8	4.0	3 (0.9)	6	3.0	6 (1.8)	6	3.0	17 (1.7)	20	3.3
糖尿病性代謝代償不全	1 (0.3)	1	0.5	1 (0.3)	1	0.5	1 (0.3)	1	0.5	3 (0.3)	3	0.5
無自覚性低血糖	0			1 (0.3)	1	0.5	0			1 (0.1)	1	0.2
神経系障害	5 (1.5)	5	2.5	7 (2.1)	8	4.0	3 (0.9)	3	1.5	15 (1.5)	16	2.7
低血糖性意識消失	2 (0.6)	2	1.0	3 (0.9)	3	1.5	2 (0.6)	2	1.0	7 (0.7)	7	1.2
低血糖性痙攣	2 (0.6)	2	1.0	1 (0.3)	1	0.5	0			3 (0.3)	3	0.5
多発ニューロパチー	0			2 (0.6)	2	1.0	0			2 (0.2)	2	0.3
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.3)	1	0.5	1 (0.3)	1	0.5	0			2 (0.2)	2	0.3
低血糖昏睡	0			0			1 (0.3)	1	0.5	1 (0.1)	1	0.2
脳血管発作	0			1 (0.3)	1	0.5	0			1 (0.1)	1	0.2
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.9)	6	3.0	3 (0.9)	5	2.5	3 (0.9)	3	1.5	9 (0.9)	14	2.3
誤薬投与	0			0			2 (0.6)	2	1.0	2 (0.2)	2	0.3
転倒	1 (0.3)	1	0.5	1 (0.3)	1	0.5	0			2 (0.2)	2	0.3
交通事故	0			1 (0.3)	1	0.5	0			1 (0.1)	1	0.2
硬膜外血腫	1 (0.3)	1	0.5	0			0			1 (0.1)	1	0.2
尺骨骨折	1 (0.3)	1	0.5	0			0			1 (0.1)	1	0.2
術後イレウス	0			1 (0.3)	1	0.5	0			1 (0.1)	1	0.2
前腕骨折	0			1 (0.3)	1	0.5	0			1 (0.1)	1	0.2
大腿骨頚部骨折	0			0			1 (0.3)	1	0.5	1 (0.1)	1	0.2
大腿骨骨折	0			1 (0.3)	1	0.5	0			1 (0.1)	1	0.2
頭蓋底骨折	1 (0.3)	1	0.5	0			0			1 (0.1)	1	0.2
橈骨骨折	1 (0.3)	1	0.5	0			0			1 (0.1)	1	0.2

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of observation, yrs: Years
Observation time is calculated as the last trial-related subject-site contact minus the date of randomisation plus one day. The run-in period is not included.
MedDRA version 20.0.

Serious adverse events by system organ class and preferred term - summary - in-trial - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
腱断裂	1 (0.3)	1	0.5	0			0			1 (0.1)	1	0.2
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3)	2	1.0	2 (0.6)	2	1.0	1 (0.3)	1	0.5	4 (0.4)	5	0.8
滑液包炎	0			1 (0.3)	1	0.5	0			1 (0.1)	1	0.2
弾発指	1 (0.3)	1	0.5	0			0			1 (0.1)	1	0.2
椎間板障害	0			1 (0.3)	1	0.5	0			1 (0.1)	1	0.2
椎間板突出	0			0			1 (0.3)	1	0.5	1 (0.1)	1	0.2
膠原病	1 (0.3)	1	0.5	0			0			1 (0.1)	1	0.2
感染症および寄生虫症	0			2 (0.6)	2	1.0	2 (0.6)	2	1.0	4 (0.4)	4	0.7
憩室炎	0			0			1 (0.3)	1	0.5	1 (0.1)	1	0.2
尿路感染	0			0			1 (0.3)	1	0.5	1 (0.1)	1	0.2
蜂巣炎	0			1 (0.3)	1	0.5	0			1 (0.1)	1	0.2
毛巣嚢胞	0			1 (0.3)	1	0.5	0			1 (0.1)	1	0.2
外科および内科処置	1 (0.3)	1	0.5	0			2 (0.6)	2	1.0	3 (0.3)	3	0.5
痔核手術	1 (0.3)	1	0.5	0			0			1 (0.1)	1	0.2
副鼻腔手術	0			0			1 (0.3)	1	0.5	1 (0.1)	1	0.2
鼠径部ヘルニア修復	0			0			1 (0.3)	1	0.5	1 (0.1)	1	0.2
胃腸障害	2 (0.6)	2	1.0	0			0			2 (0.2)	2	0.3
胃炎	1 (0.3)	1	0.5	0			0			1 (0.1)	1	0.2
胃食道逆流性疾患	1 (0.3)	1	0.5	0			0			1 (0.1)	1	0.2
一般・全身障害および投与部位の状態	0			1 (0.3)	1	0.5	0			1 (0.1)	1	0.2
胸痛	0			1 (0.3)	1	0.5	0			1 (0.1)	1	0.2
肝胆道系障害	0			0			1 (0.3)	1	0.5	1 (0.1)	1	0.2
胆嚢炎	0			0			1 (0.3)	1	0.5	1 (0.1)	1	0.2

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of observation, yrs: Years
Observation time is calculated as the last trial-related subject-site contact minus the date of randomisation plus one day. The run-in period is not included.
MedDRA version 20.0.

Serious adverse events by system organ class and preferred term - summary - in-trial - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
精神障害	1 (0.3)	1	0.5	0			0			1 (0.1)	1	0.2
うつ病	1 (0.3)	1	0.5	0			0			1 (0.1)	1	0.2
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.3)	1	0.5	0			0			1 (0.1)	1	0.2
膀胱移行上皮癌	1 (0.3)	1	0.5	0			0			1 (0.1)	1	0.2
臨床検査	0			0			1 (0.3)	1	0.5	1 (0.1)	1	0.2
血中ブドウ糖変動	0			0			1 (0.3)	1	0.5	1 (0.1)	1	0.2

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of observation, yrs: Years
Observation time is calculated as the last trial-related subject-site contact minus the date of randomisation plus one day. The run-in period is not included.
MedDRA version 20.0.

adae.xpt; variable(s): NA; criteria: SAFFL='Y' and ANL01FL='Y' and ANL02FL='Y' and AESER='Y'
nn1218/exploratory/fsusot007_20180607_er
09AUG2018:16:27:37 - 4131_t_ae_socpt_sum.sas/t_sae_socpf_sum_in_sas_4131.txt

表 2.7.6.10.2-4　治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された治験薬投与下で発現した有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）- on-treatment - 安全性解析対象集団（4131 試験）

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	342			341			342			1025		
Total exposure (yrs)	171.3			170.2			170.2			511.7		
Total events	69 (20.2)	85	49.6	51 (15.0)	74	43.5	45 (13.2)	57	33.5	165 (16.1)	216	42.2
臨床検査	32 (9.4)	43	25.1	27 (7.9)	34	20.0	26 (7.6)	35	20.6	85 (8.3)	112	21.9
血中ブドウ糖減少	30 (8.8)	41	23.9	26 (7.6)	33	19.4	26 (7.6)	35	20.6	82 (8.0)	109	21.3
体重増加	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.2)	2	0.4
血中１，５－アンヒドログルシトール減少	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
代謝および栄養障害	14 (4.1)	15	8.8	5 (1.5)	8	4.7	8 (2.3)	8	4.7	27 (2.6)	31	6.1
低血糖	13 (3.8)	14	8.2	4 (1.2)	7	4.1	8 (2.3)	8	4.7	25 (2.4)	29	5.7
高血糖	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
無自覚性低血糖	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
傷害、中毒および処置合併症	6 (1.8)	6	3.5	8 (2.3)	10	5.9	4 (1.2)	4	2.4	18 (1.8)	20	3.9
誤薬投与	6 (1.8)	6	3.5	7 (2.1)	9	5.3	4 (1.2)	4	2.4	17 (1.7)	19	3.7
偶発的過量投与	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (1.2)	4	2.3	7 (2.1)	9	5.3	3 (0.9)	3	1.8	14 (1.4)	16	3.1
注射部位血腫	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	3 (0.3)	4	0.8
注射部位肥厚	2 (0.6)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	0			3 (0.3)	3	0.6
注射部位疼痛	0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
注射部位過敏反応	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
注射部位腫脹	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
注射部位内出血	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
Relationship is based on investigators assessment.
MedDRA version 20.0.

adae.xpt; variable(s): NA; criteria: SAFFL='Y' and ANL01FL='Y' and TRTEMFL='Y' and AREL3 in ('POSSIBLE' 'PROBABLE')
nn1218/exploratory/fsusot007_20180607_er
09AUG2018:16:28:18 - 4131_t_ae_socpt_sum.sas/t_ae_te_rel_socpf_sum_on_sas_4131.txt

Adverse events possibly or probably related to Faster aspart or NovoRapid by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
注射部位発疹	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
注射部位反応	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
投与部位硬結	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
末梢性浮腫	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
神経系障害	7 (2.0)	8	4.7	4 (1.2)	4	2.4	1 (0.3)	1	0.6	12 (1.2)	13	2.5
低血糖性意識消失	2 (0.6)	2	1.2	3 (0.9)	3	1.8	1 (0.3)	1	0.6	6 (0.6)	6	1.2
低血糖性痙攣	2 (0.6)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	0			3 (0.3)	3	0.6
記憶障害	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
頚動脈硬化症	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
片頭痛	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
嗜眠	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
皮膚および皮下組織障害	4 (1.2)	5	2.9	3 (0.9)	4	2.4	3 (0.9)	3	1.8	10 (1.0)	12	2.3
脂肪肥大症	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.6)	2	1.2	0			3 (0.3)	3	0.6
蕁麻疹	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	3 (0.3)	3	0.6
そう痒症	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
光線角化症	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
紅斑性皮疹	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
発疹	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
斑状出血	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
眼障害	2 (0.6)	2	1.2	4 (1.2)	4	2.4	3 (0.9)	3	1.8	9 (0.9)	9	1.8
糖尿病網膜症	1 (0.3)	1	0.6	4 (1.2)	4	2.4	3 (0.9)	3	1.8	8 (0.8)	8	1.6
網膜裂孔	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
胃腸障害	2 (0.6)	2	1.2	0			0			2 (0.2)	2	0.4
悪心	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
Relationship is based on investigators assessment.
MedDRA version 20.0.

Adverse events possibly or probably related to Faster aspart or NovoRapid by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
慢性胃炎	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
精神障害	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
睡眠障害	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
Relationship is based on investigators assessment.
MedDRA version 20.0.

adae.xpt; variable(s): NA; criteria: SAFFL='Y' and ANL01FL='Y' and TRTEMFL='Y' and AREL3 in ('POSSIBLE' 'PROBABLE')
nn1218/exploratory/fsusot007_20180607_er
09AUG2018:16:28:18 - 4131_t_ae_socpt_sum.sas/t_ae_te_rel_socpf_sum_on_sas_4131.txt

表 2.7.6.10.2-5　治験薬投与下で発現した重度の有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）- on-treatment - 安全性解析対象集団（4131 試験）

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	342			341			342			1025		
Total exposure (yrs)	171.3			170.2			170.2			511.7		
Total events	13 (3.8)	17	9.9	13 (3.8)	21	12.3	15 (4.4)	17	10.0	41 (4.0)	55	10.7
代謝および栄養障害	6 (1.8)	6	3.5	4 (1.2)	8	4.7	6 (1.8)	6	3.5	16 (1.6)	20	3.9
低血糖	6 (1.8)	6	3.5	3 (0.9)	6	3.5	6 (1.8)	6	3.5	15 (1.5)	18	3.5
ビタミンD欠乏	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
無自覚性低血糖	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
神経系障害	4 (1.2)	4	2.3	4 (1.2)	4	2.4	3 (0.9)	3	1.8	11 (1.1)	11	2.1
低血糖性意識消失	2 (0.6)	2	1.2	3 (0.9)	3	1.8	2 (0.6)	2	1.2	7 (0.7)	7	1.4
低血糖性痙攣	2 (0.6)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	0			3 (0.3)	3	0.6
低血糖昏睡	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
感染症および寄生虫症	2 (0.6)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	3 (0.9)	3	1.8	6 (0.6)	6	1.2
胃腸炎	2 (0.6)	2	1.2	0			0			2 (0.2)	2	0.4
憩室炎	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
尿路感染	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
蜂巣炎	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
迷路炎	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.3)	2	1.2	2 (0.6)	3	1.8	1 (0.3)	1	0.6	4 (0.4)	6	1.2
誤薬投与	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
交通事故	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
硬膜外血腫	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
術後イレウス	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
前腕骨折	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
頭蓋底骨折	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Severe adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.6)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	4 (0.4)	4	0.8
滑液包炎	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
椎間板突出	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
背部痛	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
変形性脊椎症	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
眼障害	0			2 (0.6)	3	1.8	0			2 (0.2)	3	0.6
硝子体出血	0			2 (0.6)	2	1.2	0			2 (0.2)	2	0.4
増殖性網膜症	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
胃腸障害	1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
悪心	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
胃食道逆流性疾患	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
肝胆道系障害	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
胆嚢炎	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
耳および迷路障害	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
鼓膜穿孔	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
膀胱移行上皮癌	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

表 2.7.6.10.2-6　治験薬投与下で発現した中等度の有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）- on-treatment - 安全性解析対象集団（4131試験）

	Faster aspart (meal)				Faster aspart (post)				NovoRapid (meal)				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	342				341				342				1025			
Total exposure (yrs)	171.3				170.2				170.2				511.7			
Total events	70	(20.5)	111	64.8	61	(17.9)	103	60.5	59	(17.3)	81	47.6	190	(18.5)	295	57.7
感染症および寄生虫症	34	(9.9)	43	25.1	32	(9.4)	47	27.6	25	(7.3)	27	15.9	91	(8.9)	117	22.9
上気道感染	10	(2.9)	12	7.0	12	(3.5)	14	8.2	4	(1.2)	4	2.4	26	(2.5)	30	5.9
ウイルス性上気道感染	7	(2.0)	7	4.1	3	(0.9)	3	1.8	4	(1.2)	4	2.4	14	(1.4)	14	2.7
インフルエンザ	6	(1.8)	6	3.5	5	(1.5)	5	2.9	2	(0.6)	2	1.2	13	(1.3)	13	2.5
胃腸炎	5	(1.5)	5	2.9	2	(0.6)	2	1.2	4	(1.2)	4	2.4	11	(1.1)	11	2.1
尿路感染	2	(0.6)	2	1.2	5	(1.5)	6	3.5	1	(0.3)	1	0.6	8	(0.8)	9	1.8
ウイルス性胃腸炎	0				0				4	(1.2)	4	2.4	4	(0.4)	4	0.8
副鼻腔炎	1	(0.3)	1	0.6	1	(0.3)	1	0.6	1	(0.3)	1	0.6	3	(0.3)	3	0.6
急性副鼻腔炎	0				2	(0.6)	2	1.2	0				2	(0.2)	2	0.4
水痘	1	(0.3)	1	0.6	0				1	(0.3)	1	0.6	2	(0.2)	2	0.4
帯状疱疹	2	(0.6)	2	1.2	0				0				2	(0.2)	2	0.4
ウイルス感染	0				1	(0.3)	1	0.6	0				1	(0.1)	1	0.2
ウイルス性気道感染	1	(0.3)	1	0.6	0				0				1	(0.1)	1	0.2
エプスタイン・バーウイルス感染	0				1	(0.3)	1	0.6	0				1	(0.1)	1	0.2
サイトメガロウイルス感染	0				1	(0.3)	1	0.6	0				1	(0.1)	1	0.2
レンサ球菌性咽頭炎	1	(0.3)	1	0.6	0				0				1	(0.1)	1	0.2
咽頭炎	1	(0.3)	1	0.6	0				0				1	(0.1)	1	0.2
感染性精索炎	0				1	(0.3)	1	0.6	0				1	(0.1)	1	0.2
気管支炎	0				0				1	(0.3)	1	0.6	1	(0.1)	1	0.2
急性中耳炎	0				0				1	(0.3)	1	0.6	1	(0.1)	1	0.2
口腔感染	1	(0.3)	1	0.6	0				0				1	(0.1)	1	0.2
細菌性下気道感染	0				1	(0.3)	1	0.6	0				1	(0.1)	1	0.2
歯膿瘍	0				0				1	(0.3)	1	0.6	1	(0.1)	1	0.2
耳感染	0				1	(0.3)	1	0.6	0				1	(0.1)	1	0.2

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
真菌感染	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
蓄膿	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
中耳炎	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
爪真菌症	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
膿痂疹	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
肺炎	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
皮下組織膿瘍	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
皮膚感染	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
鼻咽頭炎	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
鼻炎	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
蜂巣炎	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
慢性腎盂腎炎	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
毛巣嚢胞	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
膀胱炎	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
傷害、中毒および処置合併症	15 (4.4)	17	9.9	5 (1.5)	8	4.7	7 (2.0)	7	4.1	27 (2.6)	32	6.3
誤薬投与	2 (0.6)	2	1.2	2 (0.6)	4	2.4	2 (0.6)	2	1.2	6 (0.6)	8	1.6
四肢損傷	4 (1.2)	4	2.3	0			0			4 (0.4)	4	0.8
足骨折	1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
裂傷	1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
橈骨骨折	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.2)	2	0.4
腱断裂	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.2)	2	0.4
靭帯捻挫	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.2)	2	0.4
関節損傷	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
顔面骨骨折	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
歯牙破折	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
尺骨骨折	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
手骨折	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
手首関節骨折	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
大腿骨頚部骨折	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
転倒	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
動物咬傷	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
肉離れ	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
胃腸障害	10 (2.9)	11	6.4	6 (1.8)	7	4.1	5 (1.5)	5	2.9	21 (2.0)	23	4.5
下痢	1 (0.3)	1	0.6	3 (0.9)	3	1.8	1 (0.3)	1	0.6	5 (0.5)	5	1.0
悪心	2 (0.6)	2	1.2	0			0			2 (0.2)	2	0.4
胃炎	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.2)	2	0.4
歯痛	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.2)	2	0.4
腹部不快感	0			0			2 (0.6)	2	1.2	2 (0.2)	2	0.4
便秘	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.2)	2	0.4
セリアック病	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
根尖肉芽腫	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
食中毒	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
腹部膨満	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
慢性胃炎	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
裂孔ヘルニア	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
嘔吐	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
肛門周囲痛	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
筋骨格系および結合組織障害	4 (1.2)	5	2.9	10 (2.9)	10	5.9	5 (1.5)	5	2.9	19 (1.9)	20	3.9
背部痛	0			2 (0.6)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	3 (0.3)	3	0.6
筋肉痛	2 (0.6)	2	1.2	0			0			2 (0.2)	2	0.4
四肢痛	0			2 (0.6)	2	1.2	0			2 (0.2)	2	0.4
関節拘縮	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
関節周囲炎	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
関節痛	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
頚部痛	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
腰部脊柱管狭窄症	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
骨粗鬆症性骨折	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
脊椎痛	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
足底筋膜炎	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
弾発指	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
椎間板変性症	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
変形性関節症	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
腱鞘炎	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
膠原病	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
神経系障害	7 (2.0)	8	4.7	5 (1.5)	5	2.9	3 (0.9)	5	2.9	15 (1.5)	18	3.5
頭痛	1 (0.3)	2	1.2	2 (0.6)	2	1.2	1 (0.3)	3	1.8	4 (0.4)	7	1.4
多発ニューロパチー	0			2 (0.6)	2	1.2	0			2 (0.2)	2	0.4
ヘルペス後神経痛	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
後頭神経痛	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
錯感覚	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
失神	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
脳血管発作	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
浮動性めまい	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
片頭痛	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
嗜眠	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
臨床検査	3 (0.9)	3	1.8	5 (1.5)	5	2.9	6 (1.8)	9	5.3	14 (1.4)	17	3.3
血中ブドウ糖減少	1 (0.3)	1	0.6	5 (1.5)	5	2.9	4 (1.2)	4	2.4	10 (1.0)	10	2.0
ヘマトクリット減少	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
ヘモグロビン減少	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
血圧上昇	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
血中クレアチニン増加	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
血中ブドウ糖変動	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
血中甲状腺刺激ホルモン	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
心拍数増加	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (0.9)	3	1.8	3 (0.9)	4	2.4	5 (1.5)	5	2.9	11 (1.1)	12	2.3

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
発熱	2 (0.6)	2	1.2	0			1 (0.3)	1	0.6	3 (0.3)	3	0.6
末梢性浮腫	0			1 (0.3)	1	0.6	2 (0.6)	2	1.2	3 (0.3)	3	0.6
インフルエンザ様疾患	1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
注射部位過敏反応	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
注射部位反応	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
浮腫	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
末梢腫脹	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
眼障害	1 (0.3)	1	0.6	5 (1.5)	6	3.5	4 (1.2)	5	2.9	10 (1.0)	12	2.3
糖尿病網膜症	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.2)	2	0.4
網膜症	0			0			2 (0.6)	2	1.2	2 (0.2)	2	0.4
黄斑症	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
眼の障害	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
眼乾燥	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
視力障害	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
白内障	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
網膜虚血	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
網膜裂孔	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
霰粒腫	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
代謝および栄養障害	3 (0.9)	3	1.8	3 (0.9)	4	2.4	2 (0.6)	2	1.2	8 (0.8)	9	1.8
高血糖	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	3 (0.3)	3	0.6
低血糖	2 (0.6)	2	1.2	0			1 (0.3)	1	0.6	3 (0.3)	3	0.6
ビタミンＤ欠乏	0			2 (0.6)	2	1.2	0			2 (0.2)	2	0.4
無自覚性低血糖	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
皮膚および皮下組織障害	2 (0.6)	3	1.8	2 (0.6)	3	1.8	3 (0.9)	3	1.8	7 (0.7)	9	1.8
蕁麻疹	0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
そう痒症	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
丘疹性皮疹	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
光線角化症	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
嚢胞性ざ瘡	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
発疹	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
皮膚潰瘍	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
精神障害	4 (1.2)	5	2.9	2 (0.6)	3	1.8	0			6 (0.6)	8	1.6
うつ病	2 (0.6)	2	1.2	2 (0.6)	2	1.2	0			4 (0.4)	4	0.8
不安	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.2)	2	0.4
ストレス	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
不眠症	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
血液およびリンパ系障害	3 (0.9)	3	1.8	0			2 (0.6)	2	1.2	5 (0.5)	5	1.0
貧血	2 (0.6)	2	1.2	0			2 (0.6)	2	1.2	4 (0.4)	4	0.8
リンパ節症	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
外科および内科処置	2 (0.6)	2	1.2	0			1 (0.3)	1	0.6	3 (0.3)	3	0.6
痔核手術	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
白内障手術	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
鼠径部ヘルニア修復	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.6)	2	1.2	3 (0.3)	3	0.6
咳嗽	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
胸膜炎	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
慢性閉塞性肺疾患	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
腎および尿路障害	0			0			1 (0.3)	2	1.2	1 (0.1)	2	0.4
ミクロアルブミン尿	0			0			1 (0.3)	2	1.2	1 (0.1)	2	0.4
生殖系および乳房障害	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.2)	2	0.4
持続勃起症	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
乳房圧痛	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
血管障害	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
高血圧	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
耳および迷路障害	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
耳不快感	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
心臓障害	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
心筋虚血	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

adae.xpt; variable(s): NA; criteria: SAFFL='Y' and ANL01FL='Y' and TRTEMFL='Y' and AESEV='MODERATE'
nn1218/exploratory/fsusot007_20180607_er
09AUG2018:16:29:49 - 4131_t_ae_socpt_sum.sas/t_ae_te_mod_socpf_sum_on_sas_4131.txt

表 2.7.6.10.2-7　治験薬投与下で発現した軽度の有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）- on-treatment - 安全性解析対象集団（4131 試験）

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	342			341			342			1025		
Total exposure (yrs)	171.3			170.2			170.2			511.7		
Total events	224 (65.5)	521	304.2	213 (62.5)	532	312.6	223 (65.2)	529	310.9	660 (64.4)	1582	309.2
感染症および寄生虫症	127 (37.1)	188	109.8	110 (32.3)	176	103.4	136 (39.8)	214	125.8	373 (36.4)	578	113.0
ウイルス性上気道感染	71 (20.8)	94	54.9	68 (19.9)	97	57.0	79 (23.1)	114	67.0	218 (21.3)	305	59.6
上気道感染	21 (6.1)	26	15.2	16 (4.7)	20	11.8	23 (6.7)	30	17.6	60 (5.9)	76	14.9
インフルエンザ	16 (4.7)	16	9.3	9 (2.6)	9	5.3	8 (2.3)	8	4.7	33 (3.2)	33	6.4
胃腸炎	2 (0.6)	2	1.2	10 (2.9)	11	6.5	7 (2.0)	9	5.3	19 (1.9)	22	4.3
ウイルス感染	4 (1.2)	6	3.5	3 (0.9)	4	2.4	3 (0.9)	3	1.8	10 (1.0)	13	2.5
尿路感染	4 (1.2)	5	2.9	3 (0.9)	3	1.8	5 (1.5)	5	2.9	12 (1.2)	13	2.5
副鼻腔炎	4 (1.2)	5	2.9	4 (1.2)	4	2.4	3 (0.9)	3	1.8	11 (1.1)	12	2.3
咽頭炎	2 (0.6)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	5 (1.5)	8	4.7	8 (0.8)	11	2.1
気管支炎	1 (0.3)	1	0.6	4 (1.2)	4	2.4	3 (0.9)	3	1.8	8 (0.8)	8	1.6
鼻炎	2 (0.6)	2	1.2	0			5 (1.5)	5	2.9	7 (0.7)	7	1.4
ウイルス性胃腸炎	3 (0.9)	3	1.8	0			3 (0.9)	3	1.8	6 (0.6)	6	1.2
扁桃炎	2 (0.6)	4	2.3	1 (0.3)	1	0.6	0			3 (0.3)	5	1.0
膀胱炎	1 (0.3)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.6)	2	1.2	4 (0.4)	5	1.0
ウイルス性気道感染	1 (0.3)	2	1.2	2 (0.6)	2	1.2	0			3 (0.3)	4	0.8
外耳炎	2 (0.6)	2	1.2	2 (0.6)	2	1.2	0			4 (0.4)	4	0.8
中耳炎	3 (0.9)	3	1.8	0			1 (0.3)	1	0.6	4 (0.4)	4	0.8
歯周炎	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.6)	2	1.2	3 (0.3)	3	0.6
外陰部腟カンジダ症	0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
外陰腟真菌感染	0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
気道感染	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.2)	2	0.4
結膜炎	0			2 (0.6)	2	1.2	0			2 (0.2)	2	0.4
限局性感染	0			2 (0.6)	2	1.2	0			2 (0.2)	2	0.4
歯膿瘍	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.2)	2	0.4
耳感染	1 (0.3)	2	1.2	0			0			1 (0.1)	2	0.4

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
真菌感染	0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
爪真菌症	0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
蜂巣炎	1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
せつ	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
アデノイド咽頭炎	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
ウイルス性消化管感染	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
ウイルス性鼻炎	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
カンジダ感染	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
ヘルペス眼感染	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
下気道感染	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
急性副鼻腔炎	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
股部白癬	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
口角口唇炎	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
口腔ヘルペス	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
喉頭炎	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
四肢膿瘍	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
歯髄炎	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
歯肉炎	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
真菌性尿路感染	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
帯状疱疹	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
爪囲炎	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
伝染性単核症	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
伝染性軟属腫	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
尿道炎	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
肺炎	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
梅毒	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
皮下組織膿瘍	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
皮膚感染	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
皮膚真菌感染	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
毛包炎	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
臨床検査	66 (19.3)	90	52.5	68 (19.9)	89	52.3	68 (19.9)	82	48.2	202 (19.7)	261	51.0
血中ブドウ糖減少	57 (16.7)	80	46.7	62 (18.2)	78	45.8	64 (18.7)	78	45.8	183 (17.9)	236	46.1
肝酵素上昇	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.6)	2	1.2	3 (0.3)	3	0.6
体重増加	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.6)	2	1.2	0			3 (0.3)	3	0.6
血圧上昇	1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
血中クレアチニン増加	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.2)	2	0.4
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.2)	2	0.4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
ヘモグロビン減少	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
ヘリコバクター検査陽性	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
血中１，５－アンヒドログルシトール減少	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
血中カリウム増加	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
血中ビリルビン増加	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
脂質異常	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
心電図変化	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
尿中血陽性	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
尿中蛋白陽性	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
胃腸障害	28 (8.2)	40	23.4	28 (8.2)	41	24.1	34 (9.9)	42	24.7	90 (8.8)	123	24.0
悪心	10 (2.9)	12	7.0	3 (0.9)	3	1.8	8 (2.3)	11	6.5	21 (2.0)	26	5.1
下痢	2 (0.6)	2	1.2	6 (1.8)	6	3.5	4 (1.2)	4	2.4	12 (1.2)	12	2.3
胃炎	3 (0.9)	3	1.8	4 (1.2)	5	2.9	3 (0.9)	3	1.8	10 (1.0)	11	2.1
嘔吐	4 (1.2)	5	2.9	3 (0.9)	3	1.8	3 (0.9)	3	1.8	10 (1.0)	11	2.1
歯痛	2 (0.6)	2	1.2	3 (0.9)	3	1.8	2 (0.6)	2	1.2	7 (0.7)	7	1.4

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
胃食道逆流性疾患	2 (0.6)	2	1.2	0			3 (0.9)	3	1.8	5 (0.5)	5	1.0
上腹部痛	1 (0.3)	1	0.6	3 (0.9)	3	1.8	1 (0.3)	1	0.6	5 (0.5)	5	1.0
食中毒	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.6)	2	1.2	2 (0.6)	2	1.2	5 (0.5)	5	1.0
消化不良	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.6)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	4 (0.4)	4	0.8
腹痛	0			0			4 (1.2)	4	2.4	4 (0.4)	4	0.8
便秘	4 (1.2)	4	2.3	0			0			4 (0.4)	4	0.8
齲歯	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.6)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	4 (0.4)	4	0.8
アフタ性潰瘍	0			1 (0.3)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	3	0.6
口内炎	1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
歯周病	0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
小腸炎	0			2 (0.6)	2	1.2	0			2 (0.2)	2	0.4
腹部不快感	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.2)	2	0.4
裂孔ヘルニア	0			2 (0.6)	2	1.2	0			2 (0.2)	2	0.4
びらん性胃炎	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
レッチング	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
胃ポリープ	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
胃酸過多	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
胃腸障害	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
胃潰瘍	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
口腔内不快感	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
痔核	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
腸炎	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
潰瘍性大腸炎	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
腹部膨満	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
慢性胃炎	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
筋骨格系および結合組織障害	28 (8.2)	32	18.7	20 (5.9)	23	13.5	26 (7.6)	33	19.4	74 (7.2)	88	17.2
四肢痛	8 (2.3)	8	4.7	3 (0.9)	3	1.8	3 (0.9)	3	1.8	14 (1.4)	14	2.7
背部痛	4 (1.2)	4	2.3	5 (1.5)	5	2.9	5 (1.5)	5	2.9	14 (1.4)	14	2.7
関節痛	3 (0.9)	3	1.8	3 (0.9)	3	1.8	2 (0.6)	2	1.2	8 (0.8)	8	1.6
筋痙縮	3 (0.9)	3	1.8	1 (0.3)	1	0.6	4 (1.2)	4	2.4	8 (0.8)	8	1.6

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
筋肉痛	2 (0.6)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	3 (0.9)	4	2.4	6 (0.6)	7	1.4
筋骨格痛	4 (1.2)	4	2.3	0			1 (0.3)	1	0.6	5 (0.5)	5	1.0
関節炎	2 (0.6)	2	1.2	0			1 (0.3)	1	0.6	3 (0.3)	3	0.6
弾発指	0			0			2 (0.6)	3	1.8	2 (0.2)	3	0.6
腱鞘炎	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.6)	2	1.2	3 (0.3)	3	0.6
関節リウマチ	1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
筋骨格硬直	0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
頚部痛	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.2)	2	0.4
足底筋膜炎	0			1 (0.3)	2	1.2	0			1 (0.1)	2	0.4
椎間板障害	0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
リウマチ性障害	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
外骨腫	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
関節腫脹	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
関節周囲炎	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
関節障害	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
関節滲出液	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
筋炎	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
筋骨格系胸痛	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
筋力低下	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
側腹部痛	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
椎間板突出	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
腱炎	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (6.7)	28	16.3	23 (6.7)	31	18.2	15 (4.4)	22	12.9	61 (6.0)	81	15.8
インフルエンザ様疾患	4 (1.2)	6	3.5	4 (1.2)	4	2.4	4 (1.2)	5	2.9	12 (1.2)	15	2.9
発熱	6 (1.8)	6	3.5	7 (2.1)	7	4.1	1 (0.3)	1	0.6	14 (1.4)	14	2.7
注射部位血腫	2 (0.6)	2	1.2	2 (0.6)	4	2.4	2 (0.6)	4	2.4	6 (0.6)	10	2.0
注射部位内出血	1 (0.3)	2	1.2	2 (0.6)	2	1.2	0			3 (0.3)	4	0.8
注射部位疼痛	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.6)	2	1.2	4 (0.4)	4	0.8

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
疲労	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.6)	3	1.8	0			3 (0.3)	4	0.8
胸痛	0			1 (0.3)	1	0.6	2 (0.6)	2	1.2	3 (0.3)	3	0.6
倦怠感	2 (0.6)	2	1.2	0			1 (0.3)	1	0.6	3 (0.3)	3	0.6
注射部位反応	0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	2	1.2	2 (0.2)	3	0.6
注射部位肥厚	2 (0.6)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	0			3 (0.3)	3	0.6
胸部不快感	0			0			2 (0.6)	2	1.2	2 (0.2)	2	0.4
末梢性浮腫	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.2)	2	0.4
無力症	0			2 (0.6)	2	1.2	0			2 (0.2)	2	0.4
疼痛	1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
異常感	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
炎症	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
治療的薬物配合禁忌	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
全身症状	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
注射部位硬結	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
注射部位腫脹	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
注射部位出血	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
注射部位発疹	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
投与部位硬結	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
末梢腫脹	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
神経系障害	13 (3.8)	14	8.2	20 (5.9)	30	17.6	13 (3.8)	22	12.9	46 (4.5)	66	12.9
頭痛	4 (1.2)	4	2.3	10 (2.9)	17	10.0	5 (1.5)	12	7.1	19 (1.9)	33	6.4
浮動性めまい	1 (0.3)	1	0.6	4 (1.2)	5	2.9	3 (0.9)	4	2.4	8 (0.8)	10	2.0
感覚鈍麻	0			2 (0.6)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	3 (0.3)	3	0.6
緊張性頭痛	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.2)	2	0.4
錯感覚	0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
失神寸前の状態	0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
糖尿病性ニューロパチー	2 (0.6)	2	1.2	0			0			2 (0.2)	2	0.4
片頭痛	2 (0.6)	2	1.2	0			0			2 (0.2)	2	0.4
記憶障害	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
筋緊張亢進	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
頚動脈硬化症	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
腰髄神経根障害	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
失神	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
手根管症候群	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
振戦	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
神経変性障害	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
反射減弱	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
嗜眠	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
傷害、中毒および処置合併症	20 (5.8)	21	12.3	18 (5.3)	21	12.3	21 (6.1)	23	13.5	59 (5.8)	65	12.7
誤薬投与	6 (1.8)	7	4.1	9 (2.6)	10	5.9	3 (0.9)	3	1.8	18 (1.8)	20	3.9
靭帯捻挫	2 (0.6)	2	1.2	2 (0.6)	2	1.2	3 (0.9)	3	1.8	7 (0.7)	7	1.4
挫傷	2 (0.6)	2	1.2	3 (0.9)	3	1.8	1 (0.3)	1	0.6	6 (0.6)	6	1.2
転倒	2 (0.6)	2	1.2	2 (0.6)	2	1.2	0			4 (0.4)	4	0.8
歯牙破折	2 (0.6)	2	1.2	0			1 (0.3)	1	0.6	3 (0.3)	3	0.6
肉離れ	3 (0.9)	3	1.8	0			0			3 (0.3)	3	0.6
皮膚擦過傷	0			0			2 (0.6)	3	1.8	2 (0.2)	3	0.6
四肢損傷	1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
熱傷	1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
外傷性骨折	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
関節脱臼	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
眼内異物	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
眼瞼損傷	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
偶発的過少量投与	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
偶発的過量投与	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
交通事故	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
手骨折	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
処置後分泌物	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
創傷	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
足骨折	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
殿部損傷	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
熱中症	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
裂傷	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
靭帯断裂	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
眼障害	16 (4.7)	17	9.9	23 (6.7)	25	14.7	17 (5.0)	18	10.6	56 (5.5)	60	11.7
糖尿病網膜症	6 (1.8)	6	3.5	11 (3.2)	11	6.5	7 (2.0)	7	4.1	24 (2.3)	24	4.7
黄斑浮腫	0			2 (0.6)	2	1.2	2 (0.6)	2	1.2	4 (0.4)	4	0.8
高血圧性網膜症	0			2 (0.6)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	3 (0.3)	3	0.6
網膜血管瘤	2 (0.6)	2	1.2	0			0			2 (0.2)	2	0.4
網膜症	2 (0.6)	2	1.2	0			0			2 (0.2)	2	0.4
網膜裂孔	1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
アレルギー性結膜炎	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
一過性視力低下	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
核性白内障	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
眼そう痒症	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
眼の炎症	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
眼乾燥	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
眼潰瘍	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
眼部不快感	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
眼瞼皮膚弛緩症	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
眼瞼浮腫	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
近視	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
結膜出血	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
高眼圧症	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
硝子体剥離	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
正常眼圧緑内障	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
増殖性網膜症	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
虹彩炎	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
嚢胞様黄斑浮腫	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
網膜出血	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
網膜滲出物	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
乱視	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
流涙増加	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
緑内障	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (5.6)	20	11.7	19 (5.6)	22	12.9	17 (5.0)	18	10.6	55 (5.4)	60	11.7
口腔咽頭痛	3 (0.9)	3	1.8	4 (1.2)	4	2.4	6 (1.8)	7	4.1	13 (1.3)	14	2.7
咳嗽	0			5 (1.5)	5	2.9	1 (0.3)	1	0.6	6 (0.6)	6	1.2
副鼻腔うっ血	4 (1.2)	4	2.3	2 (0.6)	2	1.2	0			6 (0.6)	6	1.2
鼻漏	2 (0.6)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.6)	2	1.2	5 (0.5)	5	1.0
アレルギー性鼻炎	2 (0.6)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	4 (0.4)	4	0.8
上気道の炎症	0			2 (0.6)	3	1.8	1 (0.3)	1	0.6	3 (0.3)	4	0.8
鼻閉	3 (0.9)	3	1.8	1 (0.3)	1	0.6	0			4 (0.4)	4	0.8
喘息	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.6)	2	1.2	4 (0.4)	4	0.8
呼吸障害	2 (0.6)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	0			3 (0.3)	3	0.6
鼻出血	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	3 (0.3)	3	0.6
咽喉刺激感	0			0			2 (0.6)	2	1.2	2 (0.2)	2	0.4
呼吸困難	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.2)	2	0.4
上気道うっ血	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
副鼻腔不快感	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
扁桃肥大	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
皮膚および皮下組織障害	16 (4.7)	20	11.7	20 (5.9)	21	12.3	15 (4.4)	16	9.4	51 (5.0)	57	11.1
皮膚炎	1 (0.3)	3	1.8	4 (1.2)	4	2.4	0			5 (0.5)	7	1.4
脂肪肥大症	2 (0.6)	2	1.2	3 (0.9)	3	1.8	0			5 (0.5)	5	1.0
蕁麻疹	2 (0.6)	2	1.2	2 (0.6)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	5 (0.5)	5	1.0
湿疹	2 (0.6)	2	1.2	0			1 (0.3)	1	0.6	3 (0.3)	3	0.6
接触皮膚炎	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.6)	2	1.2	3 (0.3)	3	0.6
皮膚乾燥	0			2 (0.6)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	3 (0.3)	3	0.6
そう痒症	0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
アトピー性皮膚炎	1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
斑状出血	0			0			1 (0.3)	2	1.2	1 (0.1)	2	0.4

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
皮膚潰瘍	2 (0.6)	2	1.2	0			0			2 (0.2)	2	0.4
そう痒性皮疹	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
乾皮症	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
汗疹	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
汗腺炎	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
丘疹	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
血性水疱	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
後天性リポジストロフィー	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
紅斑性皮疹	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
水疱	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
脱毛症	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
爪の障害	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
爪甲脱落症	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
爪床の炎症	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
爪色素沈着	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
発疹	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
皮脂欠乏症	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
皮膚亀裂	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
皮膚腫瘤	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
皮膚嚢腫	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
皮膚剥脱	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
皮膚反応	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
皮膚病変	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
類乾癬	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
代謝および栄養障害	20 (5.8)	21	12.3	10 (2.9)	10	5.9	13 (3.8)	15	8.8	43 (4.2)	46	9.0
低血糖	13 (3.8)	14	8.2	3 (0.9)	3	1.8	5 (1.5)	6	3.5	21 (2.0)	23	4.5
高脂血症	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.6)	2	1.2	2 (0.6)	2	1.2	5 (0.5)	5	1.0
糖尿病性代謝代償不全	2 (0.6)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	4 (0.4)	4	0.8
高血糖	1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.3)	2	1.2	2 (0.2)	3	0.6
高トリグリセリド血症	0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
食欲減退	0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
脱水	2 (0.6)	2	1.2	0			0			2 (0.2)	2	0.4
低カリウム血症	0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
高コレステロール血症	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
体液貯留	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
痛風	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
腎および尿路障害	4 (1.2)	4	2.3	7 (2.1)	7	4.1	3 (0.9)	4	2.4	14 (1.4)	15	2.9
血尿	1 (0.3)	1	0.6	3 (0.9)	3	1.8	1 (0.3)	1	0.6	5 (0.5)	5	1.0
ミクロアルブミン尿	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.6)	2	1.2	3 (0.3)	3	0.6
急性腎障害	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
結晶尿	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
腎結石症	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
腎嚢胞	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
腎不全	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
排尿困難	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
膀胱痛	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
血管障害	6 (1.8)	6	3.5	5 (1.5)	5	2.9	3 (0.9)	3	1.8	14 (1.4)	14	2.7
高血圧	3 (0.9)	3	1.8	4 (1.2)	4	2.4	0			7 (0.7)	7	1.4
起立性低血圧	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.2)	2	0.4
低血圧	0			0			2 (0.6)	2	1.2	2 (0.2)	2	0.4
動脈硬化症	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
表在性血栓性静脈炎	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
精神障害	3 (0.9)	3	1.8	6 (1.8)	6	3.5	1 (0.3)	1	0.6	10 (1.0)	10	2.0
うつ病	2 (0.6)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	0			3 (0.3)	3	0.6
不眠症	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	3 (0.3)	3	0.6
ストレス	0			2 (0.6)	2	1.2	0			2 (0.2)	2	0.4
感情障害	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
睡眠障害	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
免疫系障害	1 (0.3)	1	0.6	4 (1.2)	6	3.5	3 (0.9)	3	1.8	8 (0.8)	10	2.0
過敏症	0			1 (0.3)	3	1.8	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	4	0.8
季節性アレルギー	0			3 (0.9)	3	1.8	1 (0.3)	1	0.6	4 (0.4)	4	0.8
真菌アレルギー	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
複合アレルギー	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
生殖系および乳房障害	3 (0.9)	3	1.8	3 (0.9)	4	2.4	2 (0.6)	2	1.2	8 (0.8)	9	1.8
月経困難症	0			1 (0.3)	2	1.2	0			1 (0.1)	2	0.4
外陰腟の炎症	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
子宮内膜症	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
持続勃起症	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
女性化乳房	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
性器出血	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
精巣腫脹	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
良性前立腺肥大症	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
耳および迷路障害	2 (0.6)	2	1.2	4 (1.2)	5	2.9	1 (0.3)	1	0.6	7 (0.7)	8	1.6
回転性めまい	0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
耳痛	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.2)	2	0.4
耳鳴	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.2)	2	0.4
耳不快感	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
突発性難聴	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
血液およびリンパ系障害	4 (1.2)	4	2.3	0			3 (0.9)	3	1.8	7 (0.7)	7	1.4
貧血	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.6)	2	1.2	3 (0.3)	3	0.6
鉄欠乏性貧血	1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
リンパ節症	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
白血球減少症	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
内分泌障害	1 (0.3)	1	0.6	3 (0.9)	4	2.4	2 (0.6)	2	1.2	6 (0.6)	7	1.4
甲状腺腫	0			1 (0.3)	1	0.6	2 (0.6)	2	1.2	3 (0.3)	3	0.6
甲状腺機能低下症	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	0			2 (0.2)	2	0.4
甲状腺嚢腫	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
副腎機能亢進症	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
心臓障害	2 (0.6)	2	1.2	3 (0.9)	3	1.8	1 (0.3)	1	0.6	6 (0.6)	6	1.2
動悸	0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
冠動脈疾患	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
期外収縮	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
心室性期外収縮	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
洞性徐脈	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.6)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.6	4 (0.4)	4	0.8
肝臓血管腫	1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
結膜新生物	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
皮膚乳頭腫	0			1 (0.3)	1	0.6	0			1 (0.1)	1	0.2
肝胆道系障害	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	3 (0.3)	3	0.6
脂肪肝	0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.6	2 (0.2)	2	0.4
胆嚢ポリープ	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
外科および内科処置	0			0			2 (0.6)	2	1.2	2 (0.2)	2	0.4
歯内療法	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
抜歯	0			0			1 (0.3)	1	0.6	1 (0.1)	1	0.2
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
副脾	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.3)	1	0.6	0			0			1 (0.1)	1	0.2

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
絨毛膜下出血	1	(0.3)	1	0.6	0				0				1	(0.1)	1	0.2

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

表 2.7.6.10.2-8　治験薬投与の中止に至った有害事象の一覧 - 安全性解析対象集団（4131 試験）

Subject ID/ Treatment/ Age(yrs)/ Sex/BMI	AE no.	System organ class/ Preferred term/ Reported term	Onset date/ Outcome	Study day/ Duration (Days)	Serious (Y/N)/ Severity	Technical complaint (Y/N)	Relation/ Action/ Trial product	Treatment emergent	in-trial/ on-treatment
114005/ NovoRapid (meal)/ 52/F/20.6	8	筋骨格系および結合組織障害/ 椎間板突出/ Disc Herniation	10JAN2017/ Not Recovered/Not Resolved	76/	Y/ Severe	N	Unlikely/ Drug Withdrawn / Faster Aspart/Comparator	Y	Y/ Y

AE: Adverse event, BMI: Body mass index (kg/m^2), F: Female, M: Male, N: No, Y: Yes, no: Number, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
Relationship is based on investigators assessment.
MedDRA version 20.0.

表 2.7.6.10.2-9　治験の中止に至った有害事象の一覧 - 安全性解析対象集団（4131 試験）

Subject ID/ Treatment/ Age(yrs)/ Sex/BMI	AE no.	System organ class/ Preferred term/ Reported term	Onset date/ Outcome	Study day/ Duration (Days)	Serious (Y/N)/ Severity	Technical complaint (Y/N)	Relation/ Action/ Trial product	Treatment emergent	in-trial/ on-treatment
114005/ NovoRapid (meal)/ 52/F/20.6	8	筋骨格系および結合組織障害/ 椎間板突出/ Disc Herniation	10JAN2017/ Not Recovered/Not Resolved	76/	Y/ Severe	N	Unlikely/ Drug Withdrawn / Faster Aspart/Comparator	Y	Y/ Y

AE: Adverse event, BMI: Body mass index (kg/m^2), F: Female, M: Male, N: No, Y: Yes, no: Number, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
Relationship is based on investigators assessment.
MedDRA version 20.0.

2.7.6.10.3 有害事象（日本人集団）

表 2.7.6.10.3-1 治験薬投与下で発現した有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）- on-treatment - 安全性解析対象集団（4131 試験：日本人集団）

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	73			89			83			245		
Total exposure (yrs)	36.6			44.0			40.3			120.9		
Total events	54 (74.0)	139	379.6	67 (75.3)	174	395.7	68 (81.9)	167	414.3	189 (77.1)	480	397.0
感染症および寄生虫症	33 (45.2)	45	122.9	32 (36.0)	51	116.0	38 (45.8)	60	148.8	103 (42.0)	156	129.0
ウイルス性上気道感染	23 (31.5)	34	92.9	19 (21.3)	28	63.7	29 (34.9)	42	104.2	71 (29.0)	104	86.0
インフルエンザ	6 (8.2)	6	16.4	3 (3.4)	3	6.8	3 (3.6)	3	7.4	12 (4.9)	12	9.9
上気道感染	0			5 (5.6)	8	18.2	0			5 (2.0)	8	6.6
咽頭炎	0			1 (1.1)	1	2.3	3 (3.6)	6	14.9	4 (1.6)	7	5.8
胃腸炎	0			3 (3.4)	3	6.8	3 (3.6)	3	7.4	6 (2.4)	6	5.0
外耳炎	1 (1.4)	1	2.7	1 (1.1)	1	2.3	0			2 (0.8)	2	1.7
気管支炎	1 (1.4)	1	2.7	0			1 (1.2)	1	2.5	2 (0.8)	2	1.7
蜂巣炎	1 (1.4)	1	2.7	0			1 (1.2)	1	2.5	2 (0.8)	2	1.7
膀胱炎	0			1 (1.1)	1	2.3	1 (1.2)	1	2.5	2 (0.8)	2	1.7
アデノイド咽頭炎	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
カンジダ感染	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
外陰部腟カンジダ症	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
結膜炎	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
口角口唇炎	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
歯周炎	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
歯髄炎	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
帯状疱疹	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
蓄膿	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
伝染性軟属腫	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
肺炎	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
臨床検査	21 (28.8)	32	87.4	24 (27.0)	33	75.0	21 (25.3)	30	74.4	66 (26.9)	95	78.6
血中ブドウ糖減少	18 (24.7)	29	79.2	22 (24.7)	30	68.2	21 (25.3)	30	74.4	61 (24.9)	89	73.6
ヘリコバクター検査陽性	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

adae.xpt; variable(s): NA; criteria: SAFFL='Y' and ANL01FL='Y' and TRTEMFL='Y'
nn1218/exploratory/fsusot007_20180607_er
08JUN2018:00:18:20 - 4131jp_t_ae_socpt_sum.sas/t_ae_te_socpf_sum_on_sas_4131jp.txt

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set - region Japan

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
血中クレアチニン増加	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
脂質異常	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
体重増加	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
尿中血陽性	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
胃腸障害	8 (11.0)	15	41.0	13 (14.6)	18	40.9	10 (12.0)	11	27.3	31 (12.7)	44	36.4
悪心	3 (4.1)	4	10.9	1 (1.1)	1	2.3	1 (1.2)	1	2.5	5 (2.0)	6	5.0
胃炎	0			3 (3.4)	4	9.1	2 (2.4)	2	5.0	5 (2.0)	6	5.0
下痢	1 (1.4)	1	2.7	2 (2.2)	2	4.5	1 (1.2)	1	2.5	4 (1.6)	4	3.3
便秘	3 (4.1)	3	8.2	0			0			3 (1.2)	3	2.5
嘔吐	0			2 (2.2)	2	4.5	1 (1.2)	1	2.5	3 (1.2)	3	2.5
齲歯	1 (1.4)	1	2.7	1 (1.1)	1	2.3	1 (1.2)	1	2.5	3 (1.2)	3	2.5
アフタ性潰瘍	0			1 (1.1)	2	4.5	0			1 (0.4)	2	1.7
胃食道逆流性疾患	2 (2.7)	2	5.5	0			0			2 (0.8)	2	1.7
歯周病	0			1 (1.1)	1	2.3	1 (1.2)	1	2.5	2 (0.8)	2	1.7
小腸炎	0			2 (2.2)	2	4.5	0			2 (0.8)	2	1.7
腹部不快感	1 (1.4)	1	2.7	1 (1.1)	1	2.3	0			2 (0.8)	2	1.7
びらん性胃炎	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
胃ポリープ	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
胃腸障害	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
口腔内不快感	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
口内炎	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
上腹部痛	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
腸炎	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
慢性胃炎	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
裂孔ヘルニア	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
筋骨格系および結合組織障害	4 (5.5)	4	10.9	9 (10.1)	11	25.0	12 (14.5)	14	34.7	25 (10.2)	29	24.0
背部痛	0			2 (2.2)	2	4.5	3 (3.6)	3	7.4	5 (2.0)	5	4.1

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set - region Japan

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
関節周囲炎	0			1 (1.1)	1	2.3	1 (1.2)	1	2.5	2 (0.8)	2	1.7
関節痛	1 (1.4)	1	2.7	1 (1.1)	1	2.3	0			2 (0.8)	2	1.7
筋骨格硬直	0			1 (1.1)	1	2.3	1 (1.2)	1	2.5	2 (0.8)	2	1.7
筋痙縮	1 (1.4)	1	2.7	1 (1.1)	1	2.3	0			2 (0.8)	2	1.7
四肢痛	0			2 (2.2)	2	4.5	0			2 (0.8)	2	1.7
弾発指	0			0			1 (1.2)	2	5.0	1 (0.4)	2	1.7
椎間板突出	0			0			2 (2.4)	2	5.0	2 (0.8)	2	1.7
腱鞘炎	1 (1.4)	1	2.7	0			1 (1.2)	1	2.5	2 (0.8)	2	1.7
リウマチ性障害	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
関節炎	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
筋骨格系胸痛	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
筋骨格痛	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
筋肉痛	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
腰部脊柱管狭窄症	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
側腹部痛	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
椎間板障害	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
眼障害	9 (12.3)	9	24.6	8 (9.0)	9	20.5	9 (10.8)	9	22.3	26 (10.6)	27	22.3
糖尿病網膜症	4 (5.5)	4	10.9	5 (5.6)	5	11.4	6 (7.2)	6	14.9	15 (6.1)	15	12.4
黄斑浮腫	0			2 (2.2)	2	4.5	0			2 (0.8)	2	1.7
網膜裂孔	1 (1.4)	1	2.7	0			1 (1.2)	1	2.5	2 (0.8)	2	1.7
一過性視力低下	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
眼部不快感	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
眼瞼浮腫	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
結膜出血	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
高血圧性網膜症	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
網膜出血	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
流涙増加	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
緑内障	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
皮膚および皮下組織障害	5 (6.8)	9	24.6	9 (10.1)	10	22.7	6 (7.2)	7	17.4	20 (8.2)	26	21.5

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set - region Japan

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
皮膚炎	1 (1.4)	3	8.2	2 (2.2)	2	4.5	0			3 (1.2)	5	4.1
皮膚乾燥	0			2 (2.2)	2	4.5	1 (1.2)	1	2.5	3 (1.2)	3	2.5
蕁麻疹	2 (2.7)	2	5.5	0			1 (1.2)	1	2.5	3 (1.2)	3	2.5
脂肪肥大症	0			2 (2.2)	2	4.5	0			2 (0.8)	2	1.7
湿疹	2 (2.7)	2	5.5	0			0			2 (0.8)	2	1.7
斑状出血	0			0			1 (1.2)	2	5.0	1 (0.4)	2	1.7
アトピー性皮膚炎	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
乾皮症	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
汗疹	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
水疱	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
接触皮膚炎	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
爪の障害	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
皮脂欠乏症	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
皮膚亀裂	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
皮膚腫瘤	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
傷害、中毒および処置合併症	6 (8.2)	9	24.6	7 (7.9)	8	18.2	4 (4.8)	4	9.9	17 (6.9)	21	17.4
誤薬投与	0			3 (3.4)	4	9.1	0			3 (1.2)	4	3.3
熱傷	1 (1.4)	1	2.7	0			1 (1.2)	1	2.5	2 (0.8)	2	1.7
靭帯捻挫	1 (1.4)	1	2.7	1 (1.1)	1	2.3	0			2 (0.8)	2	1.7
偶発的過量投与	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
硬膜外血腫	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
四肢損傷	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
歯牙破折	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
尺骨骨折	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
術後イレウス	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
転倒	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
殿部損傷	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
頭蓋底骨折	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
熱中症	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
皮膚擦過傷	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set - region Japan

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
橈骨骨折	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
腱断裂	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
神経系障害	3 (4.1)	3	8.2	6 (6.7)	7	15.9	7 (8.4)	8	19.8	16 (6.5)	18	14.9
頭痛	1 (1.4)	1	2.7	3 (3.4)	3	6.8	1 (1.2)	1	2.5	5 (2.0)	5	4.1
浮動性めまい	0			1 (1.1)	1	2.3	2 (2.4)	2	5.0	3 (1.2)	3	2.5
感覚鈍麻	0			1 (1.1)	1	2.3	1 (1.2)	1	2.5	2 (0.8)	2	1.7
低血糖性意識消失	0			1 (1.1)	1	2.3	1 (1.2)	1	2.5	2 (0.8)	2	1.7
頚動脈硬化症	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
腰髄神経根障害	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
失神寸前の状態	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
神経変性障害	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
低血糖昏睡	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
糖尿病性ニューロパチー	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.7)	2	5.5	6 (6.7)	9	20.5	4 (4.8)	4	9.9	12 (4.9)	15	12.4
上気道の炎症	0			2 (2.2)	3	6.8	1 (1.2)	1	2.5	3 (1.2)	4	3.3
アレルギー性鼻炎	1 (1.4)	1	2.7	1 (1.1)	1	2.3	1 (1.2)	1	2.5	3 (1.2)	3	2.5
喘息	1 (1.4)	1	2.7	0			2 (2.4)	2	5.0	3 (1.2)	3	2.5
咳嗽	0			2 (2.2)	2	4.5	0			2 (0.8)	2	1.7
口腔咽頭痛	0			2 (2.2)	2	4.5	0			2 (0.8)	2	1.7
鼻閉	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
代謝および栄養障害	3 (4.1)	4	10.9	1 (1.1)	1	2.3	4 (4.8)	5	12.4	8 (3.3)	10	8.3
低血糖	3 (4.1)	4	10.9	0			2 (2.4)	2	5.0	5 (2.0)	6	5.0
高トリグリセリド血症	0			1 (1.1)	1	2.3	1 (1.2)	1	2.5	2 (0.8)	2	1.7
高血糖	0			0			1 (1.2)	2	5.0	1 (0.4)	2	1.7
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.4)	1	2.7	4 (4.5)	4	9.1	4 (4.8)	4	9.9	9 (3.7)	9	7.4
発熱	1 (1.4)	1	2.7	2 (2.2)	2	4.5	0			3 (1.2)	3	2.5

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set - region Japan

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
異常感	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
炎症	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
胸痛	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
胸部不快感	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
注射部位硬結	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
投与部位硬結	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
血管障害	1 (1.4)	1	2.7	1 (1.1)	1	2.3	2 (2.4)	2	5.0	4 (1.6)	4	3.3
高血圧	1 (1.4)	1	2.7	1 (1.1)	1	2.3	0			2 (0.8)	2	1.7
低血圧	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
動脈硬化症	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
耳および迷路障害	0			2 (2.2)	3	6.8	1 (1.2)	1	2.5	3 (1.2)	4	3.3
回転性めまい	0			1 (1.1)	1	2.3	1 (1.2)	1	2.5	2 (0.8)	2	1.7
耳鳴	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
突発性難聴	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
肝胆道系障害	1 (1.4)	1	2.7	1 (1.1)	1	2.3	1 (1.2)	1	2.5	3 (1.2)	3	2.5
脂肪肝	0			1 (1.1)	1	2.3	1 (1.2)	1	2.5	2 (0.8)	2	1.7
胆嚢ポリープ	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
免疫系障害	0			2 (2.2)	2	4.5	1 (1.2)	1	2.5	3 (1.2)	3	2.5
季節性アレルギー	0			2 (2.2)	2	4.5	1 (1.2)	1	2.5	3 (1.2)	3	2.5
外科および内科処置	1 (1.4)	1	2.7	0			1 (1.2)	1	2.5	2 (0.8)	2	1.7
痔核手術	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
鼠径部ヘルニア修復	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
心臓障害	0			1 (1.1)	1	2.3	1 (1.2)	1	2.5	2 (0.8)	2	1.7
心室性期外収縮	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
動悸	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set - region Japan

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
腎および尿路障害	0			1 (1.1)	1	2.3	1 (1.2)	1	2.5	2 (0.8)	2	1.7
腎結石症	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
腎嚢胞	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
生殖系および乳房障害	0			0			2 (2.4)	2	5.0	2 (0.8)	2	1.7
子宮内膜症	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
性器出血	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
精神障害	1 (1.4)	1	2.7	1 (1.1)	1	2.3	0			2 (0.8)	2	1.7
うつ病	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
感情障害	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
内分泌障害	0			1 (1.1)	2	4.5	0			1 (0.4)	2	1.7
甲状腺腫	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
甲状腺嚢腫	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
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）	1 (1.4)	1	2.7	1 (1.1)	1	2.3	0			2 (0.8)	2	1.7
肝臓血管腫	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
結膜新生物	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
血液およびリンパ系障害	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
貧血	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
副脾	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

表 2.7.6.10.3-2　治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）- on-treatment - 安全性解析対象集団（4131 試験：日本人集団）

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	73			89			83			245		
Total exposure (yrs)	36.6			44.0			40.3			120.9		
Total events	5 (6.8)	10	27.3	2 (2.2)	2	4.5	5 (6.0)	5	12.4	12 (4.9)	17	14.1
傷害、中毒および処置合併症	3 (4.1)	6	16.4	1 (1.1)	1	2.3	0			4 (1.6)	7	5.8
硬膜外血腫	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
尺骨骨折	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
術後イレウス	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
転倒	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
頭蓋底骨折	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
橈骨骨折	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
腱断裂	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
神経系障害	0			1 (1.1)	1	2.3	2 (2.4)	2	5.0	3 (1.2)	3	2.5
低血糖性意識消失	0			1 (1.1)	1	2.3	1 (1.2)	1	2.5	2 (0.8)	2	1.7
低血糖昏睡	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
代謝および栄養障害	2 (2.7)	2	5.5	0			1 (1.2)	1	2.5	3 (1.2)	3	2.5
低血糖	2 (2.7)	2	5.5	0			1 (1.2)	1	2.5	3 (1.2)	3	2.5
外科および内科処置	1 (1.4)	1	2.7	0			1 (1.2)	1	2.5	2 (0.8)	2	1.7
痔核手術	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
鼠径部ヘルニア修復	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
筋骨格系および結合組織障害	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
椎間板突出	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
精神障害	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Serious adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set - region Japan

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
うつ病	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

adae.xpt; variable(s): NA; criteria: SAFFL='Y' and ANL01FL='Y' and TRTEMFL='Y' and AESER='Y'
nn1218/exploratory/fsusot007_20180607_er
08JUN2018:00:20:39 - 4131jp_t_ae_socpt_sum.sas/t_sae_te_socpf_sum_on_sas_4131jp.txt

表 2.7.6.10.3-3　治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）- in-trial - 安全性解析対象集団（4131 試験：日本人集団）

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	73			89			83			245		
Total observation time (yrs)	43.1			52.4			48.3			143.8		
Total events	5 (6.8)	10	23.2	2 (2.2)	2	3.8	6 (7.2)	6	12.4	13 (5.3)	18	12.5
傷害、中毒および処置合併症	3 (4.1)	6	13.9	1 (1.1)	1	1.9	0			4 (1.6)	7	4.9
硬膜外血腫	1 (1.4)	1	2.3	0			0			1 (0.4)	1	0.7
尺骨骨折	1 (1.4)	1	2.3	0			0			1 (0.4)	1	0.7
術後イレウス	0			1 (1.1)	1	1.9	0			1 (0.4)	1	0.7
転倒	1 (1.4)	1	2.3	0			0			1 (0.4)	1	0.7
頭蓋底骨折	1 (1.4)	1	2.3	0			0			1 (0.4)	1	0.7
橈骨骨折	1 (1.4)	1	2.3	0			0			1 (0.4)	1	0.7
腱断裂	1 (1.4)	1	2.3	0			0			1 (0.4)	1	0.7
外科および内科処置	1 (1.4)	1	2.3	0			2 (2.4)	2	4.1	3 (1.2)	3	2.1
痔核手術	1 (1.4)	1	2.3	0			0			1 (0.4)	1	0.7
副鼻腔手術	0			0			1 (1.2)	1	2.1	1 (0.4)	1	0.7
鼠径部ヘルニア修復	0			0			1 (1.2)	1	2.1	1 (0.4)	1	0.7
神経系障害	0			1 (1.1)	1	1.9	2 (2.4)	2	4.1	3 (1.2)	3	2.1
低血糖性意識消失	0			1 (1.1)	1	1.9	1 (1.2)	1	2.1	2 (0.8)	2	1.4
低血糖昏睡	0			0			1 (1.2)	1	2.1	1 (0.4)	1	0.7
代謝および栄養障害	2 (2.7)	2	4.6	0			1 (1.2)	1	2.1	3 (1.2)	3	2.1
低血糖	2 (2.7)	2	4.6	0			1 (1.2)	1	2.1	3 (1.2)	3	2.1
筋骨格系および結合組織障害	0			0			1 (1.2)	1	2.1	1 (0.4)	1	0.7
椎間板突出	0			0			1 (1.2)	1	2.1	1 (0.4)	1	0.7
精神障害	1 (1.4)	1	2.3	0			0			1 (0.4)	1	0.7

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of observation, yrs: Years
Observation time is calculated as the last trial-related subject-site contact minus the date of randomisation plus one day. The run-in period is not included.
MedDRA version 20.0.

