ルムジェブ注カート
ルムジェブ注ミリオペン
ルムジェブ注ミリオペン HD
ルムジェブ注 100 単位/mL

2.5　臨床に関する概括評価

日本イーライリリー株式会社

目次

2.5　臨床に関する概括評価 1
2.5.1　製品開発の根拠 4
2.5.1.1　薬理学的分類及び適応症 4
2.5.1.2　糖尿病の背景情報 4
2.5.1.2.1　病態生理学 4
2.5.1.2.2　疫学 4
2.5.1.2.3　診断 4
2.5.1.2.4　治療の現状及び医療上のニーズ 5
2.5.1.2.4.1　HbA1c を指標とした血糖コントロール 5
2.5.1.2.4.2　食後血糖コントロール 5
2.5.1.2.4.3　治療 6
2.5.1.2.4.3.1　インスリン療法 6
2.5.1.3　LY900014 製剤 8
2.5.1.4　開発の概略 9
2.5.1.5　規制当局への相談 14
2.5.1.6　医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守及び臨床試験の適切性 15
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 16
2.5.2.1　製剤開発 16
2.5.2.1.1　クエン酸 16
2.5.2.1.2　トレプロスチニル 16
2.5.2.1.3　LY900014 製剤 17
2.5.2.1.3.1　薬物動態 17
2.5.2.1.3.2　薬力学 17
2.5.2.2　バイオアベイラビリティ 17
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 18
2.5.3.1　作用機序 18
2.5.3.2　薬物動態 18
2.5.3.2.1　ノンコンパートメント解析 18
2.5.3.2.1.1　日本人の臨床薬理試験 18
2.5.3.2.1.2　海外臨床薬理試験 19
2.5.3.2.2　母集団薬物動態解析 20
2.5.3.3　薬力学 20
2.5.3.3.1　正常血糖クランプ法 20
2.5.3.3.1.1　日本人の臨床薬理試験 20
2.5.3.3.1.2　海外臨床薬理試験 21
2.5.3.3.2　混合食負荷試験 22
2.5.3.4　用量比例性 23
2.5.3.5　被験者内変動 23
2.5.3.6　曝露量-反応関係 23
2.5.3.7　特殊集団及び相互作用 24
2.5.3.7.1　腎機能障害及び肝機能障害 24
2.5.3.7.2　薬物相互作用 24
2.5.3.8　持続皮下インスリン注入法 25
2.5.3.9　免疫原性 26
2.5.4　有効性の概括評価 28
2.5.4.1　有効性評価の概要 28
2.5.4.1.1　頻回注射法を用いた国際共同第 III 相試験（ITRM 及び ITRN 試験） 28
2.5.4.1.1.1　試験デザイン 28
2.5.4.1.1.1.1　インスリン量調整 29

2.5.4.1.1.1.2 食事開始後投与の検討 29
2.5.4.1.1.2 解析方法 30
2.5.4.1.1.3 人口統計学的特性及び被験者の内訳 31
2.5.4.1.1.4 有効性の結果の解釈 32
2.5.4.1.1.4.1 主要目的及び多重性を調整した副次目的 32
2.5.4.1.1.4.2 HbA1c を指標とした血糖コントロール 35
2.5.4.1.1.4.2.1 HbA1c の変化量 35
2.5.4.1.1.4.2.2 HbA1c の部分集団解析 36
2.5.4.1.1.4.3 混合食負荷試験（MMTT） 36
2.5.4.1.1.4.4 血糖自己測定（SMBG） 39
2.5.4.1.1.4.5 インスリン量 43
2.5.4.1.1.4.6 CGM サブスタディ 43
2.5.4.1.1.4.7 日本人集団における有効性の結果 46
2.5.4.1.1.4.7.1 1 型糖尿病患者の結果（ITRM 試験） 46
2.5.4.1.1.4.7.2 2 型糖尿病患者の結果（ITRN 試験） 48
2.5.4.1.2 持続皮下インスリン注入法を用いた海外第 III 相試験（ITSI 試験） 48
2.5.4.1.2.1 試験デザイン 48
2.5.4.1.2.1.1 インスリン量調整 49
2.5.4.1.2.1.2 インスリンポンプ 49
2.5.4.1.2.1.3 持続グルコース測定器（CGM） 49
2.5.4.1.2.2 解析方法 49
2.5.4.1.2.3 人口統計学的特性及び被験者の内訳 50
2.5.4.1.2.4 有効性の結果の解釈 50
2.5.4.1.2.4.1 インスリン量 50
2.5.4.1.2.4.2 HbA1c の変化量 51
2.5.4.1.2.4.3 CGM 所見 51
2.5.4.1.2.4.4 間質液グルコース値減少率 54
2.5.4.1.2.4.5 注入セットのカテーテル留置日数別のグルコース値が目標範囲内であった時間 55
2.5.4.2 用法・用量 55
2.5.4.3 結論 57
2.5.5 安全性の概括評価 59
2.5.5.1 安全性評価の概要 59
2.5.5.2 安全性の結果の解釈 59
2.5.5.2.1 ITRM 及び ITRN 試験 59
2.5.5.2.1.1 曝露状況 60
2.5.5.2.1.2 有害事象の要約 60
2.5.5.2.1.3 比較的よく見られる有害事象 60
2.5.5.2.1.4 死亡及び重篤な有害事象 60
2.5.5.2.1.5 治験薬投与中止に至った有害事象 61
2.5.5.2.1.6 低血糖 61
2.5.5.2.1.6.1 重症低血糖 61
2.5.5.2.1.6.2 低血糖及び食後低血糖 61
2.5.5.2.1.7 その他の安全性に関する事項 62
2.5.5.2.1.7.1 全身性過敏症反応 62
2.5.5.2.1.7.2 注射部位反応 62
2.5.5.2.1.8 臨床検査値 63
2.5.5.2.1.9 バイタルサイン 63
2.5.5.2.2 日本人集団の安全性評価 63
2.5.5.2.2.1 ITRM 試験 63
2.5.5.2.2.2 ITRN 試験 65
2.5.5.2.3 ITSI 試験 66

2.5.5.2.3.1 安全性の要約 66
2.5.5.2.3.2 インスリンポンプの適合性 67
2.5.5.2.3.2.1 主要評価項目：注入セットの不具合の発現率 67
2.5.5.2.3.2.2 注入セットの不具合の発現割合 67
2.5.5.2.3.2.3 交換理由別注入セットの早期交換率及び早期交換割合 68
2.5.5.2.3.2.4 注入セット交換までの期間 68
2.5.5.2.4 臨床薬理試験における安全性の概要 68
2.5.5.2.4.1 臨床薬理試験の併合解析における安全性評価 68
2.5.5.2.4.1.1 低血糖 69
2.5.5.2.4.1.2 注射部位反応 69
2.5.5.2.4.1.3 臨床検査値の評価 70
2.5.5.2.4.1.4 バイタルサイン 70
2.5.5.2.4.1.5 心電図 70
2.5.5.2.4.2 トレプロスチニルの安全性評価 70
2.5.5.2.4.3 クエン酸の安全性評価 70
2.5.5.2.5 安全性の結論 71
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 73
2.5.6.1 治療の背景 73
2.5.6.1.1 疾患又は症状 73
2.5.6.1.2 現行の治療 73
2.5.6.2 ベネフィット 74
2.5.6.3 リスク 76
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 77
2.5.7 参考文献 79

2.5 臨床に関する概括評価

略語一覧

略語	定義
1,5-AG	1,5-アンヒドログルシトール
AGP	ambulatory glucose profile
ANCOVA	共分散分析（analysis of covariance）
ADA	抗リスプロ抗体（anti-insulin lispro antibody）
ADA	米国糖尿病学会
AUC	血清（漿）中濃度-時間曲線下面積［area under the serum (plasma) concentration versus time curve］
AUC(0-∞)	0 時間から無限時間まで外挿した AUC（AUC from time zero to infinity）
AUC(0-t)	0 時間から時間 t までの AUC（AUC from time zero to time t）
AUC(2-Xh)	2 時間から最終採血時間（Xh：投与後 7、8 又は 10 時間のいずれか）までの AUC［AUC from time 2 hours to the last sample collection in the study (either 7, 8, or 10 hours post injection)］
AUC(3-Xh)	3 時間から最終採血時間（Xh：投与後 7、8 又は 10 時間のいずれか）までの AUC［AUC from time 3 hours to the last sample collection in the study (either 7, 8, or 10 hours post injection)］
AUC(3-10h)	3 時間から 10 時間までの AUC（AUC from time 3 hours to 10 hours）
BMI	body mass index
Δ%B/T	検体中の抗体に結合したトレーサー量を全放射能量で除したトレーサー結合率（%B/T）とリスプロ過剰量存在下での検体中の%B/T の差（Tier 1）（change in the percent bound tracer divided by total tracer counts）
ΔBG1h	食事開始時から 1 時間後のベースラインで補正したグルコース濃度
ΔBG2h	食事開始時から 2 時間後のベースラインで補正したグルコース濃度
CGM	持続グルコース測定器（continuous glucose monitoring）
CHMP	欧州医薬品委員会（Committee for Medicinal Products for Human Use）
CI	信頼区間（confidence interval）
CIOMS	国際医学団体協議会（Council for International Organizations of Medical Science）
C_{max}	最高血清（漿）中濃度［maximum observed serum (plasma) concentration］
CSII	持続皮下インスリン注入法（continuous subcutaneous insulin infusion）
CV	変動係数（coefficient of variation）
CYP	チトクローム P450（Cytochrome P450）
DPP-4	ジペプチジルペプチダーゼ IV（dipeptidyl peptidase-IV）
Duration	治験薬投与から消失相において血清中リスプロ濃度が定量下限値まで低下するまでの時間（the time from study drug administration until the serum insulin lispro concentration reached the lower limit of quantification in the terminal phase）
Duration of action	インスリンの作用持続時間（T_{onset} と $tGIR_{last}$ の差）［calculated by subtracting the T_{onset} from the end of the clamp ($tGIR_{last}$)］
Early 50% t_{max}	t_{max} までに C_{max} の半分の濃度に到達するまでの時間（time to early half-maximal plasma concentration）
Early 50% tR_{max}	tR_{max} までに R_{max} の 50%に到達するまでの時間（time to half-maximal glucose infusion rate before tR_{max}）
eCOA	電子臨床アウトカム評価（electronic clinical outcomes assessment）
eGFR	推算糸球体濾過速度
EU	欧州連合

略語	定義
FDA	米国食品医薬品局
FGM	フラッシュグルコース測定器（flash glucose monitoring）
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準（Good Clinical Practice）
GIR	グルコース注入率（glucose infusion rate）
GLP-1	グルカゴン様ペプチド-1（glucagon-like peptide 1）
Glucose ΔAUC(0-t)	食事開始時から時間 t までのベースラインで補正したグルコースの濃度-時間曲線下面積（change from baseline glucose AUC from time zero to time t postmeal）
G_{tot}	総グルコース注入量（total amount of glucose infused）
G_{tot}(0-Xh)	0 時間から X 時間までの G_{tot}（total amount of glucose infused over X hour）
G_{tot}(4h-End)	4 時間からクランプ終了時までの G_{tot}（total amount of glucose infused from 4 hours postdose until the end of the clamp glucose infusion rate）
HbA1c	ヘモグロビン A1c（hemoglobin A1c）
iAUC	食事開始時の血糖値・グルコース値で補正した血糖値・グルコース値 - 時間曲線下面積（incremental area under the curve）
iAUC(0-xh)	食後 0 時間から x 時間までの食事開始時の血糖値・グルコース値で補正した血糖値・グルコース値 - 時間曲線下面積
ICH	医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use）
IGT	耐糖能異常（impaired glucose tolerance）
IDB	Integrated Database
IDF	国際糖尿病連合
Late 50% tR_{max}	tR_{max} 後に R_{max} の 50%に低下するまでの時間（time to half-maximal glucose infusion rate after maximum glucose infusion rate）
LLOQ	定量下限（lowest level of quantification）
LOCF	最終観測値の代入(last observation carried forward）
LOESS	locally weighted scatterplot smoothing
MDI	頻回注射法（multiple daily injection）
MedDRA	ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
MMTT	混合食負荷試験（mixed-meal tolerance test）
OGTT	経口ブドウ糖負荷試験
Onset of Appearance	治験薬投与から初めて血清中リスプロ濃度が定量下限値に到達するまでの時間（time from study drug administration until the first time serum insulin lispro concentrations reached the lower limit of quantification）
PD	薬力学［pharmacodynamics(s)］
PK	薬物動態［pharmacokinetics(s)］
PMDA	医薬品医療機器総合機構
PT	基本語（preferred term）
QOL	日常生活の質
R_{max}	最大グルコース注入率（maximum glucose infusion rate）
SMBG	血糖自己測定（self monitored blood glucose）
SOC	器官別大分類（system organ class）
T1D	1 型糖尿病
T2D	2 型糖尿病
TEADA	treatment-emergent anti-insulin lispro antibody
t_{max}	最高血清（漿）中濃度到達時間［time of maximum observed serum (plasma) concentration］
T_{onset}	インスリン作用発現時間（time to onset of insulin action）
tR_{max}	最大グルコース注入率到達時間（time to maximum glucose infusion rate）
US	米国

略語	定義
VAS	視覚的アナログ尺度（visual analog scale）

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類及び適応症

LY900014 市販予定製剤（本剤）は 1 型糖尿病（T1D）患者及び 2 型糖尿病（T2D）患者における血糖コントロール改善を目的とした、超速効型インスリン アナログ製剤（ヒューマログ®注、以下ヒューマログ）と同一の有効成分であるインスリン リスプロ（以下、リスプロ）の新規の超速効型製剤で、より速やかな血糖コントロールを可能にすることが期待されている。

2.5.1.2 糖尿病の背景情報

2.5.1.2.1 病態生理学

糖尿病は、膵ランゲルハンス島β細胞から分泌されるインスリンの作用不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝疾患群である。

T1D は主に自己免疫反応の異常による膵ランゲルハンス島β細胞の破壊・消失による絶対的インスリン欠乏を成因としておりその病態に明確な民族差はない。

T2D は膵細胞障害によるインスリン分泌低下やインスリン抵抗性により相対的なインスリンの作用不足をきたす素因を含む複数の遺伝因子に、過食、運動不足、肥満及びストレス等の環境因子並びに加齢が加わり発症する（日本糖尿病学会 2018）。日本をはじめとする東アジア諸国の T2D 患者では、欧米人と比較してインスリン抵抗性よりもインスリン分泌不足の寄与が大きいと考えられている（Nakagami et al. 2003、Fukushima et al. 2004a、Fukushima et al. 2004b、Nakanishi et al. 2004、Ma and Chan 2013、Rhee 2015）。

2.5.1.2.2 疫学

糖尿病は、死亡及び障害の主要な原因の一つとして広く認められている。全世界での 20～79 歳の糖尿病患者数は 2017 年時点で 4 億 2500 万人と推定され、2045 年までに 6 億 2900 万人に増加すると予想されている（IDF 2017a）。

日本では、糖尿病患者又は糖尿病が強く疑われる成人は 2016 年時点で約 1000 万人と推計され、1997 年時点の約 690 万人から増加している（厚生労働省 2016）。国内での T1D 患者数は 10～14 万人、有病率にして 0.09%～0.11%と推計されており（横山 2018）、日本の糖尿病の大部分を T2D が占めている。

2.5.1.2.3 診断

日本糖尿病学会が発表した糖尿病の診断基準を以下に示す（日本糖尿病学会 2018）。

1．初回検査で下記の①～④のいずれかを認めた場合は、「糖尿病型」と判定する。

①早朝空腹時血糖値≥126 mg/dL

②75 g 経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）2 時間値≥200 mg/dL

③随時血糖値≥200 mg/dL

④ヘモグロビン A1c（HbA1c）≥6.5%

別の日に再検査を行い、再び「糖尿病型」が確認されれば糖尿病と診断する。ただし、初回検査又は再検査の少なくとも一方で、必ず血糖値の基準を満たしていなければならず、HbA1c のみ

の反復検査による診断は不可とする。また、同一採血で血糖値及び HbA1c が糖尿病型を示すこと（①～③のいずれかと④）が確認されれば、初回検査だけでも糖尿病と診断する。

2．血糖値が糖尿病型（①～③のいずれか）を示し、かつ次のいずれかの条件が満たされた場合は、初回検査だけでも糖尿病と診断できる。

・糖尿病の典型的症状（口渇、多飲、多尿、体重減少）の存在

・確実な糖尿病網膜症の存在

これらの糖尿病の診断基準は日本を含めて国際的にほぼ共通である（WHO 2006、IDF 2017b、ADA 2018、日本糖尿病学会 2018）。

2.5.1.2.4 治療の現状及び医療上のニーズ

2.5.1.2.4.1 HbA1c を指標とした血糖コントロール

HbA1c は過去約 1～2 ヵ月間の平均血糖値を反映しており、糖尿病の診断とともに、血糖コントロールの指標としても用いられる（日本糖尿病学会 2018）。診断後早期の血糖コントロールは、その後長期間にわたって合併症発症に関係しており、最適な血糖コントロールの達成は、合併症の進行を遅らせ（DCCT 1993、Ohkubo et al. 1995、Holman et al. 2008）、その結果、健康な人と変わらない日常生活の質（QOL）の維持及び生命予後の確保につながると考えられる。

日本では、合併症を予防するため、血糖コントロール目標として原則 HbA1c 7.0%未満が推奨されている（日本糖尿病学会 2018）。2003 年以降、基礎インスリンやジペプチジルペプチダーゼ IV（DPP-4）阻害剤、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬、ナトリウム依存性グルコース共輸送体 2（SGLT2）阻害薬などの新薬も使用されるようになり、全般的な血糖コントロール状況は改善しているが、依然として HbA1c の平均値は T1D 患者で 7.8%、T2D 患者で 7.0%であり（JDDM 2018）、7.0%未満を達成することができていない患者がまだ多く残っていると考える。

米国糖尿病学会（ADA）及び国際糖尿病連合（IDF）でも同様に、原則 HbA1c 7.0%未満が推奨されている（IDF 2017b、ADA 2018）。なお、強化インスリン療法を実施した場合でも、HbA1c が目標値に達しない T1D 患者及び T2D 患者が多く存在することが報告されている（Stark Casagrande et al. 2013）。

2.5.1.2.4.2 食後血糖コントロール

食後高血糖は HbA1c 上昇に寄与しており、その相対的な寄与は HbA1c 値が 7%に近いほど高くなる（Monnier et al. 2006、ADA 2018）。食後 1～2 時間の血糖値は、糖尿病患者における血糖値のピークと一致すると考えられており、日本糖尿病学会では、合併症予防の観点から食後 2 時間血糖値 180 mg/dL 未満を血糖コントロールの目安としている（日本糖尿病学会 2018）。同様に、ADA は、食後の最高血糖値の目標を 180 mg/dL 未満としており（ADA 2018）、IDF は食後 1～2 時間の血糖値として、160 mg/dL 以下を推奨している（IDF 2011）。

T1D 患者及び T2D 患者において、食後高血糖は引き続き糖尿病治療上の課題である（Bonora et al. 2006、Maia and Araújo 2007、Brod et al. 2016、Pfeiffer et al. 2018）。1582 例の日本人 T2D 患者を対象に実施された研究では、T2D 患者での平均朝食後 2 時間血糖値は 9.4 mmol/L

（169.2 mg/dL）［四分位範囲 7.3～12.7 mmol/L（131.4～228.6 mg/dL）］であり（Takao et al. 2019）、食後血糖値についても目標値を達成することができていない患者がまだ多くいると考える。

実施された海外の大規模研究から、糖尿病と診断されるより低い値であっても糖負荷後 2 時間血糖値と心血管リスクの間には相関性が報告され（Coutinho et al. 1999、DECODE Study Group 2001、Brunner et al. 2006）、糖負荷後 2 時間の高血糖が心血管イベントや心血管死亡リスクの増加に関連しているという仮説を支持している。日本人を対象に実施された舟形スタディでも、糖尿病と診断されるほどではないが糖負荷後 2 時間血糖値が高い耐糖能異常（Impaired glucose tolerance：IGT）で有意な心血管イベントの増加が認められ、心血管死亡の危険因子であることが報告された（Tominaga et al. 1999）。日本人を含むアジア人での前向きコホート研究（舟形スタディを含む）のメタ解析でも糖負荷後 2 時間血糖値が心血管死亡と関連することが報告された（Nakagami and DECODA Study Group 2004）。さらに、朝食後 2 時間血糖値を指標とした食後高血糖も、T2D 患者での心血管イベント及び全死亡と関連していることが報告された（Takao et al. 2017）。

疫学的な結果に加え、内皮機能障害、酸化ストレスの増加、頚動脈内膜中膜肥厚度増加、心筋循環障害、QTc 間隔延長など、血管病変の代替評価項目が食後高血糖により悪影響を受けることも報告されている（Peter et al. 2009、Standl et al. 2011）。

2.5.1.2.4.3 治療

T1D の治療は、インスリンの絶対的欠乏を補うためにインスリンの投与が絶対的適応であり、日本でも海外でも同様である。したがって、T1D では、可能な限り厳格に健康人の生理的な血中インスリンプロファイルを模倣させるため、一般的に中間型又は持効型インスリン製剤を 1 日 1～2 回投与し、食事ごとに速効型又は超速効型インスリン製剤を投与する強化インスリン療法が用いられている（日本糖尿病学会 2018）。

T2D では、血糖コントロール状態、インスリン抵抗性の程度、残存する膵β細胞機能や生活状態などに応じて、さまざまな治療が行われている。まず食事療法と運動療法を行い、それでも血糖コントロールが改善しない場合は薬物療法を行う。薬物療法は、早期には糖尿病治療薬の単独療法を行い、血糖コントロールが改善しない場合には、増量、あるいは他の糖尿病治療薬との併用が行われる。また、患者によっては強化インスリン療法が行われることもある（日本糖尿病学会 2018）。T2D の治療方法も、日本と海外（IDF 2017b、ADA 2018、Davies et al. 2018）で顕著な差はないと考えられる。

2.5.1.2.4.3.1 インスリン療法

インスリン製剤は作用発現時間や作用持続時間によって超速効型、速効型、中間型、混合型、配合溶解、及び持効型溶解製剤に分けられる。超速効型インスリン製剤は皮下注射後の作用発現が早く、最大作用時間が短い（約 2 時間）ことが特徴であり、食直前の投与で食事による血糖値の上昇を抑える。T1D 患者及び空腹時血糖値が高い T2D 患者では、食事開始前 1 日 3 回の頻回注射法（MDI）のみでは血糖コントロールが困難であるので、持効型溶解インスリンあるいは中間型インスリンと併用する（日本糖尿病学会 2018）。

また、インスリン療法は持続皮下インスリン注入法（CSII）を用いて実施することもできる。CSII では、1 種類のインスリン（通常、超速効型インスリンアナログ 100 U/mL）を、ポンプを使用して基礎及び食事時・ボーラス投与の両方に用いることができ、多くの患者にとってインスリン投与が容易となる。T1D 患者において、MDI と比較して CSII は臨床アウトカムの改善、QOL 向上及びユーザの利便性向上と関連している（Heinemann et al. 2015、Pozzilli et al. 2016）。

医療上のニーズ

超速効型インスリンアナログの導入により糖尿病治療は進歩したが、一般的にはこれらの超速効型インスリンアナログの時間 - 作用プロファイルは、健康人の生理的な血中インスリン分泌パターンを適切に模倣できていないと考えられている（Heinemann et al. 2012）。食後の血糖上昇の立ち上がり及びそれ以降の食後高血糖のコントロールが最適ではない場合、合併症や健康への悪影響のリスクが高まることから、健康人の生理的な血中インスリン分泌パターンをよりよく模倣する、新規の超速効型インスリンアナログに対する医療上のニーズが存在する。

超速効型インスリン製剤であるヒューマログは、日本では食直前（15 分以内）のみ、外国ではそれに加えて食直後に投与することができる（ヒューマログ注 100 単位/mL 添付文書 2018、Humalog SmPC 2018、Humalog USPI 2018）。食直前（15 分以内）及び食直後の投与が承認されている外国の実臨床下では、成人及び小児 T1D 患者を対象とした研究において、32%の患者が食事時インスリンを食事中又は食後に投与していた（Peters et al. 2017）。他の成人及び小児 T1D 患者を対象とした研究でも、食事中又は食後に投与した患者が 34%であった（Datye et al. 2018）。また、T2D 患者の自己報告に基づく調査では、約 24%の患者が食事中又は食後に投与していると報告した。これらの研究においては、食事中又は食後に食事時インスリンを投与していた患者は、食事開始前に投与していた患者と比較して血糖コントロールが悪いことが報告されている（Peters et al. 2017、Schaper et al. 2017、Datye et al. 2018）。

日本では、食事開始後投与が承認されている超速効型インスリンアナログはないものの、合計 944 例の日本人小児 T1D 患者を治療している医師 47 名を対象に実施した質問票による調査で、回答が得られた 46 名中 20 名（43.5%）の医師が超速効型インスリンアナログの食事開始後投与の経験があると回答した（Urakami et al. 2004）。食事開始後投与の理由としては、「食事量や食事開始時間が予測できない」（95%）が最も多く、その原因は体調不良のために食欲が安定しない、学校で食事が提供された又はイベントのため食事開始前に投与できない、乳幼児で食欲や食事量が安定しないなどであった。2 名の医師（10.0%）は食前の血糖値が低い場合に食事開始後投与が実施されたと回答した。これらの結果から、食後低血糖予防や血糖コントロール改善のため、超速効型インスリンアナログの食事開始後投与に対する患者のニーズが国内でもあると考える。

また、イーライリリー・アンド・カンパニー（リリー社）は、合計 382 名の日本人糖尿病患者［T1D 患者 167 名、非高齢（65 歳未満）T2D 患者 143 名、高齢（65 歳以上）T2D 患者 72 名、以下同順］を対象とした超速効型インスリンの注射タイミングに関するオンライン調査を 2018 年に実施した。医療従事者からの注射タイミングの指示について、3.9%（4.2%、4.2%、2.8%）が「食事開始後」、8.9%（14.4%、4.9%、4.2%）が「スケジュール、体調及び血糖値によってタイミングを変える」と回答した。患者の普段の超速効型インスリンの注射タイミングは 8.9%

（13.2%、6.3%、4.2%）で「食事開始後」であり、「スケジュール、体調及び血糖値によってタイミングを変える」と回答した患者も 15%（22%、11%、8.3%）いた。直近 1 ヶ月間に少なくとも 1 回食事開始後の超速効型インスリン注射をした患者は 38%（52%、28%、24%）であった。これらの患者では、食事開始後の投与は朝食（46%）、昼食（60%）、夕食（72%）のいずれの時間帯においても実施されていた。食事開始後に超速効型インスリン注射をした主な理由を表 2.5.1.2-1 に示す。T1D 患者では「食前に血糖値が下がっていた、もしくは低血糖気味であったため」、T2D 患者では「食事前に使用するのを忘れていたため」が理由として一番多かった。また、外出、外食、投与場所・時間の確保など日常生活の多くの場面で食前のインスリン注射が患者の負担となっていることも同調査から明らかとなった。

表 2.5.1.2-1　食事開始後に超速効型インスリン注射をした主な理由

理由, n (%)	T1D 患者 (n=87)	非高齢 T2D 患者 (n=40)	高齢 T2D 患者 (n=17)	合計 (N=144)
自宅外で食事をしていたため	27 (31.0)	12 (30.0)	9 (52.9)	48 (33.3)
食事前に使用するのを忘れていたため	19 (21.8)	17 (42.5)	11 (64.7)	47 (32.6)
食前に血糖値が下がっていた、もしくは低血糖気味であったため	38 (43.7)	3 (7.5)	2 (11.8)	43 (29.9)
外出していた／外で働いていたため	19 (21.8)	6 (15.0)	5 (29.4)	30 (20.8)
注射をする場所が見つからなかったため	15 (17.2)	7 (17.5)	4 (23.5)	26 (18.1)
忙しく、食前に注射の準備をすることが出来なかったため	14 (16.1)	6 (15.0)	4 (23.5)	24 (16.7)
予定よりも食べてしまったため	16 (18.4)	7 (17.5)	0 (0.0)	23 (16.0)
食欲が変動するため／どれくらい食べられるのか食前にはわからなかったため	15 (17.2)	3 (7.5)	0 (0.0)	18 (12.5)
医師の指示であるため	7 (8.0)	8 (20.0)	1 (5.9)	16 (11.1)
食後に使用する方が不安が少ないため	6 (6.9)	6 (15.0)	3 (17.6)	15 (10.4)

以上のように、日本においても、食前の血糖値が低くインスリン投与による低血糖が懸念される場合、食事量が予測できない場合や、外食時に食事前の投与が難しい場合など、食事開始後投与が望まれる状況があることが示された。

2.5.1.3　LY900014 製剤

本剤は、2001 年に国内で承認された超速効型インスリンアナログであるヒューマログの有効成分リスプロに、投与部位からの吸収を促進させる作用機序を持つトレプロスチニル及びクエン酸ナトリウム（クエン酸）を添加剤として加えた新規の超速効型インスリン製剤である。トレプロスチニルはトレプロスト®注射液の有効成分として日本で承認されており、肺動脈性肺高血圧症に対し持続静脈内投与又は持続皮下投与で使用されるプロスタサイクリンのアナログである（トレプロスト注射液添付文書 2017）。本剤では少量のトレプロスチニルを添加することで、局所血管拡張によりリスプロの吸収を促進する。また、クエン酸は血管透過性を高めることで、リスプロの吸収を促進する。これらの添加剤による吸収の促進により、本剤はヒューマログよりも早い血糖降下作用を示す。

薬物動態（PK）及び薬力学（PD）データから、既存の超速効型インスリン製剤は食後血糖値の上昇幅の減少を指標として食事開始前 30 分から食事開始後 30 分投与を評価したとき、食事開始前 15～20 分に投与した場合に最も有効性が高いことが報告されている（Slattery et al. 2018）。リリー社が実施した、日本人糖尿病患者を対象とした超速効型インスリンの注射タイミングに関するオンライン調査では、普段から超速効型インスリンを食事開始 15 分以上前に投与していると回答した患者は 14%（T1D 患者 15%、非高齢 T2D 患者 13%、高齢 T2D 患者 13%、以下同順）であった。また、食事開始前 3～15 分と回答した患者は 43%（38%、40%、61%）、食事開始前 0～2 分は 39%（43%、39%、28%）であった。

本剤の PK プロファイルから、リスプロの吸収が本剤でヒューマログと比較して早く、健康成人での内因性インスリン分泌プロファイルをよりよく模倣することが示された。PD プロファイルより、T1D 患者及び T2D 患者において、食後血糖値の降下作用が本剤でヒューマログと比べて統計学的に有意に大きいことが示された。本剤の PK 及び PD プロファイルから、現在市販されている超速効型インスリンアナログと比較して、インスリン投与から食事開始までの時間を短縮してもより良い血糖コントロールが可能となると考えられる。食事開始時点に近づけて投与することにより、患者はインスリン投与量を設定する際に食事内容を確認できることから、食事に含まれる炭水化物量にあわせて必要なインスリン投与量を選択することもできる。

