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

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1　背景及び概観 3
2.7.1.1.1　要約 8
2.7.1.1.2　製剤開発過程概観 8
2.7.1.1.2.1　LY900014 試験製剤 9
2.7.1.1.2.2　LY900014 市販予定製剤 12
2.7.1.1.3　生物薬剤学試験の方法と根拠 13
2.7.1.1.4　分析法の概観 13
2.7.1.1.4.1　トレプロスチニル 13
2.7.1.1.4.2　リスプロ 14
2.7.1.1.4.3　薬物動態及び薬力学評価 15
2.7.1.1.5　In vitro 及び in vivo での製剤特性の概観 15
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 16
2.7.1.2.1　クエン酸の特性評価 16
2.7.1.2.1.1　ITCA 試験（外国人） 16
2.7.1.2.2　トレプロスチニルの特性評価 18
2.7.1.2.2.1　ITAO 試験（外国人） 18
2.7.1.2.2.2　ITAQ 試験（外国人） 19
2.7.1.2.2.3　ITRA 試験（外国人） 20
2.7.1.2.3　トレプロスチニル及びクエン酸を添加した LY900014 試験製剤（用時調製）の特性評価 24
2.7.1.2.3.1　ITRJ 試験（外国人） 24
2.7.1.2.3.2　ITRE 試験（外国人） 27
2.7.1.2.3.3　ITRK 試験（日本人） 28
2.7.1.2.3.4　ITRH 試験（外国人） 30
2.7.1.2.3.5　ITRG 試験（外国人） 40
2.7.1.2.3.6　ITRP 試験（外国人） 49
2.7.1.2.4　LY900014 市販予定製剤の特性評価 51
2.7.1.2.4.1　ITRT 試験（外国人） 51
2.7.1.2.4.2　ITRQ 試験（外国人） 55
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 56
2.7.1.3.1　トレプロスチニル皮下投与時の薬物動態 56
2.7.1.3.1.1　LY900014 製剤投与時のトレプロスチニルの全身曝露量 58
2.7.1.3.1.2　LY900014 製剤又はトレプロスチニル製剤投与時のトレプロスチニルの曝露量の比較 59
2.7.1.3.1.3　肝機能障害を有する被験者における LY900014 製剤投与時のトレプロスチニルの全身曝露量 60
2.7.1.3.1.4　腎機能障害を有する被験者における LY900014 製剤投与時のトレプロスチニルの全身曝露量 60
2.7.1.3.1.5　LY900014 製剤投与時のトレプロスチニルの薬物相互作用 60
2.7.1.3.2　LY900014 市販予定製剤（100 U/mL）開発の根拠 61

略語一覧

略語	定義
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血清（漿）中濃度-時間曲線下面積［area under the serum (plasma) concentration versus time curve from time zero to infinity］
AUC(0-t)	0 時間から時間 t までの血清（漿）中濃度-時間曲線下面積［area under the serum (plasma) concentration versus time curve from time zero to time t］
AUC(0-t_{last})	0 時間から最終定量可能時点までの血清（漿）中濃度-時間曲線下面積［area under the serum (plasma) concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration］
BE	生物学的同等性（bioequivalence）
CI	信頼区間（confidence interval）
CL/F	見かけのクリアランス（apparent total body clearance）
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）
CSR	治験総括報告書（clinical study report）
CV	変動係数（coefficient of variation）
CYP	チトクローム P450（cytochrome P450）
Early 50% t_{max}	t_{max} までに C_{max} の半分の濃度に到達する時間（time to early half-maximal drug concentration）
Early 50% tR_{max}	tR_{max} までに最大 GIR（R_{max}）の 50%に到達するまでの時間（time to half-maximal glucose infusion rate before tR_{max}）
ELISA	酵素免疫測定（Enzyme-linked immunosorbent assay）
E_{max}	最大効果（maximum effect）
EMA	欧州医薬品庁（European Medicines Agency）
GIR	グルコース注入率（glucose infusion rate）
G_{tot}	総グルコース注入量（total amount of glucose infused）
HbA1c	ヘモグロビン A1c（hemoglobin A1c）
LLOQ	定量下限（lowest level of quantification）
IV	静脈内（intravenous）
Late 50% t_{max}	t_{max} 後に C_{max} の半分の濃度に低下するまでの時間（time to late half-maximal drug concentration）
Late 50% tR_{max}	tR_{max} 後に最大 GIR（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）
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析（liquid chromatography with tandem mass spectrometry）
LDF	レーザードップラーフローメトリー（laser doppler flowmetry）
LOESS	locally weighted scatterplot smoothing
LSM	最小二乗平均値（Least squares mean）
MDI	頻回注射法（multiple daily injection）
MMTT	混合食負荷試験（mixed-meal tolerance test）
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）
PAH	肺動脈性肺高血圧症（pulmonary arterial hypertension）
PD	薬力学［pharmacodynamic(s)］

PEG	ポリエチレングリコール（polyethylene glycol）
PK	薬物動態［pharmacokinetic(s)］
QC	Quality Control
R_{max}	最大グルコース注入率（maximum glucose infusion rate）
RE	相対誤差（relative error）
RIA	ラジオイムノアッセイ（radioimmunoassay）
RSD	相対標準偏差（relative standard deviation）
SC	皮下（subcutaneous）
SE	標準誤差（standard error）
$t_{1/2}$	消失半減期（elimination half-life）
T1D	1 型糖尿病（type 1 diabetes mellitus）
T2D	2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus）
t_{max}	最高血清（漿）中濃度到達時間［time to 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 GIR（グルコース注入率）到達時間（time to maximum glucose infusion rate）
V_Z	分布容積（volume of distribution）
V_Z/F	見かけの分布容積（apparent volume of distribution during the terminal phase）
WHO	世界保健機関（World Health Organization）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

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）の有効成分であるインスリン リスプロ（リスプロ）は、速効型インスリン製剤よりも速やかに吸収されることが示されている（ヒューマログ注 100 単位/mL 添付文書 2018）。しかし、超速効型インスリン アナログ製剤を皮下に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いる。

LY900014 製剤は、1 型糖尿病（T1D）又は 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。新規の超速効型インスリン製剤では、インスリン アナログ製剤の薬物動態（PK）及び薬力学（PD）が早期にシフトすることで作用発現がより早くなり、炭水化物の吸収と薬剤の効果がより良好に一致することが期待される。そこで、皮下投与部位からのリスプロの吸収を促進させるために、種々の検討を行った。

LY900014 製剤では、皮下投与部位からのリスプロの吸収を促進するための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、ヒューマログと比較して、リスプロ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。この 2 種類の添加剤の吸収促進の作用機序を以下に示す。

1. 肺動脈性肺高血圧症（PAH、WHO 機能分類クラス II、III 及び IV）の効能又は効果で承認されているプロスタサイクリン誘導体トレプロスチニル（Remodulin® United States Package Insert [USPI], 2018、トレプロスト®注射液添付文書 2017）を少量添加することにより、局所血管拡張作用によりリスプロの吸収を促進する。このことは、様々な用量範囲のトレプロスチニルで示されている（第 2.7.1.2.2 項）。
2. クエン酸ナトリウム（クエン酸）による局所血管透過性の亢進により、リスプロの吸収を促進する（第 2.6 項参照）。

本項では、以下について述べる。

- LY900014 市販予定製剤を決定するまでの LY900014 試験製剤の検討
- クエン酸又はトレプロスチニル、もしくはクエン酸及びトレプロスチニルの両方を添加したときのリスプロの吸収促進を評価した試験に基づく各添加剤の最適濃度の特定
- 種々の製剤の特性、PK 及び PD に関する臨床データの特性
- トレプロスチニルを皮下投与したときのトレプロスチニルの PK 特性
- 異なる注射部位に LY900014 市販予定製剤を皮下投与したときのリスプロの絶対的及び相対的バイオアベイラビリティ

LY900014 製剤の開発を通じて、ヒューマログを対照薬として用いた。本項で述べる臨床試験では、あらかじめ薬剤が充填された 3 mL カートリッジを装着したペン型注入器を用いて投与した試験（ITRQ 試験）を除き、シリンジを用いて LY900014 製剤又はヒューマログを皮下投与した。

なお、本項では吸収促進に関連する添加剤、LY900014 製剤の順で記載する。外国の試験実施医療機関で試験に参加した被験者を外国人として取り扱った。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-ITRQ 試験を ITRQ 試験と記載する）。

LY900014 製剤の製剤開発に用いた試験及び生物薬剤学試験一覧を表 2.7.1.1-1 に示す。

表 2.7.1.1-1　LY900014 製剤の製剤開発に用いた試験及び生物薬剤学試験一覧

Study Alias	Description	Population (N)	Treatment
Study Evaluating Citrate			
F3Z-FW-ITCA (ITCA)	Part A: Effect of different concentrations of citrate on the PK of insulin lispro (compared to Humalog). Part B: Intra- and inter-subject PK variability of the selected insulin lispro formulation.	Healthy subjects (54)	Part A (N=24): [redacted]mM citrate + 7.28 U insulin lispro versus 7 U Humalog Part B (N=30): [redacted]mM citrate + 7.28, 15.47, or 30.03 U of insulin lispro Route of administration: SC
Studies Evaluating Treprostinil			
H9D-MC-ITAO (ITAO)	Part A: Local PD effect (injection-site blood flow), and PK of 6 SC dose levels of treprostinil compared to placebo. Part B: PK and GD of insulin lispro when administered with 1 of 3 dose levels of treprostinil.	Healthy subjects (26)	Part A (N=11): Treprostinil: 4, 40, 120, 400, 1000, and 2000 ng versus saline Part B (N=15): Treprostinil: 40, 400, or 2000 ng with 15 U insulin lispro versus 15 U Humalog Route of administration: SC
H9D-FW-ITAQ (ITAQ)	Local PD effect (injection-site blood flow), and PK of 6 dose levels of treprostinil compared to placebo.	T2D patients (8)	Treprostinil alone: 4, 40, 120, 400, 1000, and 2000 ng versus saline Route of administration: SC
I8B-FW-ITRA[a] (ITRA)	Comparison of PK and GD of 4 Test formulations of insulin lispro coformulated with treprostinil.	Healthy subjects (28)	Part A: Treprostinil: 4, 40, 400, or 1000 ng with 15 U insulin lispro delivered versus 15 U Humalog Route of administration: SC
Studies Evaluating Development Formulations of LY900014 (insulin lispro + 1 µg/mL treprostinil + 15 mM citrate)[b]			
I8B-FW-ITRJ (ITRJ)	Comparison of PK and GD of LY900014 formulations to Humalog.	Healthy subjects (24)	LY900014 formulations: ([redacted]mM or[redacted]mM citrate and either [redacted]µg/mL or[redacted]µg/mL treprostinil) 15 U insulin lispro +[redacted]ng treprostinil +[redacted]mM citrate 15 U insulin lispro +[redacted]ng treprostinil +[redacted] mM citrate 15 U insulin lispro +[redacted]ng treprostinil +[redacted]mM citrate versus 15 U Humalog Route of administration: SC

Study Alias	Description	Population (N)	Treatment
I8B-FW-ITRE (ITRE)	Comparison of PK and GD of 3 insulin lispro doses of LY900014 to Humalog.	Healthy subjects (23)	LY900014 doses: 7.5 U insulin lispro +[redacted]ng treprostinil +15 mM citrate 15 U insulin lispro +[redacted]ng treprostinil +15 mM citrate 30 U insulin lispro +[redacted] ng treprostinil +15 mM citrate versus 15 U Humalog Route of administration: SC
I8B-JE-ITRK (ITRK)	Part A: Evaluation of safety and tolerability of treprostinil. Part B: Evaluation of PK of insulin lispro across a range of insulin lispro doses for a novel LY900014 formulation.	Healthy Japanese subjects (23)	Treprostinil alone: Part A (N=8): 1000 ng single bolus dose versus placebo. LY900014: Part B (N=15):[redacted], [redacted], or[redacted]ng of treprostinil in 7.5 U, 15 U, or 30 U of insulin lispro, respectively, with 15 mM citrate versus 15 U Humalog Route of administration: SC
I8B-FW-ITRH (ITRH)	Part A: Effect of injection-to-mealtime on the PK and GD of LY900014 compared to Humalog following a single dose. Part B: PK and GD of LY900014 compared to Humalog following multiple doses.	T2D Patients (30)	LY900014 versus Humalog Part A: individualized doses at −15, 0, and +15 minutes relative to mealtime Part B: multiple daily dosing at time 0 relative to meal for 2 weeks Route of administration: SC
I8B-FW-ITRG (ITRG)	Part A: Effect of injection-to-mealtime on the PK and GD of LY900014 compared to Humalog following single dose. Part B: PK and GD of LY900014 compared to Humalog following multiple doses.	T1D Patients (30)	LY900014 versus Humalog Part A: individualized doses at −15, 0, and +15 minutes relative to mealtime Part B: multiple daily dosing at time 0 relative to meal for 2 weeks Route of administration: SC
I8B-MC-ITRP (ITRP)	8-hour euglycemic clamp study to compare the PK and GD of insulin lispro in LY900014 Test (193 U/mL) versus insulin lispro in LY900014 Reference (95 U/mL) after administration of a 19 U dose.	Healthy subjects (24)	19 U dose of 193 U/mL versus 95 U/mL LY900014 Route of administration: SC

Study Alias	Description	Population (N)	Treatment
Studies with Final Commercial Formulation for LY900014 (insulin lispro + 1 µg/mL treprostinil + 15 mM citrate)			
I8B-MC-ITRT (ITRT)	Absolute and relative bioavailability study to compare the PK and GD profiles of insulin lispro following a 15 U dose of LY900014 administered intravenously (IV) and SC into the thigh, deltoid or abdomen.	Healthy subjects (28)	15 U IV LY900014 15 U SC LY900014-abdomen 15 U SC LY900014-deltoid 15 U SC LY900014-thigh
I8B-MC-ITRQ (ITRQ)	Bioequivalence study comparing the pharmacokinetics and glucodynamics of 200 U/mL LY900014 formulation with 100 U/mL LY900014 formulation.	Healthy subjects (49)	15 U 100 U/mL LY900014 and 15 U 200 U/mL LY900014 Route of administration: SC
Clinical Pharmacology Study Summarized in Section 2.7.2 and referenced in Section 2.7.1			
I8B-FW-ITRF (ITRF)	Replicate crossover study to evaluate PK and GD of insulin lispro in LY900014 and Humalog formulations after CSII administration with individualized basal and bolus doses over 3 days.	Patients with T1D using a pump (30)	Individualized SC dose of LY900014 and Humalog Route of administration: SC

Abbreviations: CSII = continuous subcutaneous insulin infusion; GD = glucodynamics; N = number of subjects/patients administered at least 1 dose of study treatment; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; SC = subcutaneous; T1D = type 1 diabetes; T2D = type 2 diabetes; U/mL = units/mL.

[a] Based on the results of the Part A data, it was decided not to conduct Part B.

[b] Excluding Study ITRJ which explored various LY900014 formulations of citrate and treprostinil.

2.7.1.1.1 要約

生物薬剤学試験の結果から、以下が示された。

- トレプロスチニルとクエン酸を添加した LY900014 製剤では、健康被験者、T1D 及び T2D 患者において、ヒューマログと比較して、より速やかなリスプロの吸収が示された。
- T1D 及び T2D 患者において、試験食の摂取開始時に LY900014 製剤を皮下投与したとき、ヒューマログと比較して、投与後早期の食後グルコース濃度の上昇幅が統計学的に有意に小さかった。
- LY900014 製剤 15 U を健康被験者の腹部、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、0 時間から無限時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積［AUC(0-∞)］に基づくと約 65%であった。注射部位（腹部、上腕部及び大腿部）間で、PK 及び PD に臨床的に問題となる差は認められなかったことから、LY900014 製剤をいずれの注射部位にも投与することが可能であることが示された。
- 注射部位にかかわらず、リスプロの吸収促進及び早期曝露量の増加が示された。
- LY900014 製剤には、少量のトレプロスチニルが含まれているが、LY900014 製剤を臨床用量で皮下投与したときには、トレプロスチニルは全身循環血中に検出できず、全身作用は認められなかった。

2.7.1.1.2 製剤開発過程概観

LY900014 製剤の製剤開発計画の概観を図 2.7.1.1-1 に示す。リスプロの作用プロファイルが、ヒューマログと比較して早期にシフトし、ヒューマログと[redacted]の[redacted]を有する LY900014 製剤を設計することを目標とした。



図 2.7.1.1-1 LY900014 製剤の製剤開発計画の概観

LY900014 市販予定製剤は、有効成分リスプロと添加剤を含有する pH 7.0～7.8 の溶液である（表 2.7.1.1-2）。

表 2.7.1.1-2　LY900014 市販予定製剤の組成

Ingredient		Function
Active	Insulin Lispro Crystal	Active Ingredient
Excipient	Treprostinil Sodium[a]	[redacted]
	Sodium Citrate Dihydrate	[redacted]
	Zinc Oxide	[redacted]
	Magnesium Chloride Hexahydrate	[redacted]
	Metacresol	[redacted]
	Glycerol	[redacted]

[a] Treprostinil sodium is calculated to provide 1 µg of treprostinil per milliliter.

臨床薬理試験において、用時調製の製剤から製剤開発を開始した。同時に、選択した添加剤が製剤の品質特性に与える影響を評価するために、[redacted]を用いて製剤の安定性を検討した（第 2.3.P.2 項参照）。

ヒューマログと比較してリスプロの吸収速度を促進させ、目的とした臨床効果を得るため、LY900014 市販予定製剤には、2 種類の添加剤であるトレプロスチニル及びクエン酸を含めた。LY900014 製剤中の少量のトレプロスチニルは、全身曝露が認められずに局所的に作用する用量であり、かつその作用が望ましい臨床効果を示すのに十分な用量である。さらに、目的とした LY900014 製剤の安定性プロファイルを得るため、[redacted]及び[redacted]を追加した。

その結果、LY900014 市販予定製剤として、望ましい臨床効果、[redacted]、[redacted]及び [redacted]が得られる最適なバランスの添加剤の組成を選択した（表 2.7.1.1-5）。さらに、最適の 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も考慮した。

以下の項では、LY900014 市販予定製剤を選択するまでの、特定の添加剤の選択又は除外のプロセスを含む、種々の製剤の評価結果について記載する。製剤開発の詳細は、第 2.3.P.2 項に示す。

2.7.1.1.2.1　LY900014 試験製剤

初期の臨床薬理試験では、LY900014 試験製剤を用時調製した。用時調製の際は、添加剤をヒューマログ（[redacted]）に添加したため、ヒューマログ中のリスプロを含む各成分は[redacted]された。臨床薬理試験で LY900014 試験製剤と比較するため、比較対照薬として用いたヒューマログも[redacted]し、LY900014 試験製剤とリスプロ濃度を同一にした。

LY900014 製剤を評価及び最適化するために実施した臨床薬理試験では、表 2.7.1.1-3 及び表 2.7.1.1-4 に示した製剤（用時調製）を用いた。用時調製を簡便にするために、Remodulin［米国販売名、トレプロスチニル注射液（1 mg/mL）］を用いて、トレプロスチニルをヒューマログに添加した。Remodulin の添加量は少量であることから、処方検討において、Remodulin に含まれる添加剤の影響はないと考えられる。表 2.7.1.1-3 に示した探索的試験では、トレプロスチニル及びクエン酸の含有量を別々に評価した。

表 2.7.1.1-3 トレプロスチニル又はクエン酸を添加したリスプロ製剤（探索製剤）（用時調製）

Ingredient		ITRA	ITAO (Part B)	ITCA
Humalog Injection vial	Insulin Lispro[a], U/mL (mg/mL)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Glycerol[a], mg/mL	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Metacresol[a], mg/mL	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Zinc Oxide[a] µg/mL (q.s. equivalent to Zn^{2+})	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Dibasic Sodium Phosphate heptahydrate[a], mg/mL (mM)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Extemporaneously added excipient	Treprostinil[b] dose range, ng (µg)	4 to 1000 (0.004 to 1)	4 to 2000 (0.004 to 2)	-
	Sodium Citrate[c], mg/mL (mM)	-	-	[redacted]
	Magnesium Chloride Hexahydrate[d], mg/mL (mM)	-	-	[redacted]

Abbreviation: U/mL = units/mL.

a Components of the Humalog (100 units/mL).

b Treprostinil was added using 1 mg/mL Remodulin solution.

c Sodium citrate was added using [redacted]% w/v sterile sodium citrate dihydrate solution for injection ([redacted]M sodium citrate).

d Magnesium chloride was added using[redacted]% w/v sterile magnesium chloride hexahydrate solution for injection ([redacted]M magnesium chloride hexahydrate).

各添加剤を別々に評価した後、トレプロスチニル及びクエン酸の両方をヒューマログに添加したときの影響を検討するため複数の臨床薬理試験を実施した（表 2.7.1.1-4）。試験で用いたLY900014 試験製剤は、用時調製した。

[redacted]を含有する[redacted]試験製剤について安定性試験を実施した。安定性試験の結果から、ヒューマログに[redacted]を添加すると、[redacted]でのリスプロの[redacted]ことが示された（第 2.3.P.2 項参照）。また、既報の試験から、インスリン製剤にクエン酸を添加すると、インスリンから離れるように亜鉛イオンがキレート化することによって、インスリン分子の結合状態を弱めることが示されている（Steiner et al. 2008）。亜鉛は、インスリン多量体の形成を促進することにより製剤を安定化させるため、ヒューマログを含む現在市販されている多くのインスリン及びインスリン アナログ製剤に含まれている（Bakaysa et al. 1996）。[redacted]を考慮すると、[redacted]製剤中の[redacted]は、[redacted]が有益である一方で、[redacted]とする必要があると考えられた。

したがって、[redacted]製剤の[redacted]に適合する安定性が得られるような添加剤を検討した（第 2.3.P.2 項参照）。[redacted]を添加した[redacted]製剤中のリスプロの安定性に対して、[redacted]の効果を評価した。安定性、PK 及び PD の結果から、LY900014 市販予定製剤の組成を選択した。LY900014 市販予定製剤では、ヒューマログよりも速やかなリスプロの作用発現が示されると共に、ヒューマログと同様の製剤安定性が得られた。

表 2.7.1.1-4 に示した LY900014 試験製剤にはいずれも、LY900014 市販予定製剤に含まれるほとんどの添加剤が含まれており、ITRJ 試験（製剤 A）及び ITRP 試験では、[redacted]製剤に最も近い[redacted]の LY900014 試験製剤を評価した。

[redacted]試験製剤（用時調製）（表 2.7.1.1-4）に[redacted]を加えたことが、[redacted]製剤（表 2.7.1.1-5）との主な相違点である。[redacted]では、一般的に使用される[redacted]である[redacted]は、[redacted]を防止するための[redacted]として、[redacted]試験製剤に添加した。しかし、[redacted]は、[redacted]が示唆された（第 2.3.P.2 項参照）。そのため、[redacted]製剤からは[redacted]を除いた。もう 1 つの相違点として、LY900014 市販予定製剤では、Remodulin（有効成分としてトレプロスチニルを含む）ではなく、トレプロスチニルナトリウムを用いている。

表 2.7.1.1-4 LY900014 試験製剤（用時調製）

Ingredient		ITRE/ ITRK	ITRJ Form A	ITRJ Form B	ITRJ Form C	ITRJ Form D	ITRF ITRG ITRH ITRP	ITRP 200 U/mL
Humalog Injection vial	Insulin Lispro[a], U/mL (mg/mL)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Glycerol[a], mg/mL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Metacresol[a], mg/mL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Zinc Oxide[a] µg/mL (q.s. equivalent to Zn^{2+})	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Tromethamine[a] (Tris), mg/mL (mM)	-	-	-	-	-	-	[redacted]
	Dibasic Sodium Phosphate heptahydrate[a], mg/mL (mM)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-
Extemporaneously added excipients	Sodium Citrate[c], mg/mL (mM)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Treprostinil[b], µg/mL	1	1	1	1	2	1	1
	Magnesium Chloride Hexahydrate[d], mg/mL (mM)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Zinc chloride[e], µg/mL (q.s. equivalent to Zn^{2+})	-	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Poloxamer 188[f] mg/mL, (% w/v)	-	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Abbreviation: U/mL = units/mL.

a Components of the Humalog (100 units/mL).

b Treprostinil was added using 1 mg/mL Remodulin solution.

c Sodium citrate was added using [redacted]% w/v sterile sodium citrate dihydrate solution for injection.

d Magnesium chloride was added using [redacted]% w/v sterile magnesium chloride hexahydrate solution for injection.

e Zn^{2+} was added using [redacted]mg/mL sterile zinc chloride solution for injection. Zinc in the final formulation is the total of Zn^{2+} from zinc oxide plus added Zn^{2+} from zinc chloride.

f Poloxamer 188 was added using the sterile solution of poloxamer 188 ([redacted]% w/v).

2.7.1.1.2.2 LY900014 市販予定製剤

LY900014 市販予定製剤は、1 mL 当たりリスプロ 100 U を含み、添加剤として濃グリセリン、m-クレゾール、酸化亜鉛、トレプロスチニルナトリウム、塩化マグネシウム、クエン酸ナトリウムを含有する無菌の無色透明な液で、pH 調節剤で pH 7.0～7.8 に調整されている。複数の臨床薬理試験で LY900014 市販予定製剤を使用し、すべての第 III 相臨床試験で LY900014 市販予定製剤を使用した（第 2.7.1.4.1 項参照）。

ヒューマログと LY900014 市販予定製剤の比較を表 2.7.1.1-5 に示す。前述のように、トレプロスチニルナトリウム及びクエン酸ナトリウムを添加することにより、有効成分のリスプロがより

速やかに吸収された。[redacted]及び[redacted]は[redacted]製剤の安定化のために用いた。[redacted]は、[redacted]に基づき選択した。[redacted]製剤から[redacted]を除いた。

臨床薬理試験及び臨床試験では、LY900014 市販予定製剤（100 U/mL）として、容量 10 mL のガラス製バイアル及びあらかじめ薬剤が充填された容量 3 mL のガラスカートリッジを装着したインスリンペン型注入器を用いた。

表 2.7.1.1-5 ヒューマログと LY900014 市販予定製剤の比較（100 U/mL）

Ingredient	Humalog 100 units/mL	LY900014 100 units/mL	Function
Insulin lispro U/mL (mg/mL)	100 (3.5)	100 (3.5)	Active Ingredient
Treprostinil sodium[a] µg/mL	-	1.06	[redacted]
Sodium Citrate Dihydrate, mg/mL (mM)	-	4.41 (15)	[redacted]
Zinc Oxide, µg/mL (q.s. equivalent to Zn^{2+})	20	39	[redacted]
Magnesium Chloride, Hexahydrate, mg/mL (mM)	-	1.02 (5)	[redacted]
Metacresol, mg/mL	3.15	3.15	[redacted]
Glycerol, mg/mL	16.0	12.1	[redacted]
Dibasic Sodium Phosphate, Heptahydrate, mg/mL	1.88	-	[redacted]
Water for Injection, mL	q.s. to 1 mL	q.s. to 1 mL	Vehicle

Abbreviations: q.s. = as much as is sufficient; U/mL = units/mL.
[a] Treprostinil sodium is calculated according to the potency to provide 1 µg of treprostinil per milliliter.

2.7.1.1.3 生物薬剤学試験の方法と根拠

すべての第 III 相臨床試験及び主要な臨床薬理試験において、LY900014 市販予定製剤（100 U/mL）を使用した。したがって、LY900014 試験製剤と LY900014 市販予定製剤との生物学的同等性（BE）試験を実施しなかった。

2.7.1.1.4 分析法の概観

臨床試験で用いた分析法を以下に要約する。分析法の詳細は、第 2.7.1.4.2 項に示す。

2.7.1.1.4.1 トレプロスチニル

ITAO 試験では、バリデートした液体クロマトグラフィータンデム型質量分析（LC-MS/MS）法（方法 131535）を用いて、ヒト血漿中トレプロスチニル濃度を分析した。トレプロスチニルのバリデーション濃度範囲は、0.0100～50.0 ng/mL であった。500 ng/mL までのトレプロスチニルを定量できるように、10 倍希釈範囲をバリデートした。分析内真度［%相対誤差（RE）］は、

バリデーション範囲で−10.00%～5.47%であった。分析内精度［%相対標準偏差（RSD）］は、バリデーション範囲で 2.83%～11.11%であった。約−70°C 保存において、トレプロスチニルは最長 98 日間安定であった。分析単位ごとに検量線の濃度範囲内の Quality Control（QC）試料を測定した。

その他の試験では、バリデートした LC-MS/MS 法（方法 141133VRLC_EII）を用いて、ヒト血漿中のトレプロスチニルを分析した。トレプロスチニルのバリデーション濃度範囲は、0.0100～20.0000 ng/mL であった。2000 ng/mL までのトレプロスチニルを定量できるように、100 倍希釈範囲をバリデートした。バリデーション範囲の分析内精度（%RSD）は 13.05%以下であった。分析内真度（%RE）は、8.22%以下であった。バリデーション範囲の分析間真度（%RE）は−6.17%～4.04%、分析間精度（%RSD）は、1.80%～9.62%であった。分析単位ごとに検量線の濃度範囲内の QC 試料を測定した。

2.7.1.1.4.2 リスプロ

ヒト血清中リスプロ濃度は、バリデートされたラジオイムノアッセイ（RIA）法及び酵素免疫測定（ELISA）法を用いて分析した。

ITAO 試験では、バリデートした競合的 RIA 法（方法 8215145）を用いて、ヒト血清遊離リスプロ濃度を分析した。血清試料をポリエチレングリコール（PEG）沈殿で前処理し、リスプロ／抗リスプロ抗体複合体を除去し、遊離リスプロ濃度を測定した。抽出物について、第 2.7.1.4.2.2 項に詳述した方法を用いて遊離リスプロ濃度を測定した。4 パラメータロジスティック曲線を用いた検量線から、内挿法により、試料中のリスプロ濃度を決定した。ヒト血清中のリスプロのバリデートされた定量下限（lowest level of quantification、LLOQ）は 34.44 pmol/L（200 pg/mL）、定量上限は 2583 pmol/L（15.000 ng/mL）であった。定量上限を上回るリスプロ濃度を含有する血清試料を必要に応じて希釈し、128000 倍までの希釈の妥当性を確認した。トレプロスチニル（10 ng/mL）は、リスプロの定量には影響しなかった。

健康被験者を対象とした ITCA、ITRA 及び ITRE 試験では、内因性抗インスリン抗体に関する影響がないため、PEG 沈殿による前処理なしに、バリデートしたリスプロに特異的なサンドイッチ ELISA 法を用いて、総リスプロの血清中濃度を定量した（方法 3400139）。ELISA 法は、別の測定受託機関でバリデートした（方法 3400139）。定量範囲は 8.61～344.35 pmol/L（50.00～2000.00 pg/mL）であり、最大 153486 倍の希釈の妥当性を確認した。分析内精度（%RSD）は 8.5%以下であった。分析内真度（%RE）は、13.6%以下であった。バリデーション範囲の分析間真度（%RE）は、1.4%～8.1%であった。バリデーション範囲の分析間精度（%RSD）は 2.3%～6.2%であった。総リスプロの分析法では、ヒトインスリンによる交差反応や影響は認められなかった（方法 3401135）。乳び血清による影響（方法 3401135）又は 5%溶血の閾値まで影響（方法 3400139）は認められなかった。ITRU 試験の試料を用いて、欧州医薬品庁（EMA）の Guideline on bioanalytical method validation（EMA 2011）に従って平行性を示した（方法 3401135）。

その他の試験ではすべて、バリデートされたサンドイッチ ELISA 法を用いて、ヒト血清中の遊離リスプロ濃度を定量した。試料を PEG で沈殿させてインスリン／抗インスリン抗体複合体を除去し、上清中のリスプロを定量した。方法 3400620 及び 3400690 では、前バージョンである方法 3400449 から、本 ELISA 法をわずかに改良した。それぞれの改良した ELISA 法をバリデー

トし、追加の長期安定性（方法 3400450）、トレプロスチニル存在下での特異性試験（方法 3400733）、インスリン グルリジン及びインスリン グラルギン存在下での特異性試験（方法 3401131）に関する追加情報を得た。すべての分析法で、バリデーション範囲は 8.61～344.35 pmol/L（50.00～2000.00 pg/mL）であり、最大 153486 倍の希釈の妥当性を確認した。4 パラメータロジスティック曲線を用いた検量線から、内挿法により、試料中のリスプロ濃度を決定した。ITRU 試験の試料を用いて、EMA の Guideline on bioanalytical method validation（EMA 2011）に従って平行性を示した。ヒトインスリン（方法 3400449）、インスリン グラルギン（方法 3401131）、インスリン グルリジン（方法 3401131）又はトレプロスチニル（方法 3400733）による交差反応や影響は認められず（方法 3400449）、また 5%溶血の閾値まで影響は認められなかった（方法 3400449）。乳び血清（方法 3400690）及びトレプロスチニル（方法 3400733）は遊離リスプロの測定に影響しなかった。

ELISA 法 3400620 及び 3400690 の方法 3400449 からの変更点を以下に示す。

- 方法 3400620 では、遠心分離速度を遅くし、96 ウェルフォーマットで試料を遠心分離した。
- 方法 3400690 では、リスプロの検出のためにビオチンで標識した抗インスリンのモノクローナル抗体を使用した。

分析法の改良に伴い、クロスバリデーション試験（方法 8316313 及び方法 3400883）を実施した（詳細は表 2.7.1.4-11 及び表 2.7.1.4-12 に示す）。

2.7.1.1.4.3 薬物動態及び薬力学評価

LY900014 製剤及びヒューマログの全般的な臨床薬理の特性を明らかにするために、PK 及び PD 評価を行った。

PK 評価：臨床薬理試験で用いたリスプロのリガンド結合法は、リスプロの定量に特異的であり、内因性インスリンと交差反応を示さない。すべての臨床薬理試験において、PK パラメータはノンコンパートメント法で解析した。PK パラメータの定義及び解析法を、第 2.7.1.4.3 項に示す。

PD 評価：LY900014 製剤又はヒューマログを投与したときの PD を、正常血糖クランプ法又は混合食負荷試験（MMTT）を用いて評価した（第 2.7.1.4.4 項及び第 2.7.1.4.5 項）。

第 2.7.1.4.4 項の表 2.7.1.4-14 に示した臨床試験では、最長 10 時間の正常血糖クランプ法を用いた。LY900014 製剤又はヒューマログの皮下投与後にグルコース注入量を調整して、目標とする一定の正常グルコース濃度に維持又は固定（クランプ）した。したがって、グルコース注入率（GIR）は、経時的なインスリンの PD 作用（グルコース濃度低下作用）を反映する。PD パラメータの定義及び解析法を、第 2.7.1.4.7 項に示す。

MMTT 時には、すべての評価期間で同一の標準試験食を用いた。被験者は、20 分以内に試験食摂取を完了した。食後 5 時間まで、経時的にグルコース濃度測定試料を採取した。食後グルコース濃度は、インスリンのグルコース濃度低下作用又は経時的な PD 作用を反映する。詳細は、第 2.7.1.4.5 項に示す。

2.7.1.1.5 In vitro 及び in vivo での製剤特性の概観

該当なし。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

各試験の詳細は第 2.7.6 項に示す。

2.7.1.2.1 クエン酸の特性評価

2.7.1.2.1.1 ITCA 試験（外国人）

試験方法：

本試験は、第 I 相、2 パート、無作為化、クロスオーバー、探索的試験であり、健康被験者 54 例（年齢：22～64 歳）を対象に、複数濃度のクエン酸を添加したヒューマログ（探索製剤）を皮下投与したときの安全性、忍容性及び PK を評価した。

パート A（健康被験者 24 例）は、被験者及び評価者盲検、5 期クロスオーバー試験であり、4 種類の探索製剤の PK をヒューマログと比較した。各被験者には、ヒューマログ 7 U 又は添加剤を含む 4 種類の探索製剤［製剤 A、B、C 及び D（表 2.7.1.1-3 及び表 2.7.1.2-1）］7.28 U を単回皮下投与した。これらの製剤には、塩化マグネシウムの存在下又は非存在下で 3 種類の濃度（[redacted]、[redacted]及び[redacted]mM）のクエン酸が含まれる。4 種類の探索製剤の PK、PD、安全性及び忍容性データに基づき、パート B で使用する製剤を選択した。

パート B（健康被験者 30 例）は、被験者盲検、4 期クロスオーバー試験であり、パート A から選択した製剤 B を用いて、3 用量（7.28、15.47 及び 30.03 U）を単回皮下投与したときのリスプロの PK 特性、PK の被験者内及び被験者間変動を評価した。

なお、全投与期で評価可能な PK 及び PD データを有する被験者の解析結果を示す。

表 2.7.1.2-1 ITCA 試験で用いた探索製剤

Formulations		Excipients	
	Insulin Lispro	Citrate	MgCl
Test Formulation A	7.28 U	[redacted]mM	[redacted]mM
Test Formulation B	7.28 U	[redacted]mM	[redacted]mM
Test Formulation C	7.28 U	[redacted]mM	[redacted]mM
Test Formulation D	7.28 U	[redacted]mM	0
Humalog	7 U	0	0

Abbreviation: MgCl = magnesium chloride.

結果及び結論：

パート A

クエン酸を添加した探索製剤では、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、最高血清中濃度到達時間（t_{max}）までに最高血清中濃度（C_{max}）の半分の濃度に到達するまでの時間（Early 50% t_{max}）が短縮し、投与 30 分後までの曝露量［AUC(0-30min)］が増加した（表 2.7.1.2-2）。塩化マグネシウムを添加した探索製剤では、クエン酸の濃度上昇に伴って Early 50% t_{max} が短縮し、AUC(0-30min)が増加する傾向が認められた。

表 2.7.1.2-2　ヒューマログ 7 U 又はクエン酸を添加した探索製剤 7.28 U を単回皮下投与したときのリスプロの PK パラメータを比較した統計解析（ITCA 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric LSM	Ratio of Geometric LSM Test: Humalog	90% CI for the Ratio (Lower, Upper)	P-value
Early 50% t_{max} (min)	Humalog	24	24.1	-	-	-
	Test Formulation A	23	10.5	0.434	(0.357, 0.529)	<0.0001
	Test Formulation B	24	14.5	0.603	(0.502, 0.724)	<0.0001
	Test Formulation C	24	16.1	0.666	(0.555, 0.800)	0.0004
	Test Formulation D	24	11.8	0.488	(0.402, 0.594)	<0.0001
AUC(0-30min) (pmol·h/L)	Humalog	24	53.2	-	-	-
	Test Formulation A	24	130	2.45	(2.07, 2.91)	<0.0001
	Test Formulation B	24	128	2.40	(2.04, 2.81)	<0.0001
	Test Formulation C	24	105	1.97	(1.68, 2.32)	<0.0001
	Test Formulation D	24	136	2.55	(2.15, 3.02)	<0.0001
AUC(0-∞) (pmol·h/L)	Humalog	24	912	-	-	-
	Test Formulation A	24	949	1.04	(0.988, 1.10)	0.2071
	Test Formulation B	24	1013	1.11	(1.06, 1.17)	0.0005
	Test Formulation C	24	983	1.08	(1.03, 1.13)	0.0123
	Test Formulation D	24	976	1.07	(1.02, 1.13)	0.0331

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; AUC(0-30min) = AUC from time zero to 30 minutes postdose; AUC(0-∞) = AUC from time zero to infinity; CI = confidence interval; CSR = clinical study report; Early 50% t_{max} = time to early half-maximal drug concentration; LSM = least squares mean; N = Number of subjects; PK = pharmacokinetics; U = units.

Model: Log(PK) = Sequence + Period + Treatment + Subject + Random Error, where Subject is fitted as a random effect.

Only completers are included in the analysis.

Source: ITCA CSR; Table ITCA.7.2.

パート B

探索製剤 B の PK は線形であり、曝露量（AUC 及び C_{max}）は用量に比例して増加した。7.28～30.03 U の用量範囲でリスプロの用量で標準化した C_{max} 及び AUC(0-∞)の平均値の比は、それぞれ 0.922 及び 1.11 であった。リスプロの AUC(0-∞)の被験者内変動［変動係数（%CV）］は 10.4%、被験者間変動は 14.1%であった。

以上の結果より、本試験において、クエン酸を添加した探索製剤を皮下投与したときの忍容性は良好であった。塩化マグネシウムを添加した探索製剤では、クエン酸の濃度上昇に伴ってリスプロの吸収がより早期にシフトする傾向が認められた。探索製剤 B を 7.28～30.03 U の用量範囲で皮下投与したとき、曝露量（AUC 及び C_{max}）の用量比例性が示され、かつ被験者内及び被験者間変動が小さかった。

2.7.1.2.2 トレプロスチニルの特性評価

2.7.1.2.2.1 ITAO 試験（外国人）

試験方法：

本試験は、第 I 相、被験者及び評価者盲検、無作為化、2 パートの探索的試験であり、健康被験者 26 例（年齢：23～54 歳）を対象に、トレプロスチニル単独又はトレプロスチニルを添加したヒューマログ（探索製剤）を単回皮下投与したときの PK、PD 及び忍容性を評価した。

パート A（被験者 11 例）は、トレプロスチニル 6 用量（4、40、120、400、1000 及び 2000 ng）又はプラセボの漸増投与試験であり、皮下投与したときの PK 及び忍容性を評価するとともに、局所血流量を測定するレーザードップラーフローメトリー（Laser Doppler Flowmetry：LDF）を用いて皮膚局所の血管拡張作用を評価した。注射部位の疼痛を評価するために、すべての被験者に、ランダムに割り当てられた腹部の注射部位に治験薬（トレプロスチニル）を投与する際、ほぼ同時に反対側の腹部に生理食塩水を皮下投与した。また、トレプロスチニル皮下投与後 15 分、30 分、1 時間及び 2 時間に血漿中トレプロスチニル濃度を評価した。

パート B（被験者 15 例）は、4 期クロスオーバー、5 時間の正常血糖クランプ試験であり、トレプロスチニル 3 用量（40、400 及び 2000 ng）を添加した探索製剤 15 U を皮下投与したときのリスプロの PK 及び PD を検討した。また、探索製剤皮下投与後 30 分に血漿中トレプロスチニル濃度を評価した。

結果及び結論：

- いずれの用量のトレプロスチニルも忍容性は良好であり、血圧又は心拍数に明らかな変化は認められなかった（パート A 及び B）。
- トレプロスチニル 400、1000 及び 2000 ng の用量では、血漿中トレプロスチニル濃度は定量可能であり、400 ng 未満の低用量（4～120 ng）ではトレプロスチニル濃度は LLOQ（0.0100 ng/mL）未満であった。1000 及び 2000 ng の用量でトレプロスチニルの PK は概ね線形であり、曝露量（AUC 及び C_{max}）は用量に比例して増加した（パート A）。

- トレプロスチニル 2000 ng を添加した探索製剤 15 U（パート B）とトレプロスチニル単独 2000 ng（パート A）で、皮下投与 30 分後の血漿中トレプロスチニル濃度は同程度であった。
- 局所血流量が投与約 3 時間後でベースライン値に戻った 4 ng を除き、その他のすべてのトレプロスチニルの用量で、局所血流量はベースラインから増加し、評価期間中（4 時間）持続した。トレプロスチニルの各用量間で、血流量増加は同程度であった（パート A）。
- トレプロスチニルを添加した探索製剤 15 U を皮下投与したとき、プラセボを添加した探索製剤と比較して、トレプロスチニル 40、400 及び 2000 ng の用量範囲でリスプロの AUC(0-30min)は統計学的に有意に 45%～92%増加した（パート B）。
- トレプロスチニルの用量の増加に伴ってインスリン作用発現時間（T_{onset}）に短縮傾向が認められた（パート B）。

以上の結果より、トレプロスチニル単独又はトレプロスチニルを添加した探索製剤を皮下投与したときの忍容性は良好であり、リスプロの有無にかかわらずトレプロスチニルの曝露量は同程度であった。トレプロスチニルの曝露量は極めて低い又は LLOQ（0.0100 ng/mL）未満であったが、トレプロスチニルのいずれの用量においても、局所血管拡張作用が認められた。トレプロスチニルを添加した探索製剤では、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。

2.7.1.2.2.2 ITAQ 試験（外国人）

試験方法：

本試験は、第 I 相、無作為化、プラセボ対照、被験者盲検、探索的試験であり、T2D 患者 8 例［年齢：42～69 歳、ヘモグロビン A1c（HbA1c）：6.7%～10.0%］を対象に、トレプロスチニルを皮下投与したときの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価した。

6 用量のトレプロスチニル（4、40、120、400、1000 及び 2000 ng）を単回皮下投与した後、LDF を用いた血流量の変化による皮膚血管拡張作用を評価した。本試験の試験方法は、ITAO 試験のパート A と同様であるが、T2D 患者を対象として実施した。注射部位の疼痛を評価するために、すべての被験者に、ランダムに割り当てられた腹部の注射部位に治験薬（トレプロスチニル）を投与する際、ほぼ同時に反対側の腹部に生理食塩水を皮下投与した。また、トレプロスチニル皮下投与後 15 分、30 分、1 時間及び 2 時間に血漿中トレプロスチニル濃度を評価した。

結果及び結論：

- いずれの用量のトレプロスチニルも、忍容性は良好であった。
- 血漿中トレプロスチニル濃度は、1000 及び 2000 ng の用量で定量可能であったが、低用量（4～400 ng）では LLOQ（0.0100 ng/mL）未満であった。1000～2000 ng の用量でトレプロスチニルの PK は線形であり、曝露量［0 時間から最終定量可能時点までの血清中濃度-時間曲線下面積（$AUC(0\text{-}t_{last})$）及び C_{max}］は用量に比例して増加した。

- 局所血流量が投与約 3 時間後でベースライン値に戻った 4 ng を除き、その他のすべてのトレプロスチニルの用量で、局所血流量は評価期間中（4 時間）にベースラインから増加した。トレプロスチニルの各用量間で、血流量増加は同程度であった。

以上の結果より、T2D 患者にトレプロスチニルを皮下投与したときの忍容性は良好であった。トレプロスチニルのいずれの用量においても、局所血管拡張作用が認められたが、トレプロスチニルの曝露量は低かった。トレプロスチニルを皮下投与後の血管拡張作用は、健康被験者（ITAO 試験）と T2D 患者で同程度であった。

2.7.1.2.2.3 ITRA 試験（外国人）

試験方法：

本試験は、第 I 相、無作為化、2 パートの探索的試験であり、健康被験者を対象に、異なる濃度のトレプロスチニルを添加したヒューマログ（探索製剤）を皮下投与したときの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価した。

パート A は、健康被験者 28 例（年齢：23～64 歳）を対象とした、被験者及び評価者盲検、5 期クロスオーバー、5 時間の正常血糖クランプ試験であり、4 用量のトレプロスチニル（表 2.7.1.2-3）を添加した 4 種類の探索製剤 15 U を単回皮下投与したときの PK 及び PD をヒューマログ 15 U の単回皮下投与と比較した。また、探索製剤の投与後 15 分、30 分、1 時間及び 2 時間に血漿中トレプロスチニル濃度を評価した。

パート B は、被験者盲検、4 期クロスオーバー試験であり、パート A で選択した探索製剤を用いて 3 用量でのリスプロの PK を評価すること、及び探索製剤を皮下投与したときの PK 及び PD の被験者内及び被験者間変動を評価することを計画した。しかし、パート A の結果に基づき、パート B は実施しなかった。

なお、全投与期で評価可能な PK 及び PD データを有する被験者の解析結果を示す。

表 2.7.1.2-3 ITRA 試験で用いた探索製剤

Formulations	Insulin Lispro	Treprostinil
Test Formulation A	15 U	4 ng
Test Formulation B	15 U	40 ng
Test Formulation C	15 U	400 ng
Test Formulation D	15 U	1000 ng
Humalog	15 U	0

結果及び結論：

トレプロスチニルを添加した探索製剤を皮下投与したときの忍容性は良好であった。

トレプロスチニル 40～1000 ng を添加した探索製剤では、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た（探索製剤 B～D、表 2.7.1.2-4）。同様に、トレプロスチニル 40～1000 ng を添加した探索製剤では、ヒューマログと比べて、T_{onset} が統計学的に有意に短縮したが、いずれの用量でも T_{onset} の短縮は同程度であったことから、約 40 ng 以上のトレプロスチニルを添加した探索製剤 B～D でインスリン作用発現時間（T_{onset}）が最大効果（E_{max}）に達したと考えられた（表 2.7.1.2-5）。

総グルコース注入量（G_{tot}）を指標とした全体的な PD 反応は、トレプロスチニルを添加した探索製剤とヒューマログで同程度であった。

トレプロスチニル 1000 ng を添加した探索製剤 D では、血漿中トレプロスチニル濃度は多くの被験者で投与 1 時間後まで検出可能であったが、投与 2 時間後では検出可能であった被験者はわずかであった。トレプロスチニル 400 ng を含む探索製剤 C では、t_{max} 付近で被験者の半数に血漿中トレプロスチニル濃度が検出された。4 及び 40 ng のトレプロスチニルを添加した探索製剤 A 及び B では、トレプロスチニル濃度はすべて LLOQ（0.0100 ng/mL）未満であった。

表 2.7.1.2-4　ヒューマログ７Ｕ又はトレプロスチニルを添加した探索製剤７Ｕを単回皮下投与したときのリスプロの PK パラメータを比較した統計解析（ITRA 試験パート A）

Parameter	Treatment	N	Geometric LSM	Ratio of Geometric LSM Test: Humalog	90% CI for the Ratio (Lower, Upper)	P-value
Early 50% t_{max} (min)	Humalog	27	25.5	-	-	-
	Test Formulation A	27	24.4	0.956	(0.879, 1.04)	0.3699
	Test Formulation B	27	20.7	0.810	(0.745, 0.881)	<0.0001
	Test Formulation C	27	22.1	0.865	(0.795, 0.940)	0.0049
	Test Formulation D	27	18.5	0.726	(0.667, 0.789)	<0.0001
AUC(0-30min) (pmol·h/L)	Humalog	27	71.2	-	-	-
	Test Formulation A	27	90.8	1.28	(1.08, 1.51)	0.0192
	Test Formulation B	27	118	1.66	(1.40, 1.97)	<0.0001
	Test Formulation C	27	117	1.64	(1.39, 1.95)	<0.0001
	Test Formulation D	27	136	1.91	(1.61, 2.26)	<0.0001
$AUC_{(0\text{-}t_{last})}$ (pmol·h/L)	Humalog	27	1689	-	-	-
	Test Formulation A	27	1723	1.02	(0.968, 1.08)	0.5252
	Test Formulation B	27	1732	1.03	(0.973, 1.08)	0.4255
	Test Formulation C	27	1821	1.08	(1.02, 1.14)	0.0195
	Test Formulation D	27	1749	1.04	(0.982, 1.09)	0.2719

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; AUC(0-30min) = AUC from time zero to 30 minutes postdose; AUC(0-t_{last}) = AUC from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CI = confidence interval; CSR = clinical study report; Early 50% t_{max} = time to early half-maximal drug concentration; N = number of subjects; LSM = least squares mean; PK = pharmacokinetics.

Model: Log(PK) = Sequence + Period + Treatment + Subject + Random Error, where Subject is fitted as a random effect.

Only completers are included in the analysis.

Source: ITRA CSR; Table ITRA 7.2.

表 2.7.1.2-5　ヒューマログ 7 U 又はトレプロスチニルを添加した探索製剤 7 U を単回皮下投与したときの PD パラメータを比較した統計解析（ITRA 試験パート A）

Parameter	Treatment	N	Geometric LSM	Ratio of geometric LSM Test : Humalog	90% CI for the ratio (Lower, Upper)	P-value
T_{onset} (min)	Humalog	27	31.35	-	-	-
	Test Formulation A	27	28.84	0.92	(0.85, 0.99)	0.0733
	Test Formulation B	27	25.60	0.82	(0.76, 0.88)	<0.0001
	Test Formulation C	27	25.32	0.81	(0.75, 0.87)	<0.0001
	Test Formulation D	27	24.53	0.78	(0.72, 0.84)	<0.0001
G_{tot}[0-30min] (mg)[a]	Humalog	27	393.63	-	-	-
	Test Formulation A	27	930.96	NC	NC	0.0360
	Test Formulation B	27	1056.99	NC	NC	0.0100
	Test Formulation C	27	1136.94	NC	NC	0.0040
	Test Formulation D	27	1248.68	NC	NC	0.0010
G_{tot} (mg)	Humalog	27	75099.16	-	-	-
	Test Formulation A	27	77552.48	1.03	(0.95, 1.12)	0.5275
	Test Formulation B	27	81376.30	1.08	(1.00, 1.18)	0.1160
	Test Formulation C	27	82036.41	1.09	(1.00, 1.19)	0.0840
	Test Formulation D	27	79579.44	1.06	(0.97, 1.15)	0.2558

Abbreviations: CI = confidence interval; CSR = clinical study report; G_{tot} = total amount of glucose infused over the duration of the clamp procedure; G_{tot}(0-30min) = total amount of glucose infused over 30 minutes; N = number of subjects; LSM = least squares mean; NC = not calculable; T_{onset} = time of first positive glucose infusion rate.

[a] For this parameter, LSM from the analysis of original scale data are presented due to values of 0 in the data.

Only completers are included in the analysis.

Source: ITRA CSR; Table ITRA 7.6.

2.7.1.2.3 トレプロスチニル及びクエン酸を添加した LY900014 試験製剤（用時調製）の特性評価

2.7.1.2.3.1 ITRJ 試験（外国人）

試験方法：

本試験は、第 I 相、被験者盲検、無作為化、5 期クロスオーバー、5 時間の正常血糖クランプ試験であり、男性健康被験者 24 例（年齢：21～59 歳）を対象に、複数の LY900014 試験製剤を皮下投与したときの PK、PD、安全性及び忍容性を評価した。

2 種類の添加剤（トレプロスチニル及びクエン酸）を異なる量（表 2.7.1.2-6）で添加した 4 種類の LY900014 製剤 15 U を単回皮下投与したときの PK 及び PD をヒューマログ 15 U の単回皮下投与と比較した。

表 2.7.1.2-6 ITRJ 試験で用いた LY900014 試験製剤

	Insulin Lispro	Citrate (mM)	Treprostinil (µg/mL)
Test formulation A	15 U	■	1
Test formulation B	15 U	■	1
Test formulation C	15 U	■	1
Test formulation D	15 U	■	2
Humalog	15 U	0	0

また、LY900014 製剤 A 及び C は、トレプロスチニル及びクエン酸以外の添加剤の濃度がわずかに異なる。詳細は、表 2.7.1.1-4 に示す。

結果及び結論：

- LY900014 製剤ではいずれも、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たが、総曝露量［AUC(0-∞)］はヒューマログと同程度であった（表 2.7.1.2-7）。
- LY900014 製剤では、ヒューマログよりも PD 作用の発現が速やかであった（表 2.7.1.2-8）。
- LY900014 製剤を皮下投与したとき、忍容性は良好であった。

以上の結果より、本試験で用いた LY900014 製剤では、トレプロスチニル及びクエン酸の濃度が最適化されていることが確認された。トレプロスチニル又はクエン酸の添加濃度を上昇させても、これ以上の臨床的有用性は得られないと考えられた。

表 2.7.1.2-7　LY900014 試験製剤 15 U を単回皮下投与したときのリスプロの PK パラメータを比較した統計解析（ITRJ 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric LSM	Ratio of geometric LSM Test: Reference	90%CI for the ratio (Lower, Upper)	P-value
Early 50% t_{max} (min)	Humalog	24	20.5	-	-	-
	Test Formulation A	24	10.8	0.525	(0.438, 0.630)	<0.001
	Test Formulation B	24	9.08	0.444	(0.365, 0.540)	<0.001
	Test Formulation C	23	9.74	0.476	(0.396, 0.572)	<0.001
	Test Formulation D	24	6.2	0.303	(0.249, 0.368)	<0.001
AUC(0-30min) (pmol·h/L)	Humalog	24	120	-	-	-
	Test Formulation A	24	254	2.11	(1.76, 2.53)	<0.001
	Test Formulation B	24	262	2.18	(1.79, 2.65)	<0.001
	Test Formulation C	23	265	2.20	(1.83, 2.64)	<0.001
	Test Formulation D	24	280	2.33	(1.92, 2.83)	<0.001
AUC(0-∞) (pmol·h/L)	Humalog	24	1944	-	-	-
	Test Formulation A	24	1971	1.01	(0.967, 1.06)	0.631
	Test Formulation B	24	2028	1.04	(0.991, 1.10)	0.172
	Test Formulation C	23	1911	0.983	(0.937, 1.03)	0.549
	Test Formulation D	24	1905	0.980	(0.931, 1.03)	0.511

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; AUC from time zero to 30 minutes postdose; AUC(0-∞) = AUC from time zero to infinity; CI = confidence interval; Early 50% t_{max} = time to early half-maximal drug concentration; LSM = least squares mean; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics.