Serious adverse events by system organ class and preferred term - summary - in-trial - safety analysis set - region Japan

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
うつ病	1 (1.4)	1	2.3	0			0			1 (0.4)	1	0.7

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of observation, yrs: Years
Observation time is calculated as the last trial-related subject-site contact minus the date of randomisation plus one day. The run-in period is not included.
MedDRA version 20.0.

adae.xpt; variable(s): NA; criteria: SAFFL='Y' and ANL01FL='Y' and ANL02FL='Y' and AESER='Y'
nn1218/exploratory/fsusot007_20180607_er
08JUN2018:00:23:00 - 4131jp_t_ae_socpt_sum.sas/t_sae_socpf_sum_in_sas_4131jp.txt

表 2.7.6.10.3-4　治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された治験薬投与下で発現した有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）- on-treatment - 安全性解析対象集団（4131 試験：日本人集団）

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	73			89			83			245		
Total exposure (yrs)	36.6			44.0			40.3			120.9		
Total events	21 (28.8)	32	87.4	24 (27.0)	34	77.3	22 (26.5)	31	76.9	67 (27.3)	97	80.2
臨床検査	15 (20.5)	24	65.5	19 (21.3)	26	59.1	17 (20.5)	26	64.5	51 (20.8)	76	62.9
血中ブドウ糖減少	15 (20.5)	24	65.5	19 (21.3)	26	59.1	17 (20.5)	26	64.5	51 (20.8)	76	62.9
眼障害	2 (2.7)	2	5.5	3 (3.4)	3	6.8	3 (3.6)	3	7.4	8 (3.3)	8	6.6
糖尿病網膜症	1 (1.4)	1	2.7	3 (3.4)	3	6.8	3 (3.6)	3	7.4	7 (2.9)	7	5.8
網膜裂孔	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
代謝および栄養障害	3 (4.1)	4	10.9	0			1 (1.2)	1	2.5	4 (1.6)	5	4.1
低血糖	3 (4.1)	4	10.9	0			1 (1.2)	1	2.5	4 (1.6)	5	4.1
皮膚および皮下組織障害	1 (1.4)	1	2.7	1 (1.1)	1	2.3	1 (1.2)	1	2.5	3 (1.2)	3	2.5
脂肪肥大症	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
斑状出血	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
蕁麻疹	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
傷害、中毒および処置合併症	0			2 (2.2)	2	4.5	0			2 (0.8)	2	1.7
偶発的過量投与	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
誤薬投与	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
神経系障害	1 (1.4)	1	2.7	1 (1.1)	1	2.3	0			2 (0.8)	2	1.7
頚動脈硬化症	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
低血糖性意識消失	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
Relationship is based on investigators assessment.
MedDRA version 20.0.

adae.xpt; variable(s): NA; criteria: SAFFL='Y' and ANL01FL='Y' and TRTEMFL='Y' and AREL3 in ('POSSIBLE' 'PROBABLE')
nn1218/exploratory/fsusot007_20180607_er
08JUN2018:00:25:21 - 4131jp_t_ae_socpt_sum.sas/t_ae_te_rel_socpf_sum_on_sas_4131jp.txt

Adverse events possibly or probably related to Faster aspart or NovoRapid by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set - region Japan

	Faster aspart (meal)				Faster aspart (post)				NovoRapid (meal)				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
一般・全身障害および投与部位の状態	0				1	(1.1)	1	2.3	0				1	(0.4)	1	0.8
投与部位硬結	0				1	(1.1)	1	2.3	0				1	(0.4)	1	0.8

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
Relationship is based on investigators assessment.
MedDRA version 20.0.

adae.xpt; variable(s): NA; criteria: SAFFL='Y' and ANL01FL='Y' and TRTEMFL='Y' and AREL3 in ('POSSIBLE' 'PROBABLE')
nn1218/exploratory/fsusot007_20180607_er
08JUN2018:00:25:21 - 4131jp_t_ae_socpt_sum.sas/t_ae_te_rel_socpf_sum_on_sas_4131jp.txt

表 2.7.6.10.3-5　治験薬投与下で発現した重度の有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）- on-treatment - 安全性解析対象集団（4131 試験：日本人集団）

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	73			89			83			245		
Total exposure (yrs)	36.6			44.0			40.3			120.9		
Total events	1 (1.4)	3	8.2	2 (2.2)	2	4.5	3 (3.6)	3	7.4	6 (2.4)	8	6.6
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.4)	2	5.5	1 (1.1)	1	2.3	0			2 (0.8)	3	2.5
硬膜外血腫	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
術後イレウス	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
頭蓋底骨折	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
神経系障害	0			1 (1.1)	1	2.3	2 (2.4)	2	5.0	3 (1.2)	3	2.5
低血糖性意識消失	0			1 (1.1)	1	2.3	1 (1.2)	1	2.5	2 (0.8)	2	1.7
低血糖昏睡	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
筋骨格系および結合組織障害	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
椎間板突出	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
代謝および栄養障害	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
低血糖	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

表 2.7.6.10.3-6　治験薬投与下で発現した中等度の有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）- on-treatment - 安全性解析対象集団（4131 試験：日本人集団）

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	73			89			83			245		
Total exposure (yrs)	36.6			44.0			40.3			120.9		
Total events	5 (6.8)	6	16.4	5 (5.6)	5	11.4	6 (7.2)	7	17.4	16 (6.5)	18	14.9
感染症および寄生虫症	2 (2.7)	2	5.5	2 (2.2)	2	4.5	2 (2.4)	2	5.0	6 (2.4)	6	5.0
インフルエンザ	1 (1.4)	1	2.7	0			1 (1.2)	1	2.5	2 (0.8)	2	1.7
ウイルス性上気道感染	1 (1.4)	1	2.7	0			1 (1.2)	1	2.5	2 (0.8)	2	1.7
上気道感染	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
蓄膿	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
筋骨格系および結合組織障害	0			2 (2.2)	2	4.5	1 (1.2)	1	2.5	3 (1.2)	3	2.5
関節周囲炎	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
腰部脊柱管狭窄症	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
背部痛	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.7)	3	8.2	0			0			2 (0.8)	3	2.5
尺骨骨折	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
橈骨骨折	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
腱断裂	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
外科および内科処置	1 (1.4)	1	2.7	0			1 (1.2)	1	2.5	2 (0.8)	2	1.7
痔核手術	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
鼠径部ヘルニア修復	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
眼障害	0			1 (1.1)	1	2.3	1 (1.2)	1	2.5	2 (0.8)	2	1.7
糖尿病網膜症	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
網膜裂孔	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

adae.xpt; variable(s): NA; criteria: SAFFL='Y' and ANL01FL='Y' and TRTEMFL='Y' and AESEV='MODERATE'
nn1218/exploratory/fsusot007_20180607_er
08JUN2018:00:30:00 - 4131jp_t_ae_socpt_sum.sas/t_ae_te_mod_socpf_sum_on_sas_4131jp.txt

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set - region Japan

	Faster aspart (meal)				Faster aspart (post)				NovoRapid (meal)				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
代謝および栄養障害	0				0				1	(1.2)	1	2.5	1	(0.4)	1	0.8
低血糖	0				0				1	(1.2)	1	2.5	1	(0.4)	1	0.8
臨床検査	0				0				1	(1.2)	1	2.5	1	(0.4)	1	0.8
血中ブドウ糖減少	0				0				1	(1.2)	1	2.5	1	(0.4)	1	0.8

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

adae.xpt; variable(s): NA; criteria: SAFFL='Y' and ANL01FL='Y' and TRTEMFL='Y' and AESEV='MODERATE'
nn1218/exploratory/fsusot007_20180607_er
08JUN2018:00:30:00 - 4131jp_t_ae_socpt_sum.sas/t_ae_te_mod_socpf_sum_on_sas_4131jp.txt

表 2.7.6.10.3-7　治験薬投与下で発現した軽度の有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）- on-treatment - 安全性解析対象集団（4131 試験：日本人集団）

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	73			89			83			245		
Total exposure (yrs)	36.6			44.0			40.3			120.9		
Total events	52 (71.2)	130	355.0	65 (73.0)	167	379.7	65 (78.3)	157	389.5	182 (74.3)	454	375.5
感染症および寄生虫症	32 (43.8)	43	117.4	31 (34.8)	49	111.4	38 (45.8)	58	143.9	101 (41.2)	150	124.1
ウイルス性上気道感染	23 (31.5)	33	90.1	19 (21.3)	28	63.7	28 (33.7)	41	101.7	70 (28.6)	102	84.4
インフルエンザ	5 (6.8)	5	13.7	3 (3.4)	3	6.8	2 (2.4)	2	5.0	10 (4.1)	10	8.3
咽頭炎	0			1 (1.1)	1	2.3	3 (3.6)	6	14.9	4 (1.6)	7	5.8
上気道感染	0			4 (4.5)	7	15.9	0			4 (1.6)	7	5.8
胃腸炎	0			3 (3.4)	3	6.8	3 (3.6)	3	7.4	6 (2.4)	6	5.0
外耳炎	1 (1.4)	1	2.7	1 (1.1)	1	2.3	0			2 (0.8)	2	1.7
気管支炎	1 (1.4)	1	2.7	0			1 (1.2)	1	2.5	2 (0.8)	2	1.7
蜂巣炎	1 (1.4)	1	2.7	0			1 (1.2)	1	2.5	2 (0.8)	2	1.7
膀胱炎	0			1 (1.1)	1	2.3	1 (1.2)	1	2.5	2 (0.8)	2	1.7
アデノイド咽頭炎	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
カンジダ感染	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
外陰部腟カンジダ症	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
結膜炎	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
口角口唇炎	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
歯周炎	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
歯髄炎	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
帯状疱疹	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
伝染性軟属腫	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
肺炎	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
臨床検査	21 (28.8)	32	87.4	24 (27.0)	33	75.0	20 (24.1)	29	71.9	65 (26.5)	94	77.7
血中ブドウ糖減少	18 (24.7)	29	79.2	22 (24.7)	30	68.2	20 (24.1)	29	71.9	60 (24.5)	88	72.8
ヘリコバクター検査陽性	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set - region
Japan

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
血中クレアチニン増加	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
脂質異常	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
体重増加	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
尿中血陽性	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
胃腸障害	8 (11.0)	15	41.0	13 (14.6)	18	40.9	10 (12.0)	11	27.3	31 (12.7)	44	36.4
悪心	3 (4.1)	4	10.9	1 (1.1)	1	2.3	1 (1.2)	1	2.5	5 (2.0)	6	5.0
胃炎	0			3 (3.4)	4	9.1	2 (2.4)	2	5.0	5 (2.0)	6	5.0
下痢	1 (1.4)	1	2.7	2 (2.2)	2	4.5	1 (1.2)	1	2.5	4 (1.6)	4	3.3
便秘	3 (4.1)	3	8.2	0			0			3 (1.2)	3	2.5
嘔吐	0			2 (2.2)	2	4.5	1 (1.2)	1	2.5	3 (1.2)	3	2.5
齲歯	1 (1.4)	1	2.7	1 (1.1)	1	2.3	1 (1.2)	1	2.5	3 (1.2)	3	2.5
アフタ性潰瘍	0			1 (1.1)	2	4.5	0			1 (0.4)	2	1.7
胃食道逆流性疾患	2 (2.7)	2	5.5	0			0			2 (0.8)	2	1.7
歯周病	0			1 (1.1)	1	2.3	1 (1.2)	1	2.5	2 (0.8)	2	1.7
小腸炎	0			2 (2.2)	2	4.5	0			2 (0.8)	2	1.7
腹部不快感	1 (1.4)	1	2.7	1 (1.1)	1	2.3	0			2 (0.8)	2	1.7
びらん性胃炎	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
胃ポリープ	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
胃腸障害	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
口腔内不快感	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
口内炎	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
上腹部痛	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
腸炎	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
慢性胃炎	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
裂孔ヘルニア	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
皮膚および皮下組織障害	5 (6.8)	9	24.6	9 (10.1)	10	22.7	6 (7.2)	7	17.4	20 (8.2)	26	21.5

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set - region
Japan

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
皮膚炎	1 (1.4)	3	8.2	2 (2.2)	2	4.5	0			3 (1.2)	5	4.1
皮膚乾燥	0			2 (2.2)	2	4.5	1 (1.2)	1	2.5	3 (1.2)	3	2.5
蕁麻疹	2 (2.7)	2	5.5	0			1 (1.2)	1	2.5	3 (1.2)	3	2.5
脂肪肥大症	0			2 (2.2)	2	4.5	0			2 (0.8)	2	1.7
湿疹	2 (2.7)	2	5.5	0			0			2 (0.8)	2	1.7
斑状出血	0			0			1 (1.2)	2	5.0	1 (0.4)	2	1.7
アトピー性皮膚炎	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
乾皮症	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
汗疹	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
水疱	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
接触皮膚炎	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
爪の障害	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
皮脂欠乏症	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
皮膚亀裂	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
皮膚腫瘤	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
眼障害	9 (12.3)	9	24.6	8 (9.0)	8	18.2	8 (9.6)	8	19.8	25 (10.2)	25	20.7
糖尿病網膜症	4 (5.5)	4	10.9	4 (4.5)	4	9.1	6 (7.2)	6	14.9	14 (5.7)	14	11.6
黄斑浮腫	0			2 (2.2)	2	4.5	0			2 (0.8)	2	1.7
一過性視力低下	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
眼部不快感	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
眼瞼浮腫	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
結膜出血	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
高血圧性網膜症	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
網膜出血	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
網膜裂孔	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
流涙増加	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
緑内障	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
筋骨格系および結合組織障害	4 (5.5)	4	10.9	7 (7.9)	9	20.5	11 (13.3)	12	29.8	22 (9.0)	25	20.7

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set - region
Japan

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
背部痛	0			1 (1.1)	1	2.3	3 (3.6)	3	7.4	4 (1.6)	4	3.3
関節痛	1 (1.4)	1	2.7	1 (1.1)	1	2.3	0			2 (0.8)	2	1.7
筋骨格硬直	0			1 (1.1)	1	2.3	1 (1.2)	1	2.5	2 (0.8)	2	1.7
筋痙縮	1 (1.4)	1	2.7	1 (1.1)	1	2.3	0			2 (0.8)	2	1.7
四肢痛	0			2 (2.2)	2	4.5	0			2 (0.8)	2	1.7
弾発指	0			0			1 (1.2)	2	5.0	1 (0.4)	2	1.7
腱鞘炎	1 (1.4)	1	2.7	0			1 (1.2)	1	2.5	2 (0.8)	2	1.7
リウマチ性障害	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
関節炎	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
関節周囲炎	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
筋骨格系胸痛	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
筋骨格痛	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
筋肉痛	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
側腹部痛	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
椎間板障害	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
椎間板突出	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.7)	2	5.5	6 (6.7)	9	20.5	4 (4.8)	4	9.9	12 (4.9)	15	12.4
上気道の炎症	0			2 (2.2)	3	6.8	1 (1.2)	1	2.5	3 (1.2)	4	3.3
アレルギー性鼻炎	1 (1.4)	1	2.7	1 (1.1)	1	2.3	1 (1.2)	1	2.5	3 (1.2)	3	2.5
喘息	1 (1.4)	1	2.7	0			2 (2.4)	2	5.0	3 (1.2)	3	2.5
咳嗽	0			2 (2.2)	2	4.5	0			2 (0.8)	2	1.7
口腔咽頭痛	0			2 (2.2)	2	4.5	0			2 (0.8)	2	1.7
鼻閉	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
傷害、中毒および処置合併症	4 (5.5)	4	10.9	6 (6.7)	7	15.9	4 (4.8)	4	9.9	14 (5.7)	15	12.4
誤薬投与	0			3 (3.4)	4	9.1	0			3 (1.2)	4	3.3
熱傷	1 (1.4)	1	2.7	0			1 (1.2)	1	2.5	2 (0.8)	2	1.7
靭帯捻挫	1 (1.4)	1	2.7	1 (1.1)	1	2.3	0			2 (0.8)	2	1.7
偶発的過量投与	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set - region
Japan

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
四肢損傷	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
歯牙破折	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
転倒	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
殿部損傷	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
熱中症	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
皮膚擦過傷	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
神経系障害	3 (4.1)	3	8.2	5 (5.6)	6	13.6	5 (6.0)	6	14.9	13 (5.3)	15	12.4
頭痛	1 (1.4)	1	2.7	3 (3.4)	3	6.8	1 (1.2)	1	2.5	5 (2.0)	5	4.1
浮動性めまい	0			1 (1.1)	1	2.3	2 (2.4)	2	5.0	3 (1.2)	3	2.5
感覚鈍麻	0			1 (1.1)	1	2.3	1 (1.2)	1	2.5	2 (0.8)	2	1.7
頚動脈硬化症	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
腰髄神経根障害	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
失神寸前の状態	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
神経変性障害	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
糖尿病性ニューロパチー	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.4)	1	2.7	4 (4.5)	4	9.1	4 (4.8)	4	9.9	9 (3.7)	9	7.4
発熱	1 (1.4)	1	2.7	2 (2.2)	2	4.5	0			3 (1.2)	3	2.5
異常感	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
炎症	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
胸痛	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
胸部不快感	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
注射部位硬結	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
投与部位硬結	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
代謝および栄養障害	2 (2.7)	3	8.2	1 (1.1)	1	2.3	3 (3.6)	4	9.9	6 (2.4)	8	6.6
低血糖	2 (2.7)	3	8.2	0			1 (1.2)	1	2.5	3 (1.2)	4	3.3
高トリグリセリド血症	0			1 (1.1)	1	2.3	1 (1.2)	1	2.5	2 (0.8)	2	1.7

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set - region
Japan

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
高血糖	0			0			1 (1.2)	2	5.0	1 (0.4)	2	1.7
血管障害	1 (1.4)	1	2.7	1 (1.1)	1	2.3	2 (2.4)	2	5.0	4 (1.6)	4	3.3
高血圧	1 (1.4)	1	2.7	1 (1.1)	1	2.3	0			2 (0.8)	2	1.7
低血圧	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
動脈硬化症	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
耳および迷路障害	0			2 (2.2)	3	6.8	1 (1.2)	1	2.5	3 (1.2)	4	3.3
回転性めまい	0			1 (1.1)	1	2.3	1 (1.2)	1	2.5	2 (0.8)	2	1.7
耳鳴	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
突発性難聴	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
肝胆道系障害	1 (1.4)	1	2.7	1 (1.1)	1	2.3	1 (1.2)	1	2.5	3 (1.2)	3	2.5
脂肪肝	0			1 (1.1)	1	2.3	1 (1.2)	1	2.5	2 (0.8)	2	1.7
胆嚢ポリープ	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
免疫系障害	0			2 (2.2)	2	4.5	1 (1.2)	1	2.5	3 (1.2)	3	2.5
季節性アレルギー	0			2 (2.2)	2	4.5	1 (1.2)	1	2.5	3 (1.2)	3	2.5
心臓障害	0			1 (1.1)	1	2.3	1 (1.2)	1	2.5	2 (0.8)	2	1.7
心室性期外収縮	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
動悸	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
腎および尿路障害	0			1 (1.1)	1	2.3	1 (1.2)	1	2.5	2 (0.8)	2	1.7
腎結石症	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
腎嚢胞	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
生殖系および乳房障害	0			0			2 (2.4)	2	5.0	2 (0.8)	2	1.7
子宮内膜症	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
性器出血	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set - region
Japan

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
精神障害	1 (1.4)	1	2.7	1 (1.1)	1	2.3	0			2 (0.8)	2	1.7
うつ病	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
感情障害	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
内分泌障害	0			1 (1.1)	2	4.5	0			1 (0.4)	2	1.7
甲状腺腫	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
甲状腺嚢腫	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
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）	1 (1.4)	1	2.7	1 (1.1)	1	2.3	0			2 (0.8)	2	1.7
肝臓血管腫	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
結膜新生物	0			1 (1.1)	1	2.3	0			1 (0.4)	1	0.8
血液およびリンパ系障害	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
貧血	0			0			1 (1.2)	1	2.5	1 (0.4)	1	0.8
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8
副脾	1 (1.4)	1	2.7	0			0			1 (0.4)	1	0.8

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

2.7.6.11 NN1218-4101

2.7.6.11.1 臨床試験概要

治験依頼者： Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark.	
製剤名： Fiasp®	
有効成分： インスリン アスパルト	
Trial ID： NN1218-4101	
clinicaltrials.gov identifier： NCT02670915 **小児の使用**： 該当せず	UTN：U1111-1158-1170 IND number：106878 EudraCT number：2014-002568-33 Japanese registration number：JapicCTI-163248
治験の標題： 小児及び青年期の 1 型糖尿病患者を対象としたインスリン デグルデク併用下におけるノボラピッド®注に対する faster-acting insulin aspart（faster aspart）の有効性及び安全性の検討（onset®7）	
治験責任医師名： 本試験を実施した 150 施設のそれぞれに 1 名の治験責任医師を置いた。下記がノボ ノルディスク社によって任命された署名責任を有する医師で、代表して治験総括報告書をレビューし署名した。 [redacted]	
治験実施施設： 本試験は 17 ヵ国の 150 施設で実施した。その内訳は、以下のとおりである（スクリーニングを実施した施設数／被験者の無作為割り付けを実施した施設数）。 ブルガリア（4/4）、チェコ共和国（6/6）、エストニア（2/2）、フィンランド（3/3）、ドイツ（6/6）、インド（7/7）、イスラエル（6/6）、イタリア（5/5）、日本（34/34）、ラトビア（1/1）、リトアニア（1/1）、ポーランド（4/4）、ロシア（11/11）、セルビア（4/4）、トルコ（7/7）、ウクライナ（9/9）、米国（40/39）。	
公表文献（引用文献）： 本臨床試験概要作成時点での公表文献はなし	
治験期間： 開始日：2016 年 5 月 4 日 終了日（主要）：2018 年 2 月 5 日 終了日（国際）：2018 年 3 月 3 日	**開発のフェーズ**： 第 3b 相
Cut-off date： ここに提示する結果は、2018 年 4 月 6 日時点での臨床データベースに基づいている。ARGUS 安全性データベースのデータの cut-off date は、2018 年 4 月 9 日である。	
報告書発行日： 2018 年 8 月 14 日	
本試験の科学的背景及び根拠 本試験は、faster aspart 第 3 相開発プログラムの一部として、小児及び青年期の 1 型糖尿病患者を対象としたインスリン デグルデク併用下におけるノボラピッド®注（米国では NovoLog®）に対する faster aspart の有効性及び安全性を検討するために実施した。すべての被験者及びその法定代理人は試験のリスクとベネフィッ	

トについて説明を受けた。試験に関連する何らかの手順を実施する前に、親、両親又は法定代理人から文書による同意を得た。また、治験実施計画書が変更された場合、後に新しく同意を得た。さらに、各国の規制で要求される場合、未成年者（17 歳以下）からもアセントを得た。未成年の被験者が試験に参加している間に法定年齢に達した場合、標準（成人用）の被験者説明文書／同意書を用いて再同意を取得した。被験者は各国の法的な要件に従い、治験依頼者の保険により補償された。

目的：

主要目的：

- 小児及び青年期の 1 型糖尿病患者を対象として、インスリン デグルデク併用下における faster aspart（食前投与）の血糖コントロールを指標とした効果を、非劣性アプローチを用いてノボラピッド®注（食前投与）と比較することによって検証する。

副次的目的：

- 小児及び青年期の 1 型糖尿病患者を対象として、インスリン デグルデク併用下における faster aspart（食後投与）の血糖コントロールを指標とした効果を、非劣性アプローチを用いてノボラピッド®注（食前投与）と比較することによって検証する。
- 小児及び青年期の 1 型糖尿病患者を対象として、インスリン デグルデク併用下における faster aspart（食前投与）の血糖コントロールを指標とした優越性を、ノボラピッド®注（食前投与）と比較することによって検証する。
- 小児及び青年期の 1 型糖尿病患者を対象として、インスリン デグルデク併用下における faster aspart（食前投与）及びノボラピッド®注（食前投与）の効果及び安全性を比較する。
- 小児及び青年期の 1 型糖尿病患者を対象として、インスリン デグルデク併用下における faster aspart（食後投与）及びノボラピッド®注（食前投与）の効果及び安全性を比較する。

治験方法：

本試験は、12 週間の run-in 期間を設けた 26 週間、無作為割り付け、部分的二重盲検、多施設共同、国際共同、実薬対照、3 群、並行群間比較、treat-to-target 試験である。本試験は、1 歳以上 18 歳未満（セルビアのみ：2 歳以上 18 歳未満）の 1 型糖尿病患者を対象として、インスリン デグルデク 1 日 1 回併用下での Basal-Bolus 療法における faster aspart（食前投与）とノボラピッド®注（食前投与）の効果及び安全性を比較した。本試験は、26 週間のインスリン デグルデク併用下での非盲検の faster aspart（食後投与）群を含めた。食前投与は、食事の 0～2 分前に Bolus インスリンを注射することと定義し、食後投与は、食事開始後 20 分に Bolus インスリンを注射することと定義した。本試験には、約 2 週間のスクリーニング期間、12 週間の run-in 期間（Basal インスリンの最適化）、26 週間の投与期間及び 30 日間の事後調査期間が含まれた。投与期間の間、Bolus インスリンは treat-to-target 法により、食前血糖値が目標値 4.0～8.0 mmol/L（71～145 mg/dL）及び就寝時血糖値が目標値 6.7～10.0 mmol/L（120～180 mg/dL）となるよう用量を調節した。また、本試験ではスクリーニング時点で 8 歳以上の被験者のサブグループにおいて、faster aspart（食前投与）とノボラピッド®注又は faster aspart（食後投与）とノボラピッド®注での、標準食事負荷試験及び持続血糖測定（CGM）と関連した血糖コントロールを比較した。

計画及び解析された被験者数：

Run-in 期間組み入れ予定被験者数及び無作為割り付け予定被験者数を、それぞれ 833 例及び 750 例（各投与群で 250 例）とした。そのうち 150 例が、CGM 装置を装着し、標準食事負荷試験を実施するよう計画された（サブグループ）。本試験の被験者の内訳は、以下のとおりである。

	Faster aspart (meal) N (%)	Faster aspart (post) N (%)	NovoRapid (meal) N (%)	Total N (%)
Screened				933
Screening failures				99
Run-in failures				57
Randomised	260 (100.0)	259 (100.0)	258 (100.0)	777 (100.0)

Exposed*	261	258	258	777
Prematurely discontinued randomised treatment	6 (2.3)	9 (3.5)	6 (2.3)	21 (2.7)
Adverse event	0	0	0	0
Hypoglycaemic episode	0	0	0	0
Protocol violation	0	0	0	0
Included in the trial in violation of criteria	0	0	0	0
Intention of becoming pregnant	0	0	0	0
Participation in another clinical trial throughout the trial	0	0	0	0
Other protocol violations	0	0	0	0
Decision of subject	0	3 (1.2)	3 (1.2)	6 (0.8)
Decision of parent/guardian	3 (1.2)	2 (0.8)	0	5 (0.6)
Pregnancy	0	0	0	0
Other	3 (1.2)	4 (1.5)	3 (1.2)	10 (1.3)
Withdrawn from trial	4 (1.5)	8 (3.1)	5 (1.9)	17 (2.2)
Adverse event	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0
Withdrawal by subject	0	1 (0.4)	4 (1.6)	5 (0.6)
Withdrawal by parent/guardian	4 (1.5)	4 (1.5)	1 (0.4)	9 (1.2)
Other	0	3 (1.2)	0	3 (0.4)
Completed treatment period	254 (97.7)	250 (96.5)	252 (97.7)	756 (97.3)
Completed trial period	256 (98.5)	251 (96.9)	253 (98.1)	760 (97.8)

%: Percentage of randomised subjects, *: Includes subjects 'as treated', N: Number of subjects
Treatment period: The period from visit 14 (Week 0) to visit 40 (Week 26) without premature discontinuation of randomised treatment. Trial period: The period from visit 14 (Week 0) to visit 42 (Week 30).

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準：

- 同意取得時点で 1 歳以上 18 歳未満、無作為割り付け時点で 18 歳未満の男女（セルビアのみ：同意取得時点で 2 歳以上 18 歳未満、無作為割り付け時点で 18 歳未満の男女。CGM 及び食事負荷試験のサブグループ：スクリーニング時点で 8 歳以上の男女）
- 1 型糖尿病と診断された被験者（臨床的判断に基づいて診断及び各国のガイドラインに従って臨床検査により確認する）
- スクリーニング前少なくとも 90 日 Basal インスリンアナログ又は NPH インスリンを用いた Basal-Bolus 療法を毎日受けている被験者
- スクリーニング時点の HbA1c（中央測定機関による）が 9.5%（80 mmol/mol）以下

主な除外基準：

- スクリーニング前 90 日以内に入院を要する糖尿病性ケトアシドーシスを 2 回以上発症した被験者
- スクリーニング前 90 日間に選択基準に示された糖尿病治療薬以外の糖尿病治療薬又は肥満治療薬の投与を受けた被験者

主な無作為割り付け基準：

- 来院 12 の HbA1c（中央測定機関による）が 9.5%（80 mmol/mol）以下
- CGM 及び食事負荷試験のサブグループにおいて、run-in 期間を通じてカーボカウントに基づくフレキシブルな Bolus 投与法の原則に従うことが可能であり、その意思がある被験者（治験責任医師の判断による）（被験者及び法定代理人を 1 人として評価する）

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

被験薬は faster aspart（100 単位/mL）、3 mL のペンフィル®であった（バッチ番号：EW5F973、EW5F974 及び FWN773）。Faster aspart は皮下投与された。投与期間の間、あらかじめ設定された Bolus インスリン用量

調節アルゴリズム又は食事の炭水化物含有量に基づくフレキシブルな投与方法を用いて、treat-to-target 法を用いて食前血糖値が目標値 4.0～8.0 mmol/L（71～145 mg/dL）及び就寝時血糖値が目標値 6.7～10 mmol/L（120～180 mg/dL）となるよう用量を調節した。治験責任医師の判断により、追加の Bolus インスリン投与を可とした。

Faster aspart はインスリン デグルデク（100 単位/mL）〔PDS290 プレフィルドペン型注入器（3 mL）と一体化したプレフィルド製剤（FlexTouch®）〕（バッチ番号：FP51299、EP52009、FP52470 及び FP52186）と併用する Basal-Bolus 療法として投与された。インスリン デグルデクは treat-to-target 法を用いて、1 日 1 回（毎日同じ時間が望ましい）皮下投与された。Faster aspart 及びインスリン デグルデクの双方が、治験薬として定義された。

投与期間：

Run-in 期間（Basal インスリンの用量調節の期間）は 12 週間、無作為割り付け後の投与期間は 26 週と計画された。平均投与期間は、3 つの投与群それぞれで 0.49 年であった。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

対照薬はノボラピッド®注（100 単位/mL）、3 mL のペンフィル®であった（バッチ番号：FWSR240）。ノボラピッド®注は皮下投与された。投与期間の間、あらかじめ設定された Bolus インスリン用量調節アルゴリズム又は食事の炭水化物含有量に基づくフレキシブルな投与方法を用いて、treat-to-target 法を用いて食前血糖値が目標値 4.0～8.0 mmol/L（71～145 mg/dL）及び就寝時血糖値が目標値 6.7～10 mmol/L（120～180 mg/dL）となるよう用量を調節した。治験責任医師の判断により、追加の Bolus インスリン投与を可とした。

ノボラピッド®注はインスリン デグルデク（100 単位/mL）〔PDS290 プレフィルドペン型注入器（3 mL）と一体化したプレフィルド製剤（FlexTouch®）〕（バッチ番号：FP51299、EP52009、FP52470 及び FP52186）と併用する Basal-Bolus 療法として投与された。インスリン デグルデクは treat-to-target 法を用いて、1 日 1 回（毎日同じ時間が望ましい）皮下投与された。ノボラピッド®注及びインスリン デグルデクの双方が、治験薬として定義された。

評価基準：有効性

有効性評価の主な項目

- HbA1c
- 8点血糖自己測定値プロファイル
- 血糖自己測定値に基づく、すべての食事時及び各食事（朝食、昼食及び夕食）時の食後血糖値
- 血糖自己測定値に基づく、すべての食事時及び各食事（朝食、昼食及び夕食）時の食後血糖増加量
- 空腹時血糖値（FPG）
- 1,5-アンヒドログルシトール
- Bolus、Basal 及び 1 日総インスリン投与量
- 食後血糖値及び食後血糖増加量（食事負荷試験）（サブグループ）
- 間質グルコース濃度（サブグループ）

評価基準：安全性

安全性評価の主な項目

- 治験薬投与下の有害事象
- 注射部位反応
- 低血糖
- 身体所見、バイタルサイン及び臨床検査項目（インスリン アスパルト抗体を含む）
- 体重及び体容量指数（BMI）

統計手法：

解析対象集団

- 最大の解析対象集団〔full analysis set（FAS）〕：無作為割り付けされたすべての被験者を含む。例外的

な場合に無作為割り付けされた被験者をFASから除外することがある。その場合、除外する理由を正当に示し文書として記録することとした。FASの被験者は「無作為割り付けされたとおりの（as randomised）」評価に寄与する。

- 治験実施計画書に適合した解析対象集団〔per protocol（PP）analysis set〕：FASに含まれた被験者のうち、選択基準に適合し除外基準に抵触しないすべての被験者を含む。PP analysis setの被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与する。

プライマリーエンドポイント

- HbA1cのベースラインから無作為割り付け後26週までの変化量

主要 estimand

主要 estimand は、投与中止又は補助的治療の実施に関わらず、すべての無作為割り付けされた被験者の HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量における、faster aspart とノボラピッド®注の治療間差とした。主要 estimand は in-trial 観察期間を用いて評価した。In-trial 観察期間は治験薬の投与を中止後に収集したデータも含む。

副次的 estimand

副次的 estimand は、26 週まで治療を継続する仮定での、すべての無作為割り付けされた被験者の HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量における、faster aspart とノボラピッド®注の治療間差とした。副次的 estimand は on-treatment 観察期間を用いて評価した。

インスリン投与量を除くすべての有効性エンドポイントは in-trial 観察期間に基づき、on-treatment 観察期間でも同様に評価した。インスリン投与量及びすべての安全性エンドポイントは on-treatment 観察期間に基づき評価した。以下に示す階層的検定手順は、主要 estimand のフレームワークの下で実施された。

階層的検定手順及びプライマリーエンドポイントに対する解析

主要目的に対して、HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量における faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注（食前投与）に対する非劣性を検証した（非劣性限界 0.4%）。主要目的が検証された場合（ステップ 1）、階層的検定手順（固定順序法）を用いることで、検証的な副次的目的である faster aspart（食後投与）のノボラピッド®注（食前投与）に対する非劣性（ステップ 2）、faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注（食前投与）に対する優越性（ステップ 3）をそれぞれ評価する際、第一種の過誤確率は制御された。したがって、それまでのすべての帰無仮説が faster aspart が優れるとする方向で棄却されたステップについてのみ、該当する帰無仮説の棄却が認められた。

解析は、予定来院時の HbA1c 値がない被験者について、その被験者が無作為割り付けされた群で得られた情報から補完する多重補完法を使用する統計モデルに基づく。これは繰り返し測定に対する混合モデルと本質的に類似する。解析モデルには、地域、層（年齢）を因子とし、ベースラインの HbA1c 値を共変量として含めた。

主な補足的エンドポイントに関する副次的解析

8 点血糖自己測定値プロファイルに関するエンドポイントのベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量：

すべての食事時及び各食事（朝食、昼食及び夕食）時の食後血糖値及び食後血糖増加量は、対応するベースライン値を共変量とする以外は、プライマリーエンドポイントで用いられたものと同様のモデルを用いて解析した。

安全性エンドポイント

*治験薬投与下の有害事象*とは、無作為割り付けされた治験薬の初回投与日から無作為割り付けされた治験薬の最終投与日の 7 日後までの間に発現した事象と定義した。

*低血糖*は、無作為割り付けされた治験薬の初回投与日から最終投与の 1 日後までの間に発現した場合に「治験薬投与下で発現」と定義した。23:00 から 07:00 まで（両時刻を含む）の間に発現した場合は夜間低血糖と定義した。重大な又は血糖値確定低血糖は、次のように定義した：「ISPAD の定義による重大な低血糖、又は低血糖症状の有無に関わらず、血糖値が 3.1 mmol/L（56 mg/dL）未満と確認された場合」。治験薬投与下で発現した重大な又は血糖値確定低血糖の件数（すべての低血糖、日中低血糖及び夜間低血糖）について

は、対数リンク関数を仮定し、低血糖が治験薬投与下として考えられる期間の対数をオフセット項とする負の二項分布回帰モデルを用いた。このモデルはFASを対象とし、治療、地域及び層（年齢）を因子とした。また可能な場合において、重大な低血糖についての解析も別途実施した。

被験者背景：

3つの投与群の被験者背景及びベースライン特性は概ね同様であった。本試験の対象集団は、男性（53.9%）及び女性（46.1%）の小児及び青年期（2歳以上18歳未満）の1型糖尿病患者であり、平均年齢は11.68歳（範囲：2～17歳）、平均BMIは19.66 kg/m^2（範囲：11.8～33.5 kg/m^2）、平均糖尿病罹病期間は4.38年（範囲：0.52～16.3年）、平均HbA1cは7.56%（範囲：4.9～10.6%）〔59.13 mmol/mol（範囲：30.1～92.4 mmol/mol）〕であった。被験者の大部分が白人（81.3%）又はアジア人（16.2%）であり非ヒスパニック／非ラテン系（94.2%）であった。被験者の大部分が米国（25.1%）、ロシア（13.4%）及び日本（8.5%）から組み入れられた。

被験者背景及びベースライン特性（すべての被験者）

	Faster aspart (meal) N (%)	Faster aspart (post) N (%)	NovoRapid (meal) N (%)	Total N (%)
Number of subjects	260	259	258	777
Age group				
N	260 (100.0)	259 (100.0)	258 (100.0)	777 (100.0)
1 - <6 years	16 (6.2)	16 (6.2)	14 (5.4)	46 (5.9)
6 - <12 years	100 (38.5)	100 (38.6)	101 (39.1)	301 (38.7)
12 - <18 years	144 (55.4)	143 (55.2)	143 (55.4)	430 (55.3)
BMI group				
N	260 (100.0)	259 (100.0)	258 (100.0)	777 (100.0)
<25 kg/m^2	238 (91.5)	234 (90.3)	233 (90.3)	705 (90.7)
25-29.9 kg/m^2	17 (6.5)	23 (8.9)	22 (8.5)	62 (8.0)
30-34.9 kg/m^2	5 (1.9)	2 (0.8)	3 (1.2)	10 (1.3)
Sex				
N	260 (100.0)	259 (100.0)	258 (100.0)	777 (100.0)
Female	126 (48.5)	122 (47.1)	110 (42.6)	358 (46.1)
Male	134 (51.5)	137 (52.9)	148 (57.4)	419 (53.9)
Age group (STRATA)				
N	260 (100.0)	259 (100.0)	258 (100.0)	777 (100.0)
1 - <3 years	2 (0.8)	2 (0.8)	0	4 (0.5)
3 - <6 years	14 (5.4)	14 (5.4)	14 (5.4)	42 (5.4)
6 - <12 years	100 (38.5)	100 (38.6)	101 (39.1)	301 (38.7)
12 - <18 years	144 (55.4)	143 (55.2)	143 (55.4)	430 (55.3)

%: Percentage of subjects, BMI: Body mass index (kg/m^2), N: Number of subjects
Baseline is at randomisation (Visit 14 - Week 0).

<u>CGMのサブグループ</u>

CGMのサブグループの3つの投与群の被験者背景及びベースライン特性は概して同様であった。平均年齢は12.58歳（範囲：8～17歳）、平均BMIは20.35 kg/m^2（範囲：14.3～30.8 kg/m^2）、平均HbA1cは7.39%（範囲：5.4～9.4%）であった。平均糖尿病罹病期間は4.53年（範囲：0.5～14.0年）であった。全体の57.8%が男性であり42.2%が女性であった。被験者の大部分が白人（97.8%）であり、非ヒスパニック／非ラテン系（95.6%）であった。このサブグループの被験者の大部分が、米国（38.5%）、ウクライナ（23.7%）及びブルガリア（15.6%）からの参加であった。

<u>年齢群</u>

各年齢群内で、3つの投与群の被験者背景及びベースライン特性は概して同様であった。

有効性の結果：

階層的検定手順

- HbA1cのベースラインから無作為割り付け後26週までの変化量について、faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注に対する非劣性が検証された。
  - 投与群間差〔faster aspart（食前投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値：-0.17%（95%信頼区間：-0.30; -0.03）
- HbA1cのベースラインから無作為割り付け後26週までの変化量について、faster aspart（食後投与）のノボラピッド®注に対する非劣性が検証された。
  - 投与群間差〔faster aspart（食後投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値：0.13%（95%信頼区間：-0.01; 0.26）
- HbA1cのベースラインから無作為割り付け後26週までの変化量について、faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注に対する優越性が検証された。
  - 投与群間差〔faster aspart（食前投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値：-0.17%（95%信頼区間：-0.30; -0.03）

糖化ヘモグロビン

- 26週におけるHbA1cの平均（実測値）は、faster aspart（食前投与）群で7.63%（59.88 mmol/mol）、faster aspart（食後投与）群で7.91%（62.97 mmol/mol）及びノボラピッド®注群で7.76%（61.30 mmol/mol）であった。
- 無作為割り付け後26週にHbA1cが7.5%未満を達成した被験者、重大な低血糖を発現することなくHbA1cが7.5%未満を達成した被験者の投与群間のオッズ比について、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群間及びfaster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群間で統計的有意差はなかった。

8点血糖自己測定値プロファイル

8点血糖自己測定値プロファイルの平均

- 26週における8点血糖自己測定値プロファイルの平均（実測値）は、faster aspart（食前投与）群で9.19 mmol/L（165.67 mg/dL）、faster aspart（食後投与）群で9.63 mmol/L（173.59 mg/dL）及びノボラピッド®注群で9.37 mmol/L（168.84 mg/dL）であった。
- 8-8点血糖自己測定値プロファイルの平均のベースラインからの変化量について、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群間又はfaster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群間で統計的有意差はなかった。

8点血糖自己測定値プロファイルに基づく、すべての食事時及び各食事（朝食、昼食及び夕食）時の食後血糖値及び食後血糖増加量

- 26週における食後1時間の血糖値及び血糖増加量の平均（観測値）は、すべての食事時及び各食事（朝食、昼食及び夕食）時において、ノボラピッド®注群と比較してfaster aspart（食前投与）群で小さかったが、ノボラピッド®注群と比較してfaster aspart（食後投与）群では大きかった。
  - すべての食事時の食後1時間の血糖値の平均は、faster aspart（食前投与）群で9.26 mmol/L（166.82 mg/dL）、faster aspart（食後投与）群で10.50 mmol/L（189.23 mg/dL）及びノボラピッド®注群で9.98 mmol/L（179.77 mg/dL）であった。
  - すべての食事時の食後1時間の血糖増加量の平均は、faster aspart（食前投与）群で0.33 mmol/L（6.03 mg/dL）、faster aspart（食後投与）群で1.60 mmol/L（28.80 mg/dL）及びノボラピッド®注群で1.14 mmol/L（20.52 mg/dL）であった。
- Faster aspart（食前投与）群では、朝食及び昼食時ならびにすべての食事時の食後1時間の血糖値のベースラインから26週までの変化量について、ノボラピッド®注群と比較して統計的有意差がみられ、faster aspart（食前投与）群で良好な結果であった。投与群間差〔faster aspart（食前投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値は、-0.70 mmol/L（95%信頼区間：-1.14; -0.27）〔.12.69 mg/dL（95%信頼区間：-20.58; .4.80）〕であった。同様に、朝食及び夕食時ならびにすべての食事時の食後1時間の血糖増

加量のベースラインから 26 週までの変化量についても、ノボラピッド®注群と比較して統計的有意差がみられ、faster aspart（食前投与）群で良好な結果であった。投与群間差〔faster aspart（食前投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値は、-0.93 mmol/L（95%信頼区間：-1.35; -0.52）〔-16.79 mg/dL（95%信頼区間：-24.27; -9.30）〕であった。

- Faster aspart（食後投与）群では、昼食及び夕食時ならびにすべての食事時の食後 1 時間の血糖値のベースラインから 26 週までの変化量について統計的有意差がみられ、ノボラピッド®注群で良好な結果であった。投与群間差〔faster aspart（食後投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値は、0.67 mmol/L（95%信頼区間：0.23; 1.12）〔12.12 mg/dL（95%信頼区間：4.13; 20.12）〕であった。同様に、すべての食事時の食後 1 時間の血糖増加量のベースラインから 26 週までの変化量についても統計的有意差がみられ、ノボラピッド®注群で良好な結果であった。投与群間差〔faster aspart（食後投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値は、0.43 mmol/L（95%信頼区間：0.02; 0.85）〔7.84 mg/dL（95%信頼区間：0.29; 15.38）〕であった。

8 点血糖自己測定値プロファイルの変動

- 26 週における 8 点血糖自己測定値プロファイルの変動について、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群間又は faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群間で統計的有意差はなかった。

空腹時血糖値

- 26 週における空腹時血糖値の平均（実測値）は、faster aspart（食前投与）群で 7.80 mmol/L（140.60 mg/dL）、faster aspart（食後投与）群で 7.93 mmol/L（142.85 mg/dL）及びノボラピッド®注群で 7.88 mmol/L（142.03 mg/dL）であった。
- ベースラインから 26 週における空腹時血糖値は 3 つのすべての投与群で安定していた。空腹時血糖値のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量について、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群間又は faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群間で統計的有意差はなかった。

1,5-アンヒドログルシトール

- 26 週における 1,5-アンヒドログルシトールの平均（実測値）は、faster aspart（食前投与）群で 4.92 µg/mL、faster aspart（食後投与）群で 4.20 µg/mL 及びノボラピッド®注群で 4.51 µg/mL であった。
- Faster aspart（食前投与）群の 1,5-アンヒドログルシトールは、ベースラインから 26 週で安定していた。ノボラピッド®注群ではベースラインから 26 週まで低下し、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群間で統計的有意差がみられた。投与群間差〔faster aspart（食前投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値は、0.52 µg/mL（95%信頼区間：0.09; 0.95）であった。一方、faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群ではベースラインから 26 週における低下量は同程度であった。

インスリン投与量

- 26週における1日Bolus、1日Basal及び1日総インスリン投与量は、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群間〔投与量比の平均（単位/kg）：1.05、1.06及び1.06〕又はfaster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群間〔投与量比の平均（単位/kg）：1.05、1.04及び1.05〕で同様であった。
  - 26 週における 1 日 Bolus インスリン投与量の平均は、faster aspart（食前投与）群で 23.3 単位（0.48 単位/kg）、faster aspart（食後投与）群で 23.5 単位（0.49 単位/kg）及びノボラピッド®注群で 22.5 単位（0.47 単位/kg）であった。各食事時の投与量（実測値）について投与群間で明らかな違いは認められなかった。
  - 26 週における 1 日 Basal インスリン投与量の平均は、faster aspart（食前投与）群で 21.6 単位（0.43 単位/kg）、faster aspart（食後投与）群で 21.5 単位（0.43 単位/kg）及びノボラピッド®注群で 20.7 単位（0.41 単位/kg）であった。
  - 26 週における 1 日総インスリン投与量の平均は、faster aspart（食前投与）群で 44.8 単位（0.92 単位/kg）、faster aspart（食後投与）群で 45.0 単位（0.9 単位/kg）及びノボラピッド®注群で 43.2 単位（0.88 単位/kg）であった。
- 26 週における Basal/Bolus 比は、投与群間で同様であった〔faster aspart（食前投与）群で 47: 53、faster aspart（食後投与）群で 47: 53 及びノボラピッド®注群で 46: 54〕。

年齢グループ

- 記述的な要約では、3 つの投与群〔faster aspart（食前投与）群、faster aspart（食後投与）群及びノボラピッド®注群〕間を通じて、年齢グループ（1 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 18 歳未満）別で予測されない一貫した違いはみられなかった。

CGM 及び食事負荷試験（サブグループ）

11～13 日間の CGM に基づく高値、低値又は目標範囲の間質グルコース濃度

- 26週において、間質グルコース濃度が目標範囲〔間質グルコース濃度4.0～10.0 mmol/L（71～180 mg/dL）〕内を示した時間の割合は、faster aspart（食前投与）群で53%、faster aspart（食後投与）群で53%及びノボラピッド®注群で51%であった。
- 26 週における間質グルコース濃度が低値〔間質グルコース濃度 2.5、3.0、3.9 mmol/L（45、54、70 mg/dL）以下〕又は高値〔間質グルコース濃度 10.0、12.0、13.9 mmol/L（180、216、250 mg/dL）超〕を示した時間の発現頻度又は割合、あるいはベースラインから 26 週までの間質グルコース濃度プロファイルの平均の変化量又は間質グルコース濃度プロファイルの変動に、3 つの投与群間で違いはみられなかった。
- 間質グルコース濃度が低値〔間質グルコース濃度 3.9 mmol/L（70 mg/dL 以下）〕を示した時間はベースラインから 26 週までで減少したが、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群間又は faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群間で統計的有意差はなかった。

11～13 日間の CGM に基づく食後の間質グルコース濃度

- 26 週におけるすべての食事時及び各食事（朝食、昼食及び夕食）時の食事開始後 0～1 時間及び食事開始後 0～2 時間の間質グルコース濃度増加量の平均（実測値）は、ノボラピッド®注群と比較して faster aspart（食前投与）群で低かったが、faster aspart（食後投与）群ではノボラピッド®注群と比較して高かった。
- 朝食及び夕食時ならびにすべての食事時の、食事開始後 0～1 時間及び食事開始後 0～2 時間の間質グルコース濃度増加量の平均のベースラインから 26 週までの変化量に統計的有意差がみられ、ノボラピッド®注群と比較して faster aspart（食前投与）群で良好な結果であった。すべての食事時における投与群間差〔faster aspart（食前投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値は、食事開始後 0～1 時間で-0.34 mmol/L（95%信頼区間：-0.57; -0.10）及び食事開始後 0～2 時間で-0.51 mmol/L（95%信頼区間：-0.85; -0.17）であった。Faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群で同様の比較を行ったところ、朝食及び夕食時ならびにすべての食事時で統計的有意差がみられ、ノボラピッド®注群で良好な結果であった。すべての食事時における投与群間差〔faster aspart（食後投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値は、食事開始後 0～1 時間で 0.25 mmol/L（95%信頼区間：0.02; 0.48）及び食事開始後 0～2 時間で 0.61 mmol/L（95%信頼区間：0.27; 0.95）であった。
- 食事開始後の最高間質グルコース濃度到達時間の平均のベースラインから 26 週までの変化量に、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群間又は faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群間で統計的有意差はなかった。
- Faster aspart（食前投与）群では、朝食及び昼食時ならびにすべての食事時の食事開始後の最高間質グルコース濃度の平均はベースラインから 26 週で低下したが、夕食時においては安定していた。朝食及び昼食時の低下量に統計的有意差がみられ、faster aspart（食前投与）群で良好な結果であったが、夕食時及びすべての食事時ではノボラピッド®注群と比較して統計的有意差はなかった。すべての食事時における投与群間差〔faster aspart（食前投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値は、-0.75 mmol/L（95%信頼区間：-1.50; 0.01）であった。Faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群で同様の比較を行ったところ、統計的有意差はみられなかった。

食後血糖値及び食後血糖増加量（食事負荷試験）

- 26 週における食後血糖値プロファイルの平均（実測値）は faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群で同様であったが、faster aspart（食後投与）群のプロファイルは、ノボラピッド®注群と比較してすべての時点（30 分、60 分及び 120 分）で高かった。食後血糖増加量の平均についても同様のプロファイルがみられた。
- 食後 30 分、1 時間（60 分）、2 時間（120 分）の血糖値又は血糖増加量（食事負荷試験）のベースラインから 26 週までの変化量について、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群間で統計的有意差はな

かった。
- Faster aspart（食後投与）群では、3 つのすべての時点において食後血糖値及び食後血糖増加量（食事負荷試験）のいずれにおいても統計的有意差がみられ、ノボラピッド®注群で良好な結果であった。
  - 食後 30 分の血糖値の投与群間差〔faster aspart（食後投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値：1.76 mmol/L（95%信頼区間：0.60; 2.93）〔31.78 mg/dL（95%信頼区間：10.81; 52.75）〕
  - 食後 1 時間の血糖値の投与群間差〔faster aspart（食後投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値：2.83 mmol/L（95%信頼区間：1.25; 4.42）〔51.06 mg/dL（95%信頼区間：22.55; 79.58）〕
  - 食後 2 時間の血糖値の投与群間差〔faster aspart（食後投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値：2.68 mmol/L（95%信頼区間：0.66; 4.71）〔48.34 mg/dL（95%信頼区間：11.89; 84.79）〕
  - 食後 30 分の血糖増加量の投与群間差〔faster aspart（食後投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値：1.64 mmol/L（95%信頼区間：0.72; 2.56）〔29.57 mg/dL（95%信頼区間：13.06; 46.08）〕
  - 食後 1 時間の血糖増加量の投与群間差〔faster aspart（食後投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値：2.77 mmol/L（95%信頼区間：1.32; 4.22）〔49.87 mg/dL（95%信頼区間：23.76; 75.99）〕
  - 食後 2 時間の血糖増加量の投与群間差〔faster aspart（食後投与）群－ノボラピッド®注群〕の推定値：2.59 mmol/L（95%信頼区間：0.56; 4.62）〔46.68 mg/dL（95%信頼区間：10.02; 83.33）〕

<u>CGM に基づく食事負荷試験中の間質グルコース濃度</u>
- $AUC_{IG,0-2h}$、$AUC_{IG,0-4h}$、$AUC_{IG,0-15min}$、$AUC_{IG,0-30min}$ 及び $AUC_{IG,0-1h}$ のベースラインから 26 週までの変化量ならびにそれぞれに対応する増加量について、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群間で統計的有意差はなかった。Faster aspart（食後投与）群では、$AUC_{IG,0-2h}$ 及び $AUC_{IG,0-4h}$ のベースラインから 26 週までの変化量に統計的有意差がみられ、ノボラピッド®注群で良好な結果であったが、$AUC_{IG,0-15min}$、$AUC_{IG,0-30min}$ 及び $AUC_{IG,0-1h}$ のベースラインから 26 週までの変化量ならびにそれぞれに対応する増加量では統計的有意差はみられなかった。
- Faster aspart（食前投与）群では、最高間質グルコース濃度到達時間の減少に統計的有意差がみられ、ノボラピッド®注群で良好な結果であったが、faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群では差はみられなかった。
- 最高間質グルコース濃度のベースラインから 26 週までの低下について、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群間で統計的有意差はなかった。Faster aspart（食後投与）群では、最高間質グルコース濃度はベースラインから 26 週で増加し、ノボラピッド®注群と比較して統計的有意差がみられ、ノボラピッド®注群で良好な結果であった。

安全性の結果：

Faster aspart（食前投与及び食後投与）ならびにノボラピッド®注は概ね安全で忍容性は良好であり、小児及び青年期の1型糖尿病患者への使用においてfaster aspart又はノボラピッド®注の予想されない安全性の問題は特定されなかった。さらに、26週の投与期間の有害事象プロファイルにおいて、投与群を通じて臨床的に意味のある差は認められなかった。

以下に要約した安全性の結果は、特に記載のない限り、治験薬投与下で発現したものである。

<u>有害事象</u>
- 有害事象を報告した被験者の割合は3つの投与群間で同様であり、faster aspart（食前投与）群で73.9%、faster aspart（食後投与）群で77.1%及びノボラピッド®注群で78.7%であった。有害事象の単位時間あたりの発現件数は、faster aspart（食前投与）群で448.6件/100人・年、faster aspart（食後投与）群で531.1件/100人・年及びノボラピッド®注群で464.5件/100人・年であった。
- 3 つの投与群を通じて有害事象の大部分が非重篤（1847 件中 1812 件）で、軽度又は中等度（1847 件中 1830 件）であり、治験責任医師により治験薬（1847 件中 1753 件）又は Basal インスリン（1847 件中 1772 件）との因果関係は「なし」と判定された。ほとんどの有害事象（1847 件中 1758 件）において、26 週間の投与終了時の転帰は「回復」であった。
- 無作為割り付けされた治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象は、3 つの投与群いずれにおいても報告頻度が低く〔faster aspart（食前投与）群で 5.0%、faster aspart（食後投与）群で 6.6%及びノボラピッド®注群で 7.4%〕、有害事象の発現頻度ならびに因果関係が「あり」又は

「可能性あり」とされた有害事象の種類に、3 つの投与群間で顕著な違いはみられなかった。

- 最も高頻度で報告された有害事象は、3 つの投与群を通じて、ウイルス性上気道感染〔faster aspart（食前投与）群で 23.0%、faster aspart（食後投与）群で 20.5%及びノボラピッド®注群で 18.6%〕、上気道感染〔faster aspart（食前投与）群で 8.4%、faster aspart（食後投与）群で 12.4%及びノボラピッド®注群で 10.1%〕及び頭痛〔faster aspart（食前投与）群で 6.1%、faster aspart（食後投与）群で 10.1%及びノボラピッド®注群で 8.5%〕であった。

<u>死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象</u>

- 治験薬投与下でない死亡が 1 件報告された。無作為割り付けされた治験薬の最終投与後 11 日に溺死が報告された（ノボラピッド®注群）。
- 重篤な有害事象は、3 つの投与群いずれにおいても報告頻度が低く、faster aspart（食前投与）群で 5 例（1.9%）7 件、faster aspart（食後投与）群で 13 例（5.0%）15 件及びノボラピッド®注群で 9 例（3.5%）13 件であった。報告された重篤な有害事象（基本語）は幅広く、特定の事象が多く発現することはなかった。全体で 7 件の重篤な有害事象が無作為割り付けされた治験薬との因果関係が「あり」と判定され、faster aspart（食前投与）群で 2 件（偶発的過量投与及び低血糖）、faster aspart（食後投与）群で 4 件〔偶発的過量投与（2 件）及び低血糖性意識消失（2 件）〕及びノボラピッド®注群で 1 件（低血糖）であった。
- 有害事象により治験薬投与を早期に中止及び試験を中止・脱落した被験者はいなかった。

<u>注射部位反応</u>

- NNMQ 検索により、33 例（4.2%）59 件の注射部位反応が特定され、faster aspart（食前投与）群で 8 例（3.1%）11 件、faster aspart（食後投与）群で 14 例（5.4%）31 件及びノボラピッド®注群で 11 例（4.3%）17 件であった。注射部位反応に関連した有害事象の大部分は、無作為割り付けされた治験薬との因果関係が「なし」と判定され、すべてが非重篤かつ軽度であった。さらに、NNMQ 検索で検出されなかった 15 件の有害事象〔faster aspart（食前投与）群で 5 件、faster aspart（食後投与）群で 4 件及びノボラピッド®注群で 6 件〕が治験責任医師により注射部位反応として報告された。

<u>低血糖</u>

- 低血糖を報告した被験者の割合は faster aspart（食前投与）群（96.2%）、faster aspart（食後投与）群（96.9%）及びノボラピッド®注群（96.5%）で同様であった。単位時間あたりの発現件数は faster aspart（食前投与）群（7556 件/100 人・年）及び faster aspart（食後投与）群（7481 件/100 人・年）と比較してノボラピッド®注群（6973 件/100 人・年）でわずかに低かった。
- ISPAD（2014）の定義による重大な低血糖は 3 つの投与群いずれにおいても報告頻度が低く、faster aspart（食前投与）群で 3 例 3 件、faster aspart（食後投与）群で 8 例 8 件及びノボラピッド®注群で 4 例 4 件であった。Faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群間又は faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群間で統計的有意差はなかった。
- 重大な又は血糖値確定低血糖を報告した被験者の割合は faster aspart（食前投与）群（87.4%）、faster aspart（食後投与）群（88.0%）及びノボラピッド®注群（84.1%）で同様であった。Faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群間又は faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群間で統計的有意差はなかった。
- 3 つの投与群いずれにおいても、重大な又は血糖値確定低血糖の大部分（10453 件中 9267 件）が日中に発現しており、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群間又は faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群間で統計的有意差はなかった。
- 残りの重大な又は血糖値確定低血糖（10453 件中 1186 件）は夜間〔23:00 から 07:00 まで（両時刻を含む）〕に発現しており、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群間で統計的有意差はなかった。Faster aspart（食後投与）群では、夜間の重大な又は血糖値確定夜間低血糖の発現がノボラピッド®注群と比較して統計的に有意に多かった。
- 食事開始後 1 時間、2 時間又は 4 時間以内、ならびに食事開始後 1～2 時間、2～3 時間、2～4 時間又は 3～4 時間の重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数について、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群間又は faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群間で違いはなかった。

<u>身体所見、バイタルサイン及び臨床検査項目</u>

• ベースラインから 26 週の身体所見、バイタルサイン及び臨床検査項目について、投与群を通じて臨床的に意味のある差は認められなかった。 **インスリン アスパルト抗体** • 抗体産生は 3 つの投与群を通じて同様であった。 **体重及び BMI（SD スコア）** • 体重の SD スコア（及び BMI の SD スコア）のベースラインから無作為割り付け後 26 週までの変化量の推定値は、faster aspart（食前投与）群で+0.03（+0.02）、faster aspart（食後投与）群で+0.01（+0.00）及びノボラピッド®注群で+0.03（+0.01）であった。Faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注群間又は faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注群間で統計的有意差はなかった。 **年齢グループ** • 3 つの投与群〔faster aspart（食前投与）群、faster aspart（食後投与）群及びノボラピッド®注群〕間を通じて、年齢グループ別で予測されない一貫した違いはみられなかった。
全体の結論： 26 週間、無作為割り付け、部分的二重盲検、並行群間比較試験である本試験から、1 歳以上 18 歳未満の 1 型糖尿病患者を対象として、インスリン デグルデクを Basal インスリンとして併用した Basal-Bolus 療法において、ノボラピッド®注と比較した場合の faster aspart（食前投与及び食後投与）の効果及び安全性が確認された。この試験の結果から以下の結論が得られる。 • HbA1c のベースラインから 26 週までの変化量について、faster aspart（食前投与）及び faster aspart（食後投与）いずれについてもノボラピッド®注に対する非劣性が検証され、faster aspart を食前及び食後に投与した場合の有用性が確認された。 • HbA1c のベースラインから 26 週までの変化量について、faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注に対する優越性も検証された。 • 投与後 26 週におけるすべての食事時の食後 1 時間の血糖増加量（血糖自己測定値）の平均について統計的有意差がみられ、ノボラピッド®注と比較して faster aspart（食前投与）で良好な結果であった。Faster aspart（食後投与）とノボラピッド®注で同様の比較をしたところ統計的有意差がみられ、ノボラピッド®注で良好な結果であった。 • すべての重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数について、faster aspart（食前投与）とノボラピッド®注間及び faster aspart（食後投与）とノボラピッド®注間で統計的有意差はみられなかった。夜間の重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数について、faster aspart（食前投与）とノボラピッド®注間で統計的有意差はみられなかったが、faster aspart（食後投与）ではノボラピッド®注と比較して統計的に有意に多かった。重大な低血糖の発現件数は 3 つの投与群いずれにおいても少なかった。 • Faster aspart 及びノボラピッド®注の全体的な安全性プロファイルは同様であり、インスリン アスパルトにおいて予測されたとおりであった。
本試験は、ヘルシンキ宣言の精神（2013）、ICH-GCP ガイドライン（1996）及び FDA 21 CFR 312.120（2013）を遵守して実施された。

＜被験者数の設定＞

＜全体＞

本試験の被験者数（合計 750 例）は、階層的検定手順のステップ 1〔主要目的：HbA1c における faster aspart（食前投与）の非劣性〕及びステップ 2〔HbA1c における faster aspart（食後投与）の非劣性〕について十分な検出力を保証するよう設定された。それぞれのステップについて、検出力の算出に用いた仮定及び解析対象集団、ならびに検出力を表 2.7.6.11.1--1 に示す。非劣性ステップの検出力は、有意水準 2.5%の片側検定の仮定の下、t 統計量に基づき算出した。

表 2.7.6.11.1--1　被験者数の設定に用いた仮定の詳細

	Statistical test	Significance level	Analysis population	Non-inferiority margin	Standard deviation	Mean difference	Power
Step 1	2-group t-test	One-sided 2.5%	FAS	0.4% (absolute)	1.3%	0.0%	93.0%
Step 2	2-group t-test	One-sided 2.5%	FAS	0.4% (absolute)	1.3%	0.05%	85.2%

＜日本人被験者数＞

本試験は国際共同治験として計画され、以下に示す国が参加した：日本、米国、欧州（ブルガリア、チェコ、エストニア、フィンランド、ドイツ、イスラエル、イタリア、ラトビア、リトアニア、ポーランド、ロシア、セルビア、トルコ、ウクライナ及びインド。また、これらの地域から組み入れられる被験者の割合を、それぞれ 8.0%（日本）、26.0%（米国）、58.5%（欧州）及び 7.5%（インド）と想定した。日本人の割り付け予定被験者数は 60 例であった。

「国際共同治験に関する基本的な考え方について（平成 19 年 9 月 28 日付、薬食審査発第 0928010 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）」に基づき、試験全体の被験者数の設定において考慮した群間差（すなわち階層的検定手順のステップ 1 及び 2）の観点から、日本人と全集団、及びすべての地域で一貫した傾向が見られる確率を評価した。一貫性の基準を以下のように定義した：

基準 1

$D_{Japan} - \Delta < 0.5\ (D_{all} - \Delta)$：ここで、$D_{Japan}$ 及び D_{all} をそれぞれ日本人及び試験全体における群間差（faster aspart－ノボラピッド注）の推定値とする。HbA1c の変化量に対して、Δは 0.4%である。

基準 2

すべての地域で群間差（faster aspart－ノボラピッド®注）の推定値がΔ未満。HbA1c の変化量に対して、Δは 0.4%である。

治療と地域の間に交互作用がないと仮定し、それぞれの群間比較について全集団で統計的に有意な結果が得られたという条件の下で一貫した傾向が見られる条件付き確率を表 2.7.6.11.1-2 に示す。条件付き確率の算出は、表 2.7.6.11.1--1 に示した仮定及び解析対象集団を用いた 100,000 回のシミュレーションに基づく。

表 2.7.6.11.1-2　一貫性の基準を満たす条件付き確率

Endpoint	Contrast	Criterion 1	Criterion 2
HbA1c	mealtime faster aspart minus mealtime NovoRapid	70.0%	69.0%
HbA1c	postmeal faster aspart minus mealtime NovoRapid	68.3%	64.8%

2.7.6.11.2. 有害事象（全集団）

表 2.7.6.11.2-1 治験薬投与下で発現した有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）- on-treatment- 安全性解析対象集団（4101 試験）

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	261			258			258			777		
Total exposure (yrs)	128.4			127.7			127.7			383.7		
Total events	193 (73.9)	576	448.6	199 (77.1)	678	531.1	203 (78.7)	593	464.5	595 (76.6)	1847	481.3
感染症および寄生虫症	151 (57.9)	287	223.5	152 (58.9)	301	235.8	142 (55.0)	273	213.8	445 (57.3)	861	224.4
ウイルス性上気道感染	60 (23.0)	73	56.9	53 (20.5)	79	61.9	48 (18.6)	75	58.7	161 (20.7)	227	59.2
上気道感染	22 (8.4)	31	24.1	32 (12.4)	41	32.1	26 (10.1)	32	25.1	80 (10.3)	104	27.1
インフルエンザ	20 (7.7)	28	21.8	15 (5.8)	20	15.7	14 (5.4)	21	16.4	49 (6.3)	69	18.0
胃腸炎	13 (5.0)	15	11.7	16 (6.2)	17	13.3	22 (8.5)	27	21.1	51 (6.6)	59	15.4
鼻炎	10 (3.8)	16	12.5	16 (6.2)	24	18.8	11 (4.3)	16	12.5	37 (4.8)	56	14.6
ウイルス感染	7 (2.7)	8	6.2	9 (3.5)	11	8.6	14 (5.4)	20	15.7	30 (3.9)	39	10.2
咽頭炎	11 (4.2)	16	12.5	11 (4.3)	12	9.4	7 (2.7)	7	5.5	29 (3.7)	35	9.1
気道感染	10 (3.8)	15	11.7	7 (2.7)	7	5.5	4 (1.6)	4	3.1	21 (2.7)	26	6.8
鼻咽頭炎	6 (2.3)	8	6.2	8 (3.1)	10	7.8	6 (2.3)	7	5.5	20 (2.6)	25	6.5
ウイルス性胃腸炎	6 (2.3)	7	5.5	7 (2.7)	8	6.3	6 (2.3)	7	5.5	19 (2.4)	22	5.7
気管支炎	6 (2.3)	6	4.7	7 (2.7)	7	5.5	7 (2.7)	7	5.5	20 (2.6)	20	5.2
副鼻腔炎	4 (1.5)	4	3.1	8 (3.1)	8	6.3	7 (2.7)	7	5.5	19 (2.4)	19	5.0
レンサ球菌性咽頭炎	5 (1.9)	6	4.7	4 (1.6)	5	3.9	3 (1.2)	3	2.3	12 (1.5)	14	3.6
扁桃炎	3 (1.1)	3	2.3	4 (1.6)	4	3.1	3 (1.2)	6	4.7	10 (1.3)	13	3.4
ウイルス性気道感染	1 (0.4)	1	0.8	3 (1.2)	4	3.1	5 (1.9)	5	3.9	9 (1.2)	10	2.6
喉頭炎	4 (1.5)	5	3.9	3 (1.2)	4	3.1	1 (0.4)	1	0.8	8 (1.0)	10	2.6
中耳炎	4 (1.5)	4	3.1	2 (0.8)	2	1.6	2 (0.8)	3	2.3	8 (1.0)	9	2.3
口腔ヘルペス	3 (1.1)	3	2.3	3 (1.2)	3	2.4	2 (0.8)	2	1.6	8 (1.0)	8	2.1
結膜炎	3 (1.1)	3	2.3	2 (0.8)	2	1.6	2 (0.8)	2	1.6	7 (0.9)	7	1.8
耳感染	1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	5 (1.9)	5	3.9	7 (0.9)	7	1.8
消化管感染	3 (1.1)	3	2.3	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.8)	2	1.6	6 (0.8)	6	1.6
尿路感染	2 (0.8)	3	2.3	3 (1.2)	3	2.4	0			5 (0.6)	6	1.6
水痘	4 (1.5)	4	3.1	1 (0.4)	1	0.8	0			5 (0.6)	5	1.3
膿痂疹	2 (0.8)	4	3.1	0			0			2 (0.3)	4	1.0
ウイルス性消化管感染	2 (0.8)	2	1.6	0			1 (0.4)	1	0.8	3 (0.4)	3	0.8

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

adae.xpt; variable(s): NA; criteria: SAFFL='Y' and ANL01FL='Y' and TRTEMFL='Y'
nn1218/exploratory/fsusot011_20180818_er
18AUG2018:12:26:34 - t_ae_socpt_sum.sas/t_ae_te_socpf_sum_on_sas_4101.txt

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
咽頭扁桃炎	0			1 (0.4)	1	0.8	2 (0.8)	2	1.6	3 (0.4)	3	0.8
膀胱炎	0			2 (0.8)	2	1.6	1 (0.4)	1	0.8	3 (0.4)	3	0.8
ロタウイルス感染	1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5
β 溶血性レンサ球菌感染	0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5
外耳炎	1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	0			2 (0.3)	2	0.5
急性副鼻腔炎	0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5
単純ヘルペス	1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5
虫垂炎	2 (0.8)	2	1.6	0			0			2 (0.3)	2	0.5
爪囲炎	1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5
肺炎	1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5
蜂巣炎	1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	0			2 (0.3)	2	0.5
ウイルス性胃炎	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
ウイルス性咽頭炎	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
ウイルス性肝炎	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
ウイルス性発疹	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
カンジダ感染	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
カンピロバクター胃腸炎	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
クラミジア感染	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
デング熱	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
ブドウ球菌感染	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
ヘルパンギーナ	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
マイコプラズマ性肺炎	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
レンサ球菌感染	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
異型肺炎	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
化膿	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
感染性皮膚炎	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
眼瞼感染	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
気管炎	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
気管気管支炎	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
急性中耳炎	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
限局性感染	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
鼓膜炎	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
骨髄炎	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
細菌性膣症	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
四肢膿瘍	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
歯髄炎	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
歯肉膿瘍	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
歯膿瘍	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
手足口病	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
真菌感染	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
足部白癬	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
体部白癬	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
毛巣嚢胞	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
毛包炎	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
猩紅熱	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
胃腸障害	37 (14.2)	46	35.8	59 (22.9)	94	73.6	43 (16.7)	58	45.4	139 (17.9)	198	51.6
嘔吐	9 (3.4)	9	7.0	21 (8.1)	24	18.8	7 (2.7)	7	5.5	37 (4.8)	40	10.4
腹痛	5 (1.9)	5	3.9	12 (4.7)	13	10.2	9 (3.5)	10	7.8	26 (3.3)	28	7.3
下痢	3 (1.1)	3	2.3	9 (3.5)	11	8.6	7 (2.7)	8	6.3	19 (2.4)	22	5.7
上腹部痛	3 (1.1)	3	2.3	9 (3.5)	9	7.1	7 (2.7)	8	6.3	19 (2.4)	20	5.2
悪心	4 (1.5)	4	3.1	9 (3.5)	11	8.6	3 (1.2)	4	3.1	16 (2.1)	19	5.0
歯痛	2 (0.8)	3	2.3	4 (1.6)	4	3.1	4 (1.6)	4	3.1	10 (1.3)	11	2.9
便秘	2 (0.8)	2	1.6	4 (1.6)	6	4.7	1 (0.4)	1	0.8	7 (0.9)	9	2.3
胃炎	1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	4 (1.6)	5	3.9	6 (0.8)	7	1.8
腹部不快感	3 (1.1)	5	3.9	0			1 (0.4)	1	0.8	4 (0.5)	6	1.6
小腸炎	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.8)	3	2.4	1 (0.4)	1	0.8	4 (0.5)	5	1.3
消化不良	1 (0.4)	1	0.8	3 (1.2)	3	2.4	1 (0.4)	1	0.8	5 (0.6)	5	1.3
齲歯	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.8)	2	1.6	1 (0.4)	1	0.8	4 (0.5)	4	1.0
下腹部痛	0			0			2 (0.8)	2	1.6	2 (0.3)	2	0.5
口腔内痛	0			0			2 (0.8)	2	1.6	2 (0.3)	2	0.5
食中毒	0			2 (0.8)	2	1.6	0			2 (0.3)	2	0.5
腹部膨満	0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5
アフタ性潰瘍	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
胃十二指腸炎	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
胃障害	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
胃食道逆流性疾患	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
胃腸障害	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
機能性胃腸障害	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
血便排泄	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
口唇腫脹	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
歯の障害	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
歯肉痛	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
心窩部不快感	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
腸炎	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
糞塊	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
裂肛	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	39 (14.9)	53	41.3	38 (14.7)	58	45.4	38 (14.7)	62	48.6	115 (14.8)	173	45.1
咳嗽	10 (3.8)	11	8.6	11 (4.3)	14	11.0	16 (6.2)	21	16.4	37 (4.8)	46	12.0
口腔咽頭痛	10 (3.8)	12	9.3	9 (3.5)	13	10.2	13 (5.0)	16	12.5	32 (4.1)	41	10.7
呼吸障害	10 (3.8)	11	8.6	7 (2.7)	8	6.3	4 (1.6)	5	3.9	21 (2.7)	24	6.3
鼻閉	2 (0.8)	2	1.6	8 (3.1)	8	6.3	5 (1.9)	6	4.7	15 (1.9)	16	4.2
鼻漏	3 (1.1)	4	3.1	5 (1.9)	7	5.5	5 (1.9)	5	3.9	13 (1.7)	16	4.2
アレルギー性鼻炎	2 (0.8)	5	3.9	0			4 (1.6)	4	3.1	6 (0.8)	9	2.3
喘息	3 (1.1)	4	3.1	2 (0.8)	3	2.4	1 (0.4)	1	0.8	6 (0.8)	8	2.1
鼻出血	0			2 (0.8)	2	1.6	1 (0.4)	1	0.8	3 (0.4)	3	0.8
上気道の炎症	2 (0.8)	2	1.6	0			0			2 (0.3)	2	0.5
アレルギー性咳嗽	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
過換気	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
副鼻腔うっ血	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
副鼻腔痛	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
副鼻腔不快感	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
喘鳴	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
扁桃紅斑	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
扁桃肥大	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)				Faster aspart (post)				NovoRapid (meal)				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
一般・全身障害および投与部位の状態	32	(12.3)	42	32.7	35	(13.6)	57	44.7	33	(12.8)	48	37.6	100	(12.9)	147	38.3
発熱	22	(8.4)	26	20.3	16	(6.2)	16	12.5	18	(7.0)	20	15.7	56	(7.2)	62	16.2
注射部位出血	1	(0.4)	4	3.1	4	(1.6)	20	15.7	1	(0.4)	2	1.6	6	(0.8)	26	6.8
注射部位内出血	0				3	(1.2)	4	3.1	2	(0.8)	2	1.6	5	(0.6)	6	1.6
注射部位反応	0				5	(1.9)	5	3.9	1	(0.4)	1	0.8	6	(0.8)	6	1.6
注射部位疼痛	3	(1.1)	3	2.3	0				2	(0.8)	3	2.3	5	(0.6)	6	1.6
注射部位血腫	1	(0.4)	1	0.8	0				2	(0.8)	4	3.1	3	(0.4)	5	1.3
疲労	1	(0.4)	1	0.8	4	(1.6)	4	3.1	0				5	(0.6)	5	1.3
肥大	1	(0.4)	1	0.8	1	(0.4)	1	0.8	2	(0.8)	2	1.6	4	(0.5)	4	1.0
インフルエンザ様疾患	0				1	(0.4)	1	0.8	2	(0.8)	2	1.6	3	(0.4)	3	0.8
注射部位肥厚	0				1	(0.4)	1	0.8	2	(0.8)	2	1.6	3	(0.4)	3	0.8
局所腫脹	0				0				1	(0.4)	2	1.6	1	(0.1)	2	0.5
注射部位腫脹	1	(0.4)	1	0.8	0				1	(0.4)	1	0.8	2	(0.3)	2	0.5
無力症	0				1	(0.4)	1	0.8	1	(0.4)	1	0.8	2	(0.3)	2	0.5
ワクチン接種部位反応	1	(0.4)	1	0.8	0				0				1	(0.1)	1	0.3
ワクチン接種部位疼痛	0				0				1	(0.4)	1	0.8	1	(0.1)	1	0.3
悪寒	0				1	(0.4)	1	0.8	0				1	(0.1)	1	0.3
胸痛	0				1	(0.4)	1	0.8	0				1	(0.1)	1	0.3
胸部不快感	0				0				1	(0.4)	1	0.8	1	(0.1)	1	0.3
倦怠感	0				1	(0.4)	1	0.8	0				1	(0.1)	1	0.3
注射部位結節	0				1	(0.4)	1	0.8	0				1	(0.1)	1	0.3
注射部位紅斑	0				0				1	(0.4)	1	0.8	1	(0.1)	1	0.3
注射部位腫瘤	0				0				1	(0.4)	1	0.8	1	(0.1)	1	0.3
注射部位浮腫	1	(0.4)	1	0.8	0				0				1	(0.1)	1	0.3
注射部位変色	1	(0.4)	1	0.8	0				0				1	(0.1)	1	0.3
歩行障害	1	(0.4)	1	0.8	0				0				1	(0.1)	1	0.3
末梢腫脹	0				0				1	(0.4)	1	0.8	1	(0.1)	1	0.3
有害事象	1	(0.4)	1	0.8	0				0				1	(0.1)	1	0.3
疼痛	0				0				1	(0.4)	1	0.8	1	(0.1)	1	0.3
神経系障害	22	(8.4)	28	21.8	28	(10.9)	42	32.9	24	(9.3)	38	29.8	74	(9.5)	108	28.1