本剤は、皮下注射のための溶液であり、以下の剤形が利用可能となる予定である。

- 3 mL カートリッジ（100 U/mL）
- 3 mL キット（ペン型注入器に予めカートリッジが装填された使い捨てのキット）（100 U/mL）：1 及び 0.5 U 刻みでの投与量調整
- 10 mL バイアル（100 U/mL）：ポンプリザーバーに充填することで、CSII に用いることも可能

2.5.1.4 開発の概略

本申請で評価資料とした臨床試験の一覧を表 2.5.1.4-1 に、参考資料とした臨床試験の一覧を表 2.5.1.4-2 に示す。臨床データパッケージには、臨床試験 24 試験（臨床薬理試験 21 試験、第 III 相試験 3 試験）が含まれている。本項では各臨床試験を試験番号の末尾 4 文字により略記する（例：I8B-MC-ITRM 試験を ITRM 試験と記載）。臨床薬理試験 21 試験で 334 例の健康被験者並びに 334 例の T1D 患者及び T2D 患者に本剤が投与された。第 III 相試験 3 試験では、1944 例の T1D 患者及び T2D 患者が治験薬（本剤又は対照薬であるヒューマログ）を投与され、そのうち 1165 例は本剤を投与された。

臨床薬理試験 21 試験のうち、1 試験はクエン酸、3 試験はトレプロスチニル、8 試験は LY900014 試験製剤（ITRA 試験で用いた探索製剤を含む）、10 試験は LY900014 市販予定製剤を用いて実施された（表 2.5.1.4-1 及び表 2.5.1.4-2）。これらの試験から本剤の PK 及び PD プロファイルが確立された。

本申請の評価試験は、第 I 相試験の ITRK 及び ITRZ 試験、並びに第 III 相試験の ITRM、ITRN 及び ITSI 試験である（表 2.5.1.4-1）。第 I 相試験 2 試験は日本人を対象に実施し、第 III 相試験 3 試験では、日本人を含む代表的な対象患者集団を組み入れた。

国際共同治験への日本人被験者の参加の妥当性

日本人における本剤の有効性及び安全性は、日本人被験者を含めた国際共同治験である ITRM 及び ITRN 試験により評価した。ITRM 及び ITRN 試験に日本から T1D 患者及び T2D 患者が参加することの妥当性について、「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針［医薬品規制調和国際会議（ICH）-E5］（1998 年）」に基づき、以下のとおり外因性及び内因性民族的要因を検討した。

外因性民族的要因：

- T1D 及び T2D の診断基準、治療並びに評価方法に明らかな民族差はないと考えられる（第 2.5.1.2.4 項）。

内因性民族的要因：

- T1D の成因／病態に明らかな民族差はないと考えられる。また、日本人 T1D 患者（ITRZ 試験）及び外国人 T1D 患者（ITRR 試験）での PK 及び PD の特徴に、国際共同治験の結果の解釈に問題となるような違いは認められなかった（第 2.7.2.3.5 項）。
- T2D 患者のインスリン感受性には民族差があるが（第 2.5.1.2.1 項）、ITRN 試験では食事時インスリンの投与量は個々の患者によって調整されるため、インスリン感受性の民族差は本剤の有効性及び安全性の評価に問題となる影響を与えないと考えられる。

よって、日本人を含む国際共同治験である ITRM 試験（T1D）及び ITRN 試験（T2D）において、本剤の日本人における有効性及び安全性を評価することは可能であると判断した。

表 2.5.1.4-1　臨床試験の一覧（評価資料）

治験実施計画書番号	試験の主な目的	試験デザイン
I8B-JE-ITRK 国内試験	パート A： 日本人健康被験者に、トレプロスチニル 1000 ng を皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 パート B： 日本人健康被験者に、LY900014 試験製剤を皮下投与したときのインスリン リスプロの薬物動態を評価する。	第 I 相、単施設、無作為化、2 パート試験 パート A： 無作為化、被験者及び評価者盲検、2 期クロスオーバー試験 パート B： 無作為化、被験者盲検、3 期クロスオーバー、用量漸増、5 時間正常血糖クランプ試験
I8B-MC-ITRZ 国内試験	日本人 1 型糖尿病患者に、LY900014 市販予定製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を 15 U 単回皮下投与したときのインスリン リスプロの薬物動態を評価する。	第 I 相、単施設、被験者及び評価者盲検、無作為化、2 剤 2 期クロスオーバー試験
I8B-MC-ITRM 国際共同治験	1 型糖尿病患者を対象に、基礎インスリンのインスリン グラルギン又はインスリン デグルデクの併用下で LY900014 市販予定製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を食直前（2 分以内）に 26 週間投与したとき、血糖コントロールに関して、LY900014 市販予定製剤のインスリン リスプロ市販製剤に対する非劣性を検証する（非劣性マージンは HbA1c について 0.4%）。	第 III 相、前向き、無作為化、二重盲検／非盲検、通院、国際共同多施設、3 投与群、実薬対照、並行群間試験 導入期間：8 週間 投与期間：52 週間（主要評価は 26 週時）
I8B-MC-ITRN 国際共同治験	2 型糖尿病患者を対象に、基礎インスリンのインスリン グラルギン又はインスリン デグルデクの併用下で LY900014 市販予定製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を食直前（2 分以内）に 26 週間投与したとき、血糖コントロールに関して、LY900014 市販予定製剤のインスリン リスプロ市販製剤に対する非劣性を検証する（非劣性マージンは HbA1c について 0.4%）。	第 III 相、前向き、無作為化、二重盲検、通院、国際共同多施設、2 投与群、実薬対照、並行群間試験 導入期間：8 週間 投与期間：26 週間
I8B-MC-ITSI 海外試験	1 型糖尿病患者を対象に、インスリンポンプの注入遮断アラーム又は原因不明の高血糖（インスリンポンプによる補正ボーラス投与後 1 時間以内に低下しない、250 mg/dL を超える血糖値）のため早期交換となる注入セットの不具合の発現率について、LY900014 市販予定製剤とインスリン リスプロ市販製剤を比較する。	第 III 相、前向き、無作為化、二重盲検、通院、国際共同多施設、2 剤、実薬対照、クロスオーバー試験 導入期間：2 週間 投与期間： 2 期クロスオーバー 各期（6 週間）の間に、休薬期間の設定なし

表 2.5.1.4-2　臨床試験の一覧（参考資料）

治験実施計画書番号	試験の主な目的	試験デザイン
I8B-MC-ITRT 海外試験	健康被験者に、LY900014 市販予定製剤を腹部に単回皮下投与したときに対する大腿部及び上腕部（三角筋部）に単回皮下投与したときのインスリン リスプロの相対的バイオアベイラビリティを評価する。 健康被験者に、LY900014 市販予定製剤を単回静脈内投与したときに対する大腿部、上腕部及び腹部に単回皮下投与したときのインスリン リスプロの絶対的バイオアベイラビリティを評価する。	第 I 相、単施設、非盲検、無作為化、4 期クロスオーバー、10 時間正常血糖クランプ試験
I8B-MC-ITRP 海外試験	健康被験者に、LY900014 試験製剤 U-193 又は LY900014 試験製剤 U-95 を 19 U 単回皮下投与したときのインスリン リスプロの薬物動態を比較する。	第 I 相、単施設、非盲検、2 投与順序、無作為化、4 期クロスオーバー、8 時間正常血糖クランプ試験
I8B-MC-ITRQ 海外試験	健康被験者に、LY900014 市販予定製剤 U-200 又は LY900014 市販予定製剤 U-100 を単回皮下投与したときの薬物動態の生物学的同等性を評価する。	第 I 相、単施設、被験者及び評価者盲検、4 投与順序、無作為化、4 期反復クロスオーバー、10 時間正常血糖クランプ試験
H9D-MC-ITAO 海外試験	パート A： 健康被験者に、トレプロスチニルを皮下投与したときの安全性及び忍容性が認められる用量範囲を特定する。 パート B： 3 用量の探索製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を皮下投与したときのインスリン リスプロの薬物動態を比較する。	第 I 相、単施設、無作為化、プラセボ対照、被験者及び評価者盲検、2 パート、探索的試験 パート A： 用量漸増試験 パート B： 4 期完全クロスオーバー、5 時間正常血糖クランプ試験
F3Z-FW-ITCA 海外試験	パート A： 健康被験者に、クエン酸ナトリウムなどを添加した 4 種類の探索製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を単回皮下投与したときの薬物動態を比較する。 パート B： 健康被験者に、パート A から選択した探索製剤を単回皮下投与したときの一定の用量範囲における薬物動態を評価する。	第 I 相、単施設、2 パート、無作為化、クロスオーバー試験 パート A： 被験者及び評価者盲検、5 期クロスオーバー試験 パート B： 被験者盲検、4 期クロスオーバー試験
I8B-FW-ITRA 海外試験	パート A： 健康被験者に、4 種類の探索製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を 15 U 単回皮下投与したときのインスリン リスプロの薬物動態を比較する。 パート B： パート A で選択した製剤を用い、3 用量の探索製剤の薬物動態を評価する。 パート A の結果、パート B に適切な製剤が検出できなかったため、パート B は実施しなかった。	第 I 相、単施設、無作為化、クロスオーバー、2 パート試験 パート A： 被験者及び評価者盲検、5 期クロスオーバー、5 時間正常血糖クランプ試験 パート B： 被験者盲検、4 期クロスオーバー試験
I8B-FW-ITRE 海外試験	健康被験者に、LY900014 試験製剤 3 用量（インスリン リスプロとして 7.5、15 及び 30 U）を皮下投与したときの薬物動態をインスリン リスプロ市販製剤（15 U）と比較し評価する。	第 I 相、単施設、被験者盲検、無作為化、5 期クロスオーバー、5 時間正常血糖クランプ試験
I8B-FW-ITRJ 海外試験	健康被験者に、4 種類の LY900014 試験製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を 15 U 単回皮下投与したときのインスリン リスプロの薬物動態を比較する。	第 I 相、単施設、被験者盲検、無作為化、5 期クロスオーバー、5 時間正常血糖クランプ試験
H9D-FW-ITAQ 海外試験	2 型糖尿病患者に、トレプロスチニルを皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価する。	第 I 相、単施設、無作為化、プラセボ対照、被験者盲検、探索的試験

治験実施計画書番号	試験の主な目的	試験デザイン
I8B-FW-ITRF 海外試験	1 型糖尿病患者に、インスリンポンプを用いて、LY900014 試験製剤又はインスリン リスプロ市販製剤をボーラス投与したときのインスリン リスプロの薬物動態の差を評価する。 1 型糖尿病患者に、インスリンポンプを用いて、LY900014 試験製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を 3 日間ボーラス投与したときの両剤のインスリン リスプロの薬物動態の差が維持されるかを評価する。	第 Ib 相、単施設、被験者及び評価者盲検、無作為化、4 期反復クロスオーバー試験
I8B-FW-ITRG 海外試験	パート A： 1 型糖尿病患者に、LY900014 試験製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を単回皮下投与したときのインスリン リスプロの薬物動態を比較する。 パート B： 1 型糖尿病患者に、LY900014 試験製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を 2 週間反復皮下投与したときの両剤のインスリン リスプロの薬物動態の差が 2 週間にわたって維持されるかを評価する。	第 Ib 相、単施設、2 パート試験 パート A： 被験者及び評価者盲検、無作為化、6 期クロスオーバー試験 パート B： 被験者及び評価者盲検、反復投与、並行群間比較試験
I8B-FW-ITRH 海外試験	パート A： 2 型糖尿病患者に、LY900014 試験製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を単回皮下投与したときのインスリン リスプロの薬物動態を比較する。 パート B： 2 型糖尿病患者に、LY900014 試験製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を 2 週間反復皮下投与したときの両剤のインスリン リスプロの薬物動態の差が 2 週間にわたって維持されるかを評価する。	第 Ib 相、単施設、2 パート試験 パート A： 被験者及び評価者盲検、単回投与、無作為化、6 期クロスオーバー試験 パート B： 被験者及び評価者盲検、反復投与、無作為化、並行群間比較試験
I8B-MC-ITRR 海外試験	高齢及び非高齢の 1 型糖尿病患者に、LY900014 市販予定製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を 15 U 単回皮下投与したときのインスリン リスプロの薬物動態を評価する。	第 I 相、無作為化、被験者及び評価者盲検、2 剤 2 期クロスオーバー、10 時間正常血糖クランプ試験
I8B-MC-ITRL 海外試験	健康被験者に、LY900014 市販予定製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を 15 U 単回皮下投与したときのインスリン リスプロの薬物動態を評価する。	第 I 相、単施設、無作為化、被験者及び評価者盲検、2 剤 2 期クロスオーバー、8 時間正常血糖クランプ試験
I8B-MC-ITSH 海外試験	健康被験者に LY900014 市販予定製剤又はインスリン リスプロ市販製剤 3 用量（インスリン リスプロとして 7、15 及び 30 U）を皮下投与したときのインスリン リスプロの薬物動態を比較する。	第 I 相、無作為化、被験者及び評価者盲検、6 期完全クロスオーバー、10 時間正常血糖クランプ試験
I8B-MC-ITRU 海外試験	2 型糖尿病患者に、LY900014 市販予定製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を 15 U 単回皮下投与したときのインスリン リスプロの薬物動態を評価する。	第 I 相、無作為化、被験者及び評価者盲検、2 剤 2 期クロスオーバー、10 時間正常血糖クランプ試験
I8B-MC-ITRV 海外試験	1 型糖尿病患者に、LY900014 市販予定製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を単回皮下投与したときのインスリン リスプロの薬物動態を比較する。	第 I 相、被験者及び評価者盲検、無作為化、2 剤 4 期クロスオーバー試験
I8B-MC-ITRW 海外試験	2 型糖尿病患者に、LY900014 市販予定製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を単回皮下投与したときのインスリン リスプロの薬物動態を比較する。	第 I 相、被験者及び評価者盲検、無作為化、2 剤 4 期クロスオーバー試験
I8B-MC-ITSC 海外試験	1 型糖尿病患者に、インスリンポンプを用いて異なるボーラス投与モードで LY900014 市販予定製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を投与したときのインスリン リスプロの薬物動態の差を朝食時の混合食負荷試験下で評価する。	第 I 相、単施設、被験者及び評価者盲検、無作為化、4 期クロスオーバー試験

2.5.1.5 規制当局への相談

以下に各規制当局との主要な相談内容を記載する。

日本

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）と対面助言のうち治験相談を 3 回実施した。以下に相談した結果を示す。

医薬品[redacted]相談（[redacted]: 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）

[redacted]ことの妥当性を PMDA に相談した。相談の結果、PMDA からその判断のために、[redacted]において[redacted]が[redacted]を検討するための臨床試験の実施を求められ、[redacted]（[redacted]）について PMDA と合意した。

また、[redacted]の充足性について PMDA に相談し、[redacted]が可能であれば、[redacted]は受入れ可能との回答を得た。

医薬品[redacted]相談（[redacted]: 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに書面にて実施）

[redacted]（[redacted]）を PMDA に提示し、[redacted]が受け入れられた。

医薬品[redacted]相談（[redacted]: 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）

[redacted]試験（[redacted]試験）に[redacted]の適切性について PMDA に相談した。相談の結果、その適切性は[redacted]を踏まえて判断する必要があるが、[redacted]の安全性に十分配慮することで、[redacted]は否定されなかった。

[redacted]に関して、[redacted]試験で[redacted]で評価することについて PMDA の了承を得た。また、[redacted]場合には、[redacted]に関して、本剤の[redacted]が示されるだけでなく、本剤の[redacted]が示される必要があるとの助言を得た。

[redacted]の充足性について PMDA に相談し、[redacted]（[redacted]試験）を含めるよう助言を得た。

米国（US）及び欧州連合（EU）

本剤の開発について、欧州医薬品委員会（Committee for Medicinal Products for Human Use：CHMP）及び米国食品医薬品局（FDA）から助言を得た。

- [redacted]について、CHMP 及び FDA と合意した（CHMP：[redacted]年[redacted]月、FDA：[redacted]年[redacted]月）。

- [redacted]（[redacted]試験）について、[redacted]及び[redacted]並びに[redacted]について CHMP 及び FDA から助言を得、合意した（CHMP：[redacted]年[redacted]月、FDA：[redacted]年[redacted]月）。
- [redacted]試験（[redacted]試験）の計画について相談し、FDA から[redacted]を評価する臨床試験の実施が求められた。相談の結果、[redacted]試験を実施することとした（CHMP：[redacted]年[redacted]月、FDA：[redacted]年[redacted]、[redacted]月、[redacted]年[redacted]、[redacted]月）。
- [redacted]について相談し、[redacted]が十分であることから、[redacted]は不要となることを CHMP 及び FDA と合意した（CHMP：[redacted]年[redacted]月、FDA：[redacted]年[redacted]月）。

2.5.1.6 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守及び臨床試験の適切性

本項に記載したすべての臨床試験は、以下の事項を遵守して実施した。

- ヘルシンキ宣言、国際医学団体協議会（CIOMS）の International Ethical Guidelines などの国際的倫理ガイドラインに基づいて合意された倫理的原則
- ICH の GCP ガイドライン（E6）
- 法律及び規制

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

本剤は、既承認のヒューマログと同一の有効成分であるリスプロの新規の超速効型製剤である。本剤には、リスプロの皮下投与部位からの吸収を促進するために、異なる作用機序を有する 2 種類の添加剤を用いており、ヒューマログと比べて、リスプロの作用プロファイルが早期にシフトし、グルコース低下作用がより早く発現する。

LY900014 市販予定製剤の選択には、製剤開発（特にバイアル、カートリッジ及びキットの安定性）と PK 及び PD の臨床プロファイルを考慮した。LY900014 市販予定製剤は、リスプロ 100 U/mL、クエン酸ナトリウム（クエン酸）15 mM、トレプロスチニル 1 µg/mL 及びその他の添加剤を含有する。

2.5.2.1　製剤開発

2.5.2.1.1　クエン酸

クエン酸による局所血管透過性の亢進により、リスプロの吸収が促進される（第 2.6 項参照）。ヒューマログに 3 種類の濃度のクエン酸（最終濃度[redacted]、[redacted]及び[redacted]mM）を添加した探索製剤を用いた臨床薬理試験では、クエン酸濃度の増加に伴って、リスプロの吸収が早期にシフトする傾向が認められた（ITCA 試験）。しかし、クエン酸は[redacted]ことが知られている。さらに、クエン酸は、注射部位疼痛と関連することが報告されている（Laursen et al. 2006）。したがって、[redacted]し、注射部位疼痛を最小限に抑え、リスプロの吸収を早期にシフトさせるように、LY900014 市販予定製剤には最終濃度 15 mM のクエン酸を含めた。

2.5.2.1.2　トレプロスチニル

トレプロスチニル 4～2000 ng を皮下投与した臨床薬理試験では、全身性の血行動態への影響は認められず、局所血流量が増加した（ITAO 及び ITAQ 試験）。トレプロスチニルの皮下投与量の増加に伴い、局所血流量が増加し、リスプロの吸収が促進し、より速やかなインスリン作用発現が認められた。一方、トレプロスチニルは[redacted]ng の用量で最大効果に達し、それ以上用量が増加しても作用の増強（局所血流量又はインスリン作用の増強）は認められなかった。したがって、インスリン製剤として 2～20 U の臨床用量範囲で、本剤（トレプロスチニル 20～200 ng を含む）を投与したときのトレプロスチニル濃度は、局所血管拡張作用が十分示され、かつ定量下限（lowest level of quantification、LLOQ=0.0100 ng/mL）未満で維持されるようにした。LY900014 市販予定製剤（100 U/mL）には最終濃度 1 µg/mL（1000 ng/mL）のトレプロスチニルを含めた（表 2.7.1.3-1）。

また、トレプロスチニルとクエン酸は異なる作用機序を有するため、両者をリスプロに添加することにより、どちらか一方の添加剤の使用時よりもリスプロの吸収が更に促進すると考えられる（第 2.7.1 項参照）。

2.5.2.1.3　LY900014 製剤

2.5.2.1.3.1　薬物動態

臨床薬理試験において、本剤では、ヒューマログと比べて、一貫してリスプロの吸収が早期にシフトし、後期の曝露量が減少したが、本剤とヒューマログでリスプロの総曝露量は同程度であった。

本剤には、全身作用を示さずに局所血管拡張作用を示す用量かつトレプロスチニル濃度をLLOQ 未満に維持する用量、少量のトレプロスチニルが含まれている。臨床薬理試験（ITRG 及び ITRH 試験）において、食事時インスリンの承認最高用量 20 U を超える LY900014 試験製剤 50 U（トレプロスチニル 500 ng を含有）が反復投与された患者では、血漿中トレプロスチニル濃度は検出されなかった。さらに、トレプロスチニルの吸収及び消失は速やかであり、曝露量の蓄積は生じないと考えられる。

したがって、トレプロスチニルの PK に影響を及ぼす可能性がある（トレプロスト注射液添付文書 2017）肝機能障害を有する被験者又は腎機能障害を有する被験者への本剤の投与、並びに肝チトクローム P450（Cytochrome P450：CYP）である CYP2C8 の阻害剤又は誘導剤との併用した場合でも、本剤の添加剤であるトレプロスチニル濃度に臨床的に問題となる影響はないと考えられる（第 2.7.1.3.1.3～2.7.1.3.1.5 項参照）。

2.5.2.1.3.2　薬力学

正常血糖クランプを用いた試験において、本剤では、ヒューマログと比べて、速やかなインスリン作用の発現及び早期のグルコース濃度低下作用の増強が認められた（第 2.5.3.3 項参照）。

2.5.2.2　バイオアベイラビリティ

本剤を腹部、上腕部及び大腿部に皮下投与したときのリスプロの絶対的バイオアベイラビリティは約 65%であった（ITRT 試験）。リスプロの最高血清中濃度（C_{max}）及び最高血清中濃度到達時間（t_{max}）は、腹部及び上腕部への投与で同程度であったが、大腿部へ投与したとき C_{max} が低下し、t_{max} が延長した。本剤を腹部、上腕部及び大腿部に投与したとき、すべての投与部位で t_{max} までに C_{max} の半分の濃度に到達するまでの時間（Early 50% t_{max}）は投与後約 10 分程度であり、リスプロの速やかな吸収及び早期の曝露量は投与部位間で同程度であった。PK 同様、本剤を腹部、上腕部及び大腿部に投与したとき、速やかなインスリン作用の発現及び全体的なインスリン作用は注射部位間で同程度であった。

投与部位を検討した ITRT 試験では、ヒューマログを対照薬として用いなかったが、ヒューマログを対照薬として用いた全臨床薬理試験で、本剤又はヒューマログを腹部に皮下投与したときの PK 及び PD を比較した。その結果、本剤では、ヒューマログと比べて、PK 及び PD プロファイルが早期にシフトすることが一貫して示された。

これらのデータから、投与部位にかかわらず、本剤では、ヒューマログに比べて、リスプロの吸収が早期にシフトし、より速やかなインスリン作用発現が認められると考えられた。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

超速効型インスリン アナログ製剤（ヒューマログ）の有効成分であるリスプロは、速効型インスリンよりも速やかに吸収されることが示されている。しかし、既存の超速効型インスリンアナログ製剤を皮下で投与したときの作用発現は、炭水化物の吸収プロファイルに十分対応できるほど速やかではないと考えられており、十分な有効性が得られない可能性がある。一方、新規の超速効型インスリンは、内因性インスリンの時間作用プロファイルにより近づけることで、食後高血糖をより良好にコントロールし、食後低血糖のリスクを低下させる可能性がある。本剤は、リスプロの新規の超速効型インスリン製剤であり、ヒューマログと比べて、リスプロの吸収が早期にシフトし、後期のインスリン作用が減少することが示された。

2.5.3.1　作用機序

リスプロを含むインスリンの主な作用は、グルコース代謝を調節することである。インスリンは、インスリン受容体に結合して特異作用を発揮する。受容体に結合したインスリンは、骨格筋及び脂肪組織へのグルコースの取り込みを促進し、肝臓のグルコース産生を阻害することによって、血中グルコース濃度を低下させる。さらに、インスリンはタンパク質合成を促進するとともに、脂肪分解及びタンパク質分解を阻害する。

本剤は、リスプロの吸収を促進させるトレプロスチニル及びクエン酸ナトリウム（クエン酸）の 2 種類の添加剤を含む新しいリスプロ製剤である。臨床薬理試験において、少量のトレプロスチニルを皮下投与したとき局所皮膚血流量が増加した。さらに、非臨床試験において、クエン酸は血管透過性を用量依存的に亢進させた（第 2.6.2 項）。異なる作用機序を有する 2 種類の添加剤を用いることにより、ヒューマログに比べて、リスプロの吸収が早期にシフトし、インスリン作用はより早期に発現した。これらの特性は健康被験者、T1D 又は T2D 患者を対象とした臨床薬理試験で一貫して認められた。

また、本剤中のリスプロが全身循環に吸収された後、リスプロの分布、インスリン作用、代謝クリアランス及び総曝露量はヒューマログ中のリスプロと同じと考えられる。さらに、本剤に添加剤を追加しても、リスプロ固有の特性は変化しないと考えられる。

2.5.3.2　薬物動態

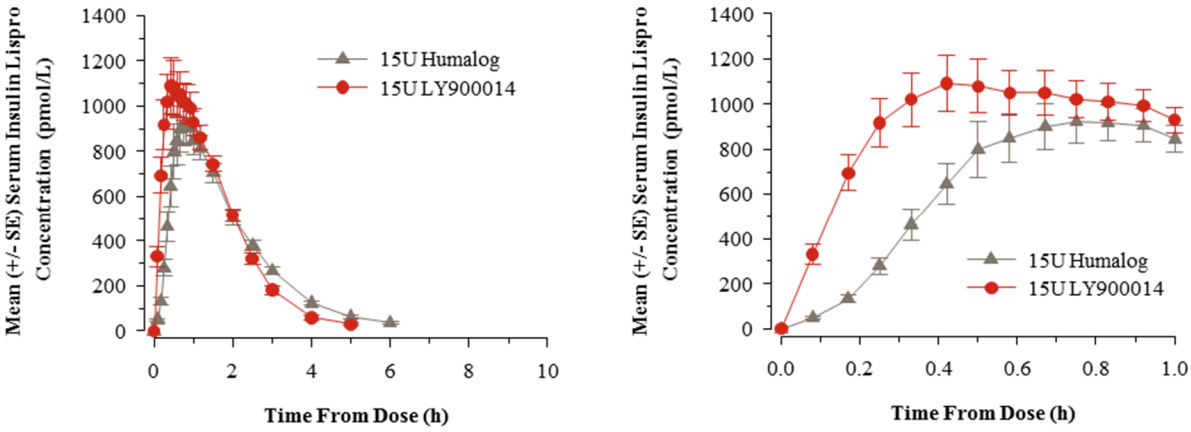
2.5.3.2.1　ノンコンパートメント解析

2.5.3.2.1.1　日本人の臨床薬理試験

ITRZ 試験で日本人 T1D 患者に本剤又はヒューマログを皮下投与したときのリスプロの PK を評価した（図 2.5.3-1、表 2.7.2.2-8）。本剤の Early 50% t_{max} は 10.3 分であり、ヒューマログと比べて 13.0 分短縮した。この速やかな吸収により、ヒューマログと比べて、本剤の投与後 15 分までのリスプロの血清中濃度-時間曲線下面積［AUC(0-15min)］が 4.7 倍に増加し、リスプロの早期の曝露量の統計学的に有意な増加が示された。また、この速やかな吸収に加え、ヒューマログに対する本剤の投与後 3 時間から 10 時間までの AUC［AUC(3-10h)］が 66%減少し、リスプロの後期の曝露量の統計学的に有意な減少が示された。本剤の Duration（治験薬投与から消失相において血清中リスプロ濃度が定量下限値まで低下するまでの時間）は 376 分であり、ヒューマログと比べて 87 分短縮し、その差は統計学的に有意であった。一方、本剤とヒューマログの間でリ

スプロの総曝露量［AUC(0-∞)：0 時間から無限時間まで外挿した AUC］に統計学的な有意差は認められなかった。

なお、日本人 T1D 患者で見られた本剤の PK の特徴（ヒューマログと比べ本剤でリスプロの吸収及び消失が速やかである）は、外国人 T1D 患者を対象とした ITRR 試験、及び次項に示す海外臨床薬理試験の併合解析の結果とも一貫していた（第 2.7.2.3.5.1 項）。



Abbreviations: h = hour; SE = standard error; U = unit.