Model: Log(PK) = Sequence + Period + Treatment + Subject + Random Error, where Subject is fitted as a random effect.

Subjects who completed at least 1 period and had measurable insulin lispro concentrations were included in the PK analysis.

Source: ITRJ CSR; Table ITRJ.7.2.

表 2.7.1.2-8　LY900014 試験製剤 15 U を単回皮下投与したときのリスプロの PD パラメータを比較した統計解析（ITRJ 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric LSM	Ratio of geometric LSM Test: Reference	90%CI for the ratio (Lower, Upper)	P-value
Early 50% tR_{max} (min)	Humalog	24	36.77	-	-	-
	Test Formulation A	24	30.04	0.82	(0.70, 0.95)	0.027
	Test Formulation B	24	29.07	0.79	(0.67, 0.93)	0.018
	Test Formulation C	23	27.62	0.75	(0.65, 0.87)	0.002
	Test Formulation D	24	26.71	0.73	(0.62, 0.85)	0.001
T_{onset} (min)	Humalog	24	21.94	-	-	-
	Test Formulation A	24	16.68	0.76	(0.66, 0.88)	0.003
	Test Formulation B	24	15.49	0.71	(0.60, 0.83)	<0.001
	Test Formulation C	23	18.39	0.84	(0.72, 0.97)	0.055
	Test Formulation D	24	15.72	0.72	(0.61, 0.84)	<0.001
G_{tot}(0-30min) (mg)	Humalog	24	579	-	-	-
	Test Formulation A	24	2237	3.87	(2.53, 5.92)	<0.001
	Test Formulation B	24	2586	4.47	(2.82, 7.09)	<0.001
	Test Formulation C	23	2488	4.30	(2.79, 6.63)	<0.001
	Test Formulation D	24	2682	4.63	(2.93, 7.34)	<0.001
G_{tot} (mg)	Humalog	24	85932	-	-	-
	Test Formulation A	24	87534	1.02	(0.94, 1.10)	0.706
	Test Formulation B	24	88559	1.03	(0.94, 1.13)	0.571
	Test Formulation C	23	89673	1.04	(0.96, 1.13)	0.394
	Test Formulation D	24	94049	1.09	(1.00, 1.19)	0.09

Abbreviations: CSR = clinical study report; Early 50% tR_{max} = time prior to tR_{max} when glucose infusion rate is half the maximum glucose infusion rate; G_{tot} = total amount of glucose infused over the duration of the clamp procedure; G_{tot}(0-30min) = total amount of glucose infused over 30 minutes; LSM = least squares mean; N = number of subjects; PD = pharmacodynamic; T_{onset} = time of first positive glucose infusion rate; tR_{max} = time of R_{max}.

Model: Log(PD) = Sequence + Period + Treatment + Subject + Random Error, where Subject is fitted as a random effect.

0 values were imputed to log(1) prior to analysis. Subjects who completed at least 1 period and had evaluable glucodynamic were included in the PD analysis.

Source: ITRJ CSR; Table ITRJ.7.4.

2.7.1.2.3.2 ITRE 試験（外国人）

試験方法：

本試験は、第 I 相、被験者盲検、無作為化、5 期クロスオーバー、5 時間の正常血糖クランプ試験であり、健康被験者 23 例（年齢：23～56 歳）を対象に、LY900014 試験製剤を投与したときの PK、PD、安全性及び忍容性を評価した。

3 用量の LY900014 製剤［7.5、15 及び 30 U（それぞれトレプロスチニル[redacted]、[redacted]及び[redacted]ng を添加）］を単回皮下投与したときの PK 及び PD をヒューマログ（15 U）と比較した。PK 及び PD の被験者内及び被験者間変動を評価するため、LY900014 製剤のいずれかの用量を被験者に 2 回投与した。さらに、LY900014 製剤皮下投与後 15 分、30 分、1 時間及び 2 時間に血漿中トレプロスチニル濃度を評価した。

結果及び結論：

- LY900014 製剤を皮下投与したとき、すべての用量で忍容性が良好であった。
- LY900014 製剤 15 U を皮下投与したとき、ヒューマログ 15 U の皮下投与と比べて、リスプロの AUC(0-30min)が約 3 倍に増加し、Early 50% t_{max} が約 60%短縮した。しかし、リスプロの総曝露量［AUC(0-∞)］に統計学的な有意差は認められなかった。
- LY900014 製剤を投与したときのリスプロの吸収の早期へのシフトは、7.5～30 U の用量範囲で維持された。リスプロの Early 50% t_{max} は、LY900014 製剤のすべての用量で、ヒューマログに比べ、統計学的に有意に約 50%～60%短縮した。
- LY900014 製剤では、リスプロの PK は線形を示し、リスプロの曝露量（AUC 及び C_{max}）は用量に比例して増加した。LY900014 製剤 7.5～30 U の用量範囲で、リスプロの用量で標準化した C_{max} 及び AUC(0-∞)の平均値の比（7.5 U に対する 30 U の比）はそれぞれ 0.97 及び 1.12 であった。
- LY900014 製剤では、リスプロの被験者内及び被験者間変動（%CV）は、AUC(0-∞)及び AUC(0-t_{last})のいずれも 8.99%～13.4%と小さかった。
- LY900014 製剤 15 U を皮下投与したとき、ヒューマログ 15 U の皮下投与と比べ、T_{onset} 及び最大 GIR 到達時間（tR_{max}）までに最大 GIR（R_{max}）の 50%に到達するまでの時間（Early 50% tR_{max}）は統計学的に有意に約 30%短縮し、投与 1 時間後までのグルコース注入量［G_{tot}(0-1h)］は統計学的に有意に 2 倍に増加した。全体的な PD 反応（G_{tot} 及び R_{max}）には、LY900014 製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。
- LY900014 製剤 30 U（トレプロスチニル[redacted]ng を添加）のみで、トレプロスチニルの t_{max} 付近の検体の 57%に血漿中トレプロスチニル濃度が検出され（平均 C_{max} は 0.015 ng/mL）、その血漿中濃度は LLOQ（0.0100 ng/mL）をわずかに上回る程度であった。

以上の結果より、LY900014 製剤を投与したとき、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たが、リスプロの総曝露量は同程度であった。LY900014 製剤では、ヒューマログと比べて、リスプロの吸収促進は、LY900014 製剤の用量範囲で維持された。LY900014 製剤 7.5～30 U の用量範囲で皮下投与したときのリスプロの曝露量は、用量に比例して増加し、被験者内及び被験者間変動は小さかった。LY900014 製剤では、ヒューマログと比べて、PD 作用の

発現は速やかであったが、全体的な PD 反応は同程度であった。クランプ施行中の R_{max} 及び G_{tot} は LY900014 製剤の用量の増加に伴って増加したが、用量に比例した増加よりも小さく、これはヒューマログのこれまでのデータと一致した。

2.7.1.2.3.3 ITRK 試験（日本人）

試験方法：

本試験は、第 I 相、単施設、無作為化、2 パートの試験であり、健康被験者 23 例（年齢：20～40 歳）を対象に、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、並びに LY900014 試験製剤を皮下投与したときの PK を評価した。

パート A は、健康被験者 8 例を対象とした、被験者及び評価者盲検、2 期クロスオーバー試験であり、トレプロスチニル 1000 ng 又はプラセボを単回皮下投与したときのトレプロスチニルの安全性、忍容性及び PK を評価した。

パート B は、健康被験者 15 例を対象とした、被験者盲検、用量漸増、3 期クロスオーバー、5 時間正常血糖クランプ試験であり、LY900014 製剤 3 用量（7.5、15 及び 30 U）を単回皮下投与したときの PK、PD、安全性及び忍容性を評価した。

両パートにおいて、治験薬投与後 15 分、30 分、1 時間及び 2 時間に血漿中トレプロスチニル濃度を評価した。

結果及び結論：

パート A

- トレプロスチニル 1000 ng を単回皮下投与したとき、忍容性は良好であった。
- トレプロスチニル 1000 ng を単回皮下投与したとき、血漿中トレプロスチニル濃度は投与 1 時間後まで定量可能であったが、投与 2 時間後では定量可能な検体は 8 例中 1 例のみであった（図 2.7.1.2-1）。
- トレプロスチニル 1000 ng を皮下投与したとき、トレプロスチニルは速やかに吸収された後、速やかに消失し、血漿中トレプロスチニル濃度は LLOQ（0.0100 ng/mL）をわずかに上回る程度であった。

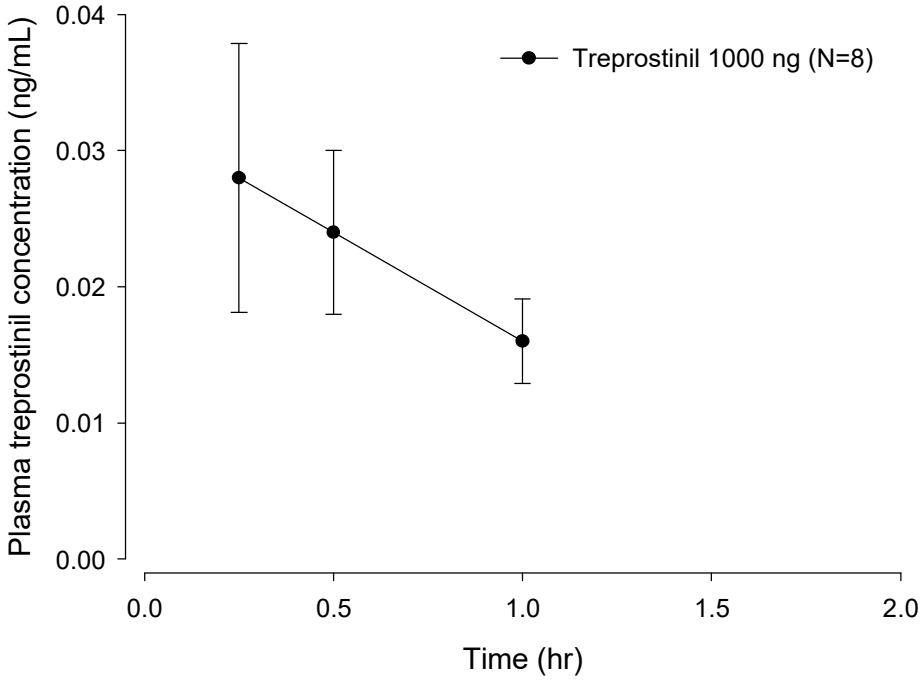
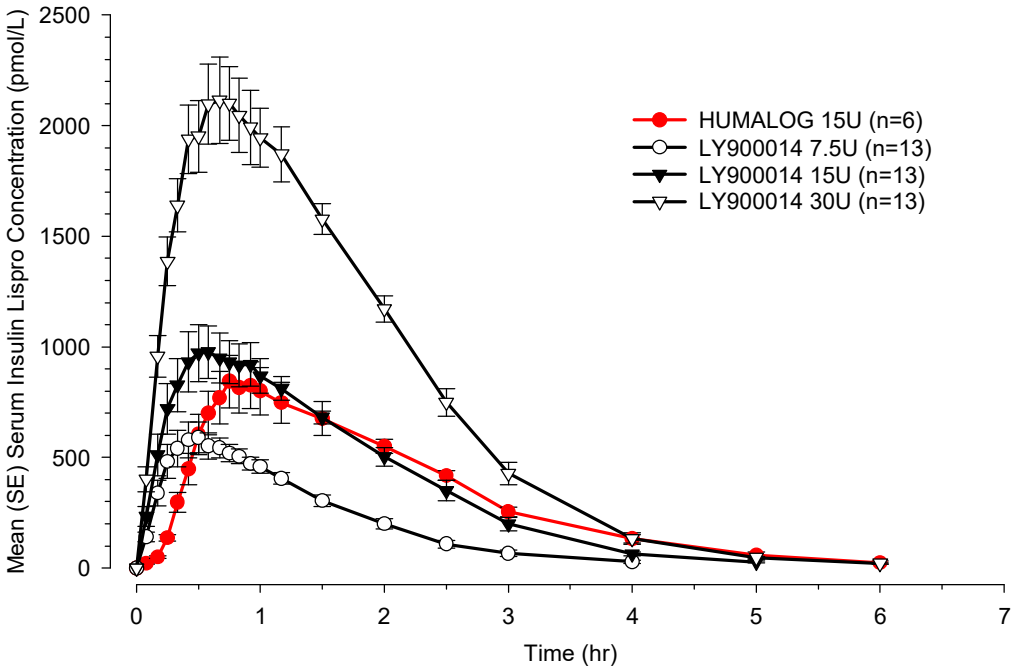


図 2.7.1.2-1　トレプロスチニル 1000 ng を単回皮下投与したときの平均血漿中トレプロスチニル濃度推移（±標準偏差）（ITRK 試験パート A）

パート B

- LY900014 製剤 7.5、15 及び 30 U を皮下投与したとき、忍容性は良好であった。LY900014 製剤の最高用量 30 U（トレプロスチニル[redacted]ng を添加）を皮下投与したとき、血漿中トレプロスチニル濃度は投与 15 分後に 13 例中 2 例のみで定量可能であった。
- LY900014 製剤投与後のリスプロの PK は線形性を示し、リスプロの曝露量（AUC 及び C_{max}）は用量に比例して増加した（図 2.7.1.2-2）。LY900014 製剤 7.5～30 U の用量範囲で、リスプロの用量で標準化後の C_{max} 及び AUC(0-∞)の平均値の比はそれぞれ 0.93 及び 1.15 であった。
- PD 反応（G_{tot} 及び R_{max}）は、LY900014 製剤 7.5～30 U の用量範囲で用量に比例した増加よりも小さかった。



Abbreviations: hr=hours; SE = standard error.

図 2.7.1.2-2　LY900014 試験製剤 7.5、15 及び 30 U 又はヒューマログ 15 U を単回皮下投与したときの平均血清中リスプロ濃度推移（ITRK 試験パート B）

以上の結果より、健康被験者において、LY900014 製剤の忍容性は良好であった。トレプロスチニル 1000 ng を皮下投与したとき、トレプロスチニルは速やかに吸収された後、速やかに消失し、血漿中トレプロスチニル濃度は LLOQ（0.0100 ng/mL）をわずかに上回る程度であった。健康被験者に LY900014 製剤 7.5～30 U の用量範囲で皮下投与したとき、リスプロの PK は用量比例性を示した。PD 反応は、7.5～30 U の用量範囲で用量に比例した増加よりも小さかったが、ITRE 試験と同様であった。

2.7.1.2.3.4　ITRH 試験（外国人）

本試験は、第 I 相、2 パート、被験者及び評価者盲検、無作為化試験であり、インスリン頻回注射法（MDI）を実施している T2D 患者（年齢：36～68 歳、HbA1c：6.3%～8.7%）を対象に、LY900014 試験製剤を皮下投与したときの PK、PD、安全性及び忍容性を評価した。

パート A では、6 期クロスオーバーデザインを用いて、食事開始前 15 分、食直前及び食事開始後 15 分に、LY900014 製剤又はヒューマログを単回皮下投与したときの PK 及び MMTT における食後グルコース反応（PD）を比較した。

パート B では、並行群間デザインを用いて、LY900014 製剤又はヒューマログを毎食直前に 2 週間反復皮下投与したときの PK 及び PD を比較した。

LY900014 製剤が投与された被験者では、パート A 及びパート B の各期の投与 15 分後及び 30 分後（t_{max} 付近）に、血漿中トレプロスチニル濃度を測定した。

MMTT では、1 日の総カロリーの 30%を含有する個別に調整した固形の朝食（炭水化物 50%、脂肪 30%、タンパク質 20%）を摂取させた。各 MMTT の前に、一晩の導入期を設けて血漿中グ

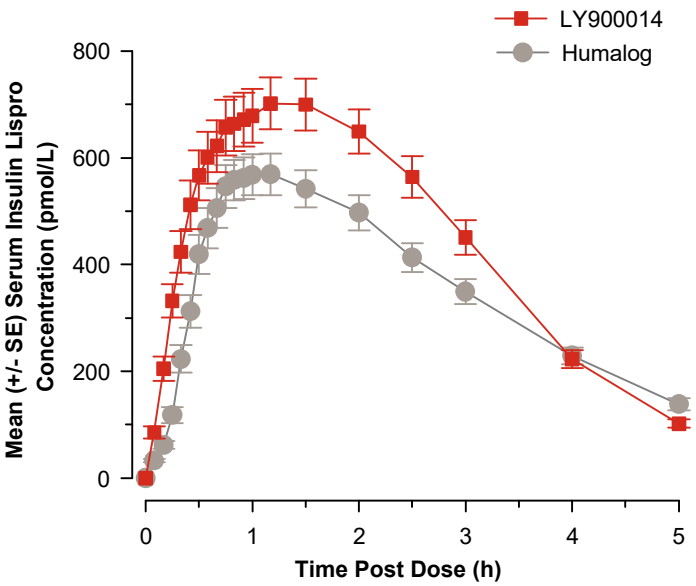
ルコース濃度を安定化させた。LY900014 製剤及びヒューマログの用量は、食事中の炭水化物含量に応じて個別に調整した。すべての MMTT 時の食事及び治験薬の用量は、同一とした。

結果及び結論：

健康被験者を対象とした試験と同様に、MDI を実施している T2D 患者においても、LY900014 製剤を皮下投与したとき、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、リスプロの総曝露量［AUC(0-∞)］は同程度であった（図 2.7.1.2-3、表 2.7.1.2-9）。LY900014 製剤では、ヒューマログと比べて、被験者内変動（%CV）が総曝露量［AUC(0-t_{last})及び AUC(0-∞)］で約 9%～10%低く、C_{max} で約 6%低かった（表 2.7.1.2-10）。LY900014 製剤を単回皮下投与したとき、すべての投与のタイミングにおいて、ヒューマログと比べて、MMTT 中の食後グルコース濃度の上昇幅が小さかった（図 2.7.1.2-4、表 2.7.1.2-11）。

2 週間反復皮下投与したとき、PK 及び PD プロファイルの LY900014 製剤とヒューマログの間の違いは維持された（表 2.7.1.2-12、表 2.7.1.2-13）。

LY900014 製剤の最高用量 50 U（500 ng トレプロスチニル添加）を単回及び反復投与したとき、被験者 1 例の 1 時点以外で血漿中トレプロスチニル濃度は検出されなかった。



Abbreviations: h=hours; SE = standard error.

図 2.7.1.2-3　LY900014 試験製剤又はヒューマログを T2D 患者に単回皮下投与したときの平均血清中リスプロ濃度推移（ITRH 試験パート A）

表 2.7.1.2-9　LY900014 試験製剤又はヒューマログを T2D 患者に単回皮下投与したときのリスプロの PK パラメータを比較した統計解析
（ITRH 試験パート A）

Parameter	Treatment	N	n	Geometric LSM	Ratio of geometric LSM LY900014: Humalog	90% CI for the ratio (Lower, Upper)	P-value
Early 50% t_{max} (min)	Humalog	30	87	26.4	-	-	-
	LY900014	29	84	20.4	0.771	(0.718, 0.829)	<0.0001
AUC(0-30min) (pmol·h/L)	Humalog	30	88	54.5	-	-	-
	LY900014	29	86	118	2.17	(1.95, 2.41)	<0.0001
AUC(0-1h) (pmol·h/L)	Humalog	30	88	273	-	-	-
	LY900014	29	86	373	1.37	(1.28, 1.46)	<0.0001
AUC(0-∞) (pmol·h/L)	Humalog	30	88	1789	-	-	-
	LY900014	29	86	1937	1.08	(1.04, 1.13)	0.0034

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; AUC from time zero to 30 minutes postdose; AUC(0-1h) = AUC from time zero to 1 hour postdose; AUC(0-∞) = AUC from time zero to infinity; CI = confidence interval; CSR = clinical study report; Early 50% t_{max} = time to early half-maximal concentration; LSM = least squares mean; MMTT = mixed meal tolerance test; N = number of subjects; n = number of observations; PK = pharmacokinetics.

Model: Log(PK) = Period + Treatment + Patient + Random Error, where Patient is fitted as a random effect.

Dose timings were combined into an overall Insulin lispro or LY900014 treatment.

Note: Patients who completed at least 1 MMTT and had measurable insulin lispro are included in the PK analysis. In addition, for patients who did not keep identical insulin lispro dose for certain MMTTs, their data from these MMTTs was excluded from the PK analysis. Patient [redacted], Period 2, was excluded. 0.1 Significance level.

Source: ITRH CSR; Table ITRH.7.2.

表 2.7.1.2-10　リスプロの PK パラメータの被験者内変動推定値（ITRH 試験パート A）

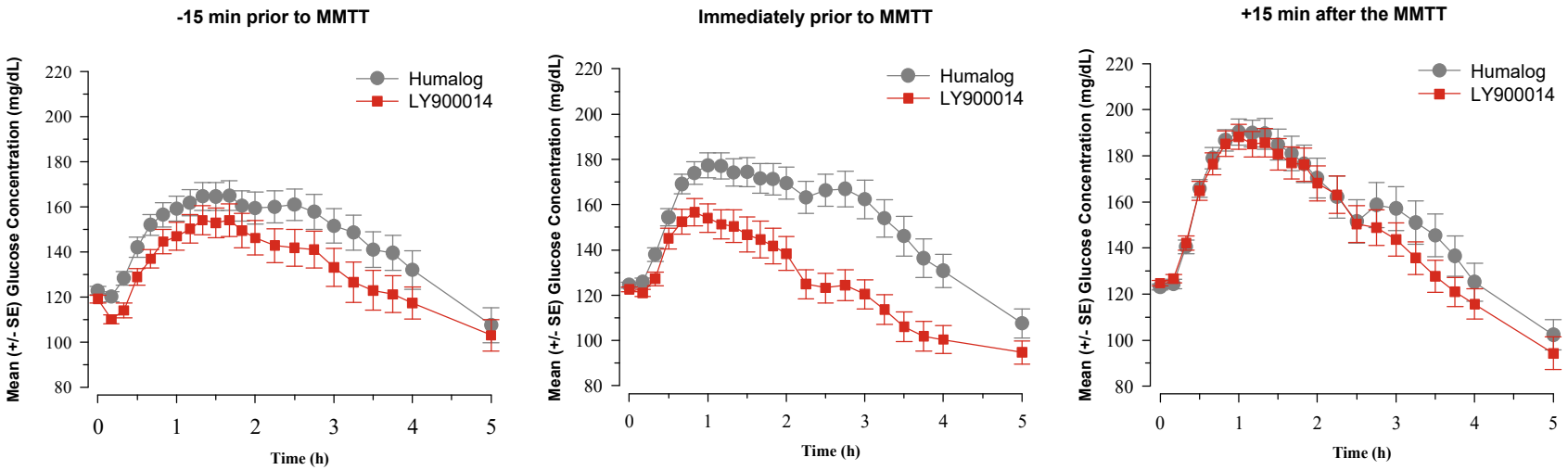
Parameter	Within Patient CV% (90% CI)	
	LY900014	Humalog
C_{max} (pmol/L)	16.5 (14.1, 19.8)	22.1 (19.0, 26.5)
AUC(0-30min) (pmol·h/L)	26.5 (22.6, 32.1)	57.5 (48.8, 70.6)
AUC(0-1h) (pmol·h/L)	21.7 (18.6, 26.3)	29.1 (24.9, 35.1)
AUC(0-2h) (pmol·h/L)	16.8 (14.4, 20.2)	20.7 (17.8, 24.9)
AUC(0-t_{last}) (pmol·h/L)	10.2 (8.79, 12.2)	18.8 (16.3, 22.5)
AUC(0-∞) (pmol·h/L)	11.2 (9.62, 13.4)	20.7 (17.9, 24.7)

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; AUC(0-30min) = AUC from time 0 to 30 minutes postdose; AUC(0-1h) = AUC from time 0 to 1 hour postdose; AUC(0-2h) = AUC from time 0 to 2 hours postdose; AUC(0-t_{last}) = AUC from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; AUC(0-∞) = AUC from time zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; MMTT = mixed meal tolerance test; PK = pharmacokinetics.

Model: Log(PK) = Period + Treatment + Patient + Random Error, where Patient is fitted as a random effect.

Note: Patients who completed at least 1 MMTT and had measurable insulin lispro are included in the PK analysis. In addition, for patients who did not keep identical insulin lispro dose for certain MMTTs, their data from these MMTTs were excluded from the PK analysis.

Source: ITRH CSR; Table ITRH.7.6.



Abbreviations: h = hours; MMTT = mixed meal tolerance test; SE = standard error.

図 2.7.1.2-4　　食前 15 分（左図）、食直前（中央図）及び食後 15 分（右図）に LY900014 試験製剤又はヒューマログを単回皮下投与したときの平均グルコース濃度推移（ITRH 試験パート A）

表 2.7.1.2-11　T2D 患者における MMTT 中のグルコース濃度のベースライン補正した PD パラメータを比較した統計解析（ITRH 試験パート A）

Comparison	LSM of LY (N)	LSM of Humalog (N)	Difference in LSM (LY – Humalog)	90% CI for the Difference (Lower, Upper)	P-value for Difference	Ratio of LSM (LY: Humalog)	90% CI for the Ratio[a] (Lower, Upper)
Patients with T2D							
ΔAUC(0-2h) (mg·h/dL)							
LY (-15 min) vs Humalog (-15 min)	33.08 (29)	52.59 (29)	-19.51	(-32.45, -6.57)	0.0137	0.63	(0.39, 0.88)
LY (0 min) vs Humalog (0 min)	39.81 (29)	74.68 (30)	-34.88	(-47.78, -21.97)	<0.0001	0.53	(0.36, 0.69)
LY (+15 min) vs Humalog (+15 min)	88.77 (29)	92.06 (29)	-3.29	(-16.23, 9.66)	0.6749	0.96	(0.86, 1.08)
LY (+15 min) vs Humalog (0 min)	88.77 (29)	74.68 (30)	14.09	(1.18, 26.99)	0.0728	1.19	(1.04, 1.35)
ΔAUC(0-5h) (mg·h/dL)							
LY (-15 min) vs Humalog (-15 min)	46.96 (26)	91.85 (29)	-44.89	(-82.29, -7.49)	0.0488	0.51	(0.14, 0.85)
LY(0 min) vs Humalog (0 min)	-5.51 (28)	120.21 (30)	-125.72	(-162.15, -89.30)	<0.0001	-0.05	(-0.40, 0.18)
LY (+15 min) vs Humalog (+15 min)	98.72 (29)	138.15 (28)	-39.43	(-75.96, -2.90)	0.0760	0.71	(0.52, 0.92)
LY (+15 min) vs Humalog (0 min)	98.72 (29)	120.21 (30)	-21.49	(-57.50, 14.52)	0.3247	0.82	(0.59, 1.10)

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; CI = confidence interval; CSR = clinical study report; ΔAUC(0-2h) = change from baseline in the glucose from time zero to 2 hours postdose; ΔAUC(0-5h) = change from baseline in the glucose area under the concentration versus time curve from time zero to 5 hours postdose; GD = glucodynamics; LSM = least squares mean; LY = LY900014; N = number of subjects.

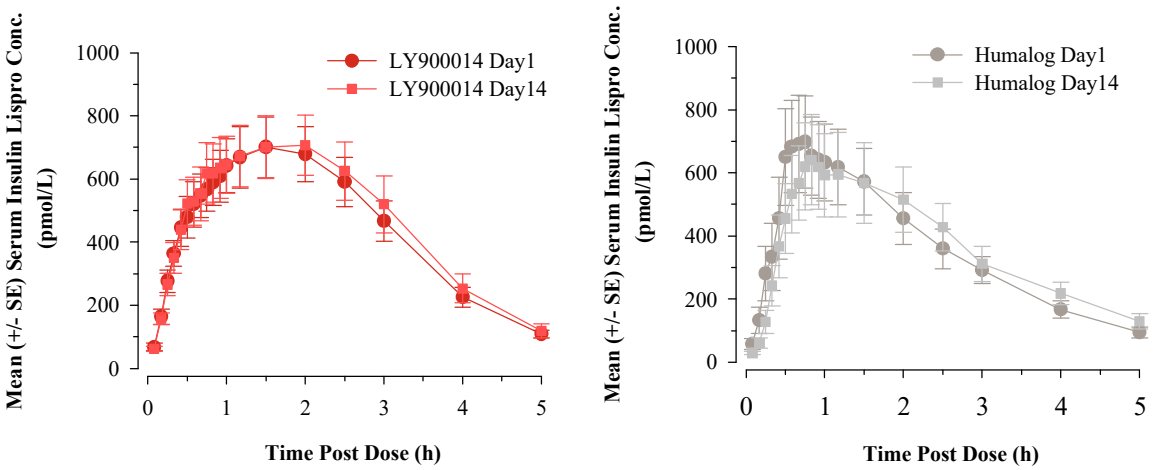
Model: GD = Period + Treatment + Timing + Treatment*Timing + Patient + Random Error, where Patient is fitted as a random effect

Unadjusted GD parameters were analyzed. The CIs for the ratio were calculated using the Fieller's theorem.

[a] Confidence intervals were calculated using Fieller’s theorem.

Note: All patients who received at least one dose of study drug and have evaluable glucodynamic data were included in the GD analysis. Statistical significance was based on a 2-sided 0.1 α level.

Source: ITRH CSR; Table ITRH.7.9.



Abbreviations: Conc.=concentration; h=hours; SE = standard error.

図 2.7.1.2-5　LY900014 試験製剤（左図）又はヒューマログ（右図）を T2D 患者に単回投与（Day 1）又は反復投与（Day 14）したときの平均リスプロ濃度推移
（ITRH 試験パート B）

表 2.7.1.2-12　Day 1 及び Day 14 に LY900014 試験製剤又はヒューマログを投与したときのリスプロの PK パラメータを比較した統計解析（ITRH 試験パート B）

Parameter	Treatment Day	N	Geometric LSM	Ratio and 90%CI of Geometric LSM Day 14 vs Day 1	P-value[a]
LY900014 (mean 23.5 U)					
Early 50% t_{max} (min)	Day 1	15	19.7	1.09 (0.932, 1.29)[b]	0.3404
	Day 14	15	21.6		
Late 50% t_{max} (min)	Day 1	15	197	1.03 (0.982, 1.07)[b]	0.3237
	Day 14	15	202		
AUC(0-5h) (pmol·h/L)	Day 1	15	1903	1.01 (0.949, 1.08)	0.7094
	Day 14	15	1931		
t_{max} (h)	Day 1	15	1.49	1.05 (0.844, 1.32)[b]	0.6845
	Day 14	15	1.58		
C_{max} (pmol/L)	Day 1	15	665	0.988 (0.910, 1.07)	0.8075
	Day 14	15	658		
Insulin lispro (mean 18.7 U)					
Early 50% t_{max} (min)	Day 1	13	22.6	1.16 (0.966, 1.40)[b]	0.1734
	Day 14	14	26.3		
Late 50% t_{max} (min)	Day 1	14	143	1.28 (1.07, 1.53)[b]	0.0288
	Day 14	13	183		
AUC(0-5h) (pmol·h/L)	Day 1	14	1387	1.04 (0.967, 1.13)	0.3314
	Day 14	14	1449		
t_{max} (h)	Day 1	14	0.835	1.15 (0.966, 1.38)[b]	0.1791
	Day 14	14	0.962		
C_{max} (pmol/L)	Day 1	14	599	0.897 (0.804, 1.00)	0.1014
	Day 14	14	537		

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; AUC(0-5h) = AUC from time zero to 5 hours; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; CSR = clinical study report; D = day; Early 50% t_{max} = time to early half-maximal concentration; h = hour; Late 50% t_{max} = time to late half-maximal concentration; LSM = least squares mean; min = minutes; N = number of patients; PK = pharmacokinetics; t_{max} = time to maximum observed concentration.

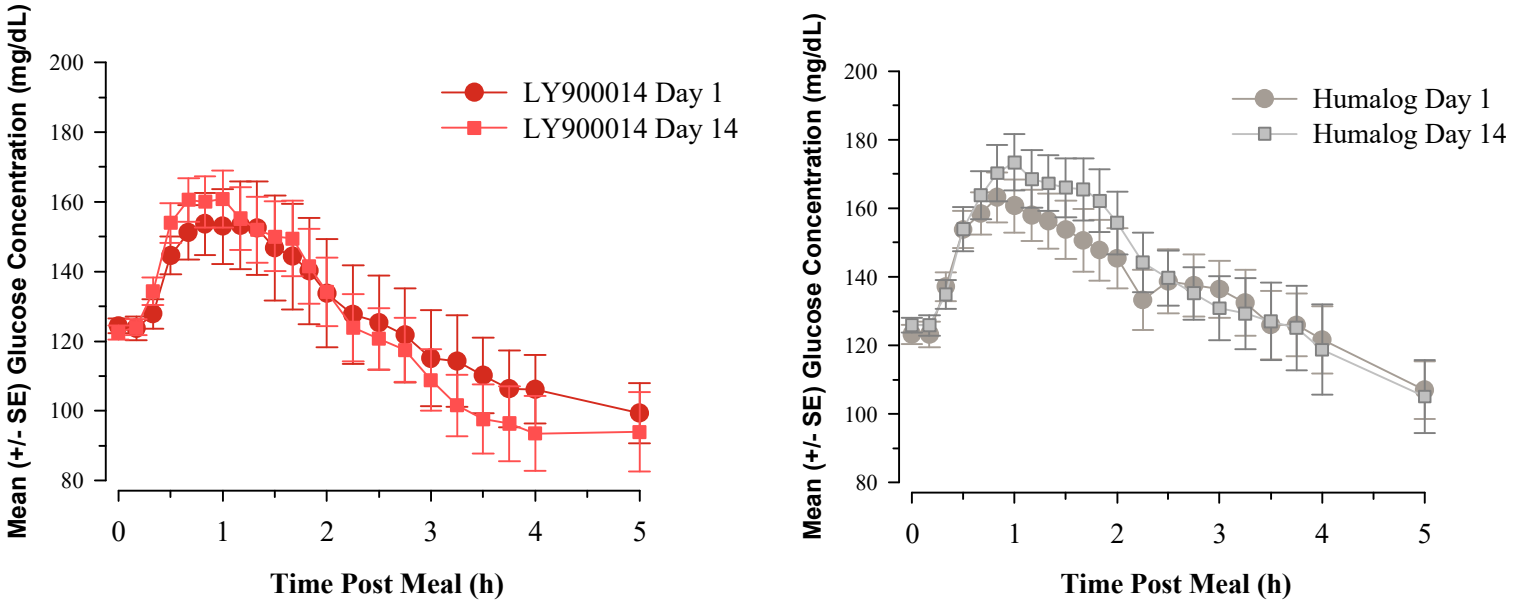
Model: Log(PK) = Treatment + Day + Treatment*Day + Patient + Random Error, where Patient is fitted as a random effect.

[a] Significance level of P = 0.1.

[b] CIs were calculated using Fieller's Theorem.

Note: Patients who completed at least 1 MMTT and had measurable insulin lispro were included in the PK analysis.

Source: ITRH CSR; Table ITRH.7.5.



Abbreviations: h = hours; SE = standard error.

図 2.7.1.2-6　Day 1 又は Day 14 における MMTT 中の食直前に LY900014 試験製剤（左図）又はヒューマログ（右図）を T2D 患者に投与したときの平均グルコース濃度推移（ITRH 試験パート B）

表 2.7.1.2-13　食直前に LY900014 試験製剤又はヒューマログを T2D 患者に投与したときの BGAUC(0-5h)（mg·h/dL）を Day 1 と Day 14 で比較した統計解析（ITRH 試験パート B）

Treatment Comparison	Day 14 LSM (N)	Day 1 LSM (N)	Difference in LSM	90% CI for the Difference (Lower, Upper)	P-value	Ratio of LSM	90% CI for the Ratio (Lower, Upper)
LY900014 (D14) vs (D1)	-9.99 (15)	4.51 (13)	-14.50	(-86.70, 57.70)	0.7344	-2.22	(NC, NC)
Humalog (D14) vs (D1)	56.58 (14)	45.95 (14)	10.64	(-37.20, 58.48)	0.7072	1.23	(NC, NC)

Abbreviations: BGAUG(0-5h) = change from baseline in the glucose area under the concentration versus time curve from time 0 to 5 h; CI = confidence interval; CSR = clinical study report; D = Day; LSM = least squares mean; vs = versus; N = number of patients; NC = noncalculable (not estimable through the analysis model); vs = versus.
P-value is for the difference between LSM.
0.1 Significance level.
Note: All patients who received at least one dose of study drug and have evaluable glucodynamic data were included in the GD analysis.
Source: ITRH CSR; Table ITRH.7.11.

2.7.1.2.3.5　ITRG 試験（外国人）

試験方法：

本試験は、第 I 相、2 パート、被験者及び評価者盲検、無作為化試験であり、MDI を実施している T1D 患者（年齢：22～64 歳、HbA1c：5.6%～8.6%）を対象に、LY900014 試験製剤を投与したときの PK、PD、安全性及び忍容性を評価した。

パート A では、6 期クロスオーバーデザインを用いて、PK 及び固形混合食を用いた MMTT に対する食後グルコース濃度（PD）を LY900014 製剤とヒューマログで比較した。LY900014 製剤又はヒューマログを、食事開始前 15 分、食直前及び食事開始後 15 分に単回皮下投与した。

パート B では、並行群間デザインを用いて、LY900014 製剤又はヒューマログを毎食直前に 2 週間反復投与したときの PK 及び PD を比較した。

LY900014 製剤が投与された被験者では、パート A 及びパート B の各期の投与 15 分後及び 30 分後（t_{max} 付近）に、血漿中トレプロスチニル濃度を測定した。

MMTT では、1 日の総カロリーの 30%を含有する個別に調整した固形の朝食（炭水化物 50%、脂肪 30%、タンパク質 20%）を摂取させた。各 MMTT の前に、一晩の導入期を設けて血漿中グルコース濃度を安定化させた。LY900014 製剤及びヒューマログの用量は、食事中の炭水化物含量に応じて個別に調整した。すべての MMTT 時の食事及び治験薬の用量は、同一とした。

結果及び結論：

健康被験者及び T2D 患者を対象とした試験と同様に、MDI を実施している T1D 患者においても、LY900014 製剤を皮下投与したとき、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、リスプロの総曝露量［AUC(0-∞)］は同程度であった（表 2.7.1.2-14、図 2.7.1.2-7）。LY900014 製剤を単回投与後の AUC(0-t_{last})及び AUC(0-∞)の被験者内変動（%CV）は、ヒューマログと比べて、それぞれ約 11%、約 9%小さかった（表 2.7.1.2-15）。LY900014 製剤を単回皮下投与したとき、すべての投与のタイミングにおいて、ヒューマログと比較して、MMTT 中の食後グルコース濃度の上昇幅が小さかった（図 2.7.1.2-8、表 2.7.1.2-16）。

2 週間反復皮下投与したとき、PK 及び PD プロファイルの LY900014 製剤とヒューマログの間の違いは維持された（図 2.7.1.2-9、表 2.7.1.2-17、図 2.7.1.2-10、表 2.7.1.2-18）。

最高用量 40 U（400 ng トレプロスチニル添加）を含め、LY900014 製剤のすべての用量を単回及び反復皮下投与したとき、血漿中トレプロスチニル濃度は検出されなかった。

表 2.7.1.2-14　LY900014 試験製剤又はヒューマログを T1D 患者に単回投与したときのリスプロの PK パラメータを比較した統計解析
（ITRG 試験パート A）

Parameter	Treatment	N	n	Geometric LSM	Ratio of geometric LSM LY:Humalog	90% CI for the ratio (Lower, Upper)	P-value
Early 50% t_{max} (min)	Humalog	30	89	24.3	-	-	-
	LY900014	30	88	15.5	0.635	(0.598, 0.675)	<0.0001
AUC(0-30min) (pmol·h/L)	Humalog	30	90	40.1	-	-	-
	LY900014	30	89	89.1	2.23	(2.01, 2.46)	<0.0001
AUC(0-1h) (pmol·h/L)	Humalog	30	90	192	-	-	-
	LY900014	30	89	262	1.37	(1.28, 1.46)	<0.0001
AUC(0-∞) (pmol·h/L)	Humalog	30	90	745	-	-	-
	LY900014	30	89	789	1.06	(1.00, 1.12)	0.0848

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; AUC(0-30min) = AUC from time zero to 30 minutes postdose; AUC(0-1h) = AUC from time zero to 1 hour postdose; AUC(0-∞) = AUC from time zero to infinity; CI = confidence interval; Early 50% t_{max} = time to early half-maximal concentration; LSM = least squares mean; LY=LY900014; MMTT = mixed meal tolerance test; N = number of subjects; n = number of observations; PK = pharmacokinetics.

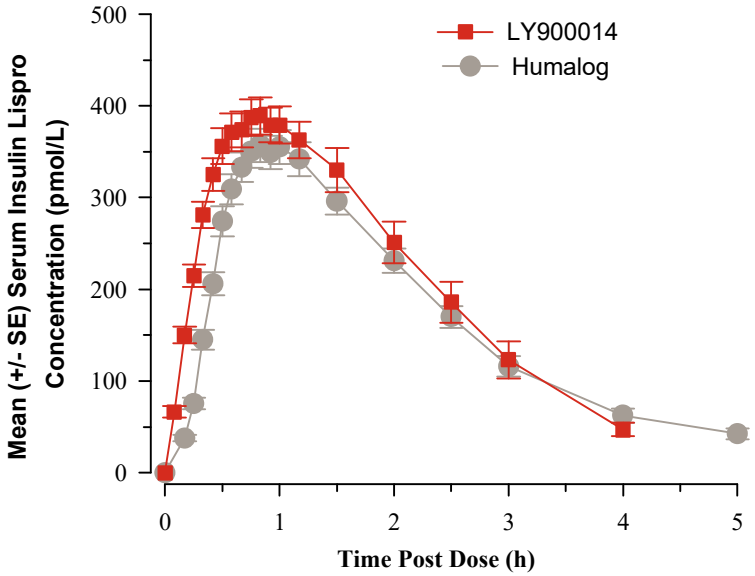
Model: Log(PK) = Period + Treatment + Patient + Random Error, where Patient is fitted as a random effect.

Dose timings were combined into an overall Insulin lispro or LY900014 treatment.

0.1 Significance level.

Note: Patients who completed at least 1 MMTT and had measurable insulin lispro are included in the PK analysis. In addition, for patients who did not keep identical insulin lispro dose for certain MMTTs, their data from these MMTTs were excluded from the PK analysis.

Source: ITRG CSR; Table ITRG.7.2.



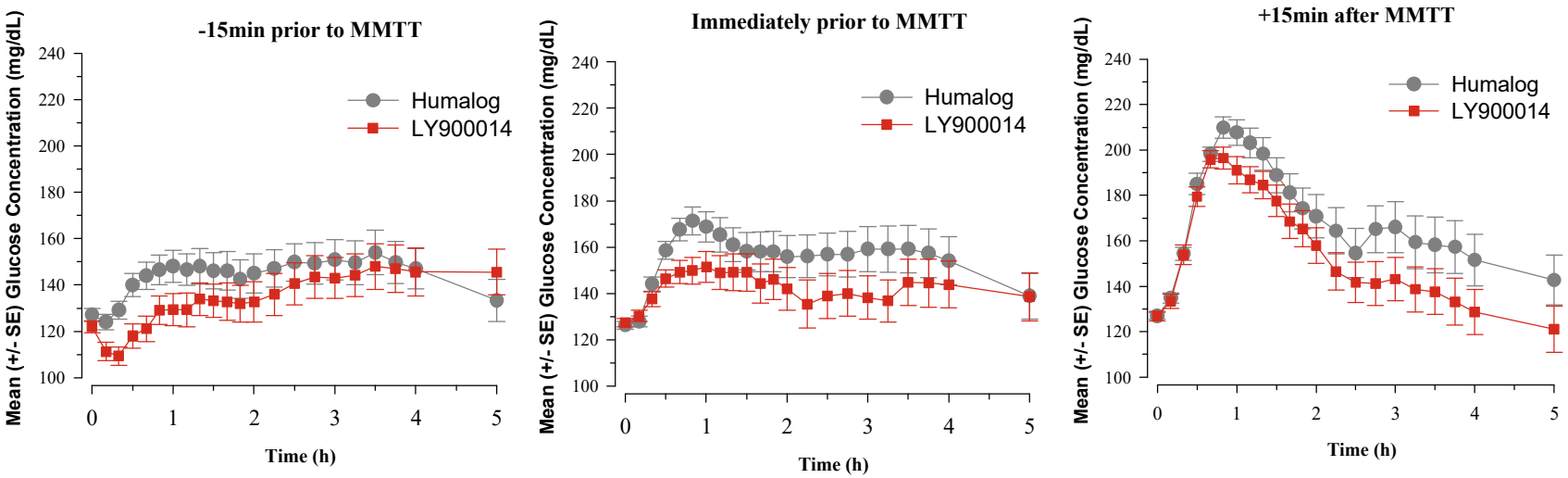
Abbreviations: h=hours; SE = standard error.

図 2.7.1.2-7　LY900014 試験製剤又はヒューマログを T1D 患者に単回皮下投与したときの平均リスプロ濃度推移（ITRG 試験パート A）

表 2.7.1.2-15　リスプロの PK パラメータの被験者内変動推定値（ITRG 試験パート A）

Parameter	Within Patient CV% (90% CI)	
	LY900014	Humalog
C_{max} (pmol/L)	20.0 (17.3, 23.9)	28.5 (24.7, 34.0)
AUC(0-30min) (pmol· h/L)	28.4 (24.5, 33.9)	45.5 (39.1, 54.7)
AUC(0-1h) (pmol· h/L)	23.5 (20.3, 28.0)	28.0 (24.2, 33.3)
AUC(0-2h) (pmol· h/L)	19.2 (16.6, 22.9)	26.8 (23.2, 31.9)
AUC(0-t_{last}) (pmol·h/L)	18.1 (15.6, 21.5)	29.0 (25.1, 34.5)
AUC(0-∞) (pmol·h/L)	17.0 (14.8, 20.3)	26.4 (22.9, 31.4)

Abbreviation: AUC = area under the concentration versus time curve; AUC from time zero to 30 minutes; AUC(0-1h) = AUC from time zero to 1 hour; AUC(2-10h) = AUC from time 2 to 10 hours; AUC(0-t_{last}) = AUC from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; AUC(0-∞) = AUC from time zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; CSR = clinical study report; MMTT = mixed meal tolerance test; PK = pharmacokinetcs.
Model: Log(PK) = Period + Treatment + Patient + Random Error, where Patient is fitted as a random effect.
Note: Patients who completed at least 1 MMTT and had measurable insulin lispro are included in the PK analysis. In addition, for patients who did not keep identical insulin lispro dose for certain MMTTs, their data from these MMTTs were excluded from the PK analysis.
Source: ITRG CSR; Table ITRG.7.5.



Abbreviations: h = hours; MMTT = mixed meal tolerance test; SE = standard error.

図 2.7.1.2-8　食前 15 分（左図）、食直前（中央図）及び食後 15 分（右図）に LY900014 試験製剤又はヒューマログを単回皮下投与したときの平均グルコース濃度推移（ITRG 試験パート A）

表 2.7.1.2-16　T1D 患者におけるグルコース濃度のベースライン補正した PD パラメータを比較した統計解析（ITRG 試験パート A）

Comparison	LSM of LY (N)	LSM of Humalog (N)	Difference in LSM (LY– Humalog)	90% CI for the Difference (Lower, Upper)	P-value for Difference	Ratio of LSM (LY:Humalog)	90% CI for the Ratio[a] (Lower, Upper)
ΔAUC(0-2 h) (mg·h/dL)							
LY (-15 min) vs Humalog (-15 min)	-0.94 (29)	27.37 (30)	-28.31	(-45.74, -10.87)	0.0081	-0.03	(-1.58, 0.49)
LY (0 min) vs Humalog (0 min)	35.26 (29)	58.13 (30)	-22.87	(-40.31, -5.44)	0.0315	0.61	(0.32, 0.93)
LY (+15 min) vs Humalog (+15 min)	89.91 (29)	107.57 (30)	-17.66	(-35.10, -0.23)	0.0957	0.84	(0.70, 1.01)
LY (+15 min) vs Humalog (0 min)	89.91 (29)	58.13 (30)	31.77	(14.34, 49.21)	0.0030	1.55	(1.22, 2.10)
ΔAUC(0-5h) (mg·h/dL)							
LY (-15 min) vs Humalog (-15 min)	55.77 (27)	92.27 (28)	-36.50	(-95.73, 22.73)	0.3092	0.60	(0.03, 1.15)
LY (0 min) vs Humalog (0 min)	76.37 (27)	135.54 (29)	-59.17	(-117.85, -0.49)	0.0972	0.56	(0.21, 1.04)
LY (+15 min) vs Humalog (+15 min)	106.38 (29)	184.37 (29)	-77.99	(-135.22, -20.75)	0.0257	0.58	(0.38, 0.87)
LY (+15 min) vs Humalog (0 min)	106.38 (29)	135.54 (29)	-29.16	(-86.43, 28.12)	0.4006	0.78	(0.56, 1.20)

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; CI = confidence interval; CSR = clinical study report; ΔAUC(0-2h) = change from baseline glucose AUC from time zero to 2 hours postdose; ΔAUC(0-5h) = change from baseline in the glucose area under the concentration versus time curve from time zero to 5 hours postdose; GD = glucodynamics; LSM = least squares mean; LY=LY900014; N = number of subjects; T1D = type 1 diabetes.

Model: GD = Period + Treatment + Timing + Treatment*Timing + Patient + Random Error, where Patient is fitted as a random effect.

Unadjusted GD parameters were analyzed. The CIs for the ratio were calculated using the Fieller's theorem.

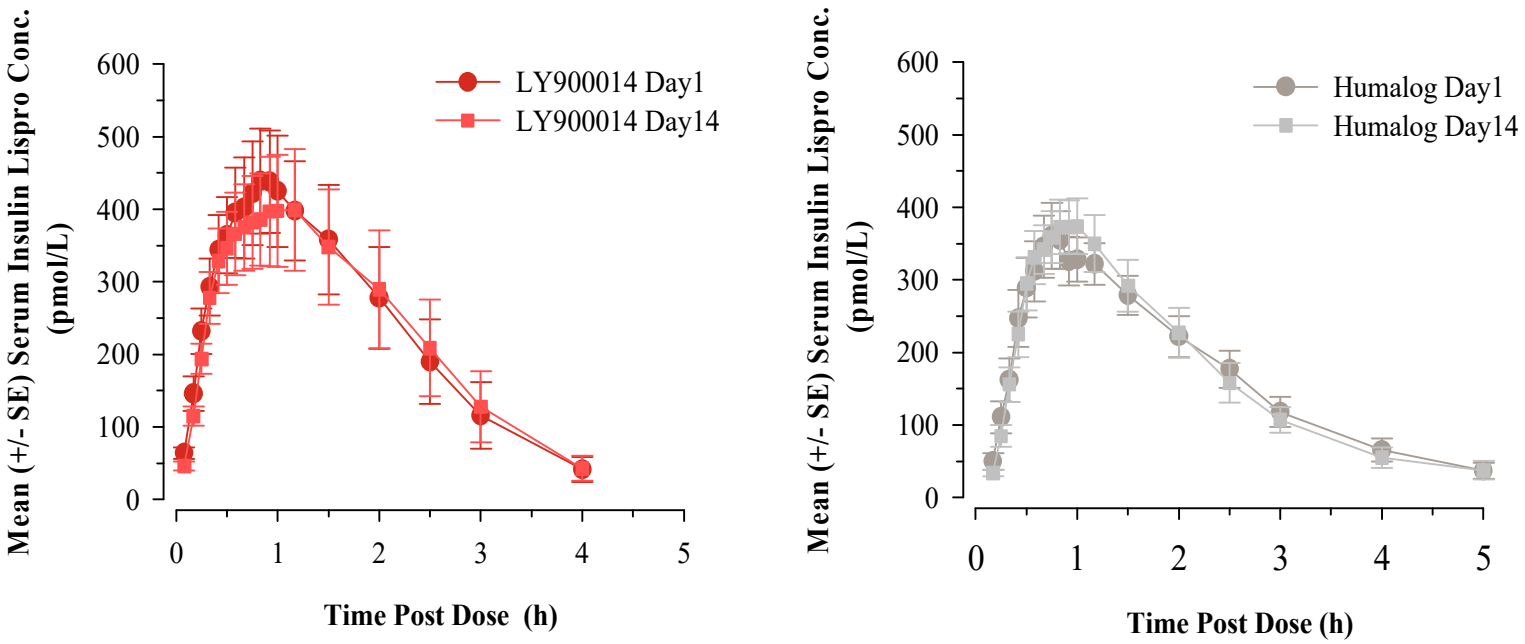
P-value is for the test of the mean difference.

[a] Confidence intervals were calculated using Fieller’s theorem.

Note:　Statistical significance was based on a 2-sided 0.1 α level.

Note: All patients who received at least one dose of study drug and have evaluable glucodynamic data were included in the GD analysis.

Source: ITRG CSR; Table ITRG.7.8.



Abbreviations: Conc.=concentration; h=hours; SE = standard error.