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
頭痛	16 (6.1)	21	16.4	26 (10.1)	38	29.8	22 (8.5)	35	27.4	64 (8.2)	94	24.5
失神	2 (0.8)	2	1.6	0			1 (0.4)	2	1.6	3 (0.4)	4	1.0
低血糖性意識消失	0			2 (0.8)	2	1.6	0			2 (0.3)	2	0.5
片頭痛	0			1 (0.4)	2	1.6	0			1 (0.1)	2	0.5
緊張性頭痛	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
失神寸前の状態	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
特発性部分てんかん	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
浮動性めまい	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
肋間神経痛	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
傷害、中毒および処置合併症	21 (8.0)	23	17.9	19 (7.4)	22	17.2	25 (9.7)	29	22.7	65 (8.4)	74	19.3
靭帯捻挫	3 (1.1)	3	2.3	1 (0.4)	2	1.6	1 (0.4)	1	0.8	5 (0.6)	6	1.6
偶発的過量投与	2 (0.8)	2	1.6	2 (0.8)	2	1.6	1 (0.4)	1	0.8	5 (0.6)	5	1.3
挫傷	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.8)	2	1.6	2 (0.8)	2	1.6	5 (0.6)	5	1.3
節足動物咬傷	0			3 (1.2)	3	2.4	2 (0.8)	2	1.6	5 (0.6)	5	1.3
裂傷	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.8)	2	1.6	1 (0.4)	1	0.8	4 (0.5)	4	1.0
関節損傷	1 (0.4)	1	0.8	0			2 (0.8)	2	1.6	3 (0.4)	3	0.8
四肢損傷	0			0			2 (0.8)	3	2.3	2 (0.3)	3	0.8
手骨折	1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	3 (0.4)	3	0.8
足骨折	1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	3 (0.4)	3	0.8
熱中症	2 (0.8)	3	2.3	0			0			2 (0.3)	3	0.8
下肢骨折	0			0			2 (0.8)	2	1.6	2 (0.3)	2	0.5
歯牙破折	0			2 (0.8)	2	1.6	0			2 (0.3)	2	0.5
処置による疼痛	2 (0.8)	2	1.6	0			0			2 (0.3)	2	0.5
節足動物刺傷	0			0			2 (0.8)	2	1.6	2 (0.3)	2	0.5
転倒	2 (0.8)	2	1.6	0			0			2 (0.3)	2	0.5
肉離れ	0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5
熱傷	0			2 (0.8)	2	1.6	0			2 (0.3)	2	0.5
皮膚擦過傷	0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5
ワクチン接種合併症	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
引っかき傷	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
外傷性骨折	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
顔面損傷	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
誤用量投与	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
交通事故	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
口腔熱傷	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
口唇損傷	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
擦過傷	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
蛇咬傷	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
尺骨骨折	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
上顆炎	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
損傷	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
軟骨損傷	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
脳振盪	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
剥離骨折	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
瘢痕	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
脛骨骨折	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
皮膚および皮下組織障害	21 (8.0)	26	20.3	13 (5.0)	16	12.5	12 (4.7)	14	11.0	46 (5.9)	56	14.6
脂肪肥大症	7 (2.7)	8	6.2	3 (1.2)	3	2.4	4 (1.6)	4	3.1	14 (1.8)	15	3.9
発疹	4 (1.5)	4	3.1	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.8)	2	1.6	7 (0.9)	7	1.8
湿疹	2 (0.8)	2	1.6	1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	4 (0.5)	4	1.0
皮膚炎	1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	2	1.6	3 (0.4)	4	1.0
蕁麻疹	1 (0.4)	2	1.6	1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	3 (0.4)	4	1.0
ざ瘡	1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5
アレルギー性皮膚炎	1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	0			2 (0.3)	2	0.5
後天性リポジストロフィー	0			1 (0.4)	2	1.6	0			1 (0.1)	2	0.5
水疱	1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	0			2 (0.3)	2	0.5
嵌入爪	0			0			2 (0.8)	2	1.6	2 (0.3)	2	0.5
そう痒症	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
ばら色粃糠疹	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
びまん性脱毛症	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
円形脱毛症	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
顔面腫脹	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
丘疹性皮疹	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
黒色表皮腫	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
神経皮膚炎	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
脱毛症	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
斑状出血	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
斑状皮疹	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
皮膚硬結	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
臨床検査	15 (5.7)	17	13.2	15 (5.8)	18	14.1	12 (4.7)	12	9.4	42 (5.4)	47	12.2
血中ブドウ糖減少	8 (3.1)	9	7.0	9 (3.5)	10	7.8	8 (3.1)	8	6.3	25 (3.2)	27	7.0
血中クレアチニン増加	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.8)	2	1.6	0			3 (0.4)	3	0.8
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			2 (0.8)	2	1.6	0			2 (0.3)	2	0.5
血中ビリルビン増加	0			1 (0.4)	2	1.6	0			1 (0.1)	2	0.5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
ビタミンD減少	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
肝機能検査値上昇	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
血圧上昇	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
血中テストステロン増加	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
抗甲状腺抗体陽性	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
高比重リポ蛋白減少	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
脂質増加	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
体温上昇	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
体重減少	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
白血球数減少	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
代謝および栄養障害	10 (3.8)	10	7.8	14 (5.4)	14	11.0	20 (7.8)	22	17.2	44 (5.7)	46	12.0

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
低血糖	4 (1.5)	4	3.1	8 (3.1)	8	6.3	12 (4.7)	12	9.4	24 (3.1)	24	6.3
糖尿病性ケトアシドーシス	0			2 (0.8)	2	1.6	2 (0.8)	3	2.3	4 (0.5)	5	1.3
高血糖	1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.8)	2	1.6	4 (0.5)	4	1.0
コントロール不良の糖尿病	1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5
ビタミンD欠乏	1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5
高コレステロール血症	0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5
脂質異常症	0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5
脱水	2 (0.8)	2	1.6	0			0			2 (0.3)	2	0.5
高カリウム血症	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
高リン酸塩血症	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
食欲減退	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
筋骨格系および結合組織障害	14 (5.4)	16	12.5	10 (3.9)	14	11.0	10 (3.9)	12	9.4	34 (4.4)	42	10.9
関節痛	4 (1.5)	4	3.1	3 (1.2)	3	2.4	4 (1.6)	4	3.1	11 (1.4)	11	2.9
背部痛	5 (1.9)	5	3.9	0			2 (0.8)	2	1.6	7 (0.9)	7	1.8
筋肉痛	1 (0.4)	1	0.8	4 (1.6)	4	3.1	0			5 (0.6)	5	1.3
筋痙縮	0			2 (0.8)	3	2.4	1 (0.4)	1	0.8	3 (0.4)	4	1.0
四肢痛	1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	3 (0.4)	3	0.8
筋骨格硬直	0			0			2 (0.8)	2	1.6	2 (0.3)	2	0.5
足底筋膜炎	1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	0			2 (0.3)	2	0.5
くる病	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
筋骨格痛	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
筋肉疲労	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
頚部痛	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
骨端離開	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
脛骨内側過労性症候群	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
腱炎	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
腱鞘炎	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
生殖系および乳房障害	6 (2.3)	8	6.2	3 (1.2)	7	5.5	2 (0.8)	4	3.1	11 (1.4)	19	5.0
月経困難症	4 (1.5)	5	3.9	2 (0.8)	6	4.7	2 (0.8)	4	3.1	8 (1.0)	15	3.9
希発月経	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
乳房痛	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
無月経	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
腟びらん	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
免疫系障害	4 (1.5)	4	3.1	4 (1.6)	5	3.9	5 (1.9)	6	4.7	13 (1.7)	15	3.9
季節性アレルギー	3 (1.1)	3	2.3	3 (1.2)	3	2.4	3 (1.2)	3	2.3	9 (1.2)	9	2.3
節足動物刺傷アレルギー	0			0			1 (0.4)	2	1.6	1 (0.1)	2	0.5
節足動物咬傷アレルギー	0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5
過敏症	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
食物アレルギー	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
眼障害	6 (2.3)	7	5.5	1 (0.4)	1	0.8	4 (1.6)	4	3.1	11 (1.4)	12	3.1
近視	2 (0.8)	2	1.6	1 (0.4)	1	0.8	0			3 (0.4)	3	0.8
アレルギー性結膜炎	1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5
角膜びらん	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
眼そう痒症	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
眼の異物感	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
眼乾燥	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
眼痛	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
眼瞼炎	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
乱視	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
外科および内科処置	1 (0.4)	1	0.8	5 (1.9)	5	3.9	2 (0.8)	2	1.6	8 (1.0)	8	2.1
抜歯	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.8)	2	1.6	0			3 (0.4)	3	0.8
人工歯冠処置	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
舌小帯手術	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
糖尿病管理	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
半月板手術	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
副鼻腔手術	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
精神障害	2 (0.8)	2	1.6	6 (2.3)	6	4.7	0			8 (1.0)	8	2.1
不安	0			3 (1.2)	3	2.4	0			3 (0.4)	3	0.8

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
うつ病	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
ストレス	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
強迫性障害	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
情動障害および素行障害を伴う適応障害	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
注意欠陥多動性障害	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
耳および迷路障害	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.8)	2	1.6	4 (1.6)	4	3.1	7 (0.9)	7	1.8
耳痛	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.8)	2	1.6	3 (1.2)	3	2.3	6 (0.8)	6	1.6
回転性めまい	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
腎および尿路障害	2 (0.8)	2	1.6	3 (1.2)	3	2.4	1 (0.4)	1	0.8	6 (0.8)	6	1.6
ネフローゼ症候群	0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5
排尿困難	1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	0			2 (0.3)	2	0.5
腎仙痛	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
腎臓痛	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
内分泌障害	1 (0.4)	1	0.8	3 (1.2)	3	2.4	1 (0.4)	1	0.8	5 (0.6)	5	1.3
甲状腺機能低下症	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.8)	2	1.6	1 (0.4)	1	0.8	4 (0.5)	4	1.0
甲状腺腫	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
血液およびリンパ系障害	0			3 (1.2)	3	2.4	1 (0.4)	1	0.8	4 (0.5)	4	1.0
貧血	0			2 (0.8)	2	1.6	0			2 (0.3)	2	0.5
リンパ節炎	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
血小板増加症	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
心臓障害	0			3 (1.2)	3	2.4	0			3 (0.4)	3	0.8
動悸	0			2 (0.8)	2	1.6	0			2 (0.3)	2	0.5
起立性頻脈症候群	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
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 (0.8)	2	1.6	1 (0.4)	1	0.8	0			3 (0.4)	3	0.8

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
皮膚乳頭腫	1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	0			2 (0.3)	2	0.5
化膿性肉芽腫	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
肝胆道系障害	0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5
肝炎	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
高ビリルビン血症	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
血管障害	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
血腫	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
社会環境	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
初経	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
先天性、家族性および遺伝性障害	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
皮様嚢腫	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

表 2.7.6.11.2- 2　治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）- on-treatment - 安全性解析対象集団（4101 試験）

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	261			258			258			777		
Total exposure (yrs)	128.4			127.7			127.7			383.7		
Total events	5 (1.9)	7	5.5	13 (5.0)	15	11.8	9 (3.5)	13	10.2	27 (3.5)	35	9.1
感染症および寄生虫症	3 (1.1)	4	3.1	1 (0.4)	1	0.8	5 (1.9)	5	3.9	9 (1.2)	10	2.6
胃腸炎	0			0			3 (1.2)	3	2.3	3 (0.4)	3	0.8
虫垂炎	2 (0.8)	2	1.6	0			0			2 (0.3)	2	0.5
インフルエンザ	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
ウイルス性消化管感染	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
骨髄炎	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
肺炎	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
扁桃炎	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
代謝および栄養障害	1 (0.4)	1	0.8	4 (1.6)	4	3.1	4 (1.6)	5	3.9	9 (1.2)	10	2.6
低血糖	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.8)	2	1.6	1 (0.4)	1	0.8	4 (0.5)	4	1.0
糖尿病性ケトアシドーシス	0			2 (0.8)	2	1.6	2 (0.8)	2	1.6	4 (0.5)	4	1.0
コントロール不良の糖尿病	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
高血糖	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
胃腸障害	0			0			2 (0.8)	3	2.3	2 (0.3)	3	0.8
胃炎	0			0			1 (0.4)	2	1.6	1 (0.1)	2	0.5
腹痛	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.8)	2	1.6	0			3 (0.4)	3	0.8
偶発的過量投与	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.8)	2	1.6	0			3 (0.4)	3	0.8
神経系障害	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.8)	2	1.6	0			3 (0.4)	3	0.8
低血糖性意識消失	0			2 (0.8)	2	1.6	0			2 (0.3)	2	0.5
特発性部分てんかん	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Serious adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)				Faster aspart (post)				NovoRapid (meal)				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
腎および尿路障害	0				2	(0.8)	2	1.6	0				2	(0.3)	2	0.5
ネフローゼ症候群	0				1	(0.4)	1	0.8	0				1	(0.1)	1	0.3
腎仙痛	0				1	(0.4)	1	0.8	0				1	(0.1)	1	0.3
外科および内科処置	0				1	(0.4)	1	0.8	0				1	(0.1)	1	0.3
糖尿病管理	0				1	(0.4)	1	0.8	0				1	(0.1)	1	0.3
筋骨格系および結合組織障害	0				1	(0.4)	1	0.8	0				1	(0.1)	1	0.3
骨端離開	0				1	(0.4)	1	0.8	0				1	(0.1)	1	0.3
心臓障害	0				1	(0.4)	1	0.8	0				1	(0.1)	1	0.3
動悸	0				1	(0.4)	1	0.8	0				1	(0.1)	1	0.3
精神障害	0				1	(0.4)	1	0.8	0				1	(0.1)	1	0.3
情動障害および素行障害を伴う適応障害	0				1	(0.4)	1	0.8	0				1	(0.1)	1	0.3

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

表 2.7.6.11.2- 3　治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）- in-trial - 安全性解析対象集団（4101 試験）

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	261			258			258			777		
Total observation time (yrs)	152.8			150.5			150.9			454.2		
Total events	7 (2.7)	9	5.9	13 (5.0)	16	10.6	9 (3.5)	14	9.3	29 (3.7)	39	8.6
感染症および寄生虫症	3 (1.1)	4	2.6	1 (0.4)	1	0.7	5 (1.9)	5	3.3	9 (1.2)	10	2.2
胃腸炎	0			0			3 (1.2)	3	2.0	3 (0.4)	3	0.7
虫垂炎	2 (0.8)	2	1.3	0			0			2 (0.3)	2	0.4
インフルエンザ	0			1 (0.4)	1	0.7	0			1 (0.1)	1	0.2
ウイルス性消化管感染	1 (0.4)	1	0.7	0			0			1 (0.1)	1	0.2
骨髄炎	0			0			1 (0.4)	1	0.7	1 (0.1)	1	0.2
肺炎	1 (0.4)	1	0.7	0			0			1 (0.1)	1	0.2
扁桃炎	0			0			1 (0.4)	1	0.7	1 (0.1)	1	0.2
代謝および栄養障害	1 (0.4)	1	0.7	4 (1.6)	4	2.7	4 (1.6)	5	3.3	9 (1.2)	10	2.2
低血糖	1 (0.4)	1	0.7	2 (0.8)	2	1.3	1 (0.4)	1	0.7	4 (0.5)	4	0.9
糖尿病性ケトアシドーシス	0			2 (0.8)	2	1.3	2 (0.8)	2	1.3	4 (0.5)	4	0.9
コントロール不良の糖尿病	0			0			1 (0.4)	1	0.7	1 (0.1)	1	0.2
高血糖	0			0			1 (0.4)	1	0.7	1 (0.1)	1	0.2
胃腸障害	1 (0.4)	1	0.7	0			2 (0.8)	3	2.0	3 (0.4)	4	0.9
胃炎	0			0			1 (0.4)	2	1.3	1 (0.1)	2	0.4
腹痛	0			0			1 (0.4)	1	0.7	1 (0.1)	1	0.2
便秘	1 (0.4)	1	0.7	0			0			1 (0.1)	1	0.2
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.8)	2	1.3	2 (0.8)	2	1.3	0			4 (0.5)	4	0.9
偶発的過量投与	1 (0.4)	1	0.7	2 (0.8)	2	1.3	0			3 (0.4)	3	0.7
脳振盪	1 (0.4)	1	0.7	0			0			1 (0.1)	1	0.2
神経系障害	1 (0.4)	1	0.7	2 (0.8)	2	1.3	0			3 (0.4)	3	0.7
低血糖性意識消失	0			2 (0.8)	2	1.3	0			2 (0.3)	2	0.4

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of observation, yrs: Years
Observation time is calculated as the last trial-related subject-site contact minus the date of randomisation plus one day. The run-in period is not included.
MedDRA version 20.0.

Serious adverse events by system organ class and preferred term - summary - in-trial - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
特発性部分てんかん	1 (0.4)	1	0.7	0			0			1 (0.1)	1	0.2
腎および尿路障害	0			2 (0.8)	2	1.3	0			2 (0.3)	2	0.4
ネフローゼ症候群	0			1 (0.4)	1	0.7	0			1 (0.1)	1	0.2
腎仙痛	0			1 (0.4)	1	0.7	0			1 (0.1)	1	0.2
精神障害	0			1 (0.4)	2	1.3	0			1 (0.1)	2	0.4
重篤気分調節症	0			1 (0.4)	1	0.7	0			1 (0.1)	1	0.2
情動障害および素行障害を伴う適応障害	0			1 (0.4)	1	0.7	0			1 (0.1)	1	0.2
一般・全身障害および投与部位の状態	0			0			1 (0.4)	1	0.7	1 (0.1)	1	0.2
溺死	0			0			1 (0.4)	1	0.7	1 (0.1)	1	0.2
外科および内科処置	0			1 (0.4)	1	0.7	0			1 (0.1)	1	0.2
糖尿病管理	0			1 (0.4)	1	0.7	0			1 (0.1)	1	0.2
筋骨格系および結合組織障害	0			1 (0.4)	1	0.7	0			1 (0.1)	1	0.2
骨端離開	0			1 (0.4)	1	0.7	0			1 (0.1)	1	0.2
心臓障害	0			1 (0.4)	1	0.7	0			1 (0.1)	1	0.2
動悸	0			1 (0.4)	1	0.7	0			1 (0.1)	1	0.2

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of observation, yrs: Years
Observation time is calculated as the last trial-related subject-site contact minus the date of randomisation plus one day. The run-in period is not included.
MedDRA version 20.0.

表 2.7.6.11.2-4　治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された治験薬投与下で発現した有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）- on-treatment - 安全性解析対象集団（4101 試験）

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	261			258			258			777		
Total exposure (yrs)	128.4			127.7			127.7			383.7		
Total events	13 (5.0)	15	11.7	17 (6.6)	23	18.0	19 (7.4)	24	18.8	49 (6.3)	62	16.2
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (1.5)	4	3.1	7 (2.7)	7	5.5	7 (2.7)	8	6.3	18 (2.3)	19	5.0
注射部位反応	0			3 (1.2)	3	2.4	1 (0.4)	1	0.8	4 (0.5)	4	1.0
注射部位内出血	0			2 (0.8)	2	1.6	1 (0.4)	1	0.8	3 (0.4)	3	0.8
肥大	0			1 (0.4)	1	0.8	2 (0.8)	2	1.6	3 (0.4)	3	0.8
注射部位腫脹	1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5
胸部不快感	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
注射部位結節	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
注射部位血腫	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
注射部位腫瘤	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
注射部位浮腫	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
注射部位変色	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
発熱	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
代謝および栄養障害	3 (1.1)	3	2.3	2 (0.8)	2	1.6	5 (1.9)	5	3.9	10 (1.3)	10	2.6
低血糖	3 (1.1)	3	2.3	2 (0.8)	2	1.6	5 (1.9)	5	3.9	10 (1.3)	10	2.6
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.1)	3	2.3	3 (1.2)	3	2.4	3 (1.2)	3	2.3	9 (1.2)	9	2.3
偶発的過量投与	2 (0.8)	2	1.6	2 (0.8)	2	1.6	1 (0.4)	1	0.8	5 (0.6)	5	1.3
挫傷	0			1 (0.4)	1	0.8	2 (0.8)	2	1.6	3 (0.4)	3	0.8
誤用量投与	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
皮膚および皮下組織障害	3 (1.1)	4	3.1	1 (0.4)	1	0.8	4 (1.6)	4	3.1	8 (1.0)	9	2.3
脂肪肥大症	3 (1.1)	4	3.1	1 (0.4)	1	0.8	3 (1.2)	3	2.3	7 (0.9)	8	2.1

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
Relationship is based on investigators assessment.
MedDRA version 20.0.

Adverse events possibly or probably related to Faster aspart or NovoRapid by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
蕁麻疹	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
臨床検査	1 (0.4)	1	0.8	4 (1.6)	4	3.1	0			5 (0.6)	5	1.3
血中ブドウ糖減少	1 (0.4)	1	0.8	3 (1.2)	3	2.4	0			4 (0.5)	4	1.0
肝機能検査値上昇	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
感染症および寄生虫症	0			1 (0.4)	1	0.8	2 (0.8)	3	2.3	3 (0.4)	4	1.0
インフルエンザ	0			0			1 (0.4)	2	1.6	1 (0.1)	2	0.5
ウイルス性上気道感染	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
消化管感染	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
神経系障害	0			2 (0.8)	2	1.6	0			2 (0.3)	2	0.5
低血糖性意識消失	0			2 (0.8)	2	1.6	0			2 (0.3)	2	0.5
胃腸障害	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
悪心	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
肝胆道系障害	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
肝炎	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
血管障害	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
血腫	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
咳嗽	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
Relationship is based on investigators assessment.
MedDRA version 20.0.

表 2.7.6.11.2-5　治験薬投与下で発現した重度の有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）- on-treatment - 安全性解析対象集団（4101 試験）

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	261			258			258			777		
Total exposure (yrs)	128.4			127.7			127.7			383.7		
Total events	3 (1.1)	4	3.1	7 (2.7)	9	7.1	3 (1.2)	4	3.1	13 (1.7)	17	4.4
感染症および寄生虫症	2 (0.8)	2	1.6	1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	4 (0.5)	4	1.0
胃腸炎	1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5
インフルエンザ	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
虫垂炎	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
代謝および栄養障害	1 (0.4)	1	0.8	3 (1.2)	3	2.4	0			4 (0.5)	4	1.0
低血糖	1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	0			2 (0.3)	2	0.5
糖尿病性ケトアシドーシス	0			2 (0.8)	2	1.6	0			2 (0.3)	2	0.5
胃腸障害	0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	2	1.6	2 (0.3)	3	0.8
胃炎	0			0			1 (0.4)	2	1.6	1 (0.1)	2	0.5
食中毒	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	0			2 (0.3)	2	0.5
偶発的過量投与	1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	0			2 (0.3)	2	0.5
一般・全身障害および投与部位の状態	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
発熱	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
筋骨格系および結合組織障害	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
骨端離開	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
神経系障害	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
低血糖性意識消失	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Severe adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)				Faster aspart (post)				NovoRapid (meal)				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
精神障害	0				1	(0.4)	1	0.8	0				1	(0.1)	1	0.3
情動障害および素行障害を伴う適応障害	0				1	(0.4)	1	0.8	0				1	(0.1)	1	0.3

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

表 2.7.6.11.2-6　治験薬投与下で発現した中等度の有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）- on-treatment - 安全性解析対象集団（4101 試験）

	Faster aspart (meal)				Faster aspart (post)				NovoRapid (meal)				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	261				258				258				777			
Total exposure (yrs)	128.4				127.7				127.7				383.7			
Total events	52	(19.9)	80	62.3	58	(22.5)	100	78.3	51	(19.8)	77	60.3	161	(20.7)	257	67.0
感染症および寄生虫症	25	(9.6)	34	26.5	36	(14.0)	49	38.4	25	(9.7)	28	21.9	86	(11.1)	111	28.9
ウイルス性上気道感染	4	(1.5)	4	3.1	4	(1.6)	5	3.9	3	(1.2)	4	3.1	11	(1.4)	13	3.4
上気道感染	2	(0.8)	2	1.6	4	(1.6)	4	3.1	5	(1.9)	5	3.9	11	(1.4)	11	2.9
インフルエンザ	2	(0.8)	2	1.6	5	(1.9)	5	3.9	3	(1.2)	3	2.3	10	(1.3)	10	2.6
気道感染	5	(1.9)	7	5.5	1	(0.4)	1	0.8	0				6	(0.8)	8	2.1
扁桃炎	1	(0.4)	1	0.8	4	(1.6)	4	3.1	1	(0.4)	2	1.6	6	(0.8)	7	1.8
気管支炎	2	(0.8)	2	1.6	3	(1.2)	3	2.4	1	(0.4)	1	0.8	6	(0.8)	6	1.6
胃腸炎	2	(0.8)	2	1.6	0				3	(1.2)	3	2.3	5	(0.6)	5	1.3
咽頭炎	2	(0.8)	3	2.3	0				1	(0.4)	1	0.8	3	(0.4)	4	1.0
鼻咽頭炎	0				4	(1.6)	4	3.1	0				4	(0.5)	4	1.0
副鼻腔炎	1	(0.4)	1	0.8	2	(0.8)	2	1.6	1	(0.4)	1	0.8	4	(0.5)	4	1.0
レンサ球菌性咽頭炎	0				2	(0.8)	2	1.6	1	(0.4)	1	0.8	3	(0.4)	3	0.8
ウイルス感染	0				1	(0.4)	1	0.8	1	(0.4)	1	0.8	2	(0.3)	2	0.5
ウイルス性胃腸炎	0				1	(0.4)	1	0.8	1	(0.4)	1	0.8	2	(0.3)	2	0.5
耳感染	1	(0.4)	1	0.8	0				1	(0.4)	1	0.8	2	(0.3)	2	0.5
消化管感染	1	(0.4)	1	0.8	0				1	(0.4)	1	0.8	2	(0.3)	2	0.5
中耳炎	1	(0.4)	1	0.8	1	(0.4)	1	0.8	0				2	(0.3)	2	0.5
肺炎	1	(0.4)	1	0.8	0				1	(0.4)	1	0.8	2	(0.3)	2	0.5
蜂巣炎	1	(0.4)	1	0.8	1	(0.4)	1	0.8	0				2	(0.3)	2	0.5
膀胱炎	0				1	(0.4)	1	0.8	1	(0.4)	1	0.8	2	(0.3)	2	0.5
ウイルス性胃炎	0				1	(0.4)	1	0.8	0				1	(0.1)	1	0.3
ウイルス性消化管感染	1	(0.4)	1	0.8	0				0				1	(0.1)	1	0.3
カンピロバクター胃腸炎	0				1	(0.4)	1	0.8	0				1	(0.1)	1	0.3
クラミジア感染	1	(0.4)	1	0.8	0				0				1	(0.1)	1	0.3
デング熱	0				1	(0.4)	1	0.8	0				1	(0.1)	1	0.3
ブドウ球菌感染	0				1	(0.4)	1	0.8	0				1	(0.1)	1	0.3

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
ヘルパンギーナ	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
咽頭扁桃炎	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
外耳炎	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
感染性皮膚炎	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
結膜炎	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
口腔ヘルペス	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
喉頭炎	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
骨髄炎	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
細菌性膣症	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
四肢膿瘍	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
歯膿瘍	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
真菌感染	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
水痘	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
虫垂炎	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
胃腸障害	9 (3.4)	9	7.0	12 (4.7)	15	11.8	8 (3.1)	9	7.0	29 (3.7)	33	8.6
腹痛	3 (1.1)	3	2.3	4 (1.6)	4	3.1	3 (1.2)	3	2.3	10 (1.3)	10	2.6
嘔吐	2 (0.8)	2	1.6	2 (0.8)	2	1.6	1 (0.4)	1	0.8	5 (0.6)	5	1.3
悪心	2 (0.8)	2	1.6	1 (0.4)	1	0.8	0			3 (0.4)	3	0.8
下痢	0			1 (0.4)	2	1.6	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	3	0.8
便秘	1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	3 (0.4)	3	0.8
歯痛	0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5
消化不良	0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5
胃炎	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
下腹部痛	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
小腸炎	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
腹部不快感	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
腹部膨満	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (1.5)	6	4.7	5 (1.9)	7	5.5	3 (1.2)	5	3.9	12 (1.5)	18	4.7
咳嗽	2 (0.8)	2	1.6	3 (1.2)	4	3.1	2 (0.8)	3	2.3	7 (0.9)	9	2.3
呼吸障害	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.8)	2	1.6	0			3 (0.4)	3	0.8

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
喘息	1 (0.4)	2	1.6	1 (0.4)	1	0.8	0			2 (0.3)	3	0.8
口腔咽頭痛	1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5
鼻閉	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
傷害、中毒および処置合併症	7 (2.7)	7	5.5	3 (1.2)	3	2.4	7 (2.7)	7	5.5	17 (2.2)	17	4.4
下肢骨折	0			0			2 (0.8)	2	1.6	2 (0.3)	2	0.5
偶発的過量投与	0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5
裂傷	1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	0			2 (0.3)	2	0.5
関節損傷	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
交通事故	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
挫傷	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
四肢損傷	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
尺骨骨折	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
処置による疼痛	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
足骨折	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
軟骨損傷	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
肉離れ	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
熱中症	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
脛骨骨折	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
代謝および栄養障害	2 (0.8)	2	1.6	2 (0.8)	2	1.6	9 (3.5)	11	8.6	13 (1.7)	15	3.9
高血糖	1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.8)	2	1.6	4 (0.5)	4	1.0
低血糖	0			1 (0.4)	1	0.8	3 (1.2)	3	2.3	4 (0.5)	4	1.0
糖尿病性ケトアシドーシス	0			0			2 (0.8)	3	2.3	2 (0.3)	3	0.8
コントロール不良の糖尿病	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
高リン酸塩血症	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
脂質異常症	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
脱水	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (2.7)	7	5.5	2 (0.8)	2	1.6	1 (0.4)	2	1.6	10 (1.3)	11	2.9
発熱	6 (2.3)	6	4.7	1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	2	1.6	8 (1.0)	9	2.3

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
疲労	1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	0			2 (0.3)	2	0.5
神経系障害	1 (0.4)	1	0.8	4 (1.6)	5	3.9	3 (1.2)	3	2.3	8 (1.0)	9	2.3
頭痛	0			2 (0.8)	2	1.6	1 (0.4)	1	0.8	3 (0.4)	3	0.8
片頭痛	0			1 (0.4)	2	1.6	0			1 (0.1)	2	0.5
失神	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
失神寸前の状態	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
低血糖性意識消失	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
浮動性めまい	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.8)	2	1.6	5 (1.9)	5	3.9	1 (0.4)	1	0.8	8 (1.0)	8	2.1
関節痛	0			2 (0.8)	2	1.6	0			2 (0.3)	2	0.5
筋痙縮	0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5
くる病	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
筋骨格痛	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
筋肉痛	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
足底筋膜炎	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
生殖系および乳房障害	1 (0.4)	3	2.3	0			2 (0.8)	3	2.3	3 (0.4)	6	1.6
月経困難症	1 (0.4)	2	1.6	0			2 (0.8)	3	2.3	3 (0.4)	5	1.3
無月経	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
皮膚および皮下組織障害	2 (0.8)	2	1.6	1 (0.4)	1	0.8	3 (1.2)	3	2.3	6 (0.8)	6	1.6
脂肪肥大症	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
水疱	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
発疹	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
皮膚炎	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
嵌入爪	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
蕁麻疹	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
臨床検査	2 (0.8)	2	1.6	1 (0.4)	2	1.6	2 (0.8)	2	1.6	5 (0.6)	6	1.6
血中ブドウ糖減少	2 (0.8)	2	1.6	0			0			2 (0.3)	2	0.5

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
脂質増加	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
体重減少	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
精神障害	0			4 (1.6)	4	3.1	0			4 (0.5)	4	1.0
不安	0			3 (1.2)	3	2.4	0			3 (0.4)	3	0.8
注意欠陥多動性障害	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
腎および尿路障害	0			2 (0.8)	2	1.6	1 (0.4)	1	0.8	3 (0.4)	3	0.8
ネフローゼ症候群	0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5
腎仙痛	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
免疫系障害	2 (0.8)	2	1.6	1 (0.4)	1	0.8	0			3 (0.4)	3	0.8
過敏症	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
季節性アレルギー	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
食物アレルギー	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
外科および内科処置	1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5
抜歯	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
半月板手術	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
内分泌障害	0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5
甲状腺機能低下症	0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5
眼障害	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
近視	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
血液およびリンパ系障害	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
リンパ節炎	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
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）	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
化膿性肉芽腫	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

表 2.7.6.11.2- 7　治験薬投与下で発現した軽度の有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）- on-treatment - 安全性解析対象集団（4101 試験）

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	261			258			258			777		
Total exposure (yrs)	128.4			127.7			127.7			383.7		
Total events	178 (68.2)	492	383.2	185 (71.7)	569	445.7	186 (72.1)	512	401.0	549 (70.7)	1573	409.9
感染症および寄生虫症	139 (53.3)	251	195.5	133 (51.6)	251	196.6	131 (50.8)	244	191.1	403 (51.9)	746	194.4
ウイルス性上気道感染	56 (21.5)	69	53.7	50 (19.4)	74	58.0	47 (18.2)	71	55.6	153 (19.7)	214	55.8
上気道感染	21 (8.0)	29	22.6	30 (11.6)	37	29.0	21 (8.1)	27	21.1	72 (9.3)	93	24.2
インフルエンザ	18 (6.9)	26	20.3	11 (4.3)	14	11.0	12 (4.7)	18	14.1	41 (5.3)	58	15.1
鼻炎	10 (3.8)	16	12.5	16 (6.2)	24	18.8	11 (4.3)	16	12.5	37 (4.8)	56	14.6
胃腸炎	10 (3.8)	12	9.3	16 (6.2)	17	13.3	19 (7.4)	23	18.0	45 (5.8)	52	13.6
ウイルス感染	7 (2.7)	8	6.2	8 (3.1)	10	7.8	14 (5.4)	19	14.9	29 (3.7)	37	9.6
咽頭炎	9 (3.4)	13	10.1	11 (4.3)	12	9.4	6 (2.3)	6	4.7	26 (3.3)	31	8.1
鼻咽頭炎	6 (2.3)	8	6.2	4 (1.6)	6	4.7	6 (2.3)	7	5.5	16 (2.1)	21	5.5
ウイルス性胃腸炎	6 (2.3)	7	5.5	6 (2.3)	7	5.5	5 (1.9)	6	4.7	17 (2.2)	20	5.2
気道感染	6 (2.3)	8	6.2	6 (2.3)	6	4.7	4 (1.6)	4	3.1	16 (2.1)	18	4.7
副鼻腔炎	3 (1.1)	3	2.3	6 (2.3)	6	4.7	6 (2.3)	6	4.7	15 (1.9)	15	3.9
気管支炎	4 (1.5)	4	3.1	4 (1.6)	4	3.1	6 (2.3)	6	4.7	14 (1.8)	14	3.6
レンサ球菌性咽頭炎	5 (1.9)	6	4.7	2 (0.8)	3	2.4	2 (0.8)	2	1.6	9 (1.2)	11	2.9
ウイルス性気道感染	1 (0.4)	1	0.8	3 (1.2)	4	3.1	5 (1.9)	5	3.9	9 (1.2)	10	2.6
喉頭炎	4 (1.5)	5	3.9	2 (0.8)	3	2.4	1 (0.4)	1	0.8	7 (0.9)	9	2.3
口腔ヘルペス	3 (1.1)	3	2.3	2 (0.8)	2	1.6	2 (0.8)	2	1.6	7 (0.9)	7	1.8
中耳炎	3 (1.1)	3	2.3	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.8)	3	2.3	6 (0.8)	7	1.8
結膜炎	2 (0.8)	2	1.6	2 (0.8)	2	1.6	2 (0.8)	2	1.6	6 (0.8)	6	1.6
尿路感染	2 (0.8)	3	2.3	3 (1.2)	3	2.4	0			5 (0.6)	6	1.6
扁桃炎	2 (0.8)	2	1.6	0			3 (1.2)	4	3.1	5 (0.6)	6	1.6
耳感染	0			1 (0.4)	1	0.8	4 (1.6)	4	3.1	5 (0.6)	5	1.3
消化管感染	2 (0.8)	2	1.6	1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	4 (0.5)	4	1.0
水痘	4 (1.5)	4	3.1	0			0			4 (0.5)	4	1.0
膿痂疹	2 (0.8)	4	3.1	0			0			2 (0.3)	4	1.0
ウイルス性消化管感染	1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
ロタウイルス感染	1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5
β 溶血性レンサ球菌感染	0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5
咽頭扁桃炎	0			0			2 (0.8)	2	1.6	2 (0.3)	2	0.5
急性副鼻腔炎	0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5
単純ヘルペス	1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5
爪囲炎	1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5
ウイルス性咽頭炎	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
ウイルス性肝炎	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
ウイルス性発疹	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
カンジダ感染	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
マイコプラズマ性肺炎	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
レンサ球菌感染	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
異型肺炎	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
化膿	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
外耳炎	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
眼瞼感染	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
気管炎	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
気管気管支炎	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
急性中耳炎	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
限局性感染	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
鼓膜炎	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
歯髄炎	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
歯肉膿瘍	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
手足口病	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
足部白癬	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
体部白癬	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
毛巣嚢胞	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
毛包炎	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
猩紅熱	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
膀胱炎	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
胃腸障害	29 (11.1)	37	28.8	51 (19.8)	78	61.1	34 (13.2)	47	36.8	114 (14.7)	162	42.2

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
嘔吐	7 (2.7)	7	5.5	20 (7.8)	22	17.2	6 (2.3)	6	4.7	33 (4.2)	35	9.1
上腹部痛	3 (1.1)	3	2.3	9 (3.5)	9	7.1	7 (2.7)	8	6.3	19 (2.4)	20	5.2
下痢	3 (1.1)	3	2.3	9 (3.5)	9	7.1	6 (2.3)	7	5.5	18 (2.3)	19	5.0
腹痛	2 (0.8)	2	1.6	8 (3.1)	9	7.1	6 (2.3)	7	5.5	16 (2.1)	18	4.7
悪心	2 (0.8)	2	1.6	8 (3.1)	10	7.8	3 (1.2)	4	3.1	13 (1.7)	16	4.2
歯痛	2 (0.8)	3	2.3	3 (1.2)	3	2.4	3 (1.2)	3	2.3	8 (1.0)	9	2.3
便秘	1 (0.4)	1	0.8	3 (1.2)	5	3.9	0			4 (0.5)	6	1.6
腹部不快感	2 (0.8)	4	3.1	0			1 (0.4)	1	0.8	3 (0.4)	5	1.3
胃炎	1 (0.4)	1	0.8	0			3 (1.2)	3	2.3	4 (0.5)	4	1.0
小腸炎	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.8)	2	1.6	1 (0.4)	1	0.8	4 (0.5)	4	1.0
齲歯	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.8)	2	1.6	1 (0.4)	1	0.8	4 (0.5)	4	1.0
消化不良	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.8)	2	1.6	0			3 (0.4)	3	0.8
口腔内痛	0			0			2 (0.8)	2	1.6	2 (0.3)	2	0.5
アフタ性潰瘍	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
胃十二指腸炎	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
胃障害	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
胃食道逆流性疾患	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
胃腸障害	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
下腹部痛	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
機能性胃腸障害	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
血便排泄	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
口唇腫脹	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
歯の障害	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
歯肉痛	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
食中毒	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
心窩部不快感	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
腸炎	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
腹部膨満	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
糞塊	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
裂肛	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	35 (13.4)	47	36.6	35 (13.6)	51	40.0	36 (14.0)	57	44.6	106 (13.6)	155	40.4

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
口腔咽頭痛	9 (3.4)	11	8.6	9 (3.5)	13	10.2	12 (4.7)	15	11.7	30 (3.9)	39	10.2
咳嗽	8 (3.1)	9	7.0	8 (3.1)	10	7.8	14 (5.4)	18	14.1	30 (3.9)	37	9.6
呼吸障害	9 (3.4)	10	7.8	6 (2.3)	6	4.7	4 (1.6)	5	3.9	19 (2.4)	21	5.5
鼻漏	3 (1.1)	4	3.1	5 (1.9)	7	5.5	5 (1.9)	5	3.9	13 (1.7)	16	4.2
鼻閉	2 (0.8)	2	1.6	8 (3.1)	8	6.3	4 (1.6)	5	3.9	14 (1.8)	15	3.9
アレルギー性鼻炎	2 (0.8)	5	3.9	0			4 (1.6)	4	3.1	6 (0.8)	9	2.3
喘息	2 (0.8)	2	1.6	1 (0.4)	2	1.6	1 (0.4)	1	0.8	4 (0.5)	5	1.3
鼻出血	0			2 (0.8)	2	1.6	1 (0.4)	1	0.8	3 (0.4)	3	0.8
上気道の炎症	2 (0.8)	2	1.6	0			0			2 (0.3)	2	0.5
アレルギー性咳嗽	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
過換気	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
副鼻腔うっ血	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
副鼻腔痛	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
副鼻腔不快感	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
喘鳴	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
扁桃紅斑	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
扁桃肥大	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
一般・全身障害および投与部位の状態	26 (10.0)	35	27.3	33 (12.8)	55	43.1	32 (12.4)	45	35.2	91 (11.7)	135	35.2
発熱	16 (6.1)	20	15.6	15 (5.8)	15	11.8	16 (6.2)	17	13.3	47 (6.0)	52	13.6
注射部位出血	1 (0.4)	4	3.1	4 (1.6)	20	15.7	1 (0.4)	2	1.6	6 (0.8)	26	6.8
注射部位内出血	0			3 (1.2)	4	3.1	2 (0.8)	2	1.6	5 (0.6)	6	1.6
注射部位反応	0			5 (1.9)	5	3.9	1 (0.4)	1	0.8	6 (0.8)	6	1.6
注射部位疼痛	3 (1.1)	3	2.3	0			2 (0.8)	3	2.3	5 (0.6)	6	1.6
注射部位血腫	1 (0.4)	1	0.8	0			2 (0.8)	4	3.1	3 (0.4)	5	1.3
肥大	1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.8)	2	1.6	4 (0.5)	4	1.0
インフルエンザ様疾患	0			1 (0.4)	1	0.8	2 (0.8)	2	1.6	3 (0.4)	3	0.8
注射部位肥厚	0			1 (0.4)	1	0.8	2 (0.8)	2	1.6	3 (0.4)	3	0.8
疲労	0			3 (1.2)	3	2.4	0			3 (0.4)	3	0.8
局所腫脹	0			0			1 (0.4)	2	1.6	1 (0.1)	2	0.5
注射部位腫脹	1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
無力症	0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5
ワクチン接種部位反応	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
ワクチン接種部位疼痛	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
悪寒	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
胸痛	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
胸部不快感	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
倦怠感	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
注射部位結節	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
注射部位紅斑	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
注射部位腫瘤	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
注射部位浮腫	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
注射部位変色	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
歩行障害	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
末梢腫脹	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
有害事象	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
疼痛	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
神経系障害	21 (8.0)	27	21.0	24 (9.3)	36	28.2	22 (8.5)	35	27.4	67 (8.6)	98	25.5
頭痛	16 (6.1)	21	16.4	24 (9.3)	36	28.2	21 (8.1)	34	26.6	61 (7.9)	91	23.7
失神	2 (0.8)	2	1.6	0			1 (0.4)	1	0.8	3 (0.4)	3	0.8
緊張性頭痛	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
特発性部分てんかん	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
肋間神経痛	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
傷害、中毒および処置合併症	13 (5.0)	15	11.7	15 (5.8)	18	14.1	19 (7.4)	22	17.2	47 (6.0)	55	14.3
靭帯捻挫	3 (1.1)	3	2.3	1 (0.4)	2	1.6	1 (0.4)	1	0.8	5 (0.6)	6	1.6
節足動物咬傷	0			3 (1.2)	3	2.4	2 (0.8)	2	1.6	5 (0.6)	5	1.3
挫傷	0			2 (0.8)	2	1.6	2 (0.8)	2	1.6	4 (0.5)	4	1.0
手骨折	1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	3 (0.4)	3	0.8
関節損傷	1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5
四肢損傷	0			0			1 (0.4)	2	1.6	1 (0.1)	2	0.5

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
歯牙破折	0			2 (0.8)	2	1.6	0			2 (0.3)	2	0.5
節足動物刺傷	0			0			2 (0.8)	2	1.6	2 (0.3)	2	0.5
足骨折	0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5
転倒	2 (0.8)	2	1.6	0			0			2 (0.3)	2	0.5
熱傷	0			2 (0.8)	2	1.6	0			2 (0.3)	2	0.5
熱中症	1 (0.4)	2	1.6	0			0			1 (0.1)	2	0.5
皮膚擦過傷	0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5
裂傷	0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5
ワクチン接種合併症	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
引っかき傷	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
外傷性骨折	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
顔面損傷	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
偶発的過量投与	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
誤用量投与	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
口腔熱傷	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
口唇損傷	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
擦過傷	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
蛇咬傷	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
処置による疼痛	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
上顆炎	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
損傷	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
肉離れ	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
脳振盪	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
剥離骨折	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
瘢痕	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
皮膚および皮下組織障害	19 (7.3)	24	18.7	12 (4.7)	15	11.8	11 (4.3)	11	8.6	42 (5.4)	50	13.0
脂肪肥大症	6 (2.3)	7	5.5	3 (1.2)	3	2.4	4 (1.6)	4	3.1	13 (1.7)	14	3.6
発疹	3 (1.1)	3	2.3	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.8)	2	1.6	6 (0.8)	6	1.6
湿疹	2 (0.8)	2	1.6	1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	4 (0.5)	4	1.0
皮膚炎	1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	3 (0.4)	3	0.8
蕁麻疹	1 (0.4)	2	1.6	1 (0.4)	1	0.8	0			2 (0.3)	3	0.8

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
ざ瘡	1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5
アレルギー性皮膚炎	1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	0			2 (0.3)	2	0.5
後天性リポジストロフィー	0			1 (0.4)	2	1.6	0			1 (0.1)	2	0.5
そう痒症	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
ばら色粃糠疹	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
びまん性脱毛症	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
円形脱毛症	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
顔面腫脹	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
丘疹性皮疹	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
黒色表皮腫	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
神経皮膚炎	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
水疱	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
脱毛症	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
斑状出血	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
斑状皮疹	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
皮膚硬結	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
嵌入爪	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
臨床検査	14 (5.4)	15	11.7	14 (5.4)	16	12.5	10 (3.9)	10	7.8	38 (4.9)	41	10.7
血中ブドウ糖減少	7 (2.7)	7	5.5	9 (3.5)	10	7.8	8 (3.1)	8	6.3	24 (3.1)	25	6.5
血中クレアチニン増加	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.8)	2	1.6	0			3 (0.4)	3	0.8
血中ビリルビン増加	0			1 (0.4)	2	1.6	0			1 (0.1)	2	0.5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
ビタミンＤ減少	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
肝機能検査値上昇	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
血圧上昇	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
血中テストステロン増加	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
抗甲状腺抗体陽性	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
高比重リポ蛋白減少	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
体温上昇	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
白血球数減少	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
筋骨格系および結合組織障害	13 (5.0)	14	10.9	7 (2.7)	8	6.3	9 (3.5)	11	8.6	29 (3.7)	33	8.6
関節痛	4 (1.5)	4	3.1	1 (0.4)	1	0.8	4 (1.6)	4	3.1	9 (1.2)	9	2.3
背部痛	5 (1.9)	5	3.9	0			2 (0.8)	2	1.6	7 (0.9)	7	1.8
筋肉痛	1 (0.4)	1	0.8	3 (1.2)	3	2.4	0			4 (0.5)	4	1.0
四肢痛	1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	3 (0.4)	3	0.8
筋骨格硬直	0			0			2 (0.8)	2	1.6	2 (0.3)	2	0.5
筋痙縮	0			2 (0.8)	2	1.6	0			2 (0.3)	2	0.5
筋肉疲労	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
頚部痛	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
足底筋膜炎	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
脛骨内側過労性症候群	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
腱炎	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
腱鞘炎	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
代謝および栄養障害	7 (2.7)	7	5.5	9 (3.5)	9	7.1	11 (4.3)	11	8.6	27 (3.5)	27	7.0
低血糖	3 (1.1)	3	2.3	6 (2.3)	6	4.7	9 (3.5)	9	7.0	18 (2.3)	18	4.7
ビタミンD欠乏	1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5
高コレステロール血症	0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5
コントロール不良の糖尿病	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
高カリウム血症	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
脂質異常症	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
食欲減退	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
脱水	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
生殖系および乳房障害	5 (1.9)	5	3.9	3 (1.2)	7	5.5	1 (0.4)	1	0.8	9 (1.2)	13	3.4
月経困難症	3 (1.1)	3	2.3	2 (0.8)	6	4.7	1 (0.4)	1	0.8	6 (0.8)	10	2.6
希発月経	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
乳房痛	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
腟びらん	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
免疫系障害	2 (0.8)	2	1.6	3 (1.2)	4	3.1	5 (1.9)	6	4.7	10 (1.3)	12	3.1
季節性アレルギー	2 (0.8)	2	1.6	3 (1.2)	3	2.4	3 (1.2)	3	2.3	8 (1.0)	8	2.1
節足動物刺傷アレルギー	0			0			1 (0.4)	2	1.6	1 (0.1)	2	0.5
節足動物咬傷アレルギー	0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5
眼障害	5 (1.9)	6	4.7	1 (0.4)	1	0.8	4 (1.6)	4	3.1	10 (1.3)	11	2.9
アレルギー性結膜炎	1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5
近視	1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	0			2 (0.3)	2	0.5
角膜びらん	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
眼そう痒症	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
眼の異物感	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
眼乾燥	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
眼痛	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
眼瞼炎	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
乱視	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
耳および迷路障害	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.8)	2	1.6	4 (1.6)	4	3.1	7 (0.9)	7	1.8
耳痛	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.8)	2	1.6	3 (1.2)	3	2.3	6 (0.8)	6	1.6
回転性めまい	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
外科および内科処置	0			5 (1.9)	5	3.9	1 (0.4)	1	0.8	6 (0.8)	6	1.6
抜歯	0			2 (0.8)	2	1.6	0			2 (0.3)	2	0.5
人工歯冠処置	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
舌小帯手術	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
糖尿病管理	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
副鼻腔手術	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
血液およびリンパ系障害	0			2 (0.8)	2	1.6	1 (0.4)	1	0.8	3 (0.4)	3	0.8
貧血	0			2 (0.8)	2	1.6	0			2 (0.3)	2	0.5
血小板増加症	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
心臓障害	0			3 (1.2)	3	2.4	0			3 (0.4)	3	0.8
動悸	0			2 (0.8)	2	1.6	0			2 (0.3)	2	0.5
起立性頻脈症候群	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
腎および尿路障害	2 (0.8)	2	1.6	1 (0.4)	1	0.8	0			3 (0.4)	3	0.8
排尿困難	1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	0			2 (0.3)	2	0.5
腎臓痛	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
精神障害	2 (0.8)	2	1.6	1 (0.4)	1	0.8	0			3 (0.4)	3	0.8
うつ病	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
ストレス	1 (0.4)	1	0.8	0			0			1 (0.1)	1	0.3
強迫性障害	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
内分泌障害	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.8)	2	1.6	0			3 (0.4)	3	0.8
甲状腺機能低下症	1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	0			2 (0.3)	2	0.5
甲状腺腫	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
肝胆道系障害	0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	2 (0.3)	2	0.5
肝炎	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
高ビリルビン血症	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
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）	1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	0			2 (0.3)	2	0.5
皮膚乳頭腫	1 (0.4)	1	0.8	1 (0.4)	1	0.8	0			2 (0.3)	2	0.5
血管障害	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
血腫	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3
社会環境	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
初経	0			0			1 (0.4)	1	0.8	1 (0.1)	1	0.3
先天性、家族性および遺伝性障害	0			1 (0.4)	1	0.8	0			1 (0.1)	1	0.3

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart (meal)				Faster aspart (post)				NovoRapid (meal)				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
皮様嚢腫	0				1	(0.4)	1	0.8	0				1	(0.1)	1	0.3

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

adae.xpt; variable(s): NA; criteria: SAFFL='Y' and ANL01FL='Y' and TRTEMFL='Y' and AESEV='MILD'
nn1218/exploratory/fsusot011_20180818_er
18AUG2018:12:31:54 - t_ae_socpt_sum.sas/t_ae_te_mild_socpf_sum_on_sas_4101.txt

表 2.7.6.11.2- 8　治験薬投与の中止に至った有害事象の一覧 - 安全性解析対象集団（4101 試験）

There are no data for this output.

nn1218/exploratory/fsusot011_20180818_er
18AUG2018:13:03:21 - l_ae.sas/l_ae_prm_dsc_sas_4101.txt

表 2.7.6.11.2- 9　治験の中止に至った有害事象の一覧 - 安全性解析対象集団（4101 試験）

There are no data for this output.

nn1218/exploratory/fsusot011_20180818_er
18AUG2018:13:03:34 - l_ae.sas/l_ae_withd_sas_4101.txt

2.7.6.11.3. 有害事象（日本人集団）

表 2.7.6.11.3-1 治験薬投与下で発現した有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）- on-treatment - 安全性解析対象集団（4101 試験：日本人集団）

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	24			19			23			66		
Total exposure (yrs)	11.7			9.1			11.2			32.0		
Total events	19 (79.2)	57	487.6	16 (84.2)	50	550.4	21 (91.3)	63	561.9	56 (84.8)	170	531.5
感染症および寄生虫症	17 (70.8)	24	205.3	15 (78.9)	26	286.2	14 (60.9)	29	258.7	46 (69.7)	79	247.0
ウイルス性上気道感染	11 (45.8)	14	119.8	8 (42.1)	12	132.1	10 (43.5)	15	133.8	29 (43.9)	41	128.2
インフルエンザ	2 (8.3)	2	17.1	5 (26.3)	5	55.0	4 (17.4)	5	44.6	11 (16.7)	12	37.5
胃腸炎	1 (4.2)	1	8.6	0			3 (13.0)	3	26.8	4 (6.1)	4	12.5
中耳炎	2 (8.3)	2	17.1	0			1 (4.3)	2	17.8	3 (4.5)	4	12.5
咽頭炎	0			1 (5.3)	1	11.0	1 (4.3)	1	8.9	2 (3.0)	2	6.3
上気道感染	1 (4.2)	1	8.6	1 (5.3)	1	11.0	0			2 (3.0)	2	6.3
ヘルパンギーナ	0			1 (5.3)	1	11.0	0			1 (1.5)	1	3.1
マイコプラズマ性肺炎	0			1 (5.3)	1	11.0	0			1 (1.5)	1	3.1
レンサ球菌感染	0			1 (5.3)	1	11.0	0			1 (1.5)	1	3.1
β 溶血性レンサ球菌感染	0			1 (5.3)	1	11.0	0			1 (1.5)	1	3.1
化膿	1 (4.2)	1	8.6	0			0			1 (1.5)	1	3.1
外耳炎	1 (4.2)	1	8.6	0			0			1 (1.5)	1	3.1
気道感染	0			1 (5.3)	1	11.0	0			1 (1.5)	1	3.1
鼓膜炎	0			1 (5.3)	1	11.0	0			1 (1.5)	1	3.1
口腔ヘルペス	1 (4.2)	1	8.6	0			0			1 (1.5)	1	3.1
単純ヘルペス	0			0			1 (4.3)	1	8.9	1 (1.5)	1	3.1
爪囲炎	0			0			1 (4.3)	1	8.9	1 (1.5)	1	3.1
膿痂疹	1 (4.2)	1	8.6	0			0			1 (1.5)	1	3.1
鼻炎	0			0			1 (4.3)	1	8.9	1 (1.5)	1	3.1
副鼻腔炎	0			1 (5.3)	1	11.0	0			1 (1.5)	1	3.1
胃腸障害	2 (8.3)	2	17.1	5 (26.3)	10	110.1	3 (13.0)	4	35.7	10 (15.2)	16	50.0
便秘	0			2 (10.5)	4	44.0	0			2 (3.0)	4	12.5
腹痛	0			1 (5.3)	1	11.0	2 (8.7)	2	17.8	3 (4.5)	3	9.4
悪心	1 (4.2)	1	8.6	0			1 (4.3)	1	8.9	2 (3.0)	2	6.3

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set - region Japan

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
下痢	0			1 (5.3)	1	11.0	0			1 (1.5)	1	3.1
口唇腫脹	0			1 (5.3)	1	11.0	0			1 (1.5)	1	3.1
歯痛	0			0			1 (4.3)	1	8.9	1 (1.5)	1	3.1
心窩部不快感	1 (4.2)	1	8.6	0			0			1 (1.5)	1	3.1
裂肛	0			1 (5.3)	1	11.0	0			1 (1.5)	1	3.1
嘔吐	0			1 (5.3)	1	11.0	0			1 (1.5)	1	3.1
齲歯	0			1 (5.3)	1	11.0	0			1 (1.5)	1	3.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (16.7)	7	59.9	3 (15.8)	5	55.0	2 (8.7)	3	26.8	9 (13.6)	15	46.9
アレルギー性鼻炎	1 (4.2)	4	34.2	0			2 (8.7)	2	17.8	3 (4.5)	6	18.8
咳嗽	0			1 (5.3)	3	33.0	0			1 (1.5)	3	9.4
上気道の炎症	2 (8.3)	2	17.1	0			0			2 (3.0)	2	6.3
アレルギー性咳嗽	0			0			1 (4.3)	1	8.9	1 (1.5)	1	3.1
過換気	1 (4.2)	1	8.6	0			0			1 (1.5)	1	3.1
鼻出血	0			1 (5.3)	1	11.0	0			1 (1.5)	1	3.1
鼻閉	0			1 (5.3)	1	11.0	0			1 (1.5)	1	3.1
傷害、中毒および処置合併症	4 (16.7)	6	51.3	1 (5.3)	1	11.0	4 (17.4)	5	44.6	9 (13.6)	12	37.5
熱中症	2 (8.3)	3	25.7	0			0			2 (3.0)	3	9.4
四肢損傷	0			0			1 (4.3)	2	17.8	1 (1.5)	2	6.3
下肢骨折	0			0			1 (4.3)	1	8.9	1 (1.5)	1	3.1
偶発的過量投与	0			1 (5.3)	1	11.0	0			1 (1.5)	1	3.1
挫傷	0			0			1 (4.3)	1	8.9	1 (1.5)	1	3.1
擦過傷	1 (4.2)	1	8.6	0			0			1 (1.5)	1	3.1
上顆炎	1 (4.2)	1	8.6	0			0			1 (1.5)	1	3.1
剥離骨折	0			0			1 (4.3)	1	8.9	1 (1.5)	1	3.1
靭帯捻挫	1 (4.2)	1	8.6	0			0			1 (1.5)	1	3.1
神経系障害	3 (12.5)	3	25.7	3 (15.8)	3	33.0	5 (21.7)	6	53.5	11 (16.7)	12	37.5
頭痛	2 (8.3)	2	17.1	2 (10.5)	2	22.0	5 (21.7)	6	53.5	9 (13.6)	10	31.3
低血糖性意識消失	0			1 (5.3)	1	11.0	0			1 (1.5)	1	3.1
肋間神経痛	1 (4.2)	1	8.6	0			0			1 (1.5)	1	3.1

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set - region Japan

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
皮膚および皮下組織障害	5 (20.8)	7	59.9	1 (5.3)	1	11.0	2 (8.7)	2	17.8	8 (12.1)	10	31.3
ざ瘡	1 (4.2)	1	8.6	0			1 (4.3)	1	8.9	2 (3.0)	2	6.3
湿疹	1 (4.2)	1	8.6	0			1 (4.3)	1	8.9	2 (3.0)	2	6.3
蕁麻疹	1 (4.2)	2	17.1	0			0			1 (1.5)	2	6.3
そう痒症	1 (4.2)	1	8.6	0			0			1 (1.5)	1	3.1
円形脱毛症	0			1 (5.3)	1	11.0	0			1 (1.5)	1	3.1
皮膚炎	1 (4.2)	1	8.6	0			0			1 (1.5)	1	3.1
皮膚硬結	1 (4.2)	1	8.6	0			0			1 (1.5)	1	3.1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.2)	2	17.1	1 (5.3)	1	11.0	2 (8.7)	3	26.8	4 (6.1)	6	18.8
発熱	1 (4.2)	1	8.6	0			2 (8.7)	2	17.8	3 (4.5)	3	9.4
ワクチン接種部位反応	1 (4.2)	1	8.6	0			0			1 (1.5)	1	3.1
注射部位反応	0			1 (5.3)	1	11.0	0			1 (1.5)	1	3.1
無力症	0			0			1 (4.3)	1	8.9	1 (1.5)	1	3.1
眼障害	2 (8.3)	2	17.1	0			2 (8.7)	2	17.8	4 (6.1)	4	12.5
アレルギー性結膜炎	0			0			1 (4.3)	1	8.9	1 (1.5)	1	3.1
角膜びらん	1 (4.2)	1	8.6	0			0			1 (1.5)	1	3.1
眼痛	0			0			1 (4.3)	1	8.9	1 (1.5)	1	3.1
眼瞼炎	1 (4.2)	1	8.6	0			0			1 (1.5)	1	3.1
筋骨格系および結合組織障害	2 (8.3)	2	17.1	0			2 (8.7)	2	17.8	4 (6.1)	4	12.5
関節痛	1 (4.2)	1	8.6	0			0			1 (1.5)	1	3.1
筋骨格硬直	0			0			1 (4.3)	1	8.9	1 (1.5)	1	3.1
足底筋膜炎	1 (4.2)	1	8.6	0			0			1 (1.5)	1	3.1
背部痛	0			0			1 (4.3)	1	8.9	1 (1.5)	1	3.1
代謝および栄養障害	1 (4.2)	1	8.6	1 (5.3)	1	11.0	1 (4.3)	2	17.8	3 (4.5)	4	12.5
低血糖	1 (4.2)	1	8.6	1 (5.3)	1	11.0	0			2 (3.0)	2	6.3
糖尿病性ケトアシドーシス	0			0			1 (4.3)	2	17.8	1 (1.5)	2	6.3

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set - region Japan

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
免疫系障害	0			0			2 (8.7)	3	26.8	2 (3.0)	3	9.4
節足動物刺傷アレルギー	0			0			1 (4.3)	2	17.8	1 (1.5)	2	6.3
季節性アレルギー	0			0			1 (4.3)	1	8.9	1 (1.5)	1	3.1
腎および尿路障害	0			1 (5.3)	1	11.0	1 (4.3)	1	8.9	2 (3.0)	2	6.3
ネフローゼ症候群	0			1 (5.3)	1	11.0	1 (4.3)	1	8.9	2 (3.0)	2	6.3
肝胆道系障害	0			0			1 (4.3)	1	8.9	1 (1.5)	1	3.1
高ビリルビン血症	0			0			1 (4.3)	1	8.9	1 (1.5)	1	3.1
心臓障害	0			1 (5.3)	1	11.0	0			1 (1.5)	1	3.1
動悸	0			1 (5.3)	1	11.0	0			1 (1.5)	1	3.1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (4.2)	1	8.6	0			0			1 (1.5)	1	3.1
化膿性肉芽腫	1 (4.2)	1	8.6	0			0			1 (1.5)	1	3.1

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

表 2.7.6.11.3- 2　治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）- on-treatment - 安全性解析対象集団（4101 試験：日本人集団）

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
Number of subjects	24			19			23			66		
Total exposure (yrs)	11.7			9.1			11.2			32.0		
Total events	0			3	(15.8)	4 44.0	1	(4.3)	2 17.8	4	(6.1)	6 18.8
感染症および寄生虫症	0			1	(5.3)	1 11.0	1	(4.3)	1 8.9	2	(3.0)	2 6.3
インフルエンザ	0			1	(5.3)	1 11.0	0			1	(1.5)	1 3.1
胃腸炎	0			0			1	(4.3)	1 8.9	1	(1.5)	1 3.1
傷害、中毒および処置合併症	0			1	(5.3)	1 11.0	0			1	(1.5)	1 3.1
偶発的過量投与	0			1	(5.3)	1 11.0	0			1	(1.5)	1 3.1
神経系障害	0			1	(5.3)	1 11.0	0			1	(1.5)	1 3.1
低血糖性意識消失	0			1	(5.3)	1 11.0	0			1	(1.5)	1 3.1
腎および尿路障害	0			1	(5.3)	1 11.0	0			1	(1.5)	1 3.1
ネフローゼ症候群	0			1	(5.3)	1 11.0	0			1	(1.5)	1 3.1
代謝および栄養障害	0			0			1	(4.3)	1 8.9	1	(1.5)	1 3.1
糖尿病性ケトアシドーシス	0			0			1	(4.3)	1 8.9	1	(1.5)	1 3.1

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

表 2.7.6.11.3- 3　治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）- in-trial - 安全性解析対象集団（4101 試験：日本人集団）

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
Number of subjects	24			19			23			66		
Total observation time (yrs)	14.1			10.8			13.3			38.1		
Total events	0			3	(15.8)	4 37.2	1	(4.3)	2 15.1	4	(6.1)	6 15.7
感染症および寄生虫症	0			1	(5.3)	1 9.3	1	(4.3)	1 7.5	2	(3.0)	2 5.2
インフルエンザ	0			1	(5.3)	1 9.3	0			1	(1.5)	1 2.6
胃腸炎	0			0			1	(4.3)	1 7.5	1	(1.5)	1 2.6
傷害、中毒および処置合併症	0			1	(5.3)	1 9.3	0			1	(1.5)	1 2.6
偶発的過量投与	0			1	(5.3)	1 9.3	0			1	(1.5)	1 2.6
神経系障害	0			1	(5.3)	1 9.3	0			1	(1.5)	1 2.6
低血糖性意識消失	0			1	(5.3)	1 9.3	0			1	(1.5)	1 2.6
腎および尿路障害	0			1	(5.3)	1 9.3	0			1	(1.5)	1 2.6
ネフローゼ症候群	0			1	(5.3)	1 9.3	0			1	(1.5)	1 2.6
代謝および栄養障害	0			0			1	(4.3)	1 7.5	1	(1.5)	1 2.6
糖尿病性ケトアシドーシス	0			0			1	(4.3)	1 7.5	1	(1.5)	1 2.6

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of observation, yrs: Years
Observation time is calculated as the last trial-related subject-site contact minus the date of randomisation plus one day. The run-in period is not included.
MedDRA version 20.0.

adae.xpt; variable(s): NA; criteria: SAFFL='Y' and ANL01FL='Y' and ANL02FL='Y' and AESER='Y'
nn1218/exploratory/fsusot011_20180818_er
18AUG2018:12:41:23 - t_ae_socpt_sum_JP.sas/t_sae_socpf_sum_in_sas_4101JP.txt

表 2.7.6.11.3- 4　治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された治験薬投与下で発現した有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）- on-treatment - 安全性解析対象集団（4101 試験：日本人集団）

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	24			19			23			66		
Total exposure (yrs)	11.7			9.1			11.2			32.0		
Total events	1 (4.2)	1	8.6	4 (21.1)	6	66.0	2 (8.7)	2	17.8	7 (10.6)	9	28.1
傷害、中毒および処置合併症	0			1 (5.3)	1	11.0	1 (4.3)	1	8.9	2 (3.0)	2	6.3
偶発的過量投与	0			1 (5.3)	1	11.0	0			1 (1.5)	1	3.1
挫傷	0			0			1 (4.3)	1	8.9	1 (1.5)	1	3.1
代謝および栄養障害	1 (4.2)	1	8.6	1 (5.3)	1	11.0	0			2 (3.0)	2	6.3
低血糖	1 (4.2)	1	8.6	1 (5.3)	1	11.0	0			2 (3.0)	2	6.3
胃腸障害	0			0			1 (4.3)	1	8.9	1 (1.5)	1	3.1
悪心	0			0			1 (4.3)	1	8.9	1 (1.5)	1	3.1
一般・全身障害および投与部位の状態	0			1 (5.3)	1	11.0	0			1 (1.5)	1	3.1
注射部位反応	0			1 (5.3)	1	11.0	0			1 (1.5)	1	3.1
感染症および寄生虫症	0			1 (5.3)	1	11.0	0			1 (1.5)	1	3.1
ウイルス性上気道感染	0			1 (5.3)	1	11.0	0			1 (1.5)	1	3.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0			1 (5.3)	1	11.0	0			1 (1.5)	1	3.1
咳嗽	0			1 (5.3)	1	11.0	0			1 (1.5)	1	3.1
神経系障害	0			1 (5.3)	1	11.0	0			1 (1.5)	1	3.1
低血糖性意識消失	0			1 (5.3)	1	11.0	0			1 (1.5)	1	3.1

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
Relationship is based on investigators assessment.
MedDRA version 20.0.

adae.xpt; variable(s): NA; criteria: SAFFL='Y' and ANL01FL='Y' and TRTEMFL='Y' and AREL3 in ('POSSIBLE' 'PROBABLE')
nn1218/exploratory/fsusot011_20180818_er
18AUG2018:12:41:55 - t_ae_socpt_sum_JP.sas/t_ae_te_rel_socpf_sum_on_sas_4101JP.txt

表 2.7.6.11.3- 5　治験薬投与下で発現した重度の有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）- on-treatment - 安全性解析対象集団（4101 試験：日本人集団）

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
Number of subjects	24			19			23			66		
Total exposure (yrs)	11.7			9.1			11.2			32.0		
Total events	0			1	(5.3)	1 11.0	1	(4.3)	1 8.9	2	(3.0)	2 6.3
感染症および寄生虫症	0			1	(5.3)	1 11.0	1	(4.3)	1 8.9	2	(3.0)	2 6.3
インフルエンザ	0			1	(5.3)	1 11.0	0			1	(1.5)	1 3.1
胃腸炎	0			0			1	(4.3)	1 8.9	1	(1.5)	1 3.1

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

adae.xpt; variable(s): NA; criteria: SAFFL='Y' and ANL01FL='Y' and TRTEMFL='Y' and AESEV='SEVERE'
nn1218/exploratory/fsusot011_20180818_er
18AUG2018:12:42:27 - t_ae_socpt_sum_JP.sas/t_ae_te_sev_socpf_sum_on_sas_4101JP.txt