図 2.5.3-1　　T1D 患者に本剤又はヒューマログ 15 U を単回皮下投与したときの投与後 10 時間まで（左図）及び投与後 1 時間まで（右図）の平均血清中リスプロ濃度推移（ITRZ 試験）

2.5.3.2.1.2　　海外臨床薬理試験

健康被験者、T1D 及び T2D 患者（高齢 T1D 患者を含む）を対象とした全臨床薬理試験において、本剤では、ヒューマログに比べて、検討した用量範囲でリスプロの吸収が早期にシフトし、後期の曝露量が減少し、Duration が短縮することが一貫して認められ、併合解析にも反映された（第 2.7.2.3.2 項）。

本剤では、リスプロの吸収が促進され、15 U の用量で皮下投与したとき約 1 分後に循環血液中に到達する。この結果はリスプロの循環血液中への到達をより正確に推定するために、投与後早期に検体を採取した ITRT 試験（第 2.7.1.2.4.1 項）から得られた。臨床薬理試験の併合解析では、本剤の治験薬投与から初めて血清中リスプロ濃度が定量下限値に到達するまでの時間（Onset of Appearance）推定値は、ヒューマログに比べて 5 分早かった。本剤では、リスプロの吸収が速くなることにより、早期のリスプロの曝露量が増加した。本剤では、ヒューマログに比べて、リスプロの投与後 30 分までの AUC［AUC(0-30min)］の増加は約 3 倍であり、AUC(0-15min)の増加はより大きく約 8 倍であった。

本剤では、リスプロの吸収促進に加えて、後期の曝露量が減少した。本剤での投与後 2 時間又は 3 時間から最終採血時間（Xh）までのリスプロの AUC［AUC(2-Xh)、AUC(3-Xh)］は、ヒューマログに比べて、それぞれ 22%、43%減少した。本剤の Duration は、ヒューマログに比べて約 1 時間短縮した。

リスプロの吸収が促進され、Duration が短縮し、本剤の C_{max} はヒューマログに比べて 14%上昇した。本剤の t_{max} の中央値は 57 分であり、ヒューマログ（中央値 60 分）と同程度であった。本剤とヒューマログの総曝露量［AUC(0-∞)］は同程度であった。

2.5.3.2.2　母集団薬物動態解析

本剤を皮下投与したときのリスプロの PK は、0 次吸収及び transit コンパートメントを組み込んだ 1 次吸収の 2 つを包含した 3-コンパートメントモデルにより、最もよく説明された。この吸収モデルにより、本剤皮下投与時にリスプロ濃度推移で認められた吸収相におけるリスプロの早期の吸収と高いピーク濃度を記述できた。母集団 PK 解析では、本剤とヒューマログとの間のリスプロの PK プロファイルの違いは、リスプロの吸収の違いだけに起因していることが示され、PK の併合解析と一致していた。本剤では、ヒューマログに比べて、リスプロの吸収速度が 40%速かった。この吸収モデルによると、本剤では、リスプロの 13%が 14 分間の 0 次吸収により吸収され、87%が transit コンパートメントを介して吸収された。一方、ヒューマログではほぼ 100%のリスプロが transit コンパートメントを介して吸収された。

母集団 PK モデルから、本剤又はヒューマログにかかわらず、対象集団（健康被験者、T1D 及び T2D 患者）間のリスプロの PK プロファイルの違いは、バイオアベイラビリティ、吸収速度及び分布容積の違いに起因していることが示された。また、いずれの対象集団でも、本剤とヒューマログとの間のリスプロの吸収の違いが一貫して認められた。この結果は、臨床薬理試験の併合解析と一致しており、すべての対象集団の早期及び後期のリスプロの曝露量に関する PK パラメータに関して、本剤とヒューマログとの間の違いは同様であった。

体重は、リスプロの母集団 PK モデルにおいて特定された統計学的に有意な共変量であった。あらかじめ定義したその他の患者固有の因子は共変量として特定されず、統計的有意な影響を与えなかった。体重は統計学的に有意な共変量であったが、他のインスリン製剤と同様に、本剤の用量は臨床反応に基づいて個々に調節されるため、体重に基づく本剤の用量調節は必要ない。

2.5.3.3　薬力学

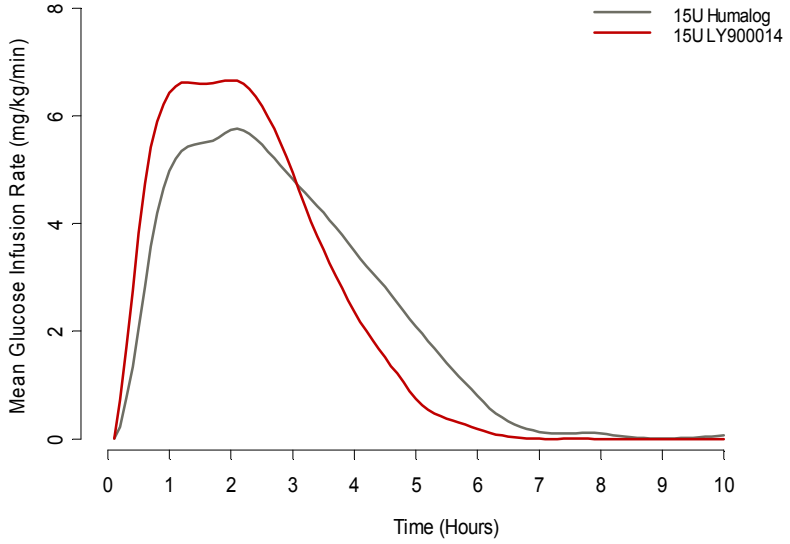
2.5.3.3.1　正常血糖クランプ法

2.5.3.3.1.1　日本人の臨床薬理試験

ITRZ 試験で、日本人 T1D 患者に本剤又はヒューマログを皮下投与し、正常血糖クランプ下で PD を評価した（図 2.5.3-2、表 2.7.2.2-9）。本剤のインスリン作用発現時間（T_{onset}）は 17 分であり、ヒューマログと比べて 6 分短縮し、その差は統計学的に有意であった。本剤の最大グルコース注入率到達時間（tR_{max}）までに最大グルコース注入率（R_{max}）の 50%に到達するまでの時間（Early 50% tR_{max}）は 30 分であり、ヒューマログと比べて 11 分短縮し、その差は統計学的に有意であった。この本剤の速やかなインスリン作用発現により、クランプ早期の 0 分から 30 分までの総グルコース注入量（G_{tot}）［G_{tot}(0-30min)］はヒューマログと比べて本剤で 2.14 倍に増加し、統計学的に有意であった。また、ヒューマログに対する本剤の 4 時間からクランプ終了時までの G_{tot}［G_{tot}(4h-END)］の比は 0.43 であり、本剤では後期のインスリン作用が減少した。本剤のインスリンの作用持続時間（Duration of action）は 304 分であり、ヒューマログと比べて 68 分短縮し、その差は統計学的に有意であった。本剤の tR_{max} 後に R_{max} の 50%に低下するまでの時

間（Late 50% tR_{max}）は 213 分であり、ヒューマログと比べて 50 分早く、その差は統計学的に有意であった。しかし、全体的なインスリン作用（G_{tot}）は、本剤とヒューマログで同程度であった。

なお、日本人 T1D 患者で見られた本剤の PD の特徴［ヒューマログと比べ本剤で早期にインスリン作用が発現し、後期インスリン作用が減少する］は、外国人 T1D 患者を対象とした ITRR 試験、及び次項に示す海外臨床薬理試験の併合解析の結果とも一貫していた（第 2.7.2.3.5.2 項）。



Abbreviations: GIR = glucose infusion rate, LOESS = locally weighted scatterplot smoothing, U = unit.

図 2.5.3-2　T1D 患者に本剤又はヒューマログ 15 U を単回皮下投与したときの LOESS でスムージングした平均 GIR プロファイル（ITRZ 試験）

2.5.3.3.1.2　海外臨床薬理試験

健康被験者、T1D 及び T2D 患者（高齢 T1D 患者を含む）を対象とした全臨床薬理試験において、本剤では、ヒューマログと比べて、検討した用量範囲で PD が早期にシフトすることが一貫して認められ、併合解析にも反映された（第 2.7.2.3.4 項）。

臨床薬理試験の併合解析では、本剤を投与したとき、ヒューマログに比べて、インスリン作用が早期に発現し、後期のインスリン作用が減少した。本剤の T_{onset} は、ヒューマログに比べて、統計学的に有意に約 10 分短縮した。同様に、本剤では、ヒューマログに比べて Early 50% tR_{max} は 12 分早かった。本剤では、インスリンの作用発現が早く、クランプ早期の G_{tot}(0-30min)はヒューマログに比べて約 3 倍増加した。また、本剤では、ヒューマログに比べて、後期のインスリン作用を表す G_{tot}(4h-END)は 35%減少し、Late 50% tR_{max} は 38 分早く、Duration of Action は 44 分短かった。本剤では、ヒューマログに比べて、インスリンの作用発現が早く、Duration of Action が短縮したことにより、R_{max} はヒューマログよりも 12%増加した。しかし、クランプ中の G_{tot} は、本剤とヒューマログで同程度であり、同単位数では本剤とヒューマログのインスリン作用は同程度であることが示された。

T1D 患者では、内因性のインスリン分泌がなく、正常血糖クランプによりリスプロのインスリン作用をより正確に評価できる。T1D 患者に正常血糖クランプ下で本剤又はヒューマログ 15 U を皮下投与した試験（ITRR 試験、第 2.7.2.2.3.2 項）のデータは、併合解析データ（第 2.7.2.3.4 項）と一致している。

2.5.3.3.2　混合食負荷試験

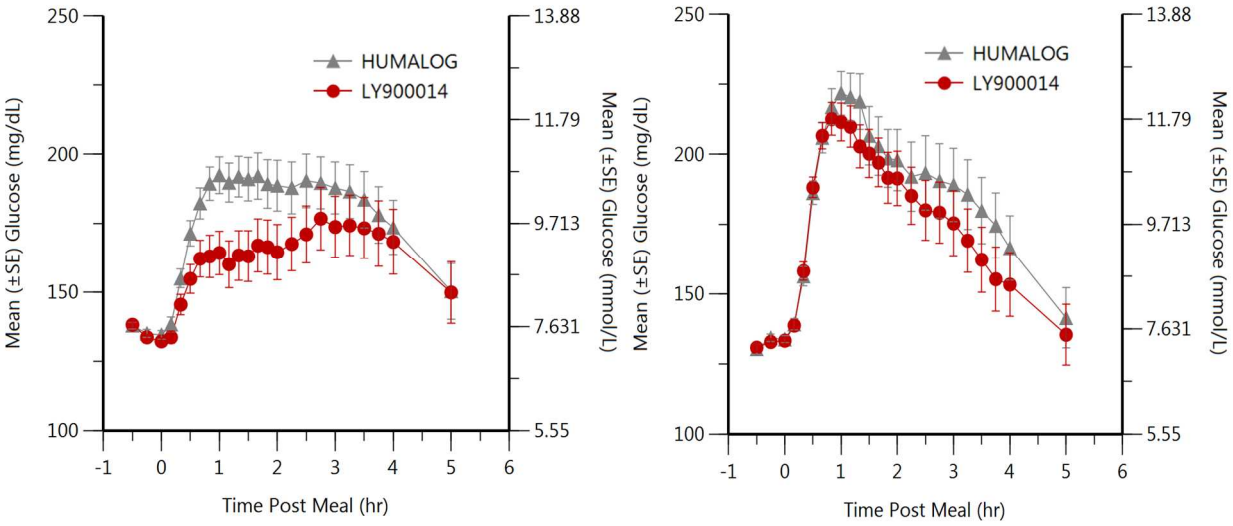
混合食負荷試験（MMTT）で、T1D 患者［図 2.5.3-3（ITRV 試験、第 2.7.2.2.4.1 項）］及び T2D 患者（ITRW 試験、第 2.7.2.2.4.2 項）に食事開始時又は食事開始後 20 分に、本剤を投与したとき、ヒューマログに比べて、食後グルコース濃度の上昇幅が小さかった。

T1D 患者に本剤を投与したとき、ヒューマログに比べて、全 5 時間の MMTT 中の食事開始時から 5 時間までのベースラインで補正したグルコースの濃度-時間曲線下面積［Glucose ΔAUC(0-5h)］は、食事開始時の投与では約 32%減少し、食事開始後 20 分の投与では約 18%減少した。さらに、本剤では、ヒューマログに比べて食後 1 時間及び 2 時間のグルコース濃度の低下がより大きかった。両製剤を食事開始時に投与したとき、本剤では、ヒューマログに比較して、食事開始時から 1 時間及び 2 時間後のベースラインで補正したグルコース濃度（ΔBG1h 及び ΔBG2h）はそれぞれ 27.3 mg/dL 及び 22.6 mg/dL 低下した。これは、第 III 相試験である ITRM 試験（第 2.7.3.3.2 項参照）の結果と同様であった。同様に、両製剤を食事開始後 20 分に投与したとき、本剤では、ヒューマログに比べて食後 1 時間及び 2 時間のグルコース濃度が低下した。

T2D 患者に本剤を投与したとき、ヒューマログに比べて、Glucose ΔAUC(0-5h)は、食事開始時及び食事開始後 20 分の投与では約 25%減少した。また、両製剤を食事開始時又は食事開始後 20 分に投与したとき、本剤では、ヒューマログに比べて食後 1 時間及び 2 時間のグルコース濃度の低下が大きかった。

さらに、臨床薬理試験 2 試験において、T1D 患者（ITRG 試験、第 2.7.1.2.3.5 項）及び T2D 患者（ITRH 試験、第 2.7.1.2.3.4 項）に標準固形食を用いて食事開始時又は食事開始後 15 分に、LY900014 試験製剤又はヒューマログを投与した。その結果、LY900014 試験製剤では、ヒューマログに比べて、食後グルコース濃度の低下がより大きかったことが示されている。

LY900014 試験製剤を用いた試験を含む MMTT 試験（第 2.7.1.2.3 項及び第 2.7.2.2.4 項）及びモデル解析によるシミュレーション（第 2.7.2.3.6 項）から、食事開始時及び食事開始後 20 分の投与のいずれの場合も、ヒューマログと比較した、T1D 及び T2D 患者の食後グルコース濃度に対する本剤の有用性が示された。



Abbreviations: hr = hours; SE = standard error.

図 2.5.3-3　　食事開始直前（左図）及び食事開始後 20 分（右図）に本剤又はヒューマログを皮下投与したときの平均グルコース濃度推移（ITRV 試験）

2.5.3.4　　用量比例性

7～30 U の用量で、本剤を皮下投与したときのリスプロの総曝露量［AUC(0-∞)］及び C_{max} は、用量に比例して増加した。クランプ中の R_{max} 及び G_{tot} は、用量増加に伴って増加したが、増加の程度は用量の増加より小さく、この結果はヒューマログの結果と一致していた。

2.5.3.5　　被験者内変動

本剤の用量は、患者自身が調節することを考慮し、被験者内変動について解析した。本剤は、被験者内変動が小さく、個人内で PK の再現性が示された。

本剤を投与したときのリスプロの C_{max} 及び AUC(0-∞)の被験者内変動［変動係数（CV%）］は、T1D 及び T2D 患者ではそれぞれ 18%～23%及び 13%であった（ITRV 及び ITRW 試験）。本剤の被験者内変動は、ヒューマログと同程度であった。

2.5.3.6　　曝露量-反応関係

ITRV 及び ITRW 試験における MMTT 後のグルコース濃度推移を用いて、食後グルコース濃度低下作用の曝露量-反応関係を表す母集団 PK/PD モデルを構築した（第 2.7.2.3.6 項）。T1D 及び T2D 患者において、PK/PD モデルにおけるグルコースクリアランスに対するリスプロの促進作用で、食後グルコース濃度低下作用に対するリスプロの影響を説明できた。しかし、T2D 患者では、内因性グルコース産生に対するリスプロの抑制作用を PK/PD モデルに含める必要があり、これは T1D 及び T2D 患者間の生理機能の差で説明できた。曝露量-反応関係のパラメータに影響を与えるその他の患者固有の因子（年齢、性別、糖尿病及び罹病期間）は特定されなかった。PK/PD モデルから、本剤又はヒューマログ投与時のリスプロ濃度推移における薬剤間の違いにより、食後グルコース濃度低下作用における薬剤間の違いを説明できることが裏付けられた。T1D 及び T2D 患者の PK/PD モデルによるシミュレーションから、両製剤を食事開始直前又は食事開始後

20 分に投与したとき、本剤ではヒューマログに比べてリスプロの吸収が速いことを反映して、食後グルコース濃度の低下作用が大きいと予測された。

臨床薬理試験（ITRV 及び ITRW 試験）と第 III 相臨床試験で同じ標準食を使用していることから、T1D 及び T2D 患者における PK/PD モデルをより大きな規模の第 III 相試験（ITRM 及び ITRN 試験）に応用し、本剤又はヒューマログを投与時の食後グルコース反応のモデル予測能を評価した。第 III 相試験では PK 検体を採取しなかったため、リスプロ濃度は、MMTT のための各被験者の体重及びインスリン用量（本剤又はヒューマログ）に基づいて、母集団 PK モデルにより推定した。両製剤を食事開始時に投与したときの食後 1 時間及び 2 時間のグルコース濃度の上昇幅（平均値）のモデル予測値は、ITRM 及び ITRN 試験で観察されたデータと同程度であり、PK/PD モデルの妥当性が確認された。また、第 III 相試験で、本剤又はヒューマログを食事開始後 20 分に投与したときの MMTT 中の食後グルコース濃度推移を、PK/PD モデルによりシミュレーションした。モデルに基づく食後 1 時間及び 2 時間のグルコース濃度上昇幅（平均値）の予測から、ヒューマログに比べて本剤でグルコース濃度低下作用が大きいことが示された。このシミュレーションから、T1D 及び T2D 患者で両製剤を食事開始時又は食事開始後 20 分に投与したとき、いずれの場合でもヒューマログと比べ本剤でより大きなグルコース低下作用を示すことが予測された。

2.5.3.7　特殊集団及び相互作用

国内において、ヒューマログは 2001 年に最初に承認され、ヒューマログ及びインスリン全般の安全性に関するデータは豊富に得られている。本剤の本承認申請では、ヒューマログを用いた特殊集団及び相互作用に関する試験のデータを以下に示す［インスリン リスプロ（遺伝子組換え）2001 年 6 月 20 日承認取得］。

2.5.3.7.1　腎機能障害及び肝機能障害

ヒューマログを用いた試験では、腎機能又は肝機能障害を有する被験者におけるリスプロの PK 及び PD を評価した。リスプロの吸収を促進させる添加剤をリスプロに追加したことにより、ヒューマログを用いた腎機能障害及び肝機能障害についての試験で得られたリスプロの特徴が変化する可能性は低いと考えられる。

腎機能障害及び肝機能障害を有する被験者に本剤又はヒューマログを投与したとき、リスプロの PK 及び PD のプロファイルは、正常な腎機能及び肝機能を有する被験者と同様であり、PK 及び PD の本剤とヒューマログの間の違いは、維持されると考えられる。しかし、他のインスリン製剤と同様、重篤な腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者に本剤を投与する際は、慎重な血糖モニタリングと用量調節が推奨される。

2.5.3.7.2　薬物相互作用

他の多くの高分子量タンパク質と同様に、本剤中のリスプロにより薬物相互作用が生じる危険性は低いと考えられる。インスリン製剤と他の上市されている薬剤との間の薬物動態学的な相互作用は報告されていない。したがって、他の薬剤が本剤中のリスプロと相互作用を引き起こし、

リスプロの異化作用及び排泄経路を変化させる可能性は非常に低いと考えられる。また、リスプロは他の薬剤や生物学的製剤の吸収又は排泄経路を変化させることは報告されていない。

しかし、ヒューマログ及び他のインスリン アナログ製剤の添付文書に記載されているように、薬力学的相互作用が生じる可能性がある。したがって、本剤及び血糖降下作用を減弱する薬剤を併用する場合、血糖降下作用が減弱する可能性がある。また、本剤及び血糖降下作用を有する薬剤を併用する場合、血糖降下作用が増強される可能性がある（ヒューマログ注 100 単位/mL 添付文書 2018）。

2.5.3.8　持続皮下インスリン注入法

本剤を 3 日間の CSII により投与したときの PK 及び PD について、種々のポンプ、ポンプ注入速度及び注入パターンを用いて評価した。CSII を実施した ITRF 及び ITSC 試験では、ポンプ注入速度及び注入パターンにかかわらず、投与 1 日目と 3 日目において、本剤では、ヒューマログに比べて、リスプロの吸収が早期にシフトした。本剤では、ヒューマログと同様又はわずかに良好な食後グルコース濃度のコントロールが一貫して見られた。

CSII を実施した試験（ITRF 及び ITSC 試験）において、本剤では、ヒューマログに比べて、リスプロの Early 50% t_{max} は、統計学的に有意に 25%～50%短縮した。また、本剤でのリスプロの早期の曝露量［AUC(0-15min)及び AUC(0-30min)］は、1 日目及び 3 日目とも、ヒューマログに比べて統計学的に有意に増加した。

LY900014 市販予定製剤を用いた ITSC 試験では、標準の注入速度（1.5 U/min）で本剤を投与したときの 1 日目の Early 50% t_{max} は 14 分で、ヒューマログに比べ 9 分短縮した。この結果、本剤では 1 日目の AUC(0-15min)及び AUC(0-30min)は、ヒューマログに比べて、それぞれ 1.6 倍及び 1.5 倍増加した。いずれのポンプ注入速度と注入パターンでも、リスプロの総曝露量は、1 日目及び 3 日目の間、又は投与薬剤間で変化しなかった。

本剤及びヒューマログとも、カテーテル挿入後 1 日目と比較して、3 日目にリスプロの吸収がより早期にシフトした。この PK プロファイルの早期へのシフトは、カテーテル留置時間の延長と関連しており、リスプロ及びインスリン アスパルトを用いた過去の試験でも同様の報告がされている（Clausen et al. 2009、Swan et al. 2009）。

LY900014 試験製剤を用いた ITRF 試験では、ヒューマログに比べて、本剤のリスプロの吸収が早期にシフトしたのに伴って、グルコース濃度の低下が早く発現する傾向が認められたが、試験食摂取後のより後期の時点では投与薬剤間で同程度であった。1 日目において、本剤では、ヒューマログに比べて、Glucose ΔAUC(0-2h)が 31%減少したが、それ以降の Glucose ΔAUC 平均値は投与薬剤間で同程度であった。3 日目では、Glucose ΔAUC(0-2h)は投与薬剤間で同程度であったが、本剤では、ヒューマログに比べて、Glucose ΔAUC(2.5-5h)が統計学的に有意に増加した。5 時間の MMTT 中の Glucose AUC(0-5h)には、本剤とヒューマログとの間で統計学的な有意差は認められなかった。MMTT のボーラスインスリン量が比較的低かったことに加えて、曝露の早期へのシフトが大きかったことから、本試験におけるインスリンの曝露が MMTT 中の食後後期の炭水化物吸収に対して不十分であった可能性が考えられる。

ITRF 試験の結果を踏まえて、次の ITSC 試験の試験デザインを決定した。ITSC 試験では、先行試験で用いた固形混合食に加えて高 Glycemic Index 食を用い、2 種類の注入速度［標準

（1.5 U/min）及び急速（15 U/min）］、シングルウェーブ及びデュアルウェーブボーラス（投与量の 50%をシングルウェーブボーラス及び残りの 50%をスクエアウェーブボーラスで 3 時間かけて注入）投与など、ITRF 試験よりも広範囲の試験条件下で実施した。ITSC 試験では、インスリンボーラス用量を算出する際にタンパク質及び脂肪の影響を考慮しなかった患者では、インスリン／炭水化物比から算出したボーラス用量を 30%増量した。ITSC 試験では、1 日目及び 3 日目で標準シングルウェーブ又は標準デュアルウェーブのいずれのボーラス投与でも、本剤では、ヒューマログに比べて、5 時間の朝食 MMTT 中のグルコース濃度の低下作用の発現が早く、Glucose ΔAUC(0-5h)が小さい傾向が認められた。2 日目の高 Glycemic Index 朝食では、ポンプ注入速度にかかわらず、本剤ではヒューマログに比べて、食後グルコース濃度の低下の傾向が認められた。朝食 MMTT 時により高いボーラス用量を設定することで（平均投与量 ITSC 試験 11.3 U、ITRF 試験 9.5 U）、試験食摂取後のより後期の時点でのインスリン作用時間が改善され、これが 2 つの試験で異なる結果が報告された一因と考えられる。

2.5.3.9　免疫原性

T1D は自己免疫機序が発症の要因の 1 つと考えられている。新たに診断された多くの未治療の T1D 患者には、抗インスリン抗体が存在する（Palmer et al. 1983）。T2D は一般に自己免疫の機序で発症するとは考えられていないが、T2D 患者ではインスリンの投与によりインスリン抗体が産生される可能性がある（Reeves and Kelly 1982）。したがって、T1D 及び T2D 患者に本剤を投与したときの免疫原性を検討した。

第 III 相試験 3 試験及び臨床薬理試験 10 試験のデータを解析した結果、抗リスプロ抗体（anti-insulin lispro antibody : ADA）の有無は、本剤の PK、有効性及び安全性に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。

Treatment-emergent anti-insulin lispro antibody（TEADA）の有無は、本剤の有効性及び安全性に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。有効性の評価項目である HbA1c 変化量、MMTT 中の食後血糖値の上昇幅又はインスリン用量に、TEADA 発現による影響は認められなかった。同様に、安全性の評価項目である低血糖、全身性過敏症反応又は注射部位反応に、TEADA 発現による影響は認められなかった。臨床薬理試験では TEADA の発現割合が低いため、PK に対する TEADA の影響について評価しなかった。ITRM 及び ITRN 試験において、TEADA の発現により、本剤のヒューマログより大きい早期のグルコース低下作用に明らかな影響は認められなかった。

本剤での免疫原性の結果は、ヒューマログと同様であった。TEADA が認められたほとんどの患者で、Δ%B/T 値［検体中の抗体に結合したトレーサー量を全放射能量で除したトレーサー結合率（%B/T）とリスプロ過剰量存在下での検体中の%B/T の差（Tier 1、図 2.7.2.4-1）（change in the percent bound tracer divided by total tracer counts）］は小さく、ヒトインスリンに交差反応を示した。しかし、ヒトインスリンに対する交差反応性は、本剤とヒューマログの PK 及び PD プロファイルの違いに影響を及ぼさなかった。本剤の免疫原性による PK 又は PD に対する影響が認められなかったことは、他のインスリン製剤の報告と一致している（Lindholm et al. 2002、Heise et al. 2005、Fineberg et al. 2007、Haahr et al. 2018）。

臨床薬理試験では、ベースラインにおける ADA の有無によるリスプロの PK 及び PD に対する影響を評価した。母集団 PK 解析では、ベースラインにおける ADA の有無は、リスプロのクリ

アランスに対して統計学的に有意な共変量であった。しかし、インスリンの用量は個々に調節されるため、クリアランスのわずかな増加は臨床的に問題ではないと考えられる。本剤の PK の特徴（ヒューマログと比べ本剤でリスプロの吸収が早期にシフトし、後期のリスプロの曝露量が減少する）及び PD の特徴（ヒューマログと比べ本剤で早期にインスリン作用が発現し、後期のインスリン作用が減少する）は、ベースライン時の ADA 有無にかかわらず同様であった。したがって、ベースラインの ADA の有無は、本剤とヒューマログの PK 及び PD プロファイルの違いに影響を及ぼさないことが示された。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価の概要

本申請では、MDI を実施中の T1D 患者を対象とした ITRM 試験及び T2D 患者を対象とした ITRN 試験、並びに CSII を実施中の T1D 患者を対象とした ITSI 試験を評価資料として有効性評価に用いた。

2.5.4.1.1 頻回注射法を用いた国際共同第 III 相試験（ITRM 及び ITRN 試験）

2.5.4.1.1.1 試験デザイン

第 III 相試験である ITRM 及び ITRN 試験は、MDI を実施中の日本人を含む糖尿病患者を対象とした、前向き、無作為化、通院、国際共同多施設、実薬対照、並行群間試験であった。

ITRM 試験は T1D 患者を対象とした 52 週間投与（主要評価期間は 26 週間）の試験で、本剤食直前群及びヒューマログ食直前群では、本剤又はヒューマログを識別不能のプレフィルドペンを用いて二重盲検下で各食事の直前（2 分以内）に投与し、本剤食事開始後群では、投与のタイミングが異なるため本剤を非盲検下で食事開始後 20 分に投与した。1 週間のスクリーニング期間及び 8 週間の導入期間の後、本剤食直前群及びヒューマログ食直前群の被験者においては、52 週間の投与期間及び 4 週間の後観察期間を設定した。本剤食事開始後群の被験者については、投与期間は 26 週間で終了し、その後に 4 週間の後観察期間を設定した。日本における本剤食事開始後群の被験者については、投与期間を 26 週間延長し 52 週間とした。

ITRN 試験は、T2D 患者を対象とした 26 週間投与の試験で、本剤又はヒューマログを識別不能のプレフィルドペンを用いて二重盲検下で各食事の直前（2 分以内）に投与した。本試験では 1 週間のスクリーニング期間及び 8 週間の導入期間、その後の 26 週間の投与期間及び 4 週間の後観察期間を設定した。

両試験とも有効性の主要評価は投与 26 週時に実施した。両試験の主要目的は 26 週時における HbA1c のベースラインからの変化量を指標として、本剤食直前群のヒューマログ食直前群に対する非劣性を検証することであった（非劣性マージンは 0.4%）。また、両試験とも、多重性を調整する副次目的として、投与 26 週における MMTT 時の食後 1 時間血糖値の上昇幅のコントロールに関して、食直前（2 分以内）に投与した本剤のヒューマログに対する優越性、食後 2 時間血糖値の上昇幅のコントロールに関して、食直前（2 分以内）に投与した本剤のヒューマログに対する優越性、血糖コントロール（投与 26 週時の HbA1c のベースラインからの変化量）に関して、食直前（2 分以内）に投与した本剤のヒューマログに対する優越性、さらに、ITRM 試験では血糖コントロール（投与 26 週時の HbA1c のベースラインからの変化量）に関して、食事開始後 20 分に投与した本剤の食直前（2 分以内）に投与したヒューマログに対する非劣性（非劣性マージンは 0.4%）を検証することとした。

ITRM 試験における持続グルコース測定器（CGM）サブスタディ

本試験では、一部の被験者を対象に、盲検下で CGM を行った。最長 14 日間を 2 回、CGM システム（Dexcom G4 Platinum）を使用し、24 時間のグルコースプロファイルを測定した。

CGM サブスタディの主目的として、投与 26 週時における食事開始時のグルコース値で補正した朝食後 0～2 時間のグルコース値 - 時間曲線下面積［iAUC(0-2h)］について、本剤食直前群とヒューマログ食直前群で比較することとした。

2.5.4.1.1.1.1 インスリン量調整

ITRM 及び ITRN 試験では、基礎インスリン量及び食事時インスリン量の調整に用いるアルゴリズムをあらかじめ治験実施計画書で規定したが、最終的に治験担当医師の責任により決定した。導入期間及び治験薬投与期間において、治験担当医師は被験者と相談の上、血糖コントロールを最適化するために、必要に応じて基礎インスリンと食事時インスリンのいずれか又は両方を調整した。食事時インスリン量は、パターン調整法又はカーボカウント法により決定した。被験者は治験期間をとおして同じ食事時インスリン量調整法を用いた。

導入期間の主目的は、基礎インスリン量の最適化であった。無作為割付までに空腹時血糖値の目標値を達成できるよう、基礎インスリン量の評価を少なくとも週 1 回実施し、アルゴリズムに基づいて調整した。

無作為割付時に、インスリン量（本剤又はヒューマログ）は同じ単位数で切り替えたが、治験担当医師が必要と判断した場合には食事時インスリン量又は補正インスリン量を約 10～20%減量した。

無作為割付後の最初の 12 週間（インスリン量集中調整期間）において、血糖コントロールの状態や血糖自己測定（SMBG）値に基づき、必要に応じて食事時インスリン量を調整した。また、食事時インスリン投与法の最適化を図るため又は安全性上の理由で、必要に応じて、基礎インスリン量を調整した。

その後のインスリン量維持期間（投与 12 週時から 26 週時）では、血糖コントロールの維持のため、又は低血糖もしくは顕著な高血糖などの安全性上の理由がある場合のみ、基礎インスリン及び食事時インスリンの用量を調整した。

2.5.4.1.1.1.2 食事開始後投与の検討

超速効型インスリンの食事開始後投与のニーズがあり（第 2.5.1.2.4.3.1 項）、T1D 患者及び T2D 患者での本剤の食事開始後投与を可能とするため、ITRM 試験で非盲検の本剤食事開始後群を設け、検討した。

第 III 相試験では、T2D 患者での食事開始後投与について評価していないが、インスリン分泌が枯渇しており、より厳密なインスリン投与のコントロールが必要とされる T1D 患者において、本剤の食事開始後投与でヒューマログの食直前投与と同等の有効性・安全性を確認することができれば、T2D 患者にも食事開始後投与を適用できると考える。なお、海外臨床薬理試験では、T2D 患者での本剤食事開始後投与について、PK 及び PD を評価している（第 2.5.3.2 項及び第 2.5.3.3 項）。

2.5.4.1.1.2 解析方法

ITRM 及び ITRN 試験の主要目的（以下、H1）は、糖尿病患者を対象に、基礎インスリン併用下で本剤又はヒューマログを食直前（2 分以内）に 26 週間投与したときの、血糖コントロールに関して、本剤のヒューマログに対する非劣性を検証する（非劣性マージンは HbA1c について 0.4%）ことであった。

非劣性マージン

本剤食直前のヒューマログ食直前に対する非劣性が示されたと判断する基準は、投与 26 週時の HbA1c のベースラインからの変化量における最小二乗平均値の群間差（本剤−ヒューマログ）の両側 95%信頼区間（CI）の上限が+0.4%未満である場合とした。