図 2.7.1.2-9　LY900014 試験製剤（左図）又はヒューマログ（右図）を T1D 患者に単回投与（Day 1）又は反復投与（Day 14）したときの平均リスプロ濃度推移（ITRG 試験パート B）

表 2.7.1.2-17　Day 1 及び Day 14 に LY900014 試験製剤又はヒューマログを投与したときのリスプロの PK パラメータを比較した統計解析（ITRG 試験パート B）

Parameter	N	Ratio of Geometric LSM Day 14 vs Day 1 (90% CIs for the ratio)	P-value[a]
LY900014 (mean 12.9 U)			
Early 50% t_{max} (min)	15	1.05 (0.911, 1.22)[b]	0.5407
Late 50% t_{max} (min)	15	1.02 (0.941, 1.11)[b]	0.6393
AUC(0-5h) (pmol· h/L)	15	0.988 (0.896, 1.09)	0.8320
t_{max} (h)	15	1.01 (0.845, 1.20)[b]	0.9576
C_{max} (pmol/L)	15	0.966 (0.826, 1.13)	0.6976
Insulin lispro (mean 11.2 U)			
Early 50% t_{max} (min)	15	0.967 (0.849, 1.10)[b]	0.6631
Late 50% t_{max} (min)	15	0.995 (0.848, 1.17)[b]	0.9559
AUC(0-5h) (pmol· h/L)	15	0.957 (0.874, 1.05)	0.3992
t_{max} (h)	15	0.997 (0.831, 1.20)[b]	0.9757
C_{max} (pmol/L)	15	1.02 (0.891, 1.17)	0.7837

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; AUC(0-5h) = AUC from time zero to 5 hours; CI = confidence interval; CSR = clinical study report; C_{max} = maximum observed concentration; Early 50% t_{max} = time to early half-maximal concentration; Late 50% t_{max} = time to late half-maximal concentration; LSM = least squares mean; N = number of patients; PK = pharmacokinetics; t_{max} = time to maximum observed concentration.

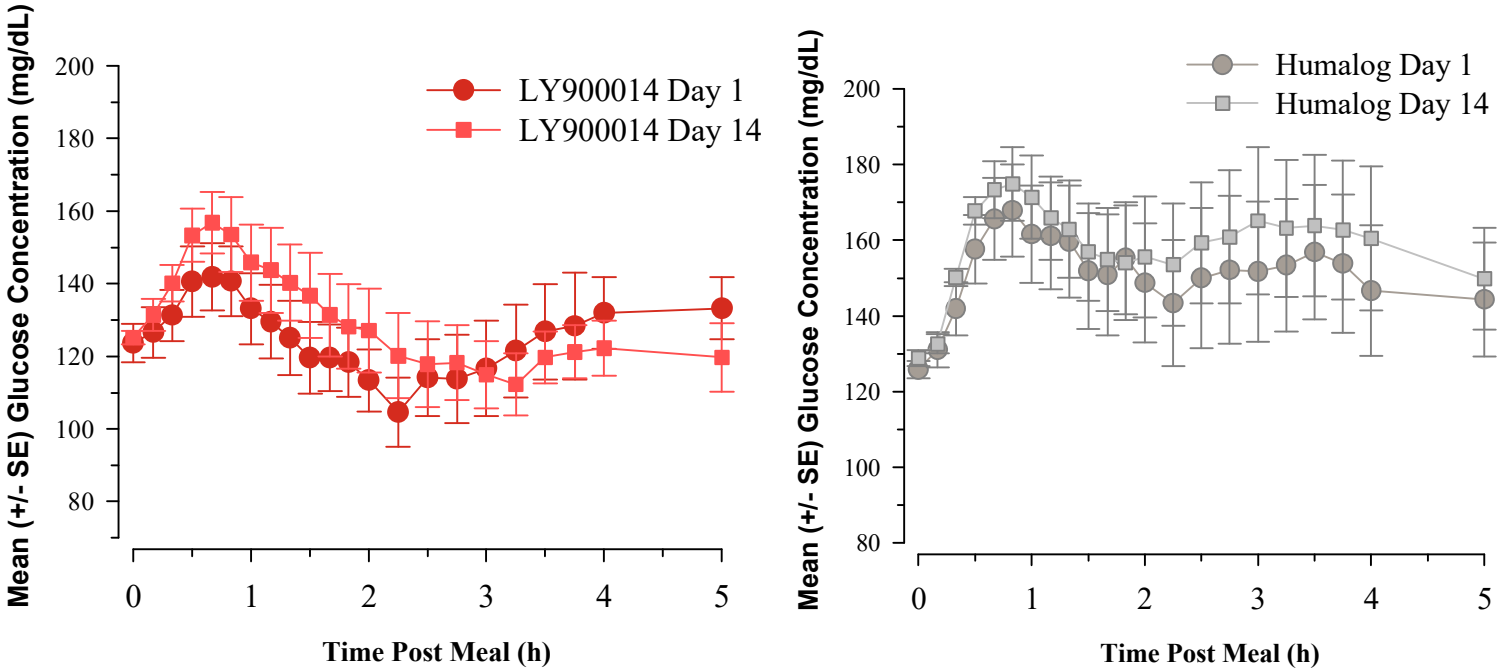
Model: Log(PK) = Treatment + Day + Treatment*Day + Patient + Random Error, where Patient is fitted as a random effect.

[a] Significance level of p = 0.1.

[b] CIs were calculated using Fieller's Theorem.

Note: Patients who completed at least 1 MMTT and had measurable insulin lispro were included in the PK analysis.

Source: ITRG CSR; Table ITRG.7.4.



Abbreviations: h=hours; SE = standard error.

図 2.7.1.2-10　Day 1 又は Day 14 における MMTT 中の食直前に LY900014 試験製剤（左図）又はヒューマログ（右図）を T1D 患者に投与したときの平均グルコース濃度推移（ITRG 試験パート B）

表 2.7.1.2-18　食直前に LY900014 試験製剤又はヒューマログを T1D 患者に投与したときの BGAUC(0-5h)（mg·h/dL）を Day 1 と Day 14 で比較した統計解析（ITRG 試験パート B）

Treatment Comparison	Day 14 LSM (N)	Day 1 LSM (N)	Difference in LSM	90% CI for the Difference (Lower, Upper)	P-value	Ratio of LSM	90% CI for the Ratio (Lower, Upper)
LY900014 (D14) vs (D1)	11.42 (14)	6.26 (14)	5.17	(-78.78, 89.11)	0.9170	1.83	(NC, NC)
Humalog (D14) vs (D1)	149.48 (15)	128.69 (13)	20.78	(-82.60, 124.17)	0.7339	1.16	(0.41, 2.69)

Abbreviations: BGAUC(0-5 h) = change from baseline in the glucose area under the concentration versus time curve from time 0 to 5 h; CI = confidence interval; CSR = clinical study report; D = Day; LSM = least squares mean; N = number of patients; NC = noncalculable (not estimable through the analysis model); (0.1 Significance level); vs = versus.

P-value is for the difference between LSMs (not from the ratio).

Note: All patients who received at least one dose of study drug and have evaluable glucodynamic data were included in GD analysis.

Source: ITRG CSR; Table ITRG.7.10.

2.7.1.2.3.6　ITRP 試験（外国人）

試験方法：

本試験は、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、正常血糖クランプ試験であり、健康被験者 24 例（年齢：25～51 歳）を対象に、LY900014 試験製剤 193 U/mL（U-193）又は LY900014 試験製剤 95 U/mL（U-95）を皮下投与したときの PK 及び PD を比較した。なお、本試験は、BE 試験のパイロット試験として実施した。

1 mL 当たりのリスプロの含有単位が異なる 2 種類の LY900014 製剤（U-193 又は U-95）19 U を単回皮下投与したときのリスプロの PK 及び PD を比較した（表 2.7.1.1-4）。また、LY900014 製剤皮下投与後 15 分、30 分、1 時間及び 2 時間に血漿中トレプロスチニル濃度を評価した。

4 期の投与期中に各製剤が健康被験者に 2 回投与されるようにした。被験者を 2 つの投与順序のうちの 1 つに無作為に割付け、4 期の間に U-193 及び U-95（又はその逆の順）を 2 回ずつ交互に投与した。各製剤を単回皮下投与後、8 時間の正常血糖クランプ試験を実施した。

結果及び結論：

2 種類の LY900014 試験製剤（U-193 及び U-95）の PK 及び PD を比較した結果、PK パラメータ及び PD パラメータの最小二乗幾何平均値の比と 80%信頼区間（CI）及び 90% CI から、2 種類の LY900014 製剤の類似性が確認された（表 2.7.1.2-19）。AUC、C_{max} 及び R_{max} の比の 90% CI は 0.8～1.25 の範囲に含まれていた。G_{tot} の比の 90% CI の上限はこの範囲を超えていたが、80% CI は 0.8～1.25 の範囲に含まれていたことから、2 種類の LY900014 製剤の BE が示唆された。

血漿中トレプロスチニル濃度は検出されなかった。

表 2.7.1.2-19　2 種類の LY900014 試験製剤（U-193 又は U-95）19 U を単回皮下投与したときのリスプロの PK 及び PD パラメータを比較した統計解析（ITRP 試験）

Parameter	Treatment	N	n	Geometric LSM	Ratio of Geometric LSM 193 U/mL:95 U/mL %CI for the Ratio (Lower, Upper)				
					Ratio	90% CI	80% CI	1-sided 80% CI	P-value
Pharmacokinetic Parameters									
AUC(0-t_{last}) (pmol·h/L)	U-95 LY900014	23	46	2431					
	U-193 LY900014	24	47	2425	0.997	(0.937, 1.06)	(0.950, 1.05)		0.9452
AUC(0-∞) (pmol·h/L)	U-95 LY900014	23	46	2449					
	U-193 LY900014	24	47	2444	0.998	(0.938, 1.06)	(0.951, 1.05)		0.9565
C_{max} (pmol/L)	U-95 LY900014	23	46	928					
	U-193 LY900014	24	47	872	0.940	(0.840, 1.05)	(0.862, 1.03)	0.888	0.3612
Glucodynamic Parameters									
G_{tot} (mg)	U-95 LY900014	23	46	108405.88					
	U-193 LY900014	24	47	117799.77	1.09	(0.93, 1.27)	(0.96, 1.23)		0.3868
R_{max} (mg/min)	U-95 LY900014	23	46	421.6					
	U-193 LY900014	24	47	451.51	1.07	(0.92, 1.24)	(0.95, 1.20)		0.4483

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; AUC(0-t_{last}) =AUC from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; AUC(0-∞) = AUC from time zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; CSR = clinical study report; G_{tot} = total amount of glucose infused over the duration of the clamp procedure; GD = glucodynamics; LSM = least squares mean; N = number of subjects; n = number of observations; PK = pharmacokinetics; R_{max} =maximum glucose infusion rate; U/mL = units/mL.

Model: Log(PK) = Sequence + Period + Treatment + Subject + Random Error, where Subject is fitted as a random effect.
Log(GD) = Sequence + Period + Treatment + Subject + Random Error, where Subject is fitted as a random effect.

Subjects who completed at least 1 period and had measurable insulin lispro concentrations or evaluable glucodynamic data were included in the analysis.

Source: ITRP CSR; Table ITRP.7.2 and Table ITRP.7.7.

2.7.1.2.4 LY900014 市販予定製剤の特性評価

2.7.1.2.4.1 ITRT 試験（外国人）

試験方法：

本試験は、第 I 相、非盲検、無作為化、4 期クロスオーバー、10 時間の正常血糖クランプ試験であり、男性健康被験者 28 例（年齢：24～63 歳）を対象に、LY900014 市販予定製剤を単回皮下投与したときの相対的及び絶対的バイオアベイラビリティに対する注射部位の影響を検討した。LY900014 製剤（100 U/mL）15 U を大腿部、上腕部（三角筋部）及び腹部に単回皮下投与並びに単回静脈内投与したときの PK 及び PD を比較することにより、相対的及び絶対的バイオアベイラビリティを評価した。各期の間に 7 日間以上の休薬期間を設けた。投与 10 時間後まで血液試料を経時的に採取し、PK 及び PD を評価した。また、LY900014 市販予定製剤静脈内投与後 2.5、5、10 及び 30 分に血漿中トレプロスチニル濃度を評価した。

なお、全投与期で評価可能な PK 及び PD データを有する被験者の解析結果を示す。

結果及び結論

健康被験者の上腕部、大腿部又は腹部に LY900014 製剤を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。静脈内投与したときのリスプロの PK パラメータの幾何平均値は、クリアランス 32.3 L/h、消失半減期（$t_{1/2}$）0.75 時間（範囲：0.47～1.23 時間）、分布容積（V_z）34 L であった（表 2.7.1.2-20）。

LY900014 製剤 15 U（トレプロスチニル 150 ng 含有）を静脈内投与したとき、トレプロスチニルは速やかに消失し、投与 2.5 分後及び 5 分後のみに LLOQ（0.0100 ng/mL）をわずかに上回る程度の血漿中トレプロスチニル濃度が検出された（図 2.7.1.2-14）。

投与初期のリスプロの曝露量及びインスリン作用発現は、投与部位間で同程度であった（図 2.7.1.2-11 及び図 2.7.1.2-13）。いずれの投与部位に LY900014 製剤投与したときでも、最初の PK 用検体採取時間である投与 2.5 分後に血漿中リスプロ濃度が検出された（図 2.7.1.2-11 の右図）。また、すべての投与部位で Onset of Appearance 推定値（治験薬投与から初めて血清中リスプロ濃度が LLOQ 値に到達するまでの時間）は約 1 分と、速やかであった。同様に、すべての投与部位で Early 50% t_{max} は投与後約 10 分と同程度であった（表 2.7.1.2-20）。さらに、T_{onset} 及び注入開始後最初の 30 分間のグルコース注入量［G_{tot}(0-30 min)］はいずれの投与部位も同程度であった（表 2.7.1.2-20）。

LY900014 製剤 15 U を皮下投与したとき、投与部位（上腕部、大腿部又は腹部）間のリスプロの総曝露量［AUC(0-∞)］に統計学的に有意な影響は認められなかった。しかし、C_{max} については、腹部及び上腕部に比べて、大腿部へ投与したときの値が低かった。

LY900014 製剤を上腕部及び腹部に単回皮下投与したときの PD パラメータ（G_{tot} 及び R_{max}）の最小二乗幾何平均値の比の 90% CI は 1 を含んでおり、統計学的な有意差はなかった。大腿部及び腹部の比較では、R_{max} には統計学的な有意差はなかった。G_{tot} には統計学的な有意差が認められたが（表 2.7.1.2-21）、臨床的に重要ではないと考えられた。

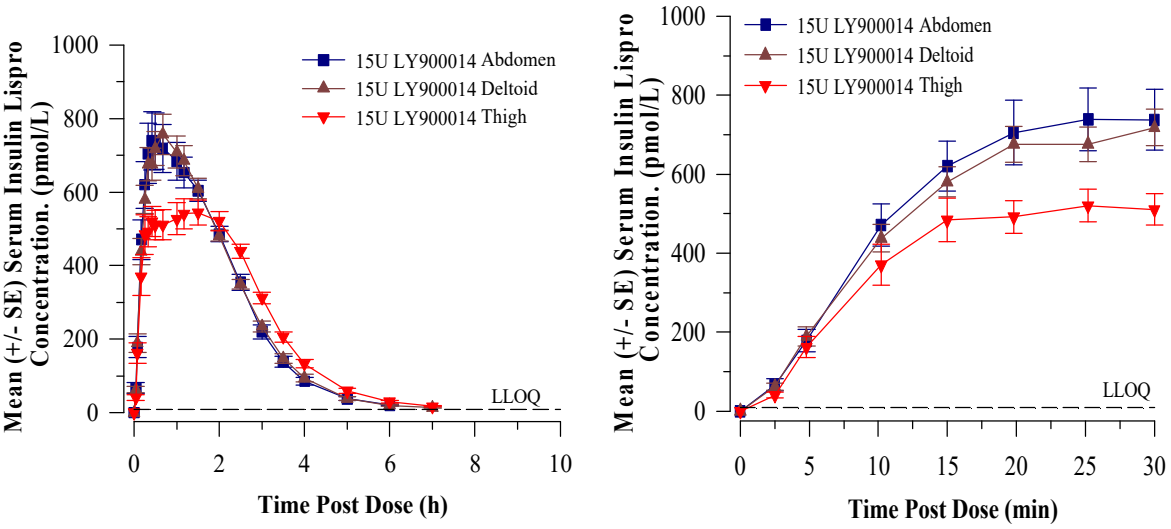
3 つの投与部位間で PK 及び PD パラメータに臨床的に問題となる差が認められなかったことから、大腿部及び上腕部も腹部と同様に LY900014 製剤の適切な投与部位であると考えられる。

表 2.7.1.2-20　健康被験者に LY900014 市販予定製剤 15 U を単回静脈内及び皮下投与したときの PK 及び PD パラメータ（注射部位：腹部、上腕部及び大腿部）（ITRT 試験）

Parameters	LY900014 IV	LY900014 SC Abdomen	LY900014 SC Deltoid	LY900014 SC Thigh
Dose (U)	15	15	15	15
N	27	25	26	26
PK Parameters Geometric Mean (CV%)				
C_{max} (pmol/L)	14800 (21)	737 (44)	755 (34)	616 (36)
t_{max}[a] (hr)	0.04 (0.04 – 0.04)	0.67 (0.25 - 2.5)	0.67 (0.25 - 2.00)	1.5 (0.17 - 2.5)
Early 50% t_{max}[a] (min)	NA	9.76 (5.76 – 15.2)	9.11 (4.59 - 15.4)	10.9[d] (3.88 - 29.9)
Onset of Appearance[a] (min)	NA	0.791 (0.0817 - 3.45)	0.482 (0.123- 3.42)	1.16 (0.14 - 3.71)
AUC(0-10h) (pmol·h/L)	2770 (22)	1760 (20)	1800 (16)	1750 (19)
$t_{1/2}$[b] (hr)	0.728 (0.472 – 1.23)	0.704 (0.464 - 0.991)	0.773 (0.532 - 1.11)	0.844 (0.548 - 1.31)
CL for IV or CL/F for SC (L/hr)	32.3 (22)	51 (20)	49.7 (16)	51 (19)
V_z for IV or V_z/F for SC (L)	34 (30)	51.8 (30)	55.5 (25)	62.1 (35)
F	NA	0.649[c] (18)	0.650[d] (14)	0.641[d] (19)
Glucodynamic Parameters Geometric Mean (CV%)				
R_{max} (mg/kg/min)	-	6.36 (45)	6.71 (39)	6.71 (37)
G_{tot} (mg/kg)	-	1490 (45)	1630 (50)	1730 (38)
tR_{max}[a] (min)	-	96 (30 – 216)	123 (36 – 228)	168 (30 – 234)
T_{onset} (min)	-	22.8 (2.4 - 30)	22.8 (2.4 - 42)	19.8 (7.8 - 45)
G_{tot}(0-30min) (mg/kg)	-	37.0 (97)	33.2 (147)	28.0 (186)

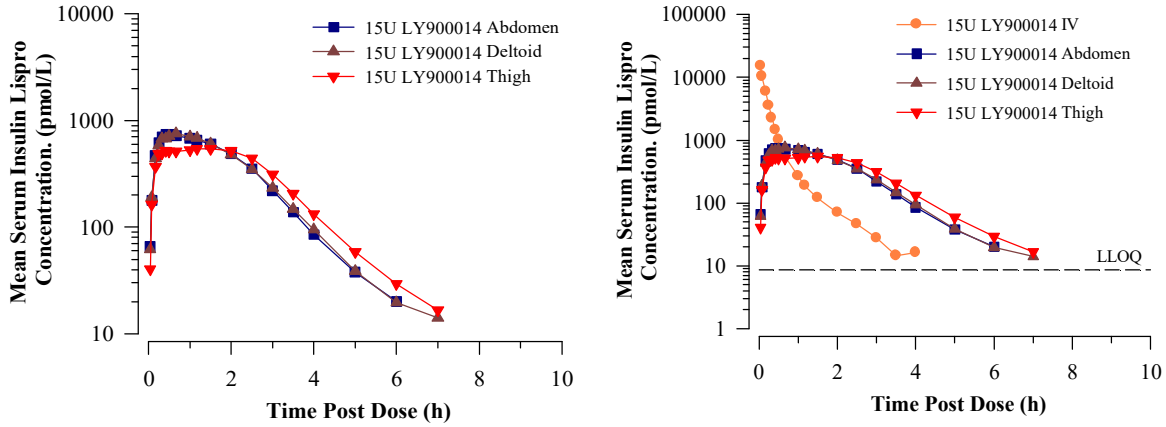
Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; AUC(0-10h) = AUC from time 0 to 10 hours postdose; CL = total body clearance of drug after IV administration; CL/F = apparent total body clearance of drug after extravascular administration; C_{max} = maximum concentration; CSR = clinical study report; CV = coefficient of variation; Early 50% t_{max} = time to early half-maximal plasma concentration; F = Bioavailability; G_{tot} = total amount of glucose infused over the duration of the clamp procedure; G_{tot}(0-30min) = total amount of glucose infused over 30 minutes; IV = intravenous; N = number of patients; Onset of Appearance =time from study drug administration until the first time serum insulin lispro concentrations reached the lower limit of quantification; R_{max} = maximum glucose infusion rate; SC = subcutaneous; tR_{max} = time of R_{max}; $t_{1/2}$ = half-life; t_{max} = time to maximum concentration; T_{onset} = time of first positive glucose infusion rate; U = units; V_z = volume of distribution during the terminal phase after IV administration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extravascular administration.

[a] Median (minimum – maximum).
[b] Geometric mean (range).
[c] N=24.
[d] N=25.
Source: ITRT CSR; Table ITRT.7.1 and Table ITRT.7.5



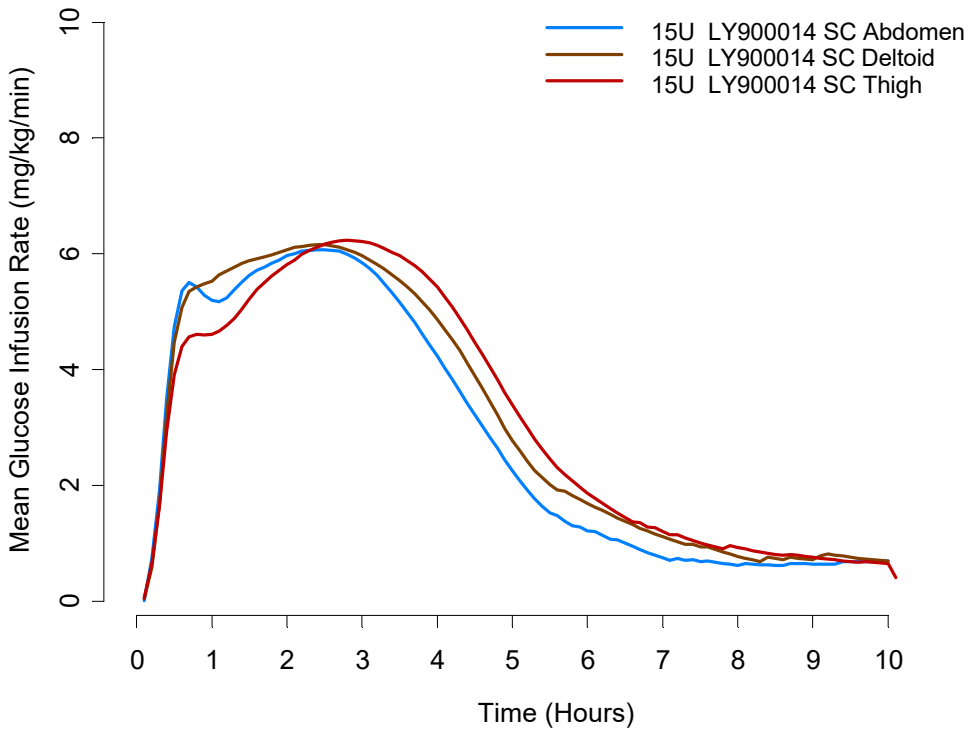
Abbreviations: h = hours; SE = standard error.
LLOQ is 8.61 pmol/L.

図 2.7.1.2-11　LY900014 市販予定製剤 15 U を健康被験者の腹部、上腕部及び大腿部に単回皮下投与したときの投与 10 時間後まで（左図）及び投与 30 分後まで（右図）の平均血清中リスプロ濃度推移（ITRT 試験）



Abbreviations: h = hours; SE = standard error. LLOQ is 8.61 pmol/L.

図 2.7.1.2-12　LY900014 市販予定製剤 15 U を健康被験者の腹部、上腕部及び大腿部に単回皮下投与（左図）並びに単回皮下及び静脈内投与（右図）したときの平均血清中リスプロ濃度推移（片対数目盛）（ITRT 試験）



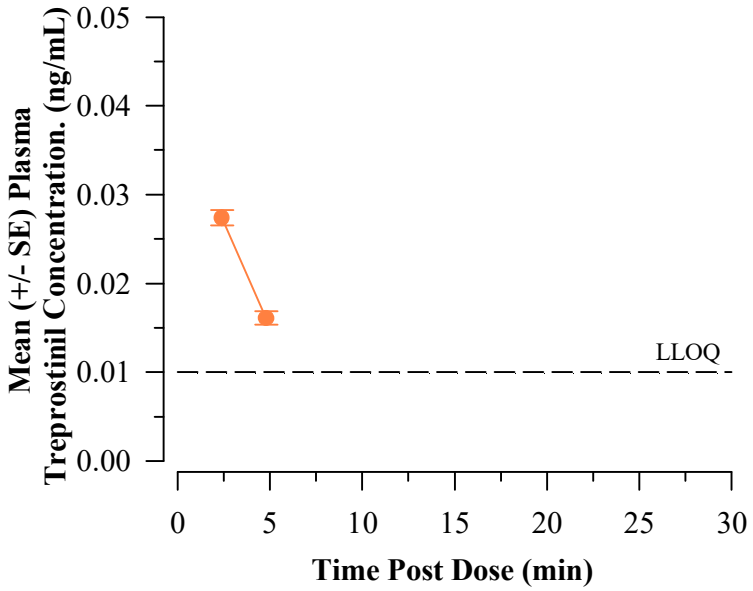
Abbreviations: GIR = glucose infusion rate; LOESS = locally weighted scatterplot smoothing; SC = subcutaneous; U = units.

図 2.7.1.2-13　正常血糖クランプ法実施中に LY900014 市販予定製剤 15 U を健康被験者の腹部、上腕部及び大腿部に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（ITRT 試験）

表 2.7.1.2-21　投与部位間で PK 及び PD パラメータを比較した統計解析（相対的バイオアベイラビリティ）（腕／腹壁及び大腿部／腹壁）（ITRT 試験）

Parameter (unit)	**Ratio of Least Squares Geometric Means (90% Confidence Interval)**	
	Deltoid/Abdominal Wall	**Thigh/Abdominal Wall**
Pharmacokinetic Parameters		
AUC(0-∞) (pmol·h/L)	1.03 (0.993, 1.08)	1.00 (0.962, 1.04)
C_{max} (pmol/L)	1.05 (0.928, 1.19)	0.832 (0.736, 0.940)
Glucodynamic Parameters		
G_{tot} (mg/kg)	1.09 (0.99, 1.20)	1.14 (1.04, 1.25)
R_{max} (mg/min/kg)	1.05 (0.96, 1.15)	1.03 (0.94, 1.13)

Abbreviations: AUC(0-∞)= area under the concentration versus time curve from zero to infinity; C_{max} = maximum observed drug concentration; CSR = clinical study report; GD = glucodynamics; PK = pharmacokinetics.
Model: Log(PK)/(GD) = Period + Injection Site + Sequence + Subject(Sequence) + Random Error, where Subject(Sequence) is fitted as a random effect.
Only completers are included in the analysis.
Source: ITRT CSR; Table ITRT.7.3 and Table ITRT.7.7.



Abbreviations: SE = standard error; U = units.

図 2.7.1.2-14　健康被験者に LY900014 市販予定製剤 15 U を静脈内投与したときの平均血漿中トレプロスチニル濃度推移（ITRT 試験）

2.7.1.2.4.2　ITRQ 試験（外国人）

試験方法：

本試験は、第 I 相、被験者及び評価者盲検、無作為化、4 投与順序、4 期反復クロスオーバーの BE 試験であり、健康被験者 49 例（年齢：27～61 歳）を対象に、LY900014 市販予定製剤 100 U/mL（U-100）と 1 mL 当たりのリスプロの含有単位が異なる LY900014 製剤 200 U/mL（U-200）を投与したときの PK 及び PD を比較した。

4 期の投与期中に各製剤が被験者に 2 回投与されるようにした。被験者を 2 つの投与順序のうちの 1 つに無作為に割付け、4 期の間に U-100 及び U-200（又はその逆の順）を 2 回ずつ交互に投与した。各製剤 15 U を単回皮下投与後、10 時間の正常血糖クランプ試験を実施した。

結果／結論：

本試験の主要目的である U-100 と U-200 の BE は確認できなかった。

U-200 を投与したとき、2 回の U-200 製剤の投与期のうちの 1 期でインスリン総曝露量が低い被験者が 11 例確認された。このため、回収されたペン型注入器を調査した結果、いくつかで空打ちが不十分だったことにより投与量が少なくなったと考えられ、その結果、U-200 投与後の曝露量に想定以上のばらつきが生じたと結論づけられた。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

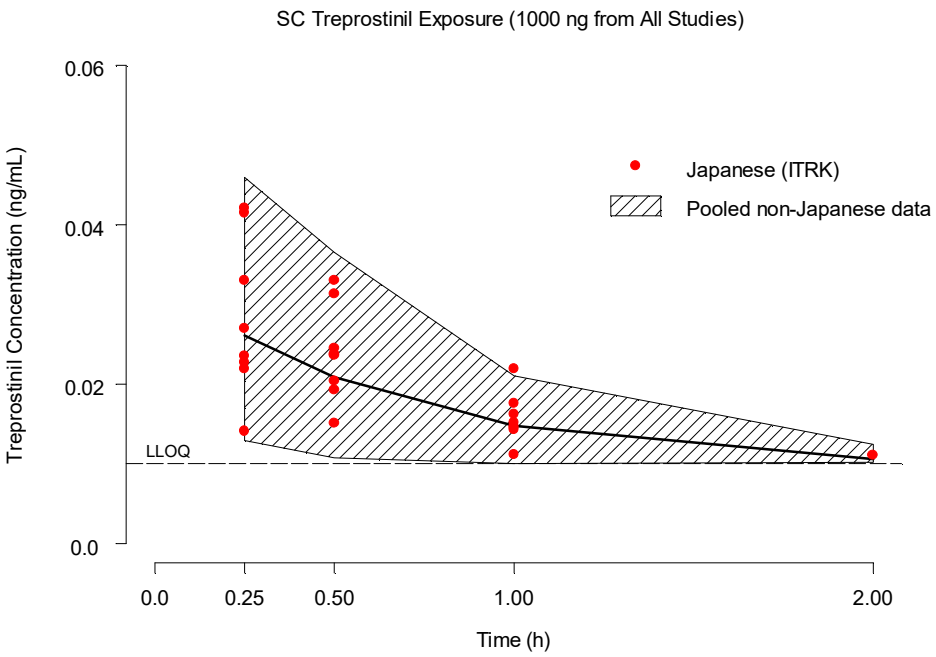
2.7.1.3.1 トレプロスチニル皮下投与時の薬物動態

トレプロスチニルは、国内ではトレプロスト注射液の販売名で、PAH の効能又は効果で持続皮下投与又は持続静脈内投与製剤が承認されている。海外においても同じ効能又は効果並びに用法及び用量で Remodulin®が上市されている。さらに、米国では Tyvaso®及び Orenitram®の商品名で、吸入及び経口製剤が PAH の効能又は効果で上市されている。しかし、トレプロスチニル皮下ボーラス投与時の PK データについての報告はない。

臨床薬理試験 5 試験［ITAO、ITAQ、ITRA、ITRE 及び ITRK 試験（表 2.7.1.1-1）］において、健康被験者及び患者 108 例で皮下投与時のトレプロスチニルの PK を評価した。健康被験者 11 例（ITAO 試験）及び T2D 患者 8 例（ITAQ 試験）に、トレプロスチニル単独（4、40、120、400、1000 及び 2000 ng）を単回皮下投与した。日本人健康被験者 8 例に、トレプロスチニル単独（1000 ng）を単回皮下投与した（ITRK 試験）。

その結果、トレプロスチニル単独（ITAO 試験）又はリスプロに添加したトレプロスチニル（ITRA 試験）を皮下投与したときのトレプロスチニルの曝露量は同程度であった。トレプロスチニルの曝露量は、健康被験者（ITAO 試験）と T2D 患者（ITAQ 試験）で同程度であった。トレプロスチニルの血漿中濃度推移及び PK パラメータは、試験間で一致していた（ITRO、ITRQ 及び ITRA 試験）。

なお、トレプロスチニル単独（1000 ng）を単回皮下投与したとき、日本人（ITRK 試験）と外国人（ITAO、ITAQ 及び ITRA 試験）で血漿中トレプロスチニル濃度推移に違いは認められなかった（図 2.7.1.3-1）。



Abbreviations: h=hours; LLOQ = lowest level of quantifiable limit.
Pooled non-Japanese data (ITAQ, ITAO Part A and ITRA) represents the median and 5th and 95th percentiles of plasma treprostinil conentrations in non-Japanese.

図 2.7.1.3-1　日本人及び外国人にトレプロスチニル 1000 ng を皮下投与したときの血漿中トレプロスチニル濃度の比較

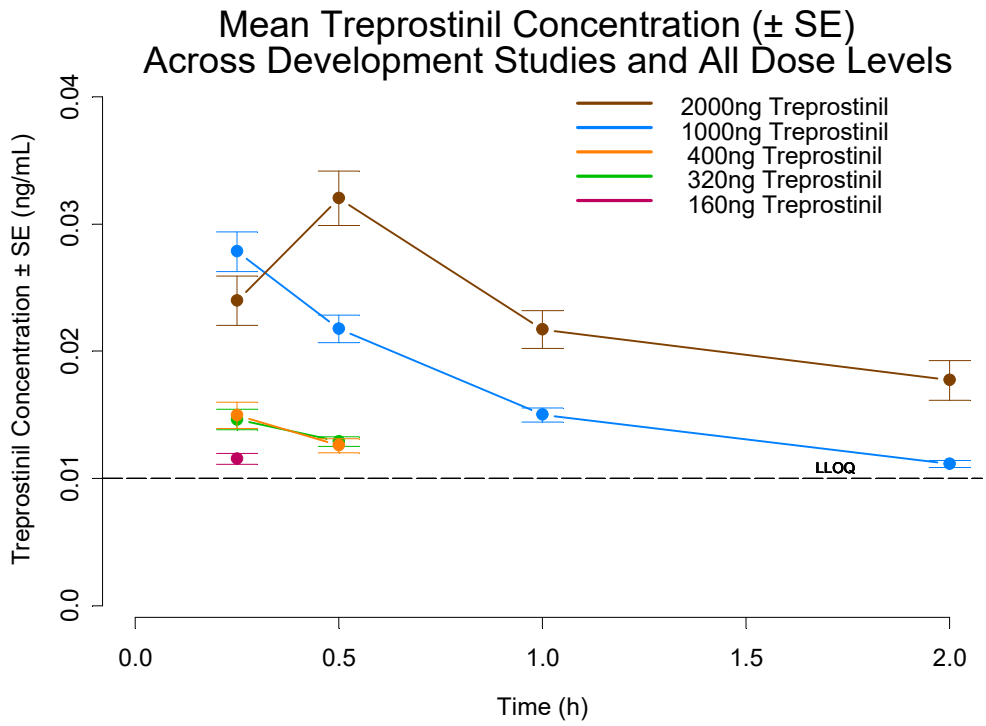
トレプロスチニルを皮下投与したとき、トレプロスチニルは速やかに吸収され、速やかに消失した。トレプロスチニル 1000 ng 又はそれ以下の用量では、投与 0.25 時間後に最初の検体を採取したが、ほとんどの被験者で吸収相は観察されなかった（図 2.7.1.3-2）。トレプロスチニル 2000 ng を皮下投与したときの t_{max} は 0.5 時間であり、低用量のトレプロスチニルを用いた試験の結果と比較すると、吸収に遅れが認められた。低用量を投与したとき、0.25 時間後に血漿中濃度が測定可能な被験者の t_{max} は短い傾向であった。

トレプロスチニル 1000 ng を単回皮下投与したとき、健康被験者及び患者のほとんどで投与 1 時間後まで血漿中トレプロスチニル濃度は定量可能であったが、投与 2 時間後では定量可能な検体はわずかであった。一方、2000 ng の用量では健康被験者及び患者の大部分で投与 2 時間後まで血漿中トレプロスチニル濃度は定量可能であった。400 ng 以下の用量で血漿中トレプロスチニル濃度が検出された場合は、血漿中トレプロスチニル濃度は t_{max} 付近で認められ、LLOQ（0.0100 ng/mL）をわずかに上回る程度の値であった。

トレプロスチニル 1000 及び 2000 ng の用量で、トレプロスチニルの PK は線形性を示し、トレプロスチニル濃度が定量可能な被験者では、曝露量（AUC 及び C_{max}）はほぼ用量に比例して増加し、見かけのクリアランス（CL/F）は用量に依存しなかった。トレプロスチニルを単回皮下投与したときの CL/F の幾何平均値は 23 L/h であり（ITAO、ITAQ 及び ITRA 試験）、70 kg の患者での全身クリアランスが 30 L/h と報告されている Remodulin の値（Remodulin USPI, 2018）と同程度であった。また、単回皮下投与したときのトレプロスチニルの $t_{1/2}$ は、400 及び 1000 ng の用量で 0.22～2.3 時間、2000 ng の用量で 0.97～4.3 時間であった（ITAO、ITAQ、ITRA 及び ITRK

試験）。これらの値は、日本人及び外国人健康被験者にトレプロスチニルを 15 ng/kg/min で 150 分間持続皮下投与したときの $t_{1/2}$ が日本人で 0.82±0.21 時間（平均±標準偏差、トレプロスト注射液添付文書 2017）、外国人で平均 1.4 時間（範囲：0.63～2.5 時間、Wade et al. 2004）であったことと一致している。

以上、トレプロスチニル単独を単回皮下投与したときのトレプロスチニルの曝露量は検討された用量範囲（4～2000 ng）では非常に低く、最高用量 2000 ng でのトレプロスチニルの平均 C_{max} は 0.035 ng/mL 未満であった。



Abbreviations: h = hours; SE = standard error.
This is a plot of treprostinil in studies ITAO, ITAQ, ITRE and ITRK.

図 2.7.1.3-2　各用量のトレプロスチニル単独を単回皮下投与したときの平均血漿中トレプロスチニル濃度推移

2.7.1.3.1.1　LY900014 製剤投与時のトレプロスチニルの全身曝露量

MDI 療法を実施中の T1D 及び T2D 患者を対象に、LY900014 試験製剤の PK、PD、安全性及び忍容性を評価した臨床薬理試験 2 試験（ITRG 及び ITRH 試験）において、LY900014 製剤を皮下投与したときのトレプロスチニルの曝露量を評価した。これらの臨床薬理試験では、LY900014 製剤を最高 50 U（トレプロスチニル 500 ng を含有）の用量で皮下投与したとき、計 60 例の T1D 及び T2D 患者から得られた 472 検体のうち、血漿中トレプロスチニル濃度が検出された検体はわずか 1 検体であった。さらに、日本人 T1D 患者に LY900014 市販予定製剤 15 U を単回皮下投与したとき、計 31 例から得られた 124 検体のうち、全測定時点とも血漿中トレプロスチニル濃度は LLOQ 未満であった（ITRZ 試験、第 2.7.2.2.3.1 項）。

ITRF 試験では、インスリンポンプを用いて 3 日間持続皮下インスリン注入（CSII）を行った（第 2.7.2.2.5.1 項）。LY900014 製剤を基礎インスリンとして最高 1.6 U/h（トレプロスチニル 16 ng/h を含有）、又はボーラスとして最高 18 U（トレプロスチニル 180 ng を含有）で CSII を実施したとき、1 日目又は 3 日目のボーラス投与後のいずれにおいても、T1D 患者 30 例で血漿中トレプロスチニル濃度は検出されなかった。

以上、T1D 及び T2D 患者で血漿中トレプロスチニル濃度が検出できなかったことから、LY900014 製剤を皮下投与したときのトレプロスチニルの全身曝露量は極めて低いと考えられる。

2.7.1.3.1.2 LY900014 製剤又はトレプロスチニル製剤投与時のトレプロスチニルの曝露量の比較

ITRK、ITAO、ITAQ、ITRA、ITRE 及び ITRJ 試験では、トレプロスチニルの広い用量範囲（4～2000 ng）を評価しており、実臨床で T1D 及び T2D 患者に MDI で LY900014 製剤を投与したときに想定されるトレプロスチニルの用量より十分高い用量も含め検討した。食事時インスリンとして LY900014 製剤の承認最高用量は、1 回 20 U（トレプロスチニル 200 ng を含有）を予定している。臨床薬理試験（ITRG 及び ITRH 試験）において、日本の承認最高用量の 2.5 倍の LY900014 製剤 50 U（トレプロスチニル 500 ng を含有）が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（第 2.7.1.3.1.1 項）。

皮下ボーラス投与したときのトレプロスチニルの速やかな吸収及び消失を考慮すると、MDI で日本人患者に LY900014 製剤を最高 20 U（トレプロスチニル 200 ng を含有）で少なくとも 3 時間の間隔で投与した場合でも、トレプロスチニルの曝露量の蓄積は生じないと予想される。これは、ITRG 及び ITRH 試験において、T1D 又は T2D 患者に LY900014 製剤を最高 50 U で 14 日間にわたり MDI で投与したとき血漿中トレプロスチニル濃度が検出されなかったことからも支持される（第 2.7.1.3.1.1 項）。

さらに、MDI により LY900014 製剤を投与したときのトレプロスチニルの曝露は、PAH 患者にトレプロスチニルを静脈内投与又は持続皮下投与したときに比べ、一過性である。臨床試験において、外国人 PAH 患者に平均 9.3 ng/kg/min の用量で Remodulin を投与したときの定常状態におけるトレプロスチニル濃度は平均 2 ng/mL である（Remodulin USPI, 2018）。さらに、PAH 患者にトレプロスチニル 10 ng/kg/min を皮下投与したとき、定常状態におけるトレプロスチニル濃度は 1.7 ng/mL、AUC(0-24h)は 40.7 ng· h/mL と推定されている（Kumar et al. 2016）。また、日本人健康被験者にトレプロスト注を 10 ng/kg/min で 150 分間持続皮下投与したときの定常状態におけるトレプロスチニル濃度は 0.94 ng/mL と推定されている（トレプロスト注射液添付文書 2017）。前述のように、日本人患者に LY900014 製剤を最高 20 U（トレプロスチニル 200 ng を含有）で 1 日 3 回皮下投与したときのトレプロスチニルの C_{max} は LLOQ（0.0100 ng/mL）未満と推定される。さらに、ITRK 試験で日本人のトレプロスチニル 1000 ng 投与時の AUC は 0.0309 ng· h/mL であることから、トレプロスチニル 200 ng 投与時の AUC は 0.0062 ng· h/mL と推定される。

したがって、食事時インスリンとして LY900014 製剤の承認最高用量 20 U を 1 回投与した場合でも、トレプロスチニル濃度は、外国人 PAH 患者に Remodulin を投与したとき又は日本人健康成人にトレプロストを投与したときの定常状態における濃度に比べてかなり低い（それぞれ約

1/170 未満、又は約 1/94 未満）と考えられる。さらに、LY900014 製剤を投与したときのトレプロスチニルの AUC(0-24h)は、Remodulin を皮下投与したときの約 1/6000 未満と考えられる。

また、持続型インスリン製剤の投与量を含めた LY900014 製剤の 1 日あたりの承認最高維持用量は、100 U を予定している。LY900014 製剤 100 U（トレプロスチニル 1000 ng を含有）を投与したと仮定したときの日本人におけるトレプロスチニルの 1 日の曝露量（AUC）は 0.0309 ng· h/mL と想定され、ラット、ウサギ及びイヌの毒性試験における無毒性量でのトレプロスチニル AUC(0-24h)の 1/11974～1/605 であった（第 2.6.6 項の表 2.6.6-15 参照）。

2.7.1.3.1.3 肝機能障害を有する被験者における LY900014 製剤投与時のトレプロスチニルの全身曝露量

トレプロスチニルは、主に肝チトクローム P450（Cytochrome P450：CYP）である CYP2C8、次いで CYP2C9 を介した肝代謝により消失する。トレプロスチニルの徐放性製剤 1 mg を経口投与したときの AUC(0-24h)は、健康被験者に比べて、軽度、中等度又は高度肝機能障害を有する被験者でそれぞれ 2.2 倍、4.9 倍又は 7.6 倍に増加することが報告されている（Peterson et al. 2013）。LY900014 製剤中のトレプロスチニルの PK が最も影響を受けると考えられる患者の部分集団（高度の肝機能障害を有する被験者）に 1 日あたりの承認最高用量 100 U を投与したと仮定したとき、トレプロスチニルの曝露量（AUC）は 0.23 ng· h/mL（0.0309 ng· h/mL×7.6）以下と予想され、Remodulin 又は Orenitram（トレプロスチニル経口剤、国内未承認）が投与された PAH 患者での平均曝露量の約 1/177、日本人健康被験者の約 1/98 であり、十分に低いと考えられる。したがって、肝機能障害を有する被験者でトレプロスチニルの全身曝露量を考慮した LY900014 製剤の用量調節は不要であると考えられる。

2.7.1.3.1.4 腎機能障害を有する被験者における LY900014 製剤投与時のトレプロスチニルの全身曝露量

透析を必要とする腎機能障害を有する患者 8 例に、トレプロスチニル 1 mg を透析前及び透析後に経口投与したとき、健康被験者と比較して、AUC(0-∞)の変化量に統計学的に有意な差は見られなかった（Jenkins et al. 2013）。この結果から、トレプロスチニルの経口投与では腎機能障害を有する患者での用量調節は必要ないと結論づけられた。したがって、トレプロスチニルを添加した LY900014 製剤を投与したとき、腎機能障害を有する被験者では、腎機能障害を有さない被験者と比べて、トレプロスチニルの曝露量に臨床的に問題となる差は生じないと考えられる。

2.7.1.3.1.5 LY900014 製剤投与時のトレプロスチニルの薬物相互作用

トレプロスチニルは、添加剤であるため in vitro 試験（低分子代謝酵素の阻害、誘導又は基質、並びにトランスポーター）を実施しなかった。また、LY900014 製剤中のトレプロスチニルは、他の薬物と臨床的に問題となる相互作用を起こさないと考えられる。LY900014 製剤に含まれるトレプロスチニルは、全身性の作用を示さず、かつ局所的な血管拡張作用のみを示す。LY900014 製剤投与時の血漿中トレプロスチニル濃度は非常に低く、他剤の代謝又は輸送を阻害又は誘導しない。

トレプロスチニルは、主に CYP2C8、次いで CYP2C9 を介した肝代謝により消失する。しかし、強力な CYP2C8 阻害剤又は CYP 誘導剤との併用により、トレプロスチニル濃度が臨床的に問題となる程度に変化する可能性は低く、併用した場合でも局所作用を示す治療濃度の範囲を超えないと考えられる。

2.7.1.3.2 LY900014 市販予定製剤（100 U/mL）開発の根拠

リスプロの吸収及びインスリンの作用発現をヒューマログより速やかにするために、クエン酸又はトレプロスチニルをヒューマログに添加した。添加剤の効果を評価するため、臨床薬理試験を実施し、安全性、忍容性、PK 及び PD データに基づいて、それぞれの添加剤の最適濃度を検討した（ITCA、ITAO 及び ITRA 試験）。また、健康被験者（ITAO 試験）及び T2D 患者（ITAQ 試験）にトレプロスチニルを皮下投与したとき、広い用量範囲でトレプロスチニルによる局所血管拡張作用が示された（第 2.7.2.2.1.1 項）。この結果と製剤開発（特にバイアル、カートリッジ及びキットの安定性）から得られた結果に基づき、トレプロスチニル及びクエン酸の両方を添加した製剤を選択した。ITRE 試験における LY900014 試験製剤の検討では、LY900014 製剤を単回皮下投与後の PK 及び PD をヒューマログと比較した結果、2 種類の有効な添加剤を加えることにより、ヒューマログよりもリスプロの吸収が早いことが示された。健康被験者を対象とした複数の LY900014 試験製剤を用いた試験により、トレプロスチニル及びクエン酸の添加量を検討し、LY900014 製剤中の添加剤の含有量を最適化した（ITRJ 試験）。また、T1D 及び T2D 患者を対象に単回投与及び MDI により LY900014 試験製剤を投与した ITRG 及び ITRH 試験、並びに T1D 患者を対象に CSII により LY900014 試験製剤を投与した ITRF 試験（第 2.7.2.2.5.1 項）において、LY900014 試験製剤の PK 及び PD を確認した。

LY900014 市販予定製剤は、リスプロ 100 U/mL、トレプロスチニル 1 µg/mL、クエン酸 15 mM を含有する。LY900014 製剤中のトレプロスチニル及びクエン酸の濃度の選択の根拠は以下のとおりである。

クエン酸：ヒューマログにクエン酸（最終濃度[redacted]～[redacted]mM）を添加したとき、ヒューマログと比較してリスプロの吸収が早期にシフトした。また、塩化マグネシウムを添加した探索製剤では、クエン酸濃度上昇に伴って、リスプロの吸収が早期にシフトする傾向が認められた。クエン酸（最終濃度[redacted]mM 又は[redacted]mM）を添加した探索製剤は、クエン酸[redacted]mM の探索製剤よりもリスプロの吸収が速やかであるが、クエン酸の製剤に対する不安定化作用が、クエン酸[redacted]mM 以上の製剤で得られる可能性がある臨床的ベネフィットより大きくなる。したがって、クエン酸 15 mM 含むリスプロは、より高い濃度のクエン酸を含有するリスプロよりも好ましい製剤である。

トレプロスチニル：ITAO、ITAQ 及び ITRA 試験で、トレプロスチニルを皮下投与したとき、検討したすべての用量（4～2000 ng）で、トレプロチニルの忍容性は良好であった。これらの試験において、40 ng 以上の用量のトレプロスチニルで、同程度の局所血管拡張作用及びリスプロの吸収促進作用が以下のように示された。

- トレプロスチニル 40～2000 ng を皮下投与したとき、評価期間（4 時間）の間、局所血流量がベースラインから増加した。4 ng の用量は血流量を増加させたが、持続時間が短く、投与約 3 時間後にはベースラインに戻った。
- トレプロスチニル 40、400 又は 1000 ng を添加した探索製剤 15 U を皮下投与したとき、ヒューマログと比較して、Early 50% t_{max} は統計学的に有意に短縮した。トレプロスチニル 4 ng を添加した探索製剤 15 U では、リスプロの吸収がわずかに変化したが、統計学的な有意差は認められなかった。同様に、トレプロスチニル 40～1000 ng を添加した探索製剤では、T_{onset} が早く、40 ng 以上のトレプロスチニルを添加した探索製剤では T_{onset} が E_{max} に達したと考えられた。

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、LY900014 製剤（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 LLOQ 未満で維持されるように、LY900014 市販予定製剤（100 U/mL）には最終濃度 1000 ng/mL のトレプロスチニルを含めた（表 2.7.1.3-1）。

表 2.7.1.3-1 臨床用量の LY900014 市販予定製剤（100 U/mL）に含まれるトレプロスチニルの用量

Insulin Lispro Dose	**2 U**	**5 U**	**10 U**	**20 U**
Treprostinil Dose	20 ng	50 ng	100 ng	200 ng

Abbreviation: U = units.

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、両者を添加することによりリスプロの吸収が更に促進し、どちらか一方の添加剤の使用時よりもより迅速な特性のインスリンプロファイルが得られると考えられる。

ITRJ 試験では、2 種類の添加剤の含有量を変更して、LY900014 製剤が更に最適化されるかどうかを検討した。すべての LY900014 製剤で、ヒューマログと比較して、リスプロの吸収が早期にシフトしたが、総曝露量は同程度であった。この結果から、トレプロスチニル又はクエン酸のいずれかの濃度をこれ以上上昇させても、更なる臨床的有用性は得られないことが確認されたため、LY900014 製剤は最適化されていると考えられた。ITRE 試験では、LY900014 製剤を 7.5～30 U の用量で単回皮下投与したとき、ヒューマログと比較して、リスプロの吸収促進が用量範囲にわたって維持されることが示された。さらに、曝露量が用量に比例して増加し、被験者間及び被験者内変動は小さかった。LY900014 製剤では、ヒューマログと比較して、より速やかなインスリン作用発現が認められた。

MDI を実施している T1D 又は T2D 患者において、食事摂取開始時に LY900014 製剤を皮下投与したとき、ヒューマログと比較して、統計学的に有意にリスプロの吸収が促進し、食後グルコース濃度の上昇幅が小さかった（ITRG 及び ITRH 試験）。

以上の結果から、LY900014 市販予定製剤（100 U/mL）中のトレプロスチニル及びクエン酸濃度を決定した。

【参考文献】

Bakaysa DL, Radziuk J, Havel HA, Brader ML, Li S, Dodd SW, Beals JM, Pekar AH, Brems DN. Physicochemical basis for the rapid time-action of LysB28ProB29-insulin: dissociation of a protein-ligand complex. *Protein Sci*. 1996;5(12):2521-2531.

[EMA] European Medicines Agency. Guideline on bioanalytical method validation. EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2. Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf. Published July 21 2011. Accessed Feb 20, 2019.

Jenkins A, Wang-Smith L, Marbury T, Laliberte K. Pharmacokinetics of treprostinil diolamine in subjects with end-stage renal disease on or off dialysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013;61(4):272-276.

Kumar P, Thudium E, Laliberte K, Zaccardelli D, Nelsen A. A comprehenisve review of treprostinil pharmacokinetics via four routes of administration. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55(12):1495-1505.

Peterson L, Marbury T, Marier J, Laliberte K. An evaluation of the pharmacokinetics of treprostinil diolamine in subjects with hepatic impairment. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38(6):518-523.

Remodulin [USPI]. Research Triangle Park, NC: United Therapeutics Corporation; 2018. Available at: https://www.remodulin.com/downloads/remodulin-prescribinginformation.pdf. Accessed Feb 20, 2019.

Steiner S, Hompesch M, Pohl R, Simms P, Flacke F, Mohr T, Pfützner A, Heinemann L. A novel insulin formulation with a more rapid onset of action. *Diabetologia*. 2008; 51(9):1602–1606.

Wade M, Baker FJ, Roscigno R, DellaMaestra W, Hunt TL, Lai AA. Absolute bioavailability and pharmacokinetics of treprostinil sodium administered by acute subcutaneous infusion. *J Clin Pharmacol*. 2004;44(1):83-88.

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.pdf. Accessed Feb 20, 2019.

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.