表 2.7.6.11.3- 6　治験薬投与下で発現した中等度の有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）- on-treatment - 安全性解析対象集団（4101 試験：日本人集団）

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	24			19			23			66		
Total exposure (yrs)	11.7			9.1			11.2			32.0		
Total events	3 (12.5)	6	51.3	5 (26.3)	7	77.1	4 (17.4)	5	44.6	12 (18.2)	18	56.3
感染症および寄生虫症	2 (8.3)	2	17.1	4 (21.1)	4	44.0	1 (4.3)	1	8.9	7 (10.6)	7	21.9
インフルエンザ	0			3 (15.8)	3	33.0	0			3 (4.5)	3	9.4
ウイルス性上気道感染	2 (8.3)	2	17.1	0			1 (4.3)	1	8.9	3 (4.5)	3	9.4
ヘルパンギーナ	0			1 (5.3)	1	11.0	0			1 (1.5)	1	3.1
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.2)	1	8.6	1 (5.3)	1	11.0	1 (4.3)	1	8.9	3 (4.5)	3	9.4
下肢骨折	0			0			1 (4.3)	1	8.9	1 (1.5)	1	3.1
偶発的過量投与	0			1 (5.3)	1	11.0	0			1 (1.5)	1	3.1
熱中症	1 (4.2)	1	8.6	0			0			1 (1.5)	1	3.1
腎および尿路障害	0			1 (5.3)	1	11.0	1 (4.3)	1	8.9	2 (3.0)	2	6.3
ネフローゼ症候群	0			1 (5.3)	1	11.0	1 (4.3)	1	8.9	2 (3.0)	2	6.3
代謝および栄養障害	0			0			1 (4.3)	2	17.8	1 (1.5)	2	6.3
糖尿病性ケトアシドーシス	0			0			1 (4.3)	2	17.8	1 (1.5)	2	6.3
胃腸障害	1 (4.2)	1	8.6	0			0			1 (1.5)	1	3.1
悪心	1 (4.2)	1	8.6	0			0			1 (1.5)	1	3.1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.2)	1	8.6	0			0			1 (1.5)	1	3.1
発熱	1 (4.2)	1	8.6	0			0			1 (1.5)	1	3.1
神経系障害	0			1 (5.3)	1	11.0	0			1 (1.5)	1	3.1
低血糖性意識消失	0			1 (5.3)	1	11.0	0			1 (1.5)	1	3.1

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set - region Japan

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
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)	1 (4.2)	1	8.6	0			0			1 (1.5)	1	3.1
化膿性肉芽腫	1 (4.2)	1	8.6	0			0			1 (1.5)	1	3.1

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

表 2.7.6.11.3- 7　治験薬投与下で発現した軽度の有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）- on-treatment - 安全性解析対象集団（4101 試験：日本人集団）

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
Number of subjects	24			19			23			66		
Total exposure (yrs)	11.7			9.1			11.2			32.0		
Total events	19	(79.2)	51 436.2	14	(73.7)	42 462.3	20	(87.0)	57 508.4	53	(80.3)	150 469.0
感染症および寄生虫症	15	(62.5)	22 188.2	12	(63.2)	21 231.2	14	(60.9)	27 240.8	41	(62.1)	70 218.8
ウイルス性上気道感染	9	(37.5)	12 102.6	8	(42.1)	12 132.1	10	(43.5)	14 124.9	27	(40.9)	38 118.8
インフルエンザ	2	(8.3)	2 17.1	1	(5.3)	1 11.0	4	(17.4)	5 44.6	7	(10.6)	8 25.0
中耳炎	2	(8.3)	2 17.1	0			1	(4.3)	2 17.8	3	(4.5)	4 12.5
胃腸炎	1	(4.2)	1 8.6	0			2	(8.7)	2 17.8	3	(4.5)	3 9.4
咽頭炎	0			1	(5.3)	1 11.0	1	(4.3)	1 8.9	2	(3.0)	2 6.3
上気道感染	1	(4.2)	1 8.6	1	(5.3)	1 11.0	0			2	(3.0)	2 6.3
マイコプラズマ性肺炎	0			1	(5.3)	1 11.0	0			1	(1.5)	1 3.1
レンサ球菌感染	0			1	(5.3)	1 11.0	0			1	(1.5)	1 3.1
β 溶血性レンサ球菌感染	0			1	(5.3)	1 11.0	0			1	(1.5)	1 3.1
化膿	1	(4.2)	1 8.6	0			0			1	(1.5)	1 3.1
外耳炎	1	(4.2)	1 8.6	0			0			1	(1.5)	1 3.1
気道感染	0			1	(5.3)	1 11.0	0			1	(1.5)	1 3.1
鼓膜炎	0			1	(5.3)	1 11.0	0			1	(1.5)	1 3.1
口腔ヘルペス	1	(4.2)	1 8.6	0			0			1	(1.5)	1 3.1
単純ヘルペス	0			0			1	(4.3)	1 8.9	1	(1.5)	1 3.1
爪囲炎	0			0			1	(4.3)	1 8.9	1	(1.5)	1 3.1
膿痂疹	1	(4.2)	1 8.6	0			0			1	(1.5)	1 3.1
鼻炎	0			0			1	(4.3)	1 8.9	1	(1.5)	1 3.1
副鼻腔炎	0			1	(5.3)	1 11.0	0			1	(1.5)	1 3.1
胃腸障害	1	(4.2)	1 8.6	5	(26.3)	10 110.1	3	(13.0)	4 35.7	9	(13.6)	15 46.9
便秘	0			2	(10.5)	4 44.0	0			2	(3.0)	4 12.5
腹痛	0			1	(5.3)	1 11.0	2	(8.7)	2 17.8	3	(4.5)	3 9.4
悪心	0			0			1	(4.3)	1 8.9	1	(1.5)	1 3.1

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

adae.xpt; variable(s): NA; criteria: SAFFL='Y' and ANL01FL='Y' and TRTEMFL='Y' and AESEV='MILD'
nn1218/exploratory/fsusot011_20180818_er
18AUG2018:12:43:32 - t_ae_socpt_sum_JP.sas/t_ae_te_mild_socpf_sum_on_sas_4101JP.txt

Mild adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set - region Japan

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
下痢	0			1 (5.3)	1	11.0	0			1 (1.5)	1	3.1
口唇腫脹	0			1 (5.3)	1	11.0	0			1 (1.5)	1	3.1
歯痛	0			0			1 (4.3)	1	8.9	1 (1.5)	1	3.1
心窩部不快感	1 (4.2)	1	8.6	0			0			1 (1.5)	1	3.1
裂肛	0			1 (5.3)	1	11.0	0			1 (1.5)	1	3.1
嘔吐	0			1 (5.3)	1	11.0	0			1 (1.5)	1	3.1
齲歯	0			1 (5.3)	1	11.0	0			1 (1.5)	1	3.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (16.7)	7	59.9	3 (15.8)	5	55.0	2 (8.7)	3	26.8	9 (13.6)	15	46.9
アレルギー性鼻炎	1 (4.2)	4	34.2	0			2 (8.7)	2	17.8	3 (4.5)	6	18.8
咳嗽	0			1 (5.3)	3	33.0	0			1 (1.5)	3	9.4
上気道の炎症	2 (8.3)	2	17.1	0			0			2 (3.0)	2	6.3
アレルギー性咳嗽	0			0			1 (4.3)	1	8.9	1 (1.5)	1	3.1
過換気	1 (4.2)	1	8.6	0			0			1 (1.5)	1	3.1
鼻出血	0			1 (5.3)	1	11.0	0			1 (1.5)	1	3.1
鼻閉	0			1 (5.3)	1	11.0	0			1 (1.5)	1	3.1
神経系障害	3 (12.5)	3	25.7	2 (10.5)	2	22.0	5 (21.7)	6	53.5	10 (15.2)	11	34.4
頭痛	2 (8.3)	2	17.1	2 (10.5)	2	22.0	5 (21.7)	6	53.5	9 (13.6)	10	31.3
肋間神経痛	1 (4.2)	1	8.6	0			0			1 (1.5)	1	3.1
皮膚および皮下組織障害	5 (20.8)	7	59.9	1 (5.3)	1	11.0	2 (8.7)	2	17.8	8 (12.1)	10	31.3
ざ瘡	1 (4.2)	1	8.6	0			1 (4.3)	1	8.9	2 (3.0)	2	6.3
湿疹	1 (4.2)	1	8.6	0			1 (4.3)	1	8.9	2 (3.0)	2	6.3
蕁麻疹	1 (4.2)	2	17.1	0			0			1 (1.5)	2	6.3
そう痒症	1 (4.2)	1	8.6	0			0			1 (1.5)	1	3.1
円形脱毛症	0			1 (5.3)	1	11.0	0			1 (1.5)	1	3.1
皮膚炎	1 (4.2)	1	8.6	0			0			1 (1.5)	1	3.1
皮膚硬結	1 (4.2)	1	8.6	0			0			1 (1.5)	1	3.1
傷害、中毒および処置合併症	3 (12.5)	5	42.8	0			3 (13.0)	4	35.7	6 (9.1)	9	28.1

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set - region Japan

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
四肢損傷	0			0			1 (4.3)	2	17.8	1 (1.5)	2	6.3
熱中症	1 (4.2)	2	17.1	0			0			1 (1.5)	2	6.3
挫傷	0			0			1 (4.3)	1	8.9	1 (1.5)	1	3.1
擦過傷	1 (4.2)	1	8.6	0			0			1 (1.5)	1	3.1
上顆炎	1 (4.2)	1	8.6	0			0			1 (1.5)	1	3.1
剥離骨折	0			0			1 (4.3)	1	8.9	1 (1.5)	1	3.1
靭帯捻挫	1 (4.2)	1	8.6	0			0			1 (1.5)	1	3.1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.2)	1	8.6	1 (5.3)	1	11.0	2 (8.7)	3	26.8	4 (6.1)	5	15.6
発熱	0			0			2 (8.7)	2	17.8	2 (3.0)	2	6.3
ワクチン接種部位反応	1 (4.2)	1	8.6	0			0			1 (1.5)	1	3.1
注射部位反応	0			1 (5.3)	1	11.0	0			1 (1.5)	1	3.1
無力症	0			0			1 (4.3)	1	8.9	1 (1.5)	1	3.1
眼障害	2 (8.3)	2	17.1	0			2 (8.7)	2	17.8	4 (6.1)	4	12.5
アレルギー性結膜炎	0			0			1 (4.3)	1	8.9	1 (1.5)	1	3.1
角膜びらん	1 (4.2)	1	8.6	0			0			1 (1.5)	1	3.1
眼痛	0			0			1 (4.3)	1	8.9	1 (1.5)	1	3.1
眼瞼炎	1 (4.2)	1	8.6	0			0			1 (1.5)	1	3.1
筋骨格系および結合組織障害	2 (8.3)	2	17.1	0			2 (8.7)	2	17.8	4 (6.1)	4	12.5
関節痛	1 (4.2)	1	8.6	0			0			1 (1.5)	1	3.1
筋骨格硬直	0			0			1 (4.3)	1	8.9	1 (1.5)	1	3.1
足底筋膜炎	1 (4.2)	1	8.6	0			0			1 (1.5)	1	3.1
背部痛	0			0			1 (4.3)	1	8.9	1 (1.5)	1	3.1
免疫系障害	0			0			2 (8.7)	3	26.8	2 (3.0)	3	9.4
節足動物刺傷アレルギー	0			0			1 (4.3)	2	17.8	1 (1.5)	2	6.3
季節性アレルギー	0			0			1 (4.3)	1	8.9	1 (1.5)	1	3.1

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set - region Japan

	Faster aspart (meal)			Faster aspart (post)			NovoRapid (meal)			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
代謝および栄養障害	1 (4.2)	1	8.6	1 (5.3)	1	11.0	0			2 (3.0)	2	6.3
低血糖	1 (4.2)	1	8.6	1 (5.3)	1	11.0	0			2 (3.0)	2	6.3
肝胆道系障害	0			0			1 (4.3)	1	8.9	1 (1.5)	1	3.1
高ビリルビン血症	0			0			1 (4.3)	1	8.9	1 (1.5)	1	3.1
心臓障害	0			1 (5.3)	1	11.0	0			1 (1.5)	1	3.1
動悸	0			1 (5.3)	1	11.0	0			1 (1.5)	1	3.1

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

2.7.6.12　NN1218-3852（26 週）

2.7.6.12.1　臨床試験概要

Trial Registration ID-number： NCT01831765	UTN：U1111-1118-2442 IND number：106878 EudraCT number：2010-024049-53

治験の標題：

成人 1 型糖尿病患者を対象としたインスリン デテミル併用下におけるインスリン アスパルトに対する FIAsp*の有効性及び安全性の検討（onset® 1）

* FIAsp は、治験実施計画書で使用された fast-acting insulin aspart 製剤の略語である。

治験責任医師名：

本試験を実施した 165 施設のそれぞれに 1 名の治験責任医師を置いた。下記の 2 名が、ノボ ノルディスク社によって任命された署名責任を有する医師で、代表して治験総括報告書をレビューし署名した。

[redacted]

治験実施施設：

本試験は 9 ヵ国の 165 施設で実施した。その内訳は、ベルギー5 施設、カナダ 12 施設、チェコ共和国 5 施設、フィンランド 6 施設、ドイツ 25 施設、ハンガリー5 施設、ポーランド 6 施設、英国 9 施設及び米国 92 施設である。

公表文献（引用文献）：

本試験概要での公表文献はなし

治験期間： 開始日：2013 年 8 月 26 日 終了日（食後投与群）：2014 年 12 月 16 日 最初の 26 週間の終了日（食前投与群）：2014 年 12 月 13 日	**開発のフェーズ**： 第 3a 相

Cut-off date：

ここに提示する結果は、2015 年 3 月 10 日時点での臨床データベースに基づいている。食前投与の 2 群の終了した最初の 26 週間の投与期間のデータ、及び非盲検の食後投与群の 26 週間の投与期間のデータを示す（試験デザインについては「治験方法」を参照）。

目的：

主要目的：

- HbA1cのベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後26週までの変化量を指標とした血糖コントロールについて、ノボラピッド®注/NovoLog®（食前投与）に対するfast-acting insulin aspart（faster aspart）（食前投与）（いずれもインスリン デテミル併用下）の有効性を非劣性として検証する。

副次的目的：

- 無作為割り付けされた治験薬の投与後26週の以下の項目についてノボラピッド®注/NovoLog®（食前投与）に対するfaster aspart（食前投与）（いずれもインスリン デテミル併用下）の優越性を検証する。
  - 食後血糖値の抑制
  - 低血糖の発現件数
  - 体重の管理

- HbA1cのベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後26週までの変化量を指標とした血糖コントロールについて、ノボラピッド®注/NovoLog®（食前投与）に対するfaster aspart（食後投与）（いずれもインスリン デテミル併用下）の有効性を非劣性として検証する。
- 無作為割り付けされた治験薬の投与後26週の以下の項目についてノボラピッド®注/NovoLog®（食前投与）に対するfaster aspart（食後投与）（いずれもインスリン デテミル併用下）の優越性を検証する。
  - 低血糖の発現件数
  - 体重の管理

無作為割り付けされた治験薬の投与後 26 週のその他の有効性及び安全性のエンドポイントについて、faster aspart（食前投与）、faster aspart（食後投与）及びノボラピッド®注/NovoLog®（食前投与）（いずれもインスリン デテミル併用下）を比較する。

注：治験実施計画書では、「FIAsp」は faster aspart の略語として用いられ、ノボラピッド®注/NovoLog®は「インスリン アスパルト」と明記された。

治験方法：

本試験は、成人 1 型糖尿病患者を対象とした、26＋26 週間の無作為割り付け（1：1：1）、多施設、多国籍、実薬対照、並行群間比較試験であった。本試験の目的は、インスリン デテミル 1 日 1 回又は 2 回投与併用下における faster aspart（食前投与）及びノボラピッド®注/NovoLog®（食前投与）を Basal-Bolus 療法で投与した時の有効性及び安全性を二重盲検下で比較することであった。Basal インスリンによる治療を treat-to-target 法を用いて最適化する 8 週間の run-in 期間を含めた。本試験には、非盲検下で 26 週間の faster aspart（食後投与）と 1 日 1 回又は 2 回のインスリン デテミルを併用する群を設けた。この群は、延長の 26 週間投与は実施しなかった。並行して投与する 3 群の（一部は二重盲検下）最初の 26 週間の投与期間を、有効性及び安全性の主要な解析の対象とした。食前投与の 2 群におけるその後の 26 週間の二重盲検投与期間では、長期の安全性及び有効性をさらに評価することとした。本概要には、最初の 26 週間の投与期間で得られた結果を記載する。

8 週間の run-in 期間の 7 週に測定した HbA1c が 9.5%（80 mmol/mol）以下の被験者を、インスリン デテミルに加えてノボラピッド®注/NovoLog®（食前投与、食事の 0～2 分前に投与）、faster aspart（食前投与、食事の 0～2 分前に投与）又は faster aspart（食後投与、食事開始後 20 分）のいずれか（食前投与を行う群は二重盲検、食後投与を行う群は非盲険）を投与する群に無作為割り付けした。治験責任医師の判断により、追加の Bolus インスリン投与の実施を可とした。

計画及び解析された被験者数：

スクリーニング予定被験者数及び run-in 期間組み入れ予定被験者数（1 型糖尿病患者）をそれぞれ 1424 例及び 1153 例とし、無作為割り付け被験者数を 1095 例と見積もった。実際のスクリーニング実施被験者数及び無作為割り付け被験者数は計画された被験者数よりやや多かった。表 1 の被験者の内訳を参照のこと。

表 1　被験者の内訳

	Faster aspart (meal) N (%)	Faster aspart (post) N (%)	NovoRapid (meal) N (%)	Total N (%)
Screened				1692
Screening failures				402
Run-in failures				147
Randomised	381 (100.0)	382 (100.0)	380 (100.0)	1143 (100.0)
Exposed*	386	377	380	1143
Withdrawn at/after randomisation	30 (7.9)	27 (7.1)	24 (6.3)	81 (7.1)
Adverse event	5 (1.3)	4 (1.0)	2 (0.5)	11 (1.0)
Withdrawal criteria	7 (1.8)	10 (2.6)	8 (2.1)	25 (2.2)
Lost to follow-up	0	3 (0.8)	2 (0.5)	5 (0.4)
Pregnancy	0	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.3)
Withdrawal by subject	17 (4.5)	7 (1.8)	10 (2.6)	34 (3.0)
Other	1 (0.3)	2 (0.5)	0	3 (0.3)
Completed trial	351 (92.1)	355 (92.9)	356 (93.7)	1062 (92.9)
Full analysis set	381 (100.0)	382 (100.0)	380 (100.0)	1143 (100.0)
Per protocol analysis set*	367	357	375	1099
Safety analysis set*	386	377	380	1143
Sensitivity analysis set	284 (74.5)	285 (74.6)	310 (81.6)	879 (76.9)

N: Number of subjects, %: Percentage of randomised subjects. *: Includes subjects 'as treated'

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準：

- スクリーニング時点で年齢が18歳以上（性別不問）
- スクリーニング時点で1型糖尿病罹病期間が12ヵ月以上（臨床診断に基づく）
- スクリーニング前少なくとも12ヵ月Basal-Bolus療法を実施している
- スクリーニング前少なくとも4ヵ月Basalインスリンアナログ（インスリン デテミル又はインスリン グラルギンのいずれか）の投与を実施している
- HbA1c 7.0以上9.5%以下（53以上80 mmol/mol以下）（中央測定機関による）
- BMI 35.0 kg/m^{2}以下

主な除外基準：

- 治験責任医師が被験者の安全性又は治験実施計画書の遵守に影響を与える可能性があると判断した、何らかの疾患を有する
- スクリーニング前3ヵ月以内にインスリン以外の何らかの糖尿病治療薬を使用した
- 治験責任医師が重大な低血糖（過去12ヵ月間に重大な低血糖を2件以上）又は無自覚低血糖を繰り返し発現すると判断した被験者、あるいはスクリーニング前6ヵ月以内に糖尿病性ケトアシドーシスのために入院したことのある被験者
- スクリーニング前6ヵ月以内に心血管系疾患〔すなわち、脳卒中、非代償性心不全（ニューヨーク心臓協会分類III又はIV）、心筋梗塞、不安定狭心症、冠動脈バイパス移植又は血管形成術〕の既往がある
- 治療を要する増殖網膜症又は黄斑症、肝機能障害又は腎機能障害、悪性腫瘍（皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮細胞癌を除く）を有する又は既往を有する

無作為割り付け基準：

- Week -1のHbA1c（中央測定機関による）が9.5%（80 mmol/mol）以下であった被験者を無作為割り付け基準適格例とした

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

被験薬は faster aspart（100 単位/mL）〔PDS290 プレフィルドペン型注入器（3 mL）と一体化したプレフィルド製剤〕（バッチ番号：CP50884、CP51067 及び CP51078）。Faster aspart は腹壁に皮下投与された。無作為割り付けされた治験薬の投与期間中に、あらかじめ設定された Bolus インスリン用量調節アルゴリズム又は食事の炭水化物含有量に基づくフレキシブルな投与方法を用いて、食前又は就寝時血糖値が目標値 4.0～6.0 mmol/L（71～108 mg/dL）となるよう faster aspart の用量を調節した。治験責任医師の判断により、追加の Bolus インスリン投与を可とした。

Faster aspart はインスリン デテミル（レベミル®注 100 単位/mL 3 mL フレックスペン®。大腿又は上腕に皮下投与。バッチ番号：CP50477、CP50847、CP51044、CP51246、CP51416A、DP50541、DP51112 及び DP52192。）の 1 日 1 回又は 2 回投与と併用する Basal-Bolus 療法として投与された。

投与期間：

Run-in 期間（Basal インスリンの用量調節の期間）は 8 週間、無作為割り付け後の投与期間は 26 週と計画された。平均投与期間は、faster aspart（食前投与）群が 0.48 年、faster aspart（食後投与）群が 0.485 年、ノボラピッド®注/NovoLog®群が 0.50 年であった。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

実薬対照薬はノボラピッド®注/NovoLog®（100 単位/mL）〔PDS290 プレフィルドペン型注入器（3 mL）と一体化したプレフィルド製剤〕（バッチ番号：CP50922、CP51105 及び DP50532）。ノボラピッド®注/NovoLog®は腹壁に皮下投与された。無作為割り付けされた治験薬の投与期間中に、あらかじめ設定された Bolus インスリン用量調節アルゴリズム又は食事の炭水化物含有量に基づくフレキシブルな投与方法を用いて、食前又は就寝時血糖値が目標値 4.0～6.0 mmol/L（71～108 mg/dL）となるようノボラピッド®注/NovoLog®の用量を調節した。治験責任医師の判断により、追加の Bolus インスリン投与を可とした。

ノボラピッド®注/NovoLog®はインスリン デテミル（レベミル®注 100 単位/mL 3 mL フレックスペン®。皮下

投与。バッチ番号：CP50477、CP50847、CP51044、CP51246、CP51416A、DP50541、DP51112 及び DP52192。）の 1 日 1 回又は 2 回投与と併用する Basal-Bolus 療法として投与された。

評価基準：有効性

有効性評価のための主な測定項目

- HbA1c
- 標準食事負荷試験中の血漿中グルコース濃度（検査機関で測定）
- 体重
- 1,5-アンヒドログルシトール値
- 空腹時血糖値（FPG）
- Bolusインスリン投与量
- Basalインスリン投与量

評価基準：安全性

安全性評価のための主な測定項目

- 治験薬投与下の有害事象の発現件数
- 主要な心血管イベント（MACE）の発現件数
- 治験薬投与下の重大な又は血糖値確定低血糖の発現件数
- 安全性に関する臨床検査値、バイタルサイン及び身体所見

統計手法：

- 最大の解析対象集団〔full analysis set（FAS）〕：無作為割り付けされたすべての被験者を含む。例外的な場合に無作為割り付けされた被験者をFASから除外することがある。その場合、除外する理由を正当に示し文書として記録することとした。FASの解析はintention-to-treat（ITT）の原則に従い、被験者は「無作為割り付けされたとおりの（as randomised）」評価に寄与する。
- 安全性解析対象集団〔safety analysis set（SAS）〕：少なくとも1回の被験薬又は対照薬の投与が行われたすべての被験者を含む。SASの被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与する。

プライマリーエンドポイント

HbA1c のベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後 26 週までの変化量

検証的セカンダリーエンドポイント

- 食後2時間血糖増加量のベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後26週までの変化量（標準食事負荷試験）
- ベースラインから投与後26週までの治験薬投与下の重大な又は血糖値確定低血糖の発現件数
- 体重のベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後26週までの変化量

HbA1c のベースラインから投与後 26 週までの変化量を群間で比較し、非劣性限界値 0.4%で faster aspart（食前投与）の有効性が検証されたならば、複数の検証的セカンダリーエンドポイントに関する投与群の比較も行うこととした。階層的（順序を固定した）検定手順を用いることで、全体の第一種の過誤確率は強い意味で制御された。これは帰無仮説の優先度に基づいており、両側 95%信頼区間による手法を用いて、有意でない結果が得られるまで、この順序で検定を行った。これにより、それまでのすべての帰無仮説が faster aspart が優れた方向で棄却されたエンドポイントについてのみ、該当する帰無仮説の棄却が認められる。

以下の階層的検定手順とした。

ステップ 1-主要解析：HbA1c のベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後 26 週までの変化量〔faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注/NovoLog®に対する非劣性〕

ステップ 2：食後 2 時間血糖増加量のベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後 26 週までの変化量（食事負荷試験）〔faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注/NovoLog®に対する優越性〕

ステップ 3：HbA1c のベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後 26 週までの変化量〔faster aspart（食後投与）のノボラピッド®注/NovoLog®に対する非劣性〕

ステップ 4：ベースラインから投与後 26 週までの治験薬投与下の重大な又は血糖値確定低血糖の発現件数〔faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注/NovoLog®に対する優越性〕

ステップ 5：体重のベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後 26 週までの変化量〔faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注/NovoLog®に対する優越性〕
ステップ 6：ベースラインから投与後 26 週までの治験薬投与下の重大な又は血糖値確定低血糖の発現件数〔faster aspart（食後投与）のノボラピッド®注/NovoLog®に対する優越性〕
ステップ 7：体重のベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後 26 週までの変化量〔faster aspart（食後投与）のノボラピッド®注/NovoLog®に対する優越性〕

- *プライマリーエンドポイント*（ステップ1）の解析には、繰り返し測定に対する混合効果モデル（MMRM）を用いた。このモデルは、治療、地域、層〔無作為割り付け以降のインスリン投与量調節法（食事の炭水化物含有量に基づくフレキシブルな投与方法／Bolus投与アルゴリズムの使用）、持続血糖測定（CGM）の利用（あり／なし）及びBasalインスリン投与方法（1日1回投与／1日2回投与）の組合せによる8層〕を固定効果、被験者を変量効果、ベースラインのHbA1cを共変量とし、またすべての固定効果と来院の間の交互作用及び共変量と来院の間の交互作用を含めた。
- *食後2時間血糖増加量のベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後26週までの変化量（食事負荷試験）（ステップ2）*：
  Faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注/NovoLog®（食前投与）に対する優越性を、治療、層及び地域を因子及びベースラインの食後2時間血糖増加量を共変量として含める分散分析モデルを用いて検定した。
- *HbA1cのベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後26週までの変化量（ステップ3）*：
  主要解析とまったく同じ方法で、faster aspart（食後投与）のノボラピッド®注/NovoLog®に対する非劣性を検定した。
- *ベースラインから投与後26週までの治験薬投与下の重大な又は血糖値確定低血糖の発現件数（ステップ4及び6）*：
  ステップ4ではfaster aspart（食前投与）のノボラピッド®注/NovoLog®（食前投与）に対する優越性を、ステップ6ではfaster aspart（食後投与）のノボラピッド®注/NovoLog®（食前投与）に対する優越性を検定した。
  この解析はFASを対象とし、対数リンク関数を仮定し、低血糖が治験薬投与下として考えられる期間の対数をオフセット項とする負の二項分布回帰モデルを用いた。このモデルでは、治療、層及び地域を因子とした。
- *体重のベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後26週までの変化量（ステップ5及び7）*：
  ステップ5ではfaster aspart（食前投与）のノボラピッド®注/NovoLog®（食前投与）に対する優越性を、ステップ7ではfaster aspart（食後投与）のノボラピッド®注/NovoLog®（食前投与）に対する優越性を検定した。なお、ベースラインの体重を共変量とする以外は、プライマリーエンドポイントの解析と同様のMMRMを解析に用いた。

主な補足的セカンダリー解析

標準食事負荷試験中の食後血糖増加量：食後 1 時間及び 2 時間血糖増加量のベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後 26 週までの変化量（食事負荷試験）は、検証的セカンダリー解析のステップ 2 とまったく同じ方法で解析した。*1,5-アンヒドログルシトール値のベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後 26 週までの変化量*：ベースラインの 1,5-アンヒドログルシトール値を共変量とする以外は、プライマリーエンドポイントの解析と同様の MMRM を解析に用いた。*空腹時血糖値のベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後 26 週までの変化量*：ベースラインの空腹時血糖値を共変量とする以外は、プライマリーエンドポイントの解析と同様の MMRM を解析に用いた。*無作為割り付けされた治験薬の投与後 26 週におけるインスリン投与量（Basal インスリン投与量、総 Bolus インスリン投与量及び各食事時のインスリン投与量）*：投与法及び治療週ごとに、各食事時及び 1 日総投与量の両方について、単位及び単位/kg で、記述的に要約した。

安全性のエンドポイント

*治験薬投与下で発現した有害事象（Treatment Emergent Adverse Event、以下、有害事象とする）*とは、無作為割り付けされた治験薬の初回投与日から無作為割り付けされた治験薬の最終投与日の 7 日後までの間に発

現した事象と定義した。MACE に関連する有害事象の調査期間は、投与期間の初回投与日から 2 回目の事後調査来院までとした。追加の投与期間に続けて参加した faster aspart（食前投与）群及びノボラピッド®注/NovoLog®（食前投与）群の被験者では、来院 36 当日までに発現した有害事象のみを治験薬投与下で発現した有害事象とみなし、MACE については来院 36 以降の 30 日以内に発現したすべてのイベントを最初の 26 週間の報告として含めた。

*低血糖*は、無作為割り付けされた治験薬の初回投与日から無作為割り付けされた治験薬の最終投与の 1 日後までの間に発現した場合に「治験薬投与下で発現」と定義した。追加の投与期間に続けて参加した faster aspart（食前投与）群及びノボラピッド®注/NovoLog®（食前投与）群の被験者では、来院 36 当日までに発現した低血糖のみを治験薬投与下で発現した低血糖とみなし、最初の 26 週間の報告として含めた。00：01 から 05：59（両時刻を含む）の間に発現した場合は夜間低血糖と定義した。重大な又は血糖値確定低血糖は、以下のように定義した：「ADA の定義による重大な低血糖、又は低血糖症状の有無に関わらず、血糖値が 3.1 mmol/L（56 mg/dL）未満と確認された場合」。

無作為割り付けされた治験薬の投与後 26 週までに認められた治験薬投与下で発現した重大な又は血糖値確定低血糖（すべての低血糖、日中低血糖、夜間低血糖）の件数については、検証的セカンダリーエンドポイントの解析（ステップ 4 及び 6）で記載された同様の方法で解析した。低血糖はまた、全体及び食事開始からの時間に関連する分類〔発現が食事開始後 1、2、4 及び 6 時間の間〕ごとにそれぞれ要約した。

被験者背景：

本試験の対象集団は、男性（58.8%）及び女性（41.2%）の成人 1 型糖尿病患者あった。全体では、7.5%が高齢者（65 歳以上）であり、21.2%が肥満（BMI が 30 kg/m^2 以上）であった。被験者の大部分が白人（93.3%）であった。3 つの投与群の被験者背景及びベースライン特性は概ね同様であった（表 2 を参照）。

表 2　ベースライン及び糖尿病の特性

	Faster aspart (meal)	Faster aspart (post)	NovoRapid (meal)	Total
Number of subjects	381	382	380	1143
Age (yrs)				
N	381	382	380	1143
Mean (SD)	46.1 (13.8)	43.5 (13.7)	43.7 (14.0)	44.4 (13.9)
Median	47.0	44.0	43.0	44.0
Min ; Max	18.0 ; 83.0	18.0 ; 77.0	19.0 ; 78.0	18.0 ; 83.0
BMI (kg/m^2)				
N	381	382	380	1143
Mean (SD)	26.4 (3.8)	26.9 (4.1)	26.7 (3.7)	26.7 (3.9)
Median	26.2	26.6	26.4	26.4
Min ; Max	18.1 ; 35.8	17.0 ; 37.9	17.1 ; 36.8	17.0 ; 37.9
Duration of diabetes (yrs)				
N	381	382	380	1143
Mean (SD)	20.9 (12.9)	19.5 (12.1)	19.3 (11.8)	19.9 (12.3)
Median	19.6	17.3	16.7	17.7
Min ; Max	1.3 ; 65.4	1.2 ; 59.2	1.2 ; 57.4	1.2 ; 65.4
HbA1c (%)				
N	381	382	380	1143
Mean (SD)	7.62 (0.71)	7.63 (0.72)	7.58 (0.68)	7.61 (0.70)
Median	7.60	7.55	7.50	7.50
Min ; Max	6.0 ; 9.8	6.1 ; 9.8	5.6 ; 9.6	5.6 ; 9.8

Full analysis set. N: Number of subjects, BMI: Body mass index, FPG: Fasting plasma glucose, SD: Standard deviation, yrs: Years

無作為割り付け時点（Week 0）をベースラインとする。スクリーニング来院時（Week -10）に BMI が 35 kg/m^{2}以下を選択基準としたスクリーニングを実施していることと、無作為割り付け基準として HbA1c は 9.5%以下としているが、これは無作為割り付け前の最後の来院時（Week -1）の HbA1c 測定値に基づいていることに注意すること。

有効性の結果：

無作為割り付けされた治療である faster aspart（食前投与）又は faster aspart（食後投与）（いずれもインスリン デテミルを 1 日 1 回又は 2 回投与を併用）を 26 週間投与後に以下の結論が得られた：

階層的検定手順

- HbA1cのベースラインからの変化量について、faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注/NovoLog®に対する非劣性が検証された。食後2時間血糖増加量のベースラインからの変化量について、faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注/NovoLog®注に対する優越性が検証された。HbA1cのベースラインからの変化量について、faster aspart（食後投与）のノボラピッド®注/NovoLog®に対する非劣性が検証された。ベースラインから投与後26週までに治験薬投与下の重大な又は血糖値確定低血糖の発現件数については、ノボラピッド®注/NovoLog®に対するfaster aspart（食前投与）の優越性は検証されず、階層的検定手順は中止となった。

HbA1c

- HbA1cの低下についてfaster aspart（食前投与）のノボラピッド®注/NovoLog®に対する非劣性が検証され、faster aspart（食前投与）は血糖コントロールを効果的に改善することが示された。
  - 投与後26週のHbA1cの平均（観測値）は、faster aspart（食前投与）群7.31%、ノボラピッド®注/NovoLog®群7.42%であった。
  - HbA1cのベースラインからの低下量の推定値は、faster aspart（食前投与）群-0.32%、ノボラピッド®注/NovoLog®群-0.17%であった。
  - 群間差〔faster aspart（食前投与）群－ノボラピッド®注/NovoLog®群〕の推定値は、-0.15%（95%信頼区間：-0.23; -0.07）であった。群間差の推定値は統計的に有意であった（95%信頼区間上限値が0未満）が、本統計解析は階層的検定手順に含まれていなかったため、優越性が認められたとはみなされない。
- HbA1cの低下についてfaster aspart（食後投与）のノボラピッド®注/NovoLog®に対する非劣性が検証され、faster aspart（食後投与）は血糖コントロールを効果的に改善することが示された。
  - Faster aspart（食後投与）群の投与後26週のHbA1cの平均（観測値）は、7.51%、HbA1cのベースラインからの低下量の推定値は、-0.13%であった。
  - 群間差〔faster aspart（食後投与）群－ノボラピッド®注/NovoLog®群〕の推定値は、-0.04%（95%信頼区間：-0.04; 0.12）であった。

食後血糖増加量（食事負荷試験）

- Fster aspart（食前投与）は食事負荷試験中の食後2時間血糖増加量を低下させ、faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注/NovoLog®に対する優越性が検証された。
  - 食後2時間血糖増加量のベースラインから投与後26週までの変化量の推定値は、faster aspart（食前投与）群で-0.29 mmol/L（-5.19 mg/dL）、ノボラピッド®注/NovoLog®群で+0.38 mmol/L（+6.83 mg/dL）であった。
  - 群間差〔faster aspart（食前投与）群－ノボラピッド®注/NovoLog®群〕の推定値は-0.67 mmol/L（95%信頼区間：-1.29; -0.04）〔-12.01 mg/dL（95%信頼区間：-23.33; -0.70）〕であった。
- 食後1時間血糖増加量の低下は、ノボラピッド®注/NovoLog®と比較してfaster aspart（食前投与）で統計的に有意に大きかった。
  - 食後1時間血糖増加量のベースラインから投与後26週までの変化量の推定値は、faster aspart（食前投与）群で-0.84 mmol/L（-15.10 mg/dL）、ノボラピッド®注/NovoLog®群で+0.34 mmol/L（+6.12 mg/dL）であった。
  - 群間差〔faster aspart（食前投与）群－ノボラピッド®注/NovoLog®群〕の推定値は-1.18 mmol/L（95%信頼区間：-1.65; -0.71）〔-21.21 mg/dL（95%信頼区間：-29.65; -12.77）〕であった。

- 食後2時間血糖増加量については、faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注/NovoLog®群で統計的に有意な差はみられなかった。
  - 食後2時間血糖増加量のベースラインから投与後26週までの変化量の推定値は、+0.67 mmol/L（+12.14 mg/dL）であった。
  - 群間差〔faster aspart（食後投与）群－ノボラピッド®注/NovoLog®群〕の推定値は0.30 mmol/L（95%信頼区間：-0.34; 0.93）〔5.32 mg/dL（95%信頼区間：-6.05; 16.68）〕であった。
- 食後1時間血糖増加量の増加は、ノボラピッド®注/NovoLog®と比較してfaster aspart（食後投与）で統計的に有意に大きかった。
  - 食後1時間血糖増加量のベースラインから投与後26週までの変化量の推定値は、faster aspart（食後投与）群で+1.27 mmol/L（+22.87 mg/dL）であった。
  - 群間差〔faster aspart（食後投与）群－ノボラピッド®注/NovoLog®群〕の推定値は0.93 mmol/L（95%信頼区間：0.46; 1.40）〔16.75 mg/dL（95%信頼区間：8.26; 25.24）〕であった。

体重

- 体重のベースラインから投与後26週までの変化量について、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注/NovoLog®群間の比較、又はfaster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注/NovoLog®群間の比較のいずれについても統計的に有意な群間差はみられなかった。
  - 体重のベースラインから投与後26週までの変化量の推定値は、faster aspart（食前投与）群で+0.67 kg、faster aspart（食後投与）群で+0.70 kg、ノボラピッド®注/NovoLog®群で+0.55 kgであった。

1,5-アンヒドログルシトール値

- 1,5-アンヒドログルシトール値のベースラインからの変化量は、ノボラピッド®注/NovoLog®と比較してfaster aspart（食前投与）で統計的に有意に大きかった。
  - 1,5-アンヒドログルシトール値のベースラインから投与後26週までの変化量の推定値は、faster aspart（食前投与）群で+0.85 µg/mL、ノボラピッド®注/NovoLog®群で+0.35 µg/mLであった。
  - 群間差〔faster aspart（食前投与）群－ノボラピッド®注/NovoLog®群〕の推定値は0.50 µg/mL（95%信頼区間：0.24; 0.76）であった。
- 1,5-アンヒドログルシトール値のベースラインからの変化量については、faster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注/NovoLog®群間で統計的な有意差はみられなかった。
  - 1,5-アンヒドログルシトール値のベースラインから投与後26週までの変化量の推定値は、faster aspart（食後投与）群で+0.19 µg/mLであった。

空腹時血糖値

- 空腹時血糖値のベースラインから投与後26週までの変化量について、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注/NovoLog®群間の比較、又はfaster aspart（食後投与）群とノボラピッド®注/NovoLog®群間の比較のいずれについても統計的に有意な群間差はみられなかった。

インスリン投与量（Basalインスリン投与量、総Bolusインスリン投与量及び各食事時のインスリン投与量）

- 投与後26週における1日Bolusインスリン投与量（すべての食事時）の中央値は、3群で同様であった：faster aspart（食前投与）群で29.7単位（0.387単位/kg）、faster aspart（食後投与）群で31.0単位（0.392単位/kg）及びノボラピッド®注/NovoLog®群で30.0単位（0.379単位/kg）。
- 投与後26週における1日Basalインスリン投与量の中央値は、faster aspart（食前投与）群で30.0単位（0.388単位/kg）、faster aspart（食後投与）群で34.0単位（0.417単位/kg）及びノボラピッド®注/NovoLog®群で32.0単位（0.425単位/kg）であった。
- 投与後26週における1日総インスリン投与量の中央値は、faster aspart（食前投与）群で61.3単位（0.801単位/kg）、faster aspart（食後投与）群で66.3単位（0.842単位/kg）及びノボラピッド®注/NovoLog®群で65.8単位（0.833単位/kg）であった。
- 投与後26週におけるBasalとBolus比の平均は、faster aspart（食前投与）群で49:51、faster aspart（食後投与）群で52:48及びノボラピッド®注/NovoLog®群で51:49であった。

安全性の結果：

本試験では、1型糖尿病患者における faster aspart（食前投与及び食後投与）とノボラピッド®注/NovoLog®の26週間投与（インスリン デテミル1日1回又は2回投与と併用）の全体的な安全性プロファイルは同様であった。詳細な安全性の結論を以下に要約する。

有害事象

全体的な有害事象プロファイルに臨床的に問題となる群間の違いは認められなかった。

- 全体的な有害事象の単位時間あたりの発現件数（100人・年あたりの発現件数）は、faster aspart（食前投与）群（478.6件／100人・年）、faster aspart（食後投与）群（441.0件／100人・年）及びノボラピッド®注/NovoLog®群（458.5件／100人・年）で同様であった。有害事象を発現した被験者の割合も、faster aspart（食前投与）群（73.6%）、faster aspart（食後投与）群（70.0%）、ノボラピッド®注/NovoLog®群（75.0%）で同様であった。
- 有害事象の大部分が非重篤（97%）で、軽度又は中等度（97%）であり、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された（95%）。ほとんどの有害事象（87%）は、26週間の投与期間終了時には回復していた。
- 重度の有害事象及び治験責任医師により治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象の発現件数に、投与群間で臨床的に問題となる差は認められなかった。
- 全体で、最も高頻度で報告された有害事象は「鼻咽頭炎」であり、21.2%の被験者で認められ、単位時間あたりの発現件数は55件／100人・年であった。その他に高頻度で報告された有害事象（いずれかの投与群において5%以上の被験者に発現）は、「頭痛」、「上気道感染」、「インフルエンザ」、「悪心」、「下痢」、「誤薬投与」、「背部痛」であった。

死亡、重篤な有害事象及びその他の重大な有害事象

- 本試験では、faster aspart（食後投与）群において1例の死亡（「不整脈」）が報告された。この死亡は後日判定され、心血管死として分類された。この死亡の治験薬との因果関係は、治験責任医師及び治験依頼者により「なし」と判定された。
- 重篤な有害事象の単位時間あたりの発現件数は、faster aspart（食前投与）群で13.4件／100人・年、faster aspart（食後投与）群で19.7件／100人・年及びノボラピッド®注/NovoLog®群で12.7件／100人・年であった。5%以上の被験者で発現した重篤な有害事象（基本語）はなかった。26例28件の重篤な有害事象が、治験責任医師により治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された；これらの重篤な有害事象の多くは「低血糖」及び「低血糖性意識消失」であった。これら事象の発現件数に、臨床的に問題となる投与群間の差は認められなかった。
- 判定により、3件の事象がMACEであると確認された：心血管死1件〔faster aspart（食後投与）群〕、非ST上昇型心筋梗塞1件〔faster aspart（食後投与）群〕及び脳卒中1件（ノボラピッド®注/NovoLog®群）。これら3件のすべてが、治験責任医師により治験薬との因果関係が「なし」と判定された。
- Faster aspart（食前投与）群の5例、faster aspart（食後投与）群の4例及びノボラピッド®注/NovoLog®群の2例の計11例が有害事象により試験を中止した。3つのすべての投与群を通じて11例中4例が、重篤な有害事象に該当する「低血糖」又は「低血糖性意識消失」のために試験を中止した。
- Novo Nordisk MedDRA検索式（NNMQ）による検索により、被験者67例において計79件の投与過誤が特定された。ほとんどの投与過誤は「誤薬投与」として報告され、このうち2件〔faster aspart（食後投与）群及びfaster aspart（食前投与）群〕は重篤と報告された。投与過誤の発現頻度は、すべての投与群で同様であった。

低血糖

- 投与後26週におけるすべての重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数の比の推定値は、1.01（95%信頼区間：0.88; 1.15）〔faster aspart（食前投与）群／ノボラピッド®注/NovoLog®群〕及び0.92（95%信頼区間：0.81; 1.06）〔faster aspart（食後投与）群／ノボラピッド®注/NovoLog®群〕であり、いずれについても投与群間で統計的な有意差はみられなかった。Faster aspart（食前投与）群、faster aspart（食後投与）群及びノボラピッド®注/NovoLog®群における単位時間あたりの発現件数は、それぞれ5899件／100人・年、5443件／100人・年及び5865件／100人・年であった。
  - *日中及び夜間低血糖*：統計解析結果からも、日中又は夜間〔00:01から05:59まで、（両時刻を含

む）〕低血糖の単位時間あたりの発現件数の比の推定値に群間差はみられなかった。夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数は、faster aspart（食前投与）群、faster aspart（食後投与）群及びノボラピッド®注/NovoLog®群においてそれぞれ695件／100人・年、713件／100人・年及び800件／100人・年であった。

食後（1～6時間）の低血糖：Faster aspart（食前投与）群では、食後1時間の間の低血糖の発現件数が多かった。単位時間あたりの低血糖の発現件数の比の推定値は、1.48（95%信頼区間：1.11; 1.96）〔faster aspart（食前投与）群／ノボラピッド®注/NovoLog®群〕及び0.75（95%信頼区間：0.55; 1.02〔faster aspart（食後投与）群／ノボラピッド®注/NovoLog®群〕であり、faster aspart（食後投与）群では統計的な有意差はみられなかった。食後1時間の間における単位時間あたりの低血糖の発現件数は、faster aspart（食前投与）群、faster aspart（食後投与）群及びノボラピッド®注/NovoLog®群においてそれぞれ148件／100人・年、72件／100人・年及び96件／100人・年であった。食後1時間の間の低血糖の発現件数のfaster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注/NovoLog®群間の差は、約0.5件／人・年であった。食後2、4及び6時間の間の低血糖の発現件数については、統計的に有意な群間差はみられなかった。

- ADAの分類による重大な低血糖の単位時間あたりの発現件数は、faster aspart（食前投与）群が25件／100人・年、faster aspart（食後投与）群が26件／100人・年及びノボラピッド®注/NovoLog®群が27件／100人・年で群間差はなく、おおよそ0.25件／人・年に相当した。

<u>身体所見、眼底検査、心電図、バイタルサイン、臨床検査項目及び抗体</u>

- 身体所見、バイタルサイン、眼底検査、心電図、抗体産生又はその他の臨床検査項目に関し、ベースラインから26週まで臨床的に問題となる群間の違いは認められなかった。

<u>妊娠</u>

- 3例の被験者が試験期間中に妊娠のために試験を中止した。このうち2例がノボラピッド®注/NovoLog®群、1例がfaster aspart（食後投与）群であった。いずれの被験者においても、妊娠合併症の報告はなかった。

<u>注射部位反応</u>

- NNMQ検索により、19例22件の注射部位反応が特定された。単位時間あたりの発現件数は、faster aspart（食前投与）群、faster aspart（食後投与）群及びノボラピッド®注/NovoLog®群においてそれぞれ4.8件／100人・年、5.5件／100人・年及び1.6件／100人・年であった。この他に、治験責任医師により6例6件の注射部位反応が報告されたが、これらはNNMQ検索で検出されなかった。これらの事象は投与群に均等に分布していた。すべての有害事象が非重篤であり、軽度又は中等度であった。

<u>アレルギー反応</u>

- NNMQ検索により、107例123件のアレルギー反応が特定された。単位時間あたりの発現件数は、faster aspart（食前投与）群、faster aspart（食後投与）群及びノボラピッド®注/NovoLog®群においてそれぞれ22.5件／100人・年、19.7件／100人・年及び23.8件／100人・年であった。この他に、治験責任医師により2例3件のアレルギー反応が報告されたが、これらはNNMQ検索で検出されなかった。アレルギー反応の種類に、臨床的に問題となる群間の違いはみられなかった。すべての有害事象が非重篤であり、ほとんどの有害事象が軽度又は中等度であった。

全体の結論：

検証的、26 週間、無作為割り付け、二重盲検（一部分）、並行群間試験の結果から、1 型糖尿病患者において、インスリン デテミルを Basal インスリンとして併用した Basal-Bolus 療法において、ノボラピッド®注/NovoLog®と比較した場合の faster aspart の食前投与及び食後投与の有効性及び安全性が確認された。この試験のデータから以下の結論が得られる。

- Faster aspartは血糖コントロールを効果的に改善させた。食前投与及び食後投与のいずれについても、ベースラインからのHbA1cの変化に関し、ノボラピッド®注/NovoLog®に対する非劣性が検証された。
- HbA1cの低下量は、ノボラピッド®注/NovoLog®と比較してfaster aspart（食前投与）で統計的に有意に大きかった。本統計解析は階層的検定手順に含まれていなかったため、優越性が認められたとはみなされない。
- 食後2時間血糖増加量（食事負荷試験）に基づくと、ノボラピッド®注/NovoLog®と比較してfaster aspart（食前投与）は良好な食後血糖コントロールを提供した。食後1時間血糖増加量（食事負荷試験）についても統計的な有意差が示され、faster aspart（食前投与）で良好な結果であった。
- 体重について、faster aspart（食前投与）とノボラピッド®注/NovoLog®間、又はfaster aspart（食後投与）とノボラピッド®注/NovoLog®間で統計的な有意差はみられなかった。
- 重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数について、faster aspart（食前投与）とノボラピッド®注/NovoLog®間、又はfaster aspart（食後投与）とノボラピッド®注/NovoLog®間で統計的な有意差はみられなかった。重大な又は血糖値確定低血糖の全体の発現件数に占める食後1時間の間の発現件数の割合は低かったが、食後1時間の低血糖の単位時間あたりの発現件数はノボラピッド®注/NovoLog®と比較してfaster aspart（食前投与）で統計的に有意に多かった。
- 安全性に問題となる所見は認められなかった。Faster aspart及びノボラピッド®注/NovoLog®の全体的な安全性プロファイルは同様であり、インスリン アスパルトにおいて予測されたとおりであった。

本試験は、ヘルシンキ宣言の精神、ICH-GCP 及び FDA 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.13　NN1218-3852（52 週）

2.7.6.13.1　臨床試験概要

Trial Registration ID-number： NCT01831765	UTN：U1111-1118-2442 IND number：106878 EudraCT number：2010-024049-53
治験の標題： 成人 1 型糖尿病患者を対象としたインスリン デテミル併用下におけるインスリン アスパルトに対する FIAsp*の有効性及び安全性の検討（onset® 1） * FIAsp は、治験実施計画書で使用された fast-acting insulin aspart 製剤の略語である。	
治験責任医師名： 本試験を実施した 165 施設のそれぞれに 1 名の治験責任医師を置いた。下記の 2 名が、ノボ ノルディスク社によって任命された署名責任を有する医師で、代表して治験総括報告書をレビューし署名した。 [redacted] [redacted]	
治験実施施設： 本試験は 9 ヵ国の 165 施設で実施した。その内訳は、ベルギー5 施設、カナダ 12 施設、チェコ共和国 5 施設、フィンランド 6 施設、ドイツ 25 施設、ハンガリー5 施設、ポーランド 6 施設、英国 9 施設及び米国 92 施設である。	
公表文献（引用文献）： 本臨床試験概要作成時点での公表文献はなし	
治験期間： 開始日：2013 年 8 月 26 日 終了日：2015 年 6 月 11 日	**開発のフェーズ**： 第 3a 相
Cut-off date： ここに提示する結果は、2015 年 7 月 29 日時点での臨床データベースに基づいている。食前投与の 2 群が完了した 52 週間投与のデータを示す（試験デザインについては「治験方法」を参照）。	
目的： 最初の 26 週間投与の結果は、別の治験総括報告書に記載されており、治験実施計画書及びその改訂版に説明されている主要目的、検証的副次的目的、ならびに持続血糖測定（CGM）とサンプリングを頻回に実施した食事負荷試験サブグループの目的も記載されている。 <u>26 週間の追加投与期間における目的</u> インスリン デテミル併用下における fast-acting insulin aspart（faster aspart）（食前投与）及びノボラピッド®注/NovoLog®（食前投与）の無作為割り付けされた治験薬の投与後 52 週までの安全性及び有効性を比較する。 注：治験実施計画書では、「FIAsp」は faster aspart の略語として用いられ、ノボラピッド®注/NovoLog®は「インスリン アスパルト」と明記された。	
治験方法： 本試験は、成人 1 型糖尿病患者を対象とした、26＋26 週間、多施設、多国籍、実薬対照、treat-to-target、並行群間比較試験であった。本試験の目的は、インスリン デテミル 1 日 1 回又は 2 回投与併用下における	

faster aspart（食前投与）及びノボラピッド®注/NovoLog®（食前投与）を Basal-Bolus 療法で投与したときの有効性及び安全性を比較することであった。2 つの食前投与群は二重盲検下であった。Basal インスリンによる治療を treat-to-target 法を用いて最適化する 8 週間の run-in 期間を含めた。本試験には、非盲検下で 26 週間の faster aspart（食後投与）と 1 日 1 回又は 2 回のインスリン デテミルを併用する群を設けた。8 週間の run-in 期間の 7 週に測定した HbA1c が 9.5%（80 mmol/mol）以下の被験者を、インスリン デテミルに加えてノボラピッド®注/NovoLog®（食前投与、食事の 0～2 分前に投与）、faster aspart（食前投与、食事の 0～2 分前に投与）又は faster aspart（食後投与、食事開始後 20 分）のいずれか（食前投与を行う群は二重盲検、食後投与を行う群は非盲検）を投与する群に無作為割り付けした。治験責任医師の判断により、追加の Bolus インスリン投与の実施を可とした。本治験に関連する手順開始前の治験開始時に、全治療期間に対する被験者の同意を取得した。

最初の 26 週間の投与期間の結果は、別の治験総括報告書に報告されている。本報告書では、2 つの食前投与群において 52 週間のすべての投与期間から得られた結果を記載する。

計画及び解析された被験者数：

スクリーニング予定被験者数及び run-in 期間組み入れ予定被験者数（1 型糖尿病患者）をそれぞれ 1424 例及び 1153 例とし、無作為割り付け被験者数を 1095 例と見積もった〔faster aspart（食後投与）群に無作為割り付けされる被験者を含む〕。実際のスクリーニング実施被験者数及び無作為割り付け被験者数は計画された被験者数よりやや多かった。表 1 の被験者の内訳を参照のこと。

表 1　被験者の内訳

	Faster aspart (meal) N (%)	NovoRapid (meal) N (%)
Screened	1692	
Screening failures	402	
Run-in failures	147	
Randomised	381 (100.0)	380 (100.0)
Exposed*	386	380
Withdrawn at/after randomisation	44 (11.5)	42 (11.1)
Adverse event	5 (1.3)	4 (1.1)
Withdrawal criteria		
Lack of efficacy	1 (0.3)	0
Lost to follow-up	2 (0.5)	3 (0.8)
Pregnancy	1 (0.3)	2 (0.5)
Withdrawal by subject	22 (5.8)	17 (4.5)
Other	1 (0.3)	0
Completed initial 26 weeks	351 (92.1)	356 (93.7)
Completed 52 weeks	337 (88.5)	338 (88.9)
Full analysis set	381 (100.0)	380 (100.0)
Safety analysis set*	386	380
Sensitivity analysis set	280 (73.5)	293 (77.1)

N: Number of subjects, %: Percentage of randomised subjects
*: Includes subjects 'as treated'

診断及び主要な組入れ基準：

<u>主な選択基準</u>：

- スクリーニング時点で年齢が18歳以上（性別不問）
- スクリーニング時点で1型糖尿病罹病期間が12ヵ月以上（臨床診断に基づく）
- スクリーニング前少なくとも12ヵ月Basal-Bolus療法を実施している
- スクリーニング前少なくとも4ヵ月Basalインスリンアナログ（インスリン デテミル又はインスリン グラルギンのいずれか）の投与を実施している
- HbA1c 7.0以上9.5%以下（53以上80 mmol/mol以下）（中央測定機関による）

- BMI 35.0 kg/m^{2}以下

主な除外基準：

- 治験責任医師が被験者の安全性又は治験実施計画書の遵守に影響を与える可能性があると判断した、何らかの疾患を有する
- スクリーニング前3ヵ月以内にインスリン以外の何らかの糖尿病治療薬を使用した
- 治験責任医師が重大な低血糖（過去12ヵ月間に重大な低血糖を2件以上）又は無自覚低血糖を繰り返し発現すると判断した被験者、あるいはスクリーニング前6ヵ月以内に糖尿病性ケトアシドーシスのために入院したことのある被験者
- スクリーニング前6ヵ月以内に心血管系疾患〔すなわち、脳卒中、非代償性心不全（ニューヨーク心臓協会分類III又はIV）、心筋梗塞、不安定狭心症、冠動脈バイパス移植又は血管形成術〕の既往がある
- 治療を要する増殖網膜症又は黄斑症、肝機能障害又は腎機能障害、悪性腫瘍（皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮細胞癌を除く）を有する又は既往を有する

無作為割り付け基準：

- Week -1のHbA1c（中央測定機関による）が9.5%（80 mmol/mol）以下であった被験者を無作為割り付け基準適格例とした

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

被験薬は faster aspart（100 単位/mL）〔PDS290 プレフィルドペン型注入器（3 mL）と一体化したプレフィルド製剤〕（バッチ番号：CP50884、CP51067 及び CP51078）。Faster aspart は腹壁に皮下投与された。無作為割り付けされた治験薬の投与期間中に、あらかじめ設定された Bolus インスリン用量調節アルゴリズム又は食事の炭水化物含有量に基づくフレキシブルな投与方法を用いて、食前又は就寝時血糖値が目標値 4.0～6.0 mmol/L（71～108 mg/dL）となるよう faster aspart の用量を調節した。治験責任医師の判断により、追加の Bolus インスリン投与を可とした。

Faster aspart はインスリン デテミル（レベミル®注 100 単位/mL 3 mL フレックスペン®。大腿又は上腕に皮下投与。バッチ番号：CP50477、CP50847、CP51044、CP51246、CP51416A、DP50541、DP51112 及び DP52192。）の 1 日 1 回又は 2 回投与と併用する Basal-Bolus 療法として投与された。

投与期間：

Run-in 期間（Basal インスリンの用量調節の期間）は 8 週間、無作為割り付け後の投与期間は 52 週と計画された。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

実薬対照薬はノボラピッド®注/NovoLog®（100 単位/mL）〔PDS290 プレフィルドペン型注入器（3 mL）と一体化したプレフィルド製剤〕（バッチ番号：CP5092、DP50532 及び CP51105）。ノボラピッド®注/NovoLog®は腹壁に皮下投与された。無作為割り付けされた治験薬の投与期間中に、あらかじめ設定された Bolus インスリン用量調節アルゴリズム又は食事の炭水化物含有量に基づくフレキシブルな投与方法を用いて、食前又は就寝時血糖値が目標値 4.0～6.0 mmol/L（71～108 mg/dL）となるようノボラピッド®注/NovoLog®の用量を調節した。治験責任医師の判断により、追加の Bolus インスリン投与を可とした。

ノボラピッド®注/NovoLog® はインスリン デテミル（レベミル®注 100 単位/mL 3 mL フレックスペン®。皮下投与。バッチ番号：CP50477、CP50847、CP51044、CP51246、CP51416A、DP50541、DP51112 及び DP52192。）の 1 日 1 回又は 2 回投与と併用する Basal-Bolus 療法として投与された。

評価基準：有効性

有効性評価のための主な測定項目

- HbA1c
- 標準食事負荷試験中の血漿中グルコース濃度（検査機関で測定）
- 1,5-アンヒドログルシトール値
- 7-9-7点血糖自己測定値プロファイル
- 空腹時血糖値（FPG）
- 体重

- Bolusインスリン投与量
- Basalインスリン投与量

評価基準：安全性

安全性評価のための主な測定項目

- 治験薬投与下の有害事象の発現件数
- 主要な心血管イベント（MACE）の発現件数
- 治験薬投与下の重大な又は血糖値確定低血糖の発現件数
- 安全性に関する臨床検査値、バイタルサイン及び身体所見

統計手法：

- 最大の解析対象集団〔full analysis set（FAS）〕：無作為割り付けされたすべての被験者を含む。例外的な場合に無作為割り付けされた被験者をFASから除外することがある。その場合、除外する理由を正当に示し文書として記録することとした。FASの解析はintention-to-treat（ITT）の原則に従い、被験者は「無作為割り付けされたとおりの（as randomised）」評価に寄与する。
- 安全性解析対象集団〔safety analysis set（SAS）〕：少なくとも1回の被験薬又は対照薬の投与が行われたすべての被験者を含む。SASの被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与する。

プライマリーエンドポイント

プライマリーエンドポイントの解析結果は無作為割り付けされた治験薬の 26 週の治験総括報告書に別に提示された。

主要なセカンダリーエンドポイント

*HbA1c のベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後 52 週までの変化量：*繰り返し測定に対する混合効果モデル（MMRM）を用いた。このモデルは、治療、地域、層〔無作為割り付け以降のインスリン投与量調節法（食事の炭水化物含有量に基づくフレキシブルな投与方法／Bolus 投与アルゴリズムの使用）、CGM の利用（あり／なし）及び Basal インスリン投与方法（1 日 1 回投与／1 日 2 回投与）の組合せによる 8 層〕を固定効果、被験者を変量効果、ベースラインの HbA1c を共変量とし、またすべての固定効果と来院の間の交互作用及び共変量と来院の間の交互作用を含めた。*標準食事負荷試験中の食後血糖値及び食後血糖増加量：*ベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後 52 週における食後 1 時間及び 2 時間の血糖値及び血糖増加量の変化量（食事負荷試験）の解析は、MMRM を用いた。ベースラインの食後 1 時間及び 2 時間の血糖値及び血糖増加量を共変量とする以外は、HbA1c の解析モデルと同様のモデルを用いた。*1,5-アンヒドログルシトール値のベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後 52 週までの変化量：*ベースラインの 1,5-アンヒドログルシトール値を共変量とする以外は、HbA1c の解析モデルと同様の MMRM を解析に用いた。*7-9-7 点血糖自己測定値プロファイル：*7-9-7 点血糖自己測定値プロファイルの平均、ならびに主たる食事（朝食、昼食、夕食）の 2 時間後における食後血糖値及び食後血糖増加量のベースラインから投与後 52 週までの変化量の解析は、HbA1c の解析に用いたモデルと同様の MMRM を用いて、対応するベースライン値を共変量として実施した。7-9-7 点血糖自己測定値プロファイルの変動は、対数変換後に、対応するベースライン値の対数変換値を共変量とした以外は HbA1c の解析に用いたモデルと同様の MMRM を用いて、ベースラインから 52 週までの、計画されたすべての測定値に基づき解析した。各群の平均の推定値及び群間差推定値と 95%信頼区間は、逆変換して元のスケールに戻し、幾何平均の推定値、投与群間の比及び投与群間の比の 95%信頼区間として示した。夜間血糖値の変化量は、就寝時の血糖値、04:00 の血糖値及び翌朝の朝食前の血糖値のそれぞれの差〔（04:00 の血糖値－就寝時の血糖値）、（朝食前の血糖値－就寝時の血糖値）及び（朝食前の血糖値－04:00 の血糖値）〕を求めることにより評価した。夜間の血糖自己測定値の差におけるベースラインからの変化量の解析は、対応するベースライン値を共変量とした以外は HbA1c の解析に用いたモデルと同様の MMRM により実施した。*空腹時血糖値のベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後 52 週までの変化量：*ベースラインの空腹時血糖値を共変量とする以外は、HbA1c の解析モデルと同様の MMRM を解析に用いた。*体重のベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後 52 週までの変化量：*ベースラインの体重を共変量とする以外は、HbA1c の解析モデルと同様の MMRM を解析に用いた。*無作為割り付けされた治験薬の投与後 52 週におけるインスリン投与量（Basal インスリン投与量、総 Bolus インスリン投与量及び食事時ごとの平均インスリン投与量）：*

投与法及び治療週ごとに、各食事時及び 1 日総投与量の両方について、単位及び単位/kg で、記述的に要約した。

食後投与群のデータについては MMRM を用いた統計解析の対象としたが、faster aspart（食前投与）群及びノボラピッド®注/NovoLog®群については推定値及び信頼区間のみを示す。

主要な安全性のエンドポイント

*治験薬投与下で発現した有害事象（Treatment Emergent Adverse Event、以下、有害事象とする）*とは、無作為割り付けされた治験薬の初回投与日から無作為割り付けされた治験薬の最終投与日の 7 日後までの間に発現した事象と定義した。MACE に関連する有害事象の調査期間は、投与期間の初回投与日から 2 回目の事後調査来院までとした。

*低血糖*は、無作為割り付けされた治験薬の初回投与日から無作為割り付けされた治験薬の最終投与日の 1 日後までの間に発現した場合に「治験薬投与下で発現」と定義した。00:01 から 05:59（両時刻を含む）の間に発現した場合は夜間低血糖と定義した。重大な又は血糖値確定低血糖は以下のように定義した：「ADA の定義による重大な低血糖、又は低血糖症状の有無に関わらず、血糖値が 3.1 mmol/L（56 mg/dL）未満と確認された場合」。無作為割り付けされた治験薬の投与後 52 週までに認められた治験薬投与下で発現した重大な又は血糖値確定低血糖（すべての低血糖、日中低血糖、夜間低血糖）の件数については、対数リンク関数を使用し、低血糖が治験薬投与下として考えられる期間の対数をオフセット項とする負の二項分布回帰モデルを用いた。このモデルでは、治療、層及び地域を因子とした。低血糖はまた、全体及び食事開始からの時間に関連する分類〔発現が食事開始後 1、2、4 及び 6 時間の間〕ごとにそれぞれ要約した。

被験者背景：

本試験の対象集団は成人 1 型糖尿病患者であった。被験者のほとんど〔faster aspart（食前投与）群 90.8%及びノボラピッド®注/NovoLog®群 92.6%〕は 18～64 歳であり、それ以外は高齢者（65 歳以上）であった。男性被験者が半数をわずかに超えており〔faster aspart（食前投与）群 56.4%及びノボラピッド®注/NovoLog®群 62.6%〕、被験者の大部分が白人であった〔faster aspart（食前投与）群 95.3%及びノボラピッド®注/NovoLog®群 91.6%〕。2 つの食前投与群の被験者背景及びベースライン特性は概ね同様であった（表 2 を参照）。

表 2　ベースライン及び糖尿病の特性

	Faster aspart (meal)	NovoRapid (meal)
Number of subjects	381	380
Age (yrs)		
Mean (SD)	46.1 (13.8)	43.7 (14.0)
Median	47.0	43.0
Min ; Max	18.0 ; 83.0	19.0 ; 78.0
BMI (kg/m^2)		
Mean (SD)	26.4 (3.8)	26.7 (3.7)
Median	26.2	26.4
Min ; Max	18.1 ; 35.8	17.1 ; 36.8
Duration of diabetes (yrs)		
Mean (SD)	20.9 (12.9)	19.3 (11.8)
Median	19.6	16.7
Min ; Max	1.3 ; 65.4	1.2 ; 57.4
HbA1c (%)		
Mean (SD)	7.62 (0.71)	7.58 (0.68)
Median	7.60	7.50
Min ; Max	6.0 ; 9.8	5.6 ; 9.6

Full analysis set. N: Number of subjects, BMI: Body mass index, SD: Standard deviation, yrs: Years

無作為割り付け時点（Week 0）をベースラインとする。スクリーニング来院時（Week -10）に BMI が 35

kg/m^{2}以下を選択基準としたスクリーニングを実施していることと、無作為割り付け基準としてHbA1cは9.5%以下としているが、これは無作為割り付け前の最後の来院時（Week -1）のHbA1c測定値に基づいていることに注意すること。

有効性の結果：

無作為割り付けされた治療であるfaster aspart（食前投与）（インスリン デテミルの1日1回又は2回投与を併用）を52週間投与後に以下の結論が得られた：

HbA1c

- HbA1cのベースラインからの変化量について、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注/NovoLog®群間で統計的な有意差がみられた。
  - 投与後52週のHbA1cの平均（観測値）は、faster aspart（食前投与）群7.51%、ノボラピッド®注/NovoLog®群7.58%であった。
  - HbA1cのベースラインからの低下量の推定値は、faster aspart（食前投与）群-0.08%、ノボラピッド®注/NovoLog®群+0.01%であった。
  - 治験薬の投与後52週における群間差〔faster aspart（食前投与）群－ノボラピッド®注/NovoLog®群〕の推定値は、-0.10%（95%信頼区間：-0.19; -0.00）であった。

食後血糖値（食事負荷試験）

- 食後1時間血糖値のベースラインからの変化量について、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注/NovoLog®群間で統計的な有意差がみられた。
  - 食後1時間血糖値のベースラインから投与後52週までの変化量の推定値は、faster aspart（食前投与）群で-0.79 mmol/L（-14.28 mg/dL）、ノボラピッド®注/NovoLog®群で+0.14 mmol/L（+2.45 mg/dL）であった。
  - 治験薬の投与後52週における群間差〔faster aspart（食前投与）群－ノボラピッド®注/NovoLog®群〕の推定値は、-0.93 mmol/L（95%信頼区間：-1.58; -0.27）〔-16.72 mg/dL（95%信頼区間：-28.49; -4.95）〕であった。
- 食後2時間については、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注/NovoLog®群間の差の推定値は食後1時間の結果と同じ傾向を示したが、統計的な有意差はみられなかった。食後3時間及び4時間については、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注/NovoLog®群間で統計的に有意な群間差はみられなかった。

食後血糖増加量（食事負荷試験）

- 食後1時間血糖増加量のベースラインからの変化量について、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注/NovoLog®群間で統計的な有意差がみられた。
  - 食後1時間血糖増加量のベースラインから投与後52週までの変化量の推定値は、faster aspart（食前投与）群で-1.05 mmol/L、ノボラピッド®注/NovoLog®群で-0.14 mmol/Lであった。
  - 治験薬の投与後52週における群間差〔faster aspart（食前投与）群－ノボラピッド®注/NovoLog®群〕の推定値は、-0.91 mmol/L（95%信頼区間：-1.40; -0.43）〔-16.48 mg/dL（95%信頼区間：-25.17; -7.80）〕であった。
- 食後2時間血糖増加量については、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注/NovoLog®群間の差の推定値は食後1時間血糖増加量の結果と同じ傾向を示したが、統計的な有意差はみられなかった。食後3時間血糖増加量及び4時間血糖増加量については、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注/NovoLog®群間で統計的に有意な群間差はみられなかった。