非劣性マージン 0.4%は FDA ガイドライン（FDA 2016）に従って設定した。

主要解析

主要解析は、Efficacy Estimand（無作為割付例における投与 26 週時までに収集された治験薬の投与中止前までのすべてのデータを含む）に対して繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed effects model with repeated measurements：MMRM）を用いた解析を行い、HbA1c のベースラインから投与 26 週時の変化量について本剤とヒューマログを比較した。固定効果を投与群、層別因子、来院、及び投与群と来院の交互作用とし、共変量をベースラインの HbA1c とした。被験者内変動をモデリングするために非構造化された共分散構造（unstructured covariance）を用いた。

主要評価項目の解析は、ITT Estimand でも実施した。ITT Estimand による解析では、治験薬の投与を問わず投与 26 週時までに収集されたすべてのデータを含めた。ITT Estimand の解析では、copy reference 法を用いて、パターン混合モデルを適用した多重代入法に基づき欠測値を補完することとした。参照（reference）は、同一の投与群に無作為に割り付けされ、治験薬投与を中止し、欠測値のない治験完了例から得られたすべてのデータとした。欠測値の補完後、共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）を用いた解析を行った。ITT Estimand による解析は、FDA の要求に応じて実施されたものであり、米国での申請で用いられる。ITT Estimand での結果は、ITRM 及び ITRN 試験治験総括報告書に示した［ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）、ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）］。

Efficacy Estimand 及び ITT Estimand のいずれの解析でも、本剤食直前のヒューマログ食直前に対する非劣性が示されたと判断する基準は、投与 26 週時の HbA1c のベースラインからの変化量における最小二乗平均値の群間差（本剤−ヒューマログ）の両側 95% CI の上限が+0.4%未満である場合とした。

多重性を調整する副次目的

FDA ガイドライン（FDA 2017）で推奨されている、多重性比較のためのグラフィカル・アプローチ（Bretz et al. 2011）を用いて、主要目的及び多重性を調整した副次目的に対する治療効果を検定するための全体的な第 I 種の過誤（両側有意水準 5%）の制御を保証した（図 2.7.3.1-5）。

ITRM 及び ITRN 試験で評価した多重性を調整する副次目的は以下のとおりである。

- H2：食後 1 時間血糖値の上昇幅のコントロールに関して、食直前（2 分以内）に投与した本剤のヒューマログに対する優越性（投与 26 週時、MMTT）
- H3：食後 2 時間血糖値の上昇幅のコントロールに関して、食直前（2 分以内）に投与した本剤のヒューマログに対する優越性（投与 26 週時、MMTT）
- H4：血糖コントロール（投与 26 週時の HbA1c のベースラインからの変化量）に関して、食直前（2 分以内）に投与した本剤のヒューマログに対する優越性
- H5（ITRM 試験のみ）：血糖コントロール（投与 26 週時の HbA1c のベースラインからの変化量）に関して、食事開始後 20 分に投与した本剤の食直前（2 分以内）に投与したヒューマログに対する非劣性

ITRM 及び ITRN 試験のグラフィカル・アプローチを図 2.7.3.1-5 及び図 2.7.3.1-6 に示す。詳細は第 2.7.3 項及び ITRM 及び ITRN 試験の治験総括報告書に示した［ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）、ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）］。

その他の有効性の副次目的及び探索的目的の解析手法については、ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）の Section 9.7.1.10.5 及び ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）の Section 9.7.1.10.5 に記載した。ITRM 試験の CGM データの解析手法については、ITRM 試験治験総括報告書 CGM 補遺（第 5.3.5.1.1 項）の Section 7.6 に記載した。

2.5.4.1.1.3　人口統計学的特性及び被験者の内訳

ITRM 試験では、T1D 患者 1222 例（本剤食直前群 451 例、ヒューマログ食直前群 442 例、本剤食事開始後群 329 例）が無作為割付された。ITRN 試験では、T2D 患者 673 例（本剤食直前群 336 例、ヒューマログ食直前群 337 例）が無作為割り付けされた。

ITRM 及び ITRN 試験の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、T1D 及び T2D 患者で典型的なものであり、いずれの試験でも投与群間でおおむねバランスが取れていた（第 2.7.3 項、表 2.7.3.3-3）。

被験者の大多数は白人（ITRM 試験 77.3%、ITRN 試験 68.6%）であった。日本人は ITRM 試験に 167 例、ITRN 試験に 93 例が無作為割付された。全体集団の平均年齢は ITRM 試験で 44.36 歳、ITRN 試験で 60.58 歳であった。65 歳以上の被験者は、ITRM 試験で 98 例（8.0%）、ITRN 試験で 267 例（39.7%）であった。75 歳以上の被験者は、ITRM 試験で 14 例（1.1%）、ITRN 試験で 19 例（2.8%）であった。糖尿病の罹病期間の平均は、ITRM 試験で 18.9 年、ITRN 試験で 16.5 年であった。BMI の平均値は、ITRM 試験で 26.55 kg/m^2、ITRN 試験で 32.28 kg/m^2 であった。

ITRM 及び ITRN 試験ともに約 94%の被験者が投与 26 週時までの治験薬投与を完了しており、全般的に治験薬投与を中止した被験者の割合は低かった。治験薬投与を中止した被験者の割合及び治験薬投与の中止理由について、投与群間に統計学的に有意な差は見られなかった。ITRM 及び ITRN 試験ともに治験薬投与の中止理由は被験者の意思が最も多かった。治験薬投与を中止した被験者は、ITRM 試験で 69 例［本剤食直前群 22 例（4.9%）、ヒューマログ食直前群 27 例（6.1%）、本剤食事開始後群 20 例（6.1%）］、ITRN 試験で 37 例［本剤食直前群 19 例（5.7%）、ヒューマログ食直前群 18 例（5.3%）］であった。

ITRM 及び ITRN 試験では、治験薬投与を中止した被験者は継続するよう勧められた。なお、被験者は試験の継続又は中止を選択することができた。ITRM 試験では約 97%、ITRN 試験では約 95%の被験者が試験を完了した。詳細は、ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）第 10.1 項及び ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）の Section 10.1 に示した。

2.5.4.1.1.4　有効性の結果の解釈

2.5.4.1.1.4.1　主要目的及び多重性を調整した副次目的

ITRM 及び ITRN 試験の主要目的及び多重性を調整した副次目的の Efficacy Estimand での結果を表 2.5.4.1-1 に示す。

ITRM 及び ITRN 試験において、本剤食直前群は、HbA1c を指標とした血糖コントロールについて、ヒューマログ食直前群に対して、非劣性マージン 0.4%で非劣性を示し、主要目的（H1）は達成された。

ITRM 試験では、本剤食事開始後群は、HbA1c を指標とした血糖コントロールについて、ヒューマログ食直前群に対して、非劣性マージン 0.4%で非劣性を示し、多重性を調整した副次目的（H5）は達成された。

さらに、ITRM 及び ITRN 試験において、本剤食直前群は、食後 1 時間及び食後 2 時間の血糖値の上昇幅のコントロールについて、ヒューマログ食直前群に対する優越性を示し、多重性を調整した副次目的（H2 及び H3）は達成された。

ITRM 及び ITRN 試験において、本剤食直前群は、HbA1c を指標とした血糖コントロールについて、ヒューマログ食直前群に対する優越性を示さず、多重性を調整した副次目的（H4）は達成されなかった。

一方、ITRM 試験における ITT Estimand では、本剤食直前群は、HbA1c を指標とした血糖コントロールについて、ヒューマログ食直前群に対する優越性を示し、多重性を調整した副次目的（H4）は達成された。主要目的及びその他の多重性を調整した副次目的については、Efficacy Estimand 及び ITT Estimand での結果は一致していた［ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）の Table ITRM.11.2、ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）の Table ITRN.11.2］。

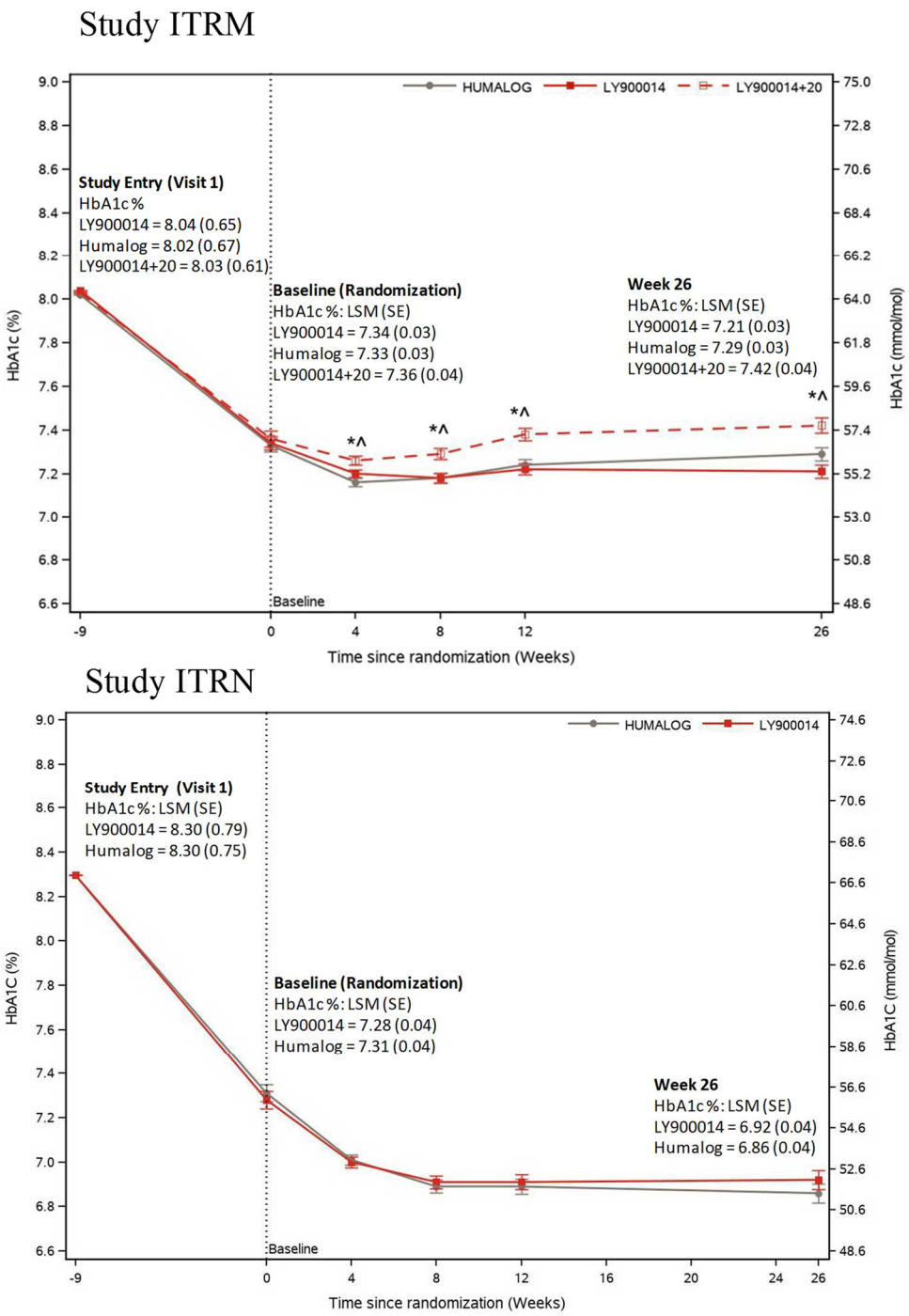
ITRM 及び ITRN 試験の結果から、食直前に投与した場合、本剤はヒューマログと比較して、インスリン量や低血糖リスクを増加することなく、より良好な食後血糖コントロールをもたらすことが示された。本剤を食事開始後に投与した場合でも、ヒューマログと同程度の血糖コントロールを達成するのに要するインスリン量に違いはなく、低血糖リスクも増加しなかった。インスリン量については第 2.5.4.1.1.4.5 項、低血糖については第 2.5.5.2.1.6 項に示す。

表 2.5.4.1-1　有効性の主要目的及び多重性を調整した副次目的の結果（無作為割付集団、Efficacy Estimand）（ITRM、ITRN 試験）

Hypothesis	Test	LSM (SE)		LY-Humalog LS Mean Diff (95% CI)	p-Value	NIM	Objective Met?
		Humalog	LY900014				
ITRM PRONTO-T1D							
Primary Objective							
(H1) Change in HbA1c (%)	NI	-0.05 (0.031)	-0.13 (0.031)	-0.08 (-0.16, 0.00)		0.4%	**Yes**
Multiplicity-Adjusted Secondary Objectives							
		Humalog	**LY900014+20**				
(H5) Change in HbA1c (%)	NI	-0.05 (0.031)	0.08 (0.035)	0.13 (0.04, 0.22)		0.4%	**Yes**
		Humalog	**LY900014**				
(H2) 1 hr PPG excursion (mg/dL)	SUP	74.3 (3.34)	46.4 (3.33)	-27.9 (-35.3, -20.6)	p<0.001		**Yes**
(H3) 2 hr PPG excursion (mg/dL)	SUP	103.9 (4.51)	72.7 (4.50)	-31.2 (-41.1, -21.2)	p<0.001		**Yes**
(H4) Change in HbA1c (%)	SUP	-0.05 (0.031)	-0.13 (0.031)	-0.08 (-0.16, 0.00)	p=0.060		**No**
ITRN PRONTO-T2D							
Primary Objective							
(H1) Change in HbA1c (%)	NI	-0.43 (0.04)	-0.38 (0.04)	0.06 (-0.05, 0.16)		0.4%	**Yes**
Multiplicity-Adjusted Secondary Objectives							
(H2) 1 hr PPG excursion (mg/dL)	SUP	74.9 (3.60)	63.1 (3.60)	-11.8 (-18.1, -5.5)	p<0.001		**Yes**
(H3) 2 hr PPG excursion (mg/dL)	SUP	97.8 (4.50)	80.4 (4.50)	-17.4 (-25.3, -9.5)	p<0.001		**Yes**
(H4) Change in HbA1c (%)	SUP	-0.43 (0.04)	-0.38 (0.04)	0.06 (-0.05, 0.16)	p=0.303		**No**

Abbreviations: CI = confidence interval; Diff = difference; PPG = postprandial glucose; H = hypothesis; HbA1c = hemoglobin A1c; LSM = least squares means; NI = noninferiority comparison; NIM = noninferiority margin; SE = standard error; SUP = superiority comparison.

Sources: [redacted]



*p<0.05 for pairwise comparison on LY900014+20 versus Humalog
^p<0.05 for pairwise comparison on LY900014+20 versus LY900014
Data are Mean at study entry and LS Mean ± SEM at other visits.
Abbreviations: mmol/mol = millimoles per mole.
Sources: [redacted]

図 2.5.4.1-1　導入期間及び無作為割付時から投与 26 週時までにおける HbA1c 値の経時的推移（無作為割付集団、Efficacy Estimand）（上：ITRM 試験、下：ITRN 試験）

2.5.4.1.1.4.2　HbA1c を指標とした血糖コントロール

2.5.4.1.1.4.2.1　HbA1c の変化量

ITRM 及び ITRN 試験において、導入期間及び無作為割付時から投与 26 週時まで良好な血糖コントロールが得られた。ITRM 及び ITRN 試験において、導入期間では、基礎インスリン量の最適化がなされたことにより、HbA1c 値が著しく改善した（図 2.5.4.1-1）。また、空腹時血糖値も改善した。

ITRM 及び ITRN 試験において、治験薬投与期間（26 週間）では、本剤食直前群及びヒューマログ食直前群共に HbA1c 値がベースラインから更に低下した（表 2.5.4.1-2）。HbA1c のベースラインからの変化量について、本剤食直前群のヒューマログ食直前群に対する非劣性が示された（表 2.5.4.1-1）。ITRM 試験の本剤食事開始後群では、治験薬投与期間（26 週間）でベースラインから HbA1c 値が上昇した（表 2.5.4.1-2）。投与 26 週時で、HbA1c 値（最小二乗平均値）がヒューマログ食直前群と比較して統計学的に有意に高かったが、多重性を調整した副次目的（H5：HbA1c のベースラインからの変化量）において本剤食事開始後群はヒューマログ食直前群に対して非劣性であった（表 2.5.4.1-1）。

ITRM 及び ITRN 試験では、すべての被験者が同一の血糖目標に基づいてインスリン量を調整する treat-to-target（Garber 2014）を採用した試験デザインであったため、非劣性は予測された結果であった。

表 2.5.4.1-2 HbA1c の実測値及びベースラインから投与 26 週時の変化量
（無作為割付集団、Efficacy Estimand）（ITRM、ITRN 試験）

Treatment Group	HbA1c, LSM (SE)			LSM Diff at Week 26 A: LY900014 - Humalog (95% CI), p-value B: LY900014+20 - Humalog (95% CI), p-value C: LY900014+20 - LY900014 (95% CI), p-value
	Baseline	Week 26	Change from Baseline at Week 26	
ITRM, HbA1c (%) [a]				
Humalog	7.33 (0.03)	7.29 (0.03)	-0.05 (0.03)	A: -0.08 (-0.16, 0.00), p=0.060
LY900014	7.34 (0.03)	7.21 (0.03)	-0.13 (0.03)	B: 0.13 (0.04, 0.22), p=0.003
LY900014+20	7.36 (0.04)	7.42 (0.04)	0.08 (0.04)	C: 0.21 (0.12, 0.29), p<0.001
ITRN, HbA1c (%) [b]				
Humalog	7.31 (0.04)	6.86 (0.04)	-0.43 (0.04)	A: 0.06 (-0.05, 0.16), p=0.303
LY900014	7.28 (0.04)	6.92 (0.04)	-0.38 (0.04)	

Abbreviations: CI = confidence interval; diff = difference; HbA1c = hemoglobin A1c; LSM = least-squares mean; MMRM = mixed model repeated measures; SE = standard error.

[a] MMRM model for post-baseline measures: Variable = baseline + pooled country + type of basal insulin during lead-in + prandial insulin dosing plan + treatment + time + treatment*time (Type III sum of squares).

[b] MMRM model for post-baseline measures: Variable = baseline + pooled country + number of bolus injections at study entry stratum + type of basal at lead-in stratum + treatment + time + treatment*time (Type III sum of squares).

Sources: [redacted]

2.5.4.1.1.4.2.2 HbA1c の部分集団解析

ITRM 及び ITRN 試験で、HbA1c の投与 26 週時におけるベースラインからの変化量を用いて、様々な部分集団での有効性を検討した結果、ITRM 試験では 1 つの部分集団を除いて投与群と各部分集団で統計学的に有意な交互作用は見られず、ITRN 試験でも、大半の部分集団で統計学的に有意な交互作用は見られなかった（第 2.7.3.3.4.2 項参照）。

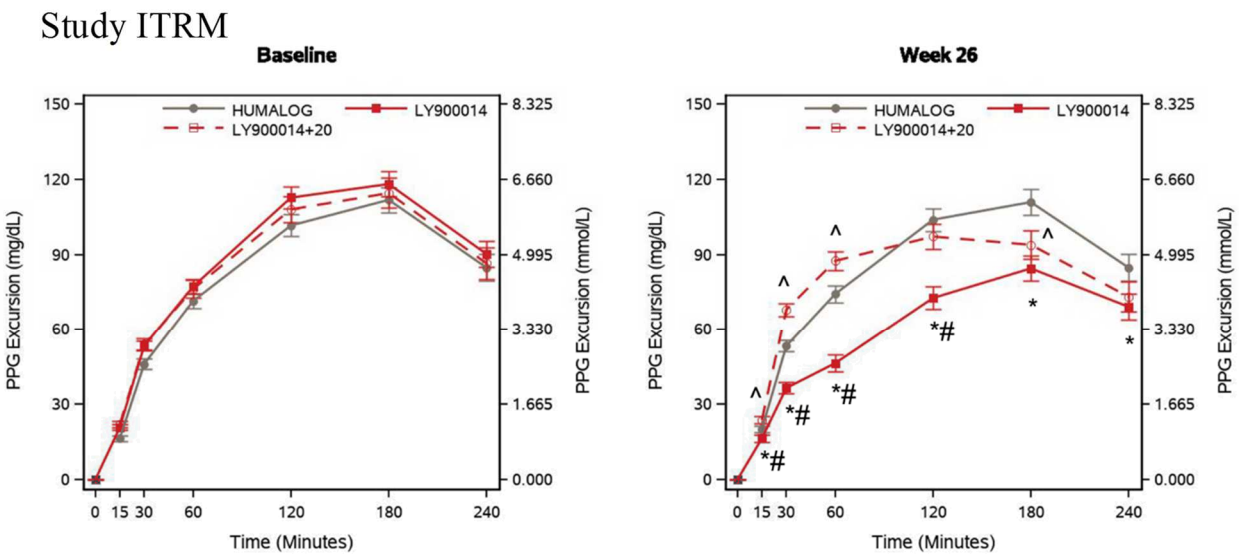
2.5.4.1.1.4.3 混合食負荷試験（MMTT）

ITRM 及び ITRN 試験の投与 26 週時の本剤食直前群とヒューマログ食直前群の比較

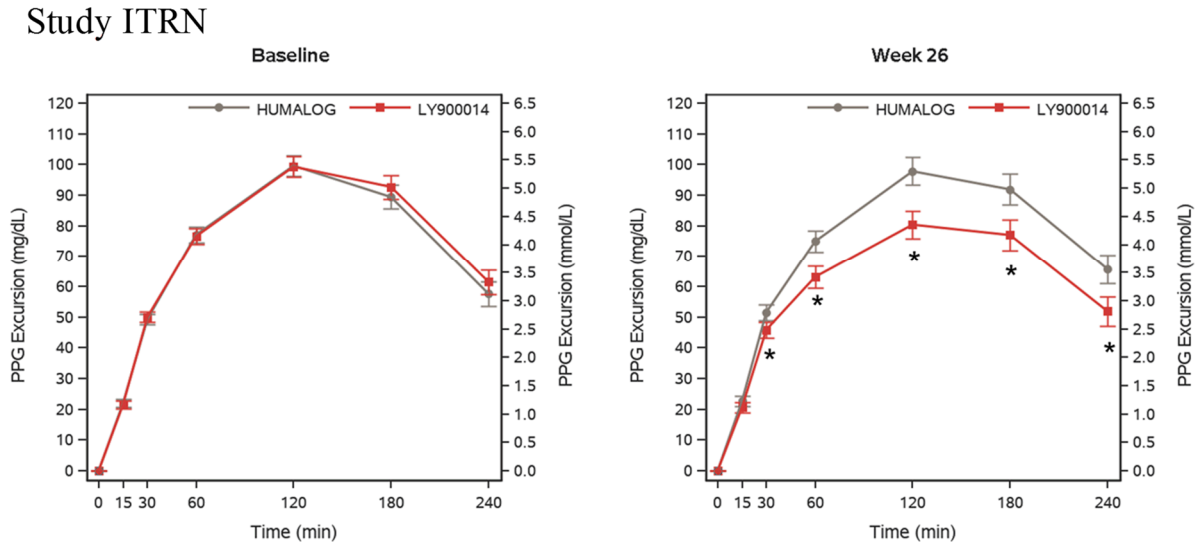
本剤食直前群は、投与 26 週時における MMTT 時の食後 1 時間及び食後 2 時間の血糖値の上昇幅のコントロールについて、ヒューマログ食直前群に対して優越性を示した（多重性を調整した副次目的：H2 及び H3 を達成）（第 2.5.4.1.1.4.1 項、表 2.5.4.1-1）。投与 26 週時の食後血糖値の上昇幅の平均値は、本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して複数の測定時点（ITRM 試験：食後 15 分から食後 4 時間まで、ITRN 試験：食後 30 分から食後 4 時間まで）で統計学的に有意に小さかった（図 2.5.4.1-2）。食後 4 時間の、食事開始時の血糖値で補正した血糖値 - 時間曲線下面積［iAUC(0-4h)］は、本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して小さかった。MMTT 時の食事時インスリン量は、本剤食直前群とヒューマログ食直前群の間で同様であったことから、本剤食直前群とヒューマログ食直前群における食後血糖値の変動幅の差は食事時インスリン量の差によるものではなく、本剤のより速やかな作用発現によるものであることが示された。

ITRM 試験の投与 26 週時の本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の比較

投与 26 週時における MMTT 時の食後血糖値の上昇幅の平均値は、本剤食事開始後群でヒューマログ食直前群と比較して、食後 1 時間までの各測定時点では統計学的に有意に大きく、食後 3 時間では統計学的に有意に小さく、食後 2 時間及び食後 4 時間では同様であった。食後 4 時間の iAUC は、本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群で同様であった。MMTT 時の食後血糖値の上昇幅の詳細な結果は第 2.7.3.3.2.2 項に示す。



*p<0.05 for pairwise comparison on LY900014 versus Humalog
^p<0.05 for pairwise comparison on LY900014+20 versus Humalog
#p<0.05 for pairwise comparison on LY900014+20 versus LY900014



*p<0.05 for pairwise comparison on LY900014 versus Humalog

Abbreviation: LSM=least squares mean; min=minutes; PPG=postprandial glucose; SE=standard error.
Data are LSM (SE)
For the MMTT at baseline all patients received Humalog.
Source: grmtg02.rtf, smmte01.rtf (ITRM); grmtg02.pdf; smsmg01.rtf (ITRN)

図 2.5.4.1-2　ベースライン時及び投与 26 週時における MMTT 時の食後血糖値の上昇幅の推移（無作為割付集団、Efficacy Estimand）（上：ITRM 試験、下：ITRN 試験）

2.5.4.1.1.4.4　　血糖自己測定（SMBG）

投与 26 週時における 10 ポイント SMBG で得られた血糖値は、MMTT により得られた結果を支持するものであった［図 2.5.4.1-3（ITRM 試験）及び図 2.5.4.1-4（ITRN 試験）］。

ITRM 及び ITRN 試験の投与 26 週時の本剤食直前群とヒューマログ食直前群の比較

投与 26 週時における 1 日平均血糖値及び 1 日の食事開始前の平均血糖値について、本剤食直前群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。投与 26 週時における食後血糖値（1 日平均）は、本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して、食後 1 時間（1 日平均）及び食後 2 時間（1 日平均）で統計学的に有意に低かった（表 2.5.4.1-3）。

投与 26 週時における食後血糖値の上昇幅（1 日平均）は、本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して、食前から食後 1 時間（1 日平均）及び食前から食後 2 時間（1 日平均）で統計学的に有意に小さかった（表 2.5.4.1-4）。

ITRM 試験の投与 26 週時の本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の比較

投与 26 週時における 1 日平均血糖値について、本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。投与 26 週時における食後血糖値（1 日平均）は、本剤食事開始後群でヒューマログ食直前群と比較して、食後 1 時間（1 日平均）で統計学的に有意に高く、食後 2 時間（1 日平均）では統計学的に有意な差は見られなかった（表 2.5.4.1-3）。

投与 26 週時における食後血糖値の上昇幅（1 日平均）は、本剤食事開始後群でヒューマログ食直前群と比較して、食前から食後 1 時間（1 日平均）では統計学的に有意に大きく、食前から食後 2 時間（1 日平均）では統計学的に有意な差は見られなかった（表 2.5.4.1-4）。

表 2.5.4.1-3　投与 26 週時における食後血糖値（1 日平均）（無作為割付集団）（ITRM、ITRN 試験）

Postmeal Daily Mean Glucose at Week 26, LSM, mg/dL				
	Timepoint	LY900014	Humalog	p-value
ITRM	1hour	165.7	174.4	0.004
	2 hour	156.3	165.0	0.003
ITRN	1hour	166.2	173.0	0.010
	2 hour	159.6	166.7	0.013
	Timepoint	LY900014+20	Humalog	p-value
ITRM	1hour	184.3	174.4	0.002
	2 hour	164.0	165.0	0.774

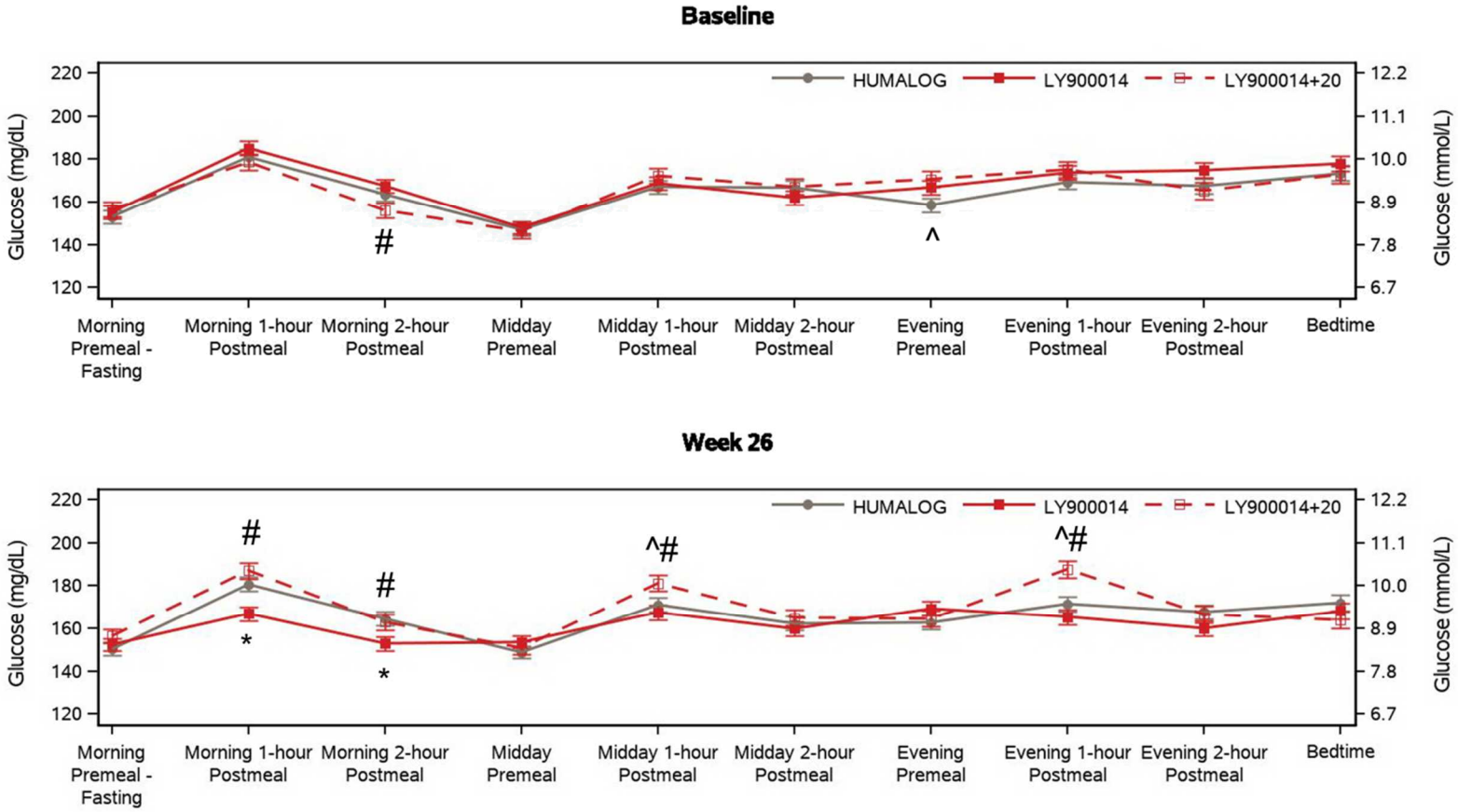
Sources: CSR Table ITRM.14.50 and CSR Table ITRN.14.46.