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

2.7.2　臨床薬理試験

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理試験....3
2.7.2.1 背景及び概観....3
2.7.2.1.1 目的....3
2.7.2.1.2 評価方法....8
2.7.2.1.2.1 薬物動態....8
2.7.2.1.2.2 薬力学....8
2.7.2.1.2.2.1 正常血糖クランプ法....8
2.7.2.1.2.2.2 混合食負荷試験....8
2.7.2.1.2.3 C-ペプチド....8
2.7.2.1.2.3.1 正常血糖クランプ試験....9
2.7.2.1.2.3.2 食事負荷試験....9
2.7.2.1.3 結果及び結論....9
2.7.2.1.3.1 作用機序....9
2.7.2.1.3.2 薬物動態....9
2.7.2.1.3.2.1 日本人の臨床薬理試験....9
2.7.2.1.3.2.2 海外臨床薬理試験....10
2.7.2.1.3.3 薬力学....11
2.7.2.1.3.3.1 日本人の臨床薬理試験....12
2.7.2.1.3.3.2 海外臨床薬理試験....12
2.7.2.1.3.4 曝露量-反応関係....13
2.7.2.1.3.5 腎機能障害及び肝機能障害....13
2.7.2.1.3.6 持続皮下インスリン注入法....14
2.7.2.1.3.7 免疫原性....14
2.7.2.2 個々の試験結果の要約....15
2.7.2.2.1 トレプロスチニルの特性評価....15
2.7.2.2.1.1 ITAO 及び ITAQ 試験（外国人）....15
2.7.2.2.2 健康被験者：正常血糖クランプ法....16
2.7.2.2.2.1 ITRL 試験（外国人）....16
2.7.2.2.2.2 ITSH 試験（外国人）....22
2.7.2.2.3 1 型糖尿病及び 2 型糖尿病患者：正常血糖クランプ法....37
2.7.2.2.3.1 ITRZ 試験（日本人）....37
2.7.2.2.3.2 ITRR 試験（外国人）....44
2.7.2.2.3.3 ITRU 試験（外国人）....55
2.7.2.2.4 1 型糖尿病及び 2 型糖尿病患者：食事負荷試験....62
2.7.2.2.4.1 ITRV 試験（外国人）....62
2.7.2.2.4.2 ITRW 試験（外国人）....72
2.7.2.2.5 1 型糖尿病患者：持続皮下インスリン注入法試験....81
2.7.2.2.5.1 ITRF 試験（外国人）....81
2.7.2.2.5.2 ITSC 試験（外国人）....89
2.7.2.2.6 腎機能及び肝機能障害を有する 2 型糖尿病患者....108
2.7.2.2.6.1 IOEI 試験（外国人）....108
2.7.2.2.6.2 IOEK 試験（外国人）....109
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析....110
2.7.2.3.1 トレプロスチニルの薬物動態....110
2.7.2.3.2 リスプロの薬物動態：海外臨床薬理試験の併合解析....110
2.7.2.3.2.1 早期のリスプロの曝露量....110
2.7.2.3.2.2 後期のリスプロの曝露量....111
2.7.2.3.2.3 全体的なリスプロの曝露量....113
2.7.2.3.3 母集団薬物動態解析....113

2.7.2.3.3.1 LY900014 製剤を静脈内投与したときのリスプロの薬物動態 114
2.7.2.3.3.2 LY900014 製剤を皮下投与したときのリスプロの吸収 114
2.7.2.3.3.3 LY900014 製剤又はヒューマログを皮下投与したときのリスプロの吸収の違い 115
2.7.2.3.3.4 リスプロの薬物動態の試験対象集団間差 115
2.7.2.3.3.5 リスプロの薬物動態モデルによる共変量解析 117
2.7.2.3.3.6 日本人 1 型糖尿病患者に LY900014 製剤又はヒューマログを皮下投与したときのリスプロの薬物動態 120
2.7.2.3.4 薬力学特性：海外臨床薬理試験（正常血糖クランプ試験）の併合解析 124
2.7.2.3.4.1 早期のインスリン作用 124
2.7.2.3.4.2 後期のインスリン作用 125
2.7.2.3.4.3 全体的なインスリン作用 126
2.7.2.3.5 薬物動態及び薬力学の人種間比較 127
2.7.2.3.5.1 日本人及び外国人における薬物動態 128
2.7.2.3.5.2 日本人及び外国人における薬力学特性 131
2.7.2.3.6 有効性の曝露量-反応関係 133
2.7.2.3.6.1 1 型糖尿病患者 133
2.7.2.3.6.2 1 型糖尿病患者の母集団薬物動態・薬力学モデルの応用 134
2.7.2.3.6.3 2 型糖尿病患者 139
2.7.2.3.6.4 2 型糖尿病患者の母集団薬物動態・薬力学モデルの応用 140
2.7.2.4 特別な試験 145
2.7.2.4.1 免疫原性 145
2.7.2.4.1.1 要約 145
2.7.2.4.1.2 分析法 145
2.7.2.4.1.3 評価方法 147
2.7.2.4.1.3.1 検体採取時点 147
2.7.2.4.1.3.2 定義 148
2.7.2.4.1.3.3 解析方法 149
2.7.2.4.1.4 評価結果 150
2.7.2.4.1.4.1 臨床試験 150
2.7.2.4.1.4.1.1 第 III 相試験 150
2.7.2.4.1.4.1.1.1 ベースライン 154
2.7.2.4.1.4.1.1.2 TEADA 154
2.7.2.4.1.4.1.2 臨床薬理試験 158
2.7.2.4.1.4.1.2.1 ベースライン 160
2.7.2.4.1.4.1.2.2 TEADA 160
2.7.2.4.1.4.2 TEADA が初回に発現するまでの時間 160
2.7.2.4.1.4.3 TEADA の持続時間 162
2.7.2.4.1.4.4 薬物動態に対する免疫原性の影響 163
2.7.2.4.1.4.5 薬力学に対する免疫原性の影響 168
2.7.2.4.1.4.6 有効性に対する免疫原性の影響 169
2.7.2.4.1.4.7 安全性に対する免疫原性の影響 169
2.7.2.4.1.4.8 ベースラインの ADA の影響 171
2.7.2.4.1.4.9 臨床的ベネフィット・リスクに対する免疫原性の影響 172

略語一覧

略語	定義
ADA	抗リスプロ抗体（anti-insulin lispro antibody）
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血清（漿）中濃度-時間曲線下面積［area under the serum (plasma) concentration versus time curve from time zero to infinity］
AUC(0-t)	0 時間から時間 t までの血清（漿）中濃度-時間曲線下面積［area under the serum (plasma) concentration versus time curve from time zero to time t］
AUC(0-t_{last})	0 時間から最終定量可能時点（t_{last}）までの血清（漿）中濃度-時間曲線下面積［area under the serum (plasma) concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration］
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(X-10h)	X 時間から 10 時間後までの AUC（AUC from time X to 10 hours）
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）
ΔBG_{max}	ベースラインで補正したグルコースの最大値（maximum change from baseline glucose value）
ΔBGt	食事開始時から t 時間後のベースラインで補正したグルコース値（change from baseline glucose at time t）
BMI	body mass index
CFBL AUC(0-5h)	0 時間から 5 時間後までのベースライン補正したリスプロ濃度の AUC（change from baseline AUC from time 0 to 5 hours）
CGM	持続グルコースモニター（continuous glucose monitoring）
CI	信頼区間（confidence interval）
CL	クリアランス（clearance）
Clcr	クレアチニン・クリアランス（creatinine clearance）
CL/F	見かけのクリアランス（apparent clearance）
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）
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 tGIRlast 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時間（time to early half-maximal plasma concentration）
Early 50% tR_{max}	tR_{max} までに最大 GIR の 50%に到達するまでの時間（time to half-maximal glucose infusion rate before maximum glucose infusion rate）
EGP	内因性グルコース産生（endogenous glucose production）
EMA	欧州医薬品庁（European Medicines Agency）
ELISA	酵素免疫測定（Enzyme-linked immunosorbent assay）
FDA	米国食品医薬品局［Food and Drug Administration (USA)］

GIR	グルコース注入率（glucose infusion rate）
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 area under the concentration-versus time curve 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）
IGI	integrated glucose-insulin
Late 50% t_{max}	t_{max} 後に C_{max} の半分の濃度に低下するまでの時間（time to late half-maximal drug concentration）
Late 50% tR_{max}	tR_{max} 後に最大 GIR 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）
IV	静脈内（intravenous）
LDF	レーザードップラーフローメトリー（laser doppler Flowmetry）
LOESS	locally weighted scatterplot smoothing
LSM	最小二乗平均（Least squares mean）
MDI	インスリン頻回注射法（multiple daily injection）
MMTT	混合食負荷試験（mixed-meal tolerance test）
MRD	最小希釈倍率（minimal required dilution）
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［pharmacodynamic(s)］
PK	薬物動態［pharmacokinetic(s)］
QTc	補正 QT 間隔（corrected QT interval）
RBA	放射性リガンド結合測定（radioligand binding assay）
R_{max}	最大グルコース注入率（maximum glucose infusion rate）
RS	急速シングルウェーブ（Rapid single-wave）
SC	皮下（subcutaneous）
SD	標準デュアルウェーブ（standard dual-wave）
SS	標準シングルウェーブ（standard single-wave）
$t_{1/2}$	消失半減期（elimination half-life）
T1D	1 型糖尿病（type 1 diabetes mellitus）
T2D	2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus）
TEADA	treatment-emergent anti-insulin lispro antibody
$tGIR_{last}$	クランプ実施時間の最終時点、又は少なくとも 30 分間グルコース注入せずに血糖値が 200 mg/dL を超えた時間のいずれか早い時間［time of last GIR (tGIRlast), which occurred when the euglycemic clamp was terminated either the end of the clamp after dose or after the blood glucose concentrations increased to >200 mg/dL without any glucose being administered for at least 30 minutes, whichever was earlier）］
t_{max}	最高濃度到達時間（time to maximum observed concentration）
T_{onset}	インスリン作用発現時間（血糖値がベースラインから 5 mg/dL 低下したときの時間）［time to onset of insulin action (as defined as when blood glucose drops by 5 mg/dL from baseline)］
tR_{max}	最大 GIR 到達時間（time to maximum glucose infusion rate）
V_z	分布容積（volume of distribution）
V_z/F	見かけの分布容積（apparent volume of distribution during the terminal phase）

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

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）の有効成分であるインスリン リスプロ（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（ヒューマログ注 100 単位/mL 添付文書 2018）。しかし、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いる。

LY900014 製剤は、1 型糖尿病（T1D）又は 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。LY900014 製剤では、インスリン アナログ製剤の薬物動態（PK）及び薬力学（PD）が早期にシフトすることで作用発現がより早くなり、炭水化物の吸収と薬剤の効果がより良好に一致することが期待される。

LY900014 製剤は、皮下投与部位からのリスプロの吸収を促進するために、作用機序の異なる 2 種類の添加剤［トレプロスチニル及びクエン酸ナトリウム（クエン酸）］を含む。肺動脈性肺高血圧症（PAH、WHO 機能分類クラス II、III 及び IV）の効能又は効果で承認されているプロスタサイクリン誘導体トレプロスチニル（Remodulin® United States Package Insert [USPI], 2018、トレプロスト®注射液添付文書 2017）を少量添加することにより、局所血管拡張作用を誘発し、リスプロの吸収を促進する。さらに、クエン酸を添加することにより血管透過性が亢進し、リスプロの吸収を促進する。各添加剤の PK 及び PD 作用、並びに LY900014 製剤の開発に関する生物薬剤学試験を第 2.7.1 項に示す。

本項では、クロスオーバーデザインの場合、主に、全投与期で評価可能な PK 及び PD データを有する被験者の解析結果を示す。外国の試験実施医療機関で試験に参加した被験者を外国人として取り扱った。また、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-ITRQ 試験を ITRQ 試験と記載する）。

2.7.2.1.1　目的

LY900014 製剤はヒューマログと比較してリスプロの吸収が促進するため、臨床薬理試験では LY900014 市販予定製剤を投与したときのリスプロの PK 及び PD の変化をヒューマログと比較した。本項では、以下について述べる。

1. 健康被験者、T1D 及び T2D 患者に LY900014 製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 及び PD の比較
2. 食事開始直前及び食事開始後 20 分に LY900014 製剤を皮下投与したときの食後グルコース反応の評価
3. LY900014 製剤を皮下投与したときのリスプロの PK 及び PD の被験者内変動の評価
4. LY900014 製剤を皮下投与したときのリスプロの PK 及び PD に影響を及ぼす可能性のある内因性要因の評価
5. LY900014 製剤中の添加剤によるリスプロの吸収促進の作用機序の検討
6. LY900014 製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 及び PK/PD 関係を検討するために実施した母集団 PK 解析、曝露量-反応解析及び共変量解析

また、LY900014 製剤中のリスプロが全身循環に吸収された後のリスプロの分布、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であると考えられる。リスプロに添加剤を追加したことにより、ヒューマログを用いた腎機能障害、肝機能障害又は薬物相互作用試験から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。したがって、LY900014 製剤の本承認申請では、ヒューマログの臨床試験の腎機能障害及び肝機能障害に関する結果（IOEI 及び IOEK 試験）を示す。

臨床薬理試験では、皮下、静脈内投与及び持続皮下インスリン注入（CSII）の投与方法で LY900014 製剤を投与したときの評価を行った。すなわち、LY900014 製剤 5～40 U（0.06～0.54 U/kg）の単回皮下投与、LY900014 製剤 15 U の単回静脈内投与、さらに 3 日間の CSII により、LY900014 製剤 4.5～18 U の食前ボーラス注入及び 0.4～1.6 U/h の基礎注入を行った。

臨床薬理試験では、健康被験者、T1D 及び T2D 患者を対象に試験を実施した。LY900014 市販予定製剤を用いたインスリン頻回注射法（MDI）による臨床薬理試験 7 試験に、健康被験者 74 例、T1D 患者 147 例及び T2D 患者 74 例を組入れた。臨床薬理試験 1 試験は、日本人 T1D 患者で実施した。また、LY900014 市販予定製剤及び LY900014 試験製剤を用いた CSII による臨床薬理試験 2 試験に、T1D 患者 54 例を組入れた。LY900014 製剤及びヒューマログの PK 及び PD パラメータを比較するため、臨床薬理試験の PK 及び PD 解析に含めたすべての被験者には、クロスオーバーデザインにより、同一用量で両製剤を投与した。

本項に示した臨床薬理試験において、表 2.7.2.1-1 に示す解析を行った。LY900014 製剤又はヒューマログを単回皮下投与したときのリスプロの PK パラメータを算出するため、すべての臨床薬理試験でノンコンパートメント解析を実施した。LY900014 製剤及びヒューマログとの間のリスプロの PK 及び PD の関係の一貫性を示すため、単回投与を実施した臨床薬理試験 4 試験を用いて、併合解析を実施した。LY900014 製剤又はヒューマログを投与したときのリスプロの PK を特徴付けるため、8 試験を用いて母集団 PK 解析を実施した。T1D 及び T2D 患者では、リスプロの曝露量と食後グルコース濃度低下作用の曝露量-反応の関係を評価するために、母集団 PK/PD 解析を実施した。さらに、リスプロの PK 及び PD に対する影響を評価するため、可能性のある共変量を検討した。

本項に示した臨床薬理試験を表 2.7.2.1-2 に示す。すべての臨床薬理試験で、安全性及び忍容性の評価を行い、結果の詳細は第 2.7.6 項及び第 2.7.4.5.8 項に示す。

表 2.7.2.1-1　本項に示した臨床薬理試験で実施した解析

Type of Analysis	**Clinical Pharmacology Studies**	**Study Population**
Noncompartmental PK parameters after single dose	ITRL, ITRR, ITSH, ITRU, ITRQ, ITRT, ITRV, ITRW, and ITRZ	Healthy subjects and patients with T1D and T2D
Meta-analysis on single-dose studies	ITRL, ITRR, ITSH, and ITRU	Healthy subjects and patients with T1D and T2D
Population PK analysis Intrinsic factors	ITRQ, ITRT, ITRL, ITRR, ITSH, ITRU, ITRV, and ITRW	Healthy subjects and patients with T1D and T2D
Population PK/PD – Exposure-response analysis Post prandial glucose lowering effects Covariates on insulin lispro PK and PD	ITRV and ITRW	Patients with T1D and T2D

Abbreviations: PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; T1D = type 1 diabetes mellitus; T2D = type 2 diabetes mellitus.

ITRZ 試験は国内臨床薬理試験

表 2.7.2.1-2　臨床薬理試験の一覧

Study Alias	Description	Population (N)	Study Drug and Dose
Treprostinil PD Studies			
H9D-MC-ITAO (ITAO)	Part A: Local PD effect (injection-site blood flow), and PK of 6 SC dose levels of treprostinil compared to placebo. Part B: PK and GD of insulin lispro when co-administered with 1 of 3 dose levels of treprostinil.	Healthy subjects (26)	Part A (N = 11): 4, 40, 120, 400, 1000, and 2000 ng of treprostinil or placebo Part B (N = 15): 40, 400, or 2000 ng of treprostinil and 15 U insulin lispro or placebo and 15 U Humalog
H9D-FW-ITAQ (ITAQ)	Local PD effect (injection-site blood flow), and PK of 6 SC dose levels of treprostinil compared to placebo.	Patients with T2D (8)	4, 40, 120, 400, 1000, and 2000 ng of treprostinil or placebo
LY900014 PK and GD Studies in Healthy Subjects – Euglycemic Clamp			
I8B-MC-ITRL (ITRL)	2-period crossover study evaluating PK and GD of LY900014 and Humalog during an 8 hour euglycemic clamp	Healthy subjects (32)	15 U SC dose of LY900014 and Humalog
I8B-FW-ITSH (ITSH)	6-period crossover study evaluating PK and GD of LY900014 and Humalog s during a 10 hour euglycemic clamp	Healthy subjects (42)	7, 15, and 30 U SC dose of LY900014 and Humalog
LY900014 PK and GD Studies in Patients with T1D and T2D – Euglycemic Clamp			
I8B-MC-ITRR (ITRR)	2-period crossover study evaluating PK and GD of LY900014 and Humalog during a 10 hour automated clamp	Young adult (41) and elderly (39) patients with T1D	15 U SC dose of LY900014 and Humalog
I8B-MC-ITRU (ITRU)	2-period crossover study evaluating PK and GD LY900014 and Humalog during a 10 hour automated clamp	Patients with T2D (38)	15 U SC dose of LY900014 and Humalog
I8B-MC-ITRZ (ITRZ)	2-period crossover study evaluating PK and GD of LY900014 and Humalog during a 10 hour automated clamp	Japanese patients with T1D (31)	15 U SC dose of LY900014 and Humalog
LY900014 PK and GD Studies in Patients with T1D and T2D – Meal Tolerance Test			
I8B-MC-ITRV (ITRV)	4-period crossover MMTT study evaluating PK and GD of LY900014 and Humalog administered immediately before and 20 minutes after the start of a test meal	Patients with T1D (36)	Individualized SC dose of LY900014 and Humalog
I8B-MC-ITRW (ITRW)	4-period crossover MMTT study evaluating PK and GD of LY900014 and Humalog administered immediately before and 20 minutes after the start of a test meal	Patients with T2D (36)	Individualized SC dose of LY900014 and Humalog

Study Alias	Description	Population (N)	Study Drug and Dose
LY900014 PK and GD Studies in Patients with T1D – Continuous SC Insulin Infusion			
I8B-FW-ITRF (ITRF)	4-period crossover MMTT study to evaluate PK and GD of LY900014 and Humalog	Patients with T1D using a pump (30)	Individualized SC dose of LY900014 and Humalog
I8B-MC-ITSC (ITSC)	4-period crossover MMTT study to evaluate PK and GD of LY900014 and Humalog using different bolus delivery modes	Patients with T1D using a pump (24)	Individualized SC dose of LY900014 and Humalog
Biopharmaceutic Studies Summarized in Section 2.7.1			
I8B-MC-ITRT (ITRT)	4-period crossover absolute and relative bioavailabilty study comparing the PK and GD of insulin lispro following LY900014 administered IV (single bolus injection) and SC into the abdomen, deltoid, or thigh during a 10-hour euglycemic clamp.	Healthy subjects (28)	15 U IV LY900014 and 15 U SC LY900014
I8B-MC-ITRQ (ITRQ)	4-period crossover bioequivalence study comparing the PK and GD of 200 units/mL and 100 units/mL formulations of LY900014 during a 10-hour euglycemic clamp	Healthy subjects (49)	15 U SC 100 units/mL LY900014 and 15 U SC 200 units/mL LY900014

Abbreviations: GD = glucodynamics; IV = intravenously; MMTT = mixed meal tolerance test; N = number of subjects/patients administered at least one dose of study treatment; NPH = neutral protamine Hagedorn; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; T1D = type 1 diabetes mellitus; T2D = type 2 diabetes mellitus; SC = subcutaneously; U = units.

2.7.2.1.2 評価方法

2.7.2.1.2.1 薬物動態

LY900014 製剤又はヒューマログを投与したときのリスプロの早期、後期及び総曝露量を評価するために使用した PK パラメータの定義及び解析法は、第 2.7.1.4.3 項に示す。

2.7.2.1.2.2 薬力学

リスプロの PD 活性は、正常血糖クランプ法及び混合食負荷試験（MMTT）法を用いて評価した。試験法は、それぞれ第 2.7.1.4.4 及び 2.7.1.4.5 項に示す。正常血糖クランプ中に LY900014 製剤又はヒューマログを投与したときの早期、後期及び全体的なインスリン作用を評価するために使用した PD パラメータの定義及び解析法は、第 2.7.1.4.7 項に示す。

2.7.2.1.2.2.1 正常血糖クランプ法

高インスリン正常血糖クランプ法は、インスリン製剤のわずかな差異を検出できる手法である（Heise et al. 2016）。正常血糖クランプ法を用いて、ヒューマログと比較した、LY900014 製剤のインスリン作用発現、早期、後期、全体的なインスリン作用、及び最大インスリン作用を検討した。臨床薬理試験では、自動クランプ法と手動クランプ法の両方を用いた。クランプ手法にかかわらず、正常血糖クランプ試験の PD には概して一貫性がある（Heise et al. 2016）。文献報告と一致して、臨床薬理試験では、クランプ手法にかかわらず、グルコース注入率（GIR）プロファイルに一貫性が認められたことから、LY900014 製剤でのすべての正常血糖クランプ試験のデータを併合した。また、導入期に投与したグルコース（20%デキストロース溶液）又はインスリン グルリジン（アピドラ®注）は、インスリンの作用発現におけるグルコース又はインスリンとの交絡を防ぐため、LY900014 製剤又はヒューマログ投与の少なくとも 10 分前に中止した。

2.7.2.1.2.2.2 混合食負荷試験

MMTT の評価の前に、被験者は投与中の超速効型インスリン製剤をヒューマログ、基礎インスリン製剤をインスリン グラルギンに切り替えた。被験者ごとに、MMTT 時の LY900014 製剤／ヒューマログの投与量を決定するために、ヒューマログの用量設定を行った。試験食は、16 fl/oz の Abbott 社製 Ensure Plus を用い、炭水化物量は合計 100 g であった。MMTT 前に被験者にグルコース又はインスリン グルリジンを静脈内投与し、各期の被験者と治験薬の間の比較を可能にするため同程度のグルコース値（135±15 mg/dL を目標）が維持されるようにした。

2.7.2.1.2.3 C-ペプチド

海外臨床薬理試験では、内因性インスリン分泌能を確認するため、T1D 及び T2D 患者のスクリーニング時に C-ペプチド濃度を測定した（選択基準として、空腹時の C-ペプチドは T1D 患者で 0.30 nmol/L 以下、T2D 患者で 1.0 nmol/L 以下）。また、正常血糖クランプ及び MMTT 中に C-ペプチド値を測定して、健康被験者及び T2D 患者における内因性インスリン分泌を評価した。

2.7.2.1.2.3.1 正常血糖クランプ試験

健康被験者及び T2D 患者における正常血糖クランプ中に C-ペプチドを測定して、内因性インスリン分泌を評価した。T2D 患者では空腹時 C-ペプチド濃度が 1.0 nmol/L 以下であることを選択基準とし、内因性インスリン分泌の影響を最小限に抑えた。正常血糖クランプ開始時に、C-ペプチド濃度はベースラインから低下した。正常血糖クランプ中の平均 C-ペプチド濃度プロファイルは LY900014 製剤とヒューマログで重なり合っていたことから、内因性インスリン反応が同程度であることが示唆され、観察されたインスリン作用の変化は、外因性インスリンである LY900014 製剤又はヒューマログに起因するものと考えられた。

2.7.2.1.2.3.2 食事負荷試験

T2D 患者では、観察されたグルコース低下作用が外因性インスリンである LY900014 製剤又はヒューマログに起因するものであることを確認するために、食後の C-ペプチド濃度を測定した。その結果、食後の内因性インスリン分泌が増加し、C-ペプチド濃度はベースラインから上昇した。食後の C-ペプチド反応は、食直前投与及び食後投与のどちらの食事タイミングとも、LY900014 とヒューマログの間で類似していたことから、食後のグルコース濃度低下の差は、LY900014 製剤とヒューマログの間の違いに起因すると考えられた。

2.7.2.1.3 結果及び結論

2.7.2.1.3.1 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。インスリン及びそのアナログは、骨格筋及び脂肪組織へのグルコース取り込みを促進し、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。LY900014 製剤は、皮下投与部位からのリスプロの吸収を促進するために、作用機序の異なる 2 種類の添加剤（トレプロスチニル及びクエン酸）を含むリスプロの新しい製剤である。非臨床試験において、両添加剤の作用機序は、単独及び併用で検討した。In vitro 血管内皮細胞透過性試験及び in vivo Miles 透過性試験において、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 項参照）。ラットにトレプロスチニルを皮下投与し、その局所血流量に及ぼす影響をレーザードップラーフローメトリー（Laser Doppler Flowmetry：LDF）で評価したところ、注射部位血流量の用量依存的な増加がみられた（第 2.6.2 項参照）。同様に、健康被験者及び T2D 患者においても、少量のトレプロスチニルを皮下投与することにより局所血流量の増加が確認された。

2.7.2.1.3.2 薬物動態

本項では、LY900014 製剤を投与したときのリスプロの PK を示す。添加剤であるトレプロスチニルの PK は、第 2.7.1 項に示す。日本人 T1D 患者を対象とした正常血糖クランプ試験、海外臨床薬理試験及び母集団 PK 解析の結果の要約を以下に示す。

2.7.2.1.3.2.1 日本人の臨床薬理試験

ITRZ 試験で日本人 T1D 患者に LY900014 市販予定製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。LY900014 製剤では、最高血清中濃度到達時間（t_{max}）までに最高

血清中濃度（C_{max}）の半分の濃度に到達する時間（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、LY900014 製剤の投与後 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 LY900014 製剤の投与後 3 時間以降の AUC［AUC(3-10h)］が 66%減少し、後期のリスプロ曝露量の統計学的に有意な減少が示された。LY900014 製剤の 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（lowest level of quantification、LLOQ）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、LY900014 製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 患者でみられた LY900014 製剤の PK の特徴（ヒューマログと比べ LY900014 製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。

2.7.2.1.3.2.2 海外臨床薬理試験

吸収

健康被験者及び糖尿病患者のいずれにおいても、LY900014 製剤では、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た。LY900014 製剤 15 U を皮下投与したとき、リスプロの Onset of Appearance 推定値（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）は約 1 分であり（ITRT 試験、第 2.7.1.2.4.1 項）、併合解析ではヒューマログと比べて 5 分早かった。LY900014 製剤ではリスプロの吸収が速くなることにより、ヒューマログと比べて、AUC(0-15min)は約 8 倍以上、投与後 30 分までの AUC［AUC(0-30min)］は約 3 倍以上増加した。また、LY900014 製剤では、ヒューマログと比べて、AUC(3-10h)が 43%減少し、Duration は約 1 時間短縮した。リスプロの総曝露量［AUC(0-∞)］及び t_{max} は、LY900014 製剤とヒューマログで同程度であった。LY900014 製剤でのリスプロの吸収促進及び早期の曝露量の増加は、注射部位に関係なく同様に認められた。

PK の併合解析の結果から、LY900014 製剤を皮下投与したときのリスプロの t_{max} の中央値は約 1 時間（範囲：0.17～3 時間）であった。

バイオアベイラビリティ

健康被験者の腹部、上腕部（三角筋部）及び大腿部に LY900014 製剤を皮下投与したとき、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、第 2.7.1.2.4.1 項）。

分布

LY900014 製剤 15 U を静脈内投与したとき、分布容積（V_z）の平均値は 34 L（範囲：16～53 L）であった（ITRT 試験、第 2.7.1.2.4.1 項）。

代謝

ヒトにおける LY900014 製剤の代謝に関する試験は実施していない。なお、医薬品規制調和国際会議（ICH）のバイオテクノロジー応用医薬品 S6（R1）（ICH、2011）には、「バイオ医薬品の期待される代謝は、小さなペプチド及び各アミノ酸への分解である」と記載されている。

ラットでリスプロの代謝を検討した試験は、ヒューマログの申請資料［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］に記載した。[^{125}I]-(A14)-リスプロを皮下投与したときの[^{125}I]-リスプロの代謝を検討した結果、[^{125}I]-(A14)-リスプロは速やかなタンパク分解を受け、小ペプチド及び[^{125}I]-モノヨードチロシンが生成し、さらに代謝を受けて無機[^{125}I]-ヨウ化物が生成した。この結果は、リスプロの速やかかつ広範なタンパク分解と一致していた。

消失

LY900014 製剤 15 U を静脈内投与したとき、クリアランス（CL）の平均値は 32.3 L/h（範囲：23.3～49.5 L/h）、消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値は 0.73 時間（範囲：0.47～1.23 時間）であった（ITRT 試験、第 2.7.1.2.4.1 項）。

用量比例性

LY900014 製剤を皮下投与したとき、リスプロの C_{max} 及び総曝露量［AUC(0-∞)］は 7～30 U の範囲で用量に比例して増加した（ITSH 試験）。

被験者内変動

LY900014 製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）。

PK に対する内因性要因の影響

LY900014 製剤を皮下投与したとき、個々の試験及び母集団 PK 解析の結果から、体重以外の内因性要因はリスプロの PK に影響を及ぼさなかった。したがって、腎機能障害、肝機能障害、年齢、body mass index（BMI）、性別、他の肥満の指標（ウエスト周囲径及び皮下脂肪厚）、人種又は病型（T1D 又は T2D）に基づくリスプロの用量調節は必要ないと考えられる。

体重は、リスプロの CL 及び分布容積に対して統計学的に有意な共変量であったが、体重に基づく LY900014 製剤の用量調節は推奨しない。他のインスリン製剤と同様に、LY900014 製剤の用量は臨床反応に基づいて個々に調節することが推奨される。

2.7.2.1.3.3 薬力学

日本人 T1D 患者を対象とした正常血糖クランプ試験、海外臨床薬理試験の結果の要約を以下に示す。

2.7.2.1.3.3.1 日本人の臨床薬理試験

ITRZ 試験で、日本人 T1D 患者に LY900014 市販予定製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。ヒューマログと比べて LY900014 製剤では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。LY900014 製剤の最大 GIR 到達時間（tR_{max}）までに最大 GIR（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 LY900014 製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 LY900014 製剤で 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 LY900014 製剤の 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、LY900014 製剤では後期のインスリン作用が減少した。LY900014 製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。LY900014 製剤の 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 患者でみられた LY900014 製剤の PD の特徴（ヒューマログと比べ LY900014 製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。

2.7.2.1.3.3.2 海外臨床薬理試験

正常血糖クランプ

健康被験者、T1D 又は T2D 患者を対象とした正常血糖クランプ試験で、LY900014 製剤を投与したとき、ヒューマログと比べて、インスリン作用が早期に発現し、後期インスリン作用が減少した。LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、T_{onset} は約 10 分早く Early 50% tR_{max} は約 12 分早く、G_{tot}(0-30min)は約 3 倍増加した。また LY900014 製剤では、ヒューマログと比べて、G_{tot}(4h-End)は 35%減少し、Late 50% tR_{max} は 38 分早く、Duration of Action は 44 分短縮した。LY900014 製剤では、ヒューマログと比較して、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} が 12%増加した。しかし、クランプ中の G_{tot} は、LY900014 製剤とヒューマログで同程度であり、同単位数では LY900014 製剤とヒューマログのインスリン作用は同程度であった。

用量比例性

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（ITSH 試験）。

C-ペプチド解析

健康被験者及び T2D 患者において、正常血糖クランプ及び MMTT 中の C-ペプチド反応は、LY900014 製剤とヒューマログで同様であった（ITRL、ITSH、ITRU 及び ITRW 試験）。

食後グルコース

MMTT で、T1D 及び T2D 患者に食事開始時又は食事開始後 20 分に、LY900014 製剤を投与したとき、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（ITRV 及び ITRW 試験）。T1D 患者において、LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、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。T2D 患者において、LY900014 製剤では、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。したがって、T1D 及び T2D 患者に食事開始時又は食事開始後 20 分に投与したとき、LY900014 製剤では、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いことが示された。

2.7.2.1.3.4 曝露量-反応関係

ITRV 試験（T1D 患者）及び ITRW 試験（T2D 患者）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。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濃度の促進作用で、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。一方、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は特定されなかった。PK/PD モデルから、LY900014 製剤又はヒューマログ投与時のリスプロ濃度推移の違いにより、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。

2.7.2.1.3.5 腎機能障害及び肝機能障害

腎機能障害及び肝機能障害が、LY900014 製剤を投与したときのリスプロの PK に影響を与える可能性は低いと考えられる。リスプロの PK に対する腎機能障害及び肝機能障害の影響は、LY900014 製剤とヒューマログ間で同程度であると考えられる。これは、LY900014 製剤及びヒューマログとも全身循環血中において同じリスプロとして存在し、同様に消失するためである。このため、ヒューマログを用いた腎機能障害及び肝機能障害を有する被験者の試験成績を使用できると考え、本承認申請では LY900014 製剤を用いた腎機能障害及び肝機能障害を有する被験者を対象とした試験を実施しなかった。

なお、ヒューマログの臨床薬理試験において、腎機能障害を有する T2D 患者において、速効型インスリン及びヒューマログの PK に腎機能の程度による影響は認められなかった（IOEI 試験、第 2.7.2.2.6.1 項）。肝機能障害を有する T2D 患者では、肝機能障害のない患者と比較して、ヒューマログの PK に影響は認められなかった（IOEK 試験、第 2.7.2.2.6.2 項）。

2.7.2.1.3.6　持続皮下インスリン注入法

CSII を実施した ITSC 及び ITRF 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、LY900014 製剤では、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。LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、リスプロの Early 50% t_{max} は 25%～50%短縮し、統計学的に有意であった。LY900014 市販予定製剤を用いた ITSC 試験では、LY900014 製剤を標準の注入速度で投与したときの 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、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、1.6 倍及び 1.5 倍増加し、統計学的に有意であった。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。

LY900014 製剤及びヒューマログとも、ポンプ注入速度及び注入パターンにかかわらず、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試験でも同様の報告がある（Clausen et al. 2009、Swan et al. 2009）。

LY900014 試験製剤を用いた ITRF 試験では、LY900014 製剤及びヒューマログ間で、試験食摂取後の全体的な食後グルコース濃度の低下に統計学的に有意な差は認められなかった。しかし、3 日目では、食後グルコース濃度は、LY900014 製剤の方が数値的に高かった。これは、リスプロの吸収が 3 日目に最も早かったこと及び混合食に対する用量設定が最適ではなかったことを考慮すると、リスプロの曝露量が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。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。朝食 MMTT でのより高いボーラス用量を設定することで、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。ITSC 試験では、標準シングルウェーブ又は標準デュアルウェーブによりボーラス投与したとき、1 日目及び 3 日目とも、LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、グルコース濃度低下作用が早期に発現し、Glucose ΔAUC(0-5h)が小さい傾向が認められた。LY900014 製剤では、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みられた。

2.7.2.1.3.7　免疫原性

免疫原性の結果は、第 2.7.2.4 項に示す。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

各試験の詳細は第 2.7.6 項に示す。

2.7.2.2.1　トレプロスチニルの特性評価

2.7.2.2.1.1　ITAO 及び ITAQ 試験（外国人）

試験方法

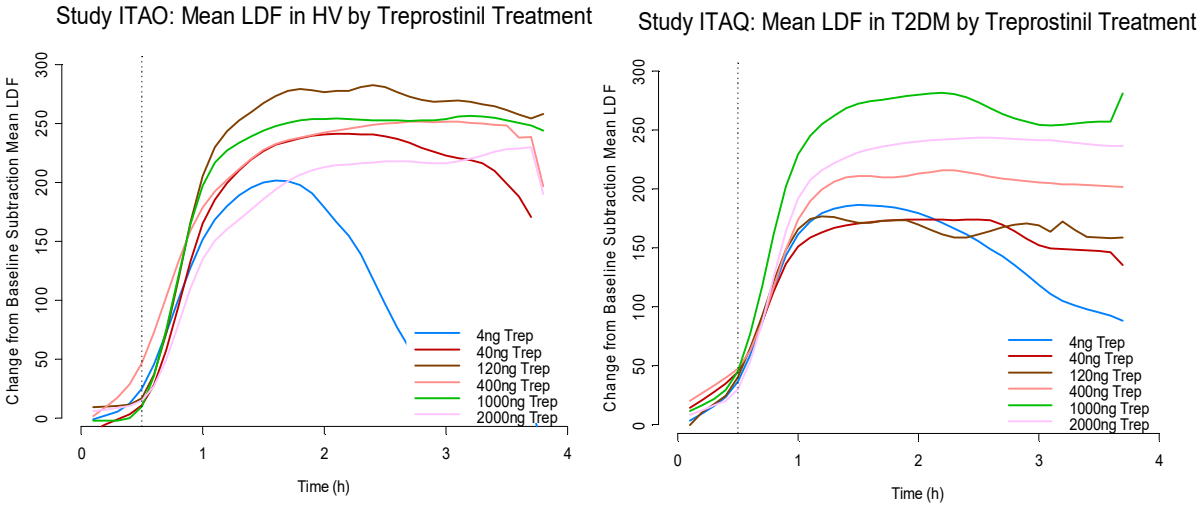
ITAO 試験では、健康被験者にトレプロスチニルを皮下投与したときの安全性及び忍容性、並びにトレプロスチニルを添加したヒューマログ（探索製剤）を皮下投与したときの PK 及び PD を評価した。ITAQ 試験では、T2D 患者にトレプロスチニルを皮下投与したときの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価した。

これらの試験では、局所血流量を検出・定量化するオキシメーターO2C®（Oxygen to See）を用いた LDF 法により、トレプロスチニルを投与後の皮膚の局所血管拡張作用を評価した。すべての被験者に、ほぼ同時に、生理食塩水及び無作為に割付けられた用量のトレプロスチニルを皮下投与した。2 つの平行型プローブを用いて、生理食塩水及びトレプロスチニルの経時的な局所血流量の変化を比較した。局所血流量は、治験薬投与前 30 分間のベースライン値を測定し、投与後 4 時間までは 1 秒ごとに連続的に測定した。各投与中の個々の血流推移に LOESS モデルを適用し、全体的な血流プロファイルを得た。トレプロスチニルの血管拡張作用を算出するため、トレプロスチニル投与後の局所血流量の変化量から、生理食塩水投与後の局所血流量の変化量を差し引いた（ベースライン補正）。両試験とも、トレプロスチニルの用量は 4、40、120、400、1000 及び 2000 ng であった。

また、ITAO 試験ではトレプロスチニル存在下及び非存在下でのヒューマログを投与したときのリスプロの PK 及び PD を比較した。ITAO 及び ITAQ 試験の LDF 以外の結果については、第 2.7.1.2.2 項に示す。

結果及び結論

トレプロスチニルを皮下投与したときの忍容性は良好であり、投与直後に局所血流量が著しく増加した。トレプロスチニル 4 ng を投与したときに、健康被験者では局所血流量が増加した後、投与約 3 時間後にベースライン値に戻り、T2D 患者では投与 4 時間後に局所血流量がベースライン値に近づいた。しかし、健康被験者及び T2D 患者いずれにおいても、トレプロスチニル 40～2000 ng では、局所血流量の増加は評価期間の 4 時間持続した（図 2.7.2.2-1）。トレプロスチニルによる血管拡張反応は、健康被験者と T2D 患者で同程度であった。



Abbreviations: h = hours; HV = healthy volunteer (subject); LDF = laser Doppler flowmetry; T2DM = type 2 diabetes; Trep = treprostinil.
Note: Dotted line roughly represents the timing of injection.

図 2.7.2.2-1　トレプロスチニルの用量別のバックグラウンド補正したベースラインからの局所血流量の平均変化量［ITAO（左図）及び ITAQ 試験（右図）］

2.7.2.2.2　健康被験者：正常血糖クランプ法

2.7.2.2.2.1　ITRL 試験（外国人）

試験方法

本試験は、単施設、無作為化、被験者及び評価者盲検、2 剤 2 期クロスオーバー試験であり、健康被験者を対象に、LY900014 市販予定製剤又はヒューマログを単回投与したときの PK 及び PD を評価した。LY900014 製剤 15 U を単回皮下投与したときの PK 及び PD をヒューマログ 15 U と比較した。

22～60 歳の健康被験者 32 例（男性 29 例、女性 3 例）が組入れられ、少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた。無作為に割付けられた順序に従って、LY900014 製剤又はヒューマログを皮下投与した。8 時間の正常血糖クランプを行い、投与 8 時間後まで経時的に血液検体を採取して PK 及び PD を評価した。

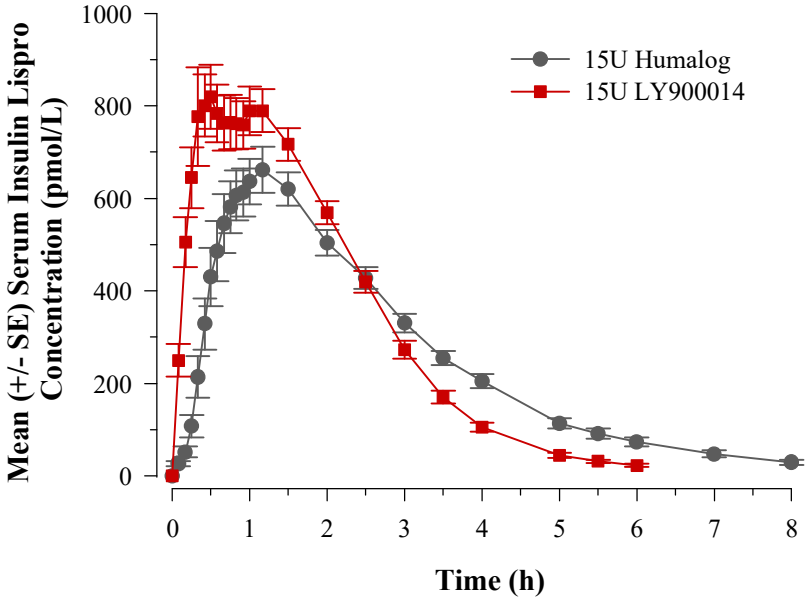
結果及び結論

LY900014 製剤 15 U を皮下投与したときの忍容性は良好であった。

LY900014 製剤では、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、後期のリスプロの曝露量が減少した（図 2.7.2.2-2 及び表 2.7.2.2-1）。LY900014 製剤を投与したときの Early 50% t_{max} は、ヒューマログに比べて、約 20 分短縮した。LY900014 製剤でリスプロの吸収が速くなることにより、ヒューマログに比べて、早期のリスプロの曝露量［AUC(0-30min)］は 4.6 倍に増加し、C_{max} が統計学的に有意に上昇した。LY900014 製剤では、吸収促進に加え、t_{max} 後に C_{max} の半分の濃度に低下するまでの時間（Late 50% t_{max}）は、ヒューマログに比べ 24%短縮した（47 分短縮）。しかし、LY900014 製剤とヒューマログとの間で総曝露量［AUC(0-∞)］に統計学的な有意差は認められなかった。

LY900014 製剤を投与したときのインスリン作用は、ヒューマログよりも早く発現した（図 2.7.2.2-3 及び表 2.7.2.2-2）。T_{onset} は、ヒューマログに比べ約 14 分短縮した。LY900014 製剤での Early 50% tR_{max} は、ヒューマログに比べ 26 分短縮した。LY900014 製剤でインスリン作用が早期に発現したことにより、G_{tot}(0-30min)及びクランプ開始後から 1 時間までの総グルコース注入量［G_{tot}(0-1h)］は、ヒューマログに比べそれぞれ 6.1 倍及び 2.2 倍に増加した。また、LY900014 製剤における Late 50% tR_{max} は、ヒューマログに比べ 62 分短縮した。一方、G_{tot} は、ヒューマログに比べ LY900014 製剤で若干低かったが、90%信頼区間（CI）は生物学的同等性の判定基準である 0.8～1.25 の範囲に含まれており、全体的な GIR の反応は、両投与薬剤間で同程度であった。また、R_{max} に投与薬剤間で統計学的な有意差は認められなかった。

LY900014 製剤の皮下投与後 15、30、60 及び 120 分の血漿中トレプロスチニル濃度を評価したが、すべての検体でトレプロスチニルを検出できなかった（LLOQ=0.0100 ng/mL）。



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

図 2.7.2.2-2　LY900014 製剤又はヒューマログ 15 U を単回皮下投与したときの平均血清中リスプロ濃度推移（ITRL 試験）

表 2.7.2.2-1 LY900014 製剤 15 U を単回皮下投与したときのリスプロの PK パラメータをヒューマログ 15 U と比較した統計解析（ITRL 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric LSM	Difference in LSM LY900014 – Humalog (90% CI)	P-value	Ratio of Geometric LSM LY900014:Humalog (90% CI)
Early Insulin Lispro Exposure						
Early 50% t_{max} (min)[a]	Humalog	32	30.7	-19.9 (-22.4, -17.4)	<0.0001	0.35 (0.31, 0.40)
	LY900014	30	10.8			
AUC(0-15min) (pmol·h/L)[b,c]	Humalog	32	6.34	-	<0.0001	12.29 (9.44, 16.00)
	LY900014	31	77.9			
AUC(0-30min) (pmol·h/L)[b]	Humalog	32	54.3	-	<0.0001	4.61 (3.82, 5.56)
	LY900014	31	250			
AUC(0-1h) (pmol·h/L)[b]	Humalog	32	304	-	<0.0001	1.99 (1.79, 2.22)
	LY900014	31	605			
Late Insulin Lispro Exposure						
Late 50% t_{max} (min)[a]	Humalog	32	197	-46.5 (-61.7, -31.3)	<0.0001	0.76 (0.71, 0.83)
	LY900014	31	151			
AUC(2-8h) (pmol·h/L)[b]	Humalog	32	956	-	<0.0001	0.69 (0.64, 0.75)
	LY900014	31	663			
Overall Insulin Lispro Exposure						
t_{max} (h)[a]	Humalog	32	1.24	-0.19 (-0.37, -0.01)	0.0832	0.85 (0.72, 0.99)
	LY900014	31	1.06			
AUC(0-∞) (pmol·h/L)[b]	Humalog	32	1989	-	0.2494	1.03 (0.99, 1.08)
	LY900014	31	2055			
C_{max} (pmol/L)[b]	Humalog	32	692	-	<0.0001	1.28 (1.17, 1.39)
	LY900014	30	883			

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; AUC(0-15min) = AUC from time zero to 15 minutes postdose; AUC(0-30min) = AUC from time zero to 30 minutes postdose; AUC(0-1h) = AUC from time zero to 1 hour postdose; AUC(2-8h) = AUC from time 2 to 8 hours postdose; AUC(0-∞) = AUC from time zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; Early 50% t_{max} = time to early half-maximal concentration; Late 50% t_{max} = time to late half-maximal concentration; LSM = least squares mean; N = number of patients in LY900014 analysis; t_{max} = time of maximum observed drug concentration; U = units.

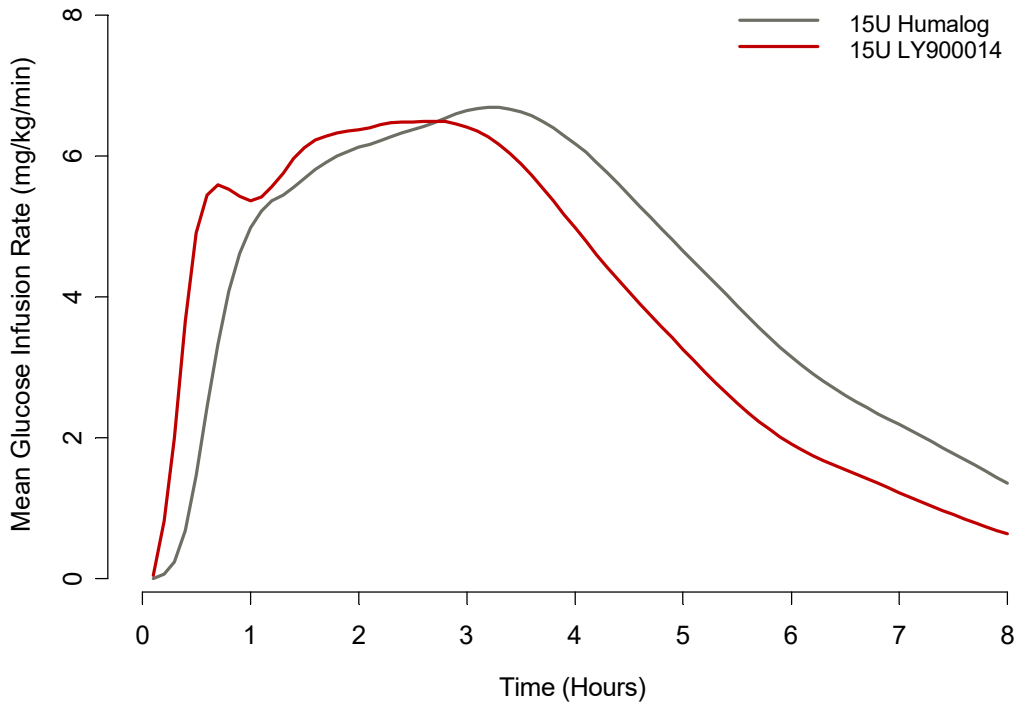
Note: Statistical significance was 0.1. Subjects who completed at least 1 period and had measurable insulin lispro concentrations were included in the analysis.

[a] LSM; Model: PK = Sequence + Period + Treatment + Subject + Random Error, where Patient is fitted as a random effect. Confidence intervals for the time parameters were calculated using Fieller's theorem. P-value is for the test of the mean difference.

[b] Model: Log(PK) = Sequence + Period + Treatment + Subject + Random Error, where Subject is fitted as a random effect.

[c] AUC(0-15min) was not calculate in the ITRL CSR.

Source: ITRL CSR; Table ITRL.7.2 and Table ITRL.7.3.,[redacted]



Abbreviation: U = unit.

図 2.7.2.2-3　　LY900014 製剤 15 U 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（ITRL 試験）

表 2.7.2.2-2　LY900014 製剤 15 U を単回皮下投与したときの PD パラメータをヒューマログ 15 U と比較した統計解析（ITRL 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric LSM	Difference in LSM LY900014 – Humalog (90% CI)	P-value	Ratio of Geometric LSM LY900014:Humalog (90% CI)
Early Insulin Action						
T_{onset} (min)[a]	Humalog	32	33.97	-13.88 (-15.85, -11.90)	<0.0001	0.59 (0.55, 0.63)
	LY900014	32	20.10			
Early 50% tR_{max} (min)[a]	Humalog	32	55.07	-25.75 (-33.20, -18.29)	<0.0001	0.53 (0.45, 0.63)
	LY900014	32	29.33			
G_{tot}(0-30min) (mg)[b]	Humalog	32	8.75	44.88 (33.27, 56.50)	<0.001	6.13 (3.99, 14.2)
	LY900014	32	53.63			
G_{tot}(0-1h) (mg)[b]	Humalog	32	85.39	-	<0.001	2.21 (1.90, 2.56)
	LY900014	32	188.31			
Late Insulin Action						
Late 50% tR_{max} (min)[a]	Humalog	31	335.84	-62.18 (-77.73, -46.62)	<0.0001	0.81 (0.76, 0.87)
	LY900014	32	273.67			
Total Insulin Action						
tR_{max} (min)[a]	Humalog	32	170.81	-39.56 (-62.70, -16.43)	0.007	0.77 (0.66, 0.90)
	LY900014	32	131.25			
R_{max} (mg/min)[b]	Humalog	32	7.03	-	0.887	1.01 (0.94, 1.08)
	LY900014	32	7.07			
G_{tot} (mg)[b]	Humalog	32	1915.06	-	0.072	0.92 (0.85, 0.99)
	LY900014	32	1756.76			

Abbreviations: CI = confidence interval; GD = glucodynamics; Early 50% tR_{max} = time to half-maximal glucose infusion rate before maximum glucose infusion rate; G_{tot} = total amount of glucose infused over the duration of the clamp procedure; G_{tot}(0-30min) = total amount of glucose infused over 30 minutes; G_{tot}(0-1h) =total amount of glucose infused over 1 hour; Late 50% tR_{max} = time to half-maximal glucose infusion rate after maximum glucose infusion rate; LSM = least squares mean; N = number of subjects; T_{onset} = time to onset of insulin action; R_{max} = maximum glucose infusion rate; tR_{max} = time of R_{max}; U = units.

Note: Statistical significance level was 0.1. Subjects who completed at least 1 period and had evaluable glucodynamic data were included in the analysis.

Note: The analysis in Table 2.7.2.2-2 differs from the CSR which presented non-normalized weight GIR parameters. However, the statistical analysis did not change from what is presented in the CSR. The G_{tot}(0-30min) was updated to exclude 0s which changed the fold difference but did not the change study conclusions.

[a] LSM; Model: GD = Sequence + Period + Treatment + Subject + Random Error, where Patient is fitted as a random effect. Confidence intervals for the treatment ratios were calculated using Fieller's theorem. P-value is for the test of the mean difference.

[b] Model: Log(GD) = Sequence + Period + Treatment + Subject + Random Error, where Subject is fitted as a random effect.