1,5-アンヒドログルシトール値

- 1,5-アンヒドログルシトール値のベースラインからの変化量について、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注/NovoLog®群間で統計的な有意差がみられた。
  - 1,5-アンヒドログルシトール値のベースラインから投与後52週までの変化量の推定値は、faster aspart（食前投与）群で+0.50 µg/mL、ノボラピッド®注/NovoLog®群で+0.15 µg/mLであった。
  - 治験薬の投与後52週における群間差〔faster aspart（食前投与）群－ノボラピッド®注/NovoLog®群〕の推定値は、0.35 µg/mL（95%信頼区間：0.05; 0.65）であった。

空腹時血糖値

- 空腹時血糖値のベースラインから投与後52週までの変化量について、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注/NovoLog®群間で統計的に有意な群間差はみられなかった〔群間差の推定値：0.07 mmol/L（95%信頼区間：-0.39; 0.53）；1.18 mg/dL（95%信頼区間：-7.11; 9.46）〕。

血糖自己測定値プロファイル

- 投与後52週において、7-9-7点血糖自己測定値プロファイルの平均、朝食後血糖値、夕食後血糖値及びすべての食後を併せた食後血糖値、ならびに朝食後と夕食後の食後血糖増加量について、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注/NovoLog®群間で統計的な有意差がみられた。
  - 治験薬の投与後52週における、7-9-7点血糖自己測定値プロファイルの平均の群間差の推定値は、-0.23 mmol/L（95%信頼区間：-0.46; -0.00）；-4.14 mg/dL（95%信頼区間：-8.23; -0.06）であり、統計的な有意差がみられ、faster aspart（食前投与）群で良好な結果であった。
  - 治験薬の投与後52週における、食後血糖値の群間差の推定値について統計的な有意差がみられ、faster aspart（食前投与）群で良好な結果であった。：
    朝食後血糖値〔-0.62 mmol/L（95%信頼区間：-1.04; -0.20）；-11.23 mg/dL（95%信頼区間：-18.79; -3.67）〕
    夕食後血糖値〔-0.42 mmol/L（95%信頼区間：-0.80; -0.03）；-7.49 mg/dL（95%信頼区間：-14.47; -0.51）〕及び
    すべての食後を併せた食後血糖値〔-0.40 mmol/L（95%信頼区間：-0.68; -0.11）；-7.12 mg/dL（95%信頼区間：-12.27; -1.98）〕。
    昼食後血糖値には統計的に有意な群間差はみられなかった。
  - 治験薬の投与後52週における朝食後と夕食後の食後血糖値増加量の群間差の推定値について統計的な有意差がみられ、faster aspart（食前投与）群で良好な結果であった。：
    朝食後の食後血糖値増加量〔-0.44 mmol/L（95%信頼区間：-0.87; -0.01）；-7.87 mg/dL（95%信頼区間：-15.62; -0.13）〕及び
    夕食後の食後血糖値増加量〔-0.47 mmol/L（95%信頼区間：-0.89; -0.05）；-8.49 mg/dL（95%信頼区間：-16.01; -0.97）〕。
  - 昼食後の食後血糖値増加量及びすべての食後を併せた食後血糖増加量には統計的に有意な群間差はみられなかった。
- 治験薬の投与後52週における7-9-7点血糖自己測定値プロファイル又は夜間血糖自己測定値の変動には、統計的に有意な群間差はみられなかった。

体重

- 体重のベースラインから投与後52週までの変化量について、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注/NovoLog®群間で統計的に有意な群間差はみられなかった。
  - 体重のベースラインから投与後52週までの変化量の推定値は、faster aspart（食前投与）群で+1.18 kg、ノボラピッド®注/NovoLog®群で +1.05 kgであった。
  - 群間差の推定値は、0.13 kg（95%信頼区間：-0.38; 0.65）であった。

脂質及びリポタンパク質

- HDL、LDL、総コレステロール又は中性脂肪のベースラインから投与後52週まで変化量の平均（観測値）については、いずれの投与群でも顕著な変化は認められず、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注/NovoLog®群間で統計的に有意な群間差はみられなかった。

インスリン投与量（Basal インスリン投与量、総 Bolus インスリン投与量及び各食事時のインスリン投与量）

- 投与後52週における1日Bolusインスリン投与量（すべての食事時）の中央値は、faster aspart（食前投与）群で29.8単位（0.38単位/kg）及びノボラピッド®注/NovoLog®群で30.8単位（0.39単位/kg）。
- 投与後52週における1日Basalインスリン投与量の中央値は、faster aspart（食前投与）群で30.0単位（0.39単位/kg）及びノボラピッド®注/NovoLog®群で32.0単位（0.42単位/kg）であった。
- 投与後52週における1日総インスリン投与量の中央値は、faster aspart（食前投与）群で61.3単位（0.79単

位/kg）及びノボラピッド®注/NovoLog®群で68.5単位（0.84単位/kg）であった。
- 投与後52週におけるBasalとBolus比の平均は、faster aspart（食前投与）群で52:48及びノボラピッド®注/NovoLog®群で50:50であった。

安全性の結果：

本試験では、1 型糖尿病患者における faster aspart（食前投与）とノボラピッド®注/NovoLog®の 52 週間投与（インスリン デテミルの 1 日 1 回又は 2 回投与を併用）の全体的な安全性プロファイルは同様であった。両投与群における詳細な安全性の結論を以下に要約する。

有害事象

全体的な有害事象プロファイルに臨床的に問題となる群間の違いは認められなかった。
- 全体的な有害事象の単位時間あたりの発現件数はfaster aspart（食前投与）群（445.8件／100人・年）及びノボラピッド®注/NovoLog®群（411.0件／100人・年）で同様であった。有害事象を発現した被験者の割合も、faster aspart（食前投与）群（83.9%）とノボラピッド®注/NovoLog®群（84.2%）で同様であった。
- 有害事象の大部分が非重篤（97%）で、軽度又は中等度（97%）であり、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された（96%）。ほとんどの有害事象（89%）は、52週間の投与期間終了時には回復していた。
- 治験責任医師により治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象の発現件数に、投与群間で臨床的に問題となる差は認められなかった。
- 最も高頻度で報告された有害事象（基本語）は「鼻咽頭炎」であり、faster aspart（食前投与）群では33.2%の被験者で（59.9件／100人・年）、ノボラピッド®注/NovoLog®群では31.6%の被験者で（48.1件／100人・年）認められた。その他に高頻度で報告された有害事象（いずれかの投与群において5%以上の被験者に発現）は、「上気道感染」、「頭痛」、「インフルエンザ」、「尿路感染」、「副鼻腔炎」、「胃腸炎」、「悪心」、「下痢」、「嘔吐」、「口腔咽頭痛」、「咳」、「誤薬投与」、「背部痛」であった。

死亡、重篤な有害事象及びその他の重大な有害事象
- 無作為割り付けされた治験薬の52週間の投与期間において1例の死亡（「心筋梗塞」）が報告された（ノボラピッド®注/NovoLog®群）。この死亡は後日判定され、心血管死として分類された。さらに、run-in期間中に1例の死亡（「自傷行為」）が報告された。これらの事象は、治験責任医師及び治験依頼者により、いずれも治験薬との因果関係は「なし」と判定された。
- 重篤な有害事象の単位時間あたりの発現件数は、ノボラピッド®注/NovoLog®群（10.8件／100人・年）と比較してfaster aspart（食前投与）群（14.0件／100人・年）でわずかに多かった。この違いは、主にfaster aspart（食前投与）群の少数の被験者で複数の重篤な有害事象が報告されたことによるものであった。5%以上の被験者で発現した重篤な有害事象（基本語）はなかった。治験責任医師により治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された重篤な有害事象の発現件数は、faster aspart（食前投与）群で5.0件／100人・年及びノボラピッド®注/NovoLog®群で3.3件／100人・年であった；これらの重篤な有害事象の多くは「低血糖」及び「低血糖性意識消失」であった。
- 判定により、2件の事象がMACEであると確認され、いずれもノボラピッド®注/NovoLog®群での報告であった：心血管死1件及び脳卒中1件であり、これら2件のいずれについても治験責任医師により治験薬との因果関係が「なし」と判定された。
- 計9例が有害事象により治験を中止し、5例（1.3%）がfaster aspart（食前投与）群、4例（1.1%）がノボラピッド®注/NovoLog®群であった。
- Novo Nordisk MedDRA検索式（NNMQ）による検索により、55例73件の投与過誤が特定された。ほとんどの投与過誤は「誤薬投与」として報告され、このうち1件〔faster aspart（食前投与）群〕は重篤と報告された。投与過誤の発現頻度は、2つの投与群で同様であった。

低血糖
- ADAの分類による重大な低血糖の単位時間あたりの発現件数は、faster aspart（食前投与）群及びノボラピッド®注/NovoLog®群においてそれぞれ18件／100人・年及び23件／100人・年であり、それぞれ約0.18

件／人・年及び約0.23件／人・年に相当した。投与後52週における単位時間あたりの発現件数の比の推定値〔faster aspart（食前投与）群／ノボラピッド®注/NovoLog®群〕は、0.79（95%信頼区間：0.46; 1.36）であり、投与群間で統計的有意差はみられなかった。

- 投与後52週におけるすべての重大な又は血糖値確定低血糖について、単位時間あたりの発現件数の比〔faster aspart（食前投与）群／ノボラピッド®注/NovoLog®群〕の推定値は、1.01（95%信頼区間：0.88; 1.15）であり、投与群間で統計的な有意差はみられなかった。Faster aspart（食前投与）群及びノボラピッド®注/NovoLog®群における重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、それぞれ5329件／100人・年及び5319件／100人・年であった。
  - *日中及び夜間低血糖*：統計解析結果からも、日中又は夜間〔00:01から05:59（両時刻を含む）〕低血糖の単位時間あたりの発現件数の比の推定値に群間差はみられなかった。夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数は、faster aspart（食前投与）群及びノボラピッド®注/NovoLog®群においてそれぞれ637件／100人・年及び748件／100人・年であった。
  - *食後（1～6時間）の低血糖*：食後1時間の間の単位時間あたりの低血糖の発現件数は、ノボラピッド®注/NovoLog®群と比較してfaster aspart（食前投与）群で統計的に有意に多かった〔群間の比の推定値：1.37（95%信頼区間：1.06; 1.76）〕。食後1時間の間の単位時間あたりの低血糖の発現件数は、faster aspart（食前投与）群及びノボラピッド®注/NovoLog®群においてそれぞれ124件／100人・年及び86件／100人・年であった。全体の低血糖の発現件数（24時間）に占める食後1時間の間の低血糖の発現件数の割合は低かった（それぞれ、faster aspart（食前投与）群で2.6%及びノボラピッド®注/NovoLog®群で1.6%）。食後1時間の間の低血糖の発現件数の群間差は小さく、1年間のすべての食後を通して、faster aspart（食前投与）群とノボラピッド®注/NovoLog®群の低血糖の発現件数の差が、1件未満であることに相当していた。食後2、4及び6時間の間の低血糖の発現件数については、統計的に有意な群間差はみられなかった。

<u>身体所見、眼底検査、心電図、バイタルサイン、臨床検査項目及び抗体</u>

- 身体所見、バイタルサイン、眼底検査、心電図、抗体産生及びその他の臨床検査項目の結果は、両群において試験期間中を通して安定していた。

<u>妊娠</u>

- 3例の被験者が52週間の試験期間中に妊娠のために試験を中止した。このうち2例がノボラピッド®注/NovoLog®群、1例がfaster aspart（食前投与）群であった。ノボラピッド®注/NovoLog®群の1例は、事後調査期間中に妊娠した。いずれの被験者においても、妊娠合併症の報告はなかった。

<u>注射部位反応</u>

- NNMQ検索により、13例20件の注射部位反応が特定された。単位時間あたりの発現件数は、faster aspart（食前投与）群及びノボラピッド®注/NovoLog®群においてそれぞれ4.2件／100人・年及び1.4件／100人・年であった。この他に、治験責任医師により7例7件（各群3～4件）の注射部位反応が報告されたが、これらはNNMQ検索で検出されなかった。27件すべての有害事象が非重篤かつ軽度又は中等度であり、faster aspart（食前投与）群5件及びノボラピッド®注/NovoLog®群2例の計7件は、治験責任医師によりBolusインスリンとの因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された。

<u>アレルギー反応</u>

- 全体的に、アレルギー反応について臨床的に問題となる群間の違いは認められなかった。治験責任医師により、faster aspart（食前投与）群7例8件及びノボラピッド®注/NovoLog®群4例4件の計12件の有害事象が、アレルギー反応に関連すると報告されたが、すべて非重篤であり、治験薬との因果関係は「なし」と判定された。NNMQによる広域検索から、アレルギー反応の可能性がある事象142件（109例）が特定された。アレルギー反応の可能性がある事象のうち2件が、治験責任医師により、治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された。このうちノボラピッド®注/NovoLog®群の1件は「発疹」、faster aspart（食前投与）群の1件は「末梢性浮腫」であり、いずれも非重篤で軽度であった。いずれの投与群でも、アレルギー反応の可能性がある事象を発現した被験者と発現しない被験者で抗インスリン アスパルト抗体価に差は認められなかった。

全体の結論：

52 週間、無作為割り付け、二重盲検、並行群間試験の結果から、1 型糖尿病患者において、インスリン デテミルを Basal インスリンとして併用した Basal-Bolus 療法において、ノボラピッド®注/NovoLog®と比較した場合の faster aspart の食前投与の有効性及び安全性が確認された。この試験のデータから以下の結論が得られる。

- Faster aspartの長期的な安全性に関する問題は確認されなかった。Faster aspart（食前投与）及びノボラピッド®注/NovoLog®の有害事象、免疫原性及び一般的な安全性パラメータを含む全体的な安全性プロファイルは同様であり、インスリン アスパルトにおいて予測されたとおりであった。
- 重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数について、faster aspart（食前投与）とノボラピッド®注/NovoLog®で統計的な有意差はみられなかった。重大な又は血糖値確定低血糖の全体の発現件数に占める食後1時間の間の発現件数の割合は低かったが、発現件数はノボラピッド®注/NovoLog®群と比較してfaster aspart（食前投与）群で統計的に有意に多かった。
- Faster aspart（食前投与）はノボラピッド®注/NovoLog®と比較し、長期の血糖コントロール（最初の26週間のHbA1cで評価）を効果的に改善させた。ベースラインから投与後52週までのHbA1cの変化量について、追加の26週間の投与期間中にいずれの群でもHbA1cが上昇したが、統計的な有意差が示され、faster aspart（食前投与）で良好な結果であった。
- 食後1時間の食後血糖値及び食後血糖増加量（食事負荷試験）について、統計的な有意差が示され、faster aspart（食前投与）で良好な結果であった。食後2、3及び4時間の食後血糖値及び食後血糖増加量（食事負荷試験）に関しては、統計的な有意差はみられなかった。
- 血糖自己測定値プロファイルにおける食後2時間血糖値及び食後血糖増加量に基づくと、faster aspart（食前投与）は、ノボラピッド®注/NovoLog®投与に比較して、ほとんどの食事時について食後血糖コントロールを改善した。

本試験は、ヘルシンキ宣言の精神、ICH-GCP 及び FDA 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.14 NN1218-3853

2.7.6.14.1 臨床試験概要

Trial Registration ID-number： NCT01819129	UTN：U1111-1118-2509 IND number：106878 EudraCT number：2010-024051-93
治験の標題： 成人 2 型糖尿病患者を対象としたインスリン グラルギン及びメトホルミン併用下におけるインスリン アスパルトに対する FIAsp[a] の有効性及び安全性の検討（onset® 2） [a] FIAsp は、治験実施計画書で使用された fast-acting insulin aspart 製剤の略語である。	
治験責任医師名： 本試験を実施した 128 施設のそれぞれに 1 名の治験責任医師を置いた。下記がノボ ノルディスク社によって任命された署名責任を有する医師で、代表して治験総括報告書をレビューし署名した。 [redacted]	
治験実施施設： 本試験は 9 ヵ国の 128 施設で実施した。Run-in 期間に被験者が組み入れられた施設は 128 施設、被験者が無作為割り付けされた施設は 123 施設であった。その内訳は、カナダ 9 施設、クロアチア 6 施設、インド 6 施設、イスラエル 6 施設、ロシア 12 施設、セルビア 9 施設、スロバキア 5 施設、英国 7 施設及び米国 63 施設である。	
公表文献（引用文献）： 本試験概要作成時での公表文献はなし	
治験期間： 開始日：2013 年 9 月 9 日 終了日：2015 年 1 月 22 日	**開発のフェーズ**： 第 3a 相
Cut-off date： ここに提示する結果は、2015 年 02 月 12 日時点での臨床データベースに基づいている。	
目的： <u>主要目的</u>： • HbA1cのベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後26週までの変化量を指標とした血糖コントロールについて、ノボラピッド®注/NovoLog®（食前投与）に対するfast-acting insulin aspart（faster aspart）（食前投与）（いずれもインスリン グラルギン1日1回投与及びメトホルミンの併用下）の有効性を非劣性として検証する。 <u>副次的目的</u>： 無作為割り付けされた治験薬の投与後 26 週の以下の項目についてノボラピッド®注/NovoLog®（食前投与）に対する faster aspart（食前投与）（いずれもインスリン グラルギン 1 日 1 回投与及びメトホルミンの併用下）の優越性を検証する。 • 食後血糖値の抑制 • 低血糖の発現件数 • 体重の管理 無作為割り付けされた治験薬の投与後 26 週のその他の有効性及び安全性のエンドポイントについて、faster aspart（食前投与）及びノボラピッド®注/NovoLog®（食前投与）（いずれもインスリン グラルギン 1 日 1 回投与及びメトホルミンの併用下）を比較する。 注：治験実施計画書では、「FIAsp」は faster aspart の略語として用いられ、ノボラピッド®注/NovoLog®は	

「インスリン アスパルト」と明記された。

治験方法：

本試験は、26 週間、多施設、多国籍、無作為割り付け（1：1）、二重盲検、実薬対照、treat-to-target、並行群間比較試験であり、8 週間の run-in 期間（Basal インスリンの用量調節の期間）を含めた。本試験では、インスリン グラルギン 1 日 1 回投与とメトホルミンを併用した、faster aspart（食前投与）とノボラピッド®注/NovoLog®（食前投与）を Basal-Bolus 療法で投与した時の有効性及び安全性を比較した。8 週間の run-in 期間では、被験者は Basal インスリンとしてインスリン グラルギン 1 日 1 回投与（朝食前の血糖自己測定値が 4～5 mmol/L となるよう調節）及び試験前から投与しているメトホルミンを併用した。Run-in 期間終了後に測定した HbA1c が 7.0 以上 9.5%以下（53 以上 80 mmol/mol 以下）の被験者を、インスリン グラルギン及びメトホルミンに加えて faster aspart（食前投与）又はノボラピッド®注/NovoLog®（食前投与）のいずれかを投与する群に無作為割り付けした。無作為割り付け後の投与期間は、Bolus インスリンの用量調節に重点を置くこととした。

計画及び解析された被験者数：

スクリーニング予定被験者数及び run-in 期間組み入れ予定被験者数をそれぞれ 1074 例及び 752 例とし、無作為割り付け被験者数を 676 例と見積もった。実際のスクリーニング実施被験者及び無作為割り付けされた被験者数は、計画された被験者数よりやや多かった。詳細は、表 1 の被験者の内訳を参照のこと。

表 1　被験者の内訳（要約）：全被験者

	Faster aspart N (%)	NovoRapid N (%)	Total N (%)
Screened			1367
Screening failures			486
Run-in failures			192
Randomised	345 (100.0)	344 (100.0)	689 (100.0)
Exposed	341 (98.8)	341 (99.1)	682 (99.0)
Withdrawn at/after Randomisation	44 (12.8)	39 (11.3)	83 (12.0)
Adverse event	2 (0.6)	5 (1.5)	7 (1.0)
Lack of efficacy	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
Lost to follow-up	5 (1.4)	2 (0.6)	7 (1.0)
Withdrawal by subject	15 (4.3)	15 (4.4)	30 (4.4)
Withdrawal criteria	20 (5.8)	15 (4.4)	35 (5.1)
Other	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
Completed trial	301 (87.2)	305 (88.7)	606 (88.0)
Full analysis set	345 (100.0)	344 (100.0)	689 (100.0)
Per protocol analysis set	307 (89.0)	314 (91.3)	621 (90.1)
Safety analysis set	341 (98.8)	341 (99.1)	682 (99.0)
Sensitivity analysis set	255 (73.9)	266 (77.3)	521 (75.6)

%: percentage of randomised subjects, N: number of subjects.
NovoRapid® is known as NovoLog® in the US.

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準：

- 同意取得時点で年齢が18歳以上（性別不問）
- スクリーニング（来院1）時点で2型糖尿病罹病期間が6ヵ月以上（臨床診断に基づく）
- スクリーニング（来院1）前少なくとも6ヵ月Basalインスリンによる治療を実施している
- スクリーニング（来院1）前少なくとも3ヵ月neutral protamine Hagedorn（NPH）インスリン、インスリン デテミル又はインスリン グラルギンの1日1回投与を実施している
- 現在の治療方法：
  - スクリーニング（来院 1）前少なくとも 3 ヵ月安定した用法・用量によりメトホルミン投与を実施している。投与量は少なくとも 1000 mg とする。
    又は

– スクリーニング（来院1）前少なくとも3ヵ月安定した用法・用量によりスルホニルウレア薬（SU）又はグリニド又はジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬（DPP-4阻害薬）及び／又はα-グルコシダーゼ阻害薬（α-GI）と併用でメトホルミン投与を実施している。メトホルミンの投与量は少なくとも1000 mgとする。 • HbA1c（中央測定機関）： – メトホルミン投与を受けている患者ではスクリーニング（来院1）時点で7.0以上9.5%以下（53以上80 mmol/mol以下） 又は – メトホルミンと他の経口糖尿病治療薬（SU、グリニド、DPP-4阻害薬、α-GI）の併用療法を実施している患者ではスクリーニング（来院1）時点で7.0以上9.0%以下（53以上75 mmol/mol以下） • BMI 40.0 kg/m^{2}以下 **主な除外基準**： • Bolusインスリンを使用。ただし一時的病態に起因する短期的使用（連続14日以内）で、かつスクリーニング（来院1）前3ヵ月以内でなければ可 • スクリーニング（来院1）前3ヵ月以内にグルカゴン様ペプチド-1受容体作動薬及び／又はチアゾリジン薬を使用した • 治験責任医師が重大な低血糖（過去12ヵ月間に重大な低血糖を2件以上）又は無自覚低血糖を繰り返し発現すると判断した被験者、あるいはスクリーニング前6ヵ月以内に糖尿病性ケトアシドーシスのために入院したことのある被験者 • スクリーニング（来院1）前6ヵ月以内に心血管系疾患〔すなわち、脳卒中、非代償性心不全（ニューヨーク心臓協会分類III又はIV）、心筋梗塞、不安定狭心症、冠動脈バイパス移植又は血管形成術〕の既往がある **無作為割り付け基準**： • 来院9のHbA1c（中央測定機関による）が7.0以上9.5%以下（53以上80 mmol/mol以下）以下であった被験者を無作為割り付け基準適格例とした
被験薬、用量及び投与方法、ロット番号： 被験薬は faster aspart（100 単位/mL）〔PDS290 プレフィルドペン型注入器（3 mL）と一体化したプレフィルド製剤〕（バッチ番号：CP50884 及び CP51078）。Faster aspart は腹壁に皮下投与された。無作為割り付け時（来院 10）から、毎食（朝食、昼食及び夕食）0～2 分前に 4 単位の faster aspart 投与を開始し、その後、用量調節ガイドラインに従い treat-to-target 法を用いて食前血糖値が目標値 4.0～6.0 mmol/L（71～108 mg/dL）となるよう Bolus インスリンの投与量を調節した。治験責任医師の判断により、追加の Bolus インスリン投与を可とした。 Faster aspart はインスリン グラルギン〔Lantus®注（100 単位/mL）皮下注射用製剤（3 mL）SoloStar®ペン型注入器、バッチ番号：2F363A、3F072A、3F216A、3F217A、3F218A 及び 3F256A〕の 1 日 1 回投与と併用する Basal-Bolus 療法として投与された。インスリン グラルギンは各国の添付文書に従い、腹壁以外に皮下投与された。
投与期間： Run-in 期間（Basal インスリンの用量調節の期間）は 8 週間、無作為割り付け後の投与期間（Bolus インスリンの用量調節を行う期間）は 26 週と計画された。平均投与期間は、faster aspart 群が 0.47 年、ノボラピッド®注/NovoLog®群が 0.48 年であった。
対照薬、用量及び投与方法、ロット番号： 実薬対照薬はノボラピッド®注/NovoLog®（100 単位/mL）〔PDS290 プレフィルドペン型注入器（3 mL）と一体化したプレフィルド製剤〕（バッチ番号：CP50922 及び CP51105）。ノボラピッド®注/NovoLog® は腹壁に皮下投与された。無作為割り付け時（来院 10）から、毎食（朝食、昼食及び夕食）0～2 分前に 4 単位のノボラピッド®注/NovoLog®投与を開始し、その後、食前血糖値が 4.0～6.0 mmol/L（71～108 mg/dL）になるよう Bolus インスリンの投与量を用量調節ガイドラインに従い treat-to-target 法を用いて調節した。治験責任医師の判断により、追加の Bolus インスリン投与の実施を可とした。

ノボラピッド®注/NovoLog®はインスリン グラルギン（ランタス®注 100 単位/mL 皮下注射用製剤 3 mL ソロスター®ペン型注入器。バッチ番号：2F363A、3F072A、3F216A、3F217A、3F218A 及び 3F256A。）の 1 日 1 回投与と併用する Basal-Bolus 療法として投与された。インスリン グラルギンは各国の添付文書に従い、腹壁以外に皮下投与された。
評価基準：有効性 有効性のプライマリーエンドポイント • HbA1cのベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後26週までの変化量（ステップ1） 有効性の検証的セカンダリーエンドポイント • 食後2時間血糖増加量のベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後26週までの変化量（食事負荷試験）（ステップ2） • ベースラインから投与後26週までの治験薬投与下の重大な又は血糖値確定低血糖の発現件数（ステップ3） • 体重のベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後26週までの変化量（ステップ4） 有効性の補足的セカンダリーエンドポイント • 空腹時血糖値（FPG）のベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後26週までの変化量 • 1,5-アンヒドログルシトール値のベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後26週までの変化量 • 無作為割り付けされた治験薬の投与後26週におけるHbA1cが以下の各基準を満たす被験者 − HbA1c <7.0% − HbA1c ≤6.5% − HbA1c <7.0%で重大な低血糖なし − HbA1c ≤6.5%で重大な低血糖なし − HbA1c <7.0%で重大な低血糖がなく、体重増加が軽微（<3.0%） − HbA1c ≤6.5%で重大な低血糖がなく、体重増加が軽微（<3.0%） • 食後血糖値及び食後血糖増加量のベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後26週までの変化量（食事負荷試験） • 無作為割り付けされた治験薬の投与後26週における7点及び9点血糖自己測定値プロファイル − 7-9-7点血糖自己測定値プロファイルの平均のベースラインからの変化量 − 食後血糖値及び食後血糖増加量のベースラインからの変化量（7-9-7点血糖自己測定値プロファイル） − 7-9-7点血糖自己測定値プロファイルの変動 − 夜間血糖自己測定値の変化におけるベースラインからの変化量（9点プロファイル） • 無作為割り付けされた治験薬の投与後26週における食後血糖値（血糖自己測定に基づく日中の食後血糖値の全体の平均）が以下の各基準を満たす被験者 − すべての食事時の食後2時間血糖値 ≤7.8 mmol/L − すべての食事時の食後2時間血糖値 ≤7.8 mmol/L（血糖自己測定値）で重大な低血糖なし − すべての食事時の食後2時間血糖値 ≤7.8 mmol/L（血糖自己測定値）でHbA1c <7.0%であり、かつ体重増加が軽微（<3.0%）で重大な低血糖なし − すべての食事時の食後2時間血糖値 ≤7.8 mmol/L（血糖自己測定値）でHbA1c ≤ 6.5%であり、かつ体重増加が軽微（<3.0%）で重大な低血糖なし • 無作為割り付けされた治験薬の投与後26週の脂質-リポタンパクプロファイル（中性脂肪、総コレステロール、高比重リポタンパク（HDL）コレステロール及び低比重リポタンパク（LDL）コレステロール） • インスリン投与量（Basalインスリン、総Bolusインスリン投与量及び各食事時のインスリン投与量）
評価基準：安全性 安全性の補足的セカンダリーエンドポイント • 試験期間における有害事象の発現件数

- 無作為割り付けされた治験薬の26週間の投与期間におけるBasal又はBolusインスリンいずれかに関連する注射部位反応の発現件数
- 無作為割り付けされた治験薬の投与後26週における、ノボ ノルディスク社の定義ならびにADAの定義に準拠して分類した試験期間中の低血糖の発現件数
  - すべての低血糖〕
  - 日中及び夜間〔00:01から05:59まで（両時刻を含む）〕の低血糖
  - 食事開始を起点として食後1、2、4及び6時間の間における低血糖
- 中央測定機関による安全性に関する臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び心血管リスクマーカー）のベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後26週までの変化
- 安全性に関する臨床所見（身体所見、バイタルサイン、心電図及び眼底検査／眼底写真）のベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後26週までの変化

統計手法：

被験者数の設定根拠

被験者数は、階層的検定手順におけるステップ 1 及びステップ 2、すなわちプライマリーエンドポイント（HbA1c のベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後 26 週までの変化量）及び最初のセカンダリーエンドポイント〔食後 2 時間血糖増加量のベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後 26 週までの変化量（食事負荷試験）〕の解析の複合的な検出力に基づき決定した。非劣性限界値は、FDA のガイダンス及び EMA の科学的なアドバイスに準拠して、0.4%（絶対値）を選択した。プライマリーエンドポイントに関する被験者数／検出力の設定には t 統計量を用い、有意水準 2.5%の片側検定で、群間差の平均は 0 である（すなわち D=0%）と想定した。HbA1c のベースラインからの変化量については、SD として 1.2%（2 型糖尿病を対象としてノボラピッド®注/NovoLog®を投与したこれまでの試験での経験に基づき、保守的に推定した SD）を用いた。ステップ 2 における検出力の設定には、群間差を少なくとも 1.0 mmol/L と想定し、有意水準 5.0%の両側検定の t 統計量を用いた。食後 2 時間血糖増加量のベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後 26 週までの変化量（標準食事負荷試験で得られた血漿血糖値を解析した臨床検査に基づく）の SD は不明であった。食後血糖増加量を血糖自己測定に基づき算出したこれまでの試験で、SD が 4.0 mmol/L であったことから、今回の算出ではこの値を使用した。

解析対象集団

最大の解析対象集団〔full analysis set（FAS）〕：無作為割り付けされたすべての被験者を含む。例外的な場合に無作為割り付けされた被験者を FAS から除外することがある。その場合、除外する理由を正当に示し文書として記録することとした。FAS の解析は intention-to-treat（ITT）の原則に従い、被験者は「無作為割り付けされたとおりの（as randomised）」評価に寄与する。

安全性解析対象集団〔safety analysis set（SAS）〕：少なくとも 1 回の被験薬又は対照薬の投与が行われたすべての被験者を含む。SAS の被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与する。

プライマリーエンドポイント（ステップ 1）

HbA1c のベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後 26 週までの変化量は、繰り返し測定に対する混合効果モデル（MMRM）を用いて解析した。このモデルは、治療、地域、層〔持続血糖測定（CGM）の利用（あり／なし）〕を固定効果、被験者を変量効果、ベースラインの HbA1c を共変量とし、またすべての固定効果と来院の間の交互作用及び共変量と来院の間の交互作用を含めた。このモデルから、群間差の推定値及び 95%信頼区間を求めた。

HbA1c のベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後 26 週までの変化量をノボラピッド®注/NovoLog®群との群間差として比較し、非劣性限界値 0.4%で faster aspart の有効性が検証されたならば、複数の検証的セカンダリーエンドポイントについて faster aspart のノボラピッド®注/NovoLog®に対する優越性も示すこととした。階層的（順序を固定した）検定手順を用いることで、全体の第一種の過誤確率は強い意味で制御された。これは帰無仮説の優先度に基づいており、両側 95%信頼区間による手法を用いて、有意でない結果が得られるまで、この順序で検定を行った。これにより、それまでのすべての帰無仮説が faster aspart が優れた方向で棄却されたエンドポイントについてのみ、該当する帰無仮説の棄却が認められる。

階層的検定手順のステップ

ステップ1-主要解析：HbA1c のベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後 26 週までの変化量〔faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注/NovoLog®（食前投与）に対する非劣性〕
ステップ2：食後 2 時間血糖増加量のベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後 26 週までの変化量（食事負荷試験）
ステップ3：ベースラインから投与後 26 週までの治験薬投与下の重大な又は血糖値確定低血糖の発現件数
ステップ4：体重のベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後 26 週までの変化量

有効性の検証的セカンダリーエンドポイント

食後 2 時間血糖増加量のベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後 26 週までの変化量（食事負荷試験）（ステップ 2）

Faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注/NovoLog®（食前投与）に対する優越性を、治療、CGM 利用の有無に基づく層及び地域を因子及びベースラインの食後 2 時間血糖増加量を共変量として含む分散分析モデルを用いて解析した。

ベースラインから投与後 26 週までの治験薬投与下の重大な又は血糖値確定低血糖の発現件数（ステップ 3）

FAS を対象として faster aspart のノボラピッド®注/NovoLog®に対する優越性を、対数リンク関数を仮定し、低血糖が治験薬投与下として考えられる期間の対数をオフセット項とする負の二項分布回帰モデルを用いて解析した。

体重のベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後 26 週までの変化量（ステップ 4）

Faster aspart（食前投与）のノボラピッド®注/NovoLog®（食前投与）に対する優越性を、ベースラインの体重を共変量とする以外はプライマリーエンドポイントの解析と同様の MMRM を用いた。

有効性の補足的エンドポイント

空腹時血糖値及び 1,5-アンヒドログルシトール値のベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後 26 週までの変化量は、対応するベースラインの空腹時血糖値又は 1,5-アンヒドログルシトール値を共変量とする以外はプライマリーエンドポイントの解析と同様の MMRM を用いて解析した。無作為割り付けされた治験薬の投与後 26 週まで「重大な低血糖あり又はなし」及び「重大な低血糖がなく、体重増加が軽微（<3.0%）」であった HbA1c <7.0%又は≤6.5%を達成した被験者の割合について、6 つのレスポンダーエンドポイントは、治療、CGM 利用の有無に基づく層及び地域を因子、ベースラインの HbA1c を共変量とするロジスティック回帰モデルに基づきそれぞれ解析した。食後血糖値及び食後血糖増加量のベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後 26 週までの変化量（食事負荷試験）は、治療、CGM 利用の有無に基づく層及び地域を因子及びベースラインの食後血糖値又は食後血糖増加量を共変量として含む分散分析モデルを用いてそれぞれ解析した。投与後 26 週における 7-9-7 点血糖自己測定値プロファイルの平均のベースラインからの変化量ならびに食後血糖値及び食後血糖増加量（血糖自己測定に基づく、すべての食事時及び各食事時）のベースラインからの変化量は、対応するベースライン値を共変量とする以外はプライマリーエンドポイントの解析と同様の MMRM を用いて解析した。7-9-7 点血糖自己測定値プロファイルの変動は、来院 22 及び 36 の測定値を対数変換し、対応するベースライン値を対数変換して共変量とするとする以外はプライマリーエンドポイントの解析と同様の MMRM を用いて解析した。夜間血糖自己測定値の変化におけるベースラインからの変化量は、プロファイルの平均の解析と同様の方法で解析した。「重大な低血糖あり又はなし」で全体の食後 2 時間血糖値≤7.8 mmol/L（血糖自己測定値）を達成した被験者の割合について、2 つのレスポンダーエンドポイントは、治療、CGM 利用の有無に基づく層及び地域を因子、ベースラインの全体の食後 2 時間血糖値を共変量とするロジスティック回帰モデルに基づきそれぞれ解析した。無作為割り付けされた治験薬の投与後 26 週まで重大な低血糖がなく、体重増加が軽微（<3.0%）で、HbA1c <7.0%又は≤6.5% を達成し、全体の食後 2 時間血糖値≤7.8 mmol/L（血糖自己測定値）を達成した被験者の割合について、2 つのレスポンダーエンドポイントは、治療、CGM 利用の有無に基づく層及び地域を因子、ベースラインの全体の食後 2 時間血糖値、HbA1c 及び体重を共変量とするロジスティック回帰モデルに基づきそれぞれ解析した。脂質に関するエンドポイントは、対応するベースライン値を共変量とする以外はプライマリーエンドポイントの解析と同様の MMRM を用いてそれぞれ解析した。インスリン投与量は投与法及び治療週

ごとに、各食事時及び 1 日総投与量の両方について、単位及び単位/kg で、記述的に要約した。

安全性のエンドポイント

*治験薬投与下で発現した有害事象（Treatment Emergent Adverse Event、以下、有害事象とする）*とは、無作為割り付けされた治験薬の初回投与日から無作為割り付けされた治験薬の最終投与日の 7 日後までの間に発現した事象と定義した。投与期間の無作為割り付けされた治験薬の初回投与日から 2 回目の事後調査来院まで（30 日間の事後調査期間）の間に発現した主要な心血管イベントの疑いがある有害事象については、中央評価を実施した。

*低血糖*は、無作為割り付けされた治験薬の初回投与日から無作為割り付けされた治験薬の最終投与日の 1 日後までの間に発現した場合に「治験薬投与下で発現」と定義した。00：01 から 05：59（両時刻を含む）の間に発現した場合は夜間低血糖と定義した。

ベースラインから 26 週までの間に発現した治験投与下の重大な又は血糖値確定低血糖の発現件数については、検証的セカンダリー解析（ステップ 3）について述べた方法で解析した。

治験薬投与下で発現した低血糖に関するデータは、1 回以上発現した被験者の例数及び割合（%）、発現件数及び単位時間あたりの発現件数（100 人・年あたりの発現件数）で示した。治験薬投与下で発現した有害事象については記述的に要約した。治験薬投与下以外で発現した有害事象は、30 日間の事後調査期間中に自発報告された有害事象を含めて、一覧表で表示した。注射部位反応に関するすべての情報は、要約し、一覧表を作成した。バイタルサインの測定値及びベースラインからの変化量は、変化量の平均として実測値を用いて記述的に要約した。身体所見、ならびに心電図及び眼底検査／眼底写真の所見を要約し、これらのベースラインからの変化は、「正常」「異常／臨床的に問題なし」「異常／臨床的に問題あり」に分類してシフトテーブルを作成した。臨床検査値はそれぞれの基準範囲を参考に、基準値を下回る値又は上回る値に印をつけた。臨床検査値のベースラインからの変化については、実測値を用いて変化量を要約し、「低値」「正常」「高値」に分類してシフトテーブルを作成した。無作為割り付け投与後 26 週における心血管リスクマーカー：高感度 C-反応性タンパク（hsCRP）、ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）の解析は、それぞれ、治療、CGM 利用の有無に基づく層及び地域を因子とし、対応するベースライン値を共変量とした分散分析モデルを用いて実施した。すべての安全性に関するエンドポイントは、SAS を用いて要約し、FAS を用いて解析した。

被験者背景：

本試験の対象集団は、男性（48.8%）及び女性（51.2%）の成人 2 型糖尿病患者あった。平均年齢は 59.5 歳、平均 BMI は 31.2 kg/m^2、平均糖尿病罹病期間は 12.7 年であった。被験者の大部分が白人（81%）であった。人口統計学的及びベースライン特性は概ね両群で同様であった。被験者背景及びベースライン特性の詳細は表 2 を参照のこと。

表 2　ベースライン及び糖尿病の特性：FAS

	Faster aspart	NovoRapid	Total
Number of subjects	345	344	689
Age (yrs)			
N	345	344	689
Mean (SD)	59.6 (9.3)	59.4 (9.6)	59.5 (9.4)
Median	60.0	61.0	60.0
Min ; Max	33.0 ; 82.0	21.0 ; 83.0	21.0 ; 83.0
BMI (kg/m^2)			
N	345	344	689
Mean (SD)	31.5 (4.7)	31.0 (4.5)	31.2 (4.6)
Median	31.6	31.1	31.2
Min ; Max	20.6 ; 42.4	20.6 ; 40.9	20.6 ; 42.4
Duration of diabetes (yrs)			
N	345	344	689
Mean (SD)	13.2 (6.7)	12.3 (6.3)	12.7 (6.5)
Median	13.0	11.0	12.0

Min ; Max	2.0 ; 39.0	1.0 ; 38.0	1.0 ; 39.0
HbA1c (%)			
N	345	344	689
Mean (SD)	7.96 (0.68)	7.89 (0.71)	7.92 (0.70)
Median	7.90	7.80	7.80
Min ; Max	6.7 ; 10.6	5.3 ; 10.0	5.3 ; 10.6

BMI: body mass index, N: number of subjects, SD: standard deviation, yrs: years.
Data in this table reflects baseline characteristics collected at randomisation (visit 10). Some subjects had high BMI values at baseline but were not excluded from the trial as inclusion of subjects was based on BMI values at screening (visit 1). Some subjects had HbA_{1c} values higher or lower than the defined randomisation criteria but were not excluded from the trial as inclusion of subjects was based on HbA_{1c} values at visit 9. NovoRapid® is known as NovoLog® in the US.

有効性の結果：

2 型糖尿病患者を対象として、無作為割り付けされた治療である faster aspart（食前投与）又はノボラピッド®注/NovoLog®（食前投与）（いずれもインスリン グラルギン 1 日 1 回投与及びメトホルミンを併用）を 26 週間投与後に以下の有効性の結論が得られた：

階層的検定手順

- HbA1cのベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後26週までの変化量について、faster aspartのノボラピッド®注/NovoLog®に対する非劣性が検証された。
- 食後2時間血糖増加量のベースラインからの変化量について、faster aspartのノボラピッド®注/NovoLog®注に対する優越性は検証されず、その後の検証的エンドポイントの階層的検定手順は中止となった。この結果、本試験の結果から、検証的セカンダリーエンドポイント〔重大な又は血糖値確定低血糖の発現件数（ステップ3）及び体重のベースラインからの変化量（ステップ4）〕に関して検証的な結論は導き出せなかった。

HbA1c

- HbA1cは、いずれの群でも無作為割り付けされた治験薬の投与後26週で低下した。投与後26週のHbA1cの低下の平均（観測値）は、faster aspart群で7.96%から6.63%、ノボラピッド®注/NovoLog®群で7.89%から6.59%であった〔ベースラインからの低下量の推定値は、faster aspart（食前投与）群-1.38%、ノボラピッド®注/NovoLog®群-1.36%〕。
- 群間差（faster aspart群－ノボラピッド®注/NovoLog®群）の推定値は、-0.02%（95%信頼区間：-0.15; 0.10）であり、両側95%信頼区間の上限が0.4%以下であったことから非劣性が検証された。
- HbA1cが7%未満であった被験者の割合（%）は、faster aspart群が74.8%、ノボラピッド®注/NovoLog®群が75.9%であった。
- 重大な低血糖の発現がなくHbA1cが7%以下の被験者の割合（%）は、faster aspart群が71.9%、ノボラピッド®注/NovoLog®群が72.7%であった。
- いずれのレスポンダーの解析においても、次のHbA1cレスポンダーの割合（%）についてfaster aspart群とノボラピッド®注/NovoLog®群で統計的な有意差は認められなかった。
  - HbA1cの目標値（<7.0%又は≤6.5%）を達成した被験者
  - 重大な低血糖の発現がなくHbA1cの目標値を達成した被験者
  - 体重増加が軽微（<3.0%）で、重大な低血糖の発現がなくHbA1cの目標値を達成した被験者

食後血糖増加量（食事負荷試験）

- 食後血糖増加量は、いずれの群でも無作為割り付けされた治験薬の投与後26週で低下した。
- 食後2時間血糖増加量の低下の平均（観測値）は、faster aspart群で7.57 mmol/L（136.37 mg/dL）から4.55 mmol/L（81.95 mg/dL）、ノボラピッド®注/NovoLog®群で7.34 mmol/L（132.31 mg/dL）から4.90 mmol/L（88.38 mg/dL）であった。群間差（faster aspart群－ノボラピッド®注/NovoLog®群）の推定値は-0.36 mmol/L（95%信頼区間：-0.81; 0.08）〔-6.57 mg/dL（95%信頼区間：-14.54; 1.41）〕であり、食後2時間血糖増加量のベースラインからの変化量にfaster aspart群とノボラピッド®注/NovoLog®群間で統計的な有意差はみられなかった。
- 食後1時間血糖増加量の平均（観測値）は、faster aspart群で6.03 mmol/L（108.73 mg/dL）から

4.07 mmol/L（73.33 mg/dL）、ノボラピッド®注/NovoLog®群で5.93 mmol/L（106.86 mg/dL）から4.61 mmol/L（83.07 mg/dL）に低下した。群間差（faster aspart群－ノボラピッド®注/NovoLog®群）の推定値は-0.59 mmol/L（95%信頼区間：-1.09; -0.09）〔-10.63mg/dL（95%信頼区間：-19.56;-1.69）〕であり、食後1時間血糖増加量のベースラインからの変化量に投与群間で統計的な有意差がみられ、faster aspart群で良好な結果であった。

体重

- 体重は、いずれの群でも無作為割り付けされた治験薬の投与後26週で増加した（faster aspart群2.68 kg及びノボラピッド®注/NovoLog®群2.67 kg）。群間で統計的な有意差はみられなかった。

7-9-7 点血糖自己測定値プロファイル

- 食後血糖値及び食後血糖増加量（血糖自己測定値）は、いずれの群でも無作為割り付けされた治験薬の投与後26週で低下した。
- 食後血糖増加量の低下は一貫してfaster aspart群で大きく、昼食時では食事血糖増加量の低下に統計的な有意差がみられた。ベースラインからの変化量の群間差の推定値は-0.35 mmol/L（95%信頼区間：-0.65; -0.05）〔-6.36 mg/dL（95%信頼区間：-11.81; -0.92）〕であった。
- Faster aspart群において食後血糖値の目標値を達成するレスポンダーの割合が高い傾向が認められたが、統計的に有意な群間差はみられなかった。

1,5-アンヒドログルシトール値

- 1,5-アンヒドログルシトール値は両群で改善（増加）した。1,5-アンヒドログルシトール値の改善について、faster aspart群とノボラピッド®注/NovoLog®群の間で統計的な有意差はみられなかった。

空腹時血糖値

- 空腹時血糖値の無作為割り付けされた治験薬の投与後26週までの変化は、両群ともきわめて小さかった。空腹時血糖値のベースラインからの変化量について、faster aspart群とノボラピッド®注/NovoLog®群間で統計的な有意差はみられなかった。

脂質-リポタンパク質

- 総コレステロール、HDL、LDL及び中性脂肪の無作為割り付けされた治験薬の投与後26週までの変化は、両群ともきわめて小さかった。総コレステロール、HDL、LDL及び中性脂肪のベースラインからの変化量について、faster aspart群とノボラピッド®注/NovoLog®群間で統計的な有意差はみられなかった。

インスリン投与量

- 無作為割り付けされた治験薬の投与後26週における1日Bolusインスリン投与量の中央値は、いずれの群でも増加し、両群で同様であった。Faster aspart群で0.49単位/kg（43単位）、ノボラピッド®注/NovoLog®群で0.51単位/kg（45.5単位）であった。
- 無作為割り付けされた治験薬の投与後26週における1日総インスリン投与量の中央値は、いずれの群でも増加し、両群で同様であった。Faster aspart群で1.02単位/kg（95.0単位）、ノボラピッド®注/NovoLog®群で1.02単位/kg（91.5単位）であった。
- 無作為割り付けされた治験薬の投与後26週における1日総インスリン投与量の割合（Basalインスリンに対するBolusインスリンの1日投与量の比）は、いずれの群でも56%であった。

安全性の結果：

2 型糖尿病患者を対象として、無作為割り付けされた治療である faster aspart（食前投与）又はノボラピッド®注/NovoLog®（食前投与）（いずれもインスリン グラルギン 1 日 1 回投与及びメトホルミンを併用）を 26 週間投与後に以下の安全性の結論が得られた：

有害事象

- 治験薬投与下で発現した有害事象を発現した被験者の割合ならびに単位時間あたりの治験薬投与下で発現した有害事象の発現件数は、両群で同様であった。有害事象の単位時間あたりの発現件数及び有害事象を発現した被験者の割合は、faster aspart群で302.9件／100人・年及び51.0%、ノボラピッド®注/NovoLog®群で292.1件／100人・年及び54.5%であった。
- 両群で最も高頻度で報告された有害事象（被験者の1%以上）は、「鼻咽頭炎」、「上気道感染」、「尿路感染」であった。

- ほとんどの有害事象が非重篤で軽度であり、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。
- 注射部位反応の単位時間あたりの発現件数は少なく、faster aspart群で1.9件／100人・年、ノボラピッド®注/NovoLog®群で2.5件／100人・年であった。計7件の注射部位反応が5例（0.7%）の被験者で報告され〔Novo Nordisk MedDRA検索式（NNMQ）による検索に基づく〕、faster aspart群で3例（0.9%）3件、ノボラピッド®注/NovoLog®群で2例（0.6%）4件であった。これらすべての有害事象は非重篤であった。
- アレルギー反応の単位時間あたりの発現件数は、faster aspart群で16.3件／100人・年、ノボラピッド®注/NovoLog®群で19.7件／100人・年であった。計58件のアレルギー反応が51例（7.5%）の被験者で報告され（NNMQ検索に基づく）、faster aspart群で23例（6.7%）26件、ノボラピッド®注/NovoLog®群で28例（8.2%）32件であった。これらの有害事象のほとんどが非重篤であった。

<u>死亡、重篤な有害事象及び他の重大な有害事象</u>

- 治験薬投与下で、faster aspart群で1例（「肺塞栓症」）及びノボラピッド®注/NovoLog®群で1例（「急性心筋梗塞」）の計2例の死亡が報告された。治験薬投与下でない期間では、ノボラピッド®注/NovoLog®群の1例（「心停止」）の死亡が30日間の事後調査期間中に報告された。これら3例の死亡すべてが心血管死と判定された。
- 重篤な有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの重篤な有害事象の発現件数は、ノボラピッド®注/NovoLog®群と比較してfaster aspart群で少なかった。重篤な有害事象の単位時間あたりの発現件数は、faster aspart群で12.5件／100人・年、ノボラピッド®注/NovoLog®群で19.1件／100人・年であった。
- 最も高頻度で報告された重篤な有害事象は、いずれの群でも「低血糖」であった。
- 計7例（1.0%）の被験者が、有害事象のために本試験を中止した。治験薬投与下で発現した有害事象による中止が5例（0.7%）及び治験薬投与下での発現ではない有害事象による中止が2例（0.3%）であった。
  - 治験薬投与下で発現した有害事象による中止：faster aspart群2例（0.6%）及びノボラピッド®注/NovoLog®群3例（0.9%）。
  - 治験薬投与下での発現ではない有害事象による中止：ノボラピッド®注/NovoLog®群2例（0.6%）。
- 投与量の減量に至った有害事象は、faster aspart群で13例（3.8%）18件、ノボラピッド®注/NovoLog®群で9例（2.6%）10件報告された。
- 8例（1.2%）9件の投与過誤が報告された（NNMQ検索に基づく）。Faster aspart群で4例（1.2%）5件及びノボラピッド®注/NovoLog®群で4例（1.2%）4件であった。
- 計12件の有害事象（faster aspart群5件及びノボラピッド®注/NovoLog®群7件）が、イベント判定委員会（EAC）により心血管イベントと確認された。このうちの6件が主要な心血管イベントとされた（faster aspart群2件及びノボラピッド®注/NovoLog®群4件）。

<u>低血糖</u>

- 無作為割り付けされた治験薬の投与後26週における重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数の比（faster aspart群／ノボラピッド®注/NovoLog®群）の推定値は、1.09（95%信頼区間：0.88; 1.36）であり、統計的に有意な群間差はみられなかった。単位時間あたりの発現件数は、faster aspart群及びノボラピッド®注/NovoLog®群でそれぞれ1787.8件／100人・年及び1659.1件／100人・年であった。〕
  - *日中及び夜間低血糖*：日中又は夜間〔00:01から05:59まで、（両時刻を含む）〕の重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数の比の推定値について、統計的に有意な群間差はみられなかった。日中の重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、faster aspart群及びノボラピッド®注/NovoLog®群でそれぞれ1609.5件／100人・年及び1525.3件／100人・年であった。夜間〔00:01から05:59まで、（両時刻を含む）〕の重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、faster aspart群及びノボラピッド®注/NovoLog®群でそれぞれ178.3件／100人・年及び133.7件／100人・年であった。
  - *食後（1～6時間）の低血糖*：食後1、4及び6時間の間の単位時間あたりの発現件数には、faster

aspart群とノボラピッド®注/NovoLog®群間で統計的な有意差はみられなかった。無作為割り付けされた治験薬の投与後26週における食後2時間の間の重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数の比（faster aspart群／ノボラピッド®注/NovoLog®群）の推定値は、1.60（95%信頼区間：1.13; 2.27）であり、ノボラピッド®注/NovoLog®群と比較してfaster aspart群で統計的に有意に大きかった。食後2時間の間の重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、faster aspart群及びノボラピッド®注/NovoLog®群でそれぞれ226.5件／100人・年及び148.5件／100人・年であり、それぞれ約2.27件／人・年及び1.49件／人・年に相当した。食後2時間の間の低血糖のfaster aspart群とノボラピッド®注/NovoLog®群の発現件数の差は、約1件／人・年に相当していた。

- 重大な低血糖を発現した被験者の割合は、faster aspart群（3.2%）及びノボラピッド®注/NovoLog®群（3.8%）で同様であった。ADAの分類による重大な低血糖の単位時間あたりの発現件数は、faster aspart群及びノボラピッド®注/NovoLog®群でそれぞれ16.9件／100人・年及び10.5件／100人・年であり、約0.17件／人・年及び0.11件／人・年に相当した。重大な低血糖のfaster aspart群とノボラピッド®注/NovoLog®群の発現件数の差は、0.06件／人・年に相当していた。無作為割り付けされた治験薬の投与後26週におけるADAの分類による重大な低血糖の単位時間あたりの発現件数の比（faster aspart群／ノボラピッド®注/NovoLog®群）の推定値は、1.25（95%信頼区間：0.44; 3.55）であり、統計的に有意な群間差はみられなかった。

<u>身体所見、眼底検査、心電図、バイタルサイン及び臨床検査項目</u>

- 身体所見、バイタルサイン、眼底検査、心電図又はその他の臨床検査項目に関し、ベースラインから試験終了時まで、又は投与群間で、臨床的に問題となる違いは認められなかった。
- 本試験において妊娠の報告はなかった。

全体の結論：

26 週間、無作為割り付け、二重盲検、並行群間、treat-to-target 試験の結果から、2 型糖尿病患者において、インスリン グラルギン 1 日 1 回投与とメトホルミンを併用下において、ノボラピッド®注/NovoLog®と比較した場合の faster aspart の食前投与の有効性及び安全性が確認された。この試験のデータから以下の結論が得られる。

- Faster aspartは2型糖尿病患者の血糖コントロールを効果的に改善させた。HbA1cのベースラインからの変化量に関して、ノボラピッド®注/NovoLog®に対する非劣性が検証された。
- 食後2時間血糖増加量（食事負荷試験）については、ノボラピッド®注/NovoLog®と比較してfaster aspartの統計的に有意なベネフィットは確認できなかった。食後1時間血糖増加量（食事負荷試験）については、faster aspart及びノボラピッド®注/NovoLog®間で統計的な有意差がみられ、ノボラピッド®注/NovoLog®と比較してfaster aspartで良好な結果であった。
- 重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数には、統計的に有意な群間差は認められなかった。重大な又は血糖値確定低血糖の全発現件数に占める食後2時間の間の発現件数の割合は低かったが、食後2時間の低血糖の単位時間あたりの発現件数はノボラピッド®注/NovoLog®と比較してfaster aspartで統計的に有意に多かった。
- 体重増加について、faster aspartとノボラピッド®注/NovoLog®間で統計的な有意差はみられなかった。
- 安全性に問題となる所見は認められなかった。2型糖尿病患者におけるfaster aspart及びノボラピッド®注/NovoLog®の全体的な安全性プロファイルは同様であり、インスリン アスパルトにおいて予測されたとおりであった。

本試験は、ヘルシンキ宣言の精神、ICH-GCP 及び FDA 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.15 NN1218-4049

2.7.6.15.1 臨床試験概要

Trial Registration ID-number： NCT01850615	UTN：U1111-1137-6242 IND number：106878 EudraCT number：2012-005583-10

治験の標題：
成人 2 型糖尿病を対象としたメトホルミン併用下における Basal インスリンを用いた治療に対する FIAsp*を用いた Basal-Bolus インスリン療法の有効性及び安全性の検討（onset® 3）
*FIAsp は、治験実施計画書で使用された fast-acting insulin aspart 製剤の略語である。

治験責任医師名：
本試験を実施した 51 施設のそれぞれに 1 名の治験責任医師を置いた。下記がノボ ノルディスク社によって任命された署名責任を有する医師で、代表して治験総括報告書をレビューし署名した。
[redacted]

治験実施施設：
本試験は 6 ヵ国の 51 施設で実施した。その内訳は、アルゼンチン 4 施設、インド 8 施設、メキシコ 3 施設、ルーマニア 5 施設、スロベニア 4 施設及び米国 27 施設である。

公表文献（引用文献）：
本試験概要作成時になし

治験期間： 開始日：2013 年 9 月 23 日 終了日：2014 年 11 月 17 日	**開発のフェーズ**： 第 3a 相

Cut-off date：
ここに提示する結果は、2014 年 12 月 10 日時点での臨床データベースに基づいている。

目的：
主要目的：
- メトホルミン併用下における、無作為割り付けされた治験薬の投与後18週までの血糖コントロールについて、fast-acting insulin aspart（faster aspart）（食前投与）を用いたBasal-Bolus療法のBasalインスリンを用いた治療に対する優越性を検証する。

副次的目的：
- メトホルミン併用下における、無作為割り付けされた治験薬の投与後18週までの食後血糖値の抑制について、faster aspart（食前投与）を用いたBasal-Bolus療法とBasalインスリンを用いた治療を比較する。
- メトホルミン併用下における、無作為割り付けされた治験薬の投与後18週までのその他の有効性及び安全性エンドポイントについて、faster aspart（食前投与）を用いたBasal-Bolus療法とBasalインスリンを用いた治療を比較する。

治験方法：
本試験は、メトホルミン併用下で、インスリン デテミル、インスリン グラルギン又は Neutral Protamine Hagedorn（NPH）インスリンの 1 日 1 回投与と faster aspart（食前投与）を用いた Basal-Bolus 療法の有効性及び安全性を、インスリン デテミル、インスリン グラルギン又は NPH インスリンの 1 日 1 回投与と比較して評価する、多施設、多国籍、無作為割り付け、非盲検、並行群間試験であった。
被験者は、18 歳以上の 2 型糖尿病患者で、スクリーニング来院前にインスリン デテミル、インスリン グラルギン又は NPH インスリンの 1 日 1 回投与に加えメトホルミンを併用、あるいはインスリン デテミル、インスリン グラルギン又は NPH インスリンの 1 日 1 回投与に加えメトホルミンを併用し、さらに他の経口糖尿病治

療薬（OAD）〔スルホニルウレア薬（SU）又はグリニド又はジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害薬（DPP-4 阻害薬）及び／又は（α-グルコシダーゼ阻害薬（α-GI）〕の併用も実施していた患者であった。
8 週間の run-in 期間では、メトホルミンと Basal インスリン（インスリン デテミル、インスリン グラルギン又は NPH インスリン）の 1 日 1 回投与の併用療法を、試験開始前と同一投与量で継続した。Run-in 期間の開始時点で、メトホルミン以外の経口糖尿病治療薬の投与は中止し、試験期間中にメトホルミン以外の糖尿病治療薬の投与は禁止した。
無作為割り付けの時点で、被験者をメトホルミン併用下での Basal インスリンを用いた治療群（Basal インスリン群）又は Basal-Bolus 療法群に 1：1 の比で無作為に割り付けた。Basal-Bolus 療法群の被験者は、Basal インスリン及びメトホルミンの投与に加え、毎食前に faster aspart を投与した。Basal インスリン群の被験者は、それまでに用いていた Basal インスリンの投与及びメトホルミンの投与を継続した。
試験期間は全体で約 32 週間である。その内訳は、スクリーニング期間が 2 週間、run-in 期間が 8 週間、投与期間が 18 週間、さらに 7 日間及び 30 日間の事後調査期間であった。

計画及び解析された被験者数：
成人 2 型糖尿病患者 218 例を無作為に割り付けるよう計画した。被験者の内訳を表 1 に示す。
表 1　被験者の内訳：全被験者

	faster aspart + Basal N (%)	Basal N (%)	Total N (%)
Screened			555
Screening failures			232
Run-in failures			87
Randomised	116 (100.0)	120 (100.0)	236 (100.0)
Exposed	115 (99.1)	120 (100.0)	235 (99.6)
Withdrawn at/after randomisation	9 (7.8)	5 (4.2)	14 (5.9)
Adverse event	2 (1.7)	1 (0.8)	3 (1.3)
Protocol violation			
#4: bolus insulin injections <3 daily	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
#7: medication interfering with glucose metabolism	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
#10: non-compliance with trial procedures	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.8)
#13: included in trial in contravention to criteria	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
Lost to follow-up	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
Withdrawal by subject	3 (2.6)	1 (0.8)	4 (1.7)
Other	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
Completed trial	107 (92.2)	115 (95.8)	222 (94.1)
Full analysis set	116 (100.0)	120 (100.0)	236 (100.0)
Per protocol analysis set	114 (98.3)	118 (98.3)	232 (98.3)
Safety analysis set	115 (99.1)	120 (100.0)	235 (99.6)

N: Number of subjects, %: Percentage of randomised subjects.

診断及び主要な組入れ基準：
<u>主な選択基準</u>：
- 被験者本人からの文書による同意取得時に18歳以上
- スクリーニング（来院1）時点で2型糖尿病罹病期間が6ヵ月以上（臨床診断による）
- スクリーニング来院前少なくとも3ヵ月インスリン デテミル、インスリン グラルギン又はNPHインスリンの1日1回投与を実施している
- 現在の治療方法：
  - スクリーニング前少なくとも3ヵ月安定した用法・用量によりメトホルミン投与を実施している。メトホルミンの投与量は少なくとも1000 mgとする。
    又は
  - スクリーニング前少なくとも3ヵ月安定した用法・用量によりメトホルミンに加えSU又はグリニド又はDPP-4阻害薬及び／又はα-GIの投与を受けている。メトホルミンの投与量は少なくとも1000 mgとする。
- HbA1c（中央測定機関）：
  - メトホルミンのみ投与を受けている患者では、スクリーニング来院時点で7.5以上9.5%以下（58以上

80 mmol/mol以下）
又は
- メトホルミンと他の経口糖尿病治療薬（SU又はグリニド又はDPP-4阻害薬及び／又はα-GI）の併用療法を実施している患者ではスクリーニング来院時点で7.5以上9.0%以下（58以上75 mmol/mol以下）

- BMI 40.0 kg/m^{2}以下

<u>無作為割り付け基準</u>：
- HbA1c（中央測定機関による）が7.0以上9.0%以下（53以上75 mmol/mol以下）であった被験者を無作為割り付け基準適格例とした

<u>主な除外基準</u>：
- Bolusインスリンを使用。ただし一時的病態に起因する短期的使用（連続14日以内）で、かつスクリーニング来院前3ヵ月以内でなければ可
- スクリーニング前3ヵ月以内にグルカゴン様ペプチド-1受容体作動薬及び／又はチアゾリジン薬を使用した
- 治験責任医師が重大な低血糖（過去12ヵ月間に重大な低血糖を2件以上）又は無自覚低血糖を繰り返し発現すると判断した被験者、あるいはスクリーニング前6ヵ月以内に糖尿病性ケトアシドーシスのために入院したことのある被験者

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：
- 被験薬はfaster aspart（100単位/mL）〔PDS290プレフィルドペン型注入器（3 mL）と一体化したプレフィルド製剤〕（バッチ番号：CP50884及びCP51078）。

Basal-Bolus 療法群の被験者は、各自の Basal インスリン（インスリン デテミル、インスリングラルギン又は NPH インスリン）の 1 日 1 回投与（下記の「対照薬」の項の「被験薬以外の治験薬」を参照）及びメトホルミン（ノボ ノルディスク社からは提供しない）の投与に加え、毎食（朝食、昼食及び夕食）時に faster aspart を投与した。Faster aspart は食事の 0～2 分前に腹部に皮下投与した。Faster aspart の投与量は用量調節ガイドラインに従って毎日増減したが、投与量の調節は必ず治験責任医師が行うこととした。

投与期間：
投与期間は 18 週間と計画された。平均投与期間は、Basal-Bolus 療法群が 0.334 年、Basal インスリン群が 0.340 年であった。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：
実薬対照はインスリン デテミル、インスリン グラルギン又は NPH インスリン（被験薬以外の治験薬）の 1 日 1 回投与とメトホルミン（ノボ ノルディスク社からは供給しない）の併用療法であった。
本試験で使用した被験薬以外の治験薬：
- インスリン デテミル〔レベミル®注（100単位/mL）皮下注射用製剤（3 mL）フレックスペン®〕バッチ番号：CP50477及びCP51044
- NPHインスリン〔Insulatard®、Protaphane®、ノボリンN™注（100単位/mL）懸濁皮下注射用製剤（3 mL）フレックスペン®〕バッチ番号：CP50835及びCP51798
- インスリン グラルギン〔Lantus®注（100単位/mL）皮下注射用製剤（3 mL）SoloStar®ペン型注入器〕バッチ番号：2F363A、3F201A及び3F217A

8 週間の run-in 期間に、被験者は試験開始前と同一投与量で Basal インスリン及びメトホルミンの投与を継続した。Basal インスリンは 1 日 1 回、毎日夕方のほぼ同時刻に、大腿部又は上腕部（三角筋部）に皮下投与した。Run-in 期間中、Basal インスリン投与量は用量調節ガイドラインに従って週 1 回調節したが、投与量の調節は必ず治験責任医師が行うこととした。投与期間には、Basal インスリン投与量は必要に応じて調節した。

評価基準：有効性
<u>有効性のプライマリーエンドポイント</u>
- HbA1cのベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後18週までの変化量

<u>有効性のセカンダリーエンドポイント</u>
- 無作為割り付けされた治験薬の投与後18週におけるHbA1cが以下の各基準を満たす被験者

- HbA1c <7.0%
- HbA1c ≤6.5%
- HbA1c <7.0%で重大な低血糖なし
- HbA1c ≤6.5%で重大な低血糖なし
- HbA1c <7.0%で重大な低血糖がなく、体重増加が軽微（<3.0%）
- HbA1c ≤6.5%で重大な低血糖がなく、体重増加が軽微（<3.0%）

- 無作為割り付けされた治験薬の投与後18週における7点血糖自己測定値プロファイル
  - 無作為割り付けされた治験薬の投与後18週における食後2時間血糖値（すべての食事時の平均値、及び朝食時、昼食時、夕食時）
  - 無作為割り付けされた治験薬の投与後18週における食後2時間血糖増加量（すべての食事時の平均値、及び朝食時、昼食時、夕食時）
  - 血糖自己測定値プロファイルの平均
- 無作為割り付けされた治験薬の投与後18週における食後血糖値（7点血糖自己測定に基づく食後2時間血糖値の平均）が以下の各基準を満たす被験者
  - すべての食事時の食後血糖値 ≤7.8 mmol/L（140 mg/dL）
  - すべての食事時の食後血糖値 ≤7.8 mmol/L（140 mg/dL）で重大な低血糖なし
  - すべての食事時の食後血糖値 ≤7.8 mmol/L（140 mg/dL）でHbA1c <7.0%であり、かつ体重増加が軽微（<3.0%）で重大な低血糖なし
  - すべての食事時の食後血糖値 ≤7.8 mmol/L（140 mg/dL）でHbA1c ≤ 6.5%であり、かつ体重増加が軽微（<3.0%）で重大な低血糖なし
- 空腹時血糖値（FPG）のベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後18週までの変化量
- 1,5-アンヒドログルシトール値のベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後18週までの変化量
- 体重のベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後18週までの変化量
- 無作為割り付けされた治験薬の投与後18週の脂質-リポタンパクプロファイル〔中性脂肪、総コレステロール、高比重リポタンパク（HDL）コレステロール及び低比重リポタンパク（LDL）〕
- 無作為割り付けされた治験薬の投与後18週のインスリン投与量（Basalインスリン、総Bolusインスリン投与量及び各食事時のBolusインスリン投与量）

評価基準：安全性

主な安全性のセカンダリーエンドポイント

- 無作為割り付けされた18週間の投与期間に治験薬投与下の低血糖の発現件数
- 無作為割り付けされた18週間の投与期間における有害事象の発現件数
- 無作為割り付けされた18週間の投与期間におけるBasal又はBolusインスリンのいずれかに関連する注射部位反応の発現件数
- 臨床所見（身体所見、バイタルサイン、心電図及び眼底検査／眼底写真）のベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後18週までの変化
- 中央測定機関による臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）のベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後18週までの変化

統計手法：

被験者数の設定根拠

被験者数の設定にはt統計量を用い、両側有意水準5%で、試験を完了した被験者における群間差0.6%と仮定した。中止・脱落率に両群間で差がなく、いずれも20%であり、また中止・脱落例での群間差が0.25%に留まると想定し、中止・脱落例について調整するため、症例数の計算に用いた群間差を0.53%に下げた。その結果、HbA1cの変化量の標準偏差（SD）を1.2%（先行する試験での経験に基づいた保守的なSDの推定値）とすると、90%以上の検出力で主要目的を達成するには少なくとも218例が必要であった。

解析対象集団

- 最大の解析対象集団〔full analysis set（FAS）〕：無作為割り付けされたすべての被験者を含む

- 治験実施計画書に適合した（PP）解析対象集団：プライマリーエンドポイントに影響を及ぼした可能性がある治験実施計画書からの重要な逸脱がなく、プライマリーエンドポイントに必要な有効な評価結果がある被験者（4例を除外）
- 安全性解析対象集団〔safety analysis set（SAS）〕：少なくとも1回の被験薬又は対照薬の投与が行われたすべての被験者を含む（1例を除外）
- 完了例解析対象集団：試験を完了した被験者（14例を除外）

各解析対象集団の例数は表 1 を参照。

<u>有効性のエンドポイント</u>

ベースラインから無作為割り付けされた治験薬の投与後 18 週の HbA1c の変化量は、繰り返し測定に対する混合効果モデル（MMRM）を用いて解析した（算出した HbA1c のベースラインからの変化量すべてを使用）。このモデルは、治療、地域、層（Basal インスリンの種類）を固定効果、被験者を変量効果、ベースラインの HbA1c を共変量とし、すべての固定効果と来院の間の交互作用及び共変量と来院の間の交互作用を含めた。FAS で求めた群間差（Basal-Bolus 療法群－Basal インスリン群）の推定値の両側 95%信頼区間上限値が 0%未満の場合、優越性が検証されたとみなした。7 点血糖自己測定値プロファイルは、朝食、昼食及び夕食それぞれの開始前及び開始後 120 分ならびに就寝時の測定値とした。平均血糖自己測定値、食後 2 時間血糖値、食後 2 時間血糖増加量（すべての食事時の平均及び各食事時）ならびに空腹時血糖値、1,5-アンヒドログルシトール値及び体重のベースラインからの変化量の解析には、プライマリーエンドポイントの解析と同様の MMRM を用いたが、共変量は対応するベースライン値とした。HbA1c 及び食後血糖値のレスポンダーエンドポイントの解析には、治療、層及び地域を因子とし、ベースライン値（HbA1c 又は食後血糖値）を共変量とするロジスティック回帰モデルを使用した（体重の軽微な増加を規定するレスポンダーエンドポイントについては、治験実施計画書に規定の解析にベースラインの体重を共変量として追加した）。脂質に関するエンドポイントの解析には、治療、地域及び層を因子とし、当該項目のベースライン値を共変量とする正規線形回帰モデルを使用した（解析対象は FAS）。インスリン投与量については、SAS を対象とし、治療方法に応じて投与週別に、各食事時の投与量及び 1 日総投与量を、記述統計量を用いて要約した。

<u>安全性のエンドポイント</u>

治験薬投与下で発現した低血糖に関するデータは、1 回以上発現した被験者の例数及び割合、発現件数及び単位時間あたりの発現件数（100 人・年あたりの発現件数）で示した。治験薬投与下で発現した重大な又は血糖値確定低血糖の発現件数は、対数リンク関数を使用し低血糖が治験薬投与下として考えられる期間の対数をオフセット項とする負の二項分布回帰モデルを用いて解析した。モデルには、治療、層及び地域を因子として含めた。治験実施計画書に規定されていた重大な夜間低血糖の統計的解析は実施しなかった。治験薬投与下で発現した有害事象（Treatment Emergent Adverse Event、以下、有害事象とする）については記述統計量を用いて要約した。治験薬投与下以外で発現した有害事象（run-in 期間及び 30 日間の事後調査期間に発現した有害事象）は一覧表で表示した。低血糖の発現についても、（治験実施計画書に規定した低血糖の解析と同様の方法ではなく）有害事象と同様に記述統計量を用いて要約した。注射部位反応に関するすべての情報は、要約するとともに一覧表を作成した。身体所見の測定値及びベースラインからの変化については、シフトテーブルで記述的に要約し、また全所見の一覧表を作成した。バイタルサインの測定値及びベースラインからの変化量は、心電図及び眼底検査／眼底写真の所見と同様に集計するとともに、ベースラインからの変化は、「正常」、「異常／臨床的に問題なし」、「異常／臨床的に問題あり」に分類してシフトテーブルを作成した。臨床検査値はそれぞれの基準範囲を参考に、基準値を下回る値又は上回る値に印をつけた。臨床検査値のベースラインからの変化については、変化量を要約し、「低値」、「正常」、「高値」に分類してシフトテーブルを作成した。安全性エンドポイントの解析はすべて SAS を対象とした。

被験者背景：

本試験は 2 型糖尿病患者男女を対象とした。被験者のベースライン及び糖尿病の特性を表 2 に示す。ベースラインは無作為割り付け時（来院 10、week 0）である。ベースラインが欠測の場合、ベースライン前で最も近い値をベースラインとして用いた。平均年齢は 57.4 歳（範囲 27.0～77.0 歳）、177 例（75.0%）が 18～64 歳、59 例（25.0%）が高齢者（65 歳以上）であった。ベースラインにおける被験者全体の平均 BMI は 30.8 kg/m^2（範囲 19.9～40.9 kg/m^2）、平均糖尿病罹病期間は 11.3 年（範囲 1.0～33.0 年）であった。ベースラインにおける平

均 HbA1c は 7.93%（範囲 6.4～11.4%）、平均空腹時血糖値は 7.5 mmol/L（135.7 mg/dL）〔範囲 2.7～18.0 mmol/L（48.7～324.4 mg/dL）〕であった。スクリーニング時では、被験者の 64.8%がインスリン グラルギン、21.2%が NPH インスリン、14.0%がインスリン デテミルを投与されていた。被験者の半数強が女性（51.7%）であった。大部分が白人（69.9%）、約 4 分の 1 がアジア人（26.3%）であり、残りが黒人又はアフリカ系アメリカ人（3.8%）であった。大部分（62.7%）がヒスパニック／ラテン系以外であった。被験者の約 4 分の 3（75.8%）は喫煙歴がなかった。無作為割り付けした被験者の約 4 分の 1（25.8%）がインドで組み入れられており、18.6%がアルゼンチン、16.9%が米国、13.6%がスロベニア、13.1%がメキシコ、11.9%がルーマニアで組み入れられていた。

表 2　ベースライン及び糖尿病の特性：FAS

	Faster aspart + Basal	Basal	Total
Number of subjects	116	120	236
Age (yrs)			
N	116	120	236
Mean (SD)	57.5 (9.9)	57.4 (8.5)	57.4 (9.2)
Median	58.0	58.0	58.0
Min ; Max	27.0 ; 77.0	36.0 ; 77.0	27.0 ; 77.0
Body weight (kg)			
N	116	120	236
Mean (SD)	82.2 (16.2)	85.1 (17.3)	83.7 (16.8)
Median	81.0	81.7	81.5
Min ; Max	49.6 ; 133.1	52.3 ; 133.2	49.6 ; 133.2
BMIa (kg/m^2)			
N	116	120	236
Mean (SD)	30.4 (5.0)	31.1 (4.7)	30.8 (4.8)
Median	30.1	30.6	30.2
Min ; Max	19.9 ; 40.9	21.2 ; 40.5	19.9 ; 40.9
Duration of diabetes (yrs)			
N	115	120	235
Mean (SD)	10.9 (6.1)	11.8 (7.4)	11.3 (6.8)
Median	10.0	11.0	10.0
Min ; Max	2.0 ; 29.0	1.0 ; 33.0	1.0 ; 33.0
HbA1cb(%)			
N	116	120	236
Mean (SD)	7.93 (0.69)	7.92 (0.68)	7.93 (0.69)
Median	7.90	7.80	7.90
Min ; Max	6.4 ; 11.4	6.4 ; 10.2	6.4 ; 11.4
FPG (mmol/L)			
N	116	119	235
Mean (SD)	7.4 (2.4)	7.7 (2.9)	7.5 (2.6)
Median	7.1	7.0	7.0
Min ; Max	3.7 ; 16.9	2.7 ; 18.0	2.7 ; 18.0

a Screening based on inclusion criterion, BMI ≤ 40.0 kg/m2, occurred at visit 1. Subjects with BMI > 40.0 kg/m2 at visit 10 were not excluded.
b The randomisation criterion, HbA1c 7.0-9.0%, was based on HbA1c at visit 9. Subjects with HbA1c < 7.0% or > 9.0% at visit 10 were not excluded.
N: Number of subjects, BMI: Body mass index, FPG: Fasting plasma glucose
Max: Maximum, Min: Minimum, SD: Standard deviation, yrs: Years
Baseline is at randomisation (Visit 10 - Week 0).