表 2.5.4.1-4　投与 26 週時における食後血糖値の上昇幅（1 日平均）（無作為割付集団）（ITRM、ITRN 試験）

Premeal to Postmeal Daily Mean at Week 26			
	Timepoint	LSM Diff, mg/dL (LY900014 Versus Humalog)	p-value
ITRM	Premeal to 1-hour postmeal	-14.5	<0.001
	Premeal to 2-hour postmeal	-13.1	<0.001
ITRN	Premeal to 1-hour postmeal	-9.2	<0.001
	Premeal to 2-hour postmeal	-9.7	<0.001
	Timepoint	LSM Diff, mg/dL (LY900014+20 Versus Humalog)	p-value
ITRM	Premeal to 1-hour postmeal	6.5	0.045
	Premeal to 2-hour postmeal	-4.19	0.212

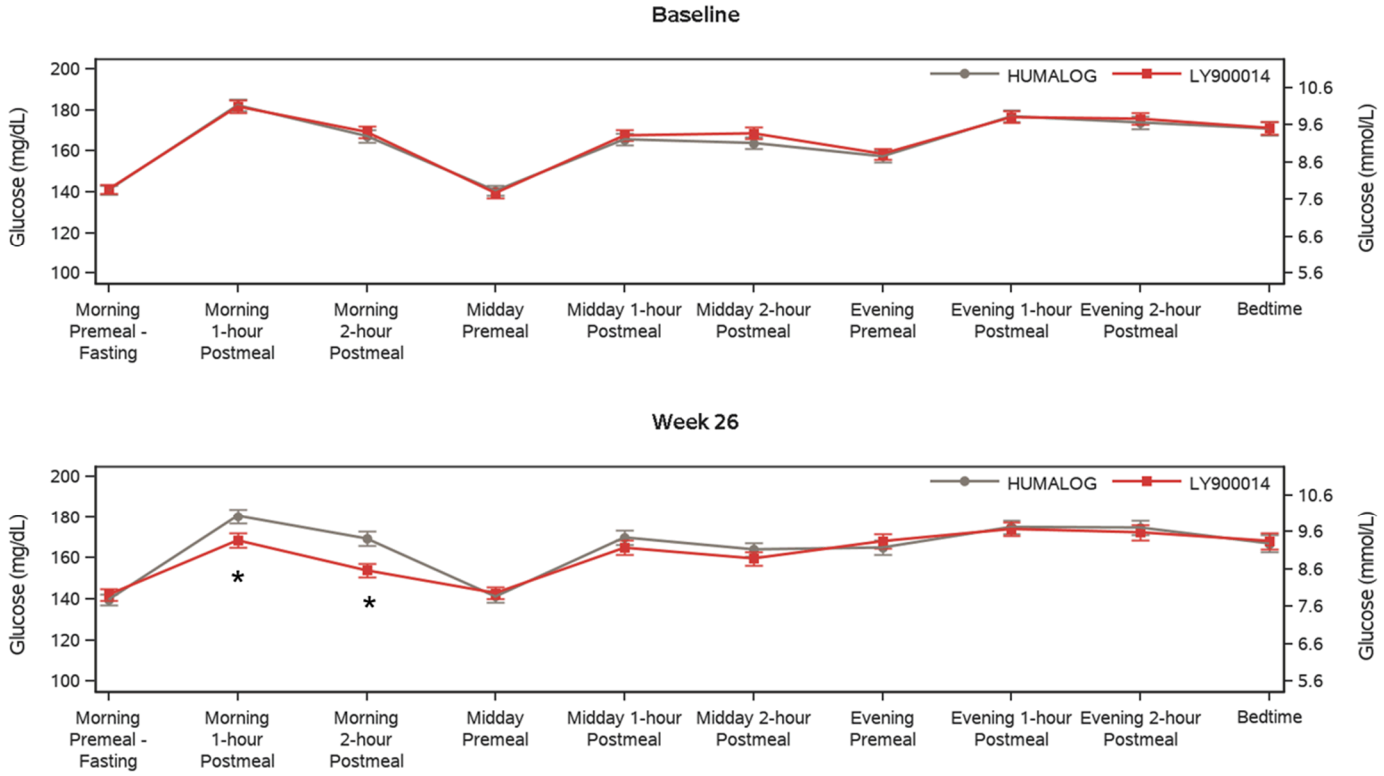
Sources: CSR Table ITRM.14.51 and CSR Table ITRN.14.47.

SMBG の詳細な結果は、ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）の Section 11.4.3.1.3.3、Table ITRM.14.50 及び Table ITRM.14.51、ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）の Section 11.4.3.1.3.3、Table ITRN.14.46 及び Table ITRN.14.47 に示す。



Abbreviation: LSM=least squares mean; SE=standard error.
Data are LSM (SE)
*p<0.05 for pairwise comparison on LY900014 versus Humalog
^p<0.05 for pairwise comparison on LY900014+20 versus Humalog
#p<0.05 for pairwise comparison on LY900014+20 versus LY900014
Sources: [redacted]

図 2.5.4.1-3　　ベースライン時及び投与 26 週時における 10 ポイント SMBG プロファイル（無作為割付集団）（ITRM 試験）



Abbreviation: LSM=least squares mean; SE=standard error.
Data are LSM (SE)
*p<0.001
Source: [redacted]

図 2.5.4.1-4　　ベースライン時及び投与 26 週時における 10 ポイント SMBG プロファイル（無作為割付集団）（ITRN 試験）

2.5.4.1.1.4.5　　インスリン量

1 日のインスリン量（基礎インスリン量、食事時インスリン量、総インスリン量、食事時インスリン/総インスリン量比）は ITRM 及び ITRN 試験のすべての投与群で投与 26 週時においてベースラインから増加した。基礎インスリン量は導入期間を通じて増加し、食事時インスリン量はインスリン量集中調整期間を通じて増加したが、インスリン量維持期間は基礎インスリン量及び食事時インスリン量はともにほぼ一定であった。

ITRM 試験

投与 26 週時において、基礎インスリン量、食事時インスリン量及び総インスリン量について、本剤食直前群又は本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。投与 26 週時において、食事時インスリン/総インスリン量比は本剤食直前群又は本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間で同様であった（約 52%）。

ITRN 試験

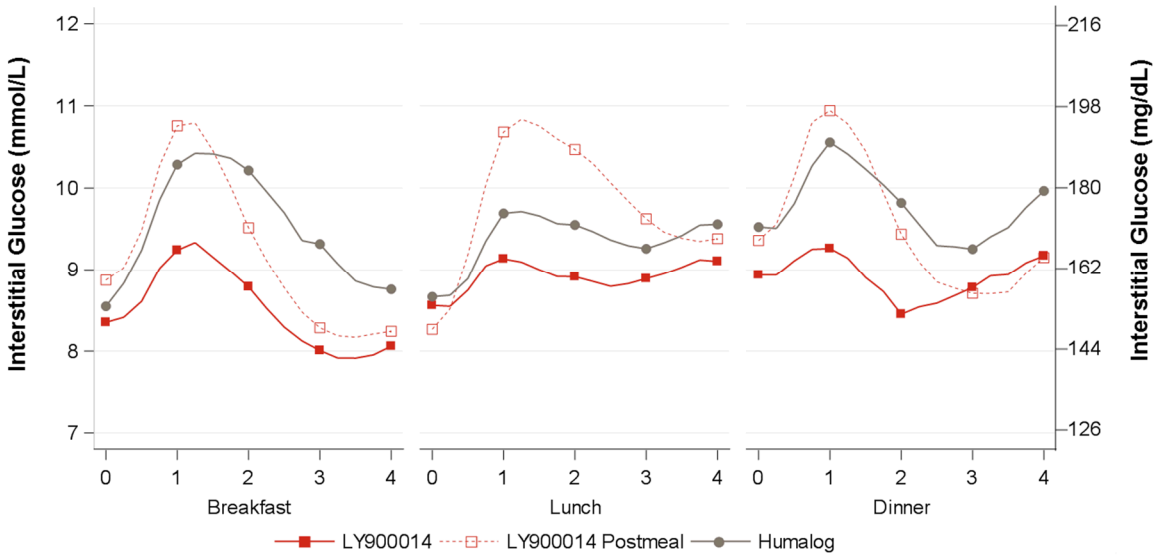
投与 26 週時において、基礎インスリン量については本剤食直前群とヒューマログ食直前群の間で有意な差は見られなかった。食事時インスリン量及び総インスリン量については本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して高用量であったが、体重で調整した食事時インスリン量及び総インスリン量（U/kg/day）では、本剤食直前群とヒューマログ食直前群の間で有意な差は見られなかった。投与 26 週時において、食事時インスリン/総インスリン量比は本剤食直前群とヒューマログ食直前群の間で同様であった（約 49%）。

これらの結果は、本剤とヒューマログの同じ単位数での用量換算を支持するものであった。

2.5.4.1.1.4.6　　CGM サブスタディ

ITRM 試験において盲検下で実施した CGM サブスタディでは、269 例（本剤食直前群 97 例、ヒューマログ食直前群 99 例、本剤食事開始後群 73 例）が治験薬を少なくとも 1 回投与され、少なくとも 1 期間（ベースライン又はベースライン後）で CGM を使用した。CGM サブスタディより得られた結果は、ITRM 試験の MMTT 及び 10 ポイント SMBG より得られた血糖プロファイルの結果と一致していた。

CGM を用いて継続的に測定した間質液グルコース値は Ambulatory Glucose Profile（AGP）で示した。以下の iAUC の算出に用いた、投与 26 週時における朝食後、昼食後及び夕食後の 0～4 時間の AGP（平均値）を図 2.5.4.1-5 に示した。

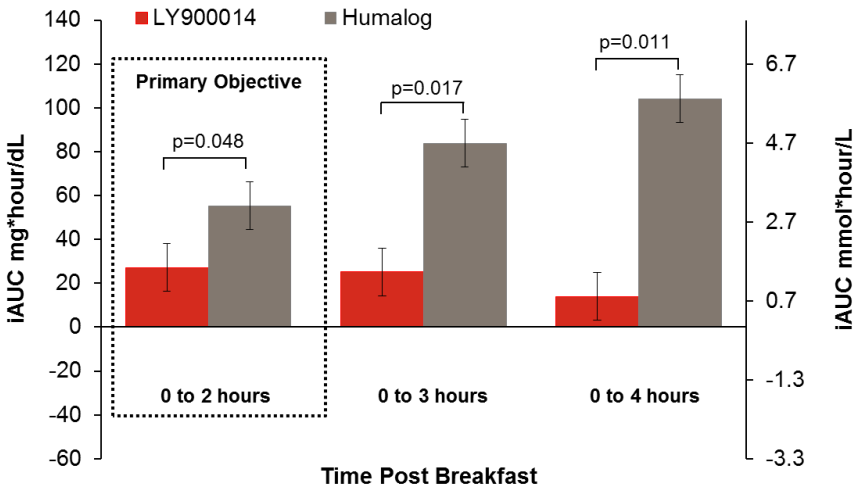


Sources: [redacted]

図 2.5.4.1-5　投与 26 週時の CGM モニタリングによる AGP（平均値）（CGM 解析対象集団）（ITRM 試験、CGM サブスタディ）

投与 26 週時の本剤食直前群とヒューマログ食直前群の比較

CGM サブスタディの主目的は、本剤食直前群とヒューマログ食直前群の投与 26 週時の朝食後の iAUC(0-2h)について比較することであった。本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して朝食後の iAUC(0-2h)が統計学的に有意に小さかった（図 2.5.4.1-6）。朝食後の iAUC(0-3h)及び iAUC(0-4h)も、本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して統計学的に有意に小さかった。



Abbreviations: iAUC = incremental area under the curve; LSM = least-squares mean; SE = standard error.
Data are LSM (SE).
Source: [redacted]

図 2.5.4.1-6　投与 26 週時における朝食後の iAUC（CGM 解析対象集団）
（ITRM 試験、CGM サブスタディ）

朝食及びすべての食事について食後 0～2 時間及び食後 0～3 時間のグルコース値の上昇幅は、本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して統計学的に有意に小さかった［ITRM 試験治験総括報告書 CGM 補遺（第 5.3.5.1.1 項）Table ITRM.9.3 参照］。本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して食後血糖コントロールがより改善したことは、通常食事時インスリンが使用される時間帯である日中（06:00:00～23:59:59）のグルコース値が目標範囲内であった時間が、本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して統計学的に有意に長かった（表 2.5.4.1-5）ことと関連していると考えられた。

夜間（00:00:00～05:59:59）にグルコース値が低血糖域（50 mg/dL 未満及び 70 mg/dL 以下）であった時間が、本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して、統計学的に有意に短く（表 2.5.4.1-6）、また、グルコース値が高血糖域（180 mg/dL 超）であった時間も一貫して短い傾向が見られた。

表 2.5.4.1-5 投与 26 週時の日中のグルコース値が目標範囲内であった時間（CGM 解析対象集団）（ITRM 試験、CGM サブスタディ）

Time in Glucose Target Ranges; Daytime at Week 26, Study ITRM **Daytime: 06:00:00-23:59:59 on the 24-hour clock**				
	LSM (SE) Minutes		LSM Difference (95% CI) Minutes	p-value
	Humalog	LY900014	LY900014 versus Humalog	
71 to 180 mg/dL	559.4 (17.44)	603.0 (16.38)	43.6 (6.9, 80.3) minutes more time in range	p=0.020
71 to 140 mg/dL	354.9 (15.61)	395.6 (14.61)	40.8 (7.9, 73.6) minutes more time in range	p=0.015

Abbreviations: CI = confidence interval; LSM = least squares mean; SE = standard error.
Sources: ITRM 試験治験総括報告書 CGM 補遺（第 5.3.5.1.1 項）Section 9.2.2.4、Table ITRM.11.9.

表 2.5.4.1-6 投与 26 週時の夜間のグルコース値が低血糖域であった時間（CGM 解析対象集団）（ITRM 試験、CGM サブスタディ）

Time in Hypoglycemic Target Ranges; Nighttime at Week 26, Study ITRM **Nighttime;** 00:00:00-05:59:59 **on the 24-hour clock**				
	LSM (SE) Minutes		LSM Difference (95% CI) Minutes	p-value
	Humalog	LY900014	LY900014 versus Humalog	
<50 mg/dL	12.6 (2.30)	7.0 (2.17)	-5.6 (-10.5, -0.8); 5.6 minutes less time in hypoglycemia	p=0.023
≤70 mg/dL	37.6 (4.07)	26.2 (3.84)	-11.5 (-20.0, -2.9); 11.5 minutes less time in hypoglycemia	p=0.009

Abbreviations: CI = confidence interval; LSM = least squares mean; SE = standard error.
Sources: ITRM 試験治験総括報告書 CGM 補遺（第 5.3.5.1.1 項）Section 9.2.2.7、Table ITRM.11.11.

ITRM 試験の投与 26 週時の本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の比較

朝食後の iAUC 及びすべての食事後の iAUC について、いずれの測定時点でも本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。

朝食後及びすべての食後の食後 0～2 時間及び食後 0～3 時間のグルコース値の上昇幅について、本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。

グルコース値が目標範囲内であった時間について、本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。

ITRM 試験の CGM サブスタディの詳細な結果は、第 2.7.3.3.2.3 項及び ITRM 試験治験総括報告書 CGM 補遺（第 5.3.5.1.1 項）に示す。

2.5.4.1.1.4.7 日本人集団における有効性の結果

2.5.4.1.1.4.7.1 1 型糖尿病患者の結果（ITRM 試験）

T1D 患者を対象とした ITRM 試験において、日本人集団の被験者背景について、全体集団と比較して、体重、BMI、T1D の罹患期間、基礎インスリンの種類、インスリン量調整法及び CGM/

フラッシュグルコース測定器（FGM）の使用有無で差が認められたが、その他は全体集団とおおむね同様であった。

日本人集団において、本剤食直前群とヒューマログ食直前群で、HbA1c のベースラインから投与 26 週時の変化量の差（本剤食直前群－ヒューマログ食直前群）の両側 95% CI の上限が全体集団と同様に非劣性マージン 0.4%を下回った［差の最小二乗平均値（両側 95% CI）：0.04%（-0.14%～0.22%）］。また、本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群でも、HbA1c のベースラインから投与 26 週時の変化量の差（本剤食事開始後群－ヒューマログ食直前群）の両側 95% CI の上限が全体集団と同様に非劣性マージン 0.4%を下回った。

投与 26 週時における MMTT 時の食後血糖値の上昇幅は、ヒューマログ食直前群と比較して本剤食直前群で食後 30 分から食後 4 時間までのすべての測定時点で統計学的に有意に小さかった。投与 26 週時における MMTT 時の食後血糖値の上昇幅は、本剤食事開始後群では、ヒューマログ食直前群と比較して食後 30 分で統計学的に有意に大きく、食後 180 分で統計学的に有意に小さかった。食後 4 時間までの血糖値の上昇幅について、本剤食直前群、ヒューマログ食直前群及び本剤食事開始後群で推移の傾向は全体集団と日本人集団で同様であったが、全体集団と比較して日本人集団で上昇幅が大きかった。

その他の有効性評価項目について、投与 26 週時の 10 ポイント SMBG で得られた血糖値の上昇幅は、本剤食直前群ではヒューマログ食直前群と比較して、食前から食後 1 時間の 1 日平均及び食前から食後 2 時間の 1 日平均で統計学的に有意に小さく、本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群では、統計学的に有意な差は見られなかった。投与 26 週時の 10 ポイント SMBG で得られた血糖値は、日本人集団で全体集団と比較して、本剤食直前群、ヒューマログ食直前群、本剤食事開始後群のいずれでも朝食後 1 時間の血糖値が高く、また本剤食事開始後群で昼食後 1 時間の血糖値が高かったが、推移の傾向は日本人集団と全体集団でおおむね同様であった。投与 26 週時における HbA1c 目標値を達成した被験者の割合については、本剤食直前群及び本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。投与 26 週時のインスリン量（基礎インスリン量、食事時インスリン量、総インスリン量及び食事時インスリン/総インスリン量比）については、ヒューマログ食直前群と比較して、本剤食直前群で基礎インスリン量、食事時インスリン量、総インスリン量、及び体重で調整した基礎インスリン量、食事時インスリン量、総インスリン量が統計学的に有意に高く、食事時インスリン/総インスリン量比には統計学的に有意な差は見られなかった。また、ヒューマログ食直前群と比較して、本剤食事開始後群で基礎インスリン量及び体重で調整した基礎インスリン量が統計学的に有意に高かったが、その他については統計学的に有意な差は見られなかった。投与 26 週時に HbA1c 目標値を達成した被験者の割合は、3 投与群のいずれにおいても全体集団と比べて日本人集団で低かった。また、治験期間を通じて、全体集団と比較して日本人集団で、体重で調整した基礎インスリン量が低く、体重で調整した食事時インスリン量が高く、総インスリン量中の食事時インスリン比率が高かった。

ITRM 試験において、全体集団と比較して、すべての投与群で共通して日本人集団で HbA1c 値や血糖値が高く、総インスリン量中の食事時インスリン比率が高いなど、一部異なる傾向が認められたものの、各評価項目の推移の傾向及び投与群間の位置関係はおおむね同様であった。

2.5.4.1.1.4.7.2 2型糖尿病患者の結果（ITRN 試験）

T2D 患者を対象とした ITRN 試験において、全体集団と日本人集団の比較では、被験者背景について、男女比、体重、BMI、基礎インスリンの種類、メトホルミンの使用有無で差が認められた。

日本人集団において、本剤食直前群とヒューマログ食直前群で、HbA1c のベースラインから投与 26 週時の変化量の差（本剤食直前群－ヒューマログ食直前群）の両側 95% CI の上限が全体集団と同様に非劣性マージン 0.4%を下回った［差の最小二乗平均値（両側 95% CI）：0.13%（-0.12%～0.39%）］。

日本人集団において、投与 26 週時における MMTT 時の食後血糖値の上昇幅には、食後 4 時間までのすべての測定時点で、本剤食直前群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。食後 4 時間までの血糖値の上昇幅について、本剤食直前群及びヒューマログ食直前群で推移の傾向は全体集団と日本人集団で同様であったが、全体集団と比較して日本人集団で上昇幅が大きかった。

その他の有効性評価項目について、投与 26 週時の 10 ポイント SMBG で得られた血糖値の上昇幅については、本剤食直前群ではヒューマログ食直前群と比較して、食前から食後 1 時間の 1 日平均で統計学的に有意に小さかった。投与 26 週時の 10 ポイント SMBG で得られた血糖値は、本剤食直前群、ヒューマログ食直前群のいずれでも、全体集団と比較して日本人集団で朝食後 1 時間の血糖値が高かったが、推移の傾向は日本人集団と全体集団でおおむね同様であった。投与 26 週時における HbA1c 目標値を達成した被験者の割合、投与 26 週時のインスリン量（基礎インスリン量、食事時インスリン量、総インスリン量及び食事時インスリン/総インスリン量比）について、本剤食直前群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。投与 26 週時に HbA1c 目標値を達成した被験者の割合は、本剤食直前群及びヒューマログ食直前群のいずれも全体集団と比べて日本人集団で低かった。また、全体集団と比較して、日本人集団では、体重で調整した基礎インスリン量、食事時インスリン量及び総インスリン量は低く、総インスリン量中の食事時インスリンの比率が高かった。

ITRN 試験において、全体集団と比較して、全体的に日本人集団で HbA1c 値や血糖値が高く、総インスリン量中の食事時インスリン比率が高いなど、一部異なる傾向が認められたものの、各評価項目の推移の傾向及び投与群間の位置関係はおおむね同様であった。

以上、ITRM 及び ITRN 試験において、全体集団及び日本人集団の有効性の結果に一貫性が認められたことから、当該国際共同治験の結果を日本人の有効性の評価に用いることが可能であると判断した。

2.5.4.1.2 持続皮下インスリン注入法を用いた海外第 III 相試験（ITSI 試験）

2.5.4.1.2.1 試験デザイン

第 III 相試験である ITSI 試験は、CSII を行っている外国人 T1D 患者を対象とした、前向き、無作為化、二重盲検、通院、国際共同多施設、実薬対照、2 期クロスオーバー試験であった。

ITSI 試験は、各期 6 週間の合計 12 週間投与試験で、インスリンポンプを用いて本剤及びヒューマログを二重盲検下で投与し、食事時ボーラスとしては各食事の直前（2 分以内）に投与した。

1 週間のスクリーニング期間及び 2 週間の導入期間、その後の 2 期のクロスオーバー期間及び 4 週間の後観察期間を設定し、各期の間に休薬期間は設定しなかった。

ITSI 試験の主要目的は、6 週間の治療期間におけるインスリンポンプの注入遮断アラーム又は原因不明の高血糖［インスリンポンプによる補正ボーラス投与後 1 時間以内に低下しない、250 mg/dL を超える血糖値（SMBG）のため早期交換となる注入セットの不具合の発現率（件/人/30 日）を本剤とヒューマログで比較することであった。有効性に関するすべての検定は、両側有意水準 5%で実施し、本剤投与時とヒューマログ投与時の差の CI は両側 95%で算出した。

2.5.4.1.2.1.1 インスリン量調整

ITSI 試験では、導入期間の主目的は、インスリンポンプの設定が適切であるか評価することとした。無作為割付時に、最初の治験インスリン量（本剤又はヒューマログ）は同じ単位数で切り替えた。各治療期間中、治験担当医師は被験者と相談の上、SMBG 及び CGM のデータに基づいて血糖コントロールを最適化するため必要に応じてインスリンポンプの設定を調整した。特に各治療期間の最初の 4 週間は、目標の血糖値を達成するため、必要に応じてインスリンポンプの設定を調整した。最後の 2 週間は、低血糖又は顕著な高血糖などの安全性上の理由がある場合のみポンプの設定の調整を許容し、インスリンポンプの設定をおおむね安定するようした。ITSI 試験では、この設定が安定した最後の 2 週間に得られた CGM 及び低血糖のデータを比較に用いた。

2.5.4.1.2.1.2 インスリンポンプ

試験期間中、被験者が所有している MiniMed® 530 G／630 G（US）又は 640 G（EU）のインスリンポンプを使用し、リザーバー及び注入セットは実施医療機関が提供した。

被験者は、注入セット交換（注入セットの不具合による交換を除き 72±4 時間ごと）のたび、外来で識別不能な治験薬のバイアルからインスリンポンプのリザーバーに治験薬を注入し、新しい注入セットのカテーテルを適切な部位に留置した。導入期間及び治療期間において、インスリンポンプのボーラス投与速度は、標準速度（1.5 U/分）に設定し、導入期間の開始に当たり、基礎レートやインスリンポンプの設定は変更しなかった。

2.5.4.1.2.1.3 持続グルコース測定器（CGM）

導入期間及び治療期間中は、試験前に個人で使用していた CGM や FGM の使用を中止した。この期間は、すべての被験者が CGM としてアラート及びアラーム機能を使用可能にした Dexcom G5®をリアルタイムモードで使用した。被験者は Dexcom G5 を用いて 5 分ごとにリアルタイムのグルコース値を確認することができた。

2.5.4.1.2.2 解析方法

ITSI 試験の主要目的は、インスリンポンプを用いて本剤又はヒューマログを投与したときの適合性及び安全性を評価することであった。HbA1c は探索的な有効性の評価項目であり、本剤投与時とヒューマログ投与時の統計学的な比較は行わず、治療期間ごとに集計した。HbA1c は患者の過去 2～3 ヵ月間の血糖コントロールを反映するため、治療期間第 1 期から治療効果第 2 期へ持

ち越し効果が見られる可能性がある。持ち越し効果の可能性を排除するため、本項では治療期間第 1 期のみの HbA1c の傾向について評価した。

CGM の解析は、CGM 解析対象集団［無作為割付例のうち、治験薬を少なくとも 1 回投与され、少なくとも 1 期間（導入期間、治療期間第 1 期、治療期間第 2 期）の CGM データがあるすべての被験者］を対象に行った。治験薬の初回投与時から最終投与時（すなわち、非盲検の導入期間中のヒューマログ投与時、治療期間第 1 期又は治療期間第 2 期の治験薬投与時）の CGM データのみを解析に含め、患者がポンプを外している期間中及び治験薬投与を中断している期間中の CGM データは解析に含めないこととした。

本剤投与時及びヒューマログ投与時の間質液グルコース値減少率の比較は、投与 0～6 週時の結果を用いて行った。その他の変数及び AGP についての比較は、投与 4～6 週時の結果を用いて行った。

CGM の解析の結果及び間質液グルコース値減少率の詳細は第 2.7.3.3.3 項に示す。

2.5.4.1.2.3 人口統計学的特性及び被験者の内訳

ITSI 試験では、49 例（ヒューマログ→本剤：25 例、本剤→ヒューマログ：24 例）が無作為割付けされた。被験者は 28 例（57.1%）がスペインから、21 例（42.9%）が米国から組み入れられた。ほとんどが白人（48 例、98.0%）であった。年齢の平均値は 39.6 歳であり、BMI の平均値は 26.86 kg/m^2 であった。

罹病期間は 21.29 年であり、被験者は平均 8.73 年間 CSII を行っていた。組入れ時の HbA1c の平均値は 7.23%であり、導入期間に 7.06%に低下し、ベースライン時に約 67%の被験者で HbA1c が 7.3%以下であった。

治療期間第 1 期に、治験実施計画書からの逸脱のため、1 例（本剤投与時）が試験を中止した。治療期間第 2 期に、いずれも被験者の意思により、2 例（本剤投与時 1 例、ヒューマログ投与時 1 例）が試験を中止した。

2.5.4.1.2.4 有効性の結果の解釈

ITSI 試験は、インスリンポンプ使用時の本剤の適合性及び安全性を評価するためにデザインされた試験である。本試験の適合性及び安全性に関する主要目的は達成された（第 2.5.5.2.3 項）。6 週間の治療期間における注入セットの不具合発現率又は発現割合では、本剤投与時及びヒューマログ投与時で統計学的に有意な差は見られなかった。

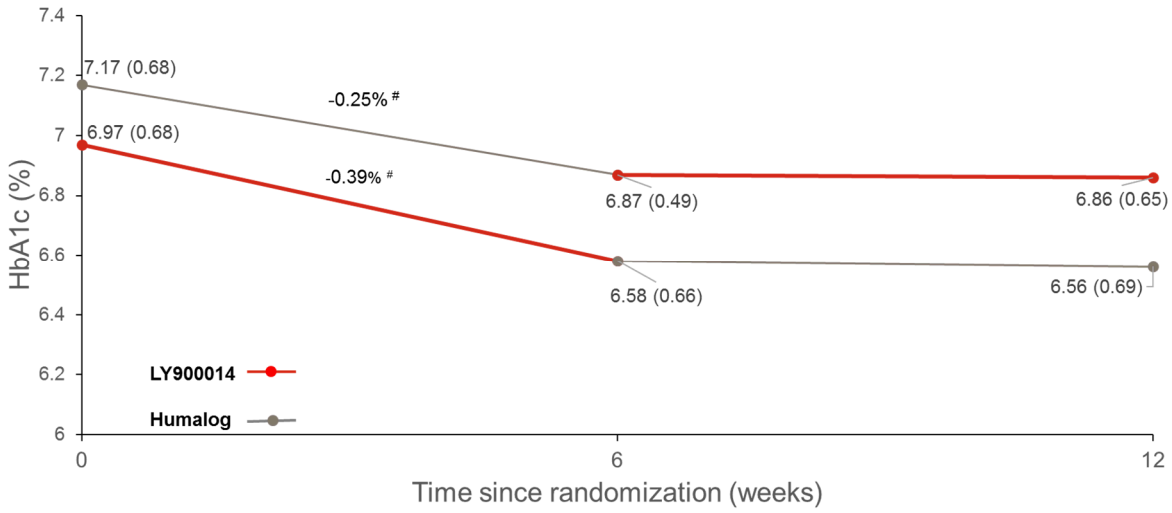
有効性の副次目的及び探索的目的の主な結果を以下に記載する。

2.5.4.1.2.4.1 インスリン量

投与 6 週時の 1 日のインスリン量［基礎インスリン量、ボーラスインスリン量（食事時及び補正）、総インスリン量］について、本剤投与時とヒューマログ投与時の間で統計学的に有意な差は見られなかった。投与 6 週時のボーラスインスリン/総インスリン量比も本剤投与時及びヒューマログ投与時で同様であった［最小二乗平均値（標準誤差：SE）、本剤投与時：44.2%（1.17%）、ヒューマログ投与時：46.6%（1.17%）］。