Source: ITRL CSR, Table ITRL.7.5 and Table ITRL.7.6;

2.7.2.2.2.2　ITSH 試験（外国人）

試験方法

本試験は、無作為化、被験者及び評価者盲検、6 期クロスオーバー試験であり、健康被験者を対象に、LY900014 市販予定製剤又はヒューマログ 3 用量を投与したときの PK 及び PD を評価した。LY900014 製剤 3 用量（7、15 及び 30 U）を単回皮下投与したときの PK 及び PD をヒューマログ 3 用量（7、15 及び 30 U）と比較した。また、LY900014 製剤 3 用量を投与したときのリスプロの PK 及び PD の用量比例性を検討した。

18～60 歳の健康被験者 42 例（男性 27 例、女性 15 例）が組入れられ、39 例が試験を完了した。無作為に割付けられた順序に従って、LY900014 製剤又はヒューマログ各 3 用量をそれぞれ単回投与した。正常血糖クランプを行い、投与 10 時間後まで経時的に血液検体を採取して PK 及び PD を評価した。

結果及び結論

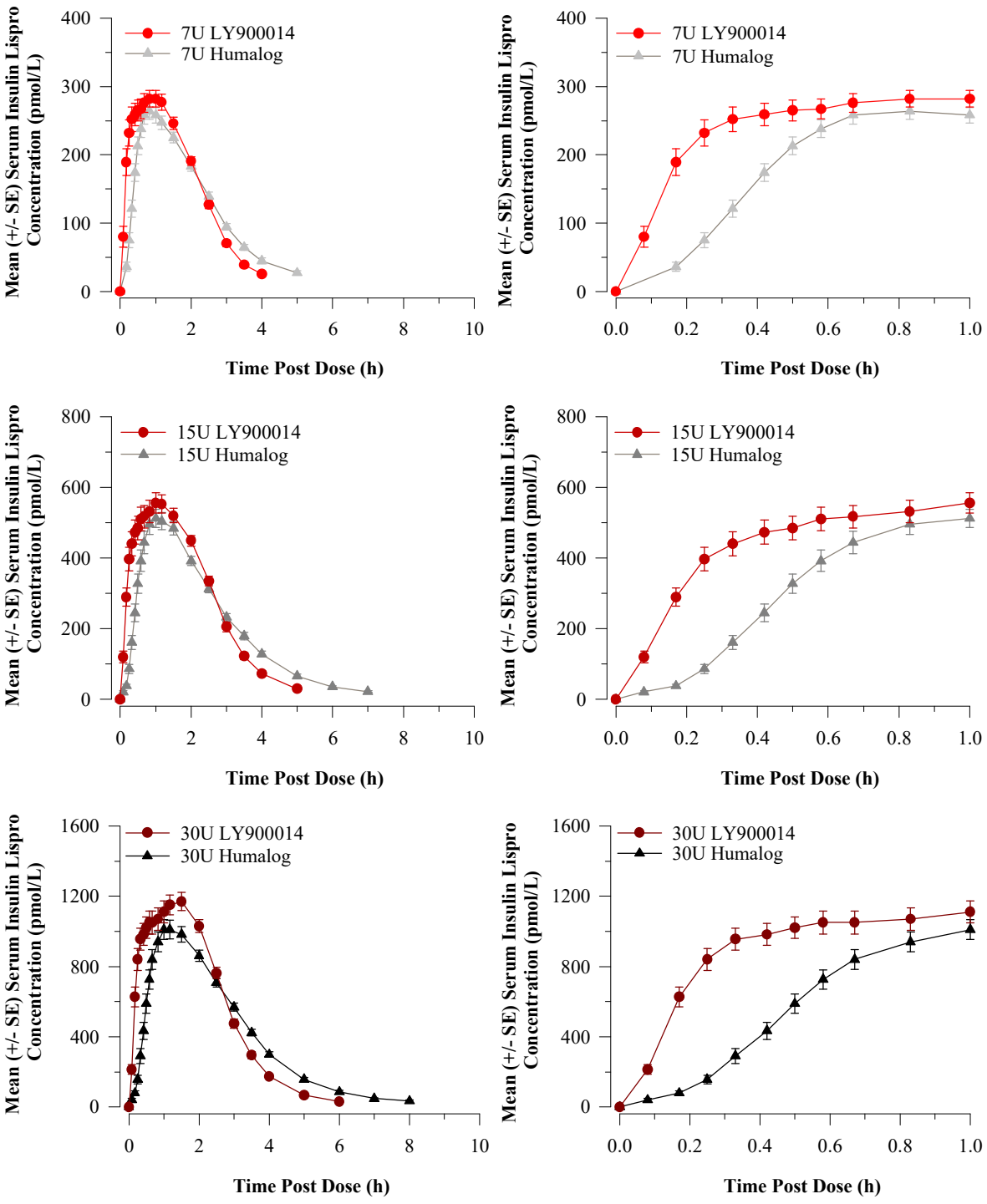
健康被験者に LY900014 製剤 7、15 及び 30 U を皮下投与したときの忍容性は良好であった。

LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、検討した用量範囲で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、Duration が短縮した（図 2.7.2.2-4 及び表 2.7.2.2-3）。LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、Onset of Appearance 推定値は約 2.1～4.6 分短縮し、Early 50% t_{max} は 11～16 分短縮した。LY900014 製剤では、リスプロの吸収が速くなることにより、ヒューマログに比べて、早期の AUC(0-15min)は 6.1～7.8 倍に増加した。さらに、LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、C_{max} が統計学的に有意に上昇した。また、LY900014 製剤では、7～30 U の用量範囲で、ヒューマログに比べて、Late 50% t_{max} は 18～27 分短縮し、AUC(3-10h)は 45%～52%減少した。LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、Duration は 7 U の用量で 49 分、15 U で 66 分、30 U で 87 分短縮した。しかし、LY900014 製剤とヒューマログとの間で、いずれの用量とも総曝露量［AUC(0-∞)］及び t_{max} に統計学的な有意差は認められなかった。

7、15 及び 30 U の 3 用量で、LY900014 製剤では、ヒューマログと比べて、インスリン作用が早く発現し、後期のインスリン作用が減少し、Duration of Action が短縮した。LY900014 製剤とヒューマログの GIR の反応は、3 用量とも同程度であった（図 2.7.2.2-5 及び表 2.7.2.2-4）。LY900014 製剤では、ヒューマログと比べて、T_{onset} は約 6～9 分短縮し、Early 50% tR_{max} は 23%～31%短縮した。LY900014 製剤でインスリン作用が早期に発現したことにより、正常血糖クランプの初期に注入されたグルコース量が統計学的に有意に増加した。LY900014 製剤の G_{tot}(0-30min)は、ヒューマログに比べ 2.5～3.2 倍に増加した。また、LY900014 製剤では、ヒューマログと比べて、Late 50% tR_{max} は統計学的に有意に 32～60 分短縮し、G_{tot}(4h-End)は 32%～44%減少した。LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、インスリン作用が速やかに発現し消失することにより、Duration of Action は 7、15、30 U の各用量でそれぞれ 67 分、45 分及び 51 分短縮した。LY900014 製剤 7 U を投与したときの R_{max} は、ヒューマログよりも統計学的に有意に高値であったが、いずれの用量でも G_{tot} には LY900014 製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。

また、C-ペプチド反応は、いずれの用量でも LY900014 とヒューマログで類似していた。

LY900014 製剤を投与したときのリスプロの曝露量（C_{max} 及び AUC）は用量に比例して増加した（図 2.7.2.2-6 及び表 2.7.2.2-5）。クランプ中の R_{max} 及び G_{tot} は LY900014 製剤の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、これらの結果はヒューマログの結果と一貫していた（図 2.7.2.2-7、表 2.7.2.2-6 及び表 2.7.2.2-7）。



Abbreviations: h = hours; SE = standard error; U = units.

図 2.7.2.2-4　LY900014 製剤又はヒューマログを 7 U（上図）、15 U（中図）及び 30 U（下図）の用量で単回皮下投与したときの投与 10 時間後まで（左図）及び投与 1 時間後まで（右図）の平均血清中リスプロ濃度推移（ITSH 試験）

表 2.7.2.2-3　LY900014 製剤 7、15 及び 30 U を単回皮下投与したときのリスプロの PK パラメータをヒューマログと比較した統計解析（ITSH 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric LSMs	Difference in LSM LY900014 – Humalog (95% CI)	P-value	Ratio of Geometric LSM LY900014:Humalog (95% CI)
Early Insulin Lispro Exposure						
Onset of Appearance (min)[a]	7 U Humalog	39	5.78	-4.59 (-5.52, -3.65)	<0.0001	0.207 (0.132, 0.302)
	7 U LY900014	39	1.19			
	15 U Humalog	39	4.50	-3.79 (-4.72, -2.85)	<0.0001	0.158 (0.091, 0.230)
	15 U LY900014	39	0.711			
	30 U Humalog	39	2.52	-2.13 (-3.06, -1.20)	<0.0001	0.157 (0.110, 0.228)
	30 U LY900014	39	0.396			
Early 50% t_{max} (min)[a]	7 U Humalog	38	22.2	-11.3 (-14.0, -8.61)	<0.0001	0.490 (0.416, 0.569)
	7 U LY900014	38	10.9			
	15 U Humalog	38	28.1	-14.2 (-16.9, -11.5)	<0.0001	0.493 (0.392, 0.596)
	15 U LY900014	38	13.8			
	30 U Humalog	38	30.3	-16.3 (-19.0, -13.6)	<0.0001	0.463 (0.376, 0.557)
	30 U LY900014	38	14.0			
AUC(0-15min) (pmol·h/L)[b]	7 U Humalog	39	4.36	-	<0.0001	6.11 (4.64, 8.04)
	7 U LY900014	39	26.6			
	15 U Humalog	39	5.75	-	<0.0001	7.54 (5.73, 9.91)
	15 U LY900014	39	43.3			
	30 U Humalog	39	11.2	-	<0.0001	7.77 (5.91, 10.2)
	30 U LY900014	39	87.1			
AUC(0-30min) (pmol·h/L)[b]	7 U Humalog	39	37.2	-	<0.0001	2.33 (1.94, 2.79)
	7 U LY900014	39	86.4			
	15 U Humalog	39	48.6	-	<0.0001	3.02 (2.52, 3.62)
	15 U LY900014	39	147			
	30 U Humalog	39	84.7	-	<0.0001	3.56 (2.97, 4.27)
	30 U LY900014	39	302			

Parameter	Treatment	N	Geometric LSM	Difference in LSM LY900014 – Humalog (95% CI)	P-value	Ratio of Geometric LSM LY900014:Humalog (95% CI)
AUC(0-1h) (pmol·h/L)[b]	7 U Humalog	39	159	-	<0.0001	1.38 (1.24, 1.54)
	7 U LY900014	39	220			
	15 U Humalog	39	264	-	<0.0001	1.49 (1.34, 1.65)
	15 U LY900014	39	392			
	30 U Humalog	39	489	-	<0.0001	1.62 (1.46, 1.80)
	30 U LY900014	39	793			
Late Insulin Lispro Exposure						
Duration (min)[a]	7 U Humalog	24	347	-48.7 (-69.2, -28.2)	<0.0001	0.860 (0.803, 0.920)
	7 U LY900014	24	298			
	15 U Humalog	24	444	-65.5 (-86.0, -44.9)	<0.0001	0.852 (0.801, 0.910)
	15 U LY900014	24	378			
	30 U Humalog	24	536	-86.8 (-107, -66.3)	<0.0001	0.838 (0.798, 0.880)
	30 U LY900014	24	449			
Late 50% t_{max} (min)[a]	7 U Humalog	39	160	-18.6 (-30.5, -6.83)	0.0021	0.883 (0.830, 0.942)
	7 U LY900014	39	141			
	15 U Humalog	39	180	-18.3 (-30.1, -6.48)	0.0026	0.898 (0.854, 0.946)
	15 U LY900014	39	162			
	30 U Humalog	39	196	-26.7 (-38.5, -14.9)	<0.0001	0.863 (0.798, 0.940)
	30 U LY900014	39	169			
AUC(2-10h) (pmol·h/L)[b]	7 U Humalog	39	252	-	<0.0001	0.703 (0.648, 0.763)
	7 U LY900014	39	178			
	15 U Humalog	39	649	-	<0.0001	0.777 (0.716, 0.844)
	15 U LY900014	39	505			
	30 U Humalog	39	1579	-	<0.0001	0.754 (0.694, 0.818)
	30 U LY900014	39	1190			

Parameter	Treatment	N	Geometric LSM	Difference in LSM LY900014 – Humalog (95% CI)	P-value	Ratio of Geometric LSM LY900014:Humalog (95% CI)
AUC(3-10h) (pmol·h/L)[b]	7 U Humalog	39	112	-	<0.0001	0.477 (0.415, 0.547)
	7 U LY900014	39	53.2			
	15 U Humalog	39	326	-	<0.0001	0.552 (0.481, 0.634)
	15 U LY900014	39	180			
	30 U Humalog	39	860	-	<0.0001	0.521 (0.454, 0.598)
	30 U LY900014	39	448			
Overall Insulin Lispro Exposure						
t_{max} (h)[a]	7 U Humalog	39	0.867	0.0222 (-0.170, 0.214)	0.8197	1.03 (0.842, 1.23)
	7 U LY900014	39	0.889			
	15 U Humalog	39	1.16	0.0489 (-0.143, 0.241)	0.6157	1.04 (0.884, 1.21)
	15 U LY900014	39	1.21			
	30 U Humalog	39	1.29	-0.0043 (-0.196, 0.187)	0.9643	0.997 (0.818, 1.20)
	30 U LY900014	39	1.28			
AUC(0-∞) (pmol·h/L)[b]	7 U Humalog	39	652	-	0.7027	1.01 (0.970, 1.05)
	7 U LY900014	39	657			
	15 U Humalog	39	1422	-	0.4025	1.02 (0.978, 1.06)
	15 U LY900014	39	1445			
	30 U Humalog	39	3080	-	0.2224	1.02 (0.986, 1.06)
	30 U LY900014	39	3153			
C_{max} (pmol/L)[b]	7 U Humalog	39	269	-	0.0010	1.13 (1.05, 1.22)
	7 U LY900014	39	305			
	15 U Humalog	39	524	-	0.0026	1.12 (1.04, 1.21)
	15 U LY900014	39	587			
	30 U Humalog	39	1035	-	<0.0001	1.19 (1.10, 1.28)
	30 U LY900014	39	1229			

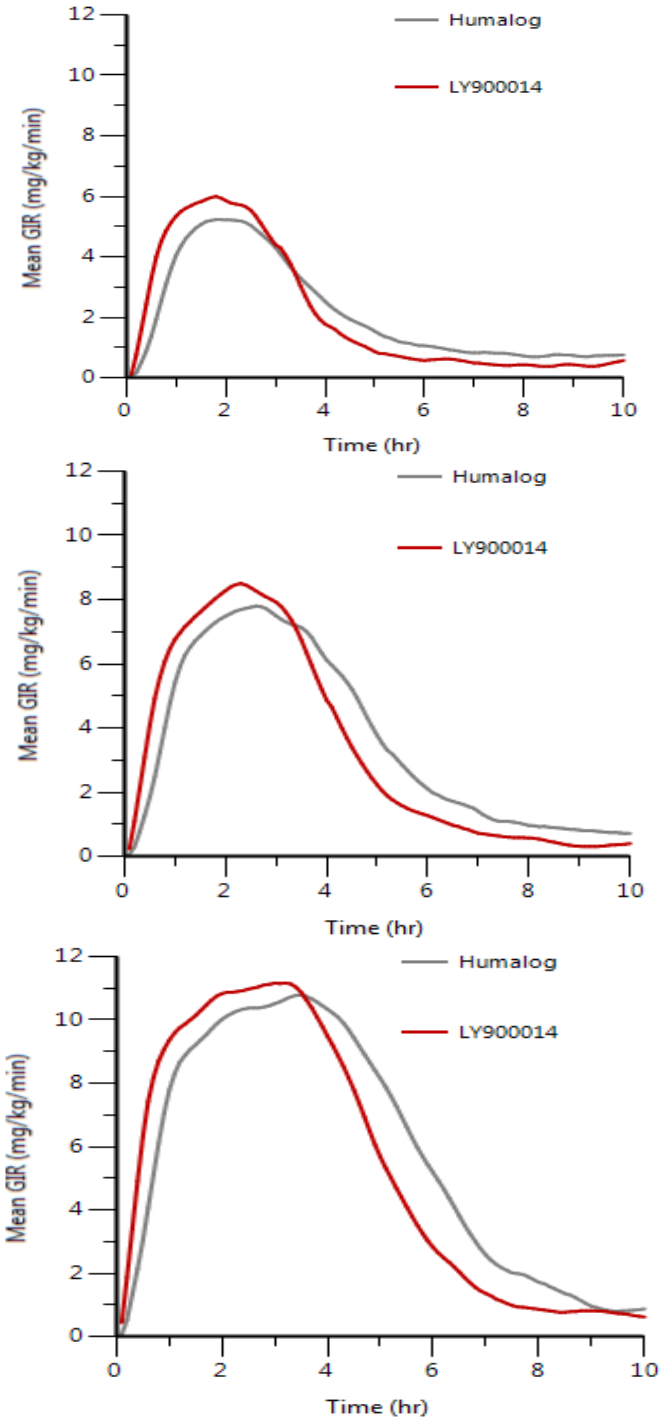
Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; AUC(0-15min)= AUC from time zero to 15 minutes postdose; AUC(0-30min) = AUC from time zero to 30 minutes postdose; AUC(0-1h) =AUC from time zero to 1 hour postdose; AUC(2-10h) = AUC from time 2 to 10 hours postdose; AUC(3-10h) = AUC from time 3 to 10 hours postdose; AUC(0-∞) = AUC from time zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; Duration = time from study drug administration until the serum insulin lispro concentrations reached the lower limit of quantification; Early 50% t_{max} = time to early half-maximal concentration; Late 50% t_{max} = time to late half-maximal concentration; LSM = least square means; N = number of subjects; Onset of Appearance; PK = pharmacokinetics; U = units.

Note:　Only completers are included in the analysis.

[a] LSM; Model: PK = Period + Dose + Drug + Dose*Drug + Subject + Random Error, where Subject is fitted as a random effect. The confidence intervals for the ratio were calculated using the Fieller's theorem. P-value is for the test of the mean difference.

[b] Model: Log(PK) = Period + Dose + Drug + Dose*Drug + Subject + Random Error, where Subject is fitted as a random effect.

Source: ITSH CSR; Table ITSH.7.4. and Table ITSH.7.5.



Abbreviations: GIR = glucose infusion rate; hr = hours; U = units.

図 2.7.2.2-5　LY900014 製剤又はヒューマログを 7 U（上図）、15 U（中図）及び 30 U（下図）の用量で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（ITSH 試験）

表 2.7.2.2-4　LY900014 製剤 7、15 及び 30 U を単回皮下投与したときの PD パラメータをヒューマログと比較した統計解析（ITSH 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric LSM	Difference in LSM LY900014 - Humalog (95% CI)	P-value	Ratio of Geometric LSM LY900014:Humalog (95% CI)
Early Insulin Action						
T_{onset} (min)[a]	7 U Humalog	39	26.42	-9.09 (-12.14, -6.04)	<0.0001	0.66 (0.56, 0.77)
	7 U LY900014	39	17.33			
	15 U Humalog	39	23.64	-6.45 (-9.50, -3.40)	<0.0001	0.73 (0.63, 0.85)
	15 U LY900014	39	17.19			
	30 U Humalog	39	22.86	-7.35 (-10.40, -4.31)	<0.0001	0.68 (0.59, 0.78)
	30 U LY900014	39	15.51			
Early 50% tR_{max} (min)[a]	7 U Humalog	39	50.44	-15.46 (-20.51, -10.41)	<0.0001	0.69 (0.61, 0.79)
	7 U LY900014	39	34.98			
	15 U Humalog	39	51.50	-11.90 (-16.95, -6.84)	<0.0001	0.77 (0.70, 0.84)
	15 U LY900014	39	39.61			
	30 U Humalog	39	47.16	-11.58 (-16.63, -6.52)	<0.0001	0.75 (0.65, 0.86)
	30 U LY900014	39	35.59			
G_{tot}(0-30min) (mg/kg)[a]	7 U Humalog	39	12.53	26.96 (18.14, 35.78)	<0.0001	3.15 (2.31, 4.45)
	7 U LY900014	39	39.49			
	15 U Humalog	39	18.50	31.91 (23.10, 40.73)	<0.0001	2.73 (2.22, 3.48)
	15 U LY900014	39	50.41			
	30 U Humalog	39	32.12	48.98 (40.16, 57.80)	<0.0001	2.52 (2.10, 3.14)
	30 U LY900014	39	81.10			
G_{tot}(0-1h) (mg/kg)[b]	7 U Humalog	39	77.57	-	<0.0001	1.86 (1.60, 2.16)
	7 U LY900014	39	143.96			
	15 U Humalog	39	111.64	-	<0.0001	1.71 (1.47, 1.99)
	15 U LY900014	39	190.66			
	30 U Humalog	39	179.99	-	<0.0001	1.63 (1.40, 1.90)
	30 U LY900014	39	293.97			

Parameter	Treatment	N	Geometric LSM	Difference in LSM LY900014 - Humalog (95% CI)	P-value	Ratio of Geometric LSM LY900014:Humalog (95% CI)
G_{tot}(0-2h) (mg/kg)[b]	7 U Humalog	39	333.95	-	<0.0001	1.34 (1.21, 1.49)
	7 U LY900014	39	447.31			
	15 U Humalog	39	490.44	-	<0.0001	1.24 (1.12, 1.38)
	15 U LY900014	39	609.86			
	30 U Humalog	39	698.19	-	<0.0001	1.24 (1.11, 1.37)
	30 U LY900014	39	863.18			
Late Insulin Action						
Duration of Action (min)[a]	7 U Humalog	39	385.25	-67.33 (-107.39, -27.27)	0.0011	0.83 (0.71, 0.96)
	7 U LY900014	39	317.92			
	15 U Humalog	39	440.01	-45.30 (-85.36, -5.24)	0.0269	0.90 (0.82, 0.99)
	15 U LY900014	39	394.71			
	30 U Humalog	39	521.37	-50.97 (-91.03, -10.91)	0.0129	0.90 (0.84, 0.97)
	30 U LY900014	39	470.40			
Late 50% tR_{max} (min)[a]	7 U Humalog	39	246.89	-31.84 (-49.34, -14.33)	0.0004	0.87 (0.80, 0.96)
	7 U LY900014	39	215.05			
	15 U Humalog	39	295.71	-43.42 (-60.93, -25.91)	<0.0001	0.85 (0.80, 0.91)
	15 U LY900014	39	252.29			
	30 U Humalog	39	353.14	-60.25 (-77.76, -42.74)	<0.0001	0.83 (0.80, 0.86)
	30 U LY900014	39	292.89			
G_{tot}(2h-End) (mg/kg)[b]	7 U Humalog	39	757.20	-	0.0037	0.75 (0.62, 0.91)
	7 U LY900014	39	566.39			
	15 U Humalog	39	1493.10	-	0.0413	0.82 (0.67, 0.99)
	15 U LY900014	39	1219.13			
	30 U Humalog	39	2590.57	-	0.0726	0.84 (0.69, 1.02)
	30 U LY900014	39	2167.85			

Parameter	Treatment	N	Geometric LSM	Difference in LSM LY900014 - Humalog (95% CI)	P-value	Ratio of Geometric LSM LY900014:Humalog (95% CI)
G_{tot}(3h-End) (mg/kg)[a]	7 U Humalog	39	556.71	-176.20 (-331.06, -21.33)	0.0260	0.68 (0.54, 0.86)
	7 U LY900014	39	380.51			
	15 U Humalog	39	1157.06	-329.02 (-483.89, -174.16)	<0.0001	0.72 (0.62, 0.83)
	15 U LY900014	39	828.04			
	30 U Humalog	39	2086.41	-453.28 (-608.14, -298.41)	<0.0001	0.78 (0.71, 0.85)
	30 U LY900014	39	1633.14			
G_{tot}(4h-End) (mg/kg)[a]	7 U Humalog	39	356.41	-157.05 (-278.78, -35.32)	0.0117	0.56 (0.41, 0.76)
	7 U LY900014	39	199.36			
	15 U Humalog	39	731.63	-301.29 (-423.02, -179.57)	<0.0001	0.59 (0.48, 0.72)
	15 U LY900014	39	430.34			
	30 U Humalog	39	1449.23	-463.92 (-585.65, -342.19)	<0.0001	0.68 (0.60, 0.76)
	30 U LY900014	39	985.31			
Total Insulin Action						
tR_{max} (min)[a]	7 U Humalog	39	120.33	1.05 (-16.96, 19.05)	0.9089	1.01 (0.89, 1.14)
	7 U LY900014	39	121.38			
	15 U Humalog	39	161.14	-30.15 (-48.16, -12.14)	0.0011	0.81 (0.73, 0.90)
	15 U LY900014	39	130.99			
	30 U Humalog	39	180.24	-9.25 (-27.25, 8.76)	0.3122	0.95 (0.83, 1.08)
	30 U LY900014	39	170.99			
R_{max} (mg/kg/min)[b]	7 U Humalog	39	5.22	-	0.0096	1.13 (1.03, 1.25)
	7 U LY900014	39	5.92			
	15 U Humalog	39	7.99	-	0.1252	1.08 (0.98, 1.18)
	15 U LY900014	39	8.61			
	30 U Humalog	39	11.01	-	0.1441	1.07 (0.98, 1.18)
	30 U LY900014	39	11.82			

Parameter	Treatment	N	Geometric LSM	Difference in LSM LY900014 - Humalog (95% CI)	P-value	Ratio of Geometric LSM LY900014:Humalog (95% CI)
G_{tot} (mg/kg)[b]	7 U Humalog	39	1128.94	-	0.5779	0.97 (0.87, 1.08)
	7 U LY900014	39	1094.26			
	15 U Humalog	39	2017.33	-	0.1551	0.92 (0.83, 1.03)
	15 U LY900014	39	1862.45			
	30 U Humalog	39	3303.88	-	0.1718	0.93 (0.83, 1.03)
	30 U LY900014	39	3059.74			

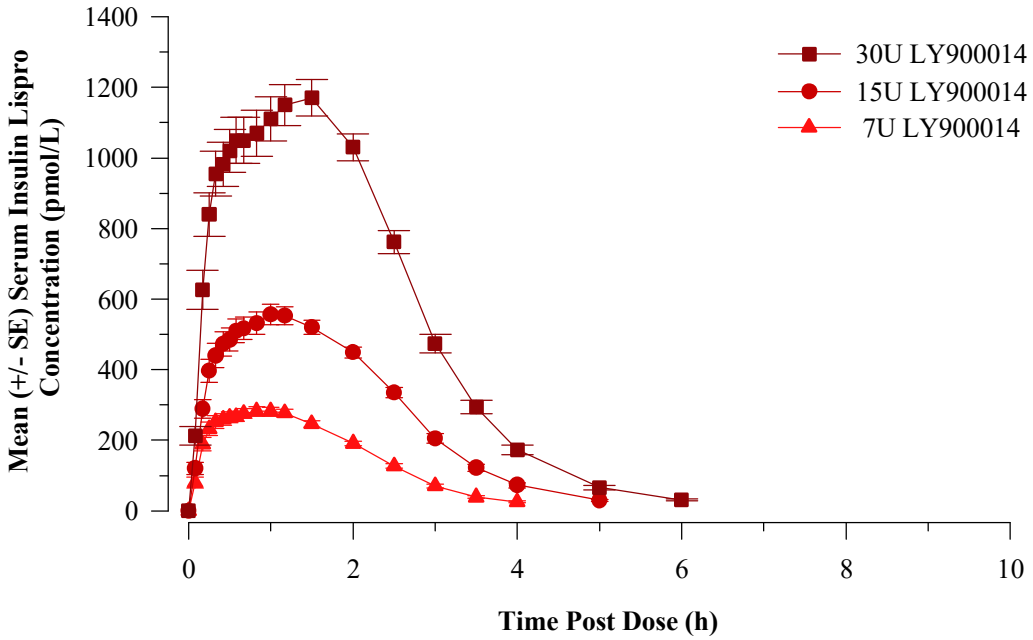
Abbreviations: CI = confidence interval; Duration of action = the time from T_{onset} until the end of the clamp; GD = glucodynamics; G_{tot} = total amount of glucose infused over the duration of the clamp procedure; G_{tot}(0-30min) = total amount of glucose infused over 30 minutes; G_{tot}(0-1h) = total amount of glucose infused over 1 hour; G_{tot}(0-2h) = total amount of glucose infused over 2 hours; G_{tot}(2h-End) = total amount of glucose infused from 2 hours postdose until the end of the clamp; G_{tot}(3h-End) = total amount of glucose infused from 3 hours postdose until the end of the clamp; G_{tot}(4h-End) = total amount of glucose infused from 4 hours postdose until the end of the clamp glucose infusion rate; LSM = least-squares means; N = number of patients; R_{max} = maximum glucose infusion rate; T_{onset} = time to onset of insulin action; tR_{max} = time of R_{max}; U = units.

Note: Only completers are included in the analysis.

[a] LSM; Model: Log(GD) = Period + Dose + Drug + Dose*Drug + Subject + Random Error, where Subject is fitted as a random effect. The CIs for the ratio were calculated using the Fieller's theorem. P-value is for the test of the mean difference.

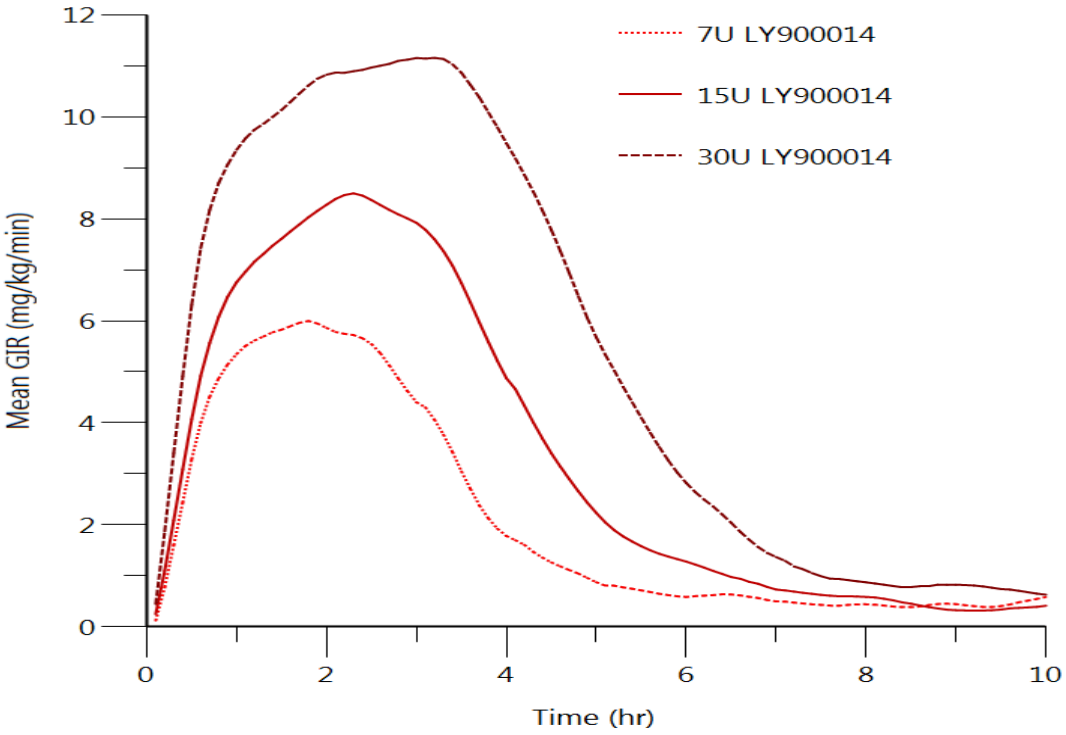
[b] Model: GD = Period + Dose + Drug + Dose*Drug + Subject + Random Error, where Subject is fitted as a random effect.

Source: ITSH CSR; Table ITSH.7.10. and Table ITSH.7.12.



Abbreviations: h = hours; SE = standard error; U = units.

図 2.7.2.2-6　　LY900014 製剤 7、15 及び 30 U を単回皮下投与したときの平均血清中リスプロ濃度推移（ITSH 試験）



Abbreviations: GIR = glucose infusion rate; hr = hours; U = units.

図 2.7.2.2-7　　LY900014 製剤 7、15 及び 30 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（ITSH 試験）

表 2.7.2.2-5　LY900014 製剤を単回皮下投与したときのリスプロの PK パラメータの用量比例性解析（ITSH 試験）

Parameter	Power Model Equation	95% CI of Exponent	LY900014 Dose (U)	N	Predicted Dose Normalized Geometric Means	Ratio of Dose Normalized Geometric Means 30 U vs 7 U (95% CI)
C_{max} (pmol/L)	(e^3.84)*(Dose^0.956)	0.905, 1.01	7	39	42.6	0.937 (0.871, 1.01)
			15	39	41.1	
			30	39	39.9	
AUC(0-∞) (pmol·h/L)	(e^4.38)*(Dose^1.08)	1.05, 1.10	7	39	92.9	1.12 (1.08, 1.16)
			15	39	98.5	
			30	39	104	
AUC(0-10h) (pmol·h/L)	(e^4.38)*(Dose^1.08)	1.05, 1.10	7	39	92.9	1.12 (1.08, 1.16)
			15	39	98.5	
			30	39	104	

Abbreviations: AUC(0-10h) = area under the concentration versus time curve from time zero to 10 hours postdose; AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; C_{max} = maximum observed drug concentration; CI = confidence interval; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics; U = units.

Note:　Only completers are included in the analysis.

Model: Log(PK) = Log(Dose) + Subject + Random Error, where Subject is fitted as a random effect.

Source: ITSH CSR; Table ITSH.7.7.

表 2.7.2.2-6　LY900014 製剤を単回皮下投与したときの PD パラメータの用量比例性解析（ITSH 試験）

Parameter	Power Model Equation	95% CI of Exponent	LY900014 Dose (U)	N	Predicted Dose Normalized Geometric Means	Ratio of Dose Normalized Geometric Means 30 U vs 7 U (95% CI)
R_{max} (mg/kg/min)	(e^0.87)*(Dose^0.47)	0.40, 0.54	7	39	0.85	0.46 (0.42, 0.51)
			15	39	0.57	
			30	39	0.39	
G_{tot} (mg/kg)	(e^5.63)*(Dose^0.70)	0.63, 0.78	7	39	156.18	0.65 (0.58, 0.72)
			15	39	124.67	
			30	39	101.57	

Abbreviations: CI = confidence interval; GD = glucodynamics;G_{tot} = weight-normalized total glucose infused during clamp; N = number of subjects; R_{max} = weight-normalized maximum glucose infusion rate; U = units. Note: Only completers are included in the analysis.
Model: Log(GD) = Log(Dose) + Subject + Random Error, where Subject is fitted as a random effect.
Source: ITSH CSR; Table ITSH.7.14.

表 2.7.2.2-7　ヒューマログを単回皮下投与したときの PD パラメータの用量比例性解析（ITSH 試験）

Parameter	Power Model Equation	95% CI of Exponent	LY900014 Dose (U)	N	Predicted Dose Normalized Geometric Means	Ratio of Dose Normalized Geometric Means 30 U vs 7 U (95% CI)
R_{max} (mg/kg/min)	(e^0.67)*(Dose^0.51)	0.44, 0.58	7	39	0.76	0.49 (0.44, 0.54)
			15	39	0.52	
			30	39	0.37	
G_{tot} (mg/kg)	(e^5.60)*(Dose^0.74)	0.66, 0.82	7	39	162.21	0.68 (0.61, 0.77)
			15	39	132.92	
			30	39	110.90	

Abbreviations: CI = confidence interval; GD = glucodynamics; G_{tot} = weight-normalized total glucose infused during clamp; N = number of subjects; R_{max} = weight-normalized maximum glucose infusion rate; U = units. Note: Only completers are included in the analysis.
Model: Log(GD) = Log(Dose) + Subject + Random Error, where Subject is fitted as a random effect.
Source: ITSH CSR; Table ITSH.7.16.

2.7.2.2.3 1型糖尿病及び2型糖尿病患者：正常血糖クランプ法

2.7.2.2.3.1 ITRZ 試験（日本人）

試験方法

本試験は、無作為化、被験者及び評価者盲検、2 剤 2 期クロスオーバー試験であり、日本人 T1D 患者を対象に、LY900014 市販予定製剤又はヒューマログを投与したときの PK 及び PD を評価した。LY900014 製剤 15 U を単回皮下投与したときの PK 及び PD をヒューマログ 15 U と比較した。

18～56 歳の T1D 患者 31 例（男性 13 例、女性 18 例）を試験に組入れ、30 例が試験を完了した。グルコース濃度を 100 mg/dL±10%に安定させるための導入期間の後、無作為に割付けられた順序に従って LY900014 製剤又はヒューマログを投与した。人工膵臓 STG-22 を用いて、投与後 10 時間まで正常血糖クランプを行い、投与 10 時間後まで経時的に血液検体を採取して PK 及び PD を評価した。

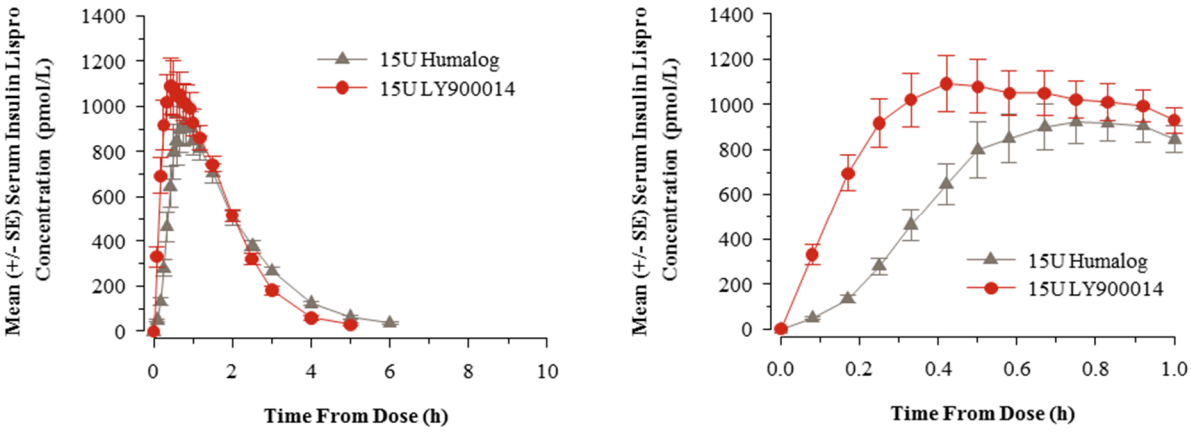
結果及び結論

T1D 患者に LY900014 製剤を皮下投与したときの忍容性は良好であった。

LY900014 製剤では、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、後期のリスプロの曝露量が減少し、Duration が短縮した（図 2.7.2.2-8、表 2.7.2.2-8）。LY900014 製剤の Early 50% t_{max} はヒューマログに比べ 56%短縮した。LY900014 製剤でリスプロの吸収が速くなることにより、投与早期のリスプロの曝露量は統計学的に有意に増加し、AUC(0-15min)はヒューマログに比べ 4.7 倍増加した。リスプロの吸収促進に加え、LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、AUC(2-10h)は 47%減少し、AUC(3-10h)は 66%減少し、Duration は 87 分短縮した。しかし、LY900014 製剤とヒューマログとの間で、C_{max} 及び総曝露量［AUC(0-∞)］に統計学的な有意差は認められなかった。

PK と同様に、LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、早期のインスリン作用が早く発現し、後期のインスリン作用が減少し、Duration of Action は短縮した（図 2.7.2.2-9、表 2.7.2.2-9）。LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、T_{onset} は統計学的に有意に 6.2 分短縮し、G_{tot}(0-30min)は 2.1 倍増加した。さらに、G_{tot}(4h-End)は 57%減少し、Duration of Action は 68 分短縮した。LY900014 製剤での R_{max} は、ヒューマログに比べ統計学的に有意に高かったが、LY900014 製剤とヒューマログとの間で、G_{tot} に統計学的な有意差は認められなかった。

LY900014 製剤を投与 2 時間後までの 124 検体中に、血漿中トレプロスチニル濃度は検出されなかった。



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

図 2.7.2.2-8　T1D 患者に LY900014 製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 10 時間後まで（左図）及び投与 1 時間後まで（右図）の平均血清中リスプロ濃度推移（ITRZ 試験）

表 2.7.2.2-8　T1D 患者に LY900014 製剤 15 U を単回皮下投与したときのリスプロの PK パラメータをヒューマログ 15 U と比較した統計解析（ITRZ 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric LSM	Difference in LSM LY900014 – Humalog (95% CI)	P-value	Ratio of Geometric LSM LY900014:Humalog (95% CI)
Early Insulin Lispro Exposure						
Early 50% t_{max} (min)[a]	Humalog	29	23.3	-12.9 (-15.5, -10.3)	<0.0001	0.444 (0.365, 0.529)
	LY900014	29	10.3			
AUC(0-15min) (pmol·h/L)[b]	Humalog	30	21.0	-	<0.0001	4.69 (3.50, 6.29)
	LY900014	30	98.6			
AUC(0-30min) (pmol·h/L)[b]	Humalog	30	130	-	<0.0001	2.39 (1.89, 3.02)
	LY900014	30	310			
AUC(0-1h) (pmol.h/L)[b]	Humalog	30	519	-	0.0013	1.44 (1.17, 1.78)
	LY900014	30	749			
Late Insulin Lispro Exposure						
Duration (min)[a]	Humalog	30	463	-87.1 (-115, -58.8)	<0.0001	0.812 (0.757, 0.869)
	LY900014	30	376			
Late 50% t_{max} (min) [a]	Humalog	30	149	-27.2 (-40.8, -13.6)	0.0003	0.817 (0.734, 0.905)
	LY900014	30	122			
AUC(2-10h) (pmol·h/L)[b]	Humalog	30	657	-	0.0059	0.528 (0.341, 0.819)
	LY900014	30	347			
AUC(3-10h) (pmol·h/L)[b]	Humalog	30	284	-	0.0006	0.342 (0.194, 0.605)
	LY900014	30	97.3			
Overall Insulin Lispro Exposure						
t_{max} (h) [a]	Humalog	30	0.985	-0.186 (-0.371, -0.002)	0.0477	0.811 (0.644, 0.998)
	LY900014	30	0.799			
C_{max} (pmol/L)[b]	Humalog	30	917	-	0.0587	1.16 (0.994, 1.36)
	LY900014	30	1068			
AUC(0-∞) (pmol·h/L)[b]	Humalog	30	1982	-	0.6227	0.956 (0.792, 1.15)
	LY900014	30	1894			

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; AUC(0-15min) = AUC from time zero to 15 minutes postdose; AUC(0-30min) = AUC from time zero to 30 minutes postdose; AUC(0-1h) = AUC from time zero to 1 hour postdose; AUC(2-10h) = AUC from time 2 to 10 hours postdose; AUC(3-10h) = AUC from time 3 to 10 hours postdose; AUC(0-∞) = AUC from time zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; Duration = time from study drug administration until the serum insulin lispro concentrations reached the lower limit of quantification; Early 50% t_{max} = time to early half-maximal drug concentration; Late

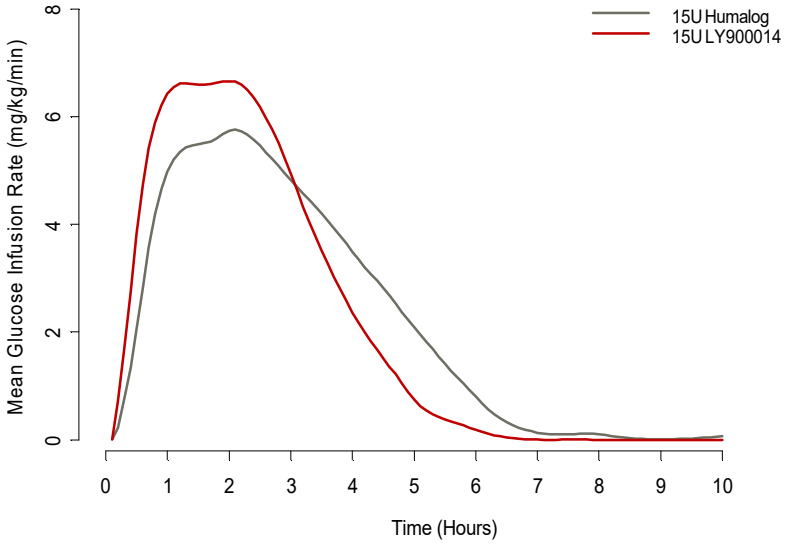
50% t_{max} = time to late half-maximal drug concentration; LSM = least squares mean; N = number of patients; PK = pharmacokinetics; T1D = type 1 diabetes; t_{max} = time of maximum observed drug concentration; U = units.

Note: Only completers are included in the analysis.

[a] LSM instead of geometric LSM. Model: PK = Period + Treatment + Sequence + Patient(Sequence) + Random Error, where Patient(Sequence) is fitted as a random effect. The CIs for the ratio were calculated using the Fieller's theorem. P-value is for the test of the mean difference.

[b] Model: Log(PK) = period + treatment + sequence + patient(sequence) + random error, where patient(sequence) is fitted as a random effect. P-value tests whether the ratio of Geometric LSM = 1.

Source: ITRZ CSR; Table ITRZ.7.3. and Table ITRZ.7.5.



Abbreviation: U = unit.

図 2.7.2.2-9　T1D 患者に LY900014 製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）

表 2.7.2.2-9　T1D 患者に LY900014 製剤 15 U を単回皮下投与したときの PD パラメータをヒューマログ 15 U と比較した統計解析（ITRZ 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric LSM	Difference in LSM LY900014 - Humalog (95% CI)	P-value	Ratio of Geometric LSM LY900014:Humalog (95% CI)
Early Insulin Action						
T_{onset} (min)[a]	Humalog	30	23.20	-6.16 (-9.54, -2.79)	0.0006	0.73 (0.62, 0.87)
	LY900014	30	17.04			
Early 50% tR_{max} (min)[a]	Humalog	30	40.57	-10.52 (-13.92, -7.11)	<0.0001	0.74 (0.69, 0.81)
	LY900014	30	30.05			
$G_{tot(0\text{-}30min)}$ (mg/kg)[b]	Humalog	30	19.25	-	-	2.14 (1.66, 2.86)
	LY900014	30	41.24			
$G_{tot(0\text{-}1h)}$ (mg/kg)[c]	Humalog	30	120.72	-	<0.0001	1.55 (1.33, 1.81)
	LY900014	30	187.46			
$G_{tot(0\text{-}2h)}$ (mg/kg)[c]	Humalog	30	430.23	-	0.0048	1.26 (1.08, 1.48)
	LY900014	30	543.40			
Late Insulin Action						
Duration of Action (min)[a]	Humalog	30	372.04	-67.59 (-97.26, -37.93)	<0.0001	0.82 (0.75, 0.89)
	LY900014	30	304.45			
Late 50% tR_{max} (min)[a]	Humalog	30	262.34	-49.75 (-66.66, -32.83)	<0.0001	0.81 (0.75, 0.87)
	LY900014	30	212.59			
$G_{tot(2h\text{-}End)}$ (mg/kg)[b]	Humalog	30	871.95	-	-	0.80 (0.72, 0.88)
	LY900014	30	696.25			
$G_{tot(3h\text{-}End)}$ (mg/kg)[b]	Humalog	30	544.50	-	-	0.62 (0.54, 0.70)
	LY900014	30	338.55			
$G_{tot(4h\text{-}End)}$ (mg/kg)[b]	Humalog	30	290.42	-	-	0.43 (0.33, 0.52)
	LY900014	30	123.65			
Total Insulin Action						
tR_{max} (min)[a]	Humalog	30	123.03	-19.39 (-33.70, -5.08)	0.0097	0.84 (0.74, 0.95)
	LY900014	30	103.63			
R_{max} (mg/kg/min)[c]	Humalog	30	5.91	-	0.0337	1.14 (1.01, 1.28)
	LY900014	30	6.73			
G_{tot} (mg/kg)[c]	Humalog	30	1265.71	-	0.3173	0.92 (0.79, 1.08)
	LY900014	30	1168.38			

Abbreviations: CI = confidence interval; Duration of action = the time from T_{onset} until the end of the clamp; Early 50% tR_{max} = time prior to tR_{max} when glucose infusion rate is half the maximum glucose infusion rate; GD = glucodynamics; G_{tot} = weight-normalized total amount of glucose infused over the duration of the clamp; G_{tot}(0-30min) = weight-normalized total amount of glucose infused between time zero and 30 minutes; G_{tot}(0-1h) = weight-normalized total amount of glucose infused between time zero and 1 hour; G_{tot}(0-2h) = weight-normalized total amount of glucose infused between time zero and 2 hours; G_{tot}(2h-End) = weight-normalized total amount of glucose infused from 2 hours to the end of the clamp; G_{tot}(3h-End) = weight-normalized total amount of glucose infused from 3 hours to the end of the clamp; G_{tot}(4h-End) = weight-normalized total amount of glucose infused from 4 hours and the end of the clamp; Late 50% tR_{max} = time after tR_{max} when glucose infusion rate is half the maximum glucose infusion rate; LSM = least squares mean; N = number of patients; T1D = type 1 diabetes; T_{onset} = time to onset of insulin action; tR_{max} = time of the maximum glucose infusion rate; R_{max} = weight-normalized maximum glucose infusion rate; U = units.

Note: Only completers are included in the analysis.

[a] LSM instead of geometric LSM. Model: GD = Period + Treatment + Sequence + Patient(Sequence) + Random Error, where Patient(Sequence) is fitted as a random effect. The CIs for the ratio were calculated using the Fieller's theorem. P-value is for the test of mean difference.

[b] Model: GD = Period + Treatment + Sequence + Patient(Sequence) + Random Error, where Patient(Sequence) is fitted as a random effect. The CIs for the ratio were calculated using the Fieller's theorem.

[c] Model: Log(GD) = Period + Treatment + Sequence + Patient(Sequence) + Random Error, where Patient(Sequence) is fitted as a random effect.

Source: ITRZ CSR; Table ITRZ.7.8. and Table ITRZ.7.10.

2.7.2.2.3.2　ITRR 試験（外国人）

試験方法

本試験は、無作為化、被験者及び評価者盲検、2 剤 2 期クロスオーバー試験であり、非高齢及び高齢の T1D 患者を対象に、LY900014 市販予定製剤又はヒューマログを投与したときの PK 及び PD を評価した。LY900014 製剤 15 U を単回皮下投与したときの PK 及び PD をヒューマログ 15 U と比較した。また、LY900014 製剤を皮下投与 15、30、60 及び 120 分後における血漿中トレプロスチニル濃度を評価した。

MDI 又は CSII のいずれかでインスリンが投与されていた T1D 患者 80 例（非高齢者 41 例、高齢者 39 例）が組入れられた。非高齢者群は年齢 22～45 歳、高齢者群は、65～77 歳であった。試験に組入れられた 80 例のうち、79 例が少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた。治験実施計画書に記載されたガイダンスに従って、治験薬投与のための来院の前に基礎インスリン療法を中止した。血糖値を 100 mg/dL±10%に安定させるための導入期間の後、無作為に割付けられた順序に従って LY900014 製剤又はヒューマログを投与した。自動クランプ装置を用いて、投与後 10 時間まで正常血糖クランプを行い、投与 10 時間後まで経時的に血液検体を採取して PK 及び PD を評価した。

結果及び結論

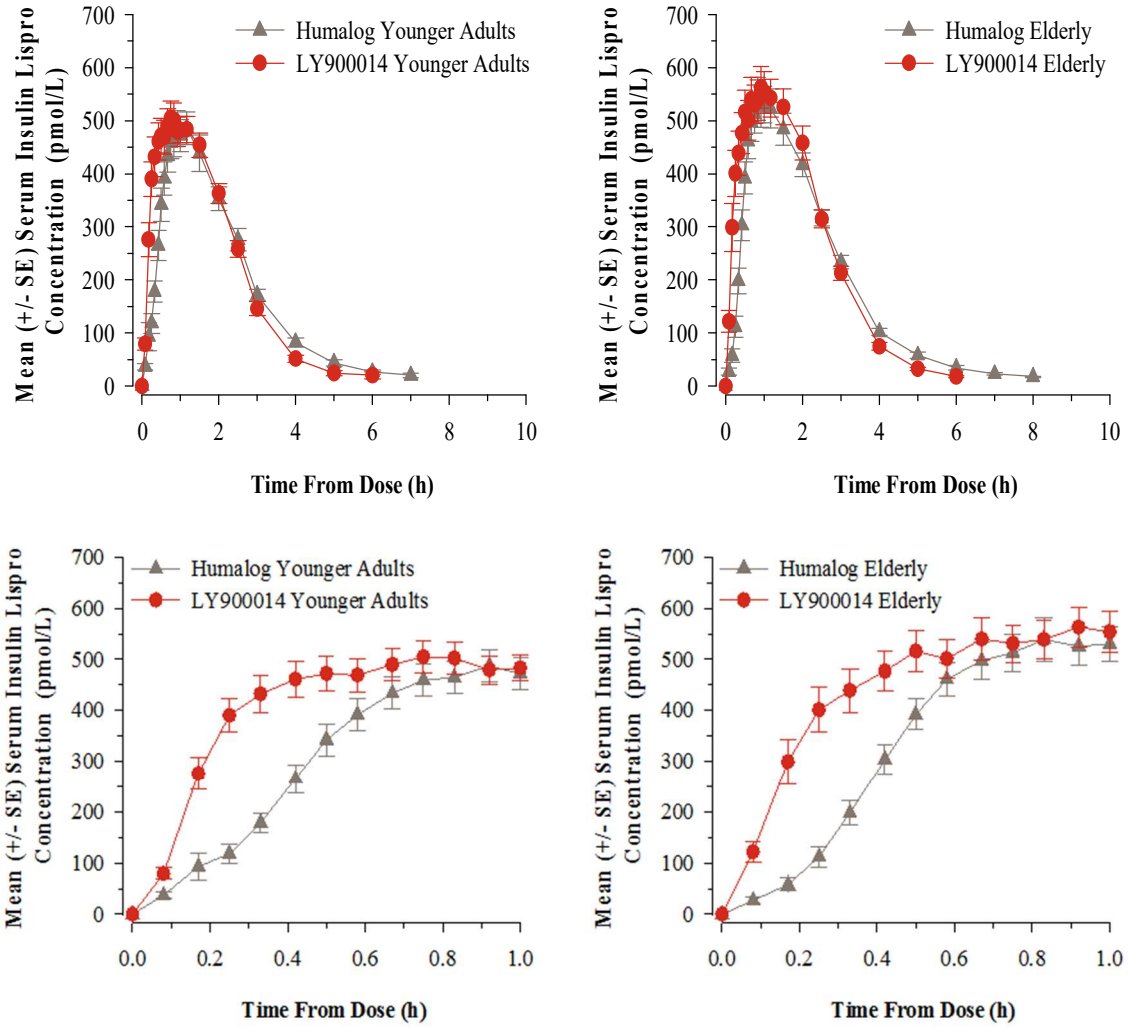
非高齢及び高齢 T1D 患者に LY900014 製剤 15 U を皮下投与したときの忍容性は良好であった。

LY900014 製剤では、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、後期の曝露量が減少し、Duration が短縮した（図 2.7.2.2-10、表 2.7.2.2-10 及び表 2.7.2.2-11）。非高齢及び高齢 T1D 患者のいずれも、LY900014 製剤では Onset of Appearance 推定値は約 1 分であり、ヒューマログよりも 5.5 分短縮した。LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、Early 50% t_{max} は非高齢患者で 15 分、高齢患者で 12 分短縮した。両患者集団とも、LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、リスプロの吸収が速くなることにより、AUC(0-15min)は約 7 倍増加した。この吸収促進に加えて、LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、後期のリスプロの曝露量である AUC(3-10h)は非高齢患者で 41%、高齢患者で 39%減少した。両患者集団とも、LY900014 製剤の Duration は、ヒューマログに比べ 73～74 分短縮した。しかしながら、両患者集団とも、LY900014 製剤とヒューマログとの間で総曝露量［AUC(0-∞)］、C_{max} 及び t_{max} に統計学的な有意差は認められなかった。

PK と同様に、LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、早期のインスリン作用が早く発現し、後期のインスリン作用が減少し、作用持続時間は短縮した（図 2.7.2.2-11、表 2.7.2.2-12 及び表 2.7.2.2-13）。両患者集団とも、LY900014 製剤の T_{onset} は 19～20 分であり、ヒューマログに比べて、統計学的に有意に 11～12 分短縮した。また、LY900014 製剤の Early 50% tR_{max} は、ヒューマログに比べ非高齢患者で 30%、高齢患者で 21%短縮した。LY900014 製剤でインスリン作用が早期に発現したことにより、G_{tot}(0-30min)は、ヒューマログに比べ非高齢患者で 2.9 倍、高齢患者で 3.2 倍統計学的に有意に増加した。LY900014 製剤では、投与 1～3 時間後に最大グルコース低下作用が認められた。LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、インスリン作用発現が早いことにより、Late 50% tR_{max} は統計学的に有意に 12%～13%短縮し、G_{tot}(4h-End)は非高齢患者で 53%、高齢患者で 44%減少した。LY900014 製剤でのインスリン作用の速やかな発現と消失

により、Duration of Action がヒューマログよりも非高齢患者で 43 分、高齢患者で 33 分短縮した。両患者集団とも、LY900014 製剤の R_{max} は、ヒューマログに比べ統計学的に有意に高値を示した。しかしながら、LY900014 製剤とヒューマログとの間で、G_{tot} に統計学的な有意差は認められなかった。

計 423 検体中 1 検体を除いて、LY900014 製剤投与後に血漿中トレプロスチニル濃度は検出されなかった。当該検体では、投与 1 時間後に 0.0112 ng/mL の濃度が認められ、LLOQ（=0.0100 ng/mL）よりわずかに高い値であった。この患者での投与 15 分、30 分及び 2 時間後の検体中に血漿中トレプロスチニル濃度は検出されなかった。



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

図 2.7.2.2-10　非高齢（左図）及び高齢（右図）T1D 患者に LY900014 製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 10 時間後まで（上図）及び投与 1 時間後まで（下図）の平均血清中リスプロ濃度推移
（ITRR 試験）

表 2.7.2.2-10　非高齢 T1D 患者に LY900014 製剤 15 U を単回皮下投与したときのリスプロの PK パラメータをヒューマログ 15 U と比較した統計解析（ITRR 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric LSM	Difference in LSM LY900014 – Humalog (95% CI)	P-value	Ratio of Geometric LSM LY900014:Humalog (95% CI)
Early Insulin Lispro Exposure						
Onset of Appearance (min)[a]	Humalog	37	6.81	-5.51 (-7.19, -3.83)	<0.0001	0.191 (0.120, 0.275)
	LY900014	37	1.30			
Early 50% t_{max} (min)[a]	Humalog	36	29.1	-14.9 (-18.0, -11.8)	<0.0001	0.488 (0.418, 0.563)
	LY900014	36	14.2			
AUC(0-15min) (pmol·h/L)[b]	Humalog	37	4.97	-	<0.0001	7.06 (4.53, 11.0)
	LY900014	37	35.0			
AUC(0-30min) (pmol·h/L)[b]	Humalog	38	49.8	-	<0.0001	2.64 (2.09, 3.33)
	LY900014	38	131			
AUC(0-1h) (pmol·h/L)[b]	Humalog	38	251	-	<0.0001	1.41 (1.25, 1.58)
	LY900014	38	353			
Late Insulin Lispro Exposure						
Late 50% t_{max} (min)[a]	Humalog	36	148	-0.908 (-16.5, 14.6)	0.9062	0.994 (0.894, 1.10)
	LY900014	36	148			
Duration (min)[a]	Humalog	36	443	-73.9 (-95.4, -52.4)	<0.0001	0.833 (0.793, 0.876)
	LY900014	36	369			
AUC(2-10h) (pmol·h/L)[b]	Humalog	38	467	-	<0.0001	0.784 (0.708, 0.868)
	LY900014	38	366			
AUC(3-10h) (pmol·h/L)[b]	Humalog	38	197	-	<0.0001	0.590 (0.504, 0.691)
	LY900014	38	116			

Parameter	Treatment	N	Geometric LSM	Difference in LSM LY900014 – Humalog (95% CI)	P-value	Ratio of Geometric LSM LY900014:Humalog (95% CI)
Overall Insulin Lispro Exposure						
t_{max} (h)[a]	Humalog	38	1.03	-0.0628 (-0.285, 0.159)	0.5702	0.939 (0.743, 1.17)
	LY900014	38	0.969			
C_{max} (pmol/L)[b]	Humalog	38	528	-	0.2221	1.06 (0.966, 1.15)
	LY900014	38	558			
AUC(0-∞) (pmol·h/L)[b]	Humalog	38	1168	-	0.2997	1.03 (0.974, 1.09)
	LY900014	38	1202			

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; AUC(0-15min) = AUC from time zero to 15 minutes; AUC(0-30min) = AUC from time zero to 30 minutes; AUC(0-1h) = AUC from time zero to 1 hour; AUC(2-10h) = AUC from time 2 to 10 hours; AUC(3-10h) = AUC from time 3 to 10 hours; AUC(0-∞) = AUC from time zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; Duration = time from study drug administration until the serum insulin lispro concentrations reached the lower limit of quantification; Early 50% t_{max} = time to early half-maximal drug concentration; Late 50% t_{max} = time to late half-maximal drug concentration; LSM = least squares mean; N = number of patients; Onset of Appearance = time from study drug administration until the first time serum insulin lispro concentrations rose above the lower limit of quantification of 8.6 pmol/L; PK = pharmacokinetics; T1D = type 1 diabetes; t_{max} = time of maximum observed drug concentration; U = units.