有効性の結果：

2 型糖尿病患者を対象として、メトホルミン併用下で faster aspart を用いた Basal-Bolus 療法又は Basal インスリンを用いた治療で 18 週間投与を行った。エンドポイントの解析に基づき、治験薬の投与後 18 週で以下の結論が得られた：

プライマリーエンドポイント

- HbA1cのベースラインからの変化量の推定値は、faster aspartを用いたBasal-Bolus療法群が-1.16%、Basalインスリン群が-0.22%であった。HbA1cの平均の経時的推移を図1に示す。投与後18週における群間差（Basal-Bolusインスリン療法群－Basalインスリン群）の推定値は、統計的に有意であり〔-0.94%（95%信頼区間：-1.17; -0.72）〕、faster aspart（食前投与）を用いたBasal-Bolus療法のBasalインスリンを用いた治療に対する優越性が検証された。

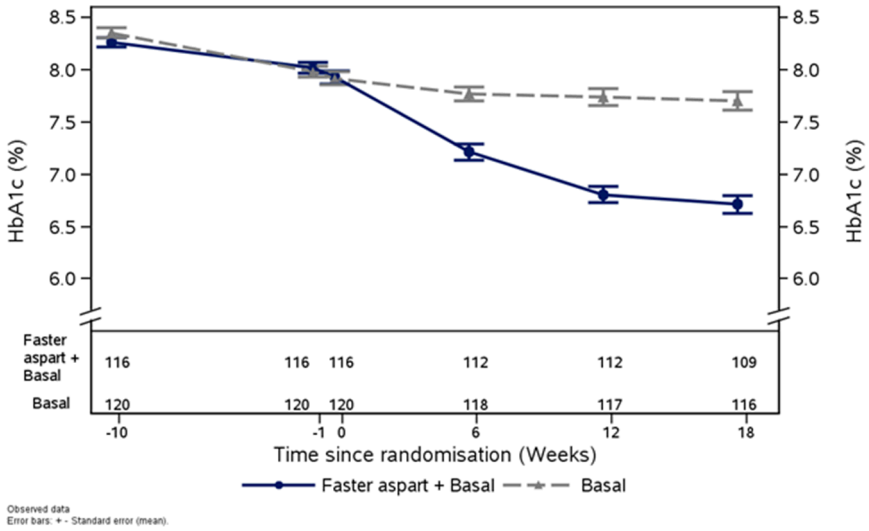


図 1 HbA1c（%）の経時的推移（FAS）

有効性の補足的セカンダリーエンドポイント

- 血糖自己測定値プロファイルの平均、食後2時間血糖値のすべての食事時の平均値及び食後血糖増加量のすべての食事時の平均値のベースラインからの低下量の推定値は、Basalインスリン群よりもBasal-Bolus療法群で大きかった（表3を参照）。これらのエンドポイントについて、群間差の推定値は統計的に有意であった。毎食（朝食、昼食又は主たる夕食）後の食後2時間血糖値及び毎食後の食後血糖増加量について、それぞれ、すべての食事時の平均値と同様であった。
- 空腹時血糖値のベースラインからの低下量の推定値は、両投与群で同様であった（表3を参照）。
- 1,5-アンヒドログルシトール値のベースラインからの増加量の推定値は、Basalインスリン群と比較してBasal-Bolus療法群で大きかった（表3を参照）。群間差の推定値に統計的な有意差がみられた。
- 体重のベースラインからの増加量の推定値は、Basalインスリン群と比較してBasal-Bolus療法群で大きかった（表3を参照）。群間差の推定値は統計的に有意差であった。

表 3 有効性の補助的セカンダリーエンドポイントの統計的解析結果

Secondary endpoint	Estimated mean change from baseline		Estimated treatment difference
	Faster aspart + Basal	Basal	(Faster aspart + Basal) - Basal [95% CI]
Mean of the SMPG profile, mmol/L, *mg/dL*	-2.31 *-41.64*	-0.43 *-7.80*	-1.88 [-2.21;-1.54] *-33.84 [-39.91;-27.78]*
PPG, 2 h after all meals, mmol/L, *mg/dL*	-3.12 *-56.16*	-0.64 *-11.53*	-2.48 [-2.92; -2.03] *-44.63 [-52.66;-36.59]*
Prandial PG increment, all meals, mmol/L, *mg/dL*	-1.63 *-29.30*	-0.49 *-8.84*	-1.14 [-1.50; -0.77] *-20.45 [-27.07;-13.84]*
FPG, mmol/L, *mg/dL*	-0.89 *-16.03*	-0.77 *-13.84*	-0.12 [-0.66; 0.42] *-2.19 [-11.88; 7.51]*

1,5-anhydroglucitol, µg/mL	5.28	1.04	4.24 [3.04; 5.44]
Body weight, kg	1.83	0.17	1.66 [0.89; 2.43]

CI: confidence interval; FPG: fasting plasma glucose; PPG: postprandial glucose; PG: plasma glucose; SMPG: self-measured plasma glucose

- 治験薬の投与後18週において、以下のHbA1c目標値を達成した被験者の割合は、Basalインスリン群と比較してBasal-Bolus療法群で高かった〔HbA1c6.5%以下又は7.0%未満；HbA1c6.5%以下又は7.0%未満で重大な低血糖なし；及びHbA1c6.5%以下又は7.0%未満で重大な低血糖がなく、体重増加が軽微（3%未満）〕。各目標を達成した被験者の割合のオッズ比の推定値は、Basalインスリン群と比較してBasal-Bolus療法群で統計的に有意に大きかった。
- 治験薬の投与後18週において、以下の食後血糖値の目標値を達成した被験者の割合は、Basalインスリン群と比較してBasal-Bolus療法群で高かった〔平均食後血糖値7.8 mmol/L以下；平均食後血糖値7.8 mmol/L以下で重大な低血糖なし；平均食後血糖値7.8 mmol/L以下で重大な低血糖がなく、体重増加が軽微で、HbA1c6.5%以下又は7.0%未満〕。「平均食後血糖値7.8 mmol/L以下で重大な低血糖がなく体重増加が軽微で、HbA1c6.5%以下」を達成した被験者がBasalインスリン群で存在しなかったため、オッズ比が推定されなかったことを除き、各目標を達成した被験者の割合のオッズ比の推定値は、Basalインスリン群と比較してBasal-Bolus療法群で統計的に有意に大きかった。
- 試験終了時における脂質プロファイルは、Basal-Bolus療法群とBasalインスリン群で同程度であった。いずれの脂質パラメータ（HDLコレステロール、LDLコレステロール、総コレステロール、中性脂肪）についても、ベースラインからの変化量の平均の推定値に関して統計的に有意な群間差はみられなかった。
- Faster aspartを食前投与のインスリンとして追加したため、Basal-Bolus療法群の1日総インスリン投与量の平均値（観測値）はWeek 1の66.5 単位（0.8 単位/kg）から試験終了時の101.8単位（1.2単位/kg）まで増加した。毎食（朝食、昼食及び主たる夕食）後の1日Bolusインスリン投与量の平均値（観測値）は、1日Bolusインスリン投与量の平均値と同様のパターンで増加した。Basalインスリン群では、1日総インスリン投与量の平均値はWeek 1において52.0単位（0.6単位/kg）及び試験終了時において55.9単位（0.6単位/kg）であった。投与期間中にBasalインスリン用量の漸増は実施せず、必要に応じて調節したことに注意すること。

安全性の結果：

メトホルミン併用下で faster aspart を用いた Basal-Bolus 療法又は Basal インスリンを用いた治療で 18 週間投与を行い、以下の結論が得られた：

<u>有害事象</u>

- 全体的な有害事象プロファイルは、低血糖及び体重増加を除き、両投与群において同様であった。有害事象の単位時間あたりの発現件数及び有害事象を発現した被験者の割合は、Basal-Bolus療法群で320.3件／100人・年及び40.9%、Basalインスリン群で296.9件／100人・年及び51.7%であった。
- 投与期間中に死亡の報告はなかったが、run-in期間に「急性心筋梗塞」による1例の死亡が報告された。
- 報告された重篤な有害事象の発現件数は両群で同様であった。重篤な有害事象はBasal-Bolus療法群の6例（5.2%）において8件報告され、単位時間あたりの発現件数は20.8件／100人・年であった。Basalインスリン群では、5例（4.2%）において7件報告され、単位時間あたりの発現件数は17.2件／100人・年であった（run-in期間中に重篤な有害事象が3件報告された）。
- Basal-Bolus療法群において、試験の中止に至った重篤な有害事象（「末梢動脈閉塞性疾患」）が1件認められた。試験の中止に至った非重篤な有害事象が、各投与群で1件ずつ認められた（Basal-Bolus療法群における「過敏反応」、Basalインスリン群における「血尿」）。
- 投与量の減量を要する重篤な有害事象は、Basal-Bolus療法群で3件認められた。このうち2件（「低血糖」及び「誤薬投与」）はfaster aspartとBasalインスリンの投与量の減量を要し、1件（「低血糖」）はfaster aspartのみ投与量の減量を要した。Faster aspartの投与量の減量を要する非重篤な有害事象が、Basal-Bolus療法群において2件（「胃腸炎」及び「不眠症」）認められた。「不眠症」の症例ではBasalインスリン投

与量の減量も要した。

特に注目すべき医学的事象

- 投与過誤は2件認められた（run-in期間に投与過誤を生じ、その後Basal-Bolus療法群に無作為割り付けされた被験者における1件及びBasal-Bolus療法群における1件）。
- 治験薬投与下での発現ではない心血管系イベントが2件認められた（run-in期間に発現して死亡に至った1件及びBasal-Bolus療法群の被験者で事後調査期間中に発現した1件）。独立したイベント判定委員会（EAC）による検討の結果、本試験において主要な心血管イベント（MACE）と判定される事象はなかった。Run-in期間の心血管系イベントの判定のための送付はなかった。

低血糖

- 重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、Basal-Bolus療法群で1283.7件／100人・年、Basalインスリン群で196.3件／100人・年であり、比（Basal-Bolus療法群／Basalインスリン群）の推定値は8.24（95%信頼区間：4.93; 13.76）であった。
- 日中の重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、Basal-Bolus療法群で1111.8件／100人・年、Basalインスリン群で142.3件／100人・年であり、群間の比の推定値は9.64（95%信頼区間：5.57; 16.70）であった。
- 夜間〔00:01から05:59まで、（両時刻を含む）〕の重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、Basal-Bolus療法群で171.9件／100人・年、Basalインスリン群で54.0件／100人・年であり、群間の比の推定値は4.15（95%信頼区間：1.78; 9.67）であった。
- 食後2時間までの重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、Basal-Bolus療法群で255.2件／100人・年、Basalインスリン群で2.5件／100人・年であり、群間の比の推定値は103.20（95%信頼区間：12.13; 878.25）であった。
- ADAの分類による重大な低血糖の単位時間あたりの発現件数は、Basal-Bolus療法群で18.2件／100人・年、Basalインスリン群で2.5件／100人・年であった。

高血糖

- 血糖自己測定値により確認した高血糖の単位時間あたりの発現件数は、Basal-Bolus療法群で294.2件／100人・年、Basalインスリン群で473.6件／100人・年であった。

身体所見、バイタルサイン、眼底検査、心電図及び臨床検査項目

- 身体所見、バイタルサイン、眼底検査、心電図又はその他の臨床検査項目に関し、ベースラインから試験終了まで臨床的に問題となる群間の違いは認められなかった。

注射部位反応

- 計4件の注射部位反応が報告された（Basal-Bolus療法群における1件及びBasalインスリン群の同一被験者における3件）。「注射部位紅斑」がBasalインスリン群で2件報告され、「注射部位血腫」が各投与群で1件ずつ報告された。

全体の結論：

18 週間、無作為割り付け、非盲検、並行群間試験の結果から、2 型糖尿病患者において、メトホルミン併用下で、Basal インスリンの 1 日 1 回投与を用いた治療と比較した場合の faster aspart（食前投与）を用いた Basal-Bolus 療法の有効性及び安全性が確認された。この試験のデータから以下の結論が得られる。

- Faster aspartを用いたBasal-Bolus療法は、HbA1cを指標とした長期血糖コントロールを効果的に改善し、HbA1c低下についてBasalインスリンを用いた治療に対する優越性が検証された。
- Faster aspartを用いたBasal-Bolus療法は、Basalインスリンを用いた治療と比較して、食後2時間血糖値及び食後2時間血糖増加量を統計的に有意に低下させた。
- Bolusインスリンを追加投与し、faster aspartを用いたBasal-Bolus療法でBasalインスリンを用いた治療よりも優れた血糖コントロールが達成されたことに関連して、以下が認められた。
  - 重大な又は血糖値確定低血糖の発現件数が、すべての低血糖及び食事に関する低血糖いずれについても統計的有意に多い
  - 統計的に有意であるが、臨床的に問題のない体重増加
- 重大な又は血糖値確定低血糖の発現件数が多いこと、また体重増加が大きいことを除けば、本試験の被験者においてfaster aspartを用いたBasal-Bolus療法の忍容性は良好であり、全体的な安全性プロファイルはBasalインスリンを用いた治療でみられたプロファイルと同様であった。

本試験は、ヘルシンキ宣言の精神、ICH-GCP 及び 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.16 NN1218-3890

2.7.6.16.1 臨床試験概要

Trial Registration ID-number： NCT01992588	UTN：U1111-1119-5358 EudraCT number：2011-000913-37
治験の標題： 1 型糖尿病患者を対象とした持続皮下注入療法における Bolus として FIAsp*を投与した時の薬物動態及び薬力学的作用の特性を検討する試験 *FIAsp は、治験実施計画書で使用された fast-acting insulin aspart 製剤の略語である。	
治験責任医師名： [redacted]	
治験実施施設： ドイツ 1 施設 [redacted] Germany	
公表文献（引用文献）： 本臨床試験概要作成時点での公表文献はなし	
治験期間： 開始日：2013 年 11 月 14 日 完了日：2014 年 3 月 7 日	**開発のフェーズ**： 第 1 相
Cut-off date： ここに提示する結果は、2014 年 5 月 5 日時点での臨床データベースに基づいている。	
目的： 主要目的： • Basal注入下に、Bolusとして fast-acting insulin aspart（faster aspart）及びノボラピッド®注を投与した時の初期の薬物動態を比較する。 副次的目的： • Basal注入下に、Bolusとして faster aspart及びノボラピッド®注を投与した時の薬物動態特性を比較する。 • Basal注入下に、Bolusとして faster aspart及びノボラピッド®注を投与した時の薬力学的作用特性を比較する。 • 持続皮下インスリン注入（CSII）療法における faster aspartの安全性及び忍容性を評価する。	
治験方法： 本試験は、1 型糖尿病患者を対象とした、Bolus として faster aspart 及びノボラピッド®注をインスリンポンプを使用して投与した時の薬物動態及び薬力学的作用の特性を検討する、無作為割り付け、1 施設、二重盲検、2 期、完備型クロスオーバー試験であった。各被験者は、2 回の投与来院で構成される 2 通りの投与順序のうち 1 つの投与順序で投与を受けるよう無作為割り付けされた。被験者は、各投与来院時に、正常血糖クランプ（以下、クランプ）施行下で、予め規定された用量の faster aspart 又はノボラピッド®注のいずれかの投与を受けた：最初に priming dose の後、27 時間目まで基礎レートの注入を維持しつつ、13 時間目に Bolus 投与を追加する形で、インスリンポンプ（MiniMed Paradigm® Veo™）を用いて治験薬を皮下投与した。本試験は、4 回の来院により構成された〔スクリーニング来院（来院 1）、2 回の投与来院（来院 2 及び来院 3、各 2 日間、薬物動態及び薬力学的作用を評価するための検体を採取）及び事後調査来院（来院 4）〕。各投与来院の間には 3～12 日間の wash-out 期間を設け、その間被験者は通常のインスリン治療を受けた。来院 2 前 3～21 日にスクリーニング来院を実施し、最終の投与来院後 7～21 日に事後調査来院を実施した。	
計画及び解析された被験者数：	

計 44 例の被験者が試験を完了するよう計画された。58 例がスクリーニングを受け、48 例が無作為割り付けされ治験薬の投与を受けた。2 例が中止・脱落となり、46 例が試験を終了した。治験薬の投与を受けた 48 例すべてを最大の解析対象集団〔full analysis set（FAS）〕及び安全性解析対象集団〔safety analysis set（SAS）〕に含めた。
診断及び主要な組入れ基準： **主な選択基準**： • 年齢18歳以上64歳以下の被験者（男女）（同意取得時点） • 1型糖尿病罹病期間：12ヵ月以上（臨床診断に基づく） • インスリン頻回注射法による治療又はCSIIによる治療を12ヵ月以上受けている被験者 • BMI（kg/m^2）：18.5以上28.0以下 **主な除外基準**： • スクリーニング前1ヵ月以内に全血又は血漿の献血を行った又はスクリーニング前3ヵ月以内に500 mL超の献血を行った被験者 • 喫煙者（1日1本以上のタバコ、葉巻又はパイプを吸う被験者と定義する） • 入院期間中、禁煙及びニコチン代用品の使用禁止を受け入れられない被験者 **主な中止・脱落基準**： 被験者は、いつでも自由意思により試験への参加を中止することができる。また、被験者は、安全性の懸念から、あるいは試験の手順を遵守せず試験の結果に影響すると判断される場合、治験責任医師により試験を打ち切られることがある。 **主な治験薬投与日除外基準**： 治験薬投与日除外基準には以下が含まれた。 • 空腹状態でない • アルコール又はメチルキサンチンを含有する飲料を摂取した場合 • 運動を行った場合 • 被験者に容認できない危険を及ぼす可能性のある疾患がある場合 • 副腎皮質ステロイド剤の全身投与、モノアミン酸化酵素（MAO）阻害薬、プロスタグランジン阻害薬、非選択β遮断薬の全身投与、成長ホルモン剤、非ステロイド性抗炎症薬、漢方薬／薬用植物製剤、ビタミン剤、パラセタモール又はインスリンを使用している場合 • 体重が5%を超えて変動した場合 • 治験薬投与前24時間以内に低血糖が発現した場合
被験薬、用量及び投与方法、ロット番号： 本試験で使用された治験薬は以下のとおりである。 • 被験薬：Faster aspart（インスリン アスパルト）注射用溶液（100単位/mL）3 mL、ペンフィル®（バッチ番号：CW57093） • 対照薬：ノボラピッド®注（インスリン アスパルト）注射用溶液（100単位/mL）3 mL、ペンフィル®（バッチ番号： CW57009） インスリンポンプを用いて、単径部上部の下腹部壁の皮膚をつまみ上げて治験薬を皮下投与した。投与量は、priming dose として 0.08 単位/kg、基礎レートとして 0.02 単位/kg/時間、Bolus 投与として 0.15 単位/kg であった。
投与期間： 各被験者の計画された試験期間は、合計 16～57 日間であった（計画された再投与来院を除く）。
対照薬、用量及び投与方法、ロット番号： ノボラピッド®注（インスリン アスパルト）被験薬、用量及び投与方法、ロット番号の項を参照
評価基準：**有効性** 薬物動態 • Bolusインスリン投与後14時間のクランプ施行中の、インスリンポンプを使用したBolus投与に関連する

血清中インスリン アスパルト濃度（ベースライン値で補正）

薬力学的作用

- Bolusインスリン投与後14時間のクランプ施行中の、インスリンポンプを使用したBolus投与に関連するグルコース注入速度（GIR）（ベースライン値で補正）

評価基準：安全性

- 有害事象
- 低血糖
- 身体所見、バイタルサイン及び心電図
- 臨床検査項目

統計手法：

検出力の算出

本試験に必要な完了例数を 44 例と設定した。薬力学的作用に関するエンドポイントである投与後 0～1 時間における GIR－時間曲線下面積（$AUC_{GIR;0–1h}$）に関し、製剤間比 1.3 を検出する検出力が 80%とすることを目的とした。検出力は、被験者内の標準偏差（対数変換後）として 0.30（NN1218-3978 で算出）を用い、有意水準を 5%として計算した。

解析対象集団

- FAS：被験薬又は対照薬の投与を1回でも受けた、すべての無作為割り付けされた被験者を含める。FASの被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与する。
- SAS：被験薬又は対照薬の投与を1回でも受けた、すべての被験者を含める。SASの被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与する。

統計解析

プライマリーエンドポイントである投与後 0～30 分の血清中インスリン アスパルト濃度－時間曲線下面積（$AUC_{IAsp,0–30\ min}$）ならびに薬物動態及び薬力学的作用のセカンダリーエンドポイントである $AUC_{IAsp,0–15min}$、$AUC_{IAsp,\ 0–1h}$、$AUC_{IAsp,\ 0–90min}$、$AUC_{IAsp,\ 0–2h}$、$AUC_{IAsp,Total}$、C_{max}、t_{max}、C_{max} の 50%に到達するまでの時間（$50\%C_{max}$ 到達時間）、$AUC_{GIR,0–30min}$、$AUC_{GIR,\ 0–1h}$、$AUC_{GIR,\ 0–90min}$、$AUC_{GIR,\ 0–2h}$、$AUC_{GIR,Total}$、GIR_{max}、$tGIR_{max}$ 及び GIR_{max} の 50%に到達するまでの時間（$50\%GIR_{max}$ 到達時間）は製剤及び時期を固定効果とし、被験者を変量効果とした線形混合モデルを用いて解析した。AUC は、すべての値が正であった場合は乗法モデルを、正でない値がみられた場合は加法モデルを用いて求めた。C_{max} 及び GIR_{max} は、乗法モデルを用いて求めた。t_{max}、$50\%C_{max}$ 到達時間、$tGIR_{max}$ 及び $50\%GIR_{max}$ 到達時間は、加法モデルを用いて求めた。データベースロック前に、t_{max} 及び $tGIR_{max}$ の解析を Wilcoxon の符号順位検定から線形混合モデルに変更することを決定した。$AUC_{IAsp,-2–0h}$、$AUC_{IAsp,12-14h}$、$AUC_{IAsp,-2-0h}/AUC_{IAsp,12-14h}$、$AUC_{GIR,-2-0h}$、$AUC_{GIR,\ 2h45min–3h15min}$、$AUC_{GIR,\ 3h45min–4h15min}$、$AUC_{GIR,\ 4h45min–5h15min}$、$AUC_{GIR,\ 5h45min–6h15min}$、$AUC_{GIR,\ 12-14h}$、$AUC_{GIR,-2-0h}/AUC_{GIR,\ 12-14h}$ 及びすべての安全性エンドポイントは一覧表で示し、記述統計量で要約した。Bolus 投与に関連する薬物動態及び薬力学的作用に関するすべてのエンドポイントは Basal 注入時の値で補正した。いくつかの薬力学的作用に関するエンドポイント（GIR）は Loess 法を用いて平滑化されたプロファイルで評価した。

被験者背景：

無作為割り付けされ、治験薬の投与を受けた 48 例の被験者の平均年齢は 46.3 歳であった。被験者の大部分は男性（66.7%）であった。被験者はすべて白人であった。平均 BMI は 24.5kg/m^2 であった。糖尿病罹病期間の平均は 24.1 年であり、ベースラインの HbA1c の平均は 7.4%であった。

薬物動態及び薬力学的作用の結果：

インスリン曝露の出現

- Bolus投与に関連する最高血清中インスリン アスパルト濃度の50%に到達するまでの時間（$50\%C_{max}$到達時間）は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで36%速いと推定され、製剤間の差は統計的に有意であった〔Fieller法を用いた製剤間の比の推定値：0.64（95%信頼区間：0.57;0.71）〕。

初期のインスリン曝露量

- Bolus投与後最初の2時間の、Bolus投与に関連する部分的なAUC（$AUC_{IAsp, 0–15min}$、$AUC_{IAsp, 0–30min}$、$AUC_{IAsp, 0–1h}$、$AUC_{IAsp, 0–90min}$及び$AUC_{IAsp, 0-2h}$）は、いずれもノボラピッド®注と比較してfaster aspartで統計的に有意に大きかった。
- Bolus投与後15分でインスリン曝露量の差が最も大きくなり、血清中インスリン アスパルト濃度の推定値はノボラピッド®注と比較してfaster aspartで約7倍大きかった〔Fieller法を用いた製剤間の比の推定値：7.05（95%信頼区間：3.73;136.57）〕。
- プライマリーエンドポイント：Bolusインスリン投与後30分における初期のインスリン曝露量（$AUC_{IAsp, 0–30min}$）の推定値は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで約3倍大きかった〔製剤間の比の推定値：2.95（95%信頼区間：2.32; 3.73）〕。
- Bolusインスリン投与後1時間におけるインスリン曝露量（$AUC_{IAsp, 0–1h}$）の推定値は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで1.52倍大きかった〔製剤間の比の推定値：1.52（95%信頼区間：1.37;1.69）〕。

<u>インスリン総曝露量</u>

- Bolus投与後のインスリン アスパルト総曝露量（$AUC_{IAsp, Total}$）は製剤間で同様であった〔製剤間の比の推定値：0.97（95%信頼区間：0.90;1.05）〕。
- Bolus投与後の最高血清中インスリン アスパルト濃度（C_{max}）の推定値は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで1.11倍大きく、製剤間の差は統計的に有意であった〔製剤間の比の推定値：1.11（95%信頼区間：1.03;1.19）〕
- Bolus投与後のC_{max}到達時間（t_{max}）は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで31%速いと推定され、製剤間の差は統計的に有意であった〔Fieller法を用いた製剤間の比の推定値：0.69（95%信頼区間：0.60;0.78）〕。

<u>Basal 注入下におけるインスリン アスパルト濃度の安定性</u>

- Bolus投与前後におけるBasal注入に関連するインスリン アスパルト濃度（$AUC_{IAsp, 12-14h}/AUC_{IAsp, -2-0h}$を用いて評価）は、faster aspart（0.92）及びノボラピッド®注（0.97）で同程度であった。

<u>血糖降下作用の発現</u>

- Bolus投与に関連する50%最大GIR到達時間（50%GIRmax到達時間）は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで21%速いと推定され、製剤間の差は統計的に有意であった〔Fieller法を用いた製剤間の比の推定値：0.79（95%信頼区間：0.72;0.86）〕。

<u>初期の血糖降下作用</u>

- Bolus投与に関連する初期の血糖降下作用（Bolus投与後最初の2時間の、Bolus投与に関連する部分的なAUC_{GIR}のエンドポイントである$AUC_{GIR, 0–30min}$、$AUC_{GIR, 0–1h}$、$AUC_{GIR, 0–90min}$及び$AUC_{GIR, 0–2h}$で評価）は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで統計的に有意に大きかった。
- Bolusインスリン投与後30分で初期の血糖降下作用の製剤間の差が最も大きくなり、$AUC_{GIR,0-30min}$の推定値はノボラピッド®注と比較してfaster aspartで2.18倍大きかった〔Fieller法を用いた製剤間の比の推定値：2.18（95%信頼区間：1.33;5.04）〕。
- Bolus投与後1時間における血糖降下作用（$AUC_{GIR, 0–1h}$）の推定値は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで1.52倍大きかった〔Fieller法を用いた製剤間の比の推定値：1.52（95%信頼区間：1.29;1.83）〕。

<u>後期の血糖降下作用</u>

- Bolus投与に関連する後期の血糖降下作用（$AUC_{GIR, 2h45min–3h15min}$、$AUC_{GIR, 3h45min–4h15min}$、$AUC_{GIR, 4h45min–5h15min}$及び$AUC_{GIR, 5h45min–6h15min}$を用いて評価）は、faster aspart及びノボラピッド®注で同程度であった。

<u>総血糖降下作用</u>

- Bolus投与後の総血糖降下作用（$AUC_{GIR, Total}$）は、faster aspart及びノボラピッド®注で同様であった〔製剤間の比の推定値：1.04（95%信頼区間：0.95;1.13）〕。
- Bolus投与後の最大GIR（GIR_{max}）は、faster aspart及びノボラピッド®注で同様であった〔製剤間の比の推定値：1.04（95%信頼区間：0.94;1.14）〕。
- Bolus投与後の最大GIR到達時間（t_{GIRmax}）は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで14%速いと推定され、製剤間の差は統計的に有意であった〔Fieller法を用いた製剤間の比の推定値：0.86（95%信頼区

間：0.75;0.97）〕。 Basal 注入下における glucose infusion rate の安定性 • Bolus投与前後におけるBasal注入に関連するGIR（$AUC_{GIR, 12-14h}/AUC_{GIR, -2-0h}$を用いて評価）はfaster aspart（0.94）及びノボラピッド®注（0.90）で同程度であった。
安全性の結果： • 計11件の治験薬投与下で発現した有害事象（treatment emergent adverse events、以下、有害事象とする）が報告された（faster aspart 投与後：3件、ノボラピッド®注投与後：8件）。すべての事象は軽度又は中等度に分類された。治験薬との因果関係が「可能性あり」と治験責任医師に判定された有害事象は6件（ノボラピッド®注投与後：6件）であった。本試験ですべての被験者がこれらの事象より回復したと報告された。 • 試験の中止に至った有害事象はノボラピッド®注投与後に1例で1件（嘔吐）報告された。被験者は本事象より回復した。 • 重篤な有害事象の報告はなかった。 • 注射部位反応の報告はなかった。 • 計12件の治験薬投与下で発現した低血糖が報告された（faster aspart 投与後：2件、ノボラピッド®注投与後：10件）。すべての事象は無症候性であり日中に発現した。事象の大部分（12件中11件）はクランプ終了後約30分、1件はクランプ施行中に発現した。 • 臨床検査項目、バイタルサイン、身体所見及び心電図に、臨床的に問題となる変化は認められなかった。
全体の結論： インスリンポンプを用いた Basal 注入下に Bolus として faster aspart 及びノボラピッド®注を投与した時の薬物動態及び薬力学的作用の特性を検討する、無作為割り付け、1 施設、二重盲検、2 期、クロスオーバー試験で得られた結論は以下のとおりである。 • 1型糖尿病患者においてノボラピッド®注と比較してfaster aspartは、インスリン アスパルトの出現が速く投与後初期のインスリン曝露量が大きかったが、総曝露量は同様であった。 • ノボラピッド®注と比較してfaster aspartは、血糖降下作用の発現が速く投与後初期の血糖降下作用が大きかったが、総血糖降下作用は同様であった。 • 本試験において、faster aspart及びノボラピッド®注の忍容性はともに良好であり、安全性に関する問題は認められない。
本試験は、ヘルシンキ宣言の精神（2008）、ICH-GCP（1996）及び FDA 21 CFR 312.120（2013）を遵守して実施された。

2.7.6.17 NN1218-3930

2.7.6.17.1 臨床試験概要

Trial Registration ID-number： NCT01682902	UTN：U1111-1121-5106 IND number：106878
治験の標題： 1 型糖尿病患者を対象とした NN1218 処方製剤及びノボラピッド®注の持続皮下インスリン注入（CSII）療法を評価する無作為割り付け試験	
治験責任医師名： [redacted]	
治験実施施設： 1 施設（米国） [redacted] U.S.A.	
公表文献（引用文献）： 本臨床試験概要作成時点での公表文献はなし	
治験期間： 開始日：2012 年 9 月 5 日 完了日：2013 年 3 月 12 日	**開発のフェーズ**： 第 1 相
Cut-off date： ここに提示する結果は、2013 年 5 月 22 日時点での臨床データベースに基づいている。	
目的： 主要目的： • インスリンポンプを使用して投与したfaster aspart処方製剤〔FIA（Q）及びFIA（R）〕及びノボラピッド®注の、投与後14日における標準食摂取後2時間の食後血糖反応を比較する。 副次的目的： • インスリンポンプを使用して投与したfaster aspart処方製剤〔FIA（Q）及びFIA（R）〕及びノボラピッド®注の、投与後14日における標準食摂取後の総合的な食後血糖反応を比較する。 • インスリンポンプを使用して投与したfaster aspart処方製剤〔FIA（Q）及びFIA（R）〕及びノボラピッド®注の、投与後14日における標準食摂取後の有効性、安全性、及びインスリンポンプ関連のエンドポイントについて比較する。	
治験方法： 本試験は、成人 1 型糖尿病患者を対象として、3 つの異なるインスリン アスパルト処方製剤の CSII 療法を評価する、探索的、二重盲検、無作為割り付け、1 施設、実薬対照の 3 期×14 日間クロスオーバー試験であった。試験期間は約 9 週間であり、その内訳は 2 週間のスクリーニング期間、3 期×14 日間の投与期間、1 週間の事後調査期間であった。ミニメドパラダイム®（515/715、522/722 又は 523/723）を用いた CSII 療法をスクリーニング時点で 6 ヵ月以上受けていた場合に被験者として適格とした。被験者は試験期間中も各自のインスリンポンプの使用を継続した。注入セット及びリザーバーは、72 時間ごと、あるいは閉塞又は漏出の徴候が認められた場合、及び次回来院の前日に交換するよう被験者に指示した。治験薬は、FIA（Q）（100 単位/mL、3 mL ペンフィル®）、FIA（R）（100 単位/mL、3 mL ペンフィル®）及びノボラピッド®注（100 単位/mL、3 mL ペンフィル®）であった。現在市販されているインスリン アスパルト製剤であるノボラピッド®注を、FIA（Q）及び FIA（R）の実薬対照とした。3 つのインスリン アスパルト製剤〔FIA（Q）、FIA（R）及びノボラピッド®注〕で構成される投与順序のうち 1 つの投与順序で投与を受けるよう被験者を 1：1：1 の比で無作為に割り付けた。本試験では、データモニタリング委員会は設置しなかった。	

治験依頼者であるノボ ノルディスク社は、安全性調査を継続的に実施する社内安全性委員会を設置した。さらに、治験責任医師は、血糖コントロールのレビュー、来院予定の遵守、血糖自己測定値プロファイルのデータを含む被験者日誌の情報及びインスリンポンプのデータに基づき、各来院時に被験者の遵守状況を評価した。

計画及び解析された被験者数：

計 45 例（予定数 40 例）の被験者がスクリーニングを受け、そのうち 43 例（予定数 36 例）が無作為割り付けされ治験薬の投与を受けた。第 3 期の投与期間中に、1 例が治験実施計画書不遵守のため中止・脱落し、残りの 42 例（予定数 30 例）が試験を終了した。1 例が、1 回目の投与期間を通して誤った治験薬の投与を受け、結果的にノボラピッド®注の投与を受けず、2 回目の投与期間に同一の治験薬〔FIA（R）〕の投与を受けた。治験薬の投与を受けた 43 例すべてを最大の解析対象集団〔full analysis set（FAS）〕及び安全性解析対象集団〔safety analysis set（SAS）〕に含めた。

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準：

- 1型糖尿病罹病期間：スクリーニング来院（来院1）の時点で12ヵ月以上（臨床診断に基づく）
- CSIIを用いた同製剤のインスリンアナログによる治療を、スクリーニング来院（来院1）の時点で3ヵ月以上受けている
- ミニメドパラダイム®（515/715、522/722又は523/723）を用いたインスリンポンプよる治療を、スクリーニング来院（来院1）の時点で6ヵ月以上受けている
- HbA1c 9.0%以下（中央測定機関による）
- BMI（kg/m^2）：35.0以下

主な除外基準：

- スクリーニング来院（来院1）前6ヵ月以内に、入院を要する糖尿病性ケトアシドーシスの既往がある
- スクリーニング来院（来院1）前6ヵ月以内に、注入部位膿瘍の既往がある
- 無自覚低血糖（治験責任医師の判断による）を有する、又はスクリーニング来院（来院1）前6ヵ月以内に入院を要する重大な低血糖の既往がある
- 試験開始前1ヵ月以内に全血又は血漿の献血を行ったあるいは3ヵ月以内に500 mL超の献血を行った被験者

主な中止・脱落基準：

- 被験者は、いつでも自由意思により試験への参加を中止することができる。また、被験者は、安全性の懸念から、又は試験の手順を遵守せず試験の結果に影響を与えると判断される場合は、治験責任医師により当該被験者の試験を打ち切られることがある。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

FIA（Q）（100 単位/mL）、3 mL のペンフィル®、バッチ番号：BW54114

FIA（R）（100 単位/mL）、3 mL のペンフィル®、バッチ番号：BW54109

インスリンポンプの製造者の作成する使用説明書に従って治験薬を投与した。投与部位は腹部が望ましいとした。インスリン投与量は、治験責任医師の診察中に行う頻回血糖測定に基づいて調節した。投与開始後 1 週間で基礎レートを決定し、2 週間目では Bolus インスリンの投与量を調節した。バッチ番号：BW54114〔FIA（Q）〕、BW54109〔FIA（R）〕

投与期間：

各被験者の計画された試験期間は約 9 週間であった。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

ノボラピッド®注（インスリン アスパルト）（100 単位/mL）、3 mL のペンフィル®カートリッジ（実薬対照薬）は、被験薬と同様の方法で投与した。詳細については上記を参照。バッチ番号：ACQ0030

評価基準：**有効性**

- 14日間の各投与期間後の標準食摂取後0～2時間の血漿中グルコース（PG）濃度の平均の変化量（$\Delta PG_{av,0\text{-}2h}$）

- 14日間の各投与期間後の7点及び9点血糖自己測定値プロファイル
  - 食後 2 時間血糖値及び食後血糖増加量（すべての食事時の平均値、朝食時、昼食時、夕食時）
  - 食前血糖値（すべての食事前の平均値、朝食前、昼食前、夕食前）
  - 夜間血糖自己測定値の変化（9 点血糖自己測定値プロファイル）
- 間質液中グルコース濃度（IG）プロファイルの特性

評価基準：**安全性**

- 14日間の各投与期間中の有害事象の発現件数（注入部位反応／感染を含む）
- 14日間の各投与期間中の低血糖の発現件数
- 14日間の各投与期間中の被験者により報告された原因が特定できない低血糖又は高血糖（血糖自己測定値により確認）の発現件数
- 14日間の各投与期間中の注入セット閉塞の発現件数

統計手法：

- $\Delta PG_{0\text{-}2h}$の製剤間〔FIA（Q）及びノボラピッド®注、ならびに FIA（R）及びノボラピッド®注〕の差の95%信頼区間が、差の平均（実測値）の±0.8 mmol/L の範囲に収まるよう、30 例の終了を計画した。中止・脱落率を 15%と仮定し、36 例を無作為割り付けすることとした。
- 投与の無作為割り付けの盲検解除前に、ICH-E9 ガイドラインに従って治験実施計画書に以下の解析対象集団を定義した。
  - Full analysis set（FAS）：すべての無作為割り付けされた被験者を含める。例外的な場合に、FAS から被験者を除外することがある。この場合、除外する正当な理由を文書として記録することとした。本試験は探索的試験であるため、FAS の被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与する。
  - Safety analysis set（SAS）：被験薬又は対照薬の投与を 1 回でも受けたすべての被験者を含める。SAS の被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与する。
- プライマリーエンドポイントである$\Delta PG_{av,0\text{-}2h}$は$AUC_{PG,0\text{-}2h}/2h\text{-}PG_{Pre\text{-}dose}$として算出した〔$AUC_{PG,0\text{-}2h}$は、0～2 時間の注入時間での観測値及び実測時間に基づく血漿中グルコース濃度－時間曲線下面積（台形法を用いる）、$PG_{Pre\text{-}dose}$は治験薬投与直前の血漿中グルコース濃度〕。
- $\Delta PG_{av,0\text{-}2h}$は、製剤及び時期を固定効果、被験者を変量効果、前述の項目で定義した$PG_{Pre\text{-}dose}$を共変量とする混合モデルを用いて、製剤間〔FIA（Q）及びノボラピッド®注、ならびに FIA（R）及びノボラピッド®注〕で比較した。加法モデルを用い、各製剤の平均値及び製剤間の差とその 95%信頼区間を推定した。さらに、Fieller 法を用いて製剤間〔FIA（Q）及びノボラピッド®注、ならびに FIA（R）及びノボラピッド®注〕の比とその 95%信頼区間を求めた。
- 2 種類の感度分析を実施した：共変量としての$PG_{Pre\text{-}dose}$を除外した解析及びプロファイルを検討した結果から明らかになった、食事負荷試験の最初の 2 時間の検体採取中のいずれかの時点でレスキューとして炭水化物の予防的摂取、グルコース又はインスリン注入を実施した特定のプロファイルを除外した解析。
- 来院前の連続する 3 日間に、2 つの 7 点血糖値プロファイル及び 1 つの 9 点血糖値プロファイル（いずれも自己測定、7 点：7 点：9 点）を被験者自身が記録した。食事に関するエンドポイントには、3 つのプロファイルすべてからの情報を使用した。
- 食前及び食後血糖値のエンドポイント（すべての食事時の平均値及び各食事時）は、製剤及び時期を固定効果、被験者を変量効果とした混合モデルを用いて解析した。

安全性のエンドポイント

- 有害事象は、最新版の Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA ver. 15.1）を用いて分類した。すべての有害事象を、器官別大分類及び基本語で表示した。
- インスリンポンプ関連のエンドポイントについては、注入セット閉塞が 1 回以上発現した被験者の例数及び割合を製剤別に表示した。閉塞の疑いの発現件数が少なかったため、このエンドポイントについて製剤間の比較の統計的検定は行わなかった。

- 低血糖及び高血糖の発現件数をそれぞれ記述統計量を用いて要約した。

被験者背景：

無作為割り付けされ、治験薬の投与を受けた被験者 43 例のうち、22 例（51.2%）が男性、21 例（48.8%）が女性であった。被験者の大部分が白人（88.4%）であった。平均年齢は 48.0 歳、平均 BMI は 26.97 kg/m^2、平均糖尿病罹病期間は 24.2 年、平均 HbA1c は 7.5%であった。

有効性の結果：

食事負荷試験

- プライマリーエンドポイント$\Delta PG_{av,0\text{-}2h}$：投与後 2 時間の間の血糖降下作用は、FIA（Q）及び FIA（R）のいずれにおいてもノボラピッド®注と比較して統計的に有意に大きかった。FIA（Q）とノボラピッド®注の製剤間の差は-0.99 mmol/L（95%信頼区間：-1.95; -0.03）、FIA（R）とノボラピッド®注の製剤間の差は-1.21 mmol/L（95%信頼区間：-2.17; -0.25）であった。プライマリーエンドポイントの感度分析 1（共変量としての $PG_{Pre\text{-}dose}$ を除く）の結果は、主要解析の結果とよく一致した。感度分析 2（食事負荷試験の最初の 2 時間の検体採取中のいずれかの時点でレスキューとして炭水化物の予防的摂取、グルコース又はインスリン注入を受けた被験者のプロファイルすべてを除く）では、FIA（R）とノボラピッド®注の差〔製剤間の差：-1.42 mmol/L（95%信頼区間：-2.50; -0.33）〕は統計的に有意であったが、FIA（Q）とノボラピッド®注の差〔製剤間の差：-0.96 mmol/L（95%信頼区間：-2.05; 0.12）〕は統計的に有意でなかった。

血糖自己測定値

- CSII 療法を 7 日間実施後の血糖自己測定値は、ほとんどの測定時点で FIA（Q）及びノボラピッド®注、FIA（R）及びノボラピッド®注で同様であった。CSII 療法を 14 日間実施後、血糖自己測定値はノボラピッド®注と比較し FIA（Q）ではほとんどの測定時点で高かったが、FIA（R）ではそのような差はみられなかった。
- 平均食前血糖値は、ノボラピッド®注と比較し FIA（Q）で統計的に有意に高く、これは朝食前値及び夕食前値の差によるものであった。FIA（Q）とノボラピッド®注の製剤間の差は 0.66（95%信頼区間：0.03; 1.30）であった。FIA（R）及びノボラピッド®注で統計的に有意な差は認められなかった。
- 食後血糖増加量（食後 2 時間血糖値と食前血糖値の差）について、FIA（Q）及びノボラピッド®注、FIA（R）及びノボラピッド®注で統計的に有意な差は認められなかった。
- 平均食後血糖値はノボラピッド®注と比較し FIA（Q）で数値的に高かったが、その差は統計的に有意ではなかった。朝食後及び夕食後の平均食後血糖値は、ノボラピッド®注と比較し FIA（Q）で統計的に有意に高かった。FIA（Q）とノボラピッド®注の製剤間の差は、朝食後が 1.47（95%信頼区間：0.19; 2.75）、夕食後が 1.34（95%信頼区間：0.32; 2.36）であった。FIA（R）とノボラピッド®注では統計的に有意な差が認められなかった。
- 夜間血糖値の変化量について、FIA（Q）及びノボラピッド®注、FIA（R）及びノボラピッド®注で統計的に有意な差は認められなかった。

持続血糖測定

- 食後1時間及び2時間の平均IG増加量は、ノボラピッド®注と比較してFIA（Q）及びFIA（R）のいずれにおいても小さかった。1時間での製剤間の差は、FIA（Q）及びノボラピッド®注で-0.66（95%信頼区間：-0.95; -0.37）、FIA（R）及びノボラピッド®注で-0.62（95%信頼区間：-0.92; -0.33）であり、2時間での製剤間の差は、FIA（Q）及びノボラピッド®注で-0.58（95%信頼区間：-0.97; -0.19）、FIA（R）及びノボラピッド®注で-0.49（95%信頼区間：-0.88; -0.10）であった。

安全性の結果：

有害事象

- 有害事象の単位時間あたりの発現件数は、FIA（Q）（0.367件／日）及びFIA（R）（0.324件／人・日）でノボラピッド®注（0.286件／人・日）に比較し多かった。このことは、高血糖の発現件数がFIA（Q）

及びFIA（R）で多かったことにより部分的に説明できると考えられる。
- 注入部位反応はFIA（R）で2件、ノボラピッド®注で1件、FIA（Q）では注入部位反応と注射部位反応が各1件報告された。
- 本試験で重篤な有害事象の報告はなかった。
- 治験薬との因果関係が「可能性あり」と判定された有害事象は、FIA（Q）（0.014件／人・日）及びFIA（R）（0.008件／人・日）でノボラピッド®注（0.007件／人・日）と比較し多かった。このうちFIA（Q）で発現した1件（インフルエンザ）は、重度と判定された。

高血糖
- 原因が特定できる高血糖の単位時間あたりの発現件数は、FIA（Q）（0.095件／人・日）及びFIA（R）（0.079件／人・日）でノボラピッド®注（0.067件／人・日）と比較し数値的に多かった。原因が特定できない高血糖の単位時間あたりの発現件数も、FIA（Q）（0.088件／人・日）及びFIA（R）（0.097件／人・日）でノボラピッド®注（0.063件／人・日）と比較し多かった。したがって、すべての高血糖の単位時間あたりの発現件数もFIA製剤であるFIA（Q）（0.249件／試験日）及びFIA（R）（0.225件／人・日）でノボラピッド®注（0.199件／試験日）と比較し多かった。

低血糖
- すべての低血糖及び確定症候性低血糖の単位時間あたりの発現件数は、FIA（Q）（それぞれ0.872件／人・日及び0.449件／人・日）ならびにFIA（R）（それぞれ0.837件／人・日及び0.397件／人・日）ではノボラピッド®注（それぞれ0.972件／人・日及び0.550件／人・日）と比較し数値的に少なかったが、いずれのADAによる分類の低血糖又は重大でない低血糖についても、それぞれの発現件数に統計的に有意な差は認められなかった。
- 原因が特定できない確定症候性低血糖の単位時間あたりの発現件数は、FIA（Q）（0.275件／人・日）及びFIA（R）（0.249件／人・日）でノボラピッド®注（0.296件／人・日）と比較し数値的に少なかった（統計解析は未実施）。

インスリンポンプ関連のエンドポイント：注入セット閉塞の件数
- 注入セットの「閉塞の疑い」の単位時間あたりの発現件数は、FIA（Q）で0.021件／人・日、FIA（R）で0.018件／人・日、ノボラピッド®注で0.021件／人・日であった。

全体の結論：
- 標準食事負荷試験の最初の 2 時間における血糖降下作用は、FIA（Q）及び FIA（R）のいずれにおいても、ノボラピッド®注と比較して統計的に有意に大きかった。
- すべての食後 1 時間及び 2 時間における平均食後間質液中グルコース濃度増加量は、FIA（Q）及び FIA（R）のいずれにおいても、ノボラピッド®注と比較して統計的に有意に少なかった。
- 7 日目及び 14 日目の血糖自己測定値のプロファイルは製剤間で同程度であったが、14 日目の朝食時及び夕食時は FIA（Q）で高かった。14 日目の食後血糖増加量（自己測定値）に統計的に有意な差はなかった。
- 血糖コントロールに関連するその他のほとんどのエンドポイントで、FIA（Q）と FIA（R）の結果は全般的に同程度であった。
- 本試験において FIA（Q）、FIA（R）及びノボラピッド®注の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは同様であり、安全性に関する問題は認められなかった。

FIA（R）：開発を行わなかった faster aspart の初期の処方製剤
本試験は、ヘルシンキ宣言の精神（59th WMA General Assembly, 2008）、ICH-GCP〔E6（R1）, Step 4, 1996〕及び 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.18 NN1218-3931

2.7.6.18.1 臨床試験概要

Trial Registration ID-number： NCT01999322	UTN：U1111-1143-2316 EudraCT number：2013-002233-37
治験の標題： 成人 1 型糖尿病患者を対象として FIAsp*及びインスリン アスパルトの体外持続皮下インスリン注入（CSII）システムによる投与の適合性及び安全性を評価する 6 週間、無作為割り付け、二重盲検、並行群間比較試験（onset® 4） * FIAsp は、治験実施計画書で使用された fast-acting insulin aspart 製剤の略語である。	
治験責任医師名： 本試験を実施した 2 施設のそれぞれに 1 名の治験責任医師を置いた。下記がノボ ノルディスク社によって任命された署名責任を有する医師で、代表して治験総括報告書をレビューし署名した。 [redacted]	
治験実施施設： 本試験は、米国の 1 施設及びドイツの 1 施設、計 2 施設で実施した。	
公表文献（引用文献）： 本臨床試験概要作成時点での公表文献はなし	
治験期間： 開始日：2013 年 11 月 19 日 完了日：2014 年 5 月 14 日	**開発のフェーズ**： 第 3a 相
Cut-off date： ここに提示する結果は、2014 年 7 月 11 日時点での臨床データベースに基づいている。	
目的： <u>主要目的</u>： • Fast-acting insulin aspart（faster aspart）及びノボラピッド®注のインスリンポンプを使用した 6 週間投与の適合性を評価する。 <u>副次的目的</u>： • その他の適合性のエンドポイント • 短期有効性 • 安全性	
治験方法： 本試験は、成人 1 型糖尿病患者を対象に faster aspart 及びインスリン アスパルト（ノボラピッド®注、米国では NovoLog®）をインスリンポンプを使用して投与し、その臨床使用について評価する、2 施設、無作為割り付け、二重盲検、並行群間、実薬対照試験であった。具体的には、faster aspart 及びノボラピッド®注を、インスリン注入セットのクイックセット®又はシルエット®及びリザーバーを使用して投与した時の適合性を検討した。 対象として適格な被験者（これまで速効型インスリンアナログによる治療を受けている被験者）は、スクリーニング期間中、各自が使用していたノボラピッド®注、インスリン リスプロ又はインスリン グルリジンの投与を継続した。その後無作為割り付け前 2 週間の run-in 期間中、すべての被験者はノボラピッド®注の投与を受け、追加の糖尿病治療薬の使用を禁止した。無作為割り付けの時に、被験者を faster aspart 又はノボラピッド®注のいずれかによる 6 週間投与に 2：1 の比で無作為に割り付けた。 6 週間の投与期間中に、注入セット及びリザーバーの目視検査及び顕微鏡検査を行い、閉塞の有無及びイン	

スリン溶液の変色又は粒子の有無を調べ、faster aspart 及びノボラピッド®注の適合性を評価した。この検査は週 1 回の予定の来院時に実施した。また閉塞の可能性（漏出、原因が特定できない高血糖の発現、注入セットの閉塞を示唆する観察結果）があるために注入セットを交換した場合は同様の検査を追加で実施した。試験期間は約 13 週間であり、その内訳は 1 週間のスクリーニング期間、2 週間の run-in 期間、6 週間の投与期間、ならびに 1 週間及び 30 日間の事後調査期間であった。

計画及び解析された被験者数：

成人 1 型糖尿病患者 40 例の組入れを計画した。被験者の内訳を表 1 に示す。無作為割り付けされた被験者すべてを最大の解析対象集団〔full analysis set（FAS）〕及び安全性解析対象集団〔safety analysis set（SAS）〕に含めた。

表 1　被験者の内訳（要約）：全被験者

	Faster aspart N (%)	NovoRapid® N (%)	Total N (%)
Screened			49
Screening failures			12
Run-in failures			0
Randomised	25 (100.0)	12 (100.0)	37 (100.0)
Exposed	25 (100.0)	12 (100.0)	37 (100.0)
Withdrawn at/after randomisation	1 (4.0)	0	1 (2.7)
Adverse event	1 (4.0)	0	1 (2.7)
Completed trial	24 (96.0)	12 (100.0)	36 (97.3)

N: Number of subjects, %: Percentage of randomised subjects

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準：

- 年齢が 18 歳以上（性別不問）
- スクリーニング時点で 1 型糖尿病罹病期間が 12 ヵ月以上（臨床診断に基づく）
- スクリーニング前 3 ヵ月以上にわたりノボラピッド®注、インスリン リスプロ又はインスリン グルリジンの投与を受けている
- スクリーニング前 6 ヵ月間にわたり CSII システムを使用している
- HbA1c 9.0%以下
- BMI 20.0 以上 35.0 kg/m^2 以下

主な除外基準：

- スクリーニング前 6 ヵ月以内に入院を要する糖尿病性ケトアシドーシスの既往がある
- スクリーニング前 6 ヵ月以内に注入部位膿瘍の既往がある
- 無自覚低血糖（治験責任医師の判断による）を有する
- スクリーニング前 6 ヵ月以内に入院を要する重大な低血糖の既往がある

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

- 被験薬：Faster aspart 注射用溶液（100 単位/mL）、3 mL のペンフィル®、バッチ番号 CW57093
- 対照薬：ノボラピッド®注（インスリン アスパルト）注射用溶液、3 mL のペンフィル®、バッチ番号 CW57009

インスリンポンプの製造者の作成する使用説明書に従って治験薬を投与した。インスリンの投与量は、治験責任医師の診察中に行う頻回血糖値測定に基づいて調節した。

投与期間：

計画していた投与期間は 6 週間であった。平均投与期間は faster aspart 群で 0.116 年、ノボラピッド®注群で 0.117 年であった。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

ノボラピッド®注（上記を参照）

評価基準：適合性

プライマリーエンドポイント

- 6週間の投与期間中に顕微鏡検査で確認された注入セット閉塞の発現件数

適合性のセカンダリーエンドポイント

- 6週間の投与期間中の血糖自己測定値により確認された原因が特定できない高血糖の発現件数
- 6週間の投与期間中の注入セット閉塞の可能性の発現件数
- 6週間の投与期間中の早期の注入セット交換件数

評価基準：短期的有効性

- HbA1c
- 血清中フルクトサミン濃度
- 空腹時血糖値
- 血糖自己測定値
  - 食後2時間血糖値
  - 食後2時間血糖増加量

評価基準：安全性

- 有害事象
- 低血糖
- 眼底検査／眼底写真
- 心電図
- バイタルサイン
- 安全性に関する臨床検査値
- 体重
- インスリン投与量

統計手法：

被験者数及び試験期間は、FDA のガイダンス（案）“Requirements proposed for pump insulins and insulin pumps”（1985 年 2 月 20 日発出）を参考に設定した。同ガイダンス（案）では、試験期間は少なくとも 6 週間とし、15～20 例の被験者にインスリンアナログをインスリンポンプを使用して投与することとされている。

適合性のエンドポイント

プライマリーエンドポイントを含めたすべての適合性のエンドポイントについて、記述統計量を用いて要約した。プライマリーエンドポイントは、投与群別に回数（0、1、2、等）ごとの被験者数及び割合を示す頻度分布表を作成した。適合性のセカンダリーエンドポイントについても頻度分布表で要約した。

短期有効性のエンドポイント

治験実施計画書では、短期的有効性のエンドポイントの解析は計画していなかった。盲検解除前に治験実施計画書を改訂し、血清中 HbA1c、血清中フルクトサミン濃度及び空腹時血糖値のベースラインからの変化量について、治療、地域（北米／欧州）、及び注入セット（クイックセット®／シルエット®）を固定効果とし、各エンドポイントのベースライン値を共変量とする分散分析モデルを用いて解析することにした。血糖自己測定値のベースラインからの変化量については繰り返し測定に対する混合効果モデルを用いて解析した。このモデルは治療、地域（北米／欧州）、及び注入セット（クイックセット®／シルエット®）を固定効果、被験者を変量効果、ベースライン値を共変量とし、すべての固定効果と来院の間の交互作用及び共変量と来院の間の交互作用を含めた。

安全性のエンドポイント

治験薬投与下で発現した有害事象（Treatment Emergent Adverse Event、以下、有害事象とする）とは、無作為割り付けされた治験薬の初回投与日から無作為割り付けされた治験薬の最終投与日の 7 日後まで（低血糖及び高血糖については 1 日後まで）の間に発現した事象と定義した。有害事象は記述統計量を用いて要約し、少なくとも 1 件以上の事象が発現した被験者の例数及び割合、事象の件数及び 100 人年あたり発現件数を、いずれも投与群別に示すこととした。有害事象の重篤性の有無、重症度、インスリン投与との関連性、装置との関連性、中止に至った有害事象及び有害事象の転帰についても同様に要約した。
治験実施計画書では、低血糖に関する解析は計画していなかった。盲検解除前に治験実施計画書を改訂し、重大な又は血糖値確定低血糖（全低血糖、日中低血糖及び夜間低血糖）の発現件数について、対数リンク関数を使用して治験薬投与期間の対数をオフセット項とする負の二項分布回帰モデルを用いて統計解析することにした。このモデルでは、治療、地域（北米／欧州）、及び注入セット（クイックセット®／シルエット®）を固定効果とした。

被験者背景：
本試験の被験者は 1 型糖尿病患者男女であり、平均年齢は 44.3 歳（範囲 22.0～69.0 歳）であった（表 2）。大部分（83.8%）が 18～64 歳であり、残り（16.2%）が高齢者（65 歳以上）であった。被験者全体の平均糖尿病罹病期間は 24.1 年（範囲 4.0～50.0 年）、平均 HbA1c は 7.5%（範囲 5.6～9.0%）、平均 BMI は 26.6 kg/m^2（範囲 20.2～33.8 kg/m^2）であった。大部分の被験者（64.9%）に喫煙歴がなかった。被験者全体の約 4 分の 3（73%）がドイツで組み入れられ、残りは米国で組み入れられた。すべての被験者（100%）が非ヒスパニック／非ラテン系であり、1 例を除くすべて（97.3%）が白人であった。

表 2　ベースライン及び糖尿病の特性

	faster aspart	NovoRapid®	Total
Number of subjects	25	12	37
Age (yrs)			
N	25	12	37
Mean (SD)	48.9 (14.6)	34.7 (9.1)	44.3 (14.6)
Median	50.0	34.5	45.0
Min ; Max	22.0 ; 69.0	23.0 ; 53.0	22.0 ; 69.0
Height (m)			
N	25	12	37
Mean (SD)	1.8 (0.1)	1.8 (0.1)	1.8 (0.1)
Median	1.8	1.8	1.8
Min ; Max	1.5 ; 2.0	1.6 ; 1.9	1.5 ; 2.0
Body weight (kg)			
N	25	12	37
Mean (SD)	84.2 (16.8)	81.2 (17.5)	83.2 (16.9)
Median	82.9	82.7	82.9
Min ; Max	55.6 ; 118.0	56.9 ; 118.8	55.6 ; 118.8
BMI (kg/m^2)			
N	25	12	37
Mean (SD)	27.0 (3.8)	25.7 (4.0)	26.6 (3.8)
Median	27.3	24.8	26.7
Min ; Max	20.2 ; 33.8	20.4 ; 32.9	20.2 ; 33.8
Duration of diabetes (yrs)			
N	25	12	37
Mean (SD)	25.9 (13.3)	20.3 (9.5)	24.1 (12.4)
Median	23.0	21.0	22.0
Min ; Max	4.0 ; 50.0	4.0 ; 38.0	4.0 ; 50.0
HbA1c (%)			
N	25	12	37
Mean (SD)	7.3 (0.7)	7.7 (0.7)	7.5 (0.7)
Median	7.3	7.7	7.5

Min ; Max	5.6 ; 8.4	6.8 ; 9.0	5.6 ; 9.0
FPG (mmol/L)			
N	25	12	37
Mean (SD)	8.3 (2.9)	9.3 (4.0)	8.6 (3.3)
Median	7.8	8.8	7.9
Min ; Max	4.7 ; 15.9	3.6 ; 15.0	3.6 ; 15.9
Fructosamine (umol/L)			
N	25	12	37
Mean (SD)	320.5 (42.3)	333.5 (33.4)	324.7 (39.6)
Median	326.0	332.5	327.0
Min ; Max	233 ; 408	266 ; 392	233 ; 408

N: Number of subjects, BMI: Body mass index, FPG: Fasting plasma glucose,
Max: Maximum, Min: Minimum, SD: Standard deviation, yrs: Years
Baseline is at randomisation (Visit 4 - Week 0)

適合性の結果：

Faster aspart 又はノボラピッド®注に 2：1 の比で無作為割り付けされた被験者に対し 6 週間投与を行い、以下の結果が得られた。

主要目的

いずれの投与群でも、顕微鏡検査で確認された注入セット閉塞は発現しなかった。

副次的目的

6 週間の投与期間中の注入セット閉塞の可能性の発現件数

被験者自身が観測した閉塞の疑いにつながる詰まりの報告はなかった。注入セット閉塞の可能性による注入セット交換が、faster aspart 群の 25 例中 5 例（20%）に 7 件報告された。交換の 1 件は注入セットの漏出によるもので、残りは原因が特定できない高血糖の発現によるものであった（注入部位の問題の既往がある 1 例では 3 回交換）。被験者自身の目視検査で、変色又は粒子／結晶形成は認められなかった。上記 7 件のうち 3 件について注入セットの顕微鏡検査を治験実施施設で実施したが、インスリン溶液の変化は認められず、閉塞は確認されなかった。他の 4 件の閉塞の可能性については、被験者から注入セットの送付がなかった。ノボラピッド®注群の被験者 12 例では、注入セット閉塞の可能性の報告はなかった。

6 週間の投与期間中の早期の注入セット交換件数

被験者自身が詰まりを認めて閉塞が疑われたことによる早期の注入セット交換はなかった。Faster aspart 群の 25 例中 11 例（44%）に 21 件の早期の注入セット交換があり（注入部位の問題の既往がある 1 例では早期交換を 8 回実施）、ノボラピッド®注群では 12 例中 2 例（16.7%）に 4 件の早期交換があった。早期交換の理由として最も多かったのは「技術的理由」であった（faster aspart 群 7 件、ノボラピッド®注群 3 件）。

有効性の結果：

Faster aspart 又はノボラピッド®注に 2：1 の比で無作為割り付けされた被験者に対し 6 週間投与を行い、以下の結果が得られた。

HbA1c：HbA1c の平均（観測値）（SD）は、faster aspart 群ではベースラインで 7.34%（0.73%）、投与後 6 週で 7.14%（0.67%）、ノボラピッド®注群ではベースラインで 7.74%（0.66%）、投与後 6 週で 7.63%（0.68%）であった。ベースラインからの変化量の群間差の推定値は-0.14%（95%信頼区間：-0.40; 0.11）であった。HbA1c が 7.0%未満であった被験者の割合は、faster aspart 群ではベースラインで 44.0%、試験終了時点で 36.0%、ノボラピッド®注群ではベースラインで 8.3%、試験終了時点で 16.7%であった。HbA1c が 6.5%以下であった被験者の割合は、faster aspart 群ではベースラインで 4.0%、試験終了時点で 24.0%、ノボラピッド®注群ではベースラインで 0%、試験終了時点で 8.3%であった。

血清中フルクトサミン濃度：血清中フルクトサミン濃度の平均（観測値）（SD）は、faster aspart 群ではベースラインで 320.5（42.3）µmol/L、投与後 6 週で 318.2（44.9）µmol/L、ノボラピッド®注群ではベースライ

ンで 333.5（33.4）μmol/L、投与後 6 週で 340.8（28.5）μmol/L であった。ベースラインからの変化量の群間差の推定値は-11.30 μmol/L（95%信頼区間：-26.39; 3.80）であった。

空腹時血糖値：空腹時血糖値の平均（観測値）（SD）は、faster aspart 群ではベースラインで 8.32（2.92）mmol/L、投与後 6 週で 8.26（3.10）mmol/L、ノボラピッド®注群ではベースラインで 9.29（3.98）mmol/L、投与後 6 週で 7.80（3.43）mmol/L であった。ベースラインからの変化量の群間差の推定値は 0.75 mmol/L（95%信頼区間：-1.57; 3.06）であった。

食後 2 時間血糖値：すべての食事時に関する食後血糖値の平均（観測値）（SD）は、faster aspart 群ではベースラインで 9.0（1.5）mmol/L、投与後 6 週で 7.8（1.7）mmol/L、ノボラピッド®注群ではベースラインで 9.0（1.2）mmol/L、投与後 6 週で 9.0（1.8）mmol/L であった。すべての食事時に関するベースラインからの変化量の群間差の推定値は-1.27 mmol/L（95%信頼区間：-2.46; -0.07）であった。各食事時についても同様の結果であった。

食後 2 時間血糖増加量：すべての食事時に関する食後血糖増加量の平均（観測値）（SD）は、faster aspart 群ではベースラインで 0.9（1.9）mmol/L、投与後 6 週で 0.5（1.7）mmol/L、ノボラピッド®注群ではベースラインで-0.2（2.2）mmol/L、投与後 6 週で 0.5（2.6）mmol/L であった。すべての食事時に関するベースラインからの変化量の群間差の推定値は-0.77 mmol/L（95%信頼区間：-2.06; 0.51）であった。各食事時についても同様の結果であった。