2.5.4.1.2.4.2　HbA1c の変化量

ITSI 試験では、すべての被験者が良好な血糖コントロール状態で試験に組み入れられたが、血糖コントロールは治療期間第 1 期で更に改善し、治療期間第 2 期を通じて維持された（図 2.5.4.1-7）。いずれの治験薬投与時でも治療期間第 1 期において HbA1c のベースラインからの統計学的に有意な低下が見られた。HbA1c のベースライン値がヒューマログ投与時と比較して本剤投与時で低かったにもかかわらず（本剤投与時：6.97%、ヒューマログ投与時：7.17%）、治療期間第 1 期における HbA1c のベースラインからの平均変化量（95% CI）は、ヒューマログ投与時と比較して本剤投与時でより低下した［本剤投与時：-0.39%（-0.55%～-0.22%）、ヒューマログ投与時：-0.25%（-0.42%～-0.09%）］。



Abbreviations: HbA1c = hemoglobin A1c; SD = standard deviation.
Mean (±SD)
#=change from baseline
Source: [redacted]

図 2.5.4.1-7　治療期間第 1 期及び治療期間第 2 期における HbA1c（平均値）の推移（無作為割付集団）（ITSI 試験）

2.5.4.1.2.4.3　CGM 所見

AGP について、ヒューマログ投与時と比較して本剤投与時で朝食後の血糖コントロールで改善傾向が見られ［図 2.5.4.1-8（平均値）、図 2.5.4.1-9（中央値、%点）］、その他の指標についても血糖コントロールの改善が一貫して見られた。

<u>朝食後の iAUC</u>

ヒューマログ投与時と比較して本剤投与時で iAUC(0-1h)及び iAUC(0-2h)が小さく、朝食後の血糖コントロールの改善傾向が見られた。

朝食後にグルコース値が目標範囲内であった時間

投与 4～6 週時の朝食後 1 時間及び朝食後 2 時間では、グルコース値が目標範囲内（71～180 mg/dL 及び 71～140 mg/dL）であった時間（平均値）は、ヒューマログ投与時と比較して本剤投与時で、統計学的に有意に長かった。

グルコース値が 71～180 mg/dL の目標範囲内であった時間の最小二乗平均値

- 朝食後 1 時間：本剤投与時 44.38 分、ヒューマログ投与時 39.09 分（p=0.047）
- 朝食後 2 時間：本剤投与時 84.50 分、ヒューマログ投与時 72.09 分（p=0.023）

グルコース値が 71～140 mg/dL の目標範囲内であった時間の最小二乗平均値

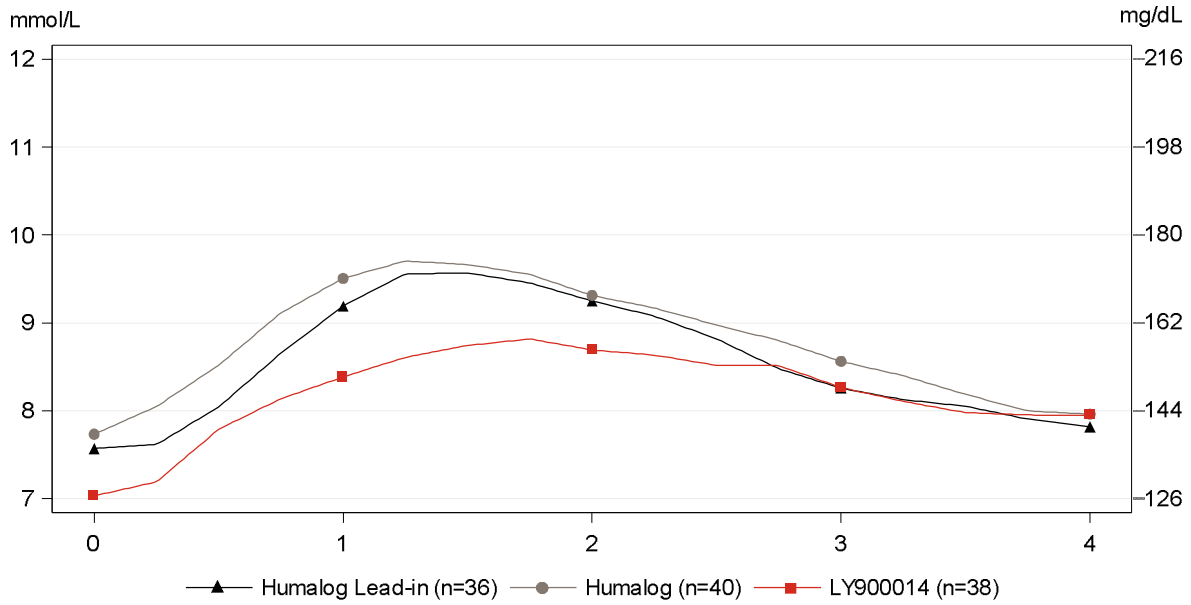
- 朝食後 1 時間：本剤投与時 30.54 分、ヒューマログ投与時 24.38 分（p=0.009）
- 朝食後 2 時間：本剤投与時 55.25 分、ヒューマログ投与時 43.45 分（p=0.007）

朝食後に高血糖であった時間

投与 4～6 週時の朝食後 1 時間及び朝食後 2 時間では、グルコース値 180 mg/dL 超の高血糖であった時間の平均値が、ヒューマログ投与時と比較して本剤投与時で統計学的に有意に短かった。

日中及び 24 時間のグルコース値が目標範囲内であった時間

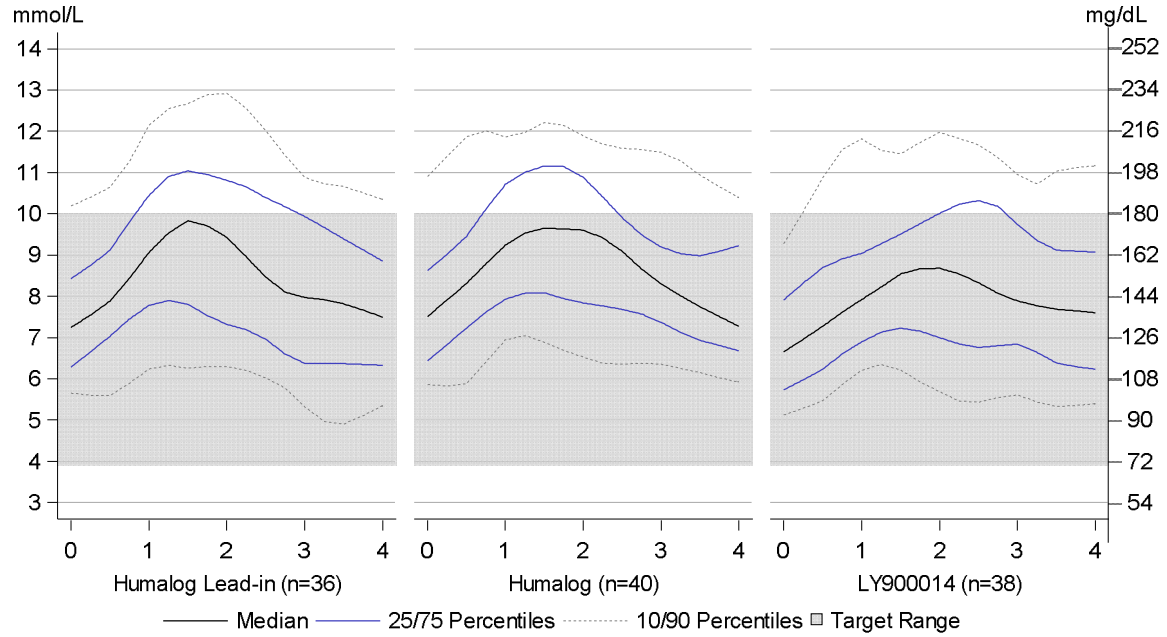
ヒューマログ投与時と比較して本剤投与時では、日中（06:00:00～23:59:59）及び 24 時間のグルコース値が目標範囲内（71～140 mg/dL 及び 71～180 mg/dL）であった時間が長く、また、日中及び 24 時間で高血糖であった時間が短い傾向が見られた。



Abbreviations: CGM = continuous glucose monitoring.
Notes: X axis represents hours postmeal (breakfast).
Notes: 0 hr mean is calculated as the average of the CGM values in the time window [-19, 0] mins relative to the start of the meal.
Notes: Mean lines are calculated at 15 minute intervals relative to meal start time using locally weighted polynomial regression (0.15 smoothing).
Notes: Only subjects with non-missing baseline and post-baseline values of the response variable were included in analysis.

[redacted]

図 2.5.4.1-8　投与 4～6 週時の朝食後 0～4 時間の AGP（平均値）
（CGM 解析対象集団）（ITSI 試験）



Abbreviations: CGM = continuous glucose monitoring.
Notes: 0 hr mean is calculated as the average of the CGM values in the time window [-19, 0] mins relative to the start of the meal.
Notes: Mean lines are calculated at 15 minute intervals relative to meal start time using locally weighted polynomial regression (0.30 smoothing).
Notes: Only subjects with non-missing baseline value and at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in analysis.

[redacted]

図 2.5.4.1-9　投与 4～6 週時における朝食後 0～4 時間の AGP（中央値、%点）（CGM 解析対象集団）（ITSI 試験）

2.5.4.1.2.4.4　間質液グルコース値減少率

インスリンポンプによる食事に関連しない補正ボーラス投与後 4 時間以内の、高血糖から回復（間質液グルコース値 180 mg/dL 以下）するまでの間質液グルコース値減少率を、以下 1～4 の区分で評価した。

1. 間質液グルコース値 180 mg/dL 超から回復
2. 間質液グルコース値 180 mg/dL 超及び 250 mg/dL 以下から回復
3. 間質液グルコース値 250 mg/dL 超及び 300 mg/dL 以下から回復
4. 間質液グルコース値 300 mg/dL 超から回復

投与 6 週時において、上記区分の 2 の高血糖から回復するまでの間質液グルコース値減少率（最小二乗平均値）は、ヒューマログ投与時と比較して本剤投与時で統計学的に有意に高かった［本剤投与時：0.62 mg/dL/min、ヒューマログ投与時：0.21 mg/dL/min、p=0.049］。

上記区分の 1、3、4 では、投与 6 週時までにおいて、本剤投与時とヒューマログ投与時で間質液グルコース値減少率に統計学的に有意な差は見られなかった［ITSI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）の Section 11.4.4.4、Table ITSI.11.11］。

2.5.4.1.2.4.5　　注入セットのカテーテル留置日数別のグルコース値が目標範囲内であった時間

注入セットのカテーテル留置日数（Day 1、Day 2 及び Day 3）別のグルコース値が目標範囲内（71～180 mg/dL 及び 71～140 mg/dL）であった時間の平均値について、日中（06:00:00～23:59:59）、夜間（00:00:00～05:59:59）及び 24 時間のいずれでも、本剤投与時とヒューマログ投与時で統計学的に有意な差は見られなかった。

グルコース値が目標範囲内（71～180 mg/dL 及び 71～140 mg/dL）であった時間は、Day 1 及び Day 3 のいずれでも、ヒューマログ投与時と比較して、本剤投与時で長くなる傾向が見られた。血糖コントロールに関して、グルコース値が目標範囲内であった時間が注入セット交換後 Day 1 と Day 3 の 24 時間で同様であったことから、時間の経過とともにインスリンの効果が減弱しないことが示された。

2.5.4.2　　用法・用量

薬物動態及び薬力学の特徴

臨床薬理試験の結果より、本剤ではヒューマログと比較してリスプロが速やかに吸収され、消失すること、早期にインスリン作用が発現し、後期インスリン作用が減弱することが示され、この特徴は、日本人 T1D 患者と外国人 T1D 患者で一貫して認められた（第 2.5.3 項）。

用法

国際共同第 III 相試験である ITRM 試験（T1D）及び ITRN 試験（T2D）で、本剤の食直前（2 分以内）投与は HbA1c を指標とした血糖コントロールにおいてヒューマログに対して非劣性であり、ITRM 試験（T1D）では、本剤の食事開始後投与も HbA1c を指標とした血糖コントロールにおいてヒューマログに対して非劣性であった。ITRM 及び ITRN 試験で、食直前に投与した本剤はヒューマログと比べて食後血糖コントロールに関して優れていた。ITRM 試験で、食事開始後に投与した本剤と食直前に投与したヒューマログとでは、食後血糖コントロールは食後 1 時間までは食直前に投与したヒューマログが優れており、それ以降は両投与群でほぼ同様であった。すべての投与群間で食事時インスリン量（体重補正）、基礎インスリン量及び総インスリン量中の食事時インスリン比率に統計学的に有意な差は見られなかったことから、同程度の血糖コントロールを達成するのに要するインスリン量に違いはなく、また本剤の食直前投与での食後血糖値コントロールの改善は、インスリン量の増加によるものではなかった。より厳密なインスリン投与のコントロールが必要とされる T1D 患者で有効性・安全性が確認できたため ITRM 試験の T1D 患者を対象とした食事開始後投与についての結果は、T2D 患者についても適用できるものと考える。

第 III 相試験［ITRM 試験（T1D）及び ITRN 試験（T2D）］で全体集団と日本人集団の一貫性が認められており、全体集団の結果に基づいて日本人集団の有効性を評価することは可能と考えられた。

ITRM 及び ITRN 試験で、26 週時まで投与したときの本剤とヒューマログの安全性のプロファイルについて、本剤特有の安全性上の懸念はなく、また、日本人集団においても、日本人集団に特異的な安全性上の懸念は認められなかった（第 2.5.5 項）。

以上の第 III 相試験の有効性及び安全性の結果に基づき、本剤の用法として、食直前 2 分以内の投与及び食事開始後 20 分以内の投与が推奨される。ITRM 試験で、食後血糖コントロールについて、食直前に投与した本剤はヒューマログと比べて優れていた。食事開始後 20 分に投与した本剤と食直前に投与したヒューマログとでは、食後血糖値のコントロールは食後 4 時間を通してほぼ同様であったが、食後 1 時間までは食直前に投与したヒューマログが優れていたため（第 2.5.4.1.1.4 項）、食直前投与を主とする用法とした。

用量

本剤は、ヒューマログと同じ有効成分リスプロを同じ濃度で含有する製剤として市販予定である。正常血糖クランプ試験で、本剤とヒューマログでは総グルコース注入量が同程度であったことから、同単位数の本剤とヒューマログのインスリン作用は同程度であることが示された。第 III 相試験である ITRM 及び ITRN 試験では、治験担当医師の判断で減量することは可能であったが、基本的には治験用食事時インスリン量は同じ単位数で切り替えることが推奨された。本剤とヒューマログを盲検下で同じ血糖目標値を用いて用量調整した結果、投与 26 週時における食事時インスリン量（体重補正）、基礎インスリン量、総インスリン量中の食事時インスリン比率に統計学的に有意な差は見られなかった。T1D 患者及び T2D 患者において、両試験で用いられた本剤の用量はヒューマログと差が無く、安全かつ効果的であることが裏付けられた。本剤の用量として、ヒューマログと同じ用量が推奨され、本剤とヒューマログは、通常同じ単位数で切り替えることが可能であると考えられる。

インスリンポンプ

第 III 相試験である ITSI 試験（T1D）では、インスリンポンプとの適合性及び安全性のプロファイルに本剤とヒューマログで大きな差がないことが確認され、またヒューマログから本剤への切り替え時には、ポンプ設定の変更が不要であることが示された。探索的な有効性評価である HbA1c 値及び 1,5-AG 値を指標とした血糖コントロールは、ヒューマログと比較して本剤で数値的に改善し、CGM からグルコース値が目標範囲内にある時間は、ヒューマログより本剤で長い傾向があり、また、高血糖域にある時間が短い傾向があった。臨床薬理試験及び国際共同第 III 相試験の結果では日本人と外国人に問題となる顕著な差は無いことから、外国人のインスリンポンプでのデータを日本人に外挿可能と考える。

以上、T1D 患者及び T2D 患者で本剤の PK 及び PD、並びに有効性及び安全性を検討した結果、本剤の用法・用量を以下のとおり設定した。T1D 患者を対象とした ITRM 試験の投与 52 週時の有効性及び安全性の結果も、この本剤の用法・用量を支持するものであった（第 2.7.3.5 項及び第 2.7.4.5.12 項参照）。

＜用法・用量（案）＞

カートリッジ製剤及びキット製剤

通常、成人では 1 回 2～20 単位を毎食事開始時に皮下注射するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。ときに投与回数を増やしたり、持続型インスリン製剤と併用したりすることがある。

投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常 1 日 4～100 単位である。

バイアル製剤

通常、成人では 1 回 2～20 単位を毎食事開始時に皮下注射するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。ときに投与回数を増やしたり、持続型インスリン製剤と併用したりすることがある。

投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常 1 日 4～100 単位である。

必要に応じ持続皮下注入ポンプを用いて投与する。

なお、＜用法及び用量に関連する注意＞の項に、食事開始時の定義として「食事開始前の 2 分以内」、食事開始後の定義として「食事開始から 20 分以内」と記載する。

2.5.4.3　結論

T1D 患者又は T2D 患者を対象とした臨床試験の結果、食事時インスリンとして本剤を 26 週間投与したときの本剤の有効性が認められた。

本剤を食直前に投与した場合、ITRM 試験（T1D）、ITRN 試験（T2D）のいずれにおいても、HbA1c を指標とした血糖コントロールについて、食直前に投与したヒューマログに対して、非劣性マージン 0.4%で非劣性を示し、主要目的（H1）は達成された。また、本剤食直前投与はヒューマログ食直前と比較して、一貫して良好な食後血糖コントロールを示した。ITRM 及び ITRN 試験において、本剤食直前群は、MMTT 時の食後 1 時間及び食後 2 時間の血糖値の上昇幅のコントロールについて、ヒューマログ食直前群に対する優越性を示し、あらかじめ設定した多重性を調整した副次目的（H2 及び H3）は達成された。さらに、T1D 患者及び T2D 患者のいずれにおいても、本剤食直前投与でヒューマログ食直前投与と比較して MMTT 時の食後 4 時間の iAUC が統計学的に有意に小さかった。10 ポイント SMBG で得られた血糖値のデータからも、本剤食直前群での食後血糖コントロールの改善を支持する結果が得られた。ITRM 試験の CGM サブスタディの結果も、主試験で得られた食後血糖コントロールの結果を反映及び支持するものであり、さらに、グルコース値が目標範囲内であった時間など、HbA1c 以外の重要な血糖パラメータにも本剤の食直前投与が良好な影響を与える可能性が示された。

T1D 患者を対象とした ITRM 試験で本剤を食事開始後 20 分に投与したときの有効性が示され、安全性にも問題がなかった。本剤を食事開始後 20 分に投与したとき、食直前に投与したヒューマログと比較して、投与 26 週時の HbA1c は統計学的に有意に高かったものの、食事開始後投与した本剤の食直前に投与したヒューマログに対する非劣性が示された（H5）。食後血糖値のコ

ントロールは、本剤食直前投与、ヒューマログ食直前投与、本剤食事開始後投与では、本剤を食直前に投与した場合が最も優れており、MMTT 時の食後 4 時間の食後血糖値の上昇幅は、本剤食事開始後投与とヒューマログ食直前投与で同様であった。T1D 患者及び T2D 患者に対する本剤の用法・用量では、食事開始後の定義として ITRM 試験で用いた「食事開始後 20 分」ではなく「食事開始後 20 分以内」と幅を持たせるため、実際にはより食事開始に近いタイミングでも投与できることから ITRM 試験で得られた結果と比較してより良好な血糖コントロール効果が期待できる。また、T1D 患者を対象とした食事開始後投与についての結果は、T2D 患者についても適用できるものと考える。

ITRM 試験（T1D）及び ITRN 試験（T2D）では全体集団と日本人集団の有効性の結果に一貫性が認められた。また、ITRM 試験の投与 52 週時の有効性の結果から、全体集団及び日本人集団において効果の持続が示された（第 2.7.3.5 項参照）。

安全性及び適合性を比較することを目的とした ITSI 試験において、CSII で本剤及びヒューマログを投与したとき、血糖コントロールに関して本剤及びヒューマログはともに有効性を示した。ITSI 試験では、すべての被験者が良好な血糖コントロール状態で試験に組み入れられたが、血糖コントロールは治療期間第 1 期（6 週間）で更に改善した。HbA1c 値について、ヒューマログ投与時と比較して本剤投与時で改善が大きい傾向が見られた。また、CGM で得られた結果より、本剤投与時でヒューマログ投与時と比較して、朝食後 1 時間及び 2 時間でグルコース値が目標範囲内であった時間が長く、また、特に日中及び 24 時間で目標範囲内であった時間が長い傾向、低血糖域及び高血糖域であった期間が短い傾向が見られた。以上、安全性の結果とあわせて（第 2.5.5.2.3 参照）、ITSI 試験で得られた結果は、MDI を実施中の患者を対象とした ITRM 及び ITRN 試験の有効性の結果と一貫しており、CSII を用いた本剤の投与の使用を支持する結果であった。

MDI を実施中又は CSII を使用中の患者は、本剤を投与開始時又はヒューマログから切り替える際、ヒューマログと同じ単位数、同様のインスリンポンプ設定で使用することができる。すべての第 III 相試験において、各治療期間終了時の基礎インスリン量、食事時インスリン量及び総インスリン量について、投与群間で臨床的に意義のある違いは見られず、これら用法を支持する結果であった。

以上、すべての第 III 相試験の結果より、T1D 患者及び T2D 患者に MDI を用いて食事時インスリンとして本剤を使用すること、又は CSII を用いて本剤を投与することの有用性が示された。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価の概要

本申請では、本剤の有効性と安全性を評価した国際共同第 III 相試験の ITRM 試験（T1D 患者）及び ITRN 試験（T2D 患者）、持続皮下注入したときの本剤の適合性及び安全性を評価した海外第 III 相試験の ITSI 試験（T1D 患者）を主な安全性評価に用いた。T1D 及び T2D では病態に差が認められるものの、ITRM 及び ITRN 試験の試験デザインが類似していることから、薬剤又は試験手順に起因するあらゆる好ましくない影響をより大きな集団で評価するため、ITRM 及び ITRN 試験で有害事象、臨床検査値及びバイタルサインについて Integrated Database（IDB）を構築し、併合解析の結果を本項に要約した。ITSI 試験に関しては、試験デザインが異なることから併合解析に含めず、安全性及びポンプの適合性に関して結果を別途要約した。

臨床薬理試験では、本剤を被験薬、ヒューマログを対照薬とした 7 試験（ITRZ、ITRL、ITSH、ITRR、ITRV、ITRU 及び ITRW 試験）を併合し、その安全性評価について要約した。また、添加剤であるトレプロスチニル及びクエン酸の安全性を評価した試験（ITRK、ITAO、ITAQ 及び ITCA 試験）の結果についても本項に簡潔に要約した。

免疫原性が安全性に及ぼす影響に関しては第 2.5.3.9 項に要約を示した。

上述したそれぞれの安全性評価の詳細は第 2.7.4 項に示し、各試験の結果は第 2.7.6 項及び治験総括報告書に示す。

参考資料に含めたその他の臨床薬理試験については、認められた有害事象が主に評価資料で見られたものと同様であったことから、各試験の第 2.7.6 項及び治験総括報告書に掲載した。

2.5.5.2 安全性の結果の解釈

2.5.5.2.1 ITRM 及び ITRN 試験

ITRM 及び ITRN 試験の併合解析には二重盲検下（本剤食直前群及びヒューマログ食直前群）、並びに ITRM 試験の非盲検下（本剤食事開始後群）の被験者の無作為割付から投与 26 週時までのデータを含めた。いずれの試験においても、投与期間終了後に 4 週間の後観察期間を設定したが、ITRM 試験の本剤食直前群及びヒューマログ食直前群は 52 週の投与期間終了後に、ITRM 試験の本剤食事開始後群及び ITRN 試験の両群は 26 週の投与期間終了後に 4 週間の後観察期間を開始するデザインであったため、後観察期間は併合解析に含めなかった。また、ITRM 及び ITRN 試験では治験薬の投与を中止した場合でも安全性のモニタリングを継続するために試験に引き続き参加するように推奨し、データを収集した。併合解析では治験薬の投与中止後のデータを含めた場合と、含めない場合の 2 種類の解析を実施し、本項では治験薬投与中止後のデータを含めた解析結果を主に記載した。ただし、低血糖の評価では治験薬投与中止後のデータを解析に含めなかった。本剤食直前群と本剤食事開始後群は「全本剤群」としてまとめ、ヒューマログ食直前群と比較した。有害事象、臨床検査値及びバイタルサインについては併合解析を実施したが、低血糖の発現状況は T1D 及び T2D で異なるため、個々の試験で評価した。ITRM 及び ITRN 試験では、重症低血糖は重篤な有害事象として収集した。

ITRM 及び ITRN 試験において、無作為割付され、治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団とした。国際共同第 III 相試験である ITRM 及び ITRN 試験には日本人が組み入れられたため、安全性解析対象集団のうち国内から参加したすべての被験者からな

る集団を日本人安全性解析対象集団として個々の試験で安全性を評価し、全体集団と安全性プロファイルを比較した。その結果はそれぞれ第 2.5.5.2.2.1 項及び第 2.5.5.2.2.2 項に示した。

2.5.5.2.1.1　曝露状況

ITRM 及び ITRN 試験の併合解析において、治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者は計 1895 例（全本剤群：1116 例、ヒューマログ食直前群：779 例）であった。全本剤群の 82.5%、ヒューマログ食直前群の 84.7%の被験者が治験薬に少なくとも 180 日間曝露され、投与群間で曝露状況はほぼ同様であった（表 2.7.4.1-3）。

2.5.5.2.1.2　有害事象の要約

全本剤群 1116 例のうち、有害事象は 648 例（58.1%）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 70 例（6.3%）、重篤な有害事象は 86 例（7.7%）に発現した（表 2.7.4.2-1）。ヒューマログ食直前群 779 例のうち、有害事象は 446 例（57.3%）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 38 例（4.9%）、重篤な有害事象は 66 例（8.5%）に発現した。試験中止に至った有害事象は、全本剤群で 5 例（0.4%）、ヒューマログ食直前群で 3 例（0.4%）に発現し、治験薬の投与中止に至った有害事象は、全本剤群で 16 例（1.4%）、ヒューマログ食直前群で 8 例（1.0%）に発現した。全本剤群の 3 例（0.3%）及びヒューマログ食直前群の 2 例（0.3%）に死亡が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

有害事象、治験薬との因果関係を否定できない有害事象 、死亡、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象の発現割合は、投与群間で同様であった。

2.5.5.2.1.3　比較的よく見られる有害事象

治験薬投与後に新たに発現した、又はベースライン時より重症度が悪化した有害事象のうち、いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は上咽頭炎（全本剤群 13.8%、ヒューマログ食直前群 12.6%、以下同順）及び上気道感染（5.6%、5.6%）であり、両投与群とも同様の発現割合であった（表 2.7.4.2-3）。いずれかの群で 1%以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、低血糖（2.3%、2.8%）、注射部位疼痛（1.1%、0.0%）及び注射部位反応（1.1%、0.0%）であった。低血糖に関する評価は第 2.5.5.2.1.6 項に示す。

有害事象の発現割合を内因性要因（性別、年齢、BMI、eGFR、民族、人種）及び外因性要因（地域）による部分集団別で評価したところ、部分集団と投与群の間に臨床的に意味のある交互作用は見られなかった。

2.5.5.2.1.4　死亡及び重篤な有害事象

無作為割付時から後観察期間又はデータベースロックまでに、ITRM 試験で 2 例（本剤食直前群及びヒューマログ食直前群に各 1 例）、ITRN 試験で 3 例（本剤食直前群 2 例、ヒューマログ食直前群 1 例）に死亡が認められた（表 2.7.6.22-21 及び表 2.7.6.23-21）。いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、データベースロック後に後観察期間を完了した全本剤群 3 例（ITRM 試験 2 例、ITRN 試験 1 例）、ヒューマログ食直前群 1 例（ITRN 試験）、及び主要なデ

ータカットオフ後に試験を継続していた全本剤群 1 例（ITRM 試験）で死亡が報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された（詳細は第 2.7.4.2.1.3.1 項参照）。

1 件以上の重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、全本剤群で 7.7%、ヒューマログ食直前群で 8.5%であり、両投与群で同様であった（表 2.7.4.2-4）。全本剤群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、低血糖、肺炎、蜂巣炎、慢性閉塞性肺疾患であった。重篤な有害事象の発現割合に関して、投与群間で統計学的に有意な差は見られず、臨床的に重要な差も見られなかった。

2.5.5.2.1.5　治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、全本剤群で 1.5%（17 例）、ヒューマログ食直前群で 1.0%（8 例）であり、両投与群で同様であった（表 2.7.4.2-5）。全本剤群で治験薬投与中止に至った有害事象として 2 例以上報告された事象は、妊娠前の母体の曝露のみ（4 例、すべて ITRM 試験）であった。

2.5.5.2.1.6　低血糖

ITRM 及び ITRN 試験の低血糖の定義を第 2.7.4.1.1.3.2 項に示す。試験期間中に起こった低血糖は、通常の有害事象とは別で収集した。被験者は低血糖が疑われた時点で SMBG により血糖を測定し、低血糖の症状、治療及び転帰に関するデータを電子臨床アウトカム評価（electronic clinical outcomes assessment：eCOA）に記録した。

2.5.5.2.1.6.1　重症低血糖

ITRM 及び ITRN 試験の重症低血糖の発現率及び発現割合について、投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.4.2-6 及び表 2.7.4.2-9）。

2.5.5.2.1.6.2　低血糖及び食後低血糖

ITRM 試験

- すべての血糖値が確認された低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満）の発現率及び発現割合は、ヒューマログ食直前群と本剤食直前群で同様であった（表 2.7.4.2-7）。
- 血糖値が確認された症候性食後低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満）の発現率は投与群間で統計学的に有意な差が認められた時間帯があったものの、全般的に本試験で認められた食後低血糖の発現率は低かった。
  - 血糖値が確認された症候性食後低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満）の発現率に関して、食後 4 時間以内では本剤食直前群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られず、食後 4 時間超では本剤食直前群がヒューマログ食直前群に比較して統計学的に有意に低かった。
  - 食後 2 時間超 4 時間以内において、血糖値が確認された症候性食後低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下）の発現率は本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかったが、血糖値が確認された症候性食後低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満）の発現率では本剤食事開始後群がヒューマログ食直前群に比較して統計学的に有意に高かった。

- 食後 1 時間超 2 時間以内において、血糖値が確認された症候性食後低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満）の発現率は、本剤食直前群及び本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。

ITRN 試験

- すべての血糖値が確認された低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満）の発現率及び発現割合は、ヒューマログ食直前群と本剤食直前群で同様であった（表 2.7.4.2-10）。
- 食後 1 時間以内、食後 2 時間以内、食後 1 時間超 2 時間以内及び食後 4 時間以内の血糖値が確認された症候性食後低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下）、食後 2 時間以内、食後 2 時間超 4 時間以内及び食後 4 時間以内の血糖値が確認された症候性食後低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満）の発現率は、本剤食直前群がヒューマログ食直前群と比較して統計学的に有意に高かったが、全般的に、本試験で認められた血糖値が確認された症候性食後低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満）の発現率は低かった。