Note: Only completers are included in the analysis.

[a] LSM; Model: PK = Period + Treatment + Sequence + Patient(Sequence) + Random Error, where Patient(Sequence) is fitted as a random effect. The CIs for the ratio were calculated using the Fieller's theorem. P-value is for the test of the mean difference.

[b] Model: Log(PK) = Period + Treatment + Sequence + Patient(Sequence) + Random Error, where Patient(Sequence) is fitted as a random effect.

Source: ITRR CSR; Table ITRR.7.6. and Table ITRR.7.7.

表 2.7.2.2-11　高齢 T1D 患者に LY900014 製剤 15 U を単回皮下投与したときのリスプロの PK パラメータをヒューマログ 15 U と比較した統計解析（ITRR 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric LSM	Difference in LSM LY900014 – Humalog (95% CI)	P-value	Ratio Geometric of LSM LY900014:Humalog (95% CI)
Early Insulin Lispro Exposure						
Onset of Appearance (min)[a]	Humalog	37	6.85	-5.53 (-7.46, -3.61)	<0.0001	0.192 (0.124, 0.274)
	LY900014	37	1.32			
Early 50% t_{max} (min)[a]	Humalog	36	27.9	-12.2 (-15.6, -8.85)	<0.0001	0.561 (0.465, 0.664)
	LY900014	36	15.6			
AUC(0-15min) (pmol·h/L)[b]	Humalog	36	5.28	-	<0.0001	7.39 (5.01, 10.9)
	LY900014	36	39.0			
AUC(0-30min) (pmol·h/L)[b]	Humalog	36	58.1	-	<0.0001	2.48 (1.98, 3.10)
	LY900014	36	144			
AUC(0-1h) (pmol·h/L)[b]	Humalog	37	273	-	0.0002	1.41 (1.19, 1.68)
	LY900014	37	386			
Late Insulin Lispro Exposure						
Late 50% t_{max} (min)[a]	Humalog	37	156	-1.68 (-16.5, 13.1)	0.8189	0.989 (0.897, 1.09)
	LY900014	37	154			
Duration (min)[a]	Humalog	33	474	-72.5 (-96.3, -48.6)	<0.0001	0.847 (0.804, 0.893)
	LY900014	33	402			
AUC(2-10h) (pmol·h/L)[b]	Humalog	37	618	-	0.0021	0.808 (0.709, 0.920)
	LY900014	37	499			
AUC(3-10h) (pmol·h/L)[b]	Humalog	37	301	-	<0.0001	0.611 (0.505, 0.741)
	LY900014	37	184			
Overall Insulin Lispro Exposure						
t_{max} (h)[a]	Humalog	37	1.05	0.0323 (-0.167, 0.232)	0.7443	1.03 (0.849, 1.24)
	LY900014	37	1.08			
C_{max} (pmol/L)[b]	Humalog	37	574	-	0.2449	1.07 (0.953, 1.20)
	LY900014	37	615			
AUC(0-∞) (pmol·h/L)[b]	Humalog	37	1398	-	0.6182	1.02 (0.947, 1.09)
	LY900014	37	1423			

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; AUC(0-15min) = AUC from time zero to 15 minutes; AUC(0-30min) = AUC from time zero to 30

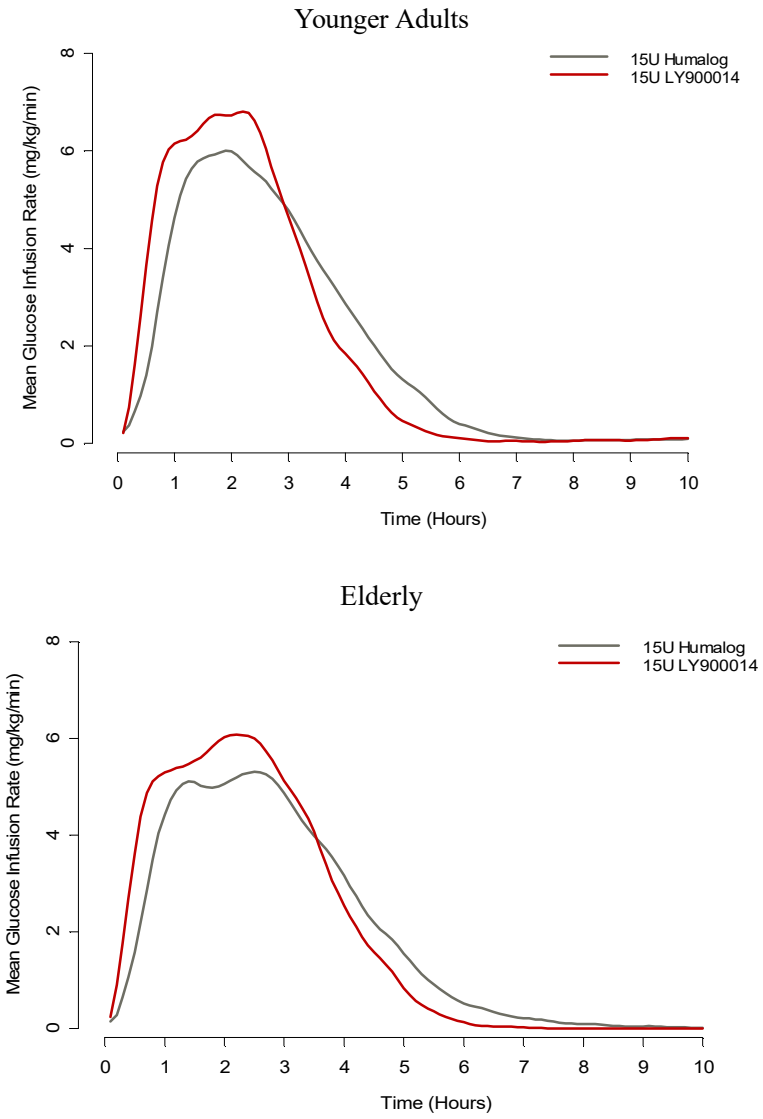
minutes; AUC(0-1h) = AUC from time zero to 1 hour; AUC(0-10h) = AUC from time zero to 10 hours; AUC(2-10h) = AUC from time 2 to 10 hours; AUC(3-10h) = AUC from time 3 to 10 hours; AUC(0-∞) = AUC from time zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; Duration = time from study drug administration until the serum insulin lispro concentrations reached the lower limit of quantification; Early 50% t_{max} = time to early half-maximal drug concentration; Late 50% t_{max} = time to late half-maximal drug concentration; LSM = least squares means; N = number of patients; Onset of Appearance = time from study drug administration until the first time serum insulin lispro concentrations rose above the lower limit of quantification of 8.6 pmol/L; PK = pharmacokinetics; T1D = type 1 diabetes; t_{max} = Time of maximum observed drug concentration; U = units.

Note: Only completers are included in the analysis.

[a] LSM; Model: PK = Period + Treatment + Sequence + Patient(Sequence) + Random Error, where Patient(Sequence) is fitted as a random effect. The CIs for the ratio were calculated using the Fieller's theorem. P-value is for the test of the mean difference.

[b] Model: Log(PK) = Period + Treatment + Sequence + Patient(Sequence) + Random Error, where Patient(Sequence) is fitted as a random effect.

Source: ITRR CSR; Table ITRR.7.8. and Table ITRR.7.9.



Abbreviation: U = unit.

図 2.7.2.2-11　非高齢（上図）及び高齢（下図）T1D 患者に LY900014 製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（ITRR 試験）

表 2.7.2.2-12　非高齢 T1D 患者に LY900014 製剤 15 U を単回皮下投与したときの PD パラメータをヒューマログ 15 U と比較した統計解析（ITRR 試験）

Parameter	Treatment	N	LSM	Difference in LSM LY900014 – Humalog (95% CI)	P-value	Ratio of LSM LY900014:Humalog (95% CI)
Early Insulin Action						
T_{onset} (min)[a]	Humalog	38	31.38	-11.22 (-17.35, -5.09)	0.0007	0.64 (0.52, 0.81)
	LY900014	38	20.16			
Early 50% tR_{max} (min)[a]	Humalog	38	47.49	-14.14 (-18.75, -9.53)	<0.0001	0.70 (0.63, 0.79)
	LY900014	38	33.35			
G_{tot}(0-30min) (mg/kg)[b]	Humalog	38	14.01	26.77 (17.67, 35.87)	<0.0001[d]	2.91 (1.96, 5.21)
	LY900014	38	40.78			
G_{tot}(0-1h) (mg/kg)[b]	Humalog	38	106.38	92.37 (63.51, 121.24)	<0.0001[d]	1.87 (1.54, 2.30)
	LY900014	38	198.75			
G_{tot}(0-2h) (mg/kg)	Humalog	38	406.61[c]	-	<0.0001[e]	1.31[c] (1.17, 1.47)
	LY900014	38	533.95[c]			
Late Insulin Action						
Duration of Action (min)[a]	Humalog	38	343.24	-43.39 (-65.54, -21.23)	0.0003	0.87 (0.82, 0.94)
	LY900014	38	299.86			
Late 50% tR_{max} (min)[a]	Humalog	38	235.63	-29.37 (-42.13, -16.61)	<0.0001	0.88 (0.83, 0.93)
	LY900014	38	206.26			
G_{tot}(2h-End) (mg/kg)	Humalog	38	715.52[c]	-	0.0016[e]	0.84[c] (0.75, 0.93)
	LY900014	38	599.14[c]			
G_{tot}(3h-End) (mg/kg)[b]	Humalog	38	425.40	-150.61 (-203.07, -98.16)	<0.0001[d]	0.65 (0.55, 0.75)
	LY900014	38	274.78			
G_{tot}(4h-End) (mg/kg)[b]	Humalog	38	197.15	-104.73 (-139.82, -69.64)	<0.0001[d]	0.47 (0.34, 0.59)
	LY900014	38	92.42			

Parameter	Treatment	N	LSM	Difference in LSM LY900014 – Humalog (95% CI)	P-value	Ratio of LSM LY900014:Humalog (95% CI)
Total Insulin Action						
tR_{max} (min)[a]	Humalog	38	122.55	-5.38 (-18.18, 7.41)	0.3992	0.96 (0.86, 1.06)
	LY900014	38	117.17			
R_{max} (mg/kg/min)	Humalog	38	6.26[c]	-	0.0048[e]	1.14[c] (1.04, 1.25)
	LY900014	38	7.13[c]			
G_{tot} (mg/kg)	Humalog	38	1150.71[c]	-	0.6680[e]	1.02[c] (0.94, 1.10)
	LY900014	38	1170.60[c]			

Abbreviations: CI = confidence interval; GD = glucodynamics; G_{tot} = weight-normalized glucose infused during clamp; G_{tot}(0-30min) = weight-normalized glucose infused between time zero and 30 minutes; G_{tot}(0-1h) = weight-normalized glucose infused between time zero and 1 hour; G_{tot}(0-2h) = weight-normalized glucose infused between time zero and 2 hours; G_{tot}(2h-End) = weight-normalized glucose infused between time 2 hours and the end of the clamp; G_{tot}(3h-End) = weight-normalized glucose infused between time 3 hours and the end of the clamp; G_{tot}(4h-End) = weight-normalized glucose infused between time 4 hours and the end of the clamp; Early 50% tR_{max} = time prior to tR_{max} when glucose infusion rate is half the maximum glucose infusion rate; Late 50% tR_{max} = time after tR_{max} when glucose infusion rate is half the maximum glucose infusion rate; LSM = least squares mean; N = number of patients; T1D = type 1 diabetes; T_{onset} = time to onset of insulin action; R_{max} = weight-normalized maximum glucose infusion rate; tR_{max} = time of the maximum glucose infusion rate; U = units.

Note: Only completers are included in the analysis.

[a] Model: GD = Period + Treatment + Sequence + Patient(Sequence) + Random Error, where Patient(Sequence) is fitted as a random effect. The CIs for the ratio were calculated using the Fieller's theorem. P-value is for the test of the mean difference.

[b] Parameters containing zero values, LSM from non-log-transformed model (GD = Period + Treatment + Sequence + Patient[Sequence] + Random Error, where Patient[Sequence] is fitted as a random effect), and CI for the treatment ratio is based on Fieller's Theorem.

[c] Geometric LSM from log-transformed model (Log[GD] = Period + Treatment + Sequence + Patient[Sequence] + Random Error, where Patient[Sequence] is fitted as a random effect).

[d] P-value is to test if the LSM difference is equal to zero.

[e] P-value is to test if the ratio of geometric LSM is equal to one.

Source: ITRR CSR; Table ITRR.7.15. and Table ITRR.7.16.

表 2.7.2.2-13　高齢 T1D 患者に LY900014 製剤 15 U を単回皮下投与したときの PD パラメータをヒューマログ 15 U と比較した統計解析（ITRR 試験）

Parameter	Treatment	N	LSM	Difference in LSM LY900014 – Humalog (95% CI)	P-value	Ratio of LSM LY900014:Humalog (95% CI)
Early Insulin Action						
T_{onset} (min)[a]	Humalog	35	30.78	-12.23 (-18.05, -6.40)	<0.0001	0.60 (0.48, 0.77)
	LY900014	35	18.56			
Early 50% tR_{max} (min)[a]	Humalog	35	46.84	-9.72 (-17.47, -1.97)	0.0155	0.79 (0.63, 0.96)
	LY900014	35	37.12			
G_{tot}(0-30min) (ng/kg)[b]	Humalog	35	13.64	29.64 (19.00, 40.28)	<0.0001[d]	3.17 (2.12, 5.59)
	LY900014	35	43.28			
G_{tot}(0-1h) (mg/kg)[b]	Humalog	35	110.23	76.07 (52.16, 99.99)	<0.0001[d]	1.69 (1.45, 2.03)
	LY900014	35	186.31			
G_{tot}(0-2h) (mg/kg)	Humalog	35	340.23[c]	-	<0.0001[e]	1.31[c] (1.18, 1.45)
	LY900014	35	444.71[c]			
Late Insulin Action						
Duration of Action (min)[a]	Humalog	35	353.86	-32.86 (-55.51, -10.20)	0.0058	0.91 (0.85, 0.97)
	LY900014	35	321.00			
Late 50% tR_{max} (min)[a]	Humalog	35	263.29	-34.99 (-51.04, -18.93)	<0.0001	0.87 (0.81, 0.92)
	LY900014	35	228.31			
G_{tot}(2h-End) (mg/kg)	Humalog	35	723.44[c]	-	0.0691[e]	0.91[c] (0.82, 1.01)
	LY900014	35	659.37[c]			
G_{tot}(3h-End) (mg/kg)[b]	Humalog	35	464.62	-101.34 (-151.25, -51.43)	0.0002[d]	0.78 (0.70, 0.88)
	LY900014	35	363.28			
G_{tot}(4h-End) (mg/kg)[b]	Humalog	35	226.09	-98.79 (-135.19, -62.39)	<0.0001[d]	0.56 (0.48, 0.67)
	LY900014	35	127.30			

Parameter	Treatment	N	LSM	Difference in LSM LY900014 – Humalog (95% CI)	P-value	Ratio of LSM LY900014:Humalog (95% CI)
Total Insulin Action						
tR_{max} (min)[a]	Humalog	35	149.61	-26.82 (-46.63, -7.02)	0.0095	0.82 (0.71, 0.95)
	LY900014	35	122.78			
R_{max} (mg/kg/min)	Humalog	35	5.43[c]	-	0.0141[e]	1.14[c] (1.03, 1.26)
	LY900014	35	6.17[c]			
G_{tot} (mg/kg)	Humalog	35	1092.91[c]	-	0.3737[e]	1.03[c] (0.96, 1.12)
	LY900014	35	1130.30[c]			

Abbreviations: CI = confidence interval; GD = glucodynamics; G_{tot} = weight-normalized glucose infused during clamp; G_{tot}(0-30min) = weight-normalized glucose infused between time zero and 30 minutes; G_{tot}(0-1h) = weight-normalized glucose infused between time zero and 1 hour; G_{tot}(0-2h) = weight-normalized glucose infused between time zero and 2 hours; G_{tot}(2h-End) = weight-normalized glucose infused between time 2 hours and the end of the clamp; G_{tot}(3h-End) = weight-normalized glucose infused between time 3 hours and the end of the clamp; G_{tot}(4h-End) = weight-normalized glucose infused between time 4 hours and the end of the clamp; Early 50% tR_{max} = time prior to tR_{max} when glucose infusion rate is half the maximum glucose infusion rate; Late 50% tR_{max} = time after tR_{max} when glucose infusion rate is half the maximum glucose infusion rate; LSM = least squares mean; N = number of patients; T1D = type 1 diabetes; T_{onset} = time to onset of insulin action; R_{max} = weight-normalized maximum glucose infusion rat; tR_{max} = time of the maximum glucose infusion rate; U = units.

Note: Only completers are included in the analysis.

[a] Model: GD = Period + Treatment + Sequence + Patient(Sequence) + Random Error, where Patient(Sequence) is fitted as a random effect. The CIs for the ratio were calculated using the Fieller's theorem. P-value is for the test of the mean difference.

[b] Parameters containing zero values, LSM from non-log-transformed model (GD = Period + Treatment + Sequence + Patient [Sequence] + Random Error, where Patient [Sequence] is fitted as a random effect), and CI for the treatment ratio is based on Fieller's Theorem.

[c] Geometric LSM from log-transformed model (Log[GD] = Period + Treatment + Sequence + Patient [Sequence] + Random Error, where Patient [Sequence] is fitted as a random effect).

[d] P-value is to test if the LSM difference is equal to zero.

[e] P-value is to test if the ratio of geometric LSM is equal to one.

Source: ITRR CSR; Table ITRR.7.17. and Table ITRR.7.18.

2.7.2.2.3.3　ITRU 試験（外国人）

試験方法

本試験は、無作為化、被験者及び評価者盲検、2 剤 2 期クロスオーバー試験であり、T2D 患者を対象に、LY900014 市販予定製剤又はヒューマログを投与したときの PK 及び PD を評価した。LY900014 製剤 15 U を単回皮下投与したときの PK 及び PD をヒューマログ 15 U と比較した。

38～70 歳の T2D 患者 38 例（男性 35 例、女性 3 例）が試験に組入れられた。試験開始 3 日前に、メトホルミンを除くすべての糖尿病治療薬を中止した。グルコース濃度を 100 mg/dL±10%に安定させるための 1～6 時間の導入期間の後、無作為に割付けられた順序に従って LY900014 製剤又はヒューマログを投与した。自動クランプ装置を用いて、10 時間まで正常血糖クランプを行い、投与 10 時間後まで経時的に血液検体を採取して PK 及び PD を評価した。

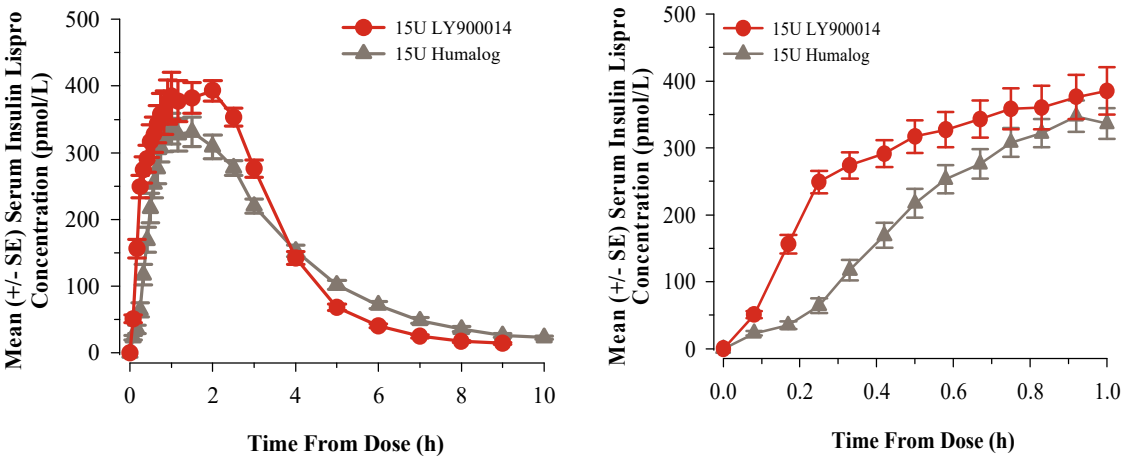
結果及び結論

T2D 患者に LY900014 製剤 15 U を皮下投与したときの忍容性は良好であった。

LY900014 製剤では、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、後期のリスプロの曝露量が減少し、Duration が短縮した（図 2.7.2.2-12 及び表 2.7.2.2-14）。LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、Onset of Appearance 推定値は 6 分早く、Early 50% t_{max} は 37%短縮した。LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、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は統計学的に有意に増加し、AUC(0-15min)は 6.4 倍増加した。リスプロの吸収促進に加え、LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、AUC(3-10h)は 26%減少し、Duration は約 120 分短縮した。LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、リスプロの吸収が速いことにより、C_{max} が統計学的に有意に高かった。しかしながら、LY900014 製剤とヒューマログとの間で、総曝露量［AUC(0-∞)］及び t_{max} に統計学的な有意差は認められなかった。

PK と同様に、LY900014 製剤では、ヒューマログに比べ、早期のインスリン作用が早く発現し、後期のインスリン作用が減少した（図 2.7.2.2-13 及び表 2.7.2.2-15）。LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、T_{onset} は統計学的に有意に 12.9 分短縮し、G_{tot}(0-30min)は 4.2 倍増加した。LY900014 製剤でインスリン作用が早期に発現したことにより、後期のインスリン作用［G_{tot}(4h-End)］は、ヒューマログに比べ 20%減少した。早期及び後期のインスリン作用のより早期へのシフトにより、LY900014 製剤の R_{max} は、ヒューマログに比べ 27%高値を示した。しかしながら、LY900014 製剤とヒューマログとの間で G_{tot} に統計学的な有意差は認められなかった。

正常血糖クランプ中の LY900014 とヒューマログ 15 U を投与したときの平均 C-ペプチドプロファイルは同様であった。



Abbreviations: h = hours; SE = standard error; U = units.

図 2.7.2.2-12　T2D 患者に LY900014 製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 10 時間後まで（左図）及び投与 1 時間後まで（右図）の平均血清中リスプロ濃度推移（ITRU 試験）

表 2.7.2.2-14　T2D 患者に LY900014 製剤 15 U を単回皮下投与したときのリスプロの PK パラメータをヒューマログ 15 U と比較した統計解析（ITRU 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric LSM	Difference in LSM LY900014 – Humalog (95% CI)	P-value	Ratio of Geometric LSM LY900014:Humalog (95% CI)
Early Insulin Lispro Exposure						
Onset of Appearance (min) [a]	Humalog	33	7.22	-5.52 (-6.99, -2.88)	<0.0001	0.271 (0.145, 0.374)[b]
	LY900014	33	1.09			
Early 50% t_{max} (min) [a]	Humalog	38	28.9	-8.62 (-18.4, -4.28)	<0.0001	0.630 (0.518, 0.758)[b]
	LY900014	38	15.2			
AUC(0-15min) (pmol·h/L)[c]	Humalog	37	3.84	-	<0.0001	6.38 (4.55, 8.94)
	LY900014	37	24.5			
AUC(0-30min) (pmol·h/L)[c]	Humalog	38	29.7	-	<0.0001	2.92 (2.27, 3.76)
	LY900014	38	86.6			
AUC(0-1h) (pmol·h/L)[c]	Humalog	38	170	-	<0.0001	1.46 (1.26, 1.69)
	LY900014	38	248			
Late Insulin Lispro Exposure						
Duration (min)[a]	Humalog	18	570	-120 (-120, 0)	0.0034	0.909 (0.854, 0.965)[b]
	LY900014	18	480			
Late 50% t_{max} (min)[a]	Humalog	38	217	-9.18 (-44.9, 19.2)	0.2034	0.936 (0.851, 1.04)[b]
	LY900014	38	207			
AUC(2-10h) (pmol·h/L)[c]	Humalog	38	775	-	0.0864	0.928 (0.852, 1.01)
	LY900014	38	719			
AUC(3-10h) (pmol·h/L)[c]	Humalog	38	498	-	<0.0001	0.736 (0.643, 0.844)
	LY900014	38	367			
Overall Insulin Lispro Exposure						
t_{max} (h)[a]	Humalog	38	1.09	0.295 (0, 0.500)	0.1002	1.15 (0.930, 1.42)[b]
	LY900014	38	2.00			
C_{max} (pmol/L)[c]	Humalog	38	370	-	0.0005	1.19 (1.09, 1.31)
	LY900014	38	441			
AUC(0-∞) (pmol·h/L)[c]	Humalog	38	1321	-	0.0676	1.05 (0.996, 1.11)
	LY900014	38	1387			

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; AUC(0-15min) = AUC from time zero to 15 minutes postdose; AUC(0-30min) = AUC from time zero to 30 minutes postdose; AUC(0-1h) = AUC from time zero to 1 hour postdose; AUC(2-10h) = AUC from time 2 to 10 hours postdose; AUC(3-10h) = area under the concentration versus time curve from time 3 to 10 hours postdose; AUC(0-∞) = AUC from time zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; Duration = time from study drug administration until the serum insulin lispro concentrations reached the lower limit of quantification; Early 50% t_{max} = time to early half-maximal drug concentration; Late 50% t_{max} = time to late half-maximal drug concentration; LSM = least squares mean; N = number of patients; Onset of Appearance = time from study drug administration until the first time serum insulin lispro concentrations rose above the lower limit of quantification of 8.6 pmol/L; PK = pharmacokinetics; T2D = type 2 diabetes; t_{max} = time of maximum observed drug concentration; U = units.

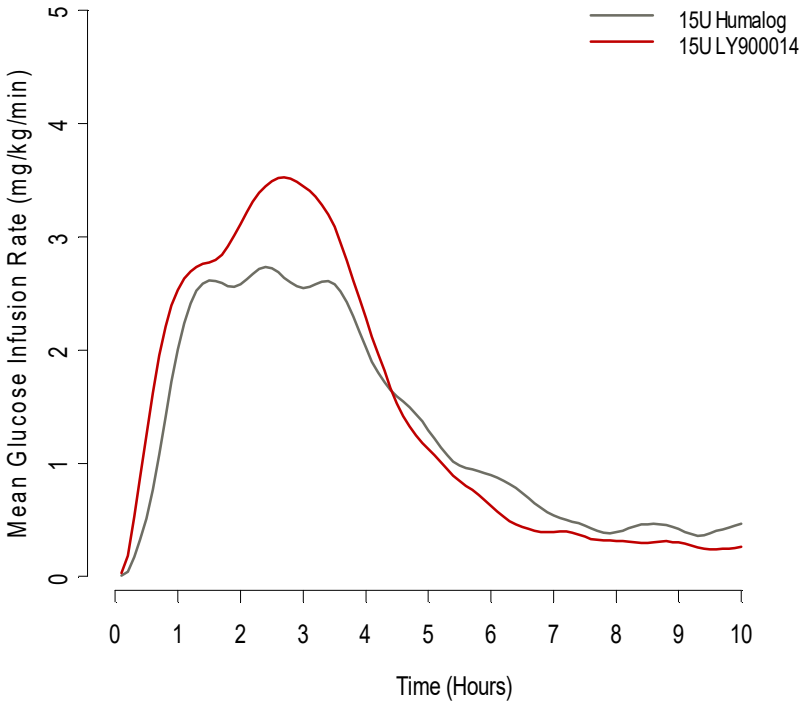
Note: Only completers are included in the analysis.

[a] Medians instead of geometric LSM. P-value is from the Wilcoxon signed rank test. An alpha level of 0.05 was used for the analysis.

[b] Ratio of LSM; Model: PK = Period + Treatment + Sequence + Patient(Sequence) + Random Error, where Patient(Sequence) is fitted as a random effect. The CIs for the ratio were calculated using the Fieller's theorem. P-value is for the test of the mean difference. Patients who completed at least 1 period and had measurable insulin lispro concentrations were included in the analysis.

[c] Model: log(PK) = period + treatment + sequence + patient (sequence) + random error, where patient (sequence) is fitted as a random effect.

Source: ITRU CSR, Table ITRU.7.4, Table ITRU.7.2, and Table ITRU.7.3.



Abbreviation: U = units.

図 2.7.2.2-13　T2D 患者に LY900014 製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（ITRU 試験）

表 2.7.2.2-15　T2D 患者に LY900014 製剤 15 U を単回皮下投与したときの PD パラメータをヒューマログ 15 U と比較した統計解析（ITRU 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric LSM	Difference in LSM LY900014 - Humalog (95% CI)	P-value	Ratio of Geometric LSM LY900014:Humalog (95% CI)
Early Insulin Action						
T_{onset} (min)[a]	Humalog	37	44.99	-12.89 (-18.67, -7.12)	<0.0001[b]	0.71 (0.62, 0.82)
	LY900014	37	32.10			
Early 50% tR_{max} (min)[a]	Humalog	36	55.94	-2.16 (-11.69, 7.37)	0.6486[b]	0.96 (0.80, 1.14)
	LY900014	36	53.78			
G_{tot}(0-30min) (mg/kg)[c]	Humalog	37	2.82	-	<0.0001[b]	4.24 (2.46, 11.15)
	LY900014	37	11.96			
G_{tot}(0-1h) (mg/kg)[c]	Humalog	37	41.95	-	<0.0001[b]	1.75 (1.42, 2.33)
	LY900014	37	73.35			
G_{tot}(0-2h) (mg/kg)[c]	Humalog	37	157.02	-	0.0025	1.30 (1.10, 1.53)
	LY900014	37	204.27			
Late Insulin Action						
Duration of Action (min)[a]	Humalog	37	404.90	-18.38 (-60.70, 23.94)	0.3840[b]	0.95 (0.86, 1.06)
	LY900014	37	386.52			
Late 50% tR_{max} (min)[a]	Humalog	36	269.18	-23.62 (-58.64, 11.40)	0.1795[b]	0.91 (0.80, 1.05)
	LY900014	36	245.56			
G_{tot}(2h-End) (mg/kg)[c]	Humalog	37	493.83	-	0.2559	1.08 (0.95, 1.22)
	LY900014	37	531.22			
G_{tot}(3h-End) (mg/kg)[c]	Humalog	37	341.86	-	0.8625	0.98 (0.83, 1.17)
	LY900014	37	336.73			
G_{tot}(4h-End) (mg/kg)[c]	Humalog	37	286.44	-	0.0099[b]	0.80 (0.68, 0.94)
	LY900014	37	230.54			
Total Insulin Action						
tR_{max} (min)[a]	Humalog	36	147.50	12.17 (-10.13, 34.46)	0.2753[b]	1.08 (0.94, 1.26)
	LY900014	36	159.67			
R_{max} (mg/kg/min)[c]	Humalog	37	2.89	-	0.0008	1.27 (1.11, 1.44)
	LY900014	37	3.66			
G_{tot} (mg/kg)[c]	Humalog	37	670.26	-	0.0575	1.12 (1.00, 1.26)
	LY900014	37	750.27			

Abbreviations: CI = confidence interval; GD = glucodynamics; Early 50% tR_{max} = time prior to tR_{max} when glucose infusion rate is half the maximum glucose infusion rate; G_{tot} = weight-normalized total amount of glucose infused over the duration of the clamp; G_{tot}(0-30min) = weight-normalized total amount of glucose infused between time zero and 30 minutes; G_{tot}(0-1h) = weight-normalized total amount of glucose infused between time zero and 1 hour; G_{tot}(0-2h) = weight-normalized total amount of glucose infused between time zero and 2 hours; G_{tot}(2h-End) = weight-normalized total amount of glucose infused from 2 hours to the end of the clamp; G_{tot}(3h-End) = weight-normalized total amount of glucose infused from 3 hours to the end of the clamp; G_{tot}(4h-End) = weight-normalized total amount of glucose infused from 4 hours and the end of the clamp; Late 50% tR_{max} = time after tR_{max} when glucose infusion rate is half the maximum glucose infusion rate; LSM = least squares mean; N = number of patients; T2D = type 2 diabetes; T_{onset} = time to onset of insulin action; tR_{max} = time of the maximum glucose infusion rate; R_{max} = weight-normalized maximum glucose infusion rate; U = units.

Note:　Only completers are included in the analysis.

[a] LSM; Model: Log(GD) = Period + Treatment + Sequence + Patient (Sequence) + Random Error, where Patient (Sequence) is fitted as a random effect. The CIs for the ratio were calculated using the Fieller's theorem. P-value is for the test of the mean difference.

[b] Model: GD = Period + Treatment + Sequence + Patient (Sequence) + Random Error, where Patient (Sequence) is fitted as a random effect. The CIs for the ratio were calculated using the Fieller's theorem. P-value tests whether the difference in LSM = 0.

[c] Model: Log(GD) = Period + Treatment + Sequence + Patient (Sequence) + Random Error, where Patient (Sequence) is fitted as a random effect. P-value tests whether the ratio of Geometric LSM = 1.

Source: ITRU CSR; Table ITRU.7.8. and Table ITRU.7.9.

2.7.2.2.4 1 型糖尿病及び 2 型糖尿病患者：食事負荷試験

2.7.2.2.4.1 ITRV 試験（外国人）

試験方法

本試験は、無作為化、被験者及び評価者盲検、2 剤 4 期クロスオーバー試験であり、T1D 患者を対象に、LY900014 市販予定製剤又はヒューマログを投与したときの PK 及び PD を評価した。LY900014 製剤を単回皮下投与したときの PK 及び PD をヒューマログと比較した。また、LY900014 製剤又はヒューマログを食事開始直前と食事開始後 20 分に投与したときのグルコースに対する投与タイミングの影響を比較した。

23～69 歳の T1D 患者 36 例（男性 27 例、女性 9 例）が無作為に割付けられ、少なくとも 1 回の治験薬の投与を受け、35 例が試験を完了した。試験期間中、実施中の基礎インスリン療法を、治験実施施設で提供されたインスリングラルギン及びヒューマログに変更した。ヒューマログに移行した後、MMTT 中に各被験者に投与する LY900014 製剤又はヒューマログの適切な用量を評価した。炭水化物約 100 g を含有する液体の試験食を用いた。食事中の炭水化物量に応じて、被験者ごとに LY900014 製剤又はヒューマログの用量を個別に調整した。4 回の MMTT 時の食事及び用量は同一とした。LY900014 製剤及びヒューマログの平均用量は 12.4 U（範囲：6～34 U）であった。血中グルコース濃度を 135±15 mg/dL に安定させた後、MMTT 中に試験食の摂取開始直前と摂取開始後 20 分のいずれかで無作為に割付けられた順序に従って LY900014 製剤又はヒューマログを投与した。

結果及び結論

T1D 患者に LY900014 製剤を皮下投与したときの忍容性は良好であった。

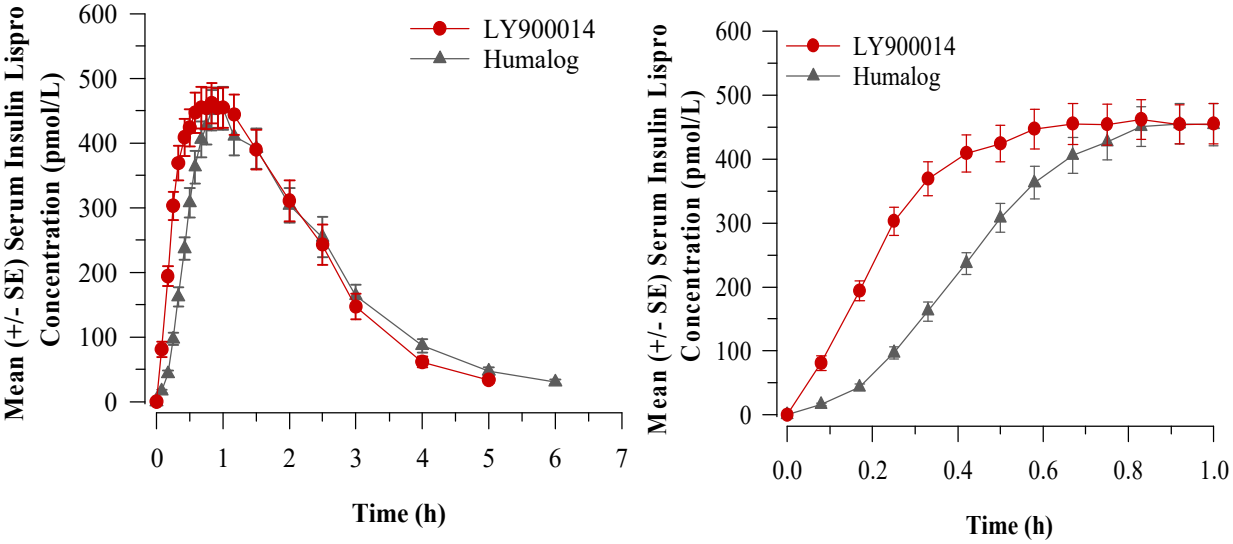
LY900014 製剤では、ヒューマログと比べて、リスプロの吸収が早期にシフトし、後期の曝露量が減少し、Duration が短縮した（図 2.7.2.2-14 及び表 2.7.2.2-16）。LY900014 製剤の Onset of Appearance 推定値は約 1 分であり、ヒューマログよりも 3.8 分短縮した。LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、Early 50% t_{max} は約 12 分短縮（46%短縮）し、AUC(0-15min)が 4.3 倍増加し、早期のリスプロの曝露量は統計学的に有意に増加することが示された。リスプロの吸収促進に加えて、LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、後期のリスプロの曝露量［AUC(2-7h)及び AUC(3-7h)］はそれぞれ 28%及び 44%減少し、Duration は 57 分短縮した。しかしながら、LY900014 製剤とヒューマログとの間で総曝露量［AUC(0-∞)］、C_{max} 及び t_{max} に統計学的な有意差は認められなかった。

リスプロの C_{max} 及び AUC(0-∞)の被験者内変動は、LY900014 製剤とヒューマログで同程度であった（表 2.7.2.2-17）。

T1D 患者に両製剤を食事開始直前に投与したとき、LY900014 製剤では、ヒューマログに比較して、食事後 4 時間までの Glucose ΔAUC(0-4h)は統計学的に有意に減少した（図 2.7.2.2-15 及び表 2.7.2.2-18）。LY900014 製剤の Glucose ΔAUC(0-4h)は、ヒューマログに比べて 35%（65.83 mg·h/dL）減少した。さらに、LY900014 製剤では、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値（ΔBG1h 及び ΔBG2h）はそれぞれ 27.3 mg/dL 及び 22.6 mg/dL 低下した。

食事開始後 20 分に両製剤を投与した場合、LY900014 製剤での Glucose ΔAUC(0-5h)は、ヒューマログに比べて 18%（44.63 mg·h/dL）減少したが、統計学的な有意差は認められなかった（図 2.7.2.2-15 及び表 2.7.2.2-18）。

LY900014 製剤の食事開始後 20 分投与とヒューマログの食事開始直前投与では、Glucose ΔAUC(0-5h)は LY900014 製剤とヒューマログで同程度であった（図 2.7.2.2-16 及び表 2.7.2.2-19）。



Abbreviations: h = hours; SE = standard error.

図 2.7.2.2-14　T1D 患者に LY900014 製剤又はヒューマログを単回皮下投与したときの
投与 7 時間後まで（左図）及び投与 1 時間後まで（右図）の
平均血清中リスプロ濃度推移（ITRV 試験）

表 2.7.2.2-16　T1D 患者に LY900014 製剤を単回皮下投与したときのリスプロの PK パラメータをヒューマログと比較した統計解析（ITRV 試験）

Parameter	Treatment	n	N	Geometric LSM	Difference in LSM LY900014 – Humalog (95% CI)	P-value	Ratio of Geometric LSM LY900014:Humalog (95% CI)
Early Insulin Lispro Exposure							
Onset of Appearance (min)[a]	Humalog	64	32	4.84	-3.81 (-4.78, -2.84)	<0.0001	0.213 (0.164, 0.277)
	LY900014	64	32	1.03			
Early 50% t_{max} (min)[a]	Humalog	62	31	26.2	-12.2 (-14.0, -10.4)	<0.0001	0.535 (0.468, 0.602)
	LY900014	62	31	14.0			
AUC(0-15min) (pmol·h/L)[b]	Humalog	60	30	7.13	-	<0.0001	4.28 (3.51, 5.21)
	LY900014	60	30	30.5			
AUC(0-30min) (pmol·h/L)[b]	Humalog	66	33	48.0	-	<0.0001	2.36 (2.04, 2.73)
	LY900014	66	33	113			
AUC(0-1h) (pmol·h/L)[b]	Humalog	66	33	233	-	<0.0001	1.33 (1.22, 1.45)
	LY900014	66	33	311			
Late Insulin Lispro Exposure							
Duration (min)[a]	Humalog	26	13	359	-57.1 (-78.3, -35.9)	<0.0001	0.841 (0.765, 0.921)
	LY900014	26	13	301			
Late 50% t_{max} (min)[a]	Humalog	62	31	145	-10.9 (-18.5, -3.22)	0.0058	0.925 (0.877, 0.975)
	LY900014	62	31	134			
AUC(2-7h) (pmol·h/L)[b]	Humalog	66	33	349	-	<0.0001	0.723 (0.646, 0.809)
	LY900014	66	33	253			
AUC(3-7h) (pmol·h/L)[b]	Humalog	66	33	155	-	<0.0001	0.560 (0.482, 0.651)
	LY900014	66	33	86.7			

Parameter	Treatment	n	N	Geometric LSM	Difference in LSM LY900014 – Humalog (95% CI)	P-value	Ratio of Geometric LSM LY900014:Humalog (95% CI)
Overall Insulin Lispro Exposure							
t_{max} (h)[a]	Humalog	66	33	0.953	-0.109 (-0.224, 0.005)	0.0615	0.885 (0.785, 0.989)
	LY900014	66	33	0.844			
AUC(0-∞) (pmol·h/L)[b]	Humalog	66	33	971	-	0.4195	0.975 (0.916, 1.04)
	LY900014	66	33	946			
C_{max} (pmol/L)[b]	Humalog	66	33	446	-	0.0994	1.07 (0.988, 1.15)
	LY900014	66	33	476			

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; AUC(0-15min) = AUC from time zero to 15 minutes postdose; AUC(0-30min) = AUC from time zero to 30 minutes postdose; AUC(0-1h) = AUC from time zero to 1 hour postdose; AUC(2-7h) = AUC from time 2 to 7 hours postdose; AUC(3-7h) = AUC from time 3 to 7 hours postdose; AUC(0-∞) = AUC from time zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; Duration = time from study drug administration until the serum insulin lispro concentrations reached the lower limit of quantification; Early 50% t_{max} = time to early half-maximal drug concentration; Late 50% t_{max} = time to late half-maximal drug concentration; LSM = least squares mean; N = number of patients; n = number of observations; Onset of Appearance = time from study drug administration until the first time serum insulin lispro concentrations rose above the lower limit of quantification of 8.6 pmol/L; PK = pharmacokinetics; t_{max} = time of maximum observed drug concentration; T1D = type 1 diabetes.

Note: Only completers are included in the analysis.

[a] LSM; Model: PK = Period + Treatment + Patient + Random Error, where Patient is fitted as a random effect. The CIs for the ratio were calculated using the Fieller's theorem. P-value is for the test of the mean difference.

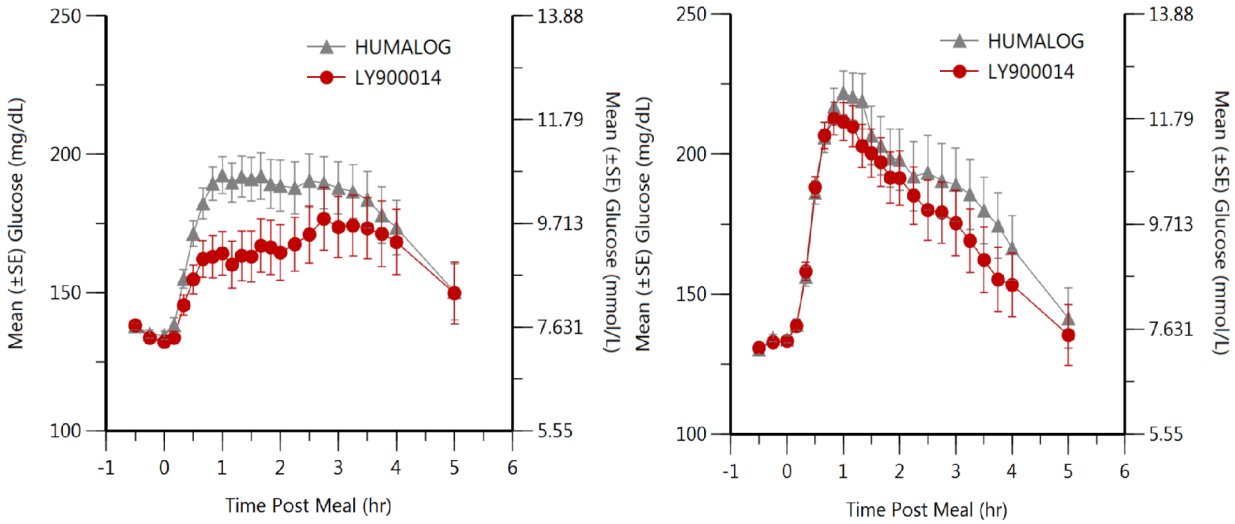
[b] Model: Log(PK) = Period + Treatment + Patient + Random Error, where Patient is fitted as a random effect.

Source: ITRV CSR; Table ITRV.7.4. and Table ITRV.7.5.

表 2.7.2.2-17　T1D 患者に LY900014 製剤又はヒューマログを単回皮下投与したときのリスプロの PK パラメータの被験者内変動（ITRV 試験）

Parameter	Within-patient CV% (95% CI)	
	LY900014	Humalog
C_{max} (pmol/L)	18.4 (14.6, 24.9)	20.1 (16.0, 27.3)
AUC(0-∞) (pmol·h/L)	12.9 (10.3, 17.2)	9.97 (7.96, 13.3)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; CV% = coefficient of variation; PK = pharmacokinetics; T1D = type 1 diabetes.
Note:　Only completers are included in the analysis.
Model: Log(PK) = Period + Treatment + Patient + Random Error, where Patient is fitted as a random effect and a repeated statement is used.
Source: ITRV CSR; Table ITRV.7.7.



Abbreviations: hr = hours; SE = standard error.

図 2.7.2.2-15　食事開始直前（左図）及び食事開始後 20 分（右図）に LY900014 製剤又はヒューマログを単回皮下投与したときの平均グルコース濃度推移（ITRV 試験）

表 2.7.2.2-18　T1D 患者に MMTT による食事開始直前又は食事開始後 20 分に LY900014 製剤又はヒューマログを単回皮下投与したときのベースラインで補正した PD パラメータを比較した統計解析（ITRV 試験）

Parameter	Treatment	Time, min	N	LSM	Difference in LSM LY900014 – Humalog (95% CI)	P-value	Ratio of LSM LY900014:Humalog (95% CI)
ΔBG_{max} (mg/dL)	Humalog	0	35	89.39	-10.27 (-27.06, 6.51)	0.2274	0.89 (0.70, 1.10)
	LY900014		35	79.11			
	Humalog	+20	35	114.79	-10.30 (-27.09, 6.48)	0.2262	0.91 (0.79, 1.05)
	LY900014		35	104.49			
ΔBG1h (mg/dL)	Humalog	0	35	56.71	-27.30 (-41.39, -13.22)	0.0002	0.52 (0.28, 0.77)
	LY900014		35	29.40			
	Humalog	+20	35	89.08	-9.63 (-23.71, 4.46)	0.1782	0.89 (0.77, 1.04)
	LY900014		35	79.46			
ΔBG2h (mg/dL)	Humalog	0	34	55.24	-22.58 (-43.96, -1.20)	0.0386	0.59 (0.28, 0.95)
	LY900014		34	32.66			
	Humalog	+20	34	67.82	-6.38 (-27.76, 15.00)	0.5549	0.91 (0.64, 1.32)
	LY900014		34	61.44			
Glucose ΔAUC(0-30min) (mg·h/dL)	Humalog	0	35	6.54	-3.18 (-5.66, -0.71)	0.0120	0.51 (0.19, 0.94)
	LY900014		35	3.36			
	Humalog	+20	35	9.17	0.87 (-1.60, 3.34)	0.4877	1.09 (0.88, 1.38)
	LY900014		35	10.04			
Glucose ΔAUC(0-1h) (mg·h/dL)	Humalog	0	35	30.87	-14.13 (-22.06, -6.20)	0.0006	0.54 (0.30, 0.82)
	LY900014		35	16.74			
	Humalog	+20	35	47.69	-0.53 (-8.46, 7.40)	0.8940	0.99 (0.87, 1.13)
	LY900014		35	47.15			
Glucose ΔAUC(0-2h) (mg·h/dL)	Humalog	0	35	85.91	-40.01 (-62.47, -17.54)	0.0006	0.53 (0.28, 0.80)
	LY900014		35	45.90			
	Humalog	+20	35	124.55	-9.05 (-31.51, 13.42)	0.4261	0.93 (0.79, 1.11)
	LY900014		35	115.50			
Glucose ΔAUC(0-3h) (mg·h/dL)	Humalog	0	35	139.20	-57.10 (-99.02, -15.18)	0.0081	0.59 (0.31, 0.88)
	LY900014		35	82.10			
	Humalog	+20	35	184.28	-19.09 (-61.01, 22.84)	0.3685	0.90 (0.71, 1.16)
	LY900014		35	165.19			

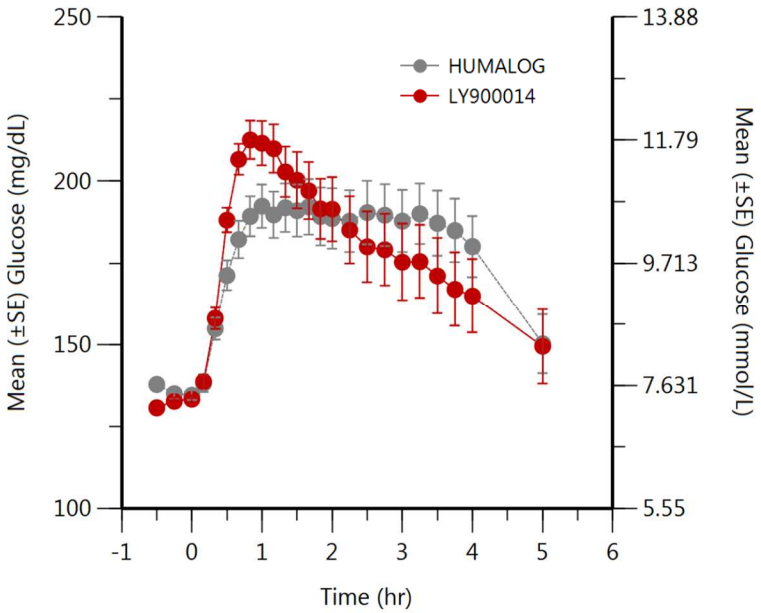
Parameter	Treatment	Time, min	N	LSM	Difference in LSM LY900014 – Humalog (95% CI)	P-value	Ratio of LSM LY900014:Humalog (95% CI)
Glucose ΔAUC(0-4h) (mg·h/dL)	Humalog	0	35	185.51	-65.83 (-128.18, -3.48)	0.0387	0.65 (0.33, 0.99)
	LY900014		35	119.69			
	Humalog	+20	35	231.08	-35.37 (-97.72, 26.99)	0.2631	0.85 (0.62, 1.15)
	LY900014		35	195.72			
Glucose ΔAUC(0-5h) (mg·h/dL)	Humalog	0	35	211.49	-67.51 (-148.61, 13.59)	0.1017	0.68 (0.32, 1.10)
	LY900014		35	143.98			
	Humalog	+20	35	252.40	-44.63 (-125.73, 36.47)	0.2775	0.82 (0.56, 1.19)
	LY900014		35	207.77			
Glucose ΔAUC(2-5h) (mg·h/dL)	Humalog	0	35	125.58	-27.51 (-92.21, 37.20)	0.4010	0.78 (0.29, 1.46)
	LY900014		35	98.07			
	Humalog	+20	35	127.85	-35.58 (-100.29, 29.12)	0.2778	0.72 (0.28, 1.35)
	LY900014		35	92.27			

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; CI = confidence interval; ΔBG1h = change from baseline glucose at 1hour; ΔBG2h = change from baseline glucose at 2hours; ΔBG_{max} = maximum change from baseline glucose value; Glucose ΔAUC(0-30min) = change from baseline glucose AUC from time zero to 30 minutes postdose; GD = glucodynamics; Glucose ΔAUC(0-1h) = change from baseline glucose AUC from time zero to 1 hour postdose; Glucose ΔAUC(0-2h) = change from baseline glucose AUC from time zero to 2 hours postdose; Glucose ΔAUC(0-3h) = change from baseline glucose AUC from time zero to 3 hours postdose; Glucose ΔAUC(0-4h) = change from baseline glucose AUC from time zero to 4 hours postdose; Glucose ΔAUC(0-5h) = change from baseline glucose AUC from time zero to 5 hours postdose; Glucose ΔAUC(2-5h) = change from baseline glucose AUC from time 2 to 5 hours postdose; LSM = least squares mean; N = number of patients.