安全性の結果：

Faster aspart 又はノボラピッド®注に 2：1 の比で無作為割り付けされた被験者に対し 6 週間投与し、以下の結果が得られた。

有害事象：有害事象の単位時間あたりの発現件数及び発現した被験者の割合は、faster aspart 群でそれぞれ 894 件／100 人・年及び 60.0%、ノボラピッド®注群でそれぞれ 1064 件／100 人・年及び 50.0%であった。最も高頻度で報告された有害事象は基本語で、鼻咽頭炎、咳嗽及び背部痛であった。治験責任医師により治験薬との因果関係が「あり」と判定された有害事象は報告されず、治験責任医師により治験薬との因果関係が「可能性あり」と判定された事象は、faster aspart 群では単位時間あたりの発現件数が 69 件／100 人・年であり、ノボラピッド®注群ではなかった。重篤でない重度の有害事象が 1 件報告され（関節リウマチの増悪）、当該被験者はこの有害事象により試験を中止した。

低血糖：本試験で、重大な低血糖は発現しなかった。血糖値確定低血糖は faster aspart 群で 144 件、ノボラピッド®注群で 33 件報告され、単位時間あたりの発現件数はそれぞれ 4953 件／100 人・年及び 2340 件／100 人・年であった。血糖値確定低血糖の投与群間の比（faster aspart 群／ノボラピッド®注群）は 1.81（95%信頼区間：0.76; 4.32）であった。いずれの被験者もノボラピッド®注を投与していた 2 週間の run-in 期間にも、投与群間で不均衡が認められ、その後無作為割り付けされた投与群別の run-in 期間における単位時間あたりの発現件数は、faster aspart 群で 4680 件／100 人・年、ノボラピッド®注群で 1847 件／100 人・年であった。重篤な有害事象とみなされた低血糖はなかった。血糖値確定低血糖の大部分は日中に発現しており、100 人・年あたりの発現件数の日中／夜間比は faster aspart 群で 4333／619、ノボラピッド®注群で 2057／284 であった。

高血糖：血糖自己測定値により確認された高血糖の発現件数は faster aspart 群で 74 件（発現した被験者の割合は 72.0%）、ノボラピッド®注群で 50 件（発現した被験者の割合は 66.7%）であり、単位時間あたりの発現件数はそれぞれ 2545 件／100 人・年及び 3546 件／100 人・年であった。医療用栄養食、インスリン投与量又はインスリンポンプ不良といった明らかな理由がない「原因が特定できない」、血糖自己測定値により確認された高血糖の発現件数は faster aspart 群で 28 件、ノボラピッド®注群で 16 件であり、単位時間あたりの発現件数はそれぞれ 963 件／100 人・年及び 1135 件／100 人・年であった。

身体所見、バイタルサイン、眼底検査、心電図、臨床検査値：身体所見、バイタルサイン、眼底検査、心電図又は臨床検査値について、ベースラインから試験終了までに臨床的に意味のある変化はなく、また投与群間でも臨床的に意味のある差はなかった。

体重：体重について、faster aspart 群とノボラピッド®注群で臨床的に意味のある差はなかった。平均体重は、いずれの投与群でもベースラインから試験終了まで安定していた（平均値±SD は faster aspart 群：ベー

スライン 84.2±16.8 kg、試験終了時 84.1±17.0 kg、ノボラピッド®注群：ベースライン 81.2±17.5 kg、試験終了時 81.3±17.9 kg）。
インスリン投与量：総投与量、Basal 投与量、Bolus 投与量、Basal と Bolus の分割比について、faster aspart 群とノボラピッド®注群で臨床的に意味のある差は認められなかった。1 日総 Basal 投与量の平均は、faster aspart 群では投与開始時（Week 1）と試験終了時のいずれも 23.7 単位（0.28 単位/kg）であり、ノボラピッド®注群では Week 1 が 24.0 単位（0.29 単位/kg）、試験終了時が 23.9 単位（0.29 単位/kg）であった。

全体の結論：
6週間、無作為割り付け、二重盲検比較試験の結果から、成人1型糖尿病患者にインスリンポンプを使用して faster aspart及びノボラピッド®注を投与した場合の適合性及び安全性が確認された。

- プライマリーエンドポイントである顕微鏡検査で確認された注入セット閉塞は、faster aspart群及びノボラピッド®注群のいずれでも発現しなかった。
- 被験者が詰まりを認めたことによる注入セット閉塞の可能性、又は早期の注入セット交換はなかった。
- 血糖自己測定値により確認された原因が特定できない高血糖の単位時間あたりの発現件数は、投与群間で同程度であった。
- インスリンポンプを使用したfaster aspart及びノボラピッド®注の投与は、いずれも効果的な血糖コントロールを提供した。
- Faster aspart群及びノボラピッド®注群のいずれでも、重大な低血糖及び重篤な有害事象は認められなかった。
- 本試験で新たに認められた安全性の問題はなかった。

本試験は、ヘルシンキ宣言の精神、ICH-GCP 及び 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.19 NN1218-3854

2.7.6.19.1 臨床試験概要

治験依頼者：
Novo Nordisk, Novo Allé, 2880 Bagsværd, Denmark

有効成分：
Insulin aspart

Trial ID：
NN1218-3854

Trial Registration ID-number： NCT02825251	UTN：U1111-1118-2480 IND number：106878 EudraCT number：2010-024054-11

治験の標題：
成人 1 型糖尿病患者を対象とした体外持続皮下インスリン注入（CSII）により投与したノボラピッド®注に対する faster-acting insulin aspart*の有効性及び安全性の検討（onset® 5）
* 治験実施計画書では治験薬名として「Faster-acting insulin aspart」を使用していたが、以下「faster aspart」と表記する

治験責任医師名：
本試験を実施した 92 施設のそれぞれに 1 名の治験責任医師を置いた。下記がノボ ノルディスク社によって任命された署名責任を有する医師で、代表して治験総括報告書をレビューし署名した。
[redacted]

治験実施施設：

Country	No. of sites that screened subjects	No. of sites that randomised subjects
Belgium	7	7
Canada	8	8
France	10	10
Germany	9	9
Netherlands	9	8
Russian Federation	11	11
Slovenia	2	2
United Kingdom	6	6
United States	30	30

公表文献（引用文献）：
本臨床試験概要作成時点での公表文献はなし

治験期間： 開始日：2016 年 7 月 6 日 終了日（主要）：2017 年 6 月 20 日（主要評価項目の最終データ収集日） 終了日（国際）：2017 年 7 月 21 日	**開発のフェーズ**： 第 3b 相

Cut-off date：
ここに提示する結果は、2017 年 9 月 15 日時点での臨床データベースに基づいている。

報告書発行日：

2018 年 2 月 8 日

目的：

主要目的：

- 成人 1 型糖尿病患者を対象として、インスリンポンプを使用して投与した faster aspart の血糖コントロールを指標とした効果を、非劣性アプローチを用いてノボラピッド®注と比較することで検証する。

副次的目的：

- 以下の項目について、成人 1 型糖尿病患者を対象としてインスリンポンプを使用して投与したノボラピッド®注に対する faster aspart の優越性を検証する。
  - 食後血糖値の抑制（食事負荷試験）
  - 全般的な血糖コントロール（HbA1c）
  - 食後血糖値の変動（1,5-アンヒドログルシトール）
  - 間質グルコース濃度が低値を示した時間（CGM）
- 成人 1 型糖尿病患者を対象として、インスリンポンプを使用して投与した faster aspart とノボラピッド®注の効果及び安全性を比較する。

治験方法：

本試験は、成人 1 型糖尿病患者を対象とした二重盲検、無作為割り付け、多施設、多国籍、実薬対照、treat-to-target、並行群間比較試験であった。本試験の目的は、インスリンポンプを使用して投与した faster aspart とノボラピッド®注の効果及び安全性を比較することであった。本試験には 4 週間の run-in 期間、16 週間の二重盲検下の投与期間及び 30 日間の事後調査期間を含めた。4 週間の run-in 期間では、試験手順に関する被験者のトレーニング、糖尿病教育及びベースラインデータの収集を行った。投与期間では、治験責任医師は頻回測定した血糖自己測定値プロファイル及び安全性に基づき、treat-to-target 法により、空腹時血糖値及び食前血糖値が目標値 4.0～6.0 mmol/L（71～108 mg/dL）となるよう努めた。インスリンの最大投与量は規定されなかった。

計画及び解析された被験者数：

1 型糖尿病患者 666 例がスクリーニングを受け、506 例が run-in 期間に組み入れられ、そのうち 450 例が無作為割り付けされた治療を受けるよう計画された。実際の無作為割り付け被験者数は計画された被験者数よりやや多かった。

被験者の内訳

	Faster aspart N (%)	NovoRapid N (%)	Total N (%)
Screened			658
Screening failures			162
Run-in failures			24
Randomised	236 (100.0)	236 (100.0)	472 (100.0)
Exposed*	236 (100.0)	236 (100.0)	472 (100.0)
Premature discontinued randomised treatment	7 (3.0)	10 (4.2)	17 (3.6)
Adverse event	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)
Hypoglycaemic episode	0	0	0
Protocol violation	2 (0.8)	2 (0.8)	4 (0.8)
Included in the trial in violation of criteria	2 (0.8)	2 (0.8)	4 (0.8)
Intension of becoming pregnant	0	0	0
Participating in other clinical trials	0	0	0
Other protocol violation	0	0	0
Pregnancy	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Decision of subject	3 (1.3)	6 (2.5)	9 (1.9)
Other	0	0	0
Withdrawn from trial	3 (1.3)	6 (2.5)	9 (1.9)

Adverse event	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Lost to follow-up	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Withdrawal by subject	1 (0.4)	4 (1.7)	5 (1.1)
Other	2 (0.8)	0	2 (0.4)
Completed treatment period	229 (97.0)	226 (95.8)	455 (96.4)
Completed trial period	233 (98.7)	230 (97.5)	463 (98.1)

%: Percentage of randomised subjects, N: Number of subjects,*: Includes subjects 'as treated'. Treatment period: The period from visit 6 (Week 0) to visit 22 (Week 16) without premature discontinuation of randomised treatment. Trial period: The period from visit 6 (Week 0) to visit 22(Week 16)

診断及び主要な組入れ基準：

<u>主な選択基準</u>：

- 年齢が 18 歳以上（性別不問）（同意取得時点）
- スクリーニング時点で 1 型糖尿病罹病期間が 1 年以上（臨床診断に基づく、及び／又は各国のガイドラインに示されている臨床検査値の結果により支持されている）
- スクリーニング前 6 ヵ月以上にわたり、超速効型インスリンアナログを用いた Basal-Bolus 療法を、同じモデルのインスリンポンプ〔Medtronic pump：Minimed 530G（551/751）、Paradigm Veo（554/754）、Paradigm Revel（523/723）、Paradigm（522/722）〕を使用して実施しており、試験を通して同じモデルのインスリンポンプを継続して使用する意思がある（インスリンポンプのモデルを変更した場合、変更は連続した 7 日間を超えることがないようにしなければならない）
- スクリーニング時点で HbA1c（糖化ヘモグロビン）7.0～9.0%（53～75 mmol/mol）（中央測定機関による）
- スクリーニング時点で BMI 35.0 kg/m^2 以下
- 試験期間を通して食事時 Bolus インスリン注入を毎日 1 日 3 回以上受ける能力及び意思がある

<u>主な除外基準</u>：

- 以下のいずれかにあてはまる：スクリーニング前 180 日以内に心筋梗塞、脳卒中あるいは入院を伴う不安定狭心症又は一過性脳虚血発作があった
- スクリーニング時点で、冠状動脈、頸動脈又は末梢血管の血行再建が予定されている
- スクリーニング前 180 日以内にケトアシドーシスにより入院した既往がある
- スクリーニング前 90 日以内に選択基準に記載されている糖尿病治療薬以外の糖尿病治療薬又は肥満治療薬の投与を受けた
- 治験責任医師により、被験者の安全性又は治験実施計画書の遵守に影響を与える可能性があると判断された何らかの状態である

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

被験薬は faster aspart（100 単位/mL）、10 mL のバイアル；バッチ番号 EW5H089。Faster aspart は被験者自身のインスリンポンプを使用して皮下投与された。無作為割り付けされた治療中に、治験責任医師は必要に応じて Bolus 投与量、Basal インスリン注入速度及びその他のインスリンポンプのパラメータを検討し調整した。

投与期間：

計画された投与期間は 16 週間であった。平均投与期間は faster aspart 群で 0.31 年、ノボラピッド®注群で 0.30 年であった。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

対照薬はインスリン アスパルト（ノボラピッド®注）（100 単位/mL）、10 mL のバイアル；バッチ番号 EW5H087。ノボラピッド®注は被験者自身のインスリンポンプを使用して皮下投与された。無作為割り付けされた治療中に、治験責任医師は必要に応じて Bolus 投与量、Basal インスリン注入速度及びその他のインスリンポンプのパラメータを検討し調整した。

評価基準：有効性

<u>有効性評価の主な項目</u>

HbA1c 食事負荷試験に基づく食後血糖値 空腹時血糖値 1,5-アンヒドログルシトール 血糖自己測定値 インスリン投与量 間質グルコース濃度（IG）〔持続血糖測定（CGM）〕 脂質
主な評価基準：安全性 安全性評価の主な項目 治験薬投与下の有害事象の発現件数 治験薬投与下の重大な又は血糖値確定低血糖の発現件数 注入部位反応 アレルギー反応 注入セット交換 原因が特定できない高血糖 安全性に関する臨床検査項目、バイタルサイン及び身体所見
統計手法： **解析対象集団** • 最大の解析対象集団〔full analysis set（FAS）〕：無作為割り付けされたすべての被験者を含む。例外的な場合に無作為割り付けされた被験者をFASから除外することがある。その場合、除外する理由を正当に示し文書として記録することとした。FASの被験者は「無作為割り付けされたとおりの（as randomised）」評価に寄与した。 • 安全性解析対象集団〔safety analysis set（SAS）〕：少なくとも1回の被験薬又は対照薬の投与が行われたすべての被験者を含む。SASの被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与した。 主要 estimand は、成人 1 型糖尿病患者を対象として、投与の中止又は補助的治療の実施に関わらず、すべての無作為割り付けされた被験者の HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量における、インスリンポンプを使用して投与する faster aspart に割り付けられた被験者とインスリンポンプを使用して投与するノボラピッド®注に割り付けられた被験者の治療間差と定義した。 副次的 estimand は、成人 1 型糖尿病患者を対象として、被験者が 16 週後まで治療を継続した場合の、HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量における、インスリンポンプを使用して投与する faster aspart に割り付けられた被験者とインスリンポンプを使用して投与するノボラピッド®注に割り付けられた被験者の治療間差と定義された。 **プライマリーエンドポイント** • 糖化ヘモグロビン（HbA1c）のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量 **検証的セカンダリーエンドポイント** • 食後 1 時間の血糖増加量のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量（食事負荷試験） • 1,5-アンヒドログルシトールのベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量 • 持続血糖測定（CGM）中に間質グルコース濃度が低値〔間質グルコース濃度 3.9 mmol/L（70 mg/dL）以下〕を示した時間のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量 **主要 estimand における階層的検定手順** • ステップ 1（主要解析）：HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量における faster aspart のノボラピッド®注に対する非劣性は、割り付けられた群に基づいて多重補完をした後に分散分析

モデルを用いて解析した。このモデルでは、治療、層（被験者自身の持続血糖測定を使用したか否か）、以前に使用していたインスリン及び地域を因子とし、ベースラインの HbA1c 値を共変量として含めた。多重補完は、層、以前に使用していたインスリン及び地域を因子とし、ベースラインの HbA1c 値及び以前の HbA1c のベースラインからの変化量を共変量として、投与後の予定来院での HbA1c のベースラインからの変化量の欠測値を、各投与群でそれぞれ連続して補完するために用いた。補完された各データセットを別々に解析し、推定値を Rubin の方法を用いて統合した。事前に規定した HbA1c の非劣性マージンは 0.4%であった。

- ステップ 2：食後 1 時間の血糖増加量のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量（食事負荷試験）における faster aspart のノボラピッド®注に対する優越性は、faster aspart を投与された被験者がノボラピッド®注に切り替えたと仮定した多重補完をした後に、分散分析モデルを用いて解析した。このモデルでは、治療、層、以前に使用していたインスリン及び地域を因子とし、ベースラインの食後 1 時間の血糖増加量を共変量として含めた。食後 1 時時間の血糖増加量のベースラインから 16 週までの変化量の欠測値は、試験期間を完了したノボラピッド®注群の被験者のデータに基づき、多重補完法を用いて補完した。補完された各データセットを別々に解析し、推定値を Rubin の方法を用いて統合した。
- ステップ 3：HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量における faster aspart のノボラピッド®注に対する優越性は、非劣性マージン以外はステップ 1 と同様のモデルを用いて解析した。
- ステップ 4：1,5-アンヒドログルシトールのベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量における faster aspart のノボラピッド®注に対する優越性は、ステップ 1 と同様のモデルを用いて解析した。
- ステップ 5：間質グルコース濃度が低値〔間質グルコース濃度 3.9 mmol/L（70 mg/dL）以下〕を示した時間のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量における faster aspart のノボラピッド®注に対する優越性は、ステップ 1 と同様のモデルを用いて解析した。

主な補足的セカンダリーエンドポイント

主要 estimand は、被験者が治験薬の投与を中止した後に収集したデータも含む in-trial 期間を用いて評価した。副次的 estimand は on-treatment 期間を用いて評価した。インスリン投与量及びインスリンポンプパラメータ以外の有効性エンドポイントは in-trial 期間を用いて示し、on-treatment 期間でも示された。インスリン投与量及びインスリンポンプのパラメータは on-treatment 期間を用いて示した。

*HbA1c が 7.0%未満又は重大な低血糖の発現がなく HbA1c が 7.0%未満を達成した被験者*は、治療、層、以前に使用していたインスリン及び地域を因子とし、ベースラインの HbA1c を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて解析した。In-trial 期間の解析では、16 週の HbA1c 測定値のない被験者は、目標を達成しなかったものとした。On-treatment 期間の解析では、投与を中止した被験者、試験を中止した被験者又は 16 週の HbA1c 測定値のない被験者は、目標を達成しなかったものとした。

*空腹時血糖値のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量及び 7-7-9 点血糖自己測定値プロファイルから算出したエンドポイント*は、ステップ 1 と同様のモデルを用いてそれぞれ解析した。*7-7-9 点血糖自己測定値プロファイルの無作為割り付け後 16 週における変動*は、対数変換後に解析した。*食後血糖値及び食後血糖増加量のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量*は、ステップ 2 と同様のモデルを用いてそれぞれ解析した。*食後 1 時間の血糖値（血糖自己測定）が 7.8 mmol/L 以下、又は重大な低血糖の発現がなく食後 1 時間の血糖値（血糖自己測定）が 7.8 mmol/L 以下を達成した被験者*は、治療、層、以前に使用していたインスリン及び地域を因子とし、ベースラインの食後血糖値を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて解析した。In-trial 期間の解析では、16 週の食後血糖測定値のない被験者は、目標値を達成しなかったものとした。On-treatment 期間の解析では、投与を中止した被験者、試験を中止した被験者又は 16 週の食後血糖測定値のない被験者は、目標値を達成しなかったものとした。*脂質-リポタンパク質のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量*は、対数変換した後ステップ 1 と同様のモデルを用いて解析した。*間質グルコース濃度増加量（食事開始後 0～30 分、0～1 時間及び 0～2 時間）の平均のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量、食事開始後の間質グルコース濃度のピーク値の平均のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量ならびに食後の間質グルコース濃度のピーク値に到達するまでの時間の平均のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量*は、ステップ 1 と同様のモ

デルを用いてそれぞれ解析した。*間質グルコース濃度の曲線下面積（AUC）のベースラインから無作為割り付け後16週までの変化量*、*間質グルコース濃度増加量のAUCのベースラインから無作為割り付け後16週までの変化量*、*間質グルコース濃度のピーク値のベースラインから無作為割り付け後16週までの変化量及び間質グルコース濃度のピーク値に到達するまでの時間のベースラインから無作為割り付け後16週までの変化量*は、治療、層、以前に使用していたインスリン及び地域を因子とし、対応するベースライン値を共変量として含めた分散分析を用いてそれぞれ解析した。間質グルコース濃度プロファイルに基づいて算出したその他のエンドポイント、インスリン投与量及びインスリンポンプパラメータ（グルコース感度因子、インスリンカーボ比及びインスリン効果時間）は、治療ごとに記述的に要約した。

安全性エンドポイント：

すべての安全性エンドポイントは、on-treatment期間を用いて比較された。*治験薬投与下の有害事象*とは、無作為割り付けされた治験薬の初回投与日から無作為割り付けされた治験薬の最終投与日の7日後までの間に発現した事象と定義した。*低血糖*は、無作為割り付けされた治験薬の初回投与日から最終投与の1日後までの間に発現した場合に「治験薬投与下で発現」と定義した。00:01から05:59まで（両時刻を含む）の間に発現した場合は夜間低血糖と定義した。重大な又は血糖値確定低血糖は、以下のように定義した：「ADAの定義による重大な低血糖、又は低血糖症状の有無に関わらず、血糖値が3.1 mmol/L（56 mg/dL）未満と確認された場合」。治験薬投与下の重大な又は血糖値確定低血糖はFASに基づき、対数リンク関数を仮定し、低血糖が治験薬投与下として考えられる期間の対数をオフセット項とする負の二項分布回帰モデルを用いて解析した。このモデルでは、治療、層、以前に使用していたインスリン及び地域を因子とした。*原因が特定できない高血糖*は、原因が特定できないが血糖値が16.7 mmol/L（300 mg/dL）以上と確認された場合（すなわち、医療、食事、インスリン投与量又はインスリンポンプの不具合など明らかな理由がない）と定義された。原因が特定できない高血糖は、無作為割り付けされた治験薬の初回投与日から最終投与の1日後までの間に発現した場合に「治験薬投与下で発現」と定義した。原因が特定できない高血糖の発現件数は頻度表を用いて要約された。*身体所見*、*心電図*、*バイタルサイン*、*眼底検査／眼底写真及び臨床検査項目（血液学的検査*、*血液生化学的検査及び尿検査）*は、記述的に要約した。*体重のベースラインからの変化量*は、対応するベースライン値を共変量として階層的検定手順のステップ1と同様のモデルを用いて解析した。*注入セット交換：*無作為割り付け後16週間における1週間あたりの注入セット交換回数は、被験者ごとに使用した注入セットの合計数を無作為割り付けされた投与期間の実際の日数で割った後7を掛けて算出し、記述的に要約した。予定されていない注入セット交換は記述的に要約し、交換理由別に分類された。

被験者背景：

本試験の対象集団は、男性（43%）及び女性（57%）の1型糖尿病患者であり、平均年齢は43.5歳（範囲：18～76歳）、平均BMIは26.3 kg/m^2（範囲：17.9～36.6 kg/m^2）、平均糖尿病罹病期間は24.2年（範囲：2.2～62.0年）であった。被験者の大部分が白人（88.8%）であった。被験者背景及びベースライン特性はfaster aspart群及びノボラピッド®注群で概して同様であった。

被験者背景及びベースライン特性

	Faster aspart N (%)	NovoRapid N (%)	Total N (%)
Number of subjects	236	236	472
Age group			
N	236 (100.0)	236 (100.0)	472 (100.0)
18 - 64 years	213 (90.3)	219 (92.8)	432 (91.5)
65 - 84 years	23 (9.7)	17 (7.2)	40 (8.5)
BMI group			
N	236 (100.0)	236 (100.0)	472 (100.0)
<25 kg/m^2	106 (44.9)	96 (40.7)	202 (42.8)
25-29.9 kg/m^2	87 (36.9)	92 (39.0)	179 (37.9)
30-34.9kg/m^2	37 (15.7)	45 (19.1)	82 (17.4)
=>35 kg/m^2	6 (2.5)	3 (1.3)	9 (1.9)

Sex			
N	236 (100.0)	236 (100.0)	472 (100.0)
Female	133 (56.4)	136 (57.6)	269 (57.0)
Male	103 (43.6)	100 (42.4)	203 (43.0)
Country of residence			
N	236 (100.0)	236 (100.0)	472 (100.0)
Belgium	20 (8.5)	16 (6.8)	36 (7.6)
Canada	20 (8.5)	25 (10.6)	45 (9.5)
France	20 (8.5)	15 (6.4)	35 (7.4)
Germany	32 (13.6)	31 (13.1)	63 (13.3)
Netherlands	14 (5.9)	6 (2.5)	20 (4.2)
Russia	26 (11.0)	29 (12.3)	55 (11.7)
Slovenia	17 (7.2)	16 (6.8)	33 (7.0)
United Kingdom	13 (5.5)	14 (5.9)	27 (5.7)
United States	74 (31.4)	84 (35.6)	158 (33.5)
Ethnicity			
N	236 (100.0)	236 (100.0)	472 (100.0)
Hispanic Or Latino	7 (3.0)	6 (2.5)	13 (2.8)
Not Hispanic Or Latino	210 (89.0)	215 (91.1)	425 (90.0)
NA	19 (8.1)	15 (6.4)	34 (7.2)
Race			
N	236 (100.0)	236 (100.0)	472 (100.0)
White	209 (88.6)	210 (89.0)	419 (88.8)
Black Or African American	2 (0.8)	5 (2.1)	7 (1.5)
Asian	3 (1.3)	3 (1.3)	6 (1.3)
American Indian Or Alaska Native	0	2 (0.8)	2 (0.4)
Other	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)
NA	20 (8.5)	15 (6.4)	35 (7.4)

%: Percentage of subjects, BMI: Body mass index (kg/m^2), N: Number of subjects, NA: Not applicable Baseline is at randomisation (Visit 6 - Week 0). Subjects from France did not provide information about race and ethnicity and are categorised under not applicable.

有効性の結果：

1型糖尿病患者を対象としてfaster aspart又はノボラピッド®注による治療を無作為割り付け後16週実施し、以下の有効性の結果が得られた。

階層的検定手順

- HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量について、faster aspart のノボラピッド®注に対する非劣性が検証された。
- 食後 1 時間の血糖増加量のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量について、faster aspart のノボラピッド®注に対する優越性が検証された。
- ステップ 3 では、HbA1c のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量について faster aspart のノボラピッド®注に対する優越性が検証できなかったので、階層的検定手順は中止となった。
- ステップ 4 では、1,5-アンヒドログルシトールのベースラインからの変化量について検証的検定は行わなかった。
- ステップ 5 では、間質グルコース濃度が低値〔間質グルコース濃度 3.9 mmol/L（70 mg/dL）以下〕を示した時間について、ノボラピッド®注に対する faster aspart の優越性について検証的検定は行わなかった。

- Run-in 期間の間、HbA1c は 7.80%から 7.49%に低下した。ベースラインでの HbA1c の平均（観測値）は faster aspart 群及びノボラピッド®注群いずれについても 7.49%であった。
- 16 週における HbA1c の平均（観測値）は、faster aspart 群で 7.44%及びノボラピッド®注群で 7.35%であった。

- HbA1c のベースラインからの変化量について、faster aspart 群とノボラピッド®注群の群間差の推定値は、−0.09%（95%信頼区間：0.01; 0.17）であり、ノボラピッド®注による治療に対する faster aspart による治療の非劣性が検証された。
- ベースラインにおいて HbA1c が 7.0%未満であった被験者の割合は faster aspart 群（17.5%）とノボラピッド®注群（17.4%）で同程度であった。16 週において、HbA1c が 7.0%未満を達成した被験者の割合は faster aspart 群（20.3%）及びノボラピッド®注群（23.3%）いずれについても増加した。無作為割り付け後 16 週における HbA1c が 7%未満を達成した被験者のオッズ比について、投与群間で統計的な有意差はなかった〔オッズ比の推定値：0.76（95%信頼区間：0.46; 1.26）〕。
- 16 週において重大な低血糖の発現がなく HbA1c が 7%未満を達成した被験者の割合は、faster aspart 群で 18.6%及びノボラピッド®注群で 22.5%であった。無作為割り付け後 16 週における重大な低血糖の発現がなく HbA1c が 7%未満を達成した被験者のオッズ比について、投与群間で統計的な有意差はなかった〔オッズ比の推定値：0.71（95%信頼区間：0.43; 1.20）〕。

<u>食後 1 時間の血糖増加量のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量（食事負荷試験）</u>

- 16 週における食後 1 時間の血糖増加量の平均（観測値）は、faster aspart 群で 3.74 mmol/L（67.44 mg/dL）及びノボラピッド®注群で 4.70 mmol/L（84.66 mg/dL）であった。
- 食後 1 時間の血糖増加量のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量の平均（観測値）は、faster aspart 群で−0.89 mmol/L（−15.99 mg/dL）及びノボラピッド®注群で 0.05 mmol/L（0.98 mg/dL）であった。
- 食後 1 時間の血糖増加量のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量について、faster aspart 群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差がみられ〔−0.91mmol/L（95%信頼区間：−1.43; −0.39）；−16.39 mg/dL（95%信頼区間： −25.73;−7.06）〕、faster aspart 群の優越性が検証された。

<u>1,5-アンヒドログルシトールのベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量</u>

- 16 週における 1,5-アンヒドログルシトールの平均（観測値）は、faster aspart 群で 4.33 μg/mL 及びノボラピッド®注群で 4.41μg/mL であった。
- 1,5-アンヒドログルシトールのベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量の平均（観測値）は、faster aspart 群で 0.14μg/mL 及びノボラピッド®注群で 0.25μg/mL であった。
- 1,5-アンヒドログルシトールのベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量の推定値について、投与群間で統計的な有意差はなかった。

<u>持続血糖測定（CGM）中に間質グルコース濃度が低値〔間質グルコース濃度 3.9 mmol/L（70 mg/dL）以下〕を示した時間のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量</u>

- 16 週における間質グルコース濃度が低値〔間質グルコース濃度 3.9 mmol/L（70 mg/dL）以下〕を示した時間の平均（観測値）は、faster aspart 群で 78.61 分／日及びノボラピッド®注群で 83.00 分／日であった。
- 持続血糖測定（CGM）中に間質グルコース濃度が低値〔間質グルコース濃度 3.9 mmol/L（70 mg/dL）以下〕を示した時間のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量（観測値）は、faster aspart 群で−6.96 分／日及びノボラピッド®注群で 2.85 分／日であった。
- 間質グルコース濃度が低値〔間質グルコース濃度 3.9 mmol/L（70 mg/dL）以下〕を示した時間のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量の推定値について、統計的な有意差はなかった。

<u>空腹時血糖値のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量</u>

- 16 週における空腹時血糖値の平均（観測値）は、faster aspart 群で 7.59 mmol/L（136.74 mg/dL）及びノボラピッド®注群で 7.63 mmol/L（137.43 mg/dL）であった。
- 空腹時血糖値のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量（観測値）は、faster aspart 群で−0.03 mmol/L（−0.55 mg/dL）及びノボラピッド®注群で 0.25 mmol/L（4.50 mg/dL）であった。
- 空腹時血糖値のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量の推定値について、投与群間で統計的な有意差はなかった。

<u>食後 30 分、1 時間、2 時間、3 時間及び 4 時間の血糖値のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量（食事負荷試験）</u>

- ベースラインからの変化量について投与群間で統計的な有意差がみられ、faster aspart 群で良好な結果で

あった
- 食後 30 分の血糖値〔群間差の推定値：-0.79（95%信頼区間：-1.37; -0.22）〕
- 食後 1 時間の血糖値〔群間差の推定値：-1.05（95%信頼区間：-1.74; -0.35）〕
- 食後 2 時間の血糖値〔群間差の推定値：-1.09（95%信頼区間：-1.91; -0.28）〕

食後 30 分、1 時間、2 時間、3 時間及び 4 時間の血糖増加量のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量（食事負荷試験）

- ベースラインからの変化量について投与群間で統計的な有意差がみられ、faster aspart 群で良好な結果であった
  - 食後 30 分の血糖増加量〔群間差の推定値：-0.66（95%信頼区間：-1.00; -0.31）〕
  - 食後 1 時間の血糖増加量〔群間差の推定値：-0.91（95%信頼区間：-1.43; -0.39）〕
  - 食後 2 時間の血糖増加量〔群間差の推定値：-0.90（95%信頼区間：-1.58; -0.22）〕

7-7-9 点血糖自己測定値プロファイルにより評価した 7-7-9 点血糖自己測定値プロファイルのベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量

- 16 週における 7-7-9 点血糖自己測定値プロファイルの平均（観測値）は、faster aspart 群で 9.35 mmol/L（168.47 mg/dL）及びノボラピッド®注群で 9.15 mmol/L（164.93 mg/dL）であった。
- 7-7-9 点血糖自己測定値プロファイルのベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量の平均の推定値について〔0.16 mmol/L（95%信頼区間：-0.15; 0.47）；2.89 mg/dL（95%信頼区間：-2.65; 8.42）〕、投与群間で統計的な有意差はなかった。

食前血糖値（平均、朝食前、昼食前、夕食前）

- すべての食事の食前血糖値の平均のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量（観測値）は、faster aspart 群で 0.39 mmol/L（7.10 mg/dL）及びノボラピッド®注群で 0.21 mmol/L（3.71 mg/dL）であった。
- 食前血糖値のベースラインからの変化量について、faster aspart 群とノボラピッド®注群で統計的な有意差はなかった。
  - 朝食前における群間差の推定値：0.22 mmol/L（95%信頼区間：-0.27; 0.71）〔4.00 mg/dL（95%信頼区間：-4.78; 12.78）〕
  - 昼食前における群間差の推定値：0.21 mmol/L（95%信頼区間：-0.32; 0.75）〔3.84 mg/dL（95%信頼区間：-5.79; 13.46）〕
  - 夕食前における群間差の推定値：-0.16 mmol/L（95%信頼区間：-0.73; 0.40）〔-2.94 mg/dL（95%信頼区間：-13.07; 7.19）〕
  - すべての食事の平均における群間差の推定値：0.15 mmol/L（95%信頼区間：-0.20; 0.49）〔2.63 mg/dL（95%信頼区間：-3.53; 8.79）〕

食後血糖値（平均、朝食後、昼食後、夕食後）

- 16 週における食後血糖値の平均（観測値）について、faster aspart 群では朝食後及び主な夕食後で低下したが昼食後では変化はなかった。また、ノボラピッド®注群ではすべての食事（朝食、昼食及び夕食）で食後血糖値の平均（観測値）は増加した。
- すべての食事の食後血糖値の平均のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量（観測値）は、faster aspart 群で 0.06 mmol/L（1.14 mg/dL）及びノボラピッド®注群で 0.13 mmol/L（2.31 mg/dL）であった。
- 食後血糖値のベースラインからの変化量について、faster aspart 群とノボラピッド®注群で統計的な有意差はなかった。
  - 朝食後における群間差の推定値：-0.42 mmol/L（95%信頼区間：-1.06; 0.22）〔-7.60 mg/dL（95%信頼区間：-19.12; 3.91）〕
  - 昼食後における群間差の推定値：0.14 mmol/L（95%信頼区間：-0.50; 0.78）〔2.54 mg/dL（95%信頼区間：-9.00; 14.07）〕
  - 主な夕食後における群間差の推定値：-0.32 mmol/L（95%信頼区間：-0.98; 0.34）〔-5.83 mg/dL（95%信頼区間：-17.74; 6.07）〕
  - すべての食事の平均における群間差の推定値：-0.05 mmol/L（95%信頼区間：-0.52; 0.43）〔-0.86

mg/dL（95%信頼区間：-9.38; 7.67）〕

食後血糖増加量（平均、朝食後、昼食後、夕食後）

- 16 週における食後血糖増加量の平均について、faster aspart 群ではすべての食事時で減少した。ノボラピッド®注群では朝食後及び昼食後で減少したが、夕食後では変わらなかった。
- すべての食事における食後血糖増加量のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量（観測値）は、faster aspart 群で-0.53 mmol/L（-9.60 mg/dL）及びノボラピッド®注群で 0.12 mmol/L（2.12 mg/dL）であった。
- 朝食後、昼食後、又は夕食後の血糖増加量のベースラインからの変化量について、faster aspart 群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差はなかった。
- すべての食事における食後血糖増加量のベースラインからの変化量について、faster aspart 群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差がみられた〔群間差の推定値：-0.46 mmol/L（95%信頼区間：-0.90; -0.02）；-8.27 mg/dL（95%信頼区間：-16.26; -0.28）〕。

7-7-9 点プロファイルの変動

- 16 週における変動の幾何平均は、faster aspart 群で 2.10 mmol/L（37.91 mg/dL）及びノボラピッド®注群で 2.03 mmol/L（36.57 mg/dL）であった。
- 無作為割り付け後 16 週における投与群間の比の推定値に統計的な有意差はなかった〔1.03（95%信頼区間：0.97; 1.10）〕。

夜間血糖自己測定値の変化量

- 16 週における夜間の食後血糖増加量のベースラインからの変化量について、faster aspart 群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差はなかった。
  - 04:00 から朝食までにおける群間差の推定値：-0.54 mmol/L（95%信頼区間：-1.34; 0.27）〔-9.65 mg/dL（95%信頼区間：-24.22; 4.92）〕
  - 就寝時から 04:00 までにおける群間差の推定値：-0.15 mmol/L（95%信頼区間：-1.32; 1.02）〔-2.72 mg/dL（95%信頼区間：-23.84; 18.41）〕
  - 就寝時から朝食までにおける群間差の推定値：-0.07 mmol/L（95%信頼区間：-1.07; 0.93）〔-1.17 mg/dL（95%信頼区間：-19.19; 16.84）〕

無作為割り付け後 16 週に食後血糖値の目標値を達成した被験者〔7-7-9 点血糖自己測定による 1 日の食後血糖値（測定値）の全体の平均〕：

全体の食後血糖値（1 時間）が 7.8 mmol/L（140 mg/dL）以下、又は重大な低血糖の発現がなく全体の食後血糖値（1 時間）が 7.8 mmol/L（140 mg/dL）以下

- 16 週において、faster aspart 群とノボラピッド®注群で食後血糖値の目標値を達成した被験者の割合が減少した。
- 無作為割り付け後 16 週では、全体の食後血糖値（1 時間）の目標値 7.8 mmol/L（140 mg/dL）以下を達成した被験者のオッズ比〔オッズ比：1.15（95%信頼区間：0.52; 2.54）〕、又は重大な低血糖の発現がなく全体の食後血糖値（1 時間）が 7.8 mmol/L（140 mg/dL）以下を達成した被験者のオッズ比〔オッズ比：1.06（95%信頼区間：0.47; 2.36）〕について、投与群間で統計的な有意差はなかった。

脂質－リポタンパク質

- 無作為割り付け後 16 週における高比重リポタンパク（HDL）について、faster aspart 群とノボラピッド®注群間の比の推定値に統計的な有意差はなかった〔群間の比：1.02（95%信頼区間：0.99; 1.05）〕。
- 無作為割り付け後 16 週における低比重リポタンパク（LDL）〔群間の比：1.05（95%信頼区間：1.02; 1.08）〕及び総コレステロール〔群間の比：1.02（95%信頼区間：1.00; 1.05）〕について、faster aspart 群とノボラピッド®注群間の比の推定値に統計的な有意差がみられた。

間質グルコース濃度増加量（食事開始後 0～30 分、0～1 時間及び 0～2 時間）の平均のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量

- すべての食事時及びすべての食事の平均について、無作為割り付け後 16 週における 0～1 時間及び 0～2 時間の間質グルコース濃度増加量の平均は、ノボラピッド®注群と比較して faster aspart 群で統計的に有意に減少した。

間質グルコース濃度のピーク値のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量

- 間質グルコース濃度のピーク値のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量について、朝食〔0.08 mmol/L（95%信頼区間：-0.28; 0.44）〕、昼食〔-0.20 mmol/L（95%信頼区間：-0.54; 0.13）〕、夕食〔0.28 mmol/L（95%信頼区間：-0.06; 0.63）〕及びすべての食事の平均〔0.08 mmol/L（95%信頼区間：-0.20; 0.35）〕いずれについても faster aspart 群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差はなかった。

間質グルコース濃度のピーク値到達時間のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量

- 間質グルコース濃度のピーク値到達時間のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量について、朝食〔-0.35 分（95%信頼区間：-5.54; 4.84）〕、昼食〔-2.01 分（95%信頼区間：-7.77; 3.76）〕、夕食〔-1.97 分（95%信頼区間：-4.24; 8.19）〕及びすべての食事の平均〔-0.05 分（95%信頼区間：-3.64; 3.54）〕いずれについても faster aspart 群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差はなかった。

食事開始後の間質グルコース濃度のピーク値到達時間の平均のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量（食事負荷試験に関する測定値）

- 16 週における間質グルコース濃度のピーク値到達時間の平均（観測値）のベースラインからの変化量は、faster aspart 群で 1.2 分長くなり、ノボラピッド®注群で 1.4 分短くなった。
- 食事開始後の間質グルコース濃度のピーク値到達時間の平均のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量について、faster aspart 群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差はなかった〔群間差の推定値：-1.18 分（95%信頼区間：-9.51; 7.14）〕。

食事開始後の間質グルコース濃度のピーク値の平均のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量（食事負荷試験に関する測定値）

- 16 週における間質グルコース濃度のピーク値の平均（観測値）は、faster aspart 群で低下し、ノボラピッド®注群で上昇した。
- 食事開始後の間質グルコース濃度のピーク値の平均のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量について、faster aspart 群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差がみられた〔-0.90 mmol/L（95%信頼区間：-1.64; -0.16）〕。

食事負荷試験中 0～15 分、0～30 分、0～1 時間、0～2 時間及び 0～4 時間における間質グルコース濃度の AUC 及び間質グルコース濃度増加量の AUC のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量（食事負荷試験に関する測定値）

- 無作為割り付け後 16 週の 0～2 時間における間質グルコース濃度の AUC〔-0.66 mmol/L（95%信頼区間：-1.26; -0.06）〕及び間質グルコース濃度増加量の AUC〔-0.54 mmol/L（95%信頼区間：-0.97; -0.11）〕について、faster aspart 群とノボラピッド®注群間で統計的な有意差がみられた。

無作為割り付け後 16 週における結果は faster aspart 群及びノボラピッド®注群で同様であり、以下のエンドポイントについてベースライン値からの変化量について有意差はみられなかった。

- 無作為割り付け後 16 週において、間質グルコース濃度が低値の範囲〔2.5、3.0、3.5、3.9 mmol/L（45、54、63、70 mg/dL）以下〕及び高値の範囲〔10.0、12.0、13.9 mmol/L（180、216、250 mg/dL）超〕を示した時間の割合
- 無作為割り付け後 16 週において、間質グルコース濃度が目標値範囲内〔4.0～7.8 mmol/L（71～140 mg/dL）〕及び 4.0～10.0 mmol/L（71～180 mg/dL）であった時間の割合
- 無作為割り付け後 16 週において、間質グルコース濃度が 2.5、3.0、3.5、3.9 mmol/L（45、54、63、70 mg/dL）以下及び 10.0、12.0、13.9 mmol/L（180、216、250 mg/dL）となった回数
- 間質グルコース濃度プロファイルの平均のベースラインから無作為割り付け後 16 週までの変化量
- 無作為割り付け後 16 週における間質グルコース濃度プロファイルの変動
- 無作為割り付け後 16 週における間質グルコース濃度が 3.9 mmol/L（70 mg/dL）以下の曲線下面積（$AUC_{3.9\text{-}IG}$）

安全性の結果：

有害事象

全体的な有害事象プロファイルに、投与群間で臨床的に問題となる違いはなかった。

- すべての有害事象の単位時間あたりの発現件数（100 人・年あたりの発現件数）は faster aspart 群（604.7

件／100 人・年）とノボラピッド®注群（574.7 件／100 人・年）で同様であった。有害事象を発現した被験者の割合も、faster aspart 群（69.9%）とノボラピッド®注群（65.7%）で同様であった。
- 有害事象の大部分が非重篤（98%）で、軽度又は中等度（98%）であり、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された（88%）。ほとんどの有害事象（86%）は、16 週間の投与期間終了時には回復していた。
- 重度の有害事象、及び治験責任医師により治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象の単位時間あたりの発現件数に、投与群間で臨床的に問題となる違いはみられなかった。
- 最も高頻度で報告された有害事象（基本語）は「ウイルス性上気道感染」「注入部位反応」「上気道感染」及び「胃腸炎」であった。

死亡、重篤な有害事象及びその他の重大な有害事象
- 試験期間中に死亡の報告はなかった。
- 重篤な有害事象の単位時間あたりの発現件数は、faster aspart 群で 6.9 件／100 人・年及びノボラピッド®注群で 15.3 件／100 人・年であった。被験者の 1%以上で発現した重篤な有害事象（基本語）はなかった。3 件が治験薬との因果関係が「可能性あり」と判定され、faster aspart 群で 2 件（「低血糖性意識消失」及び「薬疹」）ならびにノボラピッド®注群で 1 件（「低血糖性痙攣」）であった。
- 基本語検索式による検索により、3 例 4 件の投与過誤が特定された。このうち 3 件は「偶発的過量投与」（faster aspart 群 1 件及びノボラピッド®注群 2 件）、1 件は「その他」（ノボラピッド®注群）として報告された。

低血糖
- 重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は faster aspart 群及びノボラピッド®注群で統計的な有意差はなく、単位時間あたりの発現件数の群間の比の推定値は 1.00（95%信頼区間：0.85; 1.16）であった。Faster aspart 群及びノボラピッド®注群における単位時間あたりの発現件数は、それぞれ 4507 件／100 人・年及び 4529 件／100 人・年であった。
- 日中及び夜間低血糖：日中又は夜間低血糖の単位時間あたりの発現件数の群間の比の推定値に統計的な有意差はなかった〔比の推定値：（日中）1.00（95%信頼区間：0.85; 1.18）、（夜間）0.96（95%信頼区間：0.76; 1.21）〕。夜間の重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、faster aspart 群で 643 件／100 人・年及びノボラピッド®注群で 660 件／100 人・年であった。
- 食事に関連した低血糖：食事開始後最初の 1 時間以内に発現した低血糖の単位時間あたりの発現件数は、faster aspart 群で多かった；単位時間あたりの発現件数の比の推定値（faster aspart 群／ノボラピッド®注群）は、1.78（95%信頼区間：1.15; 2.75）であった。食後 1 時間以内に発現した重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、faster aspart 群で 126 件／100 人・年及びノボラピッド®注群で 71 件／100 人・年であった。食事開始後最初の 4 時間の間のその他の時間帯において、投与群間で統計的な有意差はなかった。
- 重大な低血糖の単位時間あたりの発現件数は、ノボラピッド®注群（10 件／100 人・年）よりも faster aspart 群（29 件／100 人・年）で数値的に多かった。単位時間当たりの発現件数の比の推定値（faster aspart 群／ノボラピッド®注群）は 2.78（95%信頼区間：0.78; 9.94）であり、統計的に有意ではなかった。
- Run-in 期間中に「重大な」低血糖 4 件を発現した被験者 3 例は faster aspart 群に割り付けられた。ノボラピッド®注群に割り付けられた被験者で run-in 期間中に重大な低血糖を発現した被験者はいなかった。

身体所見、眼底検査、心電図、バイタルサイン及び臨床検査項目
- 身体所見、バイタルサイン、眼底検査、心電図又はその他の臨床検査項目について、ベースラインから 16 週までに投与群間で臨床的に問題となる違いはなかった。

体重
- 体重のベースラインから 16 週までの変化量における群間差に統計的な有意差がみられ、faster aspart 群と比較してノボラピッド®注群で大きかった〔-0.43 kg（95%信頼区間：-0.81; -0.06）〕。このわずかな差は臨床的に問題であるとは考えられなかった。

妊娠
- 試験期間中に 2 例の被験者で妊娠が報告された（faster aspart 群 1 件及びノボラピッド®注群 1 件）。いず

れの被験者においても妊娠合併症の報告はなかった。

注入部位反応

- 基本語検索式による検索により、45 例 76 件の注入部位反応が特定された。注入部位反応の単位時間あたりの発現件数は、ノボラピッド®注群（44.6 件／100 人・年）よりも faster aspart 群（60.5 件／100 人・年）で数値的に高く、その差は約 0.16 件／人・年に相当した。22 例 34 件の有害事象が、治験責任医師により治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された：faster aspart 群で 21 件（13 例）及びノボラピッド®注群で 13 件（9 例）。

アレルギー反応

- 基本語検索式による検索により、17 例 17 件のアレルギー反応が特定された。単位時間あたりの発現件数は、faster aspart 群で 13.7 件／100 人・年及びノボラピッド®注群で 9.8 件／100 人・年であった。
- Faster aspart 群 2 例がアレルギー反応により投与の中止に至った（「薬疹」及び「発疹」）。

注入セット交換

- 1 週間あたりの注入セット交換回数の平均は両投与群で同様であった；faster aspart 群で 2.55 件及びノボラピッド®注群で 2.49 件。
- 予定されていない注入セット交換の単位時間あたりの発現回数は、faster aspart 群（697 回／100 人・年）とノボラピッド®注群（668 回／100 人・年）で同程度であった。予定されていない交換を報告した被験者の割合は、ノボラピッド®注群（57.2%）よりも faster aspart 群（71.2%）で高かった。
- 交換理由として「被験者により確認された閉塞」と分類された交換は、faster aspart 群とノボラピッド®注群で同様であった。
- 交換理由として「注入部位反応」と分類された交換は、faster aspart 群で数値的に高かった。
- 交換理由として「注入セットに関連した問題」と分類された交換の単位時間あたりの発現回数は同様であったが、被験者の割合はノボラピッド®注群よりも faster aspart 群で高かった。

原因が特定できない高血糖

- 原因が特定できない高血糖の単位時間あたりの発現件数は、ノボラピッド®注群（1476 件／100 人・年）よりも faster aspart 群（1629 件／100 人・年）で数値的に多かった。原因が特定できない高血糖を発現した被験者の割合は、両投与群で同程度であった。

全体の結論：

- HbA1cのベースラインからの変化量について、持続皮下インスリン注入（CSII）により投与した場合のfaster aspartの効果が示され、ノボラピッド®注に対する非劣性が検証された。
  - HbA1c のベースラインからの変化量は、ノボラピッド®注と比較して faster aspart で統計的に有意に小さかった。
- 食後1時間の血糖増加量（食事負荷試験）のベースラインからの変化量について、ノボラピッド®注に対するfaster aspartの優越性が検証された。
- HbA1cのベースラインからの変化量について、ノボラピッド®注に対するfaster aspartの優越性は検証できなかった。1,5-アンヒドログルシトール及び間質グルコース濃度が低値（間質グルコース濃度3.9 mmol/L以下）を示した時間のベースラインからの変化量についての検証的検定は行わなかった。
- 重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数について統計的な有意差はなかったが、しかしながら：
  - 重大な低血糖の単位時間あたりの発現件数は、faster aspart で数値的に多かった。
  - 食事開始後最初の 1 時間の間の重大な又は血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、faster aspart で統計的に有意に多かった。
- 注入部位反応の単位時間あたりの発現件数はfaster aspartで数値的に多かった。
- その他の安全性について、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで特定された問題はなかった。

本試験は、ヘルシンキ宣言の精神（2013）、ICH-GCP ガイドライン（1996）及び FDA 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.19.2 有害事象

表 2.7.6.19.2-1 治験薬投与下で発現した有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）- on-treatment - 安全性解析対象集団（3854 試験）

	Faster aspart N (%) E R	NovoRapid N (%) E R	Total N (%) E R
Number of subjects	236	236	472
Total exposure (yrs)	72.8	71.7	144.4
Total events	165 (69.9) 440 604.7	155 (65.7) 412 574.7	320 (67.8) 852 589.8
感染症および寄生虫症	112 (47.5) 166 228.1	106 (44.9) 161 224.6	218 (46.2) 327 226.4
ウイルス性上気道感染	48 (20.3) 60 82.5	50 (21.2) 64 89.3	98 (20.8) 124 85.8
上気道感染	17 (7.2) 18 24.7	12 (5.1) 12 16.7	29 (6.1) 30 20.8
胃腸炎	12 (5.1) 12 16.5	6 (2.5) 6 8.4	18 (3.8) 18 12.5
インフルエンザ	11 (4.7) 11 15.1	6 (2.5) 6 8.4	17 (3.6) 17 11.8
副鼻腔炎	6 (2.5) 6 8.2	7 (3.0) 10 13.9	13 (2.8) 16 11.1
尿路感染	5 (2.1) 5 6.9	6 (2.5) 6 8.4	11 (2.3) 11 7.6
気管支炎	4 (1.7) 4 5.5	6 (2.5) 6 8.4	10 (2.1) 10 6.9
鼻炎	7 (3.0) 9 12.4	1 (0.4) 1 1.4	8 (1.7) 10 6.9
ウイルス性胃腸炎	1 (0.4) 1 1.4	5 (2.1) 5 7.0	6 (1.3) 6 4.2
咽頭炎	3 (1.3) 3 4.1	3 (1.3) 3 4.2	6 (1.3) 6 4.2
ウイルス性気道感染	1 (0.4) 1 1.4	4 (1.7) 4 5.6	5 (1.1) 5 3.5
喉頭炎	0	2 (0.8) 4 5.6	2 (0.4) 4 2.8
歯感染	1 (0.4) 2 2.7	2 (0.8) 2 2.8	3 (0.6) 4 2.8
耳感染	2 (0.8) 2 2.7	2 (0.8) 2 2.8	4 (0.8) 4 2.8
膀胱炎	3 (1.3) 3 4.1	1 (0.4) 1 1.4	4 (0.8) 4 2.8
ウイルス感染	2 (0.8) 2 2.7	1 (0.4) 1 1.4	3 (0.6) 3 2.1
気道感染	1 (0.4) 1 1.4	2 (0.8) 2 2.8	3 (0.6) 3 2.1
結膜炎	2 (0.8) 2 2.7	1 (0.4) 1 1.4	3 (0.6) 3 2.1

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

adae.xpt; variable(s): NA; criteria: SAFFL='Y' and ANL01FL='Y' and TRTEMFL='Y'
nn1218/exploratory/fsusot007_20180607_er
07JUN2018:22:58:37 - 3854_t_ae_socpt_sum.sas/t_ae_te_socpf_sum_on_sas_3854.txt

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart			NovoRapid			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
歯肉炎	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.8)	2	2.8	3 (0.6)	3	2.1
歯膿瘍	2 (0.8)	2	2.7	1 (0.4)	1	1.4	3 (0.6)	3	2.1
真菌感染	2 (0.8)	2	2.7	1 (0.4)	1	1.4	3 (0.6)	3	2.1
爪真菌症	2 (0.8)	2	2.7	1 (0.4)	1	1.4	3 (0.6)	3	2.1
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.4)	1	1.4	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.4)	2	1.4
外陰腟真菌感染	2 (0.8)	2	2.7	0			2 (0.4)	2	1.4
顎膿瘍	1 (0.4)	2	2.7	0			1 (0.2)	2	1.4
口腔ヘルペス	1 (0.4)	1	1.4	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.4)	2	1.4
腎感染	0			1 (0.4)	2	2.8	1 (0.2)	2	1.4
足部白癬	1 (0.4)	1	1.4	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.4)	2	1.4
帯状疱疹	2 (0.8)	2	2.7	0			2 (0.4)	2	1.4
肺炎	0			2 (0.8)	2	2.8	2 (0.4)	2	1.4
慢性腎盂腎炎	0			1 (0.4)	2	2.8	1 (0.2)	2	1.4
アデノウイルス感染	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
ウイルス性消化管感染	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
ウイルス性鼻炎	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
カテーテル留置部位感染	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
外耳炎	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
急性副鼻腔炎	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
限局性感染	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
口角口唇炎	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
処置後感染	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
真菌性性器感染	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
切開部位感染	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
虫垂炎	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure,
yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart N	(%)	E	R	NovoRapid N	(%)	E	R	Total N	(%)	E	R
麦粒腫	0				1	(0.4)	1	1.4	1	(0.2)	1	0.7
皮膚感染	0				1	(0.4)	1	1.4	1	(0.2)	1	0.7
皮膚真菌感染	1	(0.4)	1	1.4	0				1	(0.2)	1	0.7
蜂巣炎	0				1	(0.4)	1	1.4	1	(0.2)	1	0.7
無症候性細菌尿	1	(0.4)	1	1.4	0				1	(0.2)	1	0.7
毛包炎	1	(0.4)	1	1.4	0				1	(0.2)	1	0.7
扁桃炎	0				1	(0.4)	1	1.4	1	(0.2)	1	0.7
一般・全身障害および投与部位の状態	35	(14.8)	61	83.8	39	(16.5)	56	78.1	74	(15.7)	117	81.0
注入部位反応	16	(6.8)	26	35.7	7	(3.0)	10	13.9	23	(4.9)	36	24.9
注入部位紅斑	2	(0.8)	2	2.7	3	(1.3)	7	9.8	5	(1.1)	9	6.2
注入部位疼痛	4	(1.7)	5	6.9	3	(1.3)	3	4.2	7	(1.5)	8	5.5
発熱	2	(0.8)	3	4.1	5	(2.1)	5	7.0	7	(1.5)	8	5.5
注入部位そう痒感	2	(0.8)	2	2.7	3	(1.3)	5	7.0	5	(1.1)	7	4.8
疲労	2	(0.8)	2	2.7	3	(1.3)	3	4.2	5	(1.1)	5	3.5
炎症	1	(0.4)	1	1.4	3	(1.3)	3	4.2	4	(0.8)	4	2.8
インフルエンザ様疾患	1	(0.4)	2	2.7	1	(0.4)	1	1.4	2	(0.4)	3	2.1
注入部位丘疹	1	(0.4)	2	2.7	1	(0.4)	1	1.4	2	(0.4)	3	2.1
疼痛	1	(0.4)	1	1.4	2	(0.8)	2	2.8	3	(0.6)	3	2.1
胸部不快感	1	(0.4)	1	1.4	1	(0.4)	1	1.4	2	(0.4)	2	1.4
適用部位そう痒感	1	(0.4)	2	2.7	0				1	(0.2)	2	1.4
末梢腫脹	1	(0.4)	1	1.4	1	(0.4)	1	1.4	2	(0.4)	2	1.4
無力症	2	(0.8)	2	2.7	0				2	(0.4)	2	1.4
カテーテル留置部位炎症	1	(0.4)	1	1.4	0				1	(0.2)	1	0.7
カテーテル留置部位紅斑	0				1	(0.4)	1	1.4	1	(0.2)	1	0.7

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure,
yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart N (%)	E	R	NovoRapid N (%)	E	R	Total N (%)	E	R
圧痛	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
医療機器使用部位刺激感	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
医療機器使用部位内出血	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
医療機器使用部位疼痛	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
口渇	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
腫脹	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
早期満腹	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
注射部位そう痒感	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
注射部位紅斑	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
注射部位内出血	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
注入部位血腫	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
注入部位硬結	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
注入部位刺激感	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
注入部位内出血	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
注入部位変色	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
適用部位紅斑	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
適用部位反応	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
投与部位疼痛	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
非心臓性胸痛	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
埋込み部位血腫	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
有害事象	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
胃腸障害	28 (11.9)	40	55.0	25 (10.6)	32	44.6	53 (11.2)	72	49.8
下痢	6 (2.5)	9	12.4	6 (2.5)	6	8.4	12 (2.5)	15	10.4
嘔吐	9 (3.8)	9	12.4	3 (1.3)	5	7.0	12 (2.5)	14	9.7

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart N (%)	E	R	NovoRapid N (%)	E	R	Total N (%)	E	R
悪心	4 (1.7)	4	5.5	4 (1.7)	4	5.6	8 (1.7)	8	5.5
歯痛	3 (1.3)	3	4.1	3 (1.3)	3	4.2	6 (1.3)	6	4.2
上腹部痛	2 (0.8)	3	4.1	3 (1.3)	3	4.2	5 (1.1)	6	4.2
腹痛	2 (0.8)	2	2.7	2 (0.8)	2	2.8	4 (0.8)	4	2.8
腹部不快感	2 (0.8)	2	2.7	2 (0.8)	2	2.8	4 (0.8)	4	2.8
食中毒	0			2 (0.8)	2	2.8	2 (0.4)	2	1.4
便秘	1 (0.4)	1	1.4	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.4)	2	1.4
胃潰瘍	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
口腔内潰瘍形成	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
口内炎	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
腰ヘルニア	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
痔核	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
消化不良	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
食道炎	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
大腸炎	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
軟便	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
腹部膨満	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
裂肛	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
神経系障害	22 (9.3)	29	39.9	19 (8.1)	23	32.1	41 (8.7)	52	36.0
頭痛	11 (4.7)	16	22.0	6 (2.5)	10	13.9	17 (3.6)	26	18.0
錯感覚	4 (1.7)	4	5.5	0			4 (0.8)	4	2.8
浮動性めまい	1 (0.4)	1	1.4	3 (1.3)	3	4.2	4 (0.8)	4	2.8
末梢性ニューロパチー	1 (0.4)	2	2.7	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.4)	3	2.1
低血糖性意識消失	1 (0.4)	1	1.4	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.4)	2	1.4

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure,
yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart N (%)	E	R	NovoRapid N (%)	E	R	Total N (%)	E	R
下肢静止不能症候群	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
感覚鈍麻	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
緊張性頭痛	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
傾眠	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
失神	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
失神寸前の状態	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
手根管症候群	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
多発ニューロパチー	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
注意力障害	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
低血糖性痙攣	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
反射減弱	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
片頭痛	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
本態性振戦	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
傷害、中毒および処置合併症	19 (8.1)	21	28.9	20 (8.5)	25	34.9	39 (8.3)	46	31.8
挫傷	5 (2.1)	5	6.9	4 (1.7)	4	5.6	9 (1.9)	9	6.2
処置による頭痛	0			1 (0.4)	5	7.0	1 (0.2)	5	3.5
靭帯捻挫	1 (0.4)	1	1.4	3 (1.3)	3	4.2	4 (0.8)	4	2.8
偶発的過量投与	0			1 (0.4)	2	2.8	1 (0.2)	2	1.4
処置による疼痛	1 (0.4)	2	2.7	0			1 (0.2)	2	1.4
皮膚擦過傷	2 (0.8)	2	2.7	0			2 (0.4)	2	1.4
つち指	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
外傷後疼痛	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
胸椎骨折	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
筋損傷	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart N (%)	E	R	NovoRapid N (%)	E	R	Total N (%)	E	R
筋断裂	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
誤用量投与	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
擦過傷	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
四肢損傷	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
歯牙破折	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
処置によるめまい	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
上肢骨折	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
足骨折	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
頭部損傷	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
肉離れ	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
熱傷	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
脳振盪	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
白内障手術合併症	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
膝蓋骨骨折	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
用量算出過誤	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
裂傷	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
肋骨骨折	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
靭帯断裂	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
筋骨格系および結合組織障害	20 (8.5)	21	28.9	16 (6.8)	22	30.7	36 (7.6)	43	29.8
背部痛	5 (2.1)	5	6.9	2 (0.8)	2	2.8	7 (1.5)	7	4.8
関節痛	3 (1.3)	3	4.1	3 (1.3)	3	4.2	6 (1.3)	6	4.2
四肢痛	2 (0.8)	2	2.7	3 (1.3)	3	4.2	5 (1.1)	5	3.5
筋肉痛	1 (0.4)	1	1.4	3 (1.3)	3	4.2	4 (0.8)	4	2.8
顎関節症候群	0			1 (0.4)	2	2.8	1 (0.2)	2	1.4

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure,
yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart N (%)	E	R	NovoRapid N (%)	E	R	Total N (%)	E	R
筋骨格痛	2 (0.8)	2	2.7	0			2 (0.4)	2	1.4
腱炎	2 (0.8)	2	2.7	0			2 (0.4)	2	1.4
凧径部痛	0			2 (0.8)	2	2.8	2 (0.4)	2	1.4
顎痛	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
滑液嚢腫	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
関節過伸展	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
強皮症	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
筋力低下	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
筋痙縮	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
四肢腫瘤	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
脊柱管狭窄症	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
側腹部痛	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
多発性関節炎	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
軟骨軟化症	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
変形性関節症	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
腱鞘炎	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21 (8.9)	24	33.0	16 (6.8)	18	25.1	37 (7.8)	42	29.1
口腔咽頭痛	7 (3.0)	8	11.0	5 (2.1)	5	7.0	12 (2.5)	13	9.0
咳嗽	4 (1.7)	4	5.5	4 (1.7)	4	5.6	8 (1.7)	8	5.5
鼻閉	2 (0.8)	3	4.1	1 (0.4)	1	1.4	3 (0.6)	4	2.8
副鼻腔うっ血	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.8)	2	2.8	3 (0.6)	3	2.1
呼吸障害	2 (0.8)	2	2.7	0			2 (0.4)	2	1.4
鼻漏	0			2 (0.8)	2	2.8	2 (0.4)	2	1.4
いびき	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart N (%)	E	R	NovoRapid N (%)	E	R	Total N (%)	E	R
くしゃみ	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
アレルギー性鼻炎	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
胸膜炎	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
呼吸異常	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
上気道うっ血	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
上気道咳症候群	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
肺うっ血	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
鼻の炎症	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
皮膚および皮下組織障害	15 (6.4)	16	22.0	15 (6.4)	15	20.9	30 (6.4)	31	21.5
発疹	3 (1.3)	3	4.1	1 (0.4)	1	1.4	4 (0.8)	4	2.8
そう痒症	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.8)	2	2.8	3 (0.6)	3	2.1
紅斑	2 (0.8)	2	2.7	1 (0.4)	1	1.4	3 (0.6)	3	2.1
接触皮膚炎	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.8)	2	2.8	3 (0.6)	3	2.1
湿疹	1 (0.4)	1	1.4	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.4)	2	1.4
皮膚炎	1 (0.4)	1	1.4	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.4)	2	1.4
皮膚刺激	1 (0.4)	2	2.7	0			1 (0.2)	2	1.4
過角化	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
顔面腫脹	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
神経皮膚炎	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
水疱	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
日光皮膚炎	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
斑状丘疹状皮疹	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
斑状出血	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart N (%)	E	R	NovoRapid N (%)	E	R	Total N (%)	E	R
皮膚潰瘍	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
皮膚反応	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
皮膚病変	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
薬疹	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
嵌入爪	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
臨床検査	11 (4.7)	13	17.9	12 (5.1)	17	23.7	23 (4.9)	30	20.8
血中ブドウ糖減少	2 (0.8)	2	2.7	5 (2.1)	7	9.8	7 (1.5)	9	6.2
心雑音	2 (0.8)	2	2.7	1 (0.4)	1	1.4	3 (0.6)	3	2.1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)	2	2.7	0			2 (0.4)	2	1.4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)	2	2.7	0			2 (0.4)	2	1.4
血中コレステロール増加	0			2 (0.8)	2	2.8	2 (0.4)	2	1.4
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	1 (0.4)	1	1.4	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.4)	2	1.4
ヘモグロビン減少	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
肝酵素上昇	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
眼圧上昇	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
血圧上昇	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
血中カリウム増加	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
血中クレアチニン増加	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
血中ビリルビン増加	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
低比重リポ蛋白増加	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
尿検査異常	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure,
yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart N (%)	E	R	NovoRapid N (%)	E	R	Total N (%)	E	R
尿中蛋白陽性	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
眼障害	11 (4.7)	14	19.2	11 (4.7)	13	18.1	22 (4.7)	27	18.7
糖尿病網膜症	4 (1.7)	4	5.5	4 (1.7)	4	5.6	8 (1.7)	8	5.5
白内障	2 (0.8)	2	2.7	0			2 (0.4)	2	1.4
霧視	0			2 (0.8)	2	2.8	2 (0.4)	2	1.4
網膜出血	0			1 (0.4)	2	2.8	1 (0.2)	2	1.4
網膜症	1 (0.4)	1	1.4	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.4)	2	1.4
黄斑浮腫	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
眼の炎症	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
眼瞼炎	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
眼瞼下垂	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
硝子体混濁	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
全眼球炎	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
網膜血管瘤	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
網膜瘢痕	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
網脈絡膜萎縮	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
緑内障	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
霰粒腫	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
代謝および栄養障害	7 (3.0)	9	12.4	7 (3.0)	8	11.2	14 (3.0)	17	11.8
高血糖	2 (0.8)	3	4.1	1 (0.4)	1	1.4	3 (0.6)	4	2.8
低血糖	2 (0.8)	2	2.7	2 (0.8)	2	2.8	4 (0.8)	4	2.8
脱水	1 (0.4)	1	1.4	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.4)	2	1.4
アセトン血症	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure,
yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart N (%)	E	R	NovoRapid N (%)	E	R	Total N (%)	E	R
ケトーシス	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
ケトアシドーシス	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
ビタミンD欠乏	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
高脂血症	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
脂質異常症	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
鉄欠乏	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
血管障害	5 (2.1)	5	6.9	2 (0.8)	2	2.8	7 (1.5)	7	4.8
高血圧	1 (0.4)	1	1.4	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.4)	2	1.4
低血圧	2 (0.8)	2	2.7	0			2 (0.4)	2	1.4
動脈瘤	2 (0.8)	2	2.7	0			2 (0.4)	2	1.4
血腫	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
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 (0.8)	2	2.7	4 (1.7)	5	7.0	6 (1.3)	7	4.8
扁平上皮癌	0			2 (0.8)	3	4.2	2 (0.4)	3	2.1
メラノサイト性母斑	2 (0.8)	2	2.7	0			2 (0.4)	2	1.4
基底細胞癌	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
皮膚乳頭腫	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
血液およびリンパ系障害	4 (1.7)	4	5.5	1 (0.4)	1	1.4	5 (1.1)	5	3.5
貧血	2 (0.8)	2	2.7	1 (0.4)	1	1.4	3 (0.6)	3	2.1
リンパ節症	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
鉄欠乏性貧血	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart			NovoRapid			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
生殖系および乳房障害	2 (0.8)	3	4.1	2 (0.8)	2	2.8	4 (0.8)	5	3.5
月経困難症	2 (0.8)	3	4.1	0			2 (0.4)	3	2.1
勃起不全	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
卵巣嚢胞	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
内分泌障害	3 (1.3)	3	4.1	2 (0.8)	2	2.8	5 (1.1)	5	3.5
甲状腺機能低下症	2 (0.8)	2	2.7	1 (0.4)	1	1.4	3 (0.6)	3	2.1
甲状腺機能亢進症	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
甲状腺腫	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
外科および内科処置	1 (0.4)	1	1.4	3 (1.3)	3	4.2	4 (0.8)	4	2.8
デブリードマン	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
抜歯	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
膝手術	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
疼痛管理	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
耳および迷路障害	2 (0.8)	3	4.1	0			2 (0.4)	3	2.1
耳痛	1 (0.4)	2	2.7	0			1 (0.2)	2	1.4
耳不快感	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
心臓障害	1 (0.4)	1	1.4	1 (0.4)	2	2.8	2 (0.4)	3	2.1
上室性期外収縮	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
心血管障害	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
洞性徐脈	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart			NovoRapid			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
精神障害	2 (0.8)	2	2.7	1 (0.4)	1	1.4	3 (0.6)	3	2.1
うつ病	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
ストレス	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
不安	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
腎および尿路障害	0			2 (0.8)	2	2.8	2 (0.4)	2	1.4
腎結石症	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
排尿困難	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
免疫系障害	2 (0.8)	2	2.7	0			2 (0.4)	2	1.4
季節性アレルギー	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
薬物過敏症	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
製品の問題	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
医療機器破損	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
妊娠、産褥および周産期の状態	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
妊娠	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

表 2.7.6.19.2-2　治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）- on-treatment - 安全性解析対象集団（3854 試験）

	Faster aspart N (%) E R	NovoRapid N (%) E R	Total N (%) E R
Number of subjects	236	236	472
Total exposure (yrs)	72.8	71.7	144.4
Total events	5 (2.1) 5 6.9	8 (3.4) 11 15.3	13 (2.8) 16 11.1
神経系障害	1 (0.4) 1 1.4	2 (0.8) 2 2.8	3 (0.6) 3 2.1
低血糖性意識消失	1 (0.4) 1 1.4	1 (0.4) 1 1.4	2 (0.4) 2 1.4
低血糖性痙攣	0	1 (0.4) 1 1.4	1 (0.2) 1 0.7
感染症および寄生虫症	1 (0.4) 1 1.4	1 (0.4) 1 1.4	2 (0.4) 2 1.4
アデノウイルス感染	0	1 (0.4) 1 1.4	1 (0.2) 1 0.7
虫垂炎	1 (0.4) 1 1.4	0	1 (0.2) 1 0.7
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.4) 2 2.8	1 (0.2) 2 1.4
偶発的過量投与	0	1 (0.4) 2 2.8	1 (0.2) 2 1.4
代謝および栄養障害	1 (0.4) 1 1.4	1 (0.4) 1 1.4	2 (0.4) 2 1.4
ケトアシドーシス	1 (0.4) 1 1.4	0	1 (0.2) 1 0.7
低血糖	0	1 (0.4) 1 1.4	1 (0.2) 1 0.7
皮膚および皮下組織障害	1 (0.4) 1 1.4	1 (0.4) 1 1.4	2 (0.4) 2 1.4
神経皮膚炎	0	1 (0.4) 1 1.4	1 (0.2) 1 0.7
薬疹	1 (0.4) 1 1.4	0	1 (0.2) 1 0.7

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

adae.xpt; variable(s): NA; criteria: SAFFL='Y' and ANL01FL='Y' and TRTEMFL='Y' and AESER='Y'
nn1218/exploratory/fsusot007_20180607_er
07JUN2018:23:01:11 - 3854_t_ae_socpt_sum.sas/t_sae_te_socpf_sum_on_sas_3854.txt

Serious adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart			NovoRapid			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
胃腸障害	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
食道炎	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
一般・全身障害および投与部位の状態	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
非心臓性胸痛	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
外科および内科処置	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
疼痛管理	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
眼障害	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
網膜血管瘤	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
製品の問題	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
医療機器破損	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

表 2.7.6.19.2-3　治験薬投与下で発現した重篤な有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）- in-trial - 安全性解析対象集団（3854 試験）

	Faster aspart N (%)	E	R	NovoRapid N (%)	E	R	Total N (%)	E	R
Number of subjects	236			236			472		
Total observation time (yrs)	93.8			91.9			185.6		
Total events	5 (2.1)	5	5.3	8 (3.4)	11	12.0	13 (2.8)	16	8.6
神経系障害	1 (0.4)	1	1.1	2 (0.8)	2	2.2	3 (0.6)	3	1.6
低血糖性意識消失	1 (0.4)	1	1.1	1 (0.4)	1	1.1	2 (0.4)	2	1.1
低血糖性痙攣	0			1 (0.4)	1	1.1	1 (0.2)	1	0.5
感染症および寄生虫症	1 (0.4)	1	1.1	1 (0.4)	1	1.1	2 (0.4)	2	1.1
アデノウイルス感染	0			1 (0.4)	1	1.1	1 (0.2)	1	0.5
虫垂炎	1 (0.4)	1	1.1	0			1 (0.2)	1	0.5
傷害、中毒および処置合併症	0			1 (0.4)	2	2.2	1 (0.2)	2	1.1
偶発的過量投与	0			1 (0.4)	2	2.2	1 (0.2)	2	1.1
代謝および栄養障害	1 (0.4)	1	1.1	1 (0.4)	1	1.1	2 (0.4)	2	1.1
ケトアシドーシス	1 (0.4)	1	1.1	0			1 (0.2)	1	0.5
低血糖	0			1 (0.4)	1	1.1	1 (0.2)	1	0.5
皮膚および皮下組織障害	1 (0.4)	1	1.1	1 (0.4)	1	1.1	2 (0.4)	2	1.1
神経皮膚炎	0			1 (0.4)	1	1.1	1 (0.2)	1	0.5
薬疹	1 (0.4)	1	1.1	0			1 (0.2)	1	0.5

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of observation, yrs: Years
Observation time is calculated as the last trial-related subject-site contact minus the date of randomisation plus one day. The run-in period is not included.
MedDRA version 20.0.