2.5.5.2.1.7　その他の安全性に関する事項

2.5.5.2.1.7.1　全身性過敏症反応

ITRM 及び ITRN 試験の併合解析において、全身性過敏症反応の発現割合は全本剤群で 6.4%、ヒューマログ食直前群で 5.0%であり、投与群間で同様であった（表 2.7.4.2-15）。

2.5.5.2.1.7.2　注射部位反応

注射部位反応の有害事象に関して、以下の 2 種類の方法で評価した。

- 有害事象として報告された事象から注射部位反応に関連する事象を ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）にて抽出する方法
- 通常の有害事象とは別途収集する方法

注射部位反応に関連する事象を発現した被験者の割合はヒューマログ食直前群と比較して全本剤群で統計学的に有意に高かった（全本剤群 2.7%、ヒューマログ食直前群 0.1%、$p<0.0001$）（表 2.7.4.2-16）。発現割合がヒューマログ食直前群と比較して全本剤群で統計学的に有意に高かった事象は、注射部位疼痛（全本剤群 1.2%、ヒューマログ食直前群 0.0%、$p=0.002$）、注射部位反応（全本剤群 1.1%、ヒューマログ食直前群 0.1%、$p=0.026$）であった。注射部位反応に関連する事象の重症度は軽度（87.5%）又は中等度（12.5%）であった。全本剤群の 1 例（ITRN 試験）が注射部位浮腫（中等度）により治験薬を中止した。

通常の有害事象とは別途収集して注射部位反応を評価した結果、全本剤群で最も多く見られた注射部位反応に関連する事象は、注射部位疼痛（19 例 31 件）であった。19 例 31 件のうち、17 例 29 件は軽度であり、2 例 2 件は中等度であった（表 2.7.4.7-8）。ヒューマログ食直前群で見られた注射部位反応に関連する事象は注射部位紅斑（1 例 1 件）のみであり、軽度であった。

2.5.5.2.1.8　臨床検査値

複数の臨床検査項目において、ベースラインから投与 26 週時（last observation carried forward：LOCF）までにわずかであるものの統計学的に有意な投与群内の変化があったが、いずれも臨床的に意味のあるものではなく、全本剤群とヒューマログ食直前群の間に統計学的に有意な差はなかった。

2.5.5.2.1.9　バイタルサイン

収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体重に関して、ベースラインから投与 26 週時の変化量では、それぞれ全本剤群とヒューマログ食直前群の間に統計学的に有意な差は見られなかった。

2.5.5.2.2　日本人集団の安全性評価

2.5.5.2.2.1　ITRM 試験

日本人集団において、182 例がスクリーニングを受け、168 例が導入期間に組み入れられ、167 例が治験薬投与群に無作為割付された（本剤食直前群 62 例、ヒューマログ食直前群 59 例、本剤食事開始後群 46 例）。26 週時までに治験薬投与を中止した被験者は、本剤食直前群 2 例（3.2%）、本剤食事開始後群 1 例（2.2%）であり、投与群間で明らかな違いはなかった（表 2.7.3.3-12）。治験薬投与中止の理由は、被験者の意思 2 例（いずれも本剤食直前群）、有害事象 1 例（本剤食事開始後群）であった。治験薬を少なくとも 1 回投与された 167 例を日本人安全性解析対象集団（本剤食直前群 62 例、ヒューマログ食直前群 59 例、本剤食事開始後群 46 例）として用いた［全体集団：1222 例（本剤食直前群 451 例、ヒューマログ食直前群 442 例、本剤食事開始後群 329 例）］。

日本人集団において、本剤食直前群、ヒューマログ食直前群、本剤食事開始後群で、有害事象はそれぞれ 43 例（69.4%）、31 例（52.5%）、31 例（67.4%）、重篤な有害事象はそれぞれ 3 例（4.8%）、4 例（6.8%）、2 例（4.3%）に発現した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 6 例（9.7%）、2 例（3.4%）、4 例（8.7%）に発現し、死亡又は試験中止に至った有害事象は、いずれの投与群でも認められなかった。

日本人集団のいずれかの群で 5%以上の発現割合が見られた有害事象（器官別大分類：SOC）は、感染症および寄生虫症（本剤食直前群 41.9%、ヒューマログ食直前群 33.9%、本剤食事開始後群 39.1%、以下同順）、皮膚および皮下組織障害（12.9%、3.4%、2.2%）、筋骨格系および結合組織障害（11.3%、5.1%、8.7%）、眼障害（9.7%、3.4%、10.9%）、傷害、中毒および処置合併症（8.1%、1.7%、6.5%）、胃腸障害（4.8%、10.2%、6.5%）、代謝および栄養障害（4.8%、3.4%、6.5%）、一般・全身障害および投与部位の状態（4.8%、1.7%、6.5%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（3.2%、5.1%、2.2%）、臨床検査（0.0%、1.7%、8.7%）、並びに神経系障害（0.0%、3.4%、6.5%）であった（表 2.7.4.7-18）。日本人集団において本剤食直前群又は本剤食事開始後群で 2 例以上に見られた有害事象（基本語：PT）は、上咽頭炎［本剤食直前群 16 例（25.8%）、ヒューマログ食直前群 10 例（16.9%）、本剤食事開始後群 10 例（21.7%）、以下同順］、インフルエンザ［5 例（8.1%）、6 例（10.2%）、5 例（10.9%）］、胃腸炎［2 例（3.2%）、2 例（3.4%）、2 例（4.3%）］、低血糖［2 例（3.2%）、2 例（3.4%）、1 例（2.2%）］、気管支炎［2 例（3.2%）、1 例（1.7%）、0 例（0.0%）］、裂傷及び皮膚炎［各 2 例（3.2%）、各 0 例

（0.0%）、各 0 例（0.0%）］、関節痛［1 例（1.6%）、1 例（1.7%）、2 例（4.3%）］、B 型インフルエンザウィルス検査陽性［0 例（0.0%）、0 例（0.0%）、3 例（6.5%）］、感覚鈍麻［0 例（0.0%）、1 例（1.7%）、2 例（4.3%）］、並びに脂質異常症及び皮膚擦過傷［各 0 例（0.0%）、各 0 例（0.0%）、各 2 例（4.3%）］であった。また、日本人集団で見られた治験薬との因果関係が否定できない有害事象（PT）は、低血糖［本剤食直前群 2 例（3.2%）、ヒューマログ食直前群 2 例（3.4%）、本剤食事開始後群 0 例（0.0%）、以下同順］、注射部位反応、注射部位疼痛及び頻脈［各 1 例（1.6%）、各 0 例（0.0%）、各 1 例（2.2%）］、糖尿病網膜症［1 例（1.6%）、0 例（0.0%）、0 例（0.0%）］、及び網膜出血［0 例（0.0%）、0 例（0.0%）、1 例（2.2%）］であった。

1 件以上の有害事象を発現した被験者の割合は日本人集団［本剤食直前群 69.4%、ヒューマログ食直前群 52.5%、本剤食事開始後群 67.4%、以下同順］が全体集団（58.5%、56.8%、55.0%）に比べてやや高かったが、因果関係が否定できない有害事象の発現割合に大きな差は認められなかった（日本人集団：9.7%、3.4%、8.7%、全体集団：8.0%、6.1%、5.8%）。報告された有害事象において、日本人に特異的な有害事象の発現は認められなかった。

重篤な有害事象は、日本人集団で本剤食直前群、ヒューマログ食直前群、本剤食事開始後群にそれぞれ 3 例（4.8%）、4 例（6.8%）、2 例（4.3%）に認められ、その発現割合は全体集団に比べて低かった（全体集団：8.0%、9.0%、7.3%）（表 2.7.4.5-3）。日本人集団で 2 例以上に見られた重篤な有害事象は低血糖のみ［本剤食直前群 2 例（3.2%）、ヒューマログ食直前群 2 例（3.4%）、本剤食事開始後群 1 例（2.2%）］であった。これらのうち、本剤食直前群及びヒューマログ食直前群で各 2 例に発現した低血糖は治験薬との因果関係が否定されなかったが、その他の事象は治験薬との因果関係が否定された。

日本人集団において、本剤食事開始後群の 1 例（2.2%）が妊娠（PT：妊娠前の母体の曝露）により治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は全体集団と比較して低く［全体集団：本剤食直前群 6 例（1.3%）、ヒューマログ食直前群 5 例（1.1%）、本剤食事開始後群 5 例（1.5%）］（表 2.7.4.5-1）、日本人集団でのみ特異的に認められた治験薬投与中止に至った有害事象はなかった。

重症低血糖は、日本人集団で本剤食直前群、ヒューマログ食直前群、本剤食事開始後群にそれぞれ 2 例（3.2%）、2 例（3.4%）、1 例（2.2%）に認められ、その発現割合は全体集団［25 例（5.5%）、25 例（5.7%）、15 例（4.6%）］に比べて低かった（表 2.7.4.5-4）。

すべての血糖値が確認された低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満）の発現率に関して、全体集団では本剤食直前群及び本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間に統計学的に有意な差は見られず、日本人集団では本剤食直前群がヒューマログ食直前群と比較して統計学的に有意に低かった。日本人集団における血糖値 70 mg/dL 以下のすべての血糖値が確認された低血糖の発現割合はすべての群で 100%であり、日本人集団における血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖、並びに全体集団における血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖の発現割合は、本剤食直前群及び本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間に統計学的に有意な差は見られなかった。症候性食後低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下）の発現率について、投与群によらず食後 4 時間までは日本人集団が全体集団に比べて低い傾向にあり、食後 4 時間超では日本人集団が全体集団に比べて高い傾向にあったが、日本人集団の食後 4 時間超において本剤食直前

群の発現率はヒューマログ食直前群に比べて統計学的に有意に低く、その結果は全体集団と同様であった。

これらのことから T1D 患者を対象とした ITRM 試験の日本人集団と全体集団の安全性の結果を比較した結果、日本人集団に特異的な安全性上の懸念は認められず、全体集団の結果に基づいて日本人集団における安全性の評価を行うことは可能であると判断した。

2.5.5.2.2.2　ITRN 試験

日本人集団において、103 例がスクリーニングを受け、98 例が導入期間に組み入れられ、93 例が無作為割付された（本剤食直前群 47 例、ヒューマログ食直前群 46 例）。無作為割付後、治験薬投与を中止した日本人被験者はおらず、93 例が 26 週間の投与期間を完了した。治験薬を少なくとも 1 回投与された 93 例を日本人安全性解析対象集団（本剤食直前群 47 例、ヒューマログ食直前群 46 例）として用いた［全体集団では 673 例（本剤食直前群 336 例、ヒューマログ食直前群 337 例）］。

日本人集団において、本剤食直前群及びヒューマログ食直前群で、有害事象はそれぞれ 31 例（66.0%）及び 25 例（54.3%）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 4 例（8.5%）及び 2 例（4.3%）、重篤な有害事象はそれぞれ 4 例（8.5%）及び 1 例（2.2%）に発現した。いずれの投与群でも、治験薬投与期間及び後観察期間に死亡は認められなかった。

日本人集団のいずれかの群で 5%以上の発現割合が見られた有害事象（SOC）は、感染症および寄生虫症（本剤食直前群 36.2%、ヒューマログ食直前群 32.6%、以下同順）、筋骨格系および結合組織障害（12.8%、10.9%）、胃腸障害（10.6%、8.7%）、傷害、中毒および処置合併症（10.6%、6.5%）、皮膚および皮下組織障害（6.4%、4.3%）、一般・全身障害および投与部位の状態（6.4%、2.2%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（4.3%、8.7%）、及び眼障害（2.1%、6.5%）であった（表 2.7.4.7-20）。

日本人集団において本剤食直前群で 2 例以上に見られた有害事象（PT）は、上咽頭炎［本剤食直前群 8 例（17.0%）、ヒューマログ食直前群 7 例（15.2%）、以下同順］、インフルエンザ［3 例（6.4%）、5 例（10.9%）］、下痢［2 例（4.3%）、2 例（4.3%）］、高血圧［2 例（4.3%）、1 例（2.2%）］、並びに挫傷、齲歯、胃腸炎及び注射部位疼痛［各 2 例（4.3%）、各 0 例（0.0%）］であった。

また、日本人集団で見られた治験薬との因果関係が否定できない有害事象（PT）は、注射部位疼痛［本剤食直前群 2 例（4.3%）、ヒューマログ食直前群 0 例（0.0%）、以下同順］、筋肉痛及び喘息［各 1 例（2.1%）、各 0 例（0.0%）］、並びに筋痙縮及び糖尿病網膜症［各 0 例（0.0%）、各 1 例（2.2%）］であった。

1 件以上の有害事象を発現した被験者の割合は日本人集団［本剤食直前群 66.0%、ヒューマログ食直前群 54.3%、以下同順］と全体集団（61.3%、57.9%）で大きな差はなく、因果関係が否定できない有害事象の発現割合は日本人集団（8.5%、4.3%）が全体集団（4.5%、3.3%）に比べてやや高かったが、日本人に特異的な有害事象の発現は認められなかった。

重篤な有害事象は、日本人集団において本剤食直前群で 4 例（8.5%）、ヒューマログ食直前群で 1 例（2.2%）に認められ、その発現割合は全体集団に比べて低かった（8.6%、9.5%）（表 2.7.4.5-10）。全体で 2 例以上に見られた重篤な有害事象はなく、胃腸炎、低血糖、椎間板突出、

急性膵炎（いずれも本剤食直前群）及び急性心筋梗塞（ヒューマログ食直前群）が各 1 例であったが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

日本人集団において、重症低血糖の発現は見られなかった。すべての血糖値が確認された低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満）の発現率及び発現割合に関して、日本人集団及び全体集団のいずれも投与群間で大きな差は見られなかった。食後 2 時間以内の血糖値が確認された症候性食後低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下）の発現率において、本剤食直前群がヒューマログ食直前群と比較して統計学的に有意に高く、この結果は全体集団と同じ結果であった。

これらのことから T2D 患者を対象とした ITRN 試験の日本人集団と全体集団を比較した結果、日本人集団に特異的な安全性上の懸念は認められず、全体集団の結果に基づいて日本人集団における安全性の評価を行うことは可能であると判断した。

2.5.5.2.3　ITSI 試験

本剤及びヒューマログを持続皮下インスリン注入した際の安全性及び適合性を評価するために、ITSI 試験を実施した。ITSI 試験はクロスオーバーデザインであるため、低血糖の投与群間の比較にはそれぞれの治療期間の投与 4 週時～投与 6 週時のみを用いた。

2.5.5.2.3.1　安全性の要約

ITSI 試験では、計 49 例に治験薬が投与された。平均曝露期間は、本剤投与で 41.7 日、ヒューマログ投与で 41.5 日であり、投与群間で同様であった。約 67%の被験者が少なくとも 42 日間本剤に曝露され、約 69%の被験者が少なくとも 42 日間ヒューマログに曝露された（表 2.7.6.24-12）。

治療期間中、死亡及び試験中止に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2-2）。重篤な有害事象は本剤投与で 1 例（2.0%）、ヒューマログ投与で 1 例（2.1%）に認められ、いずれも重症低血糖であった（表 2.7.6.24-15）。1 件以上の有害事象が発現した被験者の割合は、本剤で 46.9%（23 例）、ヒューマログで 18.8%（9 例）であり、ヒューマログと比較して本剤で高かった。全体で、最も多く見られた有害事象は注入部位反応［本剤 18.4%（9 例）、ヒューマログ 8.3%（4 例）］で、次いで注入部位疼痛［本剤 18.4%（9 例）、ヒューマログ 4.2%（2 例）］であった（表 2.7.6.24-14）。

すべての血糖値が確認された低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満）の発現率及び発現割合は、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった（表 2.7.4.2-13）。すべての血糖値が確認された低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下）の発現率は、ヒューマログと比較して本剤で統計学的に有意に高かったが、発現割合は投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

血糖値が確認された症候性食後低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満）の発現率はいずれの測定時点においても投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった［ITSI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Table ITSI.11.19］。血糖値が確認された症候性食後低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下）の食後 1 時間超 2 時間以内の発現率は、ヒューマログと比較して本剤で統計学的に有意に高かったが、そのほかの測定時点では投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった（表 2.7.4.2-14）。

ITSI 試験において、全身性過敏症反応に関連する事象は認められなかった。

有害事象として報告された事象から MedDRA にて抽出した注入部位反応に関連する事象の発現割合は、本剤で 38.8%（19 例 50 件）、ヒューマログで 12.5%（6 例 7 件）であり、ヒューマログと比較して本剤で高かった。比較的よく見られた事象は注入部位反応［本剤 9 例（18.4%）、ヒューマログ 4 例（8.3%）］及び注入部位疼痛［本剤 9 例（18.4%）、ヒューマログ 2 例（4.2%）］であった（表 2.7.4.2-17）。報告された事象の重症度は軽度又は中等度であり、これらの事象により試験を中止した被験者はおらず、すべての事象が試験期間中に消失した。

通常の有害事象とは別途収集した注入部位反応の評価において、本剤群で注入部位疼痛は 20 例に 62 件発現したが、うち 59 件は軽度であり、3 件（3 例）は中等度であった［ITSI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Table ITSI.14.160］。本剤群における注入部位硬結は 6 例に 20 件発現し、そのうちの 1 件（1 例）の症状は“Slight”（わずか）であり、それ以外の事象は“Barely Noticeable”（ほとんど目立たない）であった。本剤群における注入部位疼痛 62 件のうち 50 件、注入部位硬結 20 件のうち 18 件はスペインの 1 施設で報告された。

バイタルサインに関しては、ベースラインから投与 6 週時の拡張期血圧の変化量は、本剤で 2.5 mmHg、ヒューマログで 0.1 mmHg であり、ヒューマログと比較して本剤で統計学的に有意に大きかった（p=0.038）。収縮期血圧、脈拍数、体重及び BMI に関して、ベースラインから投与 6 週時の変化量では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。臨床検査値の測定はスクリーニング時及び無作為割付時のみ実施し、解析は行わなかった。

2.5.5.2.3.2　インスリンポンプの適合性

ITSI 試験におけるインスリンポンプの適合性評価の結果、本剤はヒューマログと同様のインスリンポンプ設定及びインスリン量を用いることで、血糖コントロールを失うことなく安全に切り替えることが可能であった。以下に適合性評価の結果を要約する。

2.5.5.2.3.2.1　主要評価項目：注入セットの不具合の発現率

ITSI 試験の主要評価項目は、6 週間の治療期間における、インスリンポンプの注入遮断アラーム又は原因不明の高血糖（インスリンポンプによる補正ボーラス投与後 1 時間以内に低下しない、250 mg/dL を超える血糖値）のため早期交換となる注入セットの不具合の発現率（件/人/30 日）であった。Aggregate rate は［各治療期間での注入セット不具合の発現件数］/［各治療期間に組み入れられた被験者の累積治療日数］×30 日で算出した。

6 週間の治療期間における注入セットの不具合発現率では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。注入セットの不具合は、本剤では 2 件（Aggregate rate：0.03 件/30 日、発現率中央値：0.00 件/人/30 日）、ヒューマログでは 3 件（Aggregate rate：0.05 件/30 日、発現率中央値：0.00 件/人/30 日）発現した（表 2.7.6.24-5）。

2.5.5.2.3.2.2　注入セットの不具合の発現割合

6 週間の治療期間における注入セットの不具合の発現割合では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。注入セットの不具合は、本剤を投与された被験者 2 例（4.1%）2 件、ヒューマログを投与された被験者 3 例（6.3%）3 件発現した（表 2.7.6.24-6）。

注入セットの不具合の理由はいずれも「インスリンポンプの注入遮断アラーム」であり、注入セット交換後 24 時間以内（Day 1）又は 24 時間超 48 時間以内（Day 2）に起こった。

2.5.5.2.3.2.3　交換理由別注入セットの早期交換率及び早期交換割合

注入セットの早期交換割合及び早期交換率を理由別に評価した結果、その理由は注入セットのねじれ／はがれ又は漏れ、インスリンポンプのリザーバーが空、注入部位疼痛又は発赤、インスリンポンプの注入遮断アラーム、注入セット注入遮断の疑い（原因不明の高血糖）又はその他であった。全体で注入セット早期交換率は、ヒューマログと比較して本剤で統計学的に有意に高かった（Aggregate rate：本剤 1.13 件/30 日、ヒューマログ 0.78 件/30 日、p=0.028）［図 2.7.6.24-4 及び ITSI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Table ITSI.14.15］。3 日ごとに注入セットの定期的な交換を行った場合、注入セットの早期交換が 2～3 ヵ月に 1 回多く発生する。

交換理由別に見ると、本剤とヒューマログでおおむね同様であったが、「注入部位疼痛又は発赤」による注入セットの早期交換率は、ヒューマログと比較して本剤で統計学的に有意に高く（Aggregate rate：本剤 0.32 件/30 日、ヒューマログ 0.02 件/30 日、p=0.001）、注入セットの早期交換割合も、ヒューマログと比較して本剤で統計学的に有意に高かった［本剤 12 例（24.49%）22 件、ヒューマログ 1 例（2.08%）1 件、p=0.003］。また、「注入セット注入遮断の疑い（原因不明の高血糖）」による注入セットの早期交換割合は、ヒューマログと比較して本剤で統計学的に有意に高かった［本剤 15 例（30.61%）、ヒューマログ 8 例（16.67%）、p=0.026］。

報告された注入セットの早期交換によって重篤な臨床上の影響は認められず、高血糖の回復は迅速であり、重大なケトーシス、糖尿病性ケトアシドーシスへの進行を示唆する悪心・嘔吐の発現、糖尿病性ケトアシドーシスのエピソードの報告も見られなかった。

2.5.5.2.3.2.4　注入セット交換までの期間

6 週間の治療期間において、早期交換を含むすべての注入セット交換までの期間又は通常の注入セット交換までの期間では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった（表 2.7.6.24-7）。早期交換を含むすべての注入セット交換までの期間（最小二乗平均値）は、6 週間の治療期間でベースラインから本剤でわずかに短縮し（-0.4 時間）、ヒューマログでわずかに延長した（1.4 時間）。通常の注入セット交換までの期間（最小二乗平均値）は、6 週間の治療期間でベースラインから本剤で 0.4 時間、ヒューマログで 1.4 時間と、両投与群でわずかに延長した。

2.5.5.2.4　臨床薬理試験における安全性の概要

2.5.5.2.4.1　臨床薬理試験の併合解析における安全性評価

被験薬として本剤の市販予定製剤を使用し、かつ対照薬としてヒューマログを使用した臨床薬理試験 7 試験（ITRL、ITRR、ITRU、ITSH、ITRV、ITRW 及び ITRZ 試験）を併合した。

本剤又はヒューマログを 1 回以上投与したすべての健康被験者、T1D 及び T2D 患者を対象として安全性を評価した。安全性データは以下の集団ごとに要約し、集団ごとに試験間のすべての治療用量を併合し、全本剤群データ及び全ヒューマログ群データとした。

- すべての被験者（ITRL、ITRR、ITRU、ITSH、ITRV、ITRW 及び ITRZ 試験）
- 健康被験者（ITRL 及び ITSH 試験）

- T1D 患者及び T2D 患者（ITRR、ITRU、ITRV、ITRW 及び ITRZ 試験）

併合した臨床薬理試験 7 試験に組み入れられた被験者 300 例中 294 例（98.0%）が治験薬（本剤又はヒューマログ）を少なくとも 1 回投与され、284 例（94.7%）が各試験を完了した。試験を中止した被験者 16 例中、3 例は健康被験者、13 例は T1D 患者又は T2D 患者であった。

臨床薬理試験中に死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 3 例（本剤投与群 1 例、ヒューマログ投与群 1 例、スクリーニング脱落の 1 例）に 3 件認められたが、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された（詳細は第 2.7.4.5.8.1.4.1 項）。本剤投与群とヒューマログ投与群における有害事象の発現割合は同様であり、有害事象の重症度は主に軽度であった。本剤投与後の有害事象プロファイルは、ヒューマログ投与後と同様であった（表 2.7.4.5-20）。

2.5.5.2.4.1.1　　低血糖

正常血糖クランプ実施時及び MMTT 実施時を含むすべての試験において、低血糖の発現割合に本剤投与群及びヒューマログ投与群の間で臨床的に重要な差は認められなかった。また、異なる投与時間（食直前又は食事開始 20 分後）で本剤又はヒューマログを投与した試験において、投与時間と低血糖の発現割合に臨床上の関連性は認められなかった。

2.5.5.2.4.1.2　　注射部位反応

併合した臨床薬理試験 7 試験において、治験薬の投与直後、投与 20 分及び 60 分後に通常の有害事象とは別途、注射部位反応に関連する事象（疼痛、そう痒、硬結及び紅斑の有無）の情報を収集し、評価を行った。本剤又はヒューマログを投与した被験者における注射部位反応に関連する事象の発現割合を比較したところ、健康被験者並びに T1D 及び T2D 患者のいずれにおいても、投与群間で臨床的に問題となる差は見られなかった（表 2.7.4.5-25）。

<u>注射部位紅斑</u>

紅斑は本剤を投与した被験者の 5.2%、ヒューマログを投与した被験者の 0.7%で報告された（表 2.7.4.5-25）。紅斑は一過性であり、いずれも軽微（かろうじて認知可能）で、そう痒、硬結及び疼痛を伴うものではなかった。血管拡張や紅斑は添加剤であるトレプロスチニルの一般的な副作用として知られており、紅斑もトレプロスチニルの作用による局所血管拡張によって生じたものであると考えられる（トレプロスト注射液添付文書 2017）。

<u>注射部位の痛み</u>

一般的に、皮下注射は一定の不快感や痛みを伴うことがある。T1D 又は T2D のような慢性疾患では長期間にわたる皮下投与を必要とし、不快感や痛みがコンプライアンスの低下につながる。よって、本剤を投与した臨床薬理試験では、治験実施計画書で規定した時点でこれまでに十分検証・汎用されている 100 mm 視覚的アナログ尺度（visual analog scale：VAS）（Williamson and Hoggart 2005）を用いて本剤投与時の注射部位疼痛の強さを評価した。注射後の疼痛の強度を 0～100 mm の VAS を用いて、被験者自身が評価した（0 mm：認知できる疼痛なし、100 mm：想像できる最も強い疼痛）。インスリン皮下投与では、VAS スコア 45 mm 超が臨床的に重要であると考えられている（Heise et al 2014）。併合した臨床薬理試験 7 試験において、98.9%の被験者

の VAS スコアは 45 mm 以下であり、本剤とヒューマログ投与時の VAS スコアに臨床的に意義のある差は認められなかった（表 2.7.4.5-26）。

2.5.5.2.4.1.3　　臨床検査値の評価

生化学的検査及び血液学的検査の項目において、被験者の多くはベースライン時及びベースライン後の最大値が正常範囲内又は T1D 及び T2D 患者で通常見られる範囲であり、臨床的に問題となる変化は見られなかった。

2.5.5.2.4.1.4　　バイタルサイン

併合した臨床薬理試験 7 試験において、臨床的に問題となるバイタルサインの所見は認められなかった。バイタルサインのベースラインからの変化量は本剤とヒューマログ投与時で大きな差は見られなかった。トレプロスチニルには血管拡張作用がある（トレプロスト注射液添付文書 2017）ものの、トレプロスチニルを添加剤として加えた本剤投与時の血圧の変動はヒューマログ投与時と同様であった。この結果は、本剤の皮下投与時にトレプロスチニルの全身曝露量が極めて低いことと一致している。

2.5.5.2.4.1.5　　心電図

併合した臨床薬理試験 7 試験において、臨床的に問題となる心電図所見及び心電図所見に関連した有害事象は認められなかった。

2.5.5.2.4.2　　トレプロスチニルの安全性評価

本剤市販予定製剤 100 U/mL は添加剤としてトレプロスチニルを 1 μg/mL（1000 ng/mL）含むため、本剤のボーラスでの一般的な投与量（リスプロ 2～20 U）はトレプロスチニル 20～200 ng を含有するが、トレプロスチニルの全身曝露量は極めて低いものであった（第 2.7.1.3.1.1 項）。臨床薬理試験で評価したトレプロスチニルの最大用量 2000 ng は、臨床用量で想定される範囲におけるトレプロスチニルの 10～100 倍であった。

ITAO、ITAQ 及び ITRK 試験では、臨床用量の数倍のトレプロスチニルの投与でも、全身作用を示唆するような有害事象（頭痛、下痢、悪心、顎痛、血管拡張、発疹、浮腫及び血圧低下等）（トレプロスト注射液添付文書 2017）の発現割合が臨床的に問題となるレベルまで増加することはなかった。また、臨床的に問題となる血圧低下、頻脈又は ECG の所見も認められず、血漿中トレプロスチニル濃度-QTcF 解析でもトレプロスチニル濃度と QTcF との間に統計学的に有意な関係性は示されなかった。VAS を用いた注射部位の疼痛に関しても、トレプロスチニル及びプラセボの間に臨床的に意義のある差は認められなかった。

以上のことから、本剤の臨床用量で想定される用量範囲を超えるトレプロスチニル投与において、安全性の懸念は認められなかった。

2.5.5.2.4.3　　クエン酸の安全性評価

ITCA 試験では、本剤に含有する用量より高い用量のクエン酸をヒューマログと併用投与した際の安全性及び忍容性を評価した。クエン酸の皮下注射は注射部位疼痛の増加をもたらすことが

報告されている（Laursen et al. 2006）。しかしながら、クエン酸を添加したヒューマログ市販製剤と添加していないヒューマログ市販製剤で、注射部位疼痛に関する明らかな用量相関性又は臨床的に意義のある差は認められなかった。

2.5.5.2.5　安全性の結論

T1D 及び T2D 患者に食事時インスリンとして本剤を投与した際の安全性プロファイルは十分許容できるものであり、全般的に本剤の安全性プロファイルは既に安全性の確立しているヒューマログと同様であった。

無作為割付時から後観察期間又はデータベースロックまでに ITRM 試験で 2 例（本剤食直前群及びヒューマログ食直前群に各 1 例）、ITRN 試験で 3 例（本剤食直前群 2 例、ヒューマログ食直前群 1 例）に死亡が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。ITRM 及び ITRN 試験の併合解析において、重篤な有害事象の発現割合（全本剤群 7.7%、ヒューマログ食直前群で 8.5%、以下同順）、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合（1.5%、1.0%）、全身性過敏症反応に関連する事象の発現割合（6.4%、5.0%）は投与群間で大きな差が見られなかった。注射部位反応に関連する事象の発現割合はヒューマログ食直前群と比較して全本剤群で統計学的に有意に高かった（2.7%、0.1%）が、その多くが軽度であり、重篤な有害事象として報告された事象はなかった。注射部位の浮腫により治験薬の投与を中止したのは 1 例であり、ほとんどの事象が試験期間中に消失又は軽快した。

ITSI 試験では死亡例、試験中止及び治験薬の投与中止に至った有害事象は見られなかった。本剤群及びヒューマログ群の各 1 例に重症低血糖が発現した。全身性過敏症反応に関連する事象の報告はなかった。注入部位反応に関連する事象の発現割合はヒューマログ群と比較して本剤群で高かった（38.8%、12.5%）が、事象はすべて軽度又は中等度であり、試験期間中に消失し、治験薬の用量の変更を必要としなかった。