Note: Only completers are included in the analysis.

Model: GD = Treatment + Period + Timing + Treatment*Timing + Patient + Random Error, where Patient is fitted as a random effect. The CIs for the ratio were calculated using the Fieller's theorem. P-value is for the test of the mean difference.

Source: ITRV CSR; Table ITRV.7.12. and Table ITRV.7.13.



Abbreviations: hr = hours; SE = standard error.

図 2.7.2.2-16　ヒューマログを食事開始直前に投与、及び LY900014 製剤を食事開始後 20 分に投与したときの平均グルコース濃度推移（ITRV 試験）

表 2.7.2.2-19　MMTT により LY900014 製剤を食事開始後 20 分に投与したときとヒューマログを食事開始直前に投与したときのベースラインで補正した PD パラメータを探索的に比較した統計解析（ITRV 試験）

Parameter	Treatment	Time, min	N	LSM	Difference in LSM LY900014 – Humalog (95% CI)	P-value	Ratio of LSM LY900014:Humalog (95% CI)
Glucose ΔAUC(0-5h) (mg·h/dL)	Humalog	0	35	211.49	-3.72 (-84.82, 77.38)	0.9276	0.98 (0.59, 1.54)
	LY900014	+20	35	207.77			

Abbreviations: CI = confidence interval; Glucose ΔAUC(0-5h) = change from baseline glucose area under the concentration versus time curve from time zero to 5 hours postdose; GD = glucodynamics; LSM = least squares mean; N = number of patients.

Note: Only completers are included in the analysis.

Model: GD = Treatment + Period + Timing + Treatment*Timing + Patient + Random Error, where Patient is fitted as a random effect. The CIs for the ratio were calculated using the Fieller's theorem. P-value is for the test of the mean difference.

Source: ITRV CSR; Table ITRV.11.10.

2.7.2.2.4.2 ITRW 試験（外国人）

試験方法

本試験は、無作為化、被験者及び評価者盲検、2 剤 4 期クロスオーバー試験であり、T2D 患者を対象に、LY900014 市販予定製剤又はヒューマログを投与したときの PK 及び PD を評価した。LY900014 製剤を単回皮下投与したときの PK 及び PD をヒューマログと比較した。また、食事開始直前と食事開始後 20 分に LY900014 製剤又はヒューマログを投与した場合のグルコースに対する投与タイミングの影響を比較した。試験期間中は、通常の基礎インスリン療法を継続した。

48～70 歳の被験者 36 例（男性 31 例、女性 5 例）が無作為に割付けられ、少なくとも 1 回の治験薬の投与を受け、35 例が試験を完了した。試験期間中、実施中の基礎インスリン療法を、インスリングラルギン及びヒューマログに変更した。ヒューマログに移行した後、MMTT 中に各被験者に投与する LY900014 製剤又はヒューマログの適切な用量を評価した。炭水化物約 100 g を含有する液体の試験食を用いた。食事中の炭水化物量に応じて、被験者ごとに LY900014 製剤又はヒューマログの用量を個別に調整した。4 回の MMTT 時の食事及び用量は同一とした。LY900014 製剤及びヒューマログの平均用量は 14.3 U（0.15 U/kg）［範囲：5～40 U（0.0587～0.365 U/kg）］であった。導入期間で血中グルコース濃度を 135±15 mg/dL に安定させた後、MMTT 中に試験食摂取開始直前と摂取開始後 20 分のいずれかで無作為に割付けられた順序に従って LY900014 製剤又はヒューマログを投与した。

結果及び結論

T2D 患者に LY900014 製剤を単回皮下投与したときの忍容性は良好であった。

LY900014 製剤では、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、後期の曝露量が減少し、Duration が短縮した（図 2.7.2.2-17 及び表 2.7.2.2-20）。LY900014 製剤の Onset of Appearance 推定値は約 2 分であり、ヒューマログよりも 5.8 分短縮した。LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、Early 50% t_{max} は 15 分短縮（47%短縮）し、AUC(0-15min)が 4.8 倍増加し、投与早期のリスプロの曝露量は統計学的に有意に増加することが示された。リスプロの吸収促進に加えて、LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、後期のリスプロの曝露量［AUC(3-7h)］は 33%減少した。LY900014 製剤で早期及び後期のリスプロの曝露量が早期にシフトしたことにより、ヒューマログに比べ C_{max} が統計学的に有意に上昇した。しかしながら、LY900014 製剤とヒューマログとの間で総曝露量［AUC(0-∞)］及び t_{max} に統計学的な有意差は認められなかった。

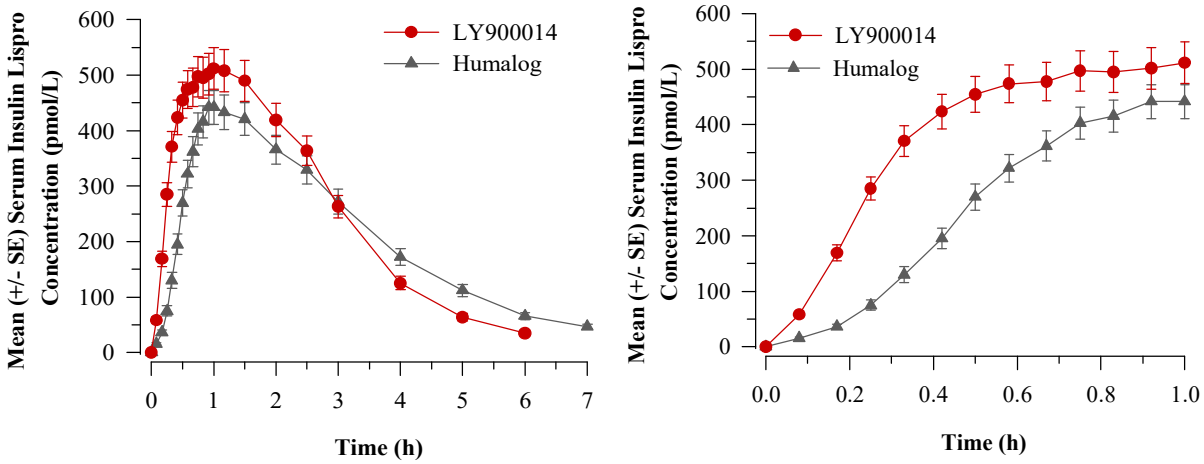
食後の C–ペプチド反応は、両方の食事タイミングとも、LY900014 とヒューマログの間で類似していた。リスプロの C_{max} 及び AUC(0-∞)の被験者内変動は、LY900014 製剤とヒューマログで同程度であった（表 2.7.2.2-21）。

T2D 患者に両製剤を食事開始直前に投与したとき、LY900014 製剤では、ヒューマログに比較して、Glucose ΔAUC(0-5h)が 26%（33.64 mg·h/dL）減少したが、統計学的な有意差は認められなかった（図 2.7.2.2-18 及び表 2.7.2.2-22）。また、LY900014 製剤では、ベースラインで補正したグルコースの最大値（ΔBG_{max}）は、ヒューマログに比べて統計学的に有意に 12.53 mg/dL 低下した。

食事開始後 20 分に両製剤を投与したとき、LY900014 製剤での Glucose ΔAUC(0-5h)がヒューマログと比べて 24%（34.88 mg·h/dL）減少したが、統計学的な有意差は認められなかった（図

2.7.2.2-18 及び表 2.7.2.2-22）。LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、Glucose ΔAUC(0-3h)が統計学的に有意に 21%（28.17 mg·h/dL）減少した。また、LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、ΔBG_{max} が統計学的に有意に 10.6 mg/dL 低下し、ΔBG2h は 18.0 mg/dL 低下した（図 2.7.2.2-18 及び表 2.7.2.2-22）。

LY900014 製剤の食事開始後 20 分投与とヒューマログの食事開始直前投与では、Glucose ΔAUC(0-5h)は、ヒューマログに比べ LY900014 製剤で 15%減少したが、統計学的な有意差は認められなかった（図 2.7.2.2-19 及び表 2.7.2.2-23）。



Abbreviations: h = hours; SE = standard error.

図 2.7.2.2-17　T2D 患者に LY900014 製剤又はヒューマログを単回皮下投与したときの投与製剤別の投与 7 時間後まで（左図）及び投与 1 時間後まで（右図）の平均血清中リスプロ濃度推移（ITRW 試験）

表 2.7.2.2-20　T2D 患者に LY900014 製剤を単回皮下投与したときのリスプロの PK パラメータをヒューマログと比較した統計解析（ITRW 試験）

Parameter	Treatment	n	N	Geometric LSM	Difference in LSM LY900014 - Humalog (95% CI)	P-value	Ratio of Geometric LSM LY900014:Humalog (95% CI)
Early Insulin Lispro Exposure							
Onset of Appearance (min)[a]	Humalog	56	28	7.68	-5.84 (-7.37, -4.31)	<0.0001	0.240 (0.176, 0.303)
	LY900014	56	28	1.84			
Early 50% t_{max} (min)[a]	Humalog	70	35	31.0	-14.7 (-16.8, -12.5)	<0.0001	0.527 (0.463, 0.594)
	LY900014	70	35	16.3			
AUC(0-15min) (pmol·h/L)[b]	Humalog	58	29	5.63	-	<0.0001	4.85 (3.96, 5.95)
	LY900014	58	29	27.3			
AUC(0-30min) (pmol·h/L)[b]	Humalog	68	34	32.0	-	<0.0001	3.45 (2.83, 4.22)
	LY900014	68	34	111			
AUC(0-1h) (pmol·h/L)[b]	Humalog	70	35	190	-	<0.0001	1.65 (1.48, 1.84)
	LY900014	70	35	313			
Late Insulin Lispro Exposure							
Late 50% t_{max} (min)[a]	Humalog	68	34	198	-19.0 (-30.3, -7.63)	0.0013	0.904 (0.854, 0.958)
	LY900014	68	34	179			
AUC(2-7h) (pmol·h/L)[b]	Humalog	70	35	662	-	<0.0001	0.848 (0.788, 0.912)
	LY900014	70	35	561			
AUC(3-7h) (pmol·h/L)[b]	Humalog	70	35	381	-	<0.0001	0.666 (0.604, 0.734)
	LY900014	70	35	254			

Parameter	Treatment	n	N	LSM	Difference in LSM LY900014 - Humalog (95% CI)	P-value[a]	Ratio of LSM LY900014:Humalog (95% CI)
Overall Insulin Lispro Exposure							
t_{max} (h)[a]	Humalog	70	35	1.23	-0.105 (-0.273, 0.063)	0.2189	0.915 (0.769, 1.09)
	LY900014	70	35	1.13			
AUC(0-∞) (pmol·h/L)[b]	Humalog	70	35	1307	-	0.3503	1.02 (0.975, 1.07)
	LY900014	70	35	1337			
C_{max} (pmol/L)[b]	Humalog	70	35	426	-	0.0002	1.15 (1.07, 1.23)
	LY900014	70	35	489			

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; AUC(0-15min) = AUC from time zero to 15 minutes postdose; AUC(0-30min) = AUC from time zero to 30 minutes postdose; AUC(0-1h) = AUC from time zero to 1 hour postdose; AUC(2-7h) = AUC from time 2 to 7 hours postdose; AUC(3-7h) = AUC from time 3 to 7 hours postdose; AUC(0-∞) = AUC from time zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; Early 50% t_{max} = time to early half-maximal drug concentration; Late 50% t_{max} = time to late half-maximal drug concentration; LSM = least squares mean; N = number of patients; n = number of observations; Onset of Appearance = time from study drug administration until the first time serum insulin lispro concentrations rose above the lower limit of quantification of 8.6 pmol/L; PK = pharmacokinetics; t_{max} = time of maximum observed drug concentration; T2D = type 2 diabetes.

Note: Only completers are included in the analysis.

[a] LSM; Model: PK = Period + Treatment + Patient + Random Error, where Patient is fitted as a random effect. The CIs for the ratio were calculated using the Fieller's theorem. P-value is for the test of the mean difference.

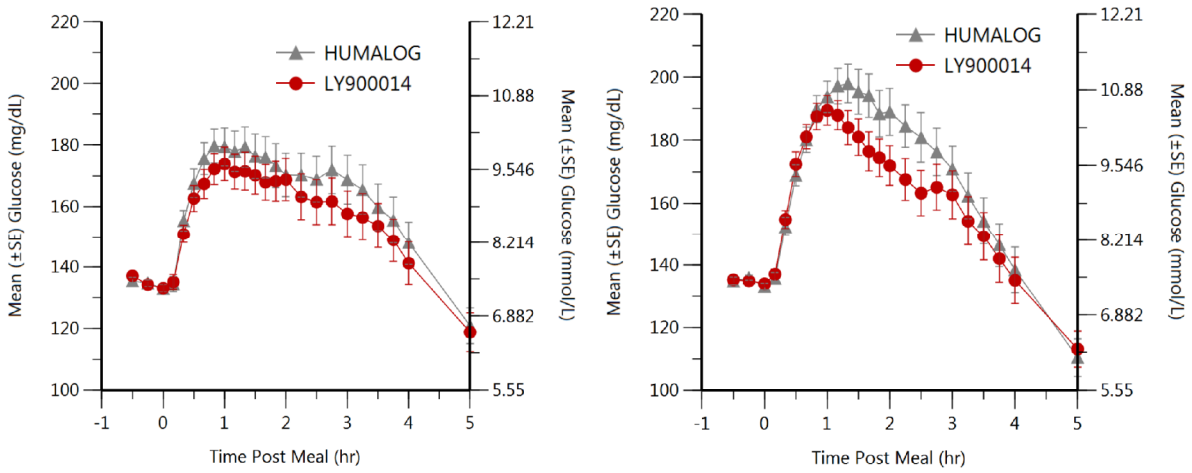
[b] Model: Log(PK) = Period + Treatment + Patient + Random Error, where Patient is fitted as a random effect.

Source: ITRW CSR; Table ITRW.7.4. and Table ITRW.7.5.

表 2.7.2.2-21　T2D 患者に LY900014 製剤又はヒューマログを単回皮下投与したときのリスプロの PK パラメータの被験者内変動（ITRW 試験）

Parameter	Within-patient CV% (95% CI)	
	LY900014	Humalog
C_{max} (pmol/L)	23.4 (18.8, 31.0)	19.3 (15.5, 25.5)
AUC(0-∞) (pmol·h/L)	13.2 (10.6, 17.5)	15.3 (12.3, 20.3)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; CV% = coefficient of variation; PK = pharmacokinetics; T2D = type 2 diabetes.
Note:　Only completers are included in the analysis.
Model: Log(PK) = Period + Treatment + Patient + Random Error, where Patient is fitted as a random effect and a repeated statement is used.
Source: ITRW CSR; Table ITRW.7.6.



Abbreviations: hr = hours; SE = standard error.

図 2.7.2.2-18　食事開始直前（左図）及び食事開始後 20 分（右図）に LY900014 製剤又はヒューマログを単回皮下投与したときの平均グルコース濃度推移（ITRW 試験）

表 2.7.2.2-22　T2D 患者に MMTT による食事開始直前又は食事開始後 20 分に LY900014 製剤又はヒューマログを単回皮下投与したときのベースラインで補正した PD パラメータを比較した統計解析（ITRW 試験）

Parameter	Treatment	Time, min	N	LSM	Difference in LSM LY900014 – Humalog (95% CI)	P-value	Ratio of LSM LY900014:Humalog (95% CI)
ΔBG_{max} (mg/dL)	Humalog	0	35	67.21	-12.53 (-22.17, -2.89)	0.0113	0.81 (0.68, 0.97)
	LY900014		35	54.68			
	Humalog	+20	35	79.79	-10.63 (-20.27, -0.99)	0.0310	0.87 (0.77, 0.98)
	LY900014		35	69.16			
ΔBG1h (mg/dL)	Humalog	0	35	44.98	-5.91 (-15.49, 3.66)	0.2234	0.87 (0.65, 1.15)
	LY900014		35	39.07			
	Humalog	+20	35	59.39	-4.54 (-14.12, 5.04)	0.3493	0.92 (0.78, 1.09)
	LY900014		35	54.85			
ΔBG2h (mg/dL)	Humalog	0	33	36.12	-3.13 (-15.87, 9.62)	0.6275	0.91 (0.58, 1.40)
	LY900014		33	33.00			
	Humalog	+20	33	53.30	-18.04 (-30.79, -5.29)	0.0060	0.66 (0.49, 0.86)
	LY900014		33	35.27			
Glucose ΔAUC(0-30min) (mg·h/dL)	Humalog	0	35	6.26	-1.22 (-3.11, 0.68)	0.2060	0.81 (0.52, 1.22)
	LY900014		35	5.04			
	Humalog	+20	35	6.07	0.81 (-1.08, 2.71)	0.3959	1.13 (0.87, 1.49)
	LY900014		35	6.89			
Glucose ΔAUC(0-1h) (mg·h/dL)	Humalog	0	35	27.18	-4.89 (-10.41, 0.62)	0.0814	0.82 (0.61, 1.09)
	LY900014		35	22.28			
	Humalog	+20	35	30.78	0.35 (-5.16, 5.87)	0.8991	1.01 (0.87, 1.17)
	LY900014		35	31.13			
Glucose ΔAUC(0-2h) (mg·h/dL)	Humalog	0	35	68.51	-11.00 (-25.75, 3.75)	0.1419	0.84 (0.62, 1.11)
	LY900014		35	57.51			
	Humalog	+20	35	90.55	-13.28 (-28.03, 1.47)	0.0771	0.85 (0.73, 1.00)
	LY900014		35	77.27			
Glucose ΔAUC(0-3h) (mg·h/dL)	Humalog	0	35	105.18	-20.28 (-46.81, 6.25)	0.1326	0.81 (0.56, 1.12)
	LY900014		35	84.91			
	Humalog	+20	35	136.65	-28.17 (-54.70, -1.64)	0.0377	0.79 (0.65, 0.96)
	LY900014		35	108.48			

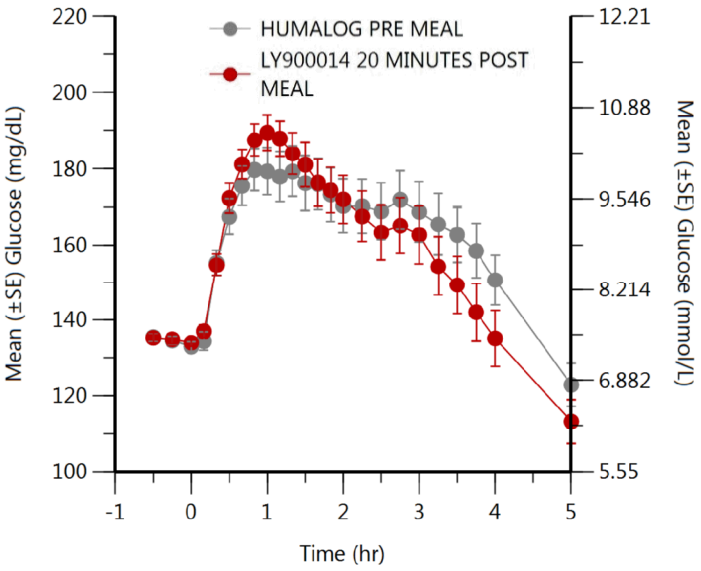
Parameter	Treatment	Time, min	N	LSM	Difference in LSM LY900014 – Humalog (95% CI)	P-value	Ratio of LSM LY900014:Humalog (95% CI)
Glucose ΔAUC(0-4h) (mg·h/dL)	Humalog	0	35	130.64	-28.61 (-66.07, 8.85)	0.1328	0.78 (0.50, 1.14)
	LY900014		35	102.02			
	Humalog	+20	35	156.68	-34.30 (-71.76, 3.16)	0.0722	0.78 (0.60, 0.99)
	LY900014		35	122.38			
Glucose ΔAUC(0-5h) (mg·h/dL)	Humalog	0	35	130.71	-33.64 (-79.11, 11.83)	0.1453	0.74 (0.39, 1.19)
	LY900014		35	97.07			
	Humalog	+20	35	146.64	-34.88 (-80.35, 10.59)	0.1312	0.76 (0.51, 1.07)
	LY900014		35	111.76			
Glucose ΔAUC(2-5h) (mg·h/dL)	Humalog	0	35	62.20	-22.63 (-56.40, 11.13)	0.1866	0.64 (0.04, 1.38)
	LY900014		35	39.57			
	Humalog	+20	35	56.09	-21.60 (-55.37, 12.17)	0.2073	0.61 (-0.08, 1.39)
	LY900014		35	34.49			

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; CI = confidence interval; ΔBG1h = change from baseline glucose at 1hr; ΔBG2h = change from baseline glucose at 2 hours; ΔBG_{max} = maximum change from baseline glucose value; Glucose ΔAUC(0-30min) = change from baseline glucose AUC from time zero to 30 minutes postdose; GD = glucodynamics; Glucose ΔAUC(0-1h) = change from baseline glucose AUC from time zero to 1 hour postdose; Glucose ΔAUC(0-2h) = change from baseline glucose AUC from time zero to 2 hours postdose; Glucose ΔAUC(0-3h) = change from baseline glucose AUC from time zero to 3 hours postdose; Glucose ΔAUC(0-4h) = change from baseline glucose AUC from time zero to 4 hours postdose; Glucose ΔAUC(0-5h) = change from baseline glucose AUC from time zero to 5 hours postdose; Glucose ΔAUC(2-5h) = change from baseline glucose AUC from time 2 to 5 hours postdose; LSM = least squares mean; N = number of patients; T2D = type 2 diabetes.

Note: Only completers are included in the analysis.

Model: GD = Treatment + Period + Timing + Treatment*Timing + Patient + Random Error, where Patient is fitted as a random effect. The CIs for the ratio were calculated using the Fieller's theorem. P-value is for the test of the mean difference.

Source: ITRW CSR; Table ITRW.7.11. and ITRW.7.12.



Abbreviations: hr = hours; SE = standard error.

図 2.7.2.2-19　ヒューマログを食事開始直前に投与、及び LY900014 製剤を食事開始後 20 分に投与したときの平均グルコース濃度推移（ITRW 試験）

表 2.7.2.2-23　MMTT により LY900014 製剤を食事開始後 20 分に投与したときとヒューマログを食事開始直前に投与したときのベースラインで補正した PD パラメータを探索的に比較した統計解析（ITRW 試験）

Parameter	Treatment	Time, min	N	LSM	Difference in LSM LY900014 – Humalog (95% CI)	P-value	Ratio of LSM LY900014:Humalog (95% CI)
Glucose ΔAUC(0-5h) (mg·h/dL)	Humalog	0	35	130.71	-18.96 (-64.42, 26.51)	0.4101	0.85 (0.58, 1.21)
	LY900014	+20	35	111.76			

Abbreviations: CI = confidence interval; GD = glucodynamics; Glucose ΔAUC(0-5h) = change from baseline glucose area under the concentration versus time curve from time zero to 5 hours postdose; LSM = least squares mean; N = number of patients.

Note:　Only completers are included in the analysis.

Model: GD = Treatment + Period + Timing + Treatment*Timing + Patient + Random Error, where Patient is fitted as a random effect. The CIs for the ratio were calculated using the Fieller's theorem. P-value is for the test of the mean difference.

Source: ITRW CSR; Table ITRW.11.10.

2.7.2.2.5 1型糖尿病患者：持続皮下インスリン注入法試験

2.7.2.2.5.1 ITRF 試験（外国人）

試験方法

本試験は、無作為化、被験者及び評価者盲検、4 期、反復クロスオーバー試験であり、CSII を実施中の 20～64 歳の T1D 患者 30 例（男性 17 例、女性 13 例）を対象に、LY900014 試験製剤又はヒューマログを投与したときの PK、PD、安全性及び忍容性を評価した。LY900014 製剤をインスリンポンプ（Accu-Chek® Spirit、Roche 社）を用いて、3 日間の CSII にて投与したときの PK、PD、安全性及び忍容性をヒューマログと比較した。被験者の血糖コントロールは良好であり、Accu-Chek Spirit インスリンポンプの使用経験を十分に有していた。

1 週間の導入期に、すべての患者にポンプインスリンとしてヒューマログを投与した。MMTT 時の基礎及びボーラス投与量は、個々の患者に必要とされるインスリン量に基づいており、LY900014 製剤又はヒューマログ投与期間中は同一であった。

固形の朝食試験食（エネルギー比率は炭水化物約 50%、脂肪 30%及びタンパク質 20%であり、総エネルギー量は体重維持に必要なカロリーの 30%）を用いた MMTT 中に PK 及び PD 検体を採取した。LY900014 製剤又はヒューマログは、食事開始直前にポンプで注入した。投与期間中の LY900014 製剤及びヒューマログの平均ボーラス注入量は 9.5 U（0.120 U/kg）、範囲は 4.5～18 U（0.0622～0.196 U/kg）であった。

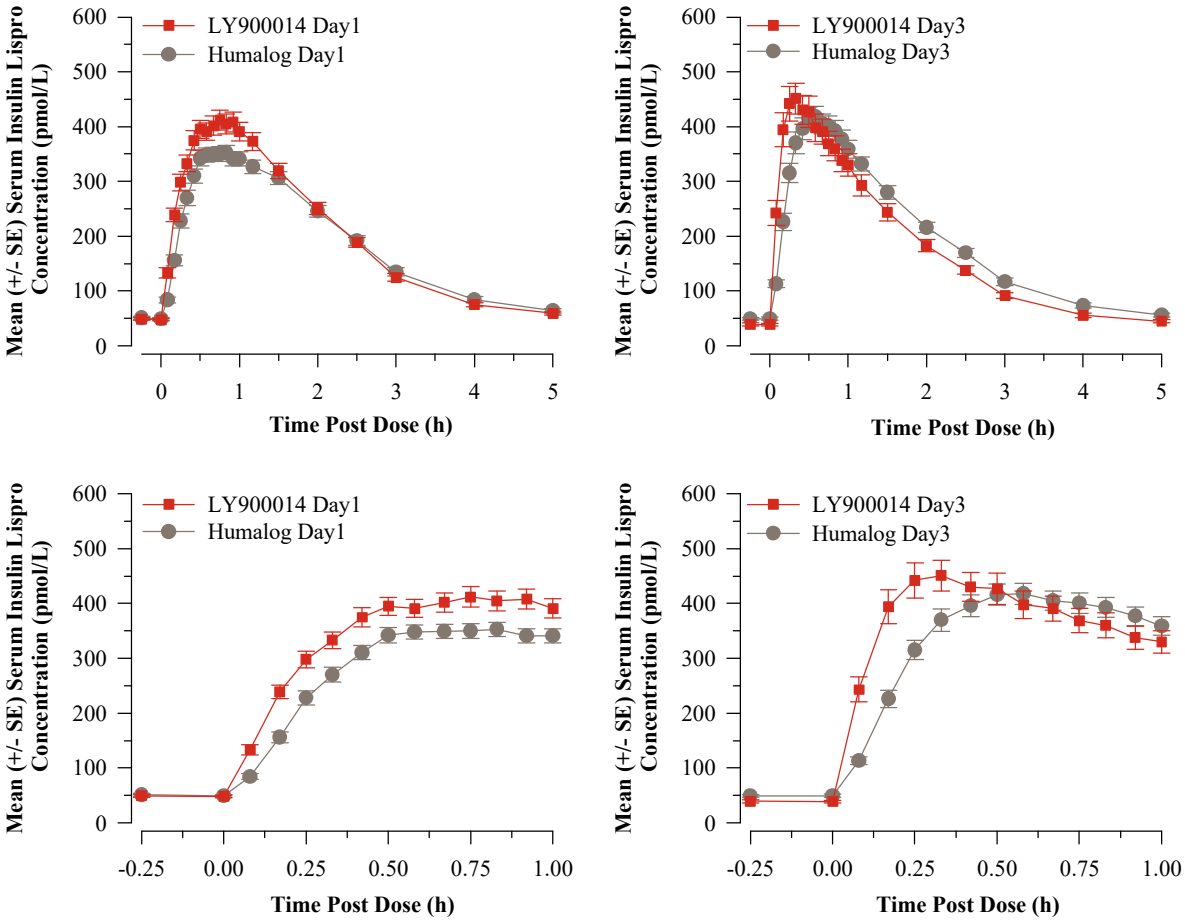
ITRF 試験では、LY900014 市販予定製剤と同じ量の添加剤（トレプロスチニル及びクエン酸）を含有する LY900014 試験製剤（用時調製）を用いた（表 2.7.1.1-4 参照）。

結果及び結論

1 日目及び 3 日目の LY900014 製剤とヒューマログ間のリスプロの PK 及び PD の比較

1 日目及び 3 日目において、LY900014 製剤では、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たが、総曝露量は同程度であった（図 2.7.2.2-20 及び表 2.7.2.2-24）。

- LY900014 製剤の Early 50% t_{max} は、ヒューマログに比べ 1 日目で 25%（-3 分、p=0.0010）、3 日目で 50%短縮した（-5 分、p<0.0001）。
- LY900014 製剤の Late 50% t_{max} は、ヒューマログに比べ 1 日目で 11%（p=0.1194）、3 日目で 27%短縮した（p<0.0001）。
- 1 日目と 3 日目において、LY900014 製剤とヒューマログとの間で、AUC(0-5h)、0 時間から 5 時間後までのベースライン補正したリスプロ濃度の AUC［CFBL AUC(0-5h)］及び C_{max} に統計学的な有意差は認められなかった。



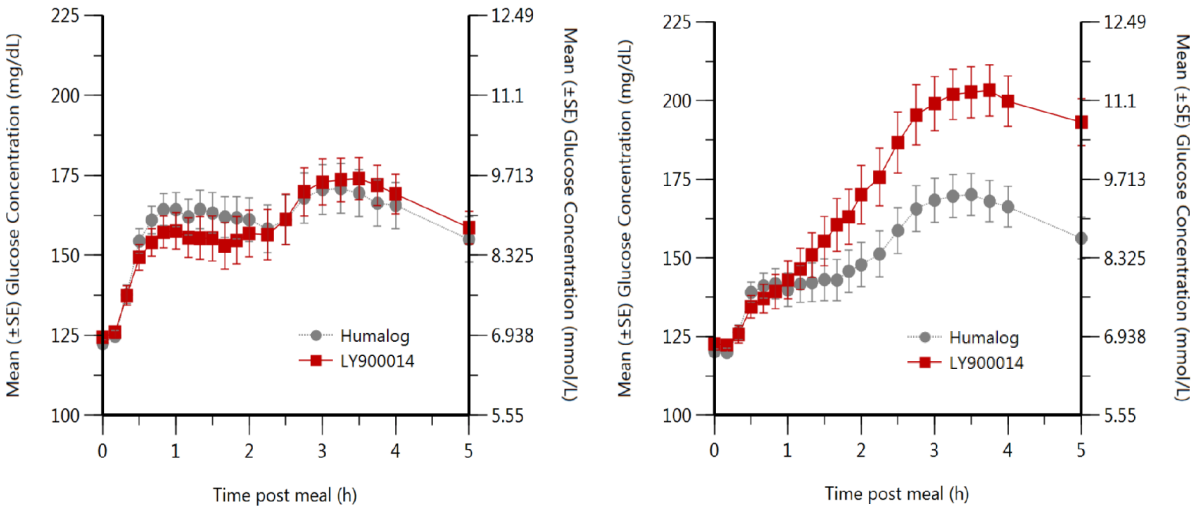
Abbreviations: h = hours; SE = standard error.

図 2.7.2.2-20　1 日目（左図）又は 3 日目（右図）に LY900014 製剤又はヒューマログを急速シングルウェーブボーラス投与したときの投与 5 時間後まで（上図）及び投与 1 時間後まで（下図）の平均血清中リスプロ濃度推移（ITRF 試験）

MMTT 中の Glucose AUC(0-5h)は、1 日目又は 3 日目の LY900014 製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（図 2.7.2.2-21 及び表 2.7.2.2-25）。

- 1 日目において、LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、Glucose ΔAUC(0-2h)は 31%減少した。食事開始後 2 時間における平均グルコース濃度は投与薬剤間で同程度であった。
- 3 日目において、平均グルコース濃度は、MMTT の最初の 1 時間は投与薬剤間で同程度であったが、それ以降ではヒューマログに比べて LY900014 製剤で高値を示した。

1 日目及び 3 日目とも、LY900014 製剤又はヒューマログを投与したときの平均グルコース濃度は、食事開始後 5 時間までにベースライン値に戻らなかったことから、用いた試験食に対してインスリンの用量が不十分であった可能性が示唆された（図 2.7.2.2-21）。



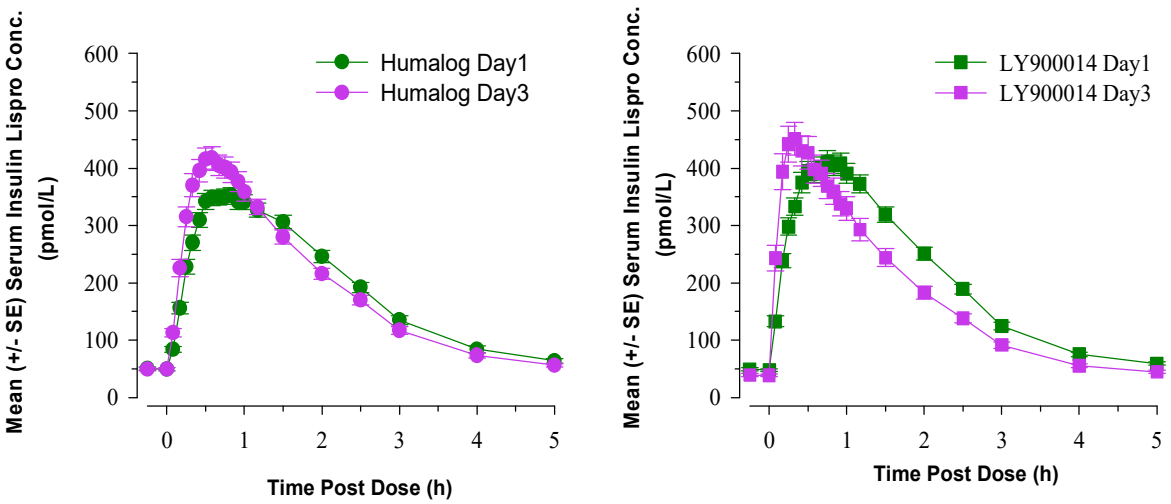
Abbreviations: h = hours; MMTT = mixed meal tolerance test; SE = standard error.

図 2.7.2.2-21　MMTT 中に LY900014 製剤又はヒューマログをボーラス投与したときの 1 日目（左図）及び 3 日目（右図）における平均グルコース濃度推移（ITRF 試験）

<u>カテーテル留置時間の影響：LY900014 製剤又はヒューマログを投与した 1 日目と 3 日目の PK 及び PD の比較</u>

LY900014 製剤及びヒューマログのいずれにおいても、カテーテル挿入後 1 日目と比較して、3 日目により吸収が促進されることが示された。ヒューマログと比較して、1 日目と 3 日目の間の Early 50% t_{max}、Late 50% t_{max} 及び t_{max} の変化は LY900014 製剤で大きく、1 日目と 3 日目の間でのリスプロの曝露の早期へのシフトは LY900014 製剤で大きかった（図 2.7.2.2-22 及び表 2.7.2.2-24）。

- 1 日目に比べ 3 日目の Early 50% t_{max} は、LY900014 製剤で 48%短縮し（p<0.0001）、ヒューマログでは 23%短縮した（p=0.0002）。
- リスプロの吸収が促進されたことにより、1 日目に比べ 3 日目の t_{max} は、両製剤で短縮した［LY900014 製剤の 1 日目で 43 分、3 日目で 21 分（p<0.0001）、ヒューマログの 1 日目で 43 分、3 日目で 35 分（p=0.0050）］。
- 1 日目に比べ 3 日目の Late 50% t_{max} は、LY900014 製剤で 33%短縮し（p<0.0001）、ヒューマログでは 19%短縮した（p<0.0001）。
- 1 日目に比べ 3 日目の AUC(0-5h)及び CFBL AUC(0-5h)は、LY900014 製剤で統計学的に有意に減少した。

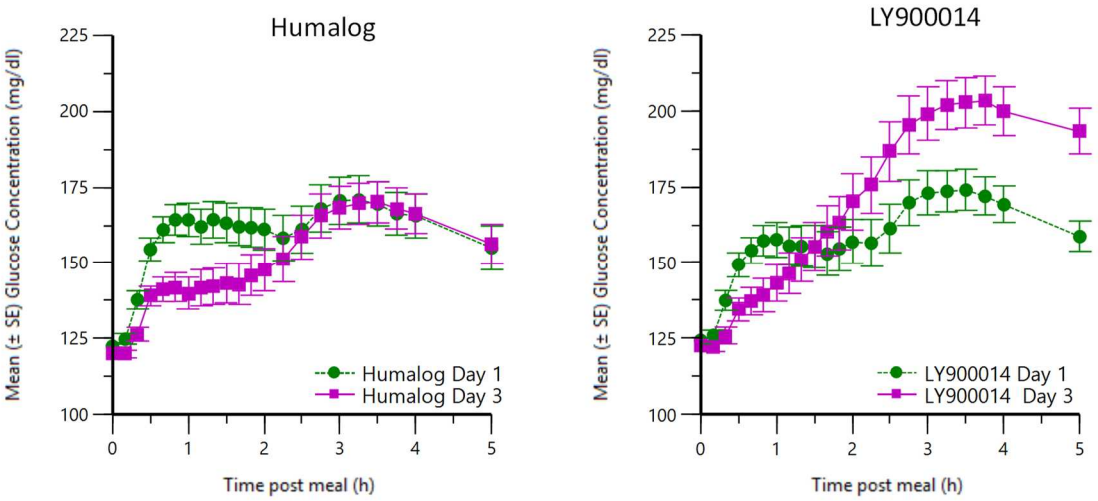


Abbreviations: h = hours; SE = standard error.

図 2.7.2.2-22　1 日目及び 3 日目にヒューマログ（左図）又は LY900014 製剤（右図）をボーラス投与したときの平均血清中リスプロ濃度推移（ITRF 試験）

1 日目よりも 3 日目のリスプロの吸収が早期にシフトしたことにより、LY900014 製剤及びヒューマログとも、食事開始後早期のグルコース濃度の低下が 1 日目に比べて 3 日目で大きかった（図 2.7.2.2-23 及び表 2.7.2.2-25）。

- 1 日目に比べ 3 日目の Glucose ΔAUC(0-1h)は、LY900014 製剤（p=0.0166）とヒューマログ（p<0.0001）のいずれも小さかった。
- Glucose ΔAUC(2.5-5h)は、LY900014 製剤では 1 日目に比べて 3 日目で有意に増加したが（p<0.0001）、ヒューマログでは 1 日目と 3 日目で同様であり、統計学的な有意差は認められなかった。
- LY900014 製剤では、Glucose ΔAUC(0-5h)が 1 日目に比べて 3 日目に統計学的に有意に増加した（p=0.0180）。



Abbreviations: h = hours; SE = standard error.

図 2.7.2.2-23　ヒューマログ（左図）又は LY900014 製剤（右図）をボーラス投与したときの 1 日目と 3 日目の平均グルコース濃度推移（ITRF 試験）

表 2.7.2.2-24　1 日目及び 3 日目における LY900014 製剤又はヒューマログをボーラス投与したときのリスプロの PK パラメータと比較した統計解析（ITRF 試験）

Parameter	Treatment	Day	N	Geometric LSM	Comparison	Ratio of Geometric LSM (90% CI)	P-value
Early Insulin Lispro Exposure							
Early 50% t_{max} (min)	Humalog	1	28	13.4	LY D1 vs HL D1	0.746 (0.646, 0.861)	0.0010
		3	28	10.4	LY D3 vs HL D3	0.499 (0.432, 0.577)	<0.0001
	LY900014	1	28	10.0	LY D3 vs LY D1	0.518 (0.464, 0.577)	<0.0001
		3	28	5.18	HL D3 vs HL D1	0.773 (0.693, 0.862)	0.0002
AUC(0-15min) (pmol·h/L)	Humalog	1	28	28.2	LY D1 vs HL D1	1.49 (1.28, 1.75)	<0.0001
		3	28	39.0	LY D3 vs HL D3	1.70 (1.45, 2.00)	<0.0001
	LY900014	1	28	42.1	LY D3 vs LY D1	1.58 (1.41, 1.77)	<0.0001
		3	28	66.4	HL D3 vs HL D1	1.38 (1.25, 1.54)	<0.0001
AUC(0-30min) (pmol·h/L)	Humalog	1	28	96.0	LY D1 vs HL D1	1.31 (1.14, 1.52)	0.0023
		3	28	126	LY D3 vs HL D3	1.31 (1.14, 1.52)	0.0022
	LY900014	1	28	126	LY D3 vs LY D1	1.31 (1.19, 1.45)	<0.0001
		3	28	165	HL D3 vs HL D1	1.31 (1.21, 1.42)	<0.0001
AUC(0-1h) (pmol·h/L)	Humalog	1	28	267	LY D1 vs HL D1	1.20 (1.05, 1.38)	0.0292
		3	28	313	LY D3 vs HL D3	1.06 (0.926, 1.22)	0.4709
	LY900014	1	28	320	LY D3 vs LY D1	1.04 (0.946, 1.14)	0.5077
		3	28	332	HL D3 vs HL D1	1.17 (1.11, 1.24)	<0.0001
Late Insulin Lispro Exposure							
Late 50% t_{max} (min)	Humalog	1	28	140	LY D1 vs HL D1	0.894 (0.795, 1.01)	0.1194
		3	28	114	LY D3 vs HL D3	0.735 (0.653, 0.827)	<0.0001
	LY900014	1	28	125	LY D3 vs LY D1	0.666 (0.602, 0.736)	<0.0001
		3	28	83.4	HL D3 vs HL D1	0.810 (0.753, 0.873)	<0.0001

Parameter	Treatment	Day	N	Geometric LSM	Comparison	Ratio of Geometric LSM (90% CI)	P-value
Overall Insulin Lispro Exposure							
t_{max} (h)	Humalog	1	28	0.712	LY D1 vs HL D1	1.00 (0.863, 1.17)	0.9744
		3	28	0.589	LY D3 vs HL D3	0.603 (0.519, 0.700)	<0.0001
	LY900014	1	28	0.714	LY D3 vs LY D1	0.497 (0.439, 0.562)	<0.0001
		3	28	0.355	HL D3 vs HL D1	0.827 (0.741, 0.923)	0.0050
C_{max} (pmol/L)	Humalog	1	28	388	LY D1 vs HL D1	1.14 (0.987, 1.32)	0.1325
		3	28	425	LY D3 vs HL D3	1.09 (0.937, 1.26)	0.3557
	LY900014	1	28	444	LY D3 vs LY D1	1.04 (0.929, 1.16)	0.5718
		3	28	461	HL D3 vs HL D1	1.09 (1.04, 1.15)	0.0034
AUC(0-t_{last}) (pmol·h/L)	Humalog	1	28	913	LY D1 vs HL D1	1.06 (0.922, 1.21)	0.4959
		3	28	888	LY D3 vs HL D3	0.888 (0.774, 1.02)	0.1554
	LY900014	1	28	966	LY D3 vs LY D1	0.817 (0.755, 0.884)	<0.0001
		3	28	789	HL D3 vs HL D1	0.973 (0.944, 1.00)	0.1401
AUC(0-5h) (pmol·h/L)	Humalog	1	28	912	LY D1 vs HL D1	1.06 (0.922, 1.22)	0.4922
		3	28	891	LY D3 vs HL D3	0.885 (0.771, 1.02)	0.1450
	LY900014	1	28	966	LY D3 vs LY D1	0.817 (0.755, 0.884)	<0.0001
		3	28	789	HL D3 vs HL D1	0.977 (0.948, 1.01)	0.1833
CFBL AUC(0-5h) (pmol·h/L)	Humalog	1	28	669	LY D1 vs HL D1	1.08 (0.923, 1.26)	0.4167
		3	28	649	LY D3 vs HL D3	0.924 (0.789, 1.08)	0.4070
	LY900014	1	28	722	LY D3 vs LY D1	0.831 (0.746, 0.925)	0.0053
		3	28	600	HL D3 vs HL D1	0.971 (0.936, 1.01)	0.1824
CFBL AUC(0-∞) (pmol·h/L)	Humalog	1	28	689	LY D1 vs HL D1	1.08 (0.920, 1.26)	0.4349
		3	28	663	LY D3 vs HL D3	0.925 (0.791, 1.08)	0.4109
	LY900014	1	28	741	LY D3 vs LY D1	0.827 (0.745, 0.918)	0.0033
		3	28	613	HL D3 vs HL D1	0.963 (0.927, 1.00)	0.1024

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; AUC(0-15min) = AUC from time 0 to 15 minutes postdose; AUC(0-30min) = AUC from time 0 to 30 minutes postdose; AUC(0-1h) = AUC from time 0 to 1 hour postdose; AUC(0-5h) = AUC from time 0 to 5 hours postdose;AUC(0-t_{last}) = AUC from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; AUC(0-∞) = AUC from time zero to infinity; CFBL = change from baseline; CI = confidence Interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; D 1= Day 1; Day 3 = Day 3; Early 50% t_{max} = time to early half-maximal drug concentration; HL = Humalog; Late 50% t_{max} = time to late half-maximal concentration; LSM = least squares mean; LY = LY900014; N = number of patients; PK = pharmacokinetics; t_{max} = time to early half-maximal concentration.

Model: Log(PK) = Patient + Period + Treatment + Day + Treatment*Day + Random Error, where Patient is fitted as a random effect and a repeated statement used. Only completers are included in this analysis. The significance level was 0.1.

Source: ITRF CSR; Table ITRF.7.3.

表 2.7.2.2-25　1 日目及び 3 日目における LY900014 製剤又はヒューマログをボーラス投与したときのベースラインで補正したグルコース PD パラメータを比較した統計解析（ITRF 試験）

Parameter	Day	Treatment	N	LSM	Comparison	Difference in LSM (90% CI)	P-value	Ratio of LSM (90% CI)
Glucose ΔAUC(0-1h) (mg·h/dL)	1	LY900014	30	16.62	LY D1 vs HL D1	-6.55 (-15.47, 2.38)	0.2260	0.72 (0.47, 0.94)
		Humalog	29	23.17	LY D3 vs HL D3	-1.59 (-10.53, 7.36)	0.7688	0.84 (0.21, 1.36)
	3	LY900014	30	8.50	LY D3 vs LY D1	-8.12 (-13.65, -2.60)	0.0166	0.51 (0.08, 0.93)
		Humalog	29	10.08	HL D3 vs HL D1	-13.08 (-17.84, -8.33)	<0.0001	0.44 (0.19, 0.64)
Glucose ΔAUC(0-2h) (mg·h/L)	1	LY900014	30	43.57	LY D1 vs HL D1	-19.13 (-46.42, 8.17)	0.2470	0.69 (0.41, 0.94)
		Humalog	29	62.70	LY D3 vs HL D3	8.43 (-19.08, 35.94)	0.6112	1.25 (0.66, 2.19)
	3	LY900014	30	42.19	LY D3 vs LY D1	-1.38 (-18.33, 15.57)	0.8928	0.97 (0.48, 1.72)
		Humalog	28	33.76	HL D3 vs HL D1	-28.94 (-41.52, -16.36)	0.0003	0.54 (0.29, 0.75)
Glucose ΔAUC(2.5-5h) (mg·h/L)	1	LY900014	29	110.88	LY D1 vs HL D1	9.97 (-38.64, 58.58)	0.7336	1.10 (0.80, 1.56)
		Humalog	29	100.91	LY D3 vs HL D3	73.22 (24.08, 122.35)	0.0153	1.68 (1.32, 2.26)
	3	LY900014	26	180.38	LY D3 vs LY D1	69.51 (43.91, 95.10)	<0.0001	1.63 (1.31, 2.10)
		Humalog	28	107.17	HL D3 vs HL D1	6.26 (-20.05, 32.58)	0.6931	1.06 (0.82, 1.40)
Glucose ΔAUC(0-5h) (mg·h/L)	1	LY900014	29	174.46	LY D1 vs HL D1	-8.74 (-88.84, 71.35)	0.8562	0.95 (0.72, 1.24)
		Humalog	29	183.20	LY D3 vs HL D3	76.61 (-4.26, 157.49)	0.1188	1.49 (1.13, 2.09)
	3	LY900014	26	232.55	LY D3 vs LY D1	58.09 (18.08, 98.10)	0.0180	1.33 (1.06, 1.72)
		Humalog	28	155.94	HL D3 vs HL D1	-27.27 (-67.82, 13.29)	0.2665	0.85 (0.63, 1.09)

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; CI = confidence interval; D1 = Day 1; D3 = Day 3; ΔAUC(0-1h) = change from baseline glucose AUC from time 0 to 1 hour postdose; ΔAUC(0-2h) = change from baseline glucose AUC from time 0 to 2 hours postdose; ΔAUC(2.5-5h) = change from baseline glucose AUC from time 2.5 hours to 5 hours postdose; ΔAUC(0-5h) = change from baseline glucose AUC from time 0 to 5 hours postdose; GD = glucodynamics; HL = Humalog; LSM = least squares mean; LY = LY900014; N = number of patients.

Model: GD = Period + Treatment + Timing + Treatment*Timing + Patient + Random Error, where Patient is fitted as a random effect. Unadjusted GD parameters were analyzed. The CIs for the ratio were calculated using the Fieller's theorem. P-value is for the test of the mean difference.

Note: The 'Glucodynamic' population consisted of all patients who received at least one dose of study drug and have evaluable glucodynamic data. Patients who did not complete the entire test meal or had significant changes in nutrient consumption of the test meal were excluded from all the GD analyses, but no such patients were identified.

Source: ITRF CSR; Table ITRF.7.6.