Serious adverse events by system organ class and preferred term - summary - in-trial - safety analysis set

	Faster aspart			NovoRapid			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
胃腸障害	1 (0.4)	1	1.1	0			1 (0.2)	1	0.5
食道炎	1 (0.4)	1	1.1	0			1 (0.2)	1	0.5
一般・全身障害および投与部位の状態	0			1 (0.4)	1	1.1	1 (0.2)	1	0.5
非心臓性胸痛	0			1 (0.4)	1	1.1	1 (0.2)	1	0.5
外科および内科処置	0			1 (0.4)	1	1.1	1 (0.2)	1	0.5
疼痛管理	0			1 (0.4)	1	1.1	1 (0.2)	1	0.5
眼障害	0			1 (0.4)	1	1.1	1 (0.2)	1	0.5
網膜血管瘤	0			1 (0.4)	1	1.1	1 (0.2)	1	0.5
製品の問題	0			1 (0.4)	1	1.1	1 (0.2)	1	0.5
医療機器破損	0			1 (0.4)	1	1.1	1 (0.2)	1	0.5

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of observation, yrs: Years
Observation time is calculated as the last trial-related subject-site contact minus the date of randomisation plus one day. The run-in period is not included.
MedDRA version 20.0.

表 2.7.6.19.2-4 治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された治験薬投与下で発現した有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）- on-treatment - 安全性解析対象集団（3854 試験）

	Faster aspart N (%) E R	NovoRapid N (%) E R	Total N (%) E R
Number of subjects	236	236	472
Total exposure (yrs)	72.8	71.7	144.4
Total events	27 (11.4) 42 57.7	21 (8.9) 34 47.4	48 (10.2) 76 52.6
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (5.5) 21 28.9	10 (4.2) 15 20.9	23 (4.9) 36 24.9
注入部位反応	9 (3.8) 12 16.5	5 (2.1) 5 7.0	14 (3.0) 17 11.8
注入部位そう痒感	1 (0.4) 1 1.4	1 (0.4) 3 4.2	2 (0.4) 4 2.8
注入部位疼痛	2 (0.8) 3 4.1	1 (0.4) 1 1.4	3 (0.6) 4 2.8
注入部位丘疹	1 (0.4) 2 2.7	1 (0.4) 1 1.4	2 (0.4) 3 2.1
注入部位紅斑	1 (0.4) 1 1.4	1 (0.4) 2 2.8	2 (0.4) 3 2.1
適用部位そう痒感	1 (0.4) 2 2.7	0	1 (0.2) 2 1.4
カテーテル留置部位紅斑	0	1 (0.4) 1 1.4	1 (0.2) 1 0.7
腫脹	0	1 (0.4) 1 1.4	1 (0.2) 1 0.7
注入部位硬結	0	1 (0.4) 1 1.4	1 (0.2) 1 0.7
臨床検査	3 (1.3) 3 4.1	5 (2.1) 7 9.8	8 (1.7) 10 6.9
血中ブドウ糖減少	2 (0.8) 2 2.7	5 (2.1) 7 9.8	7 (1.5) 9 6.2
肝酵素上昇	1 (0.4) 1 1.4	0	1 (0.2) 1 0.7
眼障害	2 (0.8) 2 2.7	3 (1.3) 4 5.6	5 (1.1) 6 4.2
糖尿病網膜症	2 (0.8) 2 2.7	0	2 (0.4) 2 1.4

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure,
yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
Relationship is based on investigators assessment.
MedDRA version 20.0.

adae.xpt; variable(s): NA; criteria: SAFFL='Y' and ANL01FL='Y' and TRTEMFL='Y' and AREL3 in ('POSSIBLE' 'PROBABLE')
nn1218/exploratory/fsusot007_20180607_er
07JUN2018:23:06:19 - 3854_t_ae_socpt_sum.sas/t_ae_te_rel_socpf_sum_on_sas_3854.txt

Adverse events possibly or probably related to Faster aspart or NovoRapid by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart N (%)	E	R	NovoRapid N (%)	E	R	Total N (%)	E	R
網膜出血	0			1 (0.4)	2	2.8	1 (0.2)	2	1.4
黄斑浮腫	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
霧視	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
神経系障害	3 (1.3)	3	4.1	2 (0.8)	3	4.2	5 (1.1)	6	4.2
頭痛	1 (0.4)	1	1.4	1 (0.4)	2	2.8	2 (0.4)	3	2.1
低血糖性意識消失	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
低血糖性痙攣	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
末梢性ニューロパチー	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
皮膚および皮下組織障害	5 (2.1)	5	6.9	1 (0.4)	1	1.4	6 (1.3)	6	4.2
紅斑	2 (0.8)	2	2.7	0			2 (0.4)	2	1.4
発疹	2 (0.8)	2	2.7	0			2 (0.4)	2	1.4
そう痒症	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
薬疹	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
感染症および寄生虫症	2 (0.8)	2	2.7	2 (0.8)	2	2.8	4 (0.8)	4	2.8
胃腸炎	1 (0.4)	1	1.4	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.4)	2	1.4
カテーテル留置部位感染	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
気道感染	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
代謝および栄養障害	3 (1.3)	3	4.1	1 (0.4)	1	1.4	4 (0.8)	4	2.8
低血糖	2 (0.8)	2	2.7	1 (0.4)	1	1.4	3 (0.6)	3	2.1

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
Relationship is based on investigators assessment.
MedDRA version 20.0.

Adverse events possibly or probably related to Faster aspart or NovoRapid by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart N (%)	E	R	NovoRapid N (%)	E	R	Total N (%)	E	R
高血糖	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.8)	2	2.7	1 (0.4)	1	1.4	3 (0.6)	3	2.1
誤用量投与	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
擦過傷	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
用量算出過誤	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
背部痛	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
Relationship is based on investigators assessment.
MedDRA version 20.0.

表 2.7.6.19.2-5　治験薬投与下で発現した重度の有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）- on-treatment - 安全性解析対象集団（3854 試験）

	Faster aspart N (%) E R	NovoRapid N (%) E R	Total N (%) E R
Number of subjects	236	236	472
Total exposure (yrs)	72.8	71.7	144.4
Total events	4 (1.7) 5 6.9	4 (1.7) 8 11.2	8 (1.7) 13 9.0
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.8) 2 2.7	2 (0.8) 3 4.2	4 (0.8) 5 3.5
偶発的過量投与	0	1 (0.4) 2 2.8	1 (0.2) 2 1.4
誤用量投与	0	1 (0.4) 1 1.4	1 (0.2) 1 0.7
用量算出過誤	1 (0.4) 1 1.4	0	1 (0.2) 1 0.7
肋骨骨折	1 (0.4) 1 1.4	0	1 (0.2) 1 0.7
神経系障害	1 (0.4) 1 1.4	3 (1.3) 3 4.2	4 (0.8) 4 2.8
低血糖性意識消失	1 (0.4) 1 1.4	1 (0.4) 1 1.4	2 (0.4) 2 1.4
低血糖性痙攣	0	1 (0.4) 1 1.4	1 (0.2) 1 0.7
頭痛	0	1 (0.4) 1 1.4	1 (0.2) 1 0.7
代謝および栄養障害	1 (0.4) 1 1.4	1 (0.4) 1 1.4	2 (0.4) 2 1.4
ケトアシドーシス	1 (0.4) 1 1.4	0	1 (0.2) 1 0.7
低血糖	0	1 (0.4) 1 1.4	1 (0.2) 1 0.7
胃腸障害	1 (0.4) 1 1.4	0	1 (0.2) 1 0.7
上腹部痛	1 (0.4) 1 1.4	0	1 (0.2) 1 0.7

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

adae.xpt; variable(s): NA; criteria: SAFFL='Y' and ANL01FL='Y' and TRTEMFL='Y' and AESEV='SEVERE'
nn1218/exploratory/fsusot007_20180607_er
07JUN2018:23:08:48 - 3854_t_ae_socpt_sum.sas/t_ae_te_sev_socpf_sum_on_sas_3854.txt

Severe adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart N (%)	E	R	NovoRapid N (%)	E	R	Total N (%)	E	R
感染症および寄生虫症	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
ウイルス性胃腸炎	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

adae.xpt; variable(s): NA; criteria: SAFFL='Y' and ANL01FL='Y' and TRTEMFL='Y' and AESEV='SEVERE'
nn1218/exploratory/fsusot007_20180607_er
07JUN2018:23:08:48 - 3854_t_ae_socpt_sum.sas/t_ae_te_sev_socpf_sum_on_sas_3854.txt

表 2.7.6.19.2-6　治験薬投与下で発現した中等度の有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）- on-treatment - 安全性解析対象集団（3854試験）

	Faster aspart N (%) E R	NovoRapid N (%) E R	Total N (%) E R
Number of subjects	236	236	472
Total exposure (yrs)	72.8	71.7	144.4
Total events	56 (23.7) 95 130.6	49 (20.8) 81 113.0	105 (22.2) 176 121.8
感染症および寄生虫症	28 (11.9) 33 45.4	25 (10.6) 34 47.4	53 (11.2) 67 46.4
ウイルス性上気道感染	4 (1.7) 4 5.5	4 (1.7) 5 7.0	8 (1.7) 9 6.2
胃腸炎	6 (2.5) 6 8.2	2 (0.8) 2 2.8	8 (1.7) 8 5.5
気管支炎	2 (0.8) 2 2.7	3 (1.3) 3 4.2	5 (1.1) 5 3.5
上気道感染	2 (0.8) 2 2.7	3 (1.3) 3 4.2	5 (1.1) 5 3.5
インフルエンザ	4 (1.7) 4 5.5	0	4 (0.8) 4 2.8
副鼻腔炎	2 (0.8) 2 2.7	1 (0.4) 2 2.8	3 (0.6) 4 2.8
咽頭炎	2 (0.8) 2 2.7	1 (0.4) 1 1.4	3 (0.6) 3 2.1
喉頭炎	0	2 (0.8) 3 4.2	2 (0.4) 3 2.1
耳感染	2 (0.8) 2 2.7	1 (0.4) 1 1.4	3 (0.6) 3 2.1
尿路感染	2 (0.8) 2 2.7	1 (0.4) 1 1.4	3 (0.6) 3 2.1
ウイルス性胃腸炎	0	2 (0.8) 2 2.8	2 (0.4) 2 1.4
歯感染	1 (0.4) 1 1.4	1 (0.4) 1 1.4	2 (0.4) 2 1.4
肺炎	0	2 (0.8) 2 2.8	2 (0.4) 2 1.4
アデノウイルス感染	0	1 (0.4) 1 1.4	1 (0.2) 1 0.7
ウイルス性気道感染	1 (0.4) 1 1.4	0	1 (0.2) 1 0.7
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (0.4) 1 1.4	1 (0.2) 1 0.7
外陰腟真菌感染	1 (0.4) 1 1.4	0	1 (0.2) 1 0.7

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

adae.xpt; variable(s): NA; criteria: SAFFL='Y' and ANL01FL='Y' and TRTEMFL='Y' and AESEV='MODERATE'
nn1218/exploratory/fsusot007_20180607_er
07JUN2018:23:11:19 - 3854_t_ae_socpt_sum.sas/t_ae_te_mod_socpf_sum_on_sas_3854.txt

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart N (%)	E	R	NovoRapid N (%)	E	R	Total N (%)	E	R
顎膿瘍	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
結膜炎	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
歯膿瘍	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
真菌感染	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
真菌性性器感染	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
切開部位感染	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
帯状疱疹	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
虫垂炎	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
鼻炎	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
慢性腎盂腎炎	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
傷害、中毒および処置合併症	6 (2.5)	6	8.2	7 (3.0)	10	13.9	13 (2.8)	16	11.1
処置による頭痛	0			1 (0.4)	4	5.6	1 (0.2)	4	2.8
挫傷	2 (0.8)	2	2.7	0			2 (0.4)	2	1.4
靭帯捻挫	1 (0.4)	1	1.4	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.4)	2	1.4
胸椎骨折	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
筋断裂	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
処置による疼痛	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
上肢骨折	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
足骨折	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
熱傷	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
脳振盪	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
膝蓋骨骨折	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart			NovoRapid			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
胃腸障害	9 (3.8)	11	15.1	4 (1.7)	4	5.6	13 (2.8)	15	10.4
下痢	4 (1.7)	4	5.5	0			4 (0.8)	4	2.8
嘔吐	3 (1.3)	3	4.1	1 (0.4)	1	1.4	4 (0.8)	4	2.8
歯痛	1 (0.4)	1	1.4	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.4)	2	1.4
腰ヘルニア	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
上腹部痛	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
食中毒	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
食道炎	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
裂肛	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
筋骨格系および結合組織障害	7 (3.0)	7	9.6	7 (3.0)	7	9.8	14 (3.0)	14	9.7
四肢痛	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.8)	2	2.8	3 (0.6)	3	2.1
背部痛	2 (0.8)	2	2.7	0			2 (0.4)	2	1.4
顎痛	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
関節過伸展	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
関節痛	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
筋骨格痛	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
筋肉痛	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
脊柱管狭窄症	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
多発性関節炎	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
軟骨軟化症	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
腱炎	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
神経系障害	7 (3.0)	8	11.0	6 (2.5)	6	8.4	13 (2.8)	14	9.7

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart			NovoRapid			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
頭痛	4 (1.7)	5	6.9	2 (0.8)	2	2.8	6 (1.3)	7	4.8
下肢静止不能症候群	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
傾眠	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
失神寸前の状態	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
多発ニューロパチー	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
浮動性めまい	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
本態性振戦	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
末梢性ニューロパチー	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
眼障害	4 (1.7)	5	6.9	4 (1.7)	5	7.0	8 (1.7)	10	6.9
糖尿病網膜症	2 (0.8)	2	2.7	1 (0.4)	1	1.4	3 (0.6)	3	2.1
網膜出血	0			1 (0.4)	2	2.8	1 (0.2)	2	1.4
黄斑浮腫	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
白内障	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
網膜血管瘤	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
網膜症	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
緑内障	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (2.1)	5	6.9	2 (0.8)	2	2.8	7 (1.5)	7	4.8
胸部不快感	1 (0.4)	1	1.4	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.4)	2	1.4
インフルエンザ様疾患	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
炎症	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
注入部位反応	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
発熱	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart N (%)	E	R	NovoRapid N (%)	E	R	Total N (%)	E	R
無力症	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (2.1)	5	6.9	2 (0.8)	2	2.8	7 (1.5)	7	4.8
咳嗽	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.8)	2	2.8	3 (0.6)	3	2.1
呼吸障害	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
口腔咽頭痛	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
肺うっ血	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
皮膚および皮下組織障害	3 (1.3)	3	4.1	2 (0.8)	2	2.8	5 (1.1)	5	3.5
発疹	2 (0.8)	2	2.7	0			2 (0.4)	2	1.4
接触皮膚炎	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
薬疹	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
嵌入爪	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
臨床検査	3 (1.3)	5	6.9	0			3 (0.6)	5	3.5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)	2	2.7	0			2 (0.4)	2	1.4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)	2	2.7	0			2 (0.4)	2	1.4
肝酵素上昇	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
代謝および栄養障害	2 (0.8)	2	2.7	1 (0.4)	2	2.8	3 (0.6)	4	2.8
ケトーシス	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart N (%)	E	R	NovoRapid N (%)	E	R	Total N (%)	E	R
高血糖	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
脱水	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
鉄欠乏	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
血管障害	2 (0.8)	2	2.7	1 (0.4)	1	1.4	3 (0.6)	3	2.1
高血圧	1 (0.4)	1	1.4	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.4)	2	1.4
低血圧	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
外科および内科処置	1 (0.4)	1	1.4	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.4)	2	1.4
膝手術	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
疼痛管理	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
腎および尿路障害	0			2 (0.8)	2	2.8	2 (0.4)	2	1.4
腎結石症	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
排尿困難	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
心臓障害	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
洞性徐脈	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
精神障害	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
うつ病	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
製品の問題	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
医療機器破損	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart N (%)	E	R	NovoRapid N (%)	E	R	Total N (%)	E	R
免疫系障害	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
薬物過敏症	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
基底細胞癌	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

表 2.7.6.19.2-7　治験薬投与下で発現した軽度の有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）- on-treatment - 安全性解析対象集団（3854 試験）

	Faster aspart			NovoRapid			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of subjects	236			236			472		
Total exposure (yrs)	72.8			71.7			144.4		
Total events	149 (63.1)	340	467.3	137 (58.1)	323	450.6	286 (60.6)	663	459.0
感染症および寄生虫症	94 (39.8)	133	182.8	89 (37.7)	126	175.8	183 (38.8)	259	179.3
ウイルス性上気道感染	45 (19.1)	56	77.0	46 (19.5)	59	82.3	91 (19.3)	115	79.6
上気道感染	15 (6.4)	16	22.0	9 (3.8)	9	12.6	24 (5.1)	25	17.3
インフルエンザ	7 (3.0)	7	9.6	6 (2.5)	6	8.4	13 (2.8)	13	9.0
副鼻腔炎	4 (1.7)	4	5.5	6 (2.5)	8	11.2	10 (2.1)	12	8.3
胃腸炎	6 (2.5)	6	8.2	4 (1.7)	4	5.6	10 (2.1)	10	6.9
鼻炎	7 (3.0)	9	12.4	0			7 (1.5)	9	6.2
尿路感染	3 (1.3)	3	4.1	5 (2.1)	5	7.0	8 (1.7)	8	5.5
気管支炎	2 (0.8)	2	2.7	3 (1.3)	3	4.2	5 (1.1)	5	3.5
ウイルス性気道感染	0			4 (1.7)	4	5.6	4 (0.8)	4	2.8
膀胱炎	3 (1.3)	3	4.1	1 (0.4)	1	1.4	4 (0.8)	4	2.8
ウイルス感染	2 (0.8)	2	2.7	1 (0.4)	1	1.4	3 (0.6)	3	2.1
ウイルス性胃腸炎	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.8)	2	2.8	3 (0.6)	3	2.1
咽頭炎	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.8)	2	2.8	3 (0.6)	3	2.1
気道感染	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.8)	2	2.8	3 (0.6)	3	2.1
歯肉炎	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.8)	2	2.8	3 (0.6)	3	2.1
爪真菌症	2 (0.8)	2	2.7	1 (0.4)	1	1.4	3 (0.6)	3	2.1
結膜炎	2 (0.8)	2	2.7	0			2 (0.4)	2	1.4

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

adae.xpt; variable(s): NA; criteria: SAFFL='Y' and ANL01FL='Y' and TRTEMFL='Y' and AESEV='MILD'
nn1218/exploratory/fsusot007_20180607_er
07JUN2018:23:13:54 - 3854_t_ae_socpt_sum.sas/t_ae_te_mild_socpf_sum_on_sas_3854.txt

Mild adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart			NovoRapid			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
口腔ヘルペス	1 (0.4)	1	1.4	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.4)	2	1.4
歯感染	1 (0.4)	1	1.4	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.4)	2	1.4
歯膿瘍	2 (0.8)	2	2.7	0			2 (0.4)	2	1.4
真菌感染	1 (0.4)	1	1.4	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.4)	2	1.4
腎感染	0			1 (0.4)	2	2.8	1 (0.2)	2	1.4
足部白癬	1 (0.4)	1	1.4	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.4)	2	1.4
ウイルス性消化管感染	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
ウイルス性鼻炎	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
カテーテル留置部位感染	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
外陰腟真菌感染	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
外耳炎	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
顎膿瘍	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
急性副鼻腔炎	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
限局性感染	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
口角口唇炎	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
喉頭炎	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
耳感染	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
処置後感染	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
帯状疱疹	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
麦粒腫	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
皮膚感染	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
皮膚真菌感染	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
蜂巣炎	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart			NovoRapid			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
慢性腎盂腎炎	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
無症候性細菌尿	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
毛包炎	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
扁桃炎	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
一般・全身障害および投与部位の状態	33 (14.0)	56	77.0	37 (15.7)	54	75.3	70 (14.8)	110	76.2
注入部位反応	15 (6.4)	25	34.4	7 (3.0)	10	13.9	22 (4.7)	35	24.2
注入部位紅斑	2 (0.8)	2	2.7	3 (1.3)	7	9.8	5 (1.1)	9	6.2
注入部位疼痛	4 (1.7)	5	6.9	3 (1.3)	3	4.2	7 (1.5)	8	5.5
注入部位そう痒感	2 (0.8)	2	2.7	3 (1.3)	5	7.0	5 (1.1)	7	4.8
発熱	1 (0.4)	2	2.7	5 (2.1)	5	7.0	6 (1.3)	7	4.8
疲労	2 (0.8)	2	2.7	3 (1.3)	3	4.2	5 (1.1)	5	3.5
炎症	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.8)	2	2.8	3 (0.6)	3	2.1
注入部位丘疹	1 (0.4)	2	2.7	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.4)	3	2.1
疼痛	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.8)	2	2.8	3 (0.6)	3	2.1
インフルエンザ様疾患	1 (0.4)	1	1.4	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.4)	2	1.4
適用部位そう痒感	1 (0.4)	2	2.7	0			1 (0.2)	2	1.4
末梢腫脹	1 (0.4)	1	1.4	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.4)	2	1.4
カテーテル留置部位炎症	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
カテーテル留置部位紅斑	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
圧痛	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
医療機器使用部位刺激感	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
医療機器使用部位内出血	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
医療機器使用部位疼痛	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart			NovoRapid			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
口渇	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
腫脹	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
早期満腹	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
注射部位そう痒感	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
注射部位紅斑	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
注射部位内出血	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
注入部位血腫	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
注入部位硬結	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
注入部位刺激感	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
注入部位内出血	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
注入部位変色	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
適用部位紅斑	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
適用部位反応	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
投与部位疼痛	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
非心臓性胸痛	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
埋込み部位血腫	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
無力症	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
有害事象	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
胃腸障害	21 (8.9)	28	38.5	23 (9.7)	28	39.1	44 (9.3)	56	38.8
下痢	3 (1.3)	5	6.9	6 (2.5)	6	8.4	9 (1.9)	11	7.6
嘔吐	6 (2.5)	6	8.2	3 (1.3)	4	5.6	9 (1.9)	10	6.9
悪心	4 (1.7)	4	5.5	4 (1.7)	4	5.6	8 (1.7)	8	5.5
歯痛	2 (0.8)	2	2.7	2 (0.8)	2	2.8	4 (0.8)	4	2.8

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart			NovoRapid			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
上腹部痛	1 (0.4)	1	1.4	3 (1.3)	3	4.2	4 (0.8)	4	2.8
腹痛	2 (0.8)	2	2.7	2 (0.8)	2	2.8	4 (0.8)	4	2.8
腹部不快感	2 (0.8)	2	2.7	2 (0.8)	2	2.8	4 (0.8)	4	2.8
便秘	1 (0.4)	1	1.4	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.4)	2	1.4
胃潰瘍	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
口腔内潰瘍形成	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
口内炎	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
痔核	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
消化不良	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
食中毒	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
大腸炎	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
軟便	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
腹部膨満	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (6.8)	19	26.1	15 (6.4)	16	22.3	31 (6.6)	35	24.2
口腔咽頭痛	6 (2.5)	7	9.6	5 (2.1)	5	7.0	11 (2.3)	12	8.3
咳嗽	3 (1.3)	3	4.1	2 (0.8)	2	2.8	5 (1.1)	5	3.5
鼻閉	2 (0.8)	3	4.1	1 (0.4)	1	1.4	3 (0.6)	4	2.8
副鼻腔うっ血	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.8)	2	2.8	3 (0.6)	3	2.1
鼻漏	0			2 (0.8)	2	2.8	2 (0.4)	2	1.4
いびき	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
くしゃみ	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
アレルギー性鼻炎	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
胸膜炎	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart			NovoRapid			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
呼吸異常	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
呼吸障害	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
上気道うっ血	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
上気道咳症候群	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
鼻の炎症	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
神経系障害	15 (6.4)	20	27.5	12 (5.1)	14	19.5	27 (5.7)	34	23.5
頭痛	7 (3.0)	11	15.1	5 (2.1)	7	9.8	12 (2.5)	18	12.5
錯感覚	4 (1.7)	4	5.5	0			4 (0.8)	4	2.8
浮動性めまい	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.8)	2	2.8	3 (0.6)	3	2.1
末梢性ニューロパチー	1 (0.4)	1	1.4	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.4)	2	1.4
感覚鈍麻	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
緊張性頭痛	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
失神	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
手根管症候群	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
注意力障害	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
反射減弱	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
片頭痛	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
筋骨格系および結合組織障害	14 (5.9)	14	19.2	9 (3.8)	15	20.9	23 (4.9)	29	20.1
関節痛	2 (0.8)	2	2.7	3 (1.3)	3	4.2	5 (1.1)	5	3.5
背部痛	3 (1.3)	3	4.1	2 (0.8)	2	2.8	5 (1.1)	5	3.5
筋肉痛	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.8)	2	2.8	3 (0.6)	3	2.1
顎関節症候群	0			1 (0.4)	2	2.8	1 (0.2)	2	1.4

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart N (%)	E	R	NovoRapid N (%)	E	R	Total N (%)	E	R
四肢痛	1 (0.4)	1	1.4	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.4)	2	1.4
鼠径部痛	0			2 (0.8)	2	2.8	2 (0.4)	2	1.4
滑液嚢腫	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
強皮症	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
筋骨格痛	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
筋力低下	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
筋痙縮	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
四肢腫瘤	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
側腹部痛	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
変形性関節症	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
腱炎	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
腱鞘炎	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
皮膚および皮下組織障害	12 (5.1)	13	17.9	13 (5.5)	13	18.1	25 (5.3)	26	18.0
そう痒症	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.8)	2	2.8	3 (0.6)	3	2.1
紅斑	2 (0.8)	2	2.7	1 (0.4)	1	1.4	3 (0.6)	3	2.1
湿疹	1 (0.4)	1	1.4	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.4)	2	1.4
接触皮膚炎	1 (0.4)	1	1.4	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.4)	2	1.4
発疹	1 (0.4)	1	1.4	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.4)	2	1.4
皮膚炎	1 (0.4)	1	1.4	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.4)	2	1.4
皮膚刺激	1 (0.4)	2	2.7	0			1 (0.2)	2	1.4
過角化	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
顔面腫脹	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
神経皮膚炎	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart			NovoRapid			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
水疱	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
日光皮膚炎	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
斑状丘疹状皮疹	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
斑状出血	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
皮膚潰瘍	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
皮膚反応	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
皮膚病変	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
傷害、中毒および処置合併症	13 (5.5)	13	17.9	12 (5.1)	12	16.7	25 (5.3)	25	17.3
挫傷	3 (1.3)	3	4.1	4 (1.7)	4	5.6	7 (1.5)	7	4.8
皮膚擦過傷	2 (0.8)	2	2.7	0			2 (0.4)	2	1.4
靭帯捻挫	0			2 (0.8)	2	2.8	2 (0.4)	2	1.4
つち指	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
外傷後疼痛	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
筋損傷	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
擦過傷	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
四肢損傷	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
歯牙破折	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
処置によるめまい	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
処置による頭痛	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
処置による疼痛	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
頭部損傷	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
肉離れ	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
白内障手術合併症	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart			NovoRapid			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
裂傷	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
靭帯断裂	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
臨床検査	8 (3.4)	8	11.0	12 (5.1)	17	23.7	20 (4.2)	25	17.3
血中ブドウ糖減少	2 (0.8)	2	2.7	5 (2.1)	7	9.8	7 (1.5)	9	6.2
心雑音	2 (0.8)	2	2.7	1 (0.4)	1	1.4	3 (0.6)	3	2.1
血中コレステロール増加	0			2 (0.8)	2	2.8	2 (0.4)	2	1.4
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	1 (0.4)	1	1.4	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.4)	2	1.4
ヘモグロビン減少	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
眼圧上昇	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
血圧上昇	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
血中カリウム増加	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
血中クレアチニン増加	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
血中ビリルビン増加	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
低比重リポ蛋白増加	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
尿検査異常	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
尿中蛋白陽性	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
眼障害	7 (3.0)	9	12.4	7 (3.0)	8	11.2	14 (3.0)	17	11.8
糖尿病網膜症	2 (0.8)	2	2.7	3 (1.3)	3	4.2	5 (1.1)	5	3.5
霧視	0			2 (0.8)	2	2.8	2 (0.4)	2	1.4
眼の炎症	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
眼瞼炎	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart			NovoRapid			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
眼瞼下垂	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
硝子体混濁	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
全眼球炎	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
白内障	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
網膜症	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
網膜瘢痕	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
網脈絡膜萎縮	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
霰粒腫	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
代謝および栄養障害	4 (1.7)	6	8.2	5 (2.1)	5	7.0	9 (1.9)	11	7.6
高血糖	1 (0.4)	2	2.7	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.4)	3	2.1
低血糖	2 (0.8)	2	2.7	1 (0.4)	1	1.4	3 (0.6)	3	2.1
アセトン血症	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
ビタミンＤ欠乏	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
高脂血症	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
脂質異常症	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
脱水	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
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 (0.8)	2	2.7	3 (1.3)	4	5.6	5 (1.1)	6	4.2
扁平上皮癌	0			2 (0.8)	3	4.2	2 (0.4)	3	2.1
メラノサイト性母斑	2 (0.8)	2	2.7	0			2 (0.4)	2	1.4
皮膚乳頭腫	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart N (%)	E	R	NovoRapid N (%)	E	R	Total N (%)	E	R
血液およびリンパ系障害	4 (1.7)	4	5.5	1 (0.4)	1	1.4	5 (1.1)	5	3.5
貧血	2 (0.8)	2	2.7	1 (0.4)	1	1.4	3 (0.6)	3	2.1
リンパ節症	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
鉄欠乏性貧血	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
生殖系および乳房障害	2 (0.8)	3	4.1	2 (0.8)	2	2.8	4 (0.8)	5	3.5
月経困難症	2 (0.8)	3	4.1	0			2 (0.4)	3	2.1
勃起不全	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
卵巣嚢胞	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
内分泌障害	3 (1.3)	3	4.1	2 (0.8)	2	2.8	5 (1.1)	5	3.5
甲状腺機能低下症	2 (0.8)	2	2.7	1 (0.4)	1	1.4	3 (0.6)	3	2.1
甲状腺機能亢進症	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
甲状腺腫	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
血管障害	3 (1.3)	3	4.1	1 (0.4)	1	1.4	4 (0.8)	4	2.8
動脈瘤	2 (0.8)	2	2.7	0			2 (0.4)	2	1.4
血腫	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
低血圧	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
耳および迷路障害	2 (0.8)	3	4.1	0			2 (0.4)	3	2.1
耳痛	1 (0.4)	2	2.7	0			1 (0.2)	2	1.4
耳不快感	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - treatment emergent - summary - on-treatment - safety analysis set

	Faster aspart			NovoRapid			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
外科および内科処置	0			2 (0.8)	2	2.8	2 (0.4)	2	1.4
デブリードマン	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
抜歯	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
心臓障害	1 (0.4)	1	1.4	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.4)	2	1.4
上室性期外収縮	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
心血管障害	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
精神障害	1 (0.4)	1	1.4	1 (0.4)	1	1.4	2 (0.4)	2	1.4
ストレス	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
不安	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
妊娠、産褥および周産期の状態	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
妊娠	0			1 (0.4)	1	1.4	1 (0.2)	1	0.7
免疫系障害	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7
季節性アレルギー	1 (0.4)	1	1.4	0			1 (0.2)	1	0.7

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 patient years of exposure, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
MedDRA version 20.0.

adae.xpt; variable(s): NA; criteria: SAFFL='Y' and ANL01FL='Y' and TRTEMFL='Y' and AESEV='MILD'
nn1218/exploratory/fsusot007_20180607_er
07JUN2018:23:13:54 - 3854_t_ae_socpt_sum.sas/t_ae_te_mild_socpf_sum_on_sas_3854.txt

表 2.7.6.19.2-8　治験薬投与の中止に至った有害事象の一覧 - 安全性解析対象集団（3854 試験）

Subject ID/ Treatment/ Age(yrs)/ Sex/BMI	AE no.	System organ class/ Preferred term/ Reported term	Onset date/ Outcome	Study day/ Duration (Days)	Serious (Y/N)/ Severity	Technical complaint (Y/N)	Relation/ Action/ Trial product	Treatment emergent	in-trial/ on-treatment
201026/ NovoRapid/ 69/ M/26.7	1	神経系障害/ 低血糖性痙攣/ Hypoglycaemic Seizure	23FEB2017/ Recovered/Resolved	7/ 1	Y/ Severe	N	Possible/ Drug Withdrawn/ Faster Aspart/Comparator	Y	Y/Y
700012/ Faster aspart/ 39/ F/33.2	3	皮膚および皮下組織障害/ 薬疹/ Exanthema Medicamentosum	14JAN2017/ Recovered/Resolved	45/ 42	Y/ Moderate	N	Possible/ Drug Withdrawn/ Faster Aspart/Comparator	Y	Y/Y
910001/ Faster aspart/ 37/ M/25.9	2	皮膚および皮下組織障害/ 発疹/ Rash	24NOV2016/ Recovered/Resolved	14/ 9	N/ Moderate	N	Probable/ Drug Withdrawn/ Faster Aspart/Comparator	Y	Y/Y

AE: Adverse event, BMI: Body mass index (kg/m^2), F: Female, M: Male, N: No, Y: Yes, no: Number, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
Relationship is based on investigators assessment.
MedDRA version 20.0.

表 2.7.6.19.2-9　治験の中止に至った有害事象の一覧 - 安全性解析対象集団（3854 試験）

Subject ID/ Treatment/ Age(yrs)/ Sex/BMI	AE no.	System organ class/ Preferred term/ Reported term	Onset date/ Outcome	Study day/ Duration (Days)	Serious (Y/N)/ Severity	Technical complaint (Y/N)	Relation/ Action/ Trial product	Treatment emergent	in-trial/ on-treatment
201026/ NovoRapid/ 69/ M/26.7	1	神経系障害/ 低血糖性痙攣/ Hypoglycaemic Seizure	23FEB2017/ Recovered/Resolved	7/ 1	Y/ Severe	N	Possible/ Drug Withdrawn/ Faster Aspart/Comparator	Y	Y/Y

AE: Adverse event, BMI: Body mass index (kg/m^2), F: Female, M: Male, N: No, Y: Yes, no: Number, yrs: Years
Treatment emergent is defined as an event that has onset up to 7 days after last day of randomised treatment and excluding the events occurring in the run-in period.
Relationship is based on investigators assessment.
MedDRA version 20.0.

2.7.6.20 NN1218-4349

2.7.6.20.1 臨床試験概要

治験依頼者名： Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark Novo Nordisk A/S, Clinical Reporting Anchor and Disclosure (1452); email address: clinicaltrials@novonordisk.com	
製剤名： Faster-acting insulin aspart（faster aspart）、注射用溶液（100 単位/mL）、3 mL のカートリッジ ノボラピッド®注、注射用溶液（100 単位/mL）、3 mL のカートリッジ	
有効成分名： Faster-acting insulin aspart インスリン アスパルト	
Trial ID NN1218-4349	
clinicaltrials.gov identifier： NCT03215498 **小児の使用**： 非該当	UTN：U1111-1189-1545 EudraCT number：2016-004306-34
治験の標題： 1 型糖尿病患者を対象とした持続皮下注入療法における Bolus として faster-acting insulin aspart を投与した時の薬物動態及び薬力学的作用の特性を検討する試験 Faster-acting insulin aspart がどのように身体に吸収、通過及び排出されるか、ならびに 1 型糖尿病患者を対象としインスリンポンプを使用して投与した時どのように作用するかに関する研究。	
治験責任医師名： 本試験を実施した 1 施設に 1 名の治験責任医師を置いた。下記がノボ ノルディスク社によって任命された署名責任を有する医師で、治験総括報告書をレビューし署名した。 [redacted]	
治験実施施設： ドイツ 1 施設 [redacted] Germany	
公表文献（引用文献）： 本臨床試験概要作成時点での公表文献はなし	
治験期間： 開始日：2017 年 7 月 3 日 完了日：2017 年 11 月 20 日	**開発のフェーズ**： 第 1 相
Cut-off date： ここに提示する結果は、2018 年 2 月 12 日時点での臨床データベースに基づいている。	
報告日： 2018 年 6 月 20 日	
本試験の科学的背景及び根拠 本試験は、faster-acting insulin aspart（faster aspart）の第 1 相開発プログラムの一部として、1 型糖尿病患者を対象とし正常血糖クランプ（以下、クランプ）施行中に、持続皮下注入療法（CSII）における Bolus として	

インスリンポンプを使用して faser aspart を投与した時の薬物動態及び薬力学的作用の特性を検討するために実施した。
インスリンポンプを使用することにより、持続的な Basal インスリン注入及び食事に関連する Bolus インスリン注入を個々の患者の必要性に合わせて調整することが可能であった。Faster aspart は作用の発現がより速く、初期の曝露量がより大きいため、この療法における faster aspart の食事時の注入はノボラピッド®注と比較して効果的に血糖コントロールすることを示した。すべての被験者に対し本試験のリスクとベネフィットの情報が提供され、治験に関する手順を実施する前に被験者の同意を取得した。被験者は各国の規制に従い、治験依頼者の保険での保障のもとで治験に参加した。

目的：

主要目的：

- Basal注入下に、Bolusとしてfaster aspart及びノボラピッド®注を投与した時の初期の薬物動態曝露量を比較する。

主要目的を支持するプライマリーエンドポイントは以下のとおりである。

- インスリンポンプを使用した Bolus 投与に関連する、投与後 0～30 分の血清中インスリン アスパルト濃度－時間曲線下面積（$AUC_{IAsp,0-30min}$）（ベースライン値で補正）

副次的目的：

- Basal注入下にBasal注入に加えてBolusとしてfaster aspart及びノボラピッド®注を投与した時の薬物動態特性を比較する。
- Basal注入下にBasal注入に加えてBolusとしてfaster aspart及びノボラピッド®注を投与した時の薬力学的作用特性を比較する。
- CSII療法におけるfaster aspartの安全性及び忍容性を評価する。

治験方法：

本試験は、1 型糖尿病患者を対象とした、Bolus として faster aspart 及びノボラピッド®注をインスリンポンプを使用して投与した時の薬物動態及び薬力学的作用の特性を検討する、無作為割り付け、1 施設、二重盲検、2 期、完備型クロスオーバー試験であった。本試験は、4 回の来院により構成された〔スクリーニング来院（来院 1）、2 回の投与来院（来院 2 及び来院 3）ならびに事後調査来院（来院 4）〕。2 回の投与来院で、被験者は治験実施医療機関にそれぞれ 1 泊した。被験者から試験参加の同意を取得するために、スクリーニング来院前（1 日以上前）に情報を提供する来院（来院 0）を設定した。来院 2 の Day 1 前 3～21 日にスクリーニング来院を実施し、来院 3 の Day 2 後 7～21 日に事後調査来院を実施した。各投与来院の間には 7～14 日間の wash-out 期間（来院 2 の Day 2 から来院 3 の Day 1 まで）を設け、その間被験者は通常のインスリン治療を受けた。
治験薬の投与量は、priming dose として 0.08 単位/kg、基礎レートとして 0.02 単位/kg/時間、Bolus 投与として 0.15 単位/kg であった。各投与来院での投与量の算出には、初回投与（来院 2 の Day 1）前の体重を用いた。実際の投与量（単位又は単位/時間）は、電子症例報告書（eCRF）に入力した。いずれの治験薬もインスリンポンプ（MiniMed® 640 G）を用いて皮下投与した。各被験者は、2 回の投与来院で構成される 2 通りの投与順序のうち 1 つの投与順序で投与を受けるよう無作為割り付けされた。被験者は、各投与来院時にクランプ施行下で、予め規定された用量の faster aspart 又はノボラピッド®注のいずれかの投与を受けた：最初に priming dose の後、27 時間目まで基礎レートの注入を継続しつつ、13 時間目に Bolus 投与を追加した。

計画及び解析された被験者数：

遊離インスリン アスパルト及び総インスリン アスパルト濃度を用いてプライマリーエンドポイント（$AUC_{IAsp,0–30min}$）を算出し、faster aspart とノボラピッド®注で比較した場合に基づき、被験者数を算出した。加えて、セカンダリーエンドポイント（$AUC_{GIR,0–1h}$）における faster aspart とノボラピッド®注の比較も考慮した。被験者数の算出結果では、完了例として 52 例が必要であるとされたが、中止例を考慮して無作為割り付け被験者数を 56 例とした。
62 例の被験者がスクリーニングを受け、そのうち 4 例がスクリーニング不適格であった。2 例が選択・除外基準に抵触したため不適格となり（それぞれ、選択基準 8 ならびに除外基準 5 及び 19）、残りの 2 例の不適

格の理由は「その他の違反」に分類された。
58 例が無作為割り付けされ、治験薬の投与を受けた。2 回の投与来院で 56 例が faster aspart の投与を受け、54 例がノボラピッド®注の投与を受けた。初回の投与来院後 6 例が治験を中止した（4 例が faster aspart の投与を、2 例がノボラピッド®注の投与を受けていた）。中止理由の内訳は、1 例が有害事象（悪心及び嘔吐）のため、1 例が治験薬の取り扱いに関連する治験実施計画書からの逸脱のため、1 例がその他の理由（来院 2 で 7 日以内の再投与来院が実施できなかった）のため、ならびに 3 例が同意を撤回（2 例は被験者の個人的な理由、1 例は来院 2 後に早期にクランプの終了を求めたため）したためであった。治験薬の投与を受けた被験者のうち 3 例が、最大の解析対象集団〔full analysis set（FAS）〕から除外され、すべての被験者が安全性解析対象集団〔safety analysis set（SAS）〕に含められた。Faster aspart 及びノボラピッド®注の両方の投与を受けた 52 例が試験を終了した。

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準：

- 年齢18歳以上64歳以下の被験者（男女）（同意取得時点）
- 1型糖尿病罹病期間：12ヵ月以上（臨床診断に基づく）
- インスリン頻回注射法による治療又はCSIIによる治療を12ヵ月以上受けている被験者
- BMI（kg/m^2）：18.5以上28.0以下

主な除外基準：

- スクリーニング前1ヵ月以内に全血又は血漿の献血を行った又はスクリーニング前3ヵ月以内に500 mL超の献血を行った被験者
- 喫煙者（1日1本以上のタバコ、葉巻又はパイプを吸う被験者と定義する）
- 入院期間中、禁煙及びニコチン代用品の使用禁止を受け入れられない被験者

主な中止・脱落基準：

被験者は、いつでも自由意思により試験への参加を中止することができた。また、被験者は、安全性の懸念から、あるいは試験の手順を遵守しないと治験責任医師により判断された場合には試験を中止することとしていた。

主な治験薬投与日除外基準：

治験薬投与日除外基準には以下が含まれた。

- 空腹状態でない
- 治験薬投与前 48 時間以内にアルコール又はメチルキサンチン（カフェイン、テオフィリン又はテオブロミン）を含有する飲料を摂取した場合
- 治験薬投与前 48 時間以内に運動を行った場合
- 容認できない危険を及ぼす可能性のある疾患を有している場合
- 副腎皮質ステロイド剤の全身投与、モノアミン酸化酵素（MAO）阻害薬、プロスタグランジン阻害薬、非選択β遮断薬の全身投与、成長ホルモン剤、非ステロイド性抗炎症薬、漢方薬／薬用植物製剤、ビタミン剤、パラセタモール又はインスリンを使用している場合
- 体重が 5%を超えて変動した場合
- 治験薬投与前 24 時間以内に低血糖〔血糖値（全血）：3.5 mmol/L（63 mg/dL）以下、又は血糖値（血漿）：3.9 mmol/L（70 mg/dL）以下〕が発現した場合

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

Faster aspart；注射用溶液（100単位/mL）、3 mLのカートリッジ（バッチ番号：FW5N773）
インスリンポンプを用いて、肩径部上部の下腹部壁の皮膚をつまみ上げて被験薬を皮下投与した。投与量は、priming dose として 0.08 単位/kg、基礎レートとして 0.02 単位/kg/時間、Bolus 投与として 0.15 単位/kg であった。

投与期間：

各被験者の試験期間は、合計 22～60 日間であった（計画された再投与来院を除く）。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

ノボラピッド®注（インスリン アスパルト）；注射用溶液（100単位/mL）、3 mLのカートリッジ（バッチ番号：FW5R240） インスリンポンプを用いて、鼡径部上部の下腹部壁の皮膚をつまみ上げて対照薬を皮下投与した。投与量は、priming doseとして0.08単位/kg、基礎レートとして0.02単位/kg/時間、Bolus投与として0.15単位/kgであった。
評価基準：有効性 <u>薬物動態</u> • Bolusインスリン投与後14時間のクランプ施行中の、インスリンポンプを使用したBolus投与に関連する血清中遊離インスリン アスパルト濃度 • Bolusインスリン投与後14時間のクランプ施行中の、インスリンポンプを使用したBolus投与に関連する血清中総インスリン アスパルト濃度 薬物動態の副次的目的を評価するために、以下の薬物動態のセカンダリーエンドポイントを用いた。 • インスリンポンプを使用したBolus投与に関連する、投与後0～15分の血清中インスリン アスパルト濃度－時間曲線下面積（$AUC_{IAsp,0-15min}$）（ベースライン値で補正） • インスリンポンプを使用したBolus投与に関連する、投与後0～1時間の血清中インスリン アスパルト濃度－時間曲線下面積（$AUC_{IAsp,0-1h}$）（ベースライン値で補正） • インスリンポンプを使用したBolus投与に関連する、投与後0～90分の血清中インスリン アスパルト濃度－時間曲線下面積（$AUC_{IAsp,0-90min}$）（ベースライン値で補正） • インスリンポンプを使用したBolus投与に関連する、投与後0～2時間の血清中インスリン アスパルト濃度－時間曲線下面積（$AUC_{IAsp,0-2h}$）（ベースライン値で補正） • インスリンポンプを使用したBolus投与に関連する曝露の終了（インスリンポンプを使用したBolus投与の開始から、t_{max}後最初にインスリン アスパルト濃度がベースラインの血清中インスリン アスパルト濃度の基準値と同等となるまでの時間） • インスリンポンプを使用したBolus投与に関連する、投与後0分からインスリンポンプを使用したBolus投与に関連する曝露の終了までの血清中インスリン アスパルト濃度－時間曲線下面積（$AUC_{IAsp,0-t}$）（ベースライン値で補正） • インスリンポンプを使用したBolus投与に関連する、投与後2時間からインスリンポンプを使用したBolus投与に関連する曝露の終了までの血清中インスリン アスパルト濃度－時間曲線下面積（$AUC_{IAsp,2h-t}$）（ベースライン値で補正） • インスリンポンプを使用したBolus投与に関連する、最高血清中インスリン アスパルト濃度（$C_{max,IAsp}$）（観測値）（ベースライン値で補正） • インスリンポンプを使用したBolus投与に関連する、インスリンポンプを使用したBolus投与の開始から最高血清中インスリン アスパルト濃度に到達するまでの時間（$t_{max,IAsp}$）（ベースライン値で補正） • インスリンポンプを使用したBolus投与に関連する、インスリンポンプを使用したBolus投与の開始から最高血清中インスリン アスパルト濃度の50%に到達するまでの時間（$t_{50\%Cmax,IAsp}$）（ベースライン値で補正）（補完値） • インスリンポンプを使用したBolus投与に関連する、インスリンポンプを使用したBolus投与の開始から最高血清中インスリン アスパルト濃度の後期50%に到達するまでの時間（$t_{late50\%Cmax,IAsp}$）（ベースライン値で補正）（補完値） • 投与前2～0時間の血清中インスリン アスパルト濃度－時間曲線下面積（$AUC_{IAsp,-2-0h}$） • 投与後12～14時間の血清中インスリン アスパルト濃度－時間曲線下面積（$AUC_{IAsp,12-14h}$） <u>薬力学的作用</u> • Bolusインスリン投与後14時間のクランプ施行中の、インスリンポンプを使用したBolus投与に関連するグルコース注入速度（GIR）

薬力学的作用の副次的目的を評価するために、以下のセカンダリーエンドポイントを用いた。

- インスリンポンプを使用した Bolus 投与に関連する、Bolus 投与の開始から最大グルコース注入速度（GIR_{max}）の 50%に到達するまでの時間（50% GIR_{max} 到達時間）（ベースライン値で補正）
- インスリンポンプを使用した Bolus 投与に関連する、Bolus 投与後から GIR_{max} に到達するまでの時間（t_{GIRmax}）（ベースライン値で補正）
- インスリンポンプを使用した Bolus 投与に関連する、投与後 0～30 分の GIR 曲線下面積（$AUC_{GIR,0–30\ min}$）（ベースライン値で補正）
- インスリンポンプを使用した Bolus 投与に関連する、投与後 0～1 時間の GIR 曲線下面積（$AUC_{GIR,0–1h}$）（ベースライン値で補正）
- インスリンポンプを使用した Bolus 投与に関連する、投与後 0～90 分の GIR 曲線下面積（$AUC_{GIR,0–90\ min}$）（ベースライン値で補正）
- インスリンポンプを使用した Bolus 投与に関連する、投与後 0～2 時間の GIR 曲線下面積（$AUC_{GIR,0–2h}$）（ベースライン値で補正）
- インスリンポンプを使用した Bolus 投与に関連する反応の終了（インスリンポンプを使用した Bolus 投与の開始から、t_{GIRmax} 後最初に平滑化した GIR 時間曲線がベースラインのグルコース注入速度の基準値と同等となるまでの時間）
- インスリンポンプを使用した Bolus 投与に関連する、投与後 0 分からインスリンポンプを使用した Bolus 投与に関連する反応の終了までの GIR 曲線下面積（$AUC_{GIR,0-t}$）（ベースライン値で補正）
- インスリンポンプを使用した Bolus 投与に関連する、投与後 2 時間からインスリンポンプを使用した Bolus 投与に関連する反応の終了までの GIR 曲線下面積（$AUC_{GIR,2h-t}$）（ベースライン値で補正）
- 投与前 2～0 時間の GIR 曲線下面積（$AUC_{GIR,-2-0h}$）
- 投与後 12～14 時間の GIR 曲線下面積（$AUC_{GIR,12-14h}$）
- インスリンポンプを使用した Bolus 投与に関連する、最大グルコース注入速度（GIR_{max}）（ベースライン値で補正）
- インスリンポンプを使用した Bolus 投与に関連する、Bolus 投与の開始から GIR_{max} の後期 50%に到達するまでの時間（後期 50%GIR_{max} 到達時間）（ベースライン値で補正）

評価基準：安全性

- 有害事象
- 低血糖
- 身体所見、バイタルサイン及び心電図
- 臨床検査項目

安全性及び忍容性の副次的目的を評価するために、以下の安全性の補足的セカンダリーエンドポイントを用いた。

- 有害事象の発現件数
- 低血糖の発現件数

統計手法：

<u>被験者数の算出</u>

検出力 90%で 30%の製剤間差を検出するために必要な完了例数は 52 例であった。算出の際、有意水準を 5%、薬力学的作用エンドポイントである投与後 0～1 時間の GIR プロファイル曲線下面積（$AUC_{GIR,0–1h}$）の被験者内の標準偏差を 51 mg/kg と仮定した。完了被験者数を 52 例とした場合、薬物動態のプライマリーエンドポイントである投与後 0～30 分のインスリン アスパルトプロファイル曲線下面積（$AUC_{IAsp,0–30min}$）の製剤間差に対する検出力は、遊離インスリン アスパルト及び総インスリン アスパルト濃度いずれの場合も 100%近くとなった。遊離インスリン アスパルトと総インスリン アスパルト濃度に対して、製剤間差及び被験者内の標準偏差を対数のスケールで、それぞれ 1 及び 0.55、0.65 及び 0.35 と仮定した。

<u>解析対象集団</u>

- 最大の解析対象集団（FAS）：治験薬（faster aspart又はノボラピッド®注）の投与を1回でも受けた、すべての無作為割り付けされた被験者を含めた。FASの被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与する。
- 安全性解析対象集団（SAS）：治験薬（faster aspart又はノボラピッド®注）の投与を1回でも受けた、すべての被験者を含めた。SASの被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与する。

統計解析

Bolus 投与に関連するすべての薬物動態及び薬力学的作用エンドポイントは、Basal 注入時の値で補正した。プライマリーエンドポイント（$AUC_{IAsp,0\text{-}30\ min}$）及び薬物動態／薬力学的作用のセカンダリーエンドポイント（$AUC_{IAsp,0–15min}$、$AUC_{IAsp,\ 0–1h}$、$AUC_{IAsp,\ 0–90min}$、$AUC_{IAsp,\ 0–2h}$、$AUC_{IAsp,total}$、C_{max}、t_{max}、50%C_{max} 到達時間、$AUC_{GIR,0–30min}$、$AUC_{GIR,\ 0–1h}$、$AUC_{GIR,\ 0–90min}$、$AUC_{GIR,\ 0–2h}$、$AUC_{GIR,total}$、GIR_{max}、t_{GIRmax}、50% GIR_{max} 到達時間）はそれぞれ、製剤及び時期を固定効果とし被験者を変量効果とした線形混合モデルを用いて解析した。線形混合モデルは、エンドポイントが AUC の場合、すべての測定値が 0 でなければ乗法モデルを、0 の測定値があれば加法モデルを用いた。C_{max} 及び GIR_{max} では乗法モデルを用いて求めた。t_{max}、50%C_{max} 到達時間、後期 50%C_{max} 到達時間、t_{GIRmax}、50%GIR_{max} 到達時間及び後期 50%GIR_{max} 到達時間では、加法モデルを用いた。いくつかの薬力学的作用（GIR）に関するエンドポイントは Loess 法を用いて平滑化されたプロファイルで評価した。すべての安全性エンドポイントは記述統計量を用いて要約し、一覧表で値を示した。

被験者背景：

無作為割り付けされ、治験薬の投与を受けた 58 例の被験者の平均年齢は 44.3 歳であった。被験者の大部分は男性（67.2%）であった。被験者はすべて白人であった。平均 BMI は 24.9kg/m^2 であった。糖尿病罹病期間の平均は 23.3 年であり、ベースラインの HbA1c の平均は 7.1%であった。

薬物動態の結果：

遊離インスリン アスパルト濃度に基づく結果

インスリン曝露の出現（$IAsp_{free}$）

- Bolus 投与に関連する遊離インスリン アスパルトの 50%C_{max} 到達時間は、ノボラピッド®注と比較して faster aspart で 9.9 分速かった。製剤間の差は統計的に有意であった〔製剤間の差の推定値：-9.9（95%信頼区間：-13.2; -6.5）〕。
- Bolus 投与に関連する遊離インスリン アスパルトの t_{max} は、ノボラピッド®注と比較して faster aspart で 10.8 分速かった。製剤間の差は統計的に有意であった〔製剤間の差の推定値：-10.8（95%信頼区間：-21.0; -0.5）〕。

初期のインスリン曝露量（$IAsp_{free}$）

- Bolus投与後最初の2時間の、Bolus投与に関連する部分的なAUC（$AUC_{IAsp,\ 0–15min}$、$AUC_{IAsp,\ 0–30min}$、$AUC_{IAsp,\ 0–1h}$、$AUC_{IAsp,\ 0–90min}$及び$AUC_{IAsp,\ 0\text{-}2h}$）は、いずれもノボラピッド®注と比較してfaster aspartで統計的に有意に大きかった。
- Bolus投与後15分で遊離インスリン アスパルトの曝露量（$AUC_{IAsp,\ 0\text{-}15min}$）の差が最も大きくなり、推定値はノボラピッド®注と比較してfaster aspartで3.34倍大きかった〔Fieller法を用いた製剤間の比の推定値：3.34（95%信頼区間：2.26; 6.52）〕。
- Bolus投与後30分における遊離インスリン アスパルトの曝露量（$AUC_{IAsp,\ 0–30min}$、プライマリーエンドポイント）の推定値は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで2.28倍大きかった〔製剤間の比の推定値：2.28（95%信頼区間：1.76; 2.95）〕。
- Bolus投与後1時間における遊離インスリン アスパルトの曝露量（$AUC_{IAsp,\ 0–1h}$）の推定値は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで1.34倍大きかった〔製剤間の比の推定値：1.34（95%信頼区間：1.18; 1.52）〕。
- Bolus投与後90分における遊離インスリン アスパルトの曝露量（$AUC_{IAsp,\ 0–90min}$）の推定値は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで1.18倍大きかった〔製剤間の比の推定値：1.18（95%信頼区間：1.07; 1.31）〕。
- Bolus投与後2時間における遊離インスリン アスパルトの曝露量（$AUC_{IAsp,\ 0–2h}$）の推定値は、ノボラピ

ッド®注と比較してfaster aspartで1.09倍大きかった〔製剤間の比の推定値：1.09（95%信頼区間：1.01; 1.18）〕。

インスリン曝露持続時間及び後期のインスリン曝露量（$IAsp_{free}$）

- Bolus投与に関連する遊離インスリン アスパルトの曝露持続時間（後期50%$C_{max,IAsp}$到達時間として算出）は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで29.9分短かった。製剤間の差は統計的に有意であった〔製剤間の差の推定値：-29.9（95%信頼区間：-45.9; -13.8）〕。
- Bolus投与に関連する遊離インスリン アスパルトの後期曝露量〔$AUC_{IAsp\ 2h–t}$として算出（tは曝露の終了時点である）〕は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで統計的に有意に小さかった〔製剤間の比の推定値：0.78（95%信頼区間：0.69; 0.89）〕。

総インスリン曝露量及び最高インスリン曝露量（$IAsp_{free}$）

- Bolus投与に関連する遊離インスリン アスパルトの総曝露量〔$AUC_{IAsp\ 0–t}$として算出（tは曝露の終了時点）〕は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartでわずかに小さかった〔製剤間の比の推定値：0.91（95%信頼区間：0.85; 0.97）〕。
- Bolus投与に関連するfaster aspart投与後の最高血清中遊離インスリン アスパルト濃度（C_{max}）（観測値）は、ノボラピッド®注投与後のC_{max}と同様であった〔製剤間の比の推定値：1.00（95%信頼区間：0.93; 1.07）〕。

Basal注入としてのインスリン アスパルト濃度の安定性（$IAsp_{free}$）

- Bolus投与前後におけるBasal注入に関連する血清中遊離インスリン アスパルト濃度〔最終のインスリン アスパルト値／ベースラインのインスリン アスパルト値（平均の比）を用いて評価〕は、faster aspart（1.0）とノボラピッド®注（1.0）で同程度であった。

総インスリン アスパルト濃度に基づく結果

インスリン曝露の出現（$IAsp_{total}$）

- Bolus投与に関連する総インスリン アスパルトの50%C_{max}到達時間は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで7.7分速かった。製剤間の差は統計的に有意であった〔製剤間の差の推定値：-7.7（95%信頼区間：-10.4; -5.0）〕。
- Bolus投与に関連する総インスリン アスパルトのt_{max}は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで13.9分速かった。製剤間の差は統計的に有意であった〔製剤間の差の推定値：-13.9（95%信頼区間：-24.4; -3.4）〕。

初期のインスリン曝露量（$IAsp_{total}$）

- Bolus投与後最初の2時間の、Bolus投与に関連する部分的なAUC（$AUC_{IAsp,\ 0–15min}$、$AUC_{IAsp,\ 0–30min}$、$AUC_{IAsp,\ 0–1h}$、$AUC_{IAsp,\ 0–90min}$及び$AUC_{IAsp,\ 0-2h}$）は、いずれもノボラピッド®注と比較してfaster aspartで統計的に有意に大きかった。
- Bolus投与後15分で総インスリン アスパルトの曝露量（$AUC_{IAsp,\ 0-15min}$）の差が最も大きくなり、推定値はノボラピッド®注と比較してfaster aspartで2.49倍大きかった〔Fieller法を用いた製剤間の比の推定値：2.49（95%信頼区間：1.87; 4.21）〕。
- Bolus投与後30分における総インスリン アスパルトの曝露量（$AUC_{IAsp,\ 0–30min}$、プライマリーエンドポイント）の推定値は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで2.16倍大きかった〔製剤間の比の推定値：2.16（95%信頼区間：1.75; 2.67）〕。
- Bolus投与後1時間における総インスリン アスパルトの曝露量（$AUC_{IAsp,\ 0–1h}$）の推定値は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで1.33倍大きかった〔製剤間の比の推定値：1.33（95%信頼区間：1.18; 1.51）〕。
- Bolus投与後90分における総インスリン アスパルトの曝露量（$AUC_{IAsp,\ 0–90min}$）の推定値は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで1.18倍大きかった〔製剤間の比の推定値：1.18（95%信頼区間：1.07; 1.31）〕。
- Bolus投与後2時間における総インスリン アスパルトの曝露量（$AUC_{IAsp,\ 0–2h}$）の推定値は、ノボラピッ

ド®注と比較してfaster aspartで1.10倍大きかった〔製剤間の比の推定値：1.10（95%信頼区間：1.02; 1.20）〕。

インスリン曝露持続時間及び後期のインスリン曝露量（$IAsp_{total}$）

- Bolus投与に関連する総インスリン アスパルトの曝露持続時間（後期50%$C_{max,IAsp}$到達時間として算出）は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで23.7分短かった。製剤間の差は統計的に有意であった〔製剤間の差の推定値：-23.7（95%信頼区間：-38.1; -9.3）〕。
- Bolus投与に関連する総インスリン アスパルトの後期曝露量〔$AUC_{IAsp\ 2h-t}$として算出（tは曝露の終了時点である）〕は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで統計的に有意に小さかった〔製剤間の比の推定値：0.82（95%信頼区間：0.73; 0.93）〕。

総インスリン曝露量及び最高インスリン曝露量（$IAsp_{total}$）

- 総インスリン アスパルトの総曝露量〔$AUC_{IAsp\ 0-t}$（tは曝露の終了時点）〕は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartでわずかに小さかった〔製剤間の比の推定値：0.95（95%信頼区間：0.91; 0.99）〕。
- Bolus投与に関連するfaster aspart投与後の最高血清中総インスリン アスパルト濃度（C_{max}）（観測値）は、ノボラピッド®注投与後のC_{max}と同様であった〔製剤間の比の推定値：1.05（95%信頼区間：0.97; 1.15）〕。

Basal注入としてのインスリン アスパルト濃度の安定性（$IAsp_{total}$）

- Bolus投与前後におけるBasal注入に関連する血清中総インスリン アスパルト濃度〔最終のインスリン アスパルト値／ベースラインのインスリン アスパルト値（平均の比）を用いて評価〕は、faster aspart（1.0）とノボラピッド®注（1.0）で同程度であった。

薬力学的作用の結果：

グルコース注入速度に基づく結果

血糖降下作用の発現

- Bolus投与に関連する50%GIR_{max}到達時間は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで10.5分速かった。製剤間の差は統計的に有意であった〔製剤間の差の推定値：-10.5（95%信頼区間：-14.3; -6.8）〕。
- Bolus投与に関連するt_{GIRmax}は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで15.7分速かった。製剤間の差は統計的に有意であった〔製剤間の差の推定値：-15.7（95%信頼区間：-26.7; -4.7）〕。

初期の血糖降下作用

- Bolus投与に関連する初期の血糖降下作用については、Bolus投与後最初の2時間の初期の血糖降下作用エンドポイント（$AUC_{GIR,0-30min}$、$AUC_{GIR,0-1hour}$、$AUC_{GIR,0-90min}$及び$AUC_{GIR,0-2hours}$）のすべてで、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで大きかった。$AUC_{GIR,\ 0-30min}$を除くすべてのエンドポイントで、その作用の差は有意であった。
- Bolus投与後30分における血糖降下作用（$AUC_{GIR,\ 0-30min}$）の推定値は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで1.35倍大きかった〔Fieller法を用いた製剤間の比の推定値：1.35（95%信頼区間：0.88; 2.21）〕。
- Bolus投与後1時間における血糖降下作用（$AUC_{GIR,\ 0-1h}$）の推定値は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで1.72倍大きかった〔製剤間の比の推定値：1.72（95%信頼区間：1.39; 2.13）〕。
- Bolus投与後90分における血糖降下作用（$AUC_{GIR,\ 0-90min}$）の推定値は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで1.33倍大きかった〔製剤間の比の推定値：1.33（95%信頼区間：1.16; 1.51）〕。
- Bolus投与後2時間における血糖降下作用（$AUC_{GIR,\ 0-2h}$）の推定値は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで1.22倍大きかった〔製剤間の比の推定値：1.22（95%信頼区間：1.09; 1.37）〕。

血糖降下作用の持続時間及び後期の血糖降下作用

- Bolus投与に関連する血糖降下作用の持続時間（後期50%GIR_{max}到達時間として算出）は、ノボラピッド®注と比較してfaster aspartで29.0分短かった。製剤間の差は統計的に有意であった〔製剤間の差の推定値：-29.0（95%信頼区間：-50.3; -7.6）〕。

- Bolus 投与に関連する後期の血糖降下作用〔$AUC_{GIR\ 2h–t}$として算出（t は反応の終了時点である）〕は、ノボラピッド®注と比較して faster aspart で小さかった〔製剤間の比の推定値：0.89（95%信頼区間：0.81; 0.98）〕。

総血糖降下作用及び最大血糖降下作用

- Bolus 投与に関連する総血糖降下作用〔$AUC_{GIR\ 0–t}$として算出（t は反応の終了時点である）〕は、faster aspart とノボラピッド®注で同様であった〔製剤間の比の推定値：0.98（95%信頼区間：0.90; 1.06）〕。
- Bolus 投与に関連する最大血糖降下作用（GIR_{max}）（観測値）は、faster aspart とノボラピッド®注で同様であった〔製剤間の比の推定値：1.03（95%信頼区間：0.94; 1.13）〕。

Basal 注入下におけるグルコース注入速度の安定性

- Bolus投与前後におけるBasal注入に関連するGIR〔最終のGIR値／ベースラインのGIR値（平均の比）を用いて評価〕は、faster aspart（0.93）とノボラピッド®注（0.97）で同程度であった。

安全性の結果：

- 23 件の治験薬投与下で発現した有害事象（treatment emergent adverse events、以下、有害事象とする）が報告された（faster aspart 投与後：10 件、ノボラピッド®注投与後：13 件）。すべての事象は軽度又は中等度であった。治験薬との因果関係が「可能性あり」と治験責任医師に判定された有害事象は 2 件（いずれも faster aspart 投与後）であった。本試験ですべての被験者がこれらの事象より回復したと報告された。
- 試験の中止に至った有害事象は faster aspart 投与後に 1 例（悪心及び嘔吐）で報告された。被験者は本事象より回復した。
- 死亡、重篤な有害事象及び注射部位反応の報告はなかった。
- 4 例で 4 件の低血糖が報告された（faster aspart 投与後：2 件、ノボラピッド®注投与後：2 件）。3 件は無症候性であり、1 件は ADA 分類に基づき症候性と報告された。すべての事象はクランプ終了後に発現した。
- 臨床検査項目、バイタルサイン、身体所見、安全性に関する臨床検査項目（血液学的検査、血液生化学的検査、脂質及び尿検査）ならびに心電図に、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

全体の結論：

- Faster aspart はノボラピッド®注と比較して、インスリン アスパルトの出現がより速く、投与後初期のインスリン曝露量はより大きいが、後期のインスリン曝露量はより小さく、総曝露量はわずかに小さかった。
- Faster aspart はノボラピッド®注と比較して、血糖降下作用の発現がより速く、投与後初期の血糖降下作用はより大きいが、後期の血糖降下作用はより小さく、総血糖降下作用は同様であった。
- 本試験において、faster aspart及びノボラピッド®注の忍容性はともに良好であり、安全性に関する問題は認められなかった。

本試験は、ヘルシンキ宣言の精神、ICH-GCP 及び FDA 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。