ITRM、ITRN 及び ITSI 試験において、重症低血糖の発現率及び発現割合は本剤食直前群とヒューマログ食直前群の間で大きな差は認められなかった。ITRM 及び ITRN 試験において、すべての血糖値が確認された低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満）の発現率及び発現割合は、本剤食直前群とヒューマログ食直前群でそれぞれ大きな差はなかった。ITSI 試験においては、すべての血糖値が確認された低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下）の発現率はヒューマログ群と比較して本剤群で統計学的に有意に高かったが、すべての血糖値が確認された低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下）の発現割合、並びにすべての血糖値が確認された低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満）の発現率及び発現割合は、投与群間で大きな差は見られなかった。

ITRM 及び ITRN 試験において、血糖値が確認された症候性食後低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満）の発現率は全般的に低かった。血糖値が確認された症候性食後低血糖の発現率は、ITRN 試験の食後の早い時間帯（食後 0～4 時間）で本剤食直前群がヒューマログ食直前群に比べて統計学的に有意に高く、ITRM 試験の食後の遅い時間帯（食後 4 時間超）で本剤食直前群の発現率がヒューマログ食直前群に比較して統計学的に有意に低かった。食後 2 時間超 4 時間以内における血糖値が確認された症候性食後低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満）の発現率は、本剤食事開始後群がヒューマログ食直前群に比較して統計学的に有意に高かった。

また、ITRM 及び ITRN 試験で日本人集団と全体集団の安全性の結果を比較した結果、日本人集団に特異的な安全性上の懸念は認められず、全体集団の結果に基づいて日本人集団における安全性の評価を行うことは可能であると判断した。

T1D 患者に CSII にて本剤を投与した ITSI 試験にてインスリンポンプの適合性を評価した結果、インスリンポンプの適合性は本剤とヒューマログで大きな差はなかった。本剤は、ヒューマログと同様のインスリンポンプ設定及びインスリン量を用いることで、血糖コントロールを失うことなく安全に切り替えることが可能であった。

臨床薬理試験における本剤の安全性プロファイルは、上記で示した第 III 相試験で得られた結果と同様であった。臨床薬理試験 7 試験の併合解析の結果、本剤とヒューマログの安全性及び忍容性に大きな差は認められなかった。また、本剤に含まれるトレプロスチニルの臨床用量を上回る様々な用量のトレプロスチニルを単独で評価したところ、安全性及び忍容性に懸念は認められなかった。

以上より、第 III 相試験及び臨床薬理試験の結果で認められた全般的な本剤の安全性プロファイルは、既に確立されているヒューマログの安全性プロファイルと同様であった。第 III 相試験の結果において、注射及び注入部位反応に関連する事象の発現が本剤でヒューマログに比べて多かったが、ほとんどが軽度又は中等度であり、注射部位浮腫により本剤投与を中止したのは 1 例であり、ほとんどの事象が試験期間中に消失又は軽快した。本剤の重要なリスクとしては低血糖が挙げられる。ITRM 及び ITRN 試験において、重症低血糖及びすべての血糖値が確認された低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満）の発現率及び発現割合は本剤食直前群とヒューマログ食直前群でそれぞれ大きな差はなかったが、血糖値が確認された症候性食後低血糖の発現率は、ITRN 試験の食後の早い時間帯で本剤食直前群がヒューマログ食直前群に比べて統計学的に有意に高く、ITRM 試験の食後の遅い時間帯で本剤食直前群の発現率がヒューマログ食直前群に比較して統計学的に有意に低かった。本剤の速やかな作用プロファイルを考えた場合、本剤投与後の低血糖は現在使用されている他の食事時インスリンより早く発現する可能性がある。低血糖はすでに市販されているインスリン製剤に共通の副作用であり、本剤の安全性を評価した臨床試験において本剤とヒューマログでの発現割合は大きく異ならなかったことから、本剤投与による低血糖はヒューマログと同様のリスク最小化活動で管理可能と考える。また、T1D 患者を対象とした ITRM 試験の投与 52 週時の安全性の結果から、全体集団及び日本人集団において本剤の長期投与に関する新たな安全性の懸念は認められなかった（第 2.7.4.5.12 項参照）。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

糖尿病は日本を含め、世界で有病率が急増しており、世界的な健康への脅威となっている。糖尿病合併症や心血管系疾患などに対する糖尿病の影響、並びに医療費の負担は、医学及び公衆衛生上の重要な問題である（IDF 2017a）。糖尿病は「健康日本 21（第二次）」でフォーカスしている疾病の 1 つであり、国民全体の健康にとって重要な病気である。

糖尿病において、良好な血糖コントロールは糖尿病合併症を予防するために重要である。しかし、日本での糖尿病患者の血糖コントロール状態（HbA1c 平均値）は T1D 患者で 7.8%、T2D 患者で 7.0%であり（JDDM 2018）、一般的に治療目標とされている HbA1c 7.0%未満を達成することができていない患者が依然として多い。また、血糖コントロールに関して最も強力な糖尿病治療と考えられている強化インスリン療法を実施したとしても、HbA1c が目標値に達することができない T1D 患者及び T2D 患者が多いことが報告されている（Stark Casagrande et al. 2013）。

また、食後高血糖は、HbA1c 上昇に寄与している（Monnier and Colette 2006、ADA 2018）。T1D 患者及び T2D 患者において、食後高血糖は引き続き糖尿病治療上の課題である（Brod et al. 2016、Pfeiffer et al. 2018）。大規模な疫学的データから、糖負荷後 2 時間の高血糖が心血管イベント及び心血管死亡リスクの増加に関連することが報告されている（Coutinho et al. 1999、Tominaga et al. 1999、DECODE Study Group 2001、Nakagami and DECODA Study Group 2004、Brunner et al. 2006）。さらに、朝食後 2 時間血糖値を指標とした食後高血糖も、T2D 患者での心血管イベント及び全死亡と関連していることが報告された（Takao et al. 2017）。

2.5.6.1.2 現行の治療

T1D の治療では、インスリンの絶対的欠乏を補うためにインスリンの投与が絶対的適応であり、T2D でも血糖コントロール状態、インスリン依存の有無、併存疾病、糖毒性の解除の必要性などに応じて、インスリンが投与される（日本糖尿病学会 2018）。インスリン製剤は作用発現時間や作用持続時間によって超速効型、速効型、中間型、混合型、配合溶解、持効型溶解に分けられる。現在市販されている超速効型インスリン製剤は、皮下注射後の作用発現が速く最大作用時間が短い（約 2 時間）という特徴があり、食事開始前 15 分以内に投与することにより食事に伴う血糖値の上昇を抑える目的で使用される。しかし、一般的に、現在市販されている超速効型インスリンアナログの時間 - 作用プロファイルは、糖尿病を有さない人での食後の内因性インスリン分泌パターンを適切に模倣するほど十分には作用発現が速くないと考えられており、食事に伴う血糖上昇を抑制するためには、内因性インスリン分泌に近い PK 及び PD プロファイルが必要とされることから、より迅速な吸収と作用の発現を示すような新規の超速効型インスリンが必要とされている。

医学的な必要性及び利便性から食事開始後に食事時インスリンを投与している患者もいるが、現在国内で市販されている超速効型インスリンは、日本では食事開始後投与が承認されていない（第 2.5.1.2.4.3.1 項）。食事量・食欲が定まらない場合や、総食事量が食事開始時に判断しにくい状況、食前の血糖値が低めでインスリン投与による低血糖が懸念される場合などにおいて、食事開始後に投与可能な新規の超速効型インスリンのニーズが存在すると考える。

2.5.6.2　ベネフィット

本剤は、ヒューマログと比較してリスプロが速やかに吸収され、早期にインスリン作用が発現し、後期インスリン作用が減弱するという特徴を持つ、新規の超速効型インスリン製剤である。本剤は、食後血糖コントロールを改善する食事時インスリンとして開発された。

第 III 相試験では、HbA1c を指標とした血糖コントロールに加えて、標準化された試験食を摂取した MMTT 時の厳密に測定した血糖値（MDI 試験）、並びに日常生活で普段の食事を摂取した状態を反映する SMBG から得られた血糖値（MDI 試験）及び T1D 患者における CGM から得られたグルコース値（MDI 及び CSII 試験）を用いて食後血糖コントロールを評価した。これらの結果は一貫しており、食事時インスリンとして食直前（2 分以内）に投与したとき、ヒューマログと比較して本剤で食後血糖値がより低下していた。食事開始後 20 分に投与した本剤と食直前に投与したヒューマログとでは、食後 4 時間を通しての食後血糖値のコントロールはほぼ同様であった。

MDI を用いた第 III 相試験

<u>本剤の食直前投与とヒューマログの食直前投与の比較</u>

T1D 患者及び T2D 患者において、MDI レジメンの一部として本剤を食直前（2 分以内）に投与することで、有効性及び良好な安全性が示された。本剤及びヒューマログはいずれも、ベースラインから投与 26 週まで HbA1c を低下させ、良好な血糖コントロールが得られた。

投与 26 週時において、本剤食直前投与はヒューマログ食直前投与と比較して、以下の結果を示した。

- ベースラインから投与 26 週時の HbA1c 変化量に関して非劣性を示した。
- MMTT 時において、食後血糖値を統計学的に有意に改善した。
    - 多重性を調整した副次評価項目である食後 1 時間及び食後 2 時間の血糖値の上昇幅のコントロールについて優越性を示した。
    - MMTT 時の食後 0～4 時間の iAUC では、4 時間全体の食後血糖値の上昇幅が小さかった。
- 10 ポイント SMBG プロファイルによって MMTT 時に認められた食後血糖値の改善が支持された。
- T1D 患者における CGM によって MMTT 時に認められた食後血糖値の改善が支持された。
- T1D 患者における CGM で日中のグルコース値が目標範囲内である時間が長かった。

<u>本剤の食事開始後投与とヒューマログの食直前投与の比較</u>

T1D 患者において、MDI レジメンの一部として本剤を食事開始後（食事開始後 20 分）に投与することで、有効性及び良好な安全性が示され、投与 26 週時に良好な血糖コントロールが得られた。

投与 26 週時において、本剤食事開始後投与はヒューマログ食直前投与と比較して、以下の結果を示した。

- ベースラインから投与 26 週時の HbA1c 変化量に関して非劣性を示した。投与 26 週時の HbA1c 値は、ヒューマログ食直前群の方が統計学的に有意に低かったが、臨床的に大きな差ではなかった。
- MMTT 時の食後 0～4 時間の iAUC では、4 時間全体の食後血糖値の上昇幅に差は見られなかった。
- 10 ポイント SMBG プロファイルにおける 1 日平均の血糖値は同様であった。
- CGM で食後グルコース値の iAUC に差はなく、24 時間のグルコース値が目標範囲内であった時間及び低血糖域（50 mg/dL 未満）又は高血糖域（180 mg/dL 超）であった時間にも差はなかった。

以上の試験成績より、本剤は食直前（2 分以内）に投与したときに食後血糖コントロールの改善が優れていることが示されるとともに、食事開始後 20 分投与でも有効性及び良好な安全性が示された。日本では食事開始後投与の用法が承認されている超速効型インスリンはないが、論文（Urakami et al. 2004）やリリー社が実施したオンライン調査で、食事開始後に投与している患者がいることが報告されており、食事開始後投与が可能な超速効型インスリン製剤が求められていると考える。なお、海外では超速効型インスリンの食事開始後投与の用法が承認されており、食事中又は食後に投与する糖尿病患者が相当数いる（Peters et al. 2017、Datye et al. 2018、Slattery et al. 2018）。食事時インスリンの食事開始後投与のニーズがあることから、T1D 患者を対象とした ITRM 試験で食事開始後 20 分に本剤を投与し、本剤の食事開始後投与について検討した。第 III 相試験では、T2D 患者での食事開始後投与について長期間の有効性・安全性を評価していないが、インスリン分泌が枯渇しており、より厳密なインスリン投与のコントロールが必要とされる T1D 患者において、本剤の食事開始後投与でヒューマログの食直前投与と同等の有効性・安全性を確認することができれば、T2D 患者にも食事開始後投与を適用できると考える。そのため、ITRM 試験の T1D 患者を対象とした食事開始後投与の結果は、T2D 患者についても適用できるものと考える。臨床薬理試験では、T1D 患者及び T2D 患者での食事開始後投与について、PK 及び PD を評価している［ITRH 試験（T2D）、ITRG 試験（T1D）、ITRV 試験（T1D）及び ITRW 試験（T2D）、第 2.5.3.3 項］。その結果、食事開始後 20 分で投与した場合、LY900014 試験製剤及び市販予定製剤でヒューマログと比較して食後グルコース濃度が低下した。

全体集団と日本人集団において有効性の結果に一貫性が認められており、全体集団の結果に基づいて日本人集団における有効性を評価することは可能と考えられた。

CSII を用いた第 III 相試験

クロスオーバー試験である ITSI 試験では、T1D 患者における CSII との本剤の適合性及び安全性が示された。CSII を用いた本剤投与により、ヒューマログから本剤への切り替え時には、インスリンポンプ設定やインスリン量の変更をせずに使用できることが示された。

- ITSI 試験においても本剤の有効性が認められた。すべての被験者が HbA1c を指標として良好な血糖コントロール状態で試験に組み入れられ、治療期間第 1 期（治療期間の最初の 6 週間）においてさらに改善し、治療期間第 2 期を通じて維持された。治療期間第 1 期に

おいて、ヒューマログ投与と比較して本剤投与で HbA1c の改善がより大きい傾向が認められた。

- CGM データでは、本剤投与時にヒューマログ投与時と比較して朝食後 0～1 時間及び 0～2 時間でグルコース値が目標範囲内であった時間が長かった。また、特に日中及び 24 時間にわたってグルコース値が目標範囲内であった時間が長く、低血糖域又は高血糖域であった時間が短い傾向が見られた。

2.5.6.3 リスク

本剤の主なリスクは低血糖である。低血糖、特に重症低血糖は、市販されているすべてのインスリン製剤の主なリスクであり、T1D 及び T2D におけるインスリン治療を制限する主要な要因の 1 つである。また、第 III 相試験の結果において、注射及び注入部位反応に関連する事象の発現が本剤でヒューマログに比べて多かったため、低血糖並びに注射及び注入部位反応について以下に示す。

低血糖

- 第 III 相試験において、重症低血糖の発現割合及び発現率は、本剤食事開始後投与を含めすべての投与群で低く、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。
- 第 III 相試験において、すべての血糖値が確認された低血糖の発現率及び発現割合は以下のとおりであった。
  - 第 III 相試験 3 試験で、血糖値が確認された低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満）の発現率及び発現割合は、本剤食事開始後投与を含めすべての投与群において同様であった。
  - MDI を用いた ITRM 及び ITRN 試験におけるすべての投与群において、血糖値が確認された低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下）の発現率及び発現割合は同様であった。CSII を用いた ITSI 試験においては、血糖値が確認された低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下）の発現割合は、本剤投与時とヒューマログ投与時で同様であったが、発現率は本剤投与で統計学的に有意に高かった。
- 第 III 相試験において、血糖値が確認された症候性食後低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満）の発現率は以下に示す時間帯において投与群間で統計学的に有意な差が見られたものの、いずれも低かった。
  - MDI を用いている T1D 患者を対象とした ITRM 試験において、血糖値が確認された症候性食後低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満）の発現率は、食後 4 時間超では本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して統計学的に有意に低かった。食後 2 時間超 4 時間以内において、血糖値が確認された症候性食後低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満）の発現率は、本剤食事開始後群でヒューマログ食直前群と比較して統計学的に有意に高かった。
  - MDI を用いている T2D 患者を対象とした ITRN 試験において、血糖値が確認された症候性食後低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満）の発現率は、食後 0～4 時間では本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して統計学的に有意に高かった。

- CSII を用いている T1D 患者を対象とした ITSI 試験において、血糖値が確認された症候性食後低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満）の発現率は、本剤投与時及びヒューマログ投与時で同様であった。食後 1 時間超 2 時間以内において、血糖値が確認された症候性食後低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下）の発現率は、ヒューマログ投与時と比較して本剤投与時で統計学的に有意に高かった。

注射及び注入部位反応に関連する事象

第 III 相試験において、治験薬投与後に報告された有害事象から注射及び注入部位反応に関連する事象を MedDRA にて抽出する方法及び通常の有害事象とは別途収集する方法で評価した結果、本剤投与群でヒューマログ投与群と比較して多く認められたが、大多数は軽度であり、試験の治療期間中にほとんどが回復又は軽快した。

- MDI を用いた ITRM 及び ITRN 試験では、1 例（ITRN 試験、本剤投与群）が注射部位浮腫により治験薬を中止した。
- CSII を用いた ITSI 試験では、注入部位反応に関連する事象で試験を中止した被験者はいなかった。すべての注入部位反応に関連する事象が治験薬の用量を変更することなく、試験期間中に消失した。本剤投与時では、注入部位疼痛（大多数が軽度）及び注入部位硬結が多かったことにより、注入部位反応に関連する事象の発現割合が高かった。

リスクに関するまとめ

全般的な本剤の安全性プロファイルは、すでに確立されているヒューマログの安全性プロファイルと同様であった。また、ITRM 及び ITRN 試験で、日本人集団と全体集団の安全性の結果を比較した結果、日本人集団に特異的な安全性上の懸念は認められず、全体集団の結果に基づいて日本人集団における安全性の評価を行うことは可能であると判断した。本承認申請に用いた安全性データベースには、MDI を用いている成人 T1D 患者及び成人 T2D 患者、並びに CSII を用いている成人 T1D 患者における本剤の安全性プロファイルの特性を検討するのに、適切で十分な症例数及び対象が含まれている。

リスク最小化

本剤のリスクと対処方法は、添付文書などの適正使用資材に記載し、医療関係者及び患者に対して注意喚起を行う。また、市販後は通常の医薬品安全性監視活動として、世界的に安全性に関する情報を収集し、評価を行う。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

本剤はリスプロの新規超速効型インスリン製剤であり、糖尿病治療を更に発展させるものである。リスプロの安全性及び有効性は、ヒューマログの承認時のデータ及び 20 年を超える全世界的な市販後の使用経験によって確立されている。

本剤の臨床試験の結果、次の特徴及び有用性が認められた。

- 本剤のリスプロは、ヒューマログと比べて速やかに吸収及び消失し、その作用発現は早く、持続時間は短い。
- 本剤を食直前（2 分以内）に投与した場合、ヒューマログと同様の HbA1c の低下作用を示し、ヒューマログよりも食後 1 時間及び 2 時間血糖値の上昇を抑える。
- 本剤を食事開始後 20 分に投与した場合も、ヒューマログと同様の HbA1c の低下作用を示す。また、食後 1 時間までの血糖値の上昇は、ヒューマログの方が抑えるが、食後 4 時間全体の食後血糖コントロールは本剤とヒューマログでほぼ同様である。
- CSII を用いて本剤を投与した場合においても、良好な血糖コントロールが得られる。
- 安全性プロファイルについて、ヒューマログと比較して本剤に特有の安全性上の懸念はなく、低血糖を含めて本剤のリスクは管理可能である。

以上より、T1D 患者及び T2D 患者に MDI を用いて食事時インスリンとして本剤を投与すること、加えて CSII を用いて本剤を投与することの妥当性が示され、T1D 患者及び T2D 患者において、本剤の食事開始時及び食事開始後投与のベネフィットはリスクを上回ると判断した。T1D 患者を対象とした ITRM 試験の投与 52 週時の有効性及び安全性の結果も、このベネフィット・リスク評価を支持するものであった（第 2.7.3.5 項及び第 2.7.4.5.12 項参照）。

食直前（2 分以内）に投与した場合、市販されている超速効型インスリンアナログと比較し、本剤でより良好な食後血糖コントロールが得られる。また、医学的観点又は利便性の観点で食事開始後投与を必要とする患者のニーズを満たすことができる。したがって、本剤は既存の超速効型インスリンにはないベネフィットを糖尿病患者に提供できる新たな治療の選択肢であり、本剤がもたらす臨床的意義は高いと考える。

2.5.7 参考文献

[ADA] American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(suppl 1):S13-S159.

Bonora E, Corrao G, Bagnardi V, Ceriello A, Comaschi M, Montanari P, Meigs JB. Prevalence and correlates of post-prandial hyperglycaemia in a large sample of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2006;49(5):846-854.

Bretz F, Posch M, Glimm E, Klinglmueller F, Maurer W, Rohmeyer K. Graphical approaches for multiple comparison procedures using weighted Bonferroni, Simes, or parametric tests. *Biom J*. 2011;53(6):894-913.

Brod M, Nikolajsen A, Weatherall J, Pfeiffer KM. The economic burden of post-prandial hyperglycemia (PPH) among people with type 1 and type 2 diabetes in three countries. *Diabetes Ther*. 2016;7(1):75-90.

Brunner EJ, Shipley MJ, Witte DR, Fuller JH, Marmot MG. Relation between blood glucose and coronary mortality over 33 years in the Whitehall Study. *Diabetes Care*. 2006;29(1):26-31.

Clausen TS, Kaastrup P, Stallknecht B. Effect of insulin catheter wear-time on subcutaneous adipose tissue blood flow and insulin absorption in humans. *Diabetes Technol Ther*. 2009;11(9):575-580.

Coutinho M, Gerstein HC,Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*. 1999;22(2):233-240.

Datye KA, Boyle CT, Simmons J, Moore DJ, Jaser SS, Sheanon N, Kittelsrud JM, Woerner SE, Miller KM; T1D Exchange. Timing of meal insulin and its relation to adherence to therapy in type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2018;12(2):349-355.

Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669-2701.

[DCCT] Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-986.

DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med*. 2001;161(3):397-405.

[FDA] United States Food and Drug Administration. Non-inferiority clinical trials to establish effectiveness: guidance for industry. Available at: https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM202140.pdf. November 2016. Accessed March 05, 2019.

[FDA] United States Food and Drug Administration. Multiple Endpoints in Clinical Trials: Guidance for Industry. Draft Guidance. Available at: https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM536750.pdf. January 2017. Accessed March 05, 2019.

Fineberg SE, Kawabata TT, Finco-Kent D, Fountaine RJ, Finch GL, Krasner AS. Immunological responses to exogenous insulin. *Endocr Rev*. 2007;28(6):625-652.

Fukushima M, Suzuki H, Seino Y. Insulin secretion capacity in the development from normal glucose tolerance to type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004a;66(Suppl 1):S37-S43.

Fukushima M, Usami M, Ikeda M, Nakai Y, Taniguchi A, Matsuura T, Suzuki H, Kurose T, Yamada Y, Seino Y. Insulin secretion and insulin sensitivity at different stages of glucose tolerance: a cross-sectional study of Japanese type 2 diabetes. *Metabolism*. 2004b;53(7):831-835.

Garber AJ. Treat-to-target trials: uses, interpretation and review of concepts. *Diabetes Obes Metab*. 2014;6(3):193-205.

Haahr H, Pieber TR, Mathieu C, Gondolf T, Shiramoto M, Erichsen L, Heise T. Clinical pharmacology of fast-acting insulin aspart versus insulin aspart measured as free or total insulin aspart and the relation to anti-insulin aspart antibody levels in subjects with type 1 diabetes mellitus [published online ahead of print 07 November 2018]. *Clin Pharmacokinet*. doi: 10.1007/s40262-018-0718-6.

Heinemann L, Muchmore DB. Ultrafast-acting insulins: state of the art. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(4):728-742.

Heinemann L, Fleming GA, Petrie JR, Holl RW, Bergenstal RM, Peters AL. Insulin pump risks and benefits: a clinical appraisal of pump safety standards, adverse event reporting, and research needs: a joint statement of the European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association Diabetes Technology Working Group. *Diabetes Care*. 2015;38(4):716-722.

Heise T, Bott S, Tusek C, Stephan JA, Kawabata T, Finco-Kent D, Liu C, Krasner A. The effect of insulin antibodies on the metabolic action of inhaled and subcutaneous insulin: a prospective randomized pharmacodynamic study. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2161-2169.

Heise T, Nosek L, Dellweg S, Zijlstra E, Præstmark KA, Kildegaard J, Nielsen G, Sparre T. Impact of injection speed and volume on perceived pain during subcutaneous injections into the abdomen and thigh: a single-centre, randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(10):971-976.

Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-1589.

Humalog [SmPC]. 2018 Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humalog-epar-product-information_en.pdf. Accessed March 05, 2019.

Humalog [USPI]. Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company, 2018. Available at: https://pi.lilly.com/us/humalog-pen-pi.pdf. Accessed March 05, 2019.

[IDF] International Diabetes Federation. 2011 guideline for management of postmeal glucose in diabetes. Available at: https://www.idf.org/e-library/guidelines/82-management-of-postmealglucose. html. Published 2001. Accessed March 05, 2019.

[IDF] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas – 8th Edition 2017. Available at: http://www.diabetesatlas.org/. Published 2017a. Accessed March 05, 2019.

[IDF] International Diabetes Federation. IDF Clinical Practice Recommendations for managing Type 2 Diabetes in Primary Care. Available at: https://www.idf.org/component/attachments/attachments.html?id=1270&task=download. Published 2017b. Accessed March 05, 2019.

[JDDM] 一般社団法人糖尿病データマネジメント研究会. 基礎集計資料（2017 年度）. 各年度の平均 HbA1c 推移. 2018. Available at: http://jddm.jp/data/index-2017.html. #data_03. Accessed March 05, 2019.

Laursen T, Hansen B, Fisker S. Pain perception after subcutaneous injections of media containing different buffers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006;98(2):218-221.

Lindholm A, Jensen LB, Home PD, Raskin P, Boehm BO, Råstam J. Immune responses to insulin aspart and biphasic insulin aspart in people with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(5):876-882.

Ma RC, Chan JC. Type 2 diabetes in East Asians: similarities and differences with populations in Europe and the United States. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1281:64-91.

Maia FF, Araújo LR. Efficacy of continuous glucose monitoring system (CGMS) to detect postprandial hyperglycemia and unrecognized hypoglycemia in type 1 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;75(1):30-34.

Monnier L, Colette C. Contributions of fasting and postprandial glucose to hemoglobin A1c. *Endocr Pract*. 2006;12 (suppl 1):42-46.

Nakagami T, Qiao Q, Carstensen B, Nhr-Hansen C, Hu G, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K; DECODE-DECODA Study Group. Age, body mass index and Type 2 diabetes-associations modified by ethnicity. *Diabetologia*. 2003;46(8):1063-1070.

Nakagami T; DECODA Study Group. Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin. *Diabetologia*. 2004;47(3):385-394.

Nakanishi S, Okubo M, Yoneda M, Jitsuiki K, Yamane K, Kohno N. A comparison between Japanese-Americans living in Hawaii and Los Angeles and native Japanese: the impact of lifestyle westernization on diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother*. 2004;58(10):571-577.

Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995;28(2):103-117.

Palmer JP, Asplin CM, Clemons P, Lyen K, Tatpati O, Raghu PK, Paquette TL. Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. *Science*. 1983;222(4630):1337-1339.

Peter R, Okoseime OE, Rees A, Owens DR. Postprandial glucose - a potential therapeutic target to reduce cardiovascular mortality. *Curr Vasc Pharmacol*. 2009;7(1):68-74.

Peters A, Van Name MA, Thorsted BL, Piltoft JS, Tamborlane WV. Postprandial dosing of bolus insulin in patients with type 1 diabetes: a cross-section study using data from the T1D exchange registry. *Endocr Pract*. 2017;23(10):1201-1209.

Pfeiffer KM, Sandberg A, Nikolajsen A, Brod M. Postprandial glucose and healthcare resource use: a cross-sectional survey of adults with diabetes treated with basal-bolus insulin. *J Med Econ*. 2018;21(1):66-73.

Pozzilli P, Battelino T, Danne T, Hovorka R, Jarosz-Chobot P, Renard E. Continuous subcutaneous insulin infusion in diabetes: patient populations, safety, efficacy, and pharmacoeconomics. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(1):21-39.

Reeves WG, Kelly U. Insulin antibodies induced by bovine insulin therapy. *Clin Exp Immunol*. 1982;50(1):163-170.

Rhee EJ. Diabetes in Asians. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2015;30(3):263-269.

Schaper NC, Nikolajsen A, Sandberg A, Buchs S, Bøgelund M. Timing of insulin injections, adherence, and glycemic control in a multinational sample of people with type 2 diabetes: a

cross-sectional analysis. *Diabetes Ther*. 2017;8(6):1319-1329.

Slattery D, Amiel SA, Choudhary P. Optimal prandial timing of bolus insulin in diabetes management: a review. *Diabe. Med*. 2018;35(3):306-316.

Standl E, Schnell O, Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and glycemic variability: should we care? *Diabetes Care*. 2011;34(suppl 2):S120-S127.

Stark Casagrande S, Fradkin JE, Saydah SH, Rust KF, Cowie CC. The prevalence of meeting A1C, blood pressure, and LDL goals among people with diabetes, 1988-2010. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2271-2279.

Swan KL, Dziura JD, Steil GM, Voskanyan GR, Sikes KA, Steffen AT, Martin ML, Tamborlane WV, Weinzimer SA. Effect of age on infusion site and type of rapid-acting analog in pharmacodynamic parameters of insulin boluses in youth with type 1 diabetes receiving insulin pump therapy. *Diabetes Care*. 2009;32(2):240-244.

Takao T, Suka M, Yanagisawa H, Iwamoto Y. Impact of postprandial hyperglycemia at clinic visits on the incidence of cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2017;8(4):600-608.

Takao T, Takahashi K, Suka M, Suzuki N, Yanagisawa H. Association between postprandial hyperglycemia at clinic visits and all-cause and cancer mortality in patients with type 2 diabetes: A long-term historical cohort study in Japan. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;148:152-159.

Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1999;22(6):920-924.

Urakami T, Kawamura T, Sugihara S, Miyamoto S, Amemiya S, Sasaki N, Matsuura N; Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes. A questionnaire survey on the use of quick-acting insulin analog in Japanese children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Int*. 2004;46(3):285-290.

[WHO] World Health Organization. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia. 2006. Available at: https://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf. Accessed March 05, 2019.

Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs*. 2005;14(7):798-804.

厚生労働省. 平成 28 年 国民健康・栄養調査結果の概要. Available at: https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10904750-Kenkoukyoku-Gantaisakukenkouzoushinka/kekkagaiyou_7.pdf. Accessed March 05, 2019.

トレプロスト［添付文書］：持田製薬株式会社. Available at: http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/790005_2190416A1024_1_05. Accessed Feb 20, 2019.

日本糖尿病学会. 糖尿病治療ガイド 2018-2019. 東京: 文光堂; 2018.

ヒューマログ注［添付文書］：日本イーライリリー株式会社. Available at: http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/530471_2492414A2030_1_15.pdf. Accessed Feb 20, 2019.

横山 徹爾. 1 型糖尿病の疫学. 厚生労働科学研究費補助金循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業研究事業 1 型糖尿病の実態調査、客観的診断基準、日常生活・社会生活に着目した重症度評価の作成に関する研究. 田嶼 尚子. 平成 29 年

度総合研究報告書 添付資料 3 リーフレット「インスリン分泌が枯渇した 1 型糖尿病」とは. 2018. Available at: https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/Download.do?nendo=2017&jigyoId=172031&bunkenNo=201709008B_upload&pdf=201709008B0006.pdf. Accessed March 05, 2019.