ボーラス投与したとき、LY900014 製剤では 1 日目に比べて 3 日目でリスプロの吸収が早期にシフトしたが、総曝露量はヒューマログと同程度であった。1 日目では、MMTT 中のグルコース濃度低下はヒューマログに比べて LY900014 製剤で早い傾向が認められたが、統計学的な有意差は認められなかった。しかし、3 日目において、LY900014 製剤では Glucose ΔAUC(2.5-5h)がヒューマログに比べて増加した。

1 日目と 3 日目との間で生じた PK 及び PD 発現時間のシフトは、T1D 患者におけるカテーテル留置時間の延長に伴う PD の早期発現及びインスリン作用持続時間の短縮を示す公表文献と一致する（Clausen et al. 2009、Swan et al. 2009）。LY900014 製剤を投与したときの Early 50% t_{max} 及び Late 50% t_{max} の 1 日目に比べ 3 日目の短縮は、ヒューマログに比べて、約 2 倍大きく、リスプロの曝露の早期へのシフトは LY900014 製剤で大きかった。

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。

以上、CSII で使用したとき、LY900014 製剤の作用発現がヒューマログより早いことが示されたが、PD の結果から、CSII による LY900014 製剤のボーラス投与時の特徴を十分に説明するために、追加の臨床データが必要であることが示唆された。したがって、追加試験（ITSC 試験）を実施した。

2.7.2.2.5.2 ITSC 試験（外国人）

試験方法

本試験は、無作為化、被験者及び評価者盲検、4 期クロスオーバー試験であり、CSII 療法を実施中の T1D 患者を対象に、LY900014 市販予定製剤又はヒューマログを投与したときの PK、PD、安全性及び忍容性を評価した。LY900014 製剤をインスリンポンプ（MiniMed® 640G pump、Medtronic 社）を用いて、3 日間の CSII にて種々のボーラス投与モードで投与したときの PK、PD、安全性及び忍容性をヒューマログと比較した。また、標準又は急速デュアルウェーブボーラスのいずれかにより 1 日目、2 日目及び 3 日目の昼食時に、及び標準又は急速シングルウェーブボーラスにより 1 日目及び 2 日目の夕食時に投与し、持続グルコースモニター（CGM）解析を行った。22～68 歳の T1D 患者 24 例（男性 18 例と女性 6 例）が組入れられた。

標準（1.5 U/min）及び急速（15 U/min）注入速度で、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）投与したときの、朝食時の PK 及び PD を検討した。ITRF 試験と同様、1 日目と 3 日目の朝食時の試験食は、体重維持に必要なカロリーの 30%（栄養分布は炭水化物 50%、脂肪 30%及びタンパク質 20%）を含んでいた。2 日目の朝食時の試験食は、同じ栄養分布であるが、高 Glycemic Index 食であった。さらに、1 日目、2 日目及び 3 日目の昼食時の標準又は急速デュアルウェーブボーラス投与、1 日目及び 2 日目の夕食時の標準又は急速シングルウェーブボーラス投与時に、CGM 解析を行った。

すべてのボーラス投与は、食事の開始時に実施した。基礎インスリンの投与速度は、PK 検体を収集した朝食時 MMTT の間は、1 時間ごとに維持し、その他の時間は個々の患者によって調整

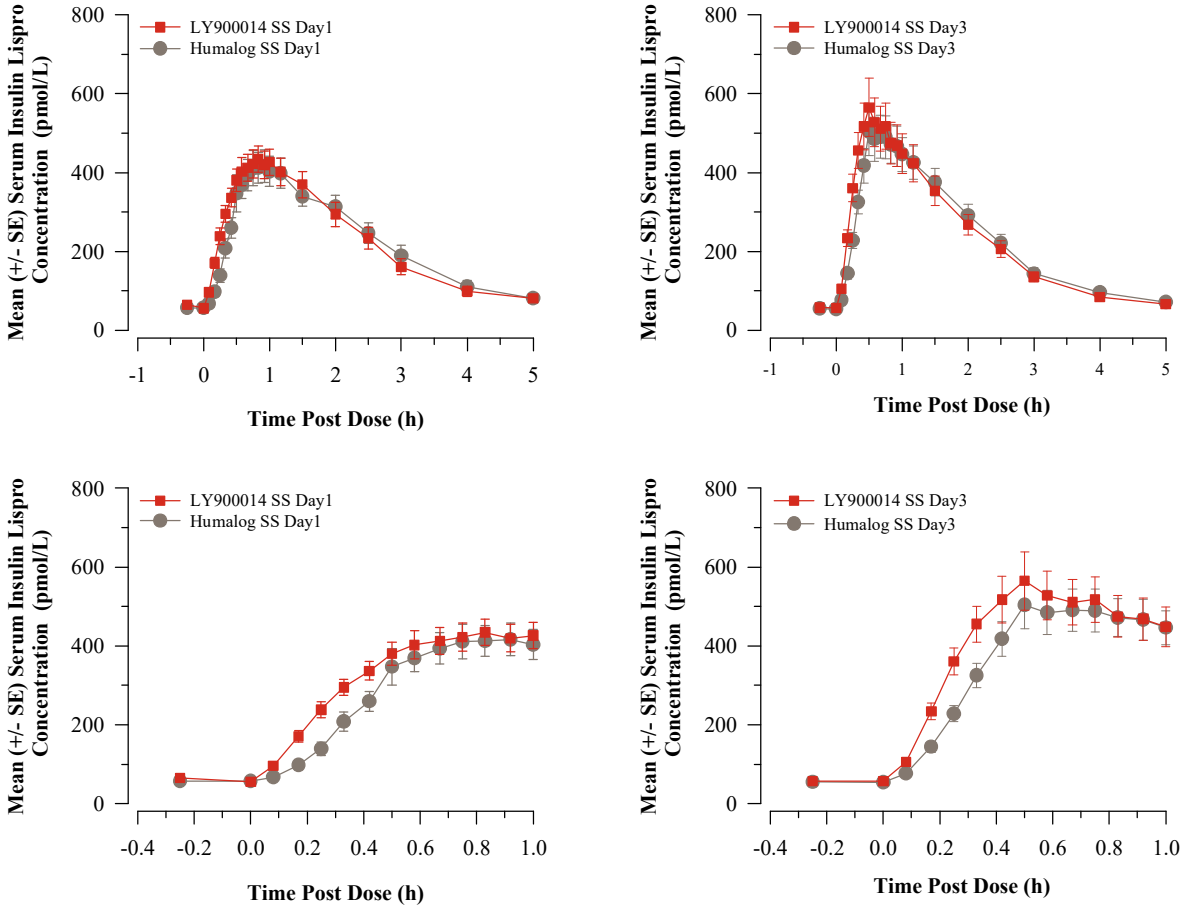
した。LY900014 製剤及びヒューマログの平均ボーラス注入量は 11.3 U（0.135 U/kg）、範囲は 5～22 U（0.0541～0.228 U/kg）であった。

結果及び結論

1 日目及び 3 日目における LY900014 とヒューマログ間のリスプロの PK 及び PD の比較

朝食 MMTT の間、標準シングルウェーブ（SS）（図 2.7.2.2-24）又は標準デュアルウェーブ（SD）（図 2.7.2.2-25）のいずれかによりボーラス投与した。1 日目及び 3 日目のいずれとも LY900014 製剤では、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た。

- LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、SS ボーラス投与後の Early 50% t_{max} が 1 日目に 37%（p<0.0001）、3 日目に 32%短縮した（p<0.0001）（表 2.7.2.2-26）。
- LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、SD ボーラス投与後の Early 50% t_{max} が 1 日目に 39%（p=0.0011）、3 日目に 26%短縮した（p=0.0422）（表 2.7.2.2-27）。
- LY900014 製剤及びヒューマログのいずれも、2 種類の方法によるボーラス投与により、1 日目に比べて 3 日目で、投与後 1 時間までのリスプロの曝露量［AUC(0-1h)］が統計学的に有意に増加し、リスプロの吸収促進が示された（図 2.7.2.2-24、図 2.7.2.2-25、表 2.7.2.2-28 及び表 2.7.2.2-29）。
- LY900014 製剤での AUC(0-5h)、CFBL AUC(0-5h)及び C_{max} は、投与日（1 日目又は 3 日目）又はボーラス投与法にかかわらず、ヒューマログと比較して統計学的な有意差は認められなかった（表 2.7.2.2-26 及び表 2.7.2.2-27）。



Abbreviations: h = hours; SE = standard error.

図 2.7.2.2-24　1 日目（左図）又は 3 日目（右図）に LY900014 製剤又はヒューマログを標準シングルウェーブ（SS）ボーラス投与したときの投与 5 時間後まで（上図）及び投与 1 時間後まで（下図）の平均血清中リスプロ濃度推移（ITSC 試験）

表 2.7.2.2-26　1 日目及び 3 日目に LY900014 製剤又はヒューマログを標準シングルウェーブ（SS）ボーラス投与したときのリスプロの PK パラメータを比較した統計解析（ITSC 試験）

Parameter	Day	Treatment	N	Geometric LSM	Comparison	Ratio of Geometric LSM (90% CI)	P-value
Early Insulin Lispro Exposure							
Early 50% t_{max} (minutes)	1	LY900014	24	14.4	LY D1 vs HL D1	0.63 (0.535, 0.743)	<0.0001
		Humalog	24	22.9	LY D3 vs HL D3	0.681 (0.578, 0.803)	<0.0001
	3	LY900014	24	11.4	LY D3 vs LY D1	0.788 (0.718, 0.865)	<0.0001
		Humalog	24	16.7	HL D3 vs HL D1	0.729 (0.646, 0.823)	<0.0001
AUC(0-15min) (pmol·h/L)	1	LY900014	24	31.1	LY D1 vs HL D1	1.58 (1.25, 1.98)	0.0016
		Humalog	24	19.7	LY D3 vs HL D3	1.51 (1.20, 1.90)	0.0041
	3	LY900014	24	41.2	LY D3 vs LY D1	1.32 (1.20, 1.46)	<0.0001
		Humalog	24	27.3	HL D3 vs HL D1	1.38 (1.24, 1.54)	<0.0001
AUC(0-30min) (pmol·h/L)	1	LY900014	24	104	LY D1 vs HL D1	1.46 (1.14, 1.86)	0.0126
		Humalog	24	71.8	LY D3 vs HL D3	1.35 (1.06, 1.72)	0.0447
	3	LY900014	24	146	LY D3 vs LY D1	1.40 (1.26, 1.55)	<0.0001
		Humalog	24	108	HL D3 vs HL D1	1.51 (1.35, 1.68)	<0.0001
AUC(0-1h) (pmol·h/L)	1	LY900014	24	299	LY D1 vs HL D1	1.17 (0.929, 1.48)	0.258
		Humalog	24	255	LY D3 vs HL D3	1.14 (0.906, 1.44)	0.3402
	3	LY900014	24	365	LY D3 vs LY D1	1.22 (1.11, 1.35)	0.0021
		Humalog	24	319	HL D3 vs HL D1	1.25 (1.14, 1.38)	<0.0001
Late Insulin Lispro Exposure							
Late 50% t_{max} (minutes)	1	LY900014	24	137	LY D1 vs HL D1	0.960 (0.806, 1.14)	0.7003
		Humalog	24	143	LY D3 vs HL D3	0.910 (0.764, 1.08)	0.3682
	3	LY900014	24	114	LY D3 vs LY D1	0.830 (0.750, 0.917)	0.0041
		Humalog	24	125	HL D3 vs HL D1	0.876 (0.777, 0.987)	0.0709

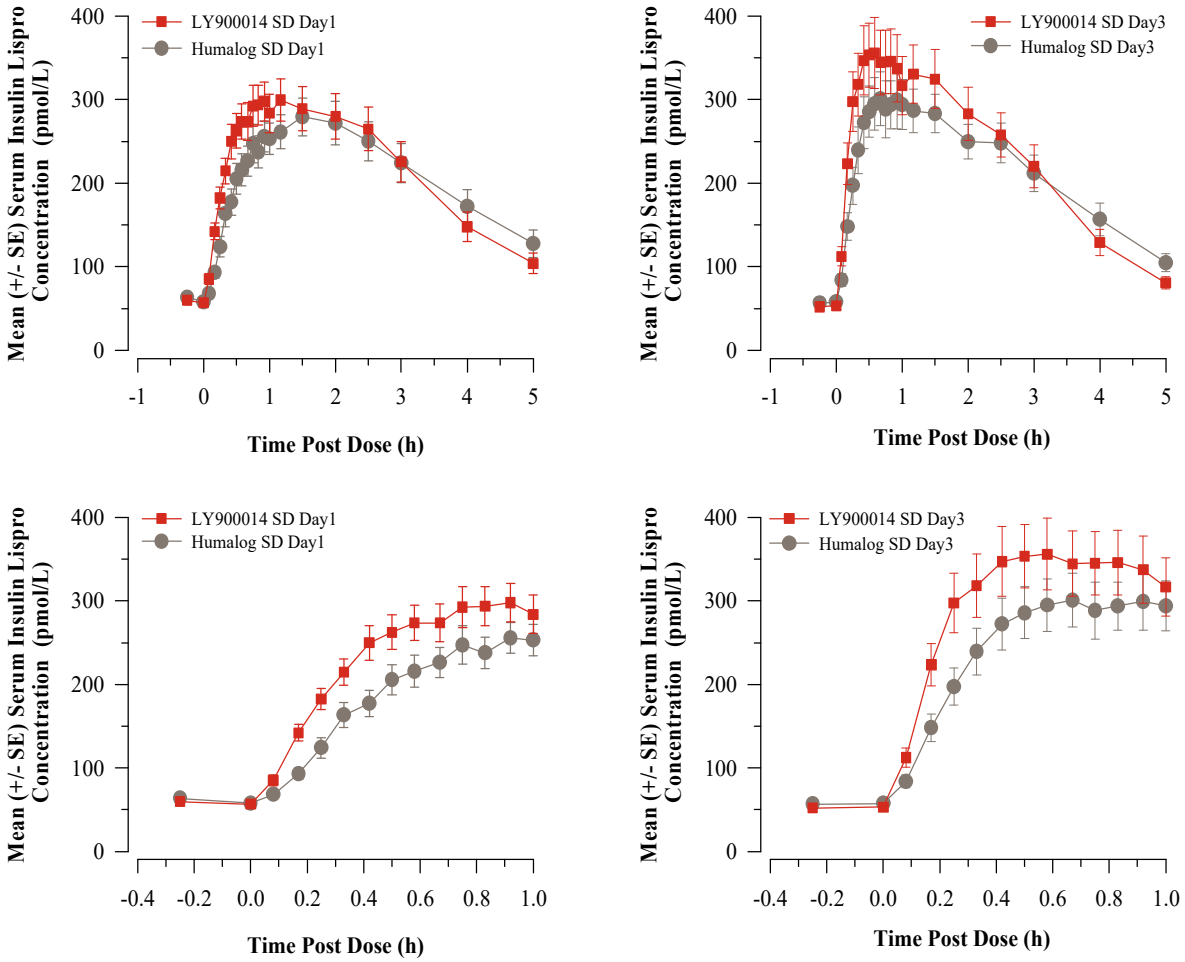
Parameter	Day	Treatment	N	Geometric LSM	Comparison	Ratio of Geometric LSM (90% CI)	P-value
Total Insulin Lispro Exposure							
C_{max} (pmol/L)	1	LY900014	24	451	LY D1 vs HL D1	0.985 (0.778, 1.25)	0.9139
		Humalog	24	457	LY D3 vs HL D3	1.04 (0.825, 1.32)	0.7620
	3	LY900014	24	513	LY D3 vs LY D1	1.14 (1.02, 1.28)	0.0627
		Humalog	24	491	HL D3 vs HL D1	1.07 (0.949, 1.22)	0.3340
t_{max} (hour)	1	LY900014	24	0.847	LY D1 vs HL D1	0.932 (0.755, 1.15)	0.5805
		Humalog	24	0.908	LY D3 vs HL D3	0.923 (0.748, 1.14)	0.5301
	3	LY900014	24	0.634	LY D3 vs LY D1	0.749 (0.629, 0.892)	0.0094
		Humalog	24	0.687	HL D3 vs HL D1	0.756 (0.625, 0.915)	0.0192
AUC(0-5h) (pmol·h/L)	1	LY900014	24	1037	LY D1 vs HL D1	1.00 (0.810, 1.23)	>0.9999
		Humalog	24	1037	LY D3 vs HL D3	1.01 (0.817, 1.25)	0.9432
	3	LY900014	24	1049	LY D3 vs LY D1	1.01 (0.961, 1.06)	0.7140
		Humalog	24	1039	HL D3 vs HL D1	1.00 (0.961, 1.04)	0.9381
AUC(0-t_{last}) (pmol·h/L)	1	LY900014	24	1036	LY D1 vs HL D1	0.999 (0.808, 1.23)	0.9934
		Humalog	24	1037	LY D3 vs HL D3	1.01 (0.819, 1.25)	0.9214
	3	LY900014	24	1049	LY D3 vs LY D1	1.01 (0.962, 1.06)	0.6880
		Humalog	24	1036	HL D3 vs HL D1	0.998 (0.957, 1.04)	0.9488
AUC(0-∞) (pmol·h/L)	1	LY900014	24	1194	LY D1 vs HL D1	0.993 (0.799, 1.23)	0.9578
		Humalog	24	1202	LY D3 vs HL D3	1.03 (0.826, 1.28)	0.8374
	3	LY900014	24	1192	LY D3 vs LY D1	0.999 (0.938, 1.06)	0.9736
		Humalog	24	1161	HL D3 vs HL D1	0.966 (0.904, 1.03)	0.3760
CFBL_AUC(0-5h) (pmol·h/L)	1	LY900014	24	742	LY D1 vs HL D1	0.978 (0.772, 1.24)	0.8779
		Humalog	24	759	LY D3 vs HL D3	0.989 (0.780, 1.25)	0.9407
	3	LY900014	23	764	LY D3 vs LY D1	1.03 (0.946, 1.12)	0.5681
		Humalog	24	772	HL D3 vs HL D1	1.02 (0.968, 1.07)	0.5602
CFBL_AUC(0-∞) (pmol·h/L)	1	LY900014	24	772	LY D1 vs HL D1	0.98 (0.773, 1.24)	0.8851
		Humalog	24	788	LY D3 vs HL D3	0.987 (0.778, 1.25)	0.9287
	3	LY900014	23	781	LY D3 vs LY D1	1.01 (0.927, 1.10)	0.8210
		Humalog	24	791	HL D3 vs HL D1	1.00 (0.951, 1.06)	0.9039

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; AUC(0-15min) = AUC from time 0 to 15 minutes postdose; AUC(0-30min) = AUC from time 0 to 30 minutes postdose; AUC(0-1h) = AUC from time 0 to 1 hour postdose; AUC(0-5h) = AUC from time 0 to 5 hours postdose; AUC(0-t_{last}) = AUC time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; AUC(0-∞) = AUC from time zero to infinity; CFBL = change from baseline; CI = confidence interval; D1 = Day 1; D3 = Day 3; Early 50% t_{max} = time to early half-maximal concentration; HL = Humalog; Late 50% t_{max} = time to late half-maximal concentration; LSM = least squares means; LY = LY900014; MMTT = mixed meal tolerance test; N = number of patients; PK = pharmacokinetics; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.

Note: All patients who had measureable insulin lispro and completed the MMTT for both LY900014 and Humalog within each bolus administration mode.
Model: Log(PK) = Period + Treatment (LY900014 standard dual-wave, Humalog standard dual-wave, LY900014 standard single-wave, or Humalog standard single-wave) + Day + Treatment*Day + Patient + Random Error, where Patient is fitted as a random effect.

Note: Statistical significance was based on a 2-sided 0.1 α-level.

Source: ITSC CSR; Table ITSC.7.2.



Abbreviations: h = hours; SE = standard error.

図 2.7.2.2-25　1 日目（左図）又は 3 日目（右図）に LY900014 製剤又はヒューマログを標準デュアルウェーブ（SD）ボーラス投与したときの投与 5 時間後まで（上図）及び投与 1 時間後まで（下図）の平均血清中リスプロ濃度推移（ITSC 試験）

表 2.7.2.2-27　1 日目及び 3 日目に LY900014 製剤又はヒューマログを標準デュアルウェーブ（SD）ボーラス投与したときのリスプロの PK パラメータを比較した統計解析（ITSC 試験）

Parameter	Day	Treatment	N	Geometric LSM	Comparison	Ratio of Geometric LSM (90% CI)	P-value
Early Insulin Lispro Exposure							
Early 50% t_{max} (minutes)	1	LY900014	22	11.9	LY D1 vs HL D1	0.611 (0.480, 0.777)	0.0011
		Humalog	22	19.4	LY D3 vs HL D3	0.742 (0.584, 0.943)	0.0422
	3	LY900014	22	9.13	LY D3 vs LY D1	0.769 (0.666, 0.887)	0.0048
		Humalog	22	12.3	HL D3 vs HL D1	0.633 (0.513, 0.781)	0.0012
AUC(0-15min) (pmol·h/L)	1	LY900014	22	27.2	LY D1 vs HL D1	1.39 (1.11, 1.74)	0.0188
		Humalog	22	19.6	LY D3 vs HL D3	1.38 (1.10, 1.74)	0.0202
	3	LY900014	22	37.3	LY D3 vs LY D1	1.37 (1.21, 1.55)	<0.0001
		Humalog	22	27	HL D3 vs HL D1	1.38 (1.25, 1.52)	<0.0001
AUC(0-30min) (pmol·h/L)	1	LY900014	22	80.8	LY D1 vs HL D1	1.4 (1.10, 1.78)	0.0241
		Humalog	22	57.8	LY D3 vs HL D3	1.34 (1.05, 1.70)	0.0488
	3	LY900014	22	110	LY D3 vs LY D1	1.36 (1.21, 1.53)	<0.0001
		Humalog	22	82.1	HL D3 vs HL D1	1.42 (1.28, 1.58)	<0.0001
AUC(0-1h) (pmol·h/L)	1	LY900014	22	213	LY D1 vs HL D1	1.27 (1.00, 1.62)	0.0960
		Humalog	22	168	LY D3 vs HL D3	1.22 (0.964, 1.55)	0.1626
	3	LY900014	22	262	LY D3 vs LY D1	1.23 (1.11, 1.35)	0.0016
		Humalog	22	214	HL D3 vs HL D1	1.28 (1.18, 1.38)	<0.0001
Late Insulin Lispro Exposure							
Late 50% t_{max} (minutes)	1	LY900014	22	217	LY D1 vs HL D1	1.04 (0.891, 1.22)	0.6669
		Humalog	17	209	LY D3 vs HL D3	0.869 (0.753, 1.00)	0.1059
	3	LY900014	22	188	LY D3 vs LY D1	0.863 (0.788, 0.946)	0.0113
		Humalog	21	216	HL D3 vs HL D1	1.03 (0.868, 1.23)	0.7459

Parameter	Day	Treatment	N	Geometric LSM	Comparison	Ratio of Geometric LSM (90% CI)	P-value
Overall Insulin Lispro Exposure							
C_{max} (pmol/L)	1	LY900014	22	305	LY D1 vs HL D1	1.05 (0.834, 1.33)	0.7136
		Humalog	22	290	LY D3 vs HL D3	1.18 (0.934, 1.49)	0.2419
	3	LY900014	22	364	LY D3 vs LY D1	1.19 (1.10, 1.29)	<0.0001
		Humalog	22	309	HL D3 vs HL D1	1.07 (0.993, 1.15)	0.1352
AUC(0-5h) (pmol·h/L)	1	LY900014	22	985	LY D1 vs HL D1	1.03 (0.808, 1.31)	0.8517
		Humalog	22	959	LY D3 vs HL D3	1.04 (0.820, 1.32)	0.7755
	3	LY900014	22	1012	LY D3 vs LY D1	1.03 (0.989, 1.07)	0.2371
		Humalog	22	972	HL D3 vs HL D1	1.01 (0.980, 1.05)	0.5096
AUC(0-t_{last}) (pmol·h/L)	1	LY900014	22	985	LY D1 vs HL D1	1.03 (0.808, 1.31)	0.8522
		Humalog	22	959	LY D3 vs HL D3	1.04 (0.817, 1.32)	0.7902
	3	LY900014	22	1010	LY D3 vs LY D1	1.03 (0.986, 1.07)	0.2843
		Humalog	22	972	HL D3 vs HL D1	1.01 (0.980, 1.05)	0.4956
t_{max} (hour)	1	LY900014	22	0.992	LY D1 vs HL D1	0.774 (0.601, 0.996)	0.0954
		Humalog	22	1.28	LY D3 vs HL D3	0.842 (0.654, 1.08)	0.2612
	3	LY900014	22	0.698	LY D3 vs LY D1	0.704 (0.567, 0.874)	0.0110
		Humalog	22	0.829	HL D3 vs HL D1	0.647 (0.489, 0.854)	0.0136
CFBL AUC(0-5h) (pmol·h/L)	1	LY900014	22	709	LY D1 vs HL D1	1.08 (0.824, 1.43)	0.6205
		Humalog	22	653	LY D3 vs HL D3	1.1 (0.832, 1.44)	0.5798
	3	LY900014	22	753	LY D3 vs LY D1	1.06 (1.01, 1.12)	0.0662
		Humalog	22	688	HL D3 vs HL D1	1.05 (1.00, 1.10)	0.0772

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; AUC(0-15min) = AUC from time 0 to 15 minutes postdose; AUC(0-30min) = AUC from time 0 to 30 minutes postdose; AUC(0-1h) = AUC from time 0 to 1 hour postdose; AUC(0-5h) = AUC from time 0 to 5 hours postdose; AUC(0-t_{last}) = AUC from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CFBL = change from baseline; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; D1 = Day 1; D3 = Day 3; Early 50% t_{max} = time to early half-maximal concentration; HL = Humalog; Late 50% t_{max} = time to late half-maximal concentration; LSM = least-squares mean; LY = LY900014; MMTT = mixed meal tolerance test; N = number of patients; PK = pharmacokinetics; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.

Note: All patients who had measureable insulin lispro and completed the MMTT for both LY900014 and Humalog within each bolus administration mode.

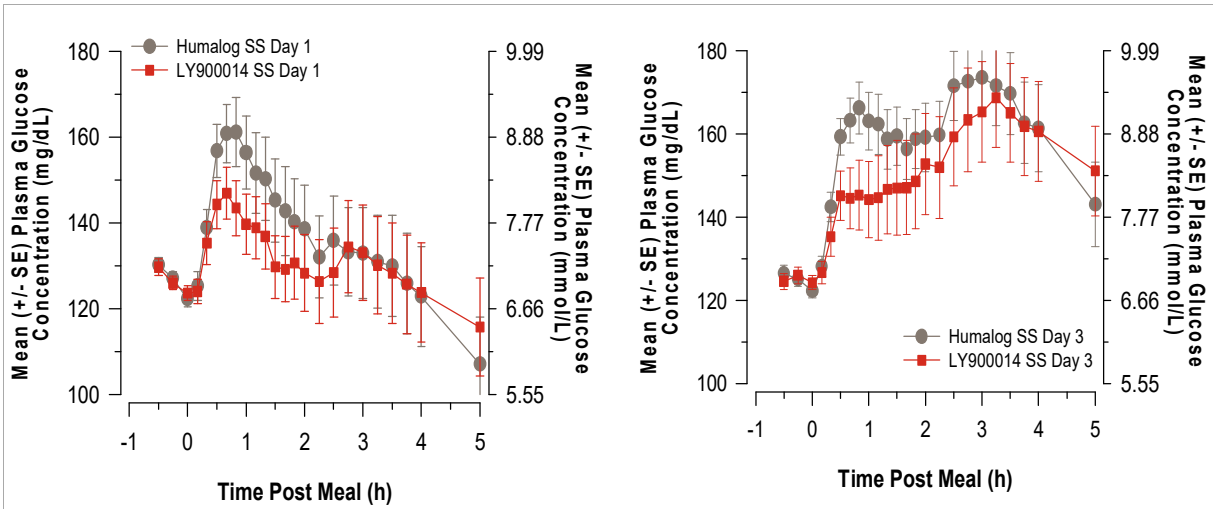
Model: Log(PK) = Period + Treatment (LY900014 standard dual-wave, Humalog standard dual-wave, LY900014 standard single-wave, or Humalog standard single- a wave) + Day + Treatment*Day + Patient + Random Error, where Patient is fitted as a random effect.

Note: Statistical significance was based on a 2-sided 0.1 α-level.

Source: ITSC CSR; Table ITSC.7.5.

LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、SS 及び SD ボーラス投与とも、全 5 時間の MMTT 中のグルコース濃度低下作用の発現が統計学的に有意に早く、Glucose ΔAUC(0-5h)が小さい傾向が認められた。

- LY900014 製剤を SS ボーラス投与したとき、ヒューマログに比べて、1 日目の Glucose ΔAUC(0-1h)が 45%減少し、3 日目では 47%減少したが、3 日目の Glucose ΔAUC(0-1h)の減少のみ統計学的に有意であった（p=0.0593）（図 2.7.2.2-26 及び表 2.7.2.2-28）。
- LY900014 製剤を SD ボーラス投与したとき、ヒューマログに比べて、1 日目の Glucose ΔAUC(0-1h)が 55%減少し（p=0.0631）、Glucose ΔAUC(0-2h)が 61%減少した（p=0.0238）（図 2.7.2.2-27 及び表 2.7.2.2-29）。



Abbreviations: h = hours; SE = standard error.

図 2.7.2.2-26　1 日目（左図）又は 3 日目（右図）に LY900014 製剤又はヒューマログを標準シングルウェーブ（SS）ボーラス投与したときの平均グルコース濃度推移（ITSC 試験）

表 2.7.2.2-28　1 日目及び 3 日目において MMTT 中に LY900014 製剤又はヒューマログを標準シングルウェーブ（SS）ボーラス投与したときの主要 PD パラメータを比較した統計解析（ITSC 試験）

Parameter	Treatment	N	LY900014	N	Humalog	Ratio of LSM (90% CI for the Ratio)[a]	p-Value[b]
Glucose ΔAUC(0-1h) (mg·h/dL)	Day 1	24	11.43	24	20.89	0.55 (0.27, 0.83)	0.1446
	Day 3	24	13.65	24	25.96	0.53 (0.20, 0.79)	0.0593
Glucose ΔAUC(0-2h) (mg·h/dL)	Day 1	24	18.20	24	40.66	0.45 (0.04, 0.90)	0.2203
	Day 3	24	35.82	24	60.86	0.59 (0.16, 0.90)	0.1723
Glucose ΔAUC(0-5h) (mg·h/dL)	Day 1	24	16.75	24	38.93	0.43 (NC, NC)	0.6898
	Day 3	24	139.99	24	174.73	0.80 (0.41, 1.12)	0.5321

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; CI = confidence interval; ΔAUC(0-1h) = change from baseline glucose AUC from time 0 to 1 hour postdose; ΔAUC(0-2h) = change from baseline glucose AUC from time 0 to 2 hours postdose; ΔAUC(0-5h) = change from baseline glucose AUC from time 0 to 5 hours postdose; CI = confidence interval; GD = glucodynamic(s); LOCF = last observation carried forward; LSM = least squares mean; MMTT = mixed meal tolerance test; N = number of patients included in LOCF analysis.

Note: All patients who had evaluable GD concentrations and completed the MMTT for both LY900014 and Humalog within each bolus waveform are included.

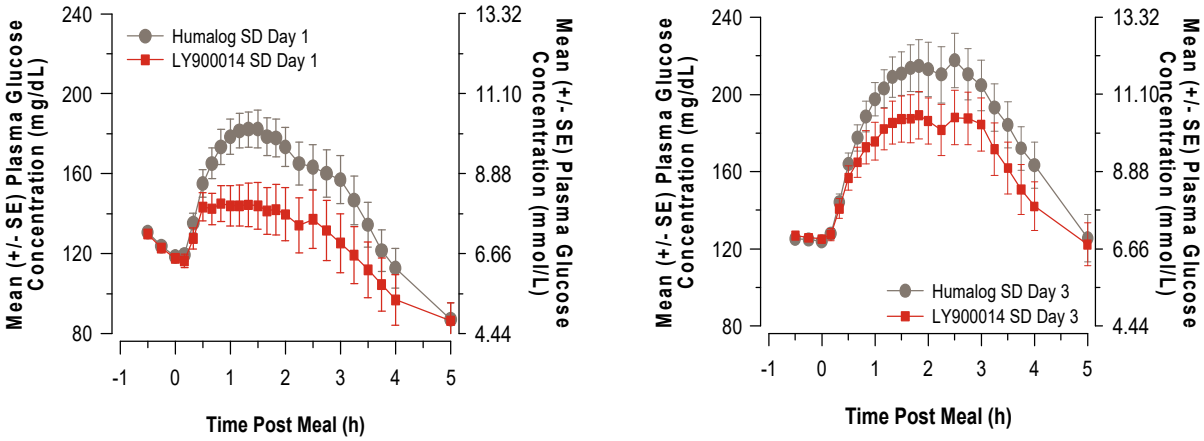
Model: GD (on the original scale) = Period+Treatment(LY900014 standard dual-wave, Humalog standard dual-wave, LY900014 standard single-wave, or Humalog standard single-wave)+Day+Treatment*Day+Patient+Random Error, where Patient is fitted as a random effect.

Note: Statistical significance was based on a 2-sided 0.1 α-level.

[a] Confidence intervals were calculated using the Fieller's theorem.

[b] P-value is for the test of the mean difference.

Source: ITSC CSR; Table ITSC.7.11.



Abbreviations: h = hours; SE = standard error.

図 2.7.2.2-27　1 日目（左図）又は 3 日目（右図）に LY900014 製剤又はヒューマログを標準デュアルウェーブ（SD）ボーラス投与したときの平均グルコース濃度推移（ITSC 試験）

表 2.7.2.2-29　1 日目及び 3 日目において MMTT 中に LY900014 製剤又はヒューマログを標準デュアルウェーブ（SD）ボーラス投与したときの主要 PD パラメータを比較した統計解析（ITSC 試験）

Parameter	Treatment	n	LY900014	n	Humalog	Ratio of LSM 90% CI for the Ratio[a]	p-Value[b]
Glucose ΔAUC(0-1h) (mg·h/dL)	Day 1	22	11.54	22	25.51	0.45 (0.21, 0.66)	0.0631
	Day 3	22	26.46	22	35.83	0.74 (0.55, 0.95)	0.2087
Glucose ΔAUC(0-2h) (mg·h/dL)	Day 1	22	31.38	22	80.53	0.39 (0.15, 0.58)	0.0238
	Day 3	22	86.24	22	120.31	0.72 (0.55, 0.90)	0.1133
Glucose ΔAUC(0-5h) (mg·h/dL)	Day 1	22	-0.56	22	103.14	-0.01 (-1.03, 0.49)	0.1068
	Day 3	22	189.16	22	283.98	0.67 (0.44, 0.88)	0.1396

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; CI = confidence interval; ΔAUC(0-1h) = change from baseline glucose AUC from time 0 to 1 hour postdose; ΔAUC(0-2h) = change from baseline glucose AUC from time 0 to 2 hours postdose; ΔAUC(0-5h) = change from baseline glucose AUC from time 0 to 5 hours postdose; CI = confidence interval; GD = glucodynamic(s); LOCF = last observation carried forward; LSM = least squares mean; MMTT = mixed meal tolerance test; N = number of values in LOCF analysis; n = number of patients with observed data.

Note: All patients who had evaluable GD concentrations and completed the MMTT for both LY900014 and Humalog within each bolus waveform are included.

Model: GD (on the original scale)= Period+Treatment(LY900014 standard dual-wave, Humalog standard dual-wave, LY900014 standard single-wave, or Humalog standard single-wave)+Day+Treatment*Day+Patient+Random Error, where Patient is fitted as a random effect.

Note: Statistical significance was based on a 2-sided 0.1 α-level.

[a] Confidence intervals were calculated using the Fieller's theorem.

[b] P-value is for the test of the mean difference.

Source: ITSC CSR; Table ITSC.7.15.

カテーテル留置時間の影響：LY900014 製剤及びヒューマログの 1 日目と 3 日目における PK 及び PD の比較

LY900014 製剤及びヒューマログでは、ITRF 試験（第 2.7.2.2.5.1 項）と同様、SS 及び SD ボーラス投与のいずれでも、1 日目と比較して 3 日目でリスプロの吸収が促進された（図 2.7.2.2-24、図 2.7.2.2-25、表 2.7.2.2-26、表 2.7.2.2-27）。

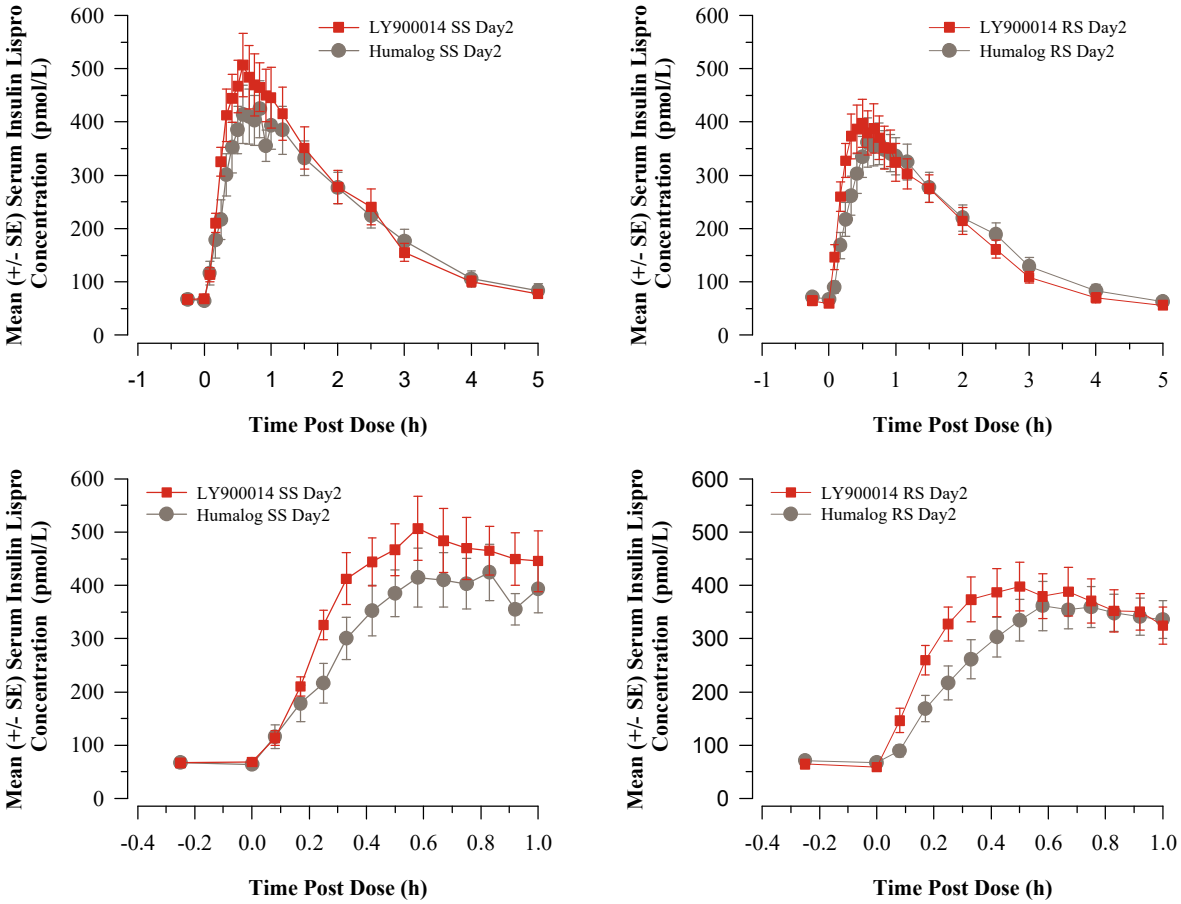
- Early 50% t_{max}：
  - SS：1 日目と比較して 3 日目では、Early 50%t_{max} は LY900014 で 21%（p<0.0001）、ヒューマログで 27%短縮した（p<0.0001）。
  - SD ：1 日目と比較して 3 日目では、Early 50% t_{max} は LY900014 では 23% (p=0.0048) 、ヒューマログで 37% 短縮した（p=0.0012）。
- Late 50% t_{max}：
  - SS：1 日目と比較して 3 日目では、Late 50% t_{max} は LY900014 で 17%（p=0.0041）、ヒューマログで 12% 短縮した（p=0.0709）。
  - SD：1 日目と比較して 3 日目では、Late 50% t_{max} は LY900014 で 14%短縮した（p=0.0113）。

AUC(0-5h)及び CFBL AUC(0-5h)には、投与日又は投与薬剤間で統計的学的な有意差は認められなかった。しかし、SS 又は SD ボーラス投与した LY900014 製剤及びヒューマログの両剤で、3 日目のリスプロの吸収が早くなった結果、1 日目と比較して C_{max} が上昇した。

LY900014 製剤又はヒューマログを急速シングルウェーブボーラス（15 U/min）又は標準シングルウェーブボーラス（1.5 U/min）投与したときの 2 日目の朝食時 MMTT におけるリスプロの PK 及び PD の比較

本試験では、LY900014 製剤及びヒューマログの有効性、並びに異なるボーラス速度及びウェーブを厳密に比較するだけの検出力がなかったため、これらの統計学的な比較を行わなかった。しかし、急速シングルウェーブ（RS）又は標準シングルウェーブ（SS）ボーラス投与のいずれかの速度にかかわらず、LY900014 製剤では、ヒューマログと比較して、リスプロの吸収が早期にシフトした（図 2.7.2.2-28 及び表 2.7.2.2-30）。

2 日目において、LY900014 製剤では、RS 又は SS ボーラス投与のいずれでも、ヒューマログに比べて、食後グルコース濃度の低下傾向が認められた（図 2.7.2.2-29 及び表 2.7.2.2-31）。



Abbreviations: h = hours; SE = standard error.

図 2.7.2.2-28　2 日目に LY900014 製剤又はヒューマログを標準シングルウェーブ（SS）（左図）又は急速シングルウェーブ（右図）（RS）によりボーラス投与したときの投与 5 時間後まで（上図）及び投与 1 時間後まで（下図）の平均血清中リスプロ濃度推移（ITSC 試験）

表 2.7.2.2-30 CSII 実施中の T1D 患者に 2 日目に LY900014 製剤又はヒューマログを急速シングルウェーブ（RS）及び標準シングルウェーブ（SS）によりボーラス投与したときのリスプロの PK パラメータ（ITSC 試験）

	Geometric Mean (CV% Geometric Mean)			
PK Parameters	**Humalog RS**	**LY900014 RS**	**Humalog SS**	**LY900014 SS**
Day	2	2	2	2
N	12	12	11	11
Dose (U)[a]	8.58	8.58	10.2	10.2
C_{max} (pmol/L)	365 (47)	395 (38)	456 (33)	518 (36)
t_{max}[b] **(h)**	0.79 (0.33 - 1.00)	0.58 (0.25 - 0.83)	0.75 (0.08 - 1.17)	0.58 (0.33 - 0.83)
Early 50% t_{max}[b] **(minutes)**	15.8[c] (7.14 - 24.0)	8.82 (3.60 - 12.6)	19.3 (1.95 - 28.0)	12.3 (7.11 - 19.5)
Late 50% t_{max}[b] **(minutes)**	146 (97.0 - 205)	122 (100 - 159)	152 (70.8 - 210)	119 (89.1 - 161)
AUC(0-15min) (pmol·h/L)	30.5 (46)	44.3 (54)	32 (57)	41.4 (33)
AUC(0-30min) (pmol·h/L)	94.8 (46)	129 (47)	107 (45)	141 (35)
AUC(0-1h) (pmol·h/L)	259 (43)	302 (42)	304 (33)	364 (35)
AUC(0-5h) (pmol·h/L)	851 (42)	854 (37)	1060 (33)	1120 (36)
AUC(0-∞) (pmol·h/L)	958 (47)	978 (41)	1230 (37)	1290 (36)
CFBL AUC(0-∞) (pmol·h/L)	487 (101)	584 (38)	778 (39)	796 (40)

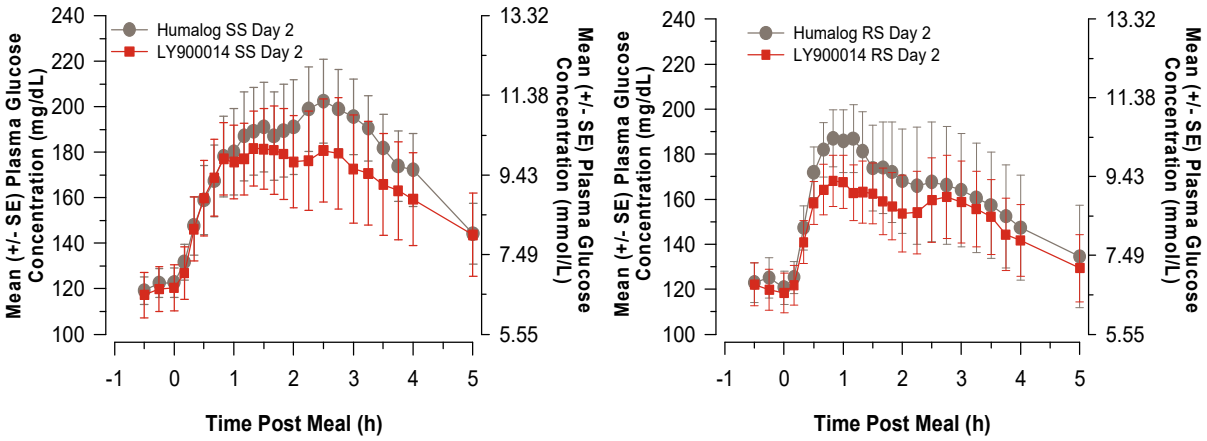
Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; AUC(0-15min) = AUC from time 0 to 15 minutes postdose; AUC(0-30min) = AUC from time 0 to 30 minutes postdose; AUC(0-1h) = AUC from time 0 to 1 hour postdose; AUC(0-5h) = AUC from time 0 to 5 hours postdose; AUC(0-∞) = AUC from time zero to infinity; CFBL = change from baseline; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; CSII = continuous subcutaneous insulin infusion; Early 50% t_{max} = time to early half-maximal concentration;Late 50% t_{max} = time to late half-maximal concentration; N = number of patients; PK = pharmacokinetics; RS = rapid single-wave; SS = standard single-wave; T1DM = type 1 diabetes mellitus; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.

a Arithmetic mean.

b Median (minimum – maximum).

c N=11.

Source: ITSC CSR; Table ITSC.7.7.



Abbreviations: h = hours; SE = standard error.

図 2.7.2.2-29　　2 日目に LY900014 製剤又はヒューマログを標準シングルウェーブ（SS）（左図）及び急速シングルウェーブ（RS）（右図）によりボーラス投与したときの平均グルコース濃度推移（ITSC 試験）

表 2.7.2.2-31 CSII 実施中の T1D 患者に 2 日目に LY900014 製剤又はヒューマログを急速シングルウェーブ（RS）及び標準シングルウェーブ（SS）によりボーラス投与したときの朝食開始時のグルコース値で補正した主要 PD パラメータの変化量（ITSC 試験）

	Arithmetic Mean (SD)			
PD Parameters	**Humalog SS**	**LY900014 SS**	**Humalog RS**	**LY900014 RS**
Day	2	2	2	2
N	11	11	12	12
Dose (U)	9.66	9.66	8.19	8.19
Carbohydrate consumed (g)	73.5	73.5	73.5	73.5
ΔBG1h (mg/dL)	58.7 (53.9)	56.5 (35.2)	62.9 (31.0)	47.6 (32.1)
ΔBG2h (mg/dL)	69.5 (65.2)	56.7 (54.5)	45.1 (71.2)	33.5 (48.0)
ΔAUC(0-30min) (mg·h/dL)	9.20 (8.80)	9.2 (7.00)	8.57 (6.07)	6.96 (5.48)
ΔAUC(0-1h) (mg·h/dL)	34.3 (30.8)	35.2 (22.1)	38.4 (17.7)	29.5 (20.5)
ΔAUC(0-2h) (mg·h/dL)	101 (85.6)	95.4 (63.1)	92.9 (59.1)	70.2 (50.9)
ΔAUC(0-3h) (mg·h/dL)	178 (135)	154 (116)	136 (133)	108 (98.3)
ΔAUC(0-4h) (mg·h/dL)	239 (172)	201 (164)	170 (203)	138 (150)
ΔAUC(0-5h) (mg·h/dL)	276 (203)	234 (203)	188 (273)	154 (198)

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; CSII = continuous subcutaneous insulin infusion; ΔAUC(0-30min) = change from baseline glucose AUC from time 0 to 30 minutes postdose; ΔAUC(0-1h) = change from baseline glucose AUC from time 0 to 1 hour postdose; ΔAUC(0-2h) = change from baseline glucose AUC from time 0 to 2 hours postdose; ΔAUC(0-3h) = change from baseline glucose AUC from time 0 to 3 hours postdose; ΔAUC(0-4h) = change from baseline glucose AUC from time 0 to 4 hours postdose; ΔAUC(0-5h) = change from baseline glucose AUC from time 0 to 5 hours postdose; ΔBG1h = change from baseline glucose at 1 hour; ΔBG2h = change from baseline glucose at 2 hours; N = number of subjects; PD = pharmacodynamics; RS = rapid single-wave; SD = standard deviation; SS = standard single-wave; T1D = type 1 diabetes mellitus.
Source: ITSC CSR; Table ITSC.7.17.

昼食及び夕食時の CGM

1 日目及び 3 日目を比較したとき、MMTT 中の CGM データは、PD 解析結果と同じ傾向を示した（表 2.7.2.2-32）。CGM プロファイルから、シングルウェーブ又はデュアルウェーブ、及び標準又は急速のいずれのボーラス投与法でも、昼食及び夕食時の食後グルコース濃度のコントロールは LY900014 製剤とヒューマログで概して同様であった。

表 2.7.2.2-32 昼食及び夕食中の CGM データの算術平均値（ITSC 試験）

Day	Bolus Administration Mode	LY900014		Humalog	
		Duration (minutes)[a]	% Time[b]	Duration (minutes)[a]	% Time[b]
LUNCH					
Time in target range (>70 mg/dL and ≤140 mg/dL)					
Day 1	Rapid dual-wave	174.2	58.1	158.3	52.8
	Standard dual-wave	142.5	47.5	167.4	55.8
Day 3	Rapid dual-wave	158	52.7	186.1	62
	Standard dual-wave	96.6	32.2	145.6	48.5
Time in target range (>70mg/dL to ≤180 mg/dL)					
Day 1	Rapid dual-wave	213.5	71.2	182	60.7
	Standard dual-wave	185.5	61.8	216.2	72.1
Day 3	Rapid dual-wave	219	73	231.2	77.1
	Standard dual-wave	165	55	216.1	72
Time in hyperglycemia (>180 mg/dL)					
Day 1	Rapid dual-wave	15.1	5	13.4	4.5
	Standard dual-wave	35.6	11.9	17.4	5.8
Day 3	Rapid dual-wave	71.8	23.9	107.6	35.9
	Standard dual-wave	101.3	33.8	109.2	36.4
Time in hypoglycemia (≤70 mg/dL)					
Day 1	Rapid dual-wave	71.4	23.8	104.6	34.9
	Standard dual-wave	79	26.3	66.4	22.1
Day 3	Rapid dual-wave	50.4	16.8	36.1	12
	Standard dual-wave	40	13.3	19.8	6.6
DINNER					
Time in target range (>70 mg/dL and ≤140 mg/dL)					
Day 1	Rapid single-wave	213	71	203.1	67.7
	Standard single-wave	199.2	66.4	210	70
Day 2	Rapid single-wave	161.6	53.9	166.3	55.4
	Standard single-wave	179	59.7	164.5	54.8
Time in target range (>70 mg/dL to ≤180 mg/dL)					
Day 1	Rapid single-wave	246.1	82	238.7	79.6
	Standard single-wave	231.7	77.2	244.7	81.6
Day 2	Rapid single-wave	261.9	87.3	253.8	84.6
	Standard single-wave	234.5	78.2	234	78
Time in hyperglycemia (>180 mg/dL)					
Day 1	Rapid single-wave	17.1	5.7	9.3	3.1
	Standard single-wave	34.7	11.6	11.5	3.8
Day 2	Rapid single-wave	31.6	10.5	33.4	11.1
	Standard single-wave	58.2	19.4	48.8	16.3
Time in hypoglycemia (≤70 mg/dL)					
Day 1	Rapid single-wave	36.8	12.3	51.9	17.3
	Standard single-wave	33.7	11.2	43.8	14.6
Day 2	Rapid single-wave	6.5	2.2	12.9	4.3
	Standard single-wave	7.3	2.4	17.2	5.7

[a] Adjusted to a 5-hour period.

[b] Breakfast interval is defined as breakfast start time to lunch start time; Lunch interval is defined as lunch start time to dinner start time (or the time patient leaves office on Day 3); Dinner interval is defined as 0 to 5 hours after dinner start time.

Source: ITSC CSR; Table ITSC.7.19.

インスリンポンプ投与速度は、ボーラス投与したときのリスプロの吸収に影響を及ぼしたが、いずれの投与速度でも、LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、リスプロの吸収促進が認められ、総曝露量はヒューマログと同程度であった。また、両薬剤で 1 日目から 3 日目までリスプロの速やかな吸収が認められ、これはカテーテル留置時間の延長と関連していた。1 日目に比較して 3 日目に、リスプロの PK がより早期にシフトし、リスプロのより速やかな吸収が示された。LY900014 製剤では、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みられた。全曝露期間の CGM の結果から、LY900014 製剤は CSII により効果的に使用できることが示された。

2.7.2.2.6 腎機能及び肝機能障害を有する 2 型糖尿病患者

LY900014 製剤中のリスプロが吸収され全身循環に移行した後の分布、インスリン作用及び代謝クリアランスはヒューマログ中のリスプロと同じであると予測される。したがって、腎機能又は肝機能障害を有する T2D 患者におけるヒューマログの臨床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］。

2.7.2.2.6.1 IOEI 試験（外国人）

試験方法

本試験は、無作為化、非盲検、クロスオーバー試験であり、腎機能障害を有する T2D 患者 25 例を対象にリスプロの PK を評価した。また、ヒューマログの PK 及び PD に対する腎機能の影響を速効型インスリン（ヒューマリン R）と比較した。

本試験では、試験に組入れる前に少なくとも 6 ヵ月間、ヒトインスリンを使用していた T2D 患者 25 例を組入れ、23 例が試験を完了した。腎機能の異なる 3 群の被験者を比較した。

- クレアチニン・クリアランス（Clcr）が 80 mL/min/1.73m^2 以上の正常腎機能
- Clcr が 10～79 mL/min/1.73m^2 の軽度から中程度腎機能障害
- 血液透析が必要な高度の腎機能障害又は末期腎不全（ESRD）

グルコース濃度を約 5 mmol/L（90 mg/mL）に安定させるために、一晩ヒトレギュラーインスリンを静脈内投与した。0.3 U/kg のヒューマログ及びヒューマリン R に無作為に割付けられた順序に従って投与し、投与後 6～8 時間まで正常血糖クランプを行った。

さらに、本試験では、ヒューマログ及びヒューマリン R を比較して、血清カリウム濃度及び QTc 間隔に対するリスプロの影響を検討した。

結果及び結論

主要な試験結果を以下に示す。

- ヒューマログ及びヒューマリン R の PK に腎機能の程度による影響は認められなかった。
- 正常血糖クランプ法では、腎機能の程度にかかわらず、ヒューマログとヒューマリン R のグルコース注入量の差は維持された。
- ヒューマログの血清カリウム濃度に対する影響は、ヒューマリン R と同様であった。ヒューマログ及びヒューマリン R はいずれも、ベースライン値と比較して血清カリウム濃度を抑制した。

- 各腎臓機能別の群におけるヒューマログのベースライン値で補正しない QTc 間隔に対する影響は、ヒューマリン R と同様であり、QTc 間隔は腎機能の低下とともに延長する傾向が認められた。
- ヒューマログ及びヒューマリン R のいずれにおいても、腎機能別の群間で認められたベースライン値で補正しない QTc 間隔の差は、ベースライン値で補正したとき小さくなる傾向が認められた。

2.7.2.2.6.2　IOEK 試験（外国人）

試験方法

本試験は、無作為化、非盲検、比較試験であり、慢性肝炎又は肝硬変を有するインスリン抵抗性の T2D 患者 22 例を対象に、中間型インスリン（ヒューマリン I）と併用したときのヒューマログの PK 及び PD をヒューマリン R と比較した。肝機能障害を有する T2D 患者は Child-Turcotte-Pugh 分類指数の基準に合致し、Child A 又は B と定義された。

パート A では肝機能障害を有する T2D 患者 16 例を組入れ、パート B では肝機能障害を有しない T2D 患者 6 例を組入れた。パート A の 16 例、パート B の 6 例が試験を完了した。4 週間の導入期間中、食事前インスリン療法としてとしてヒューマリン R を 1 日 3 回投与し、基礎インスリン療法として夕食又は就寝時にヒューマリン I を 1 日 1 回投与した。パート A では、無作為に割付けられた順序に従って 2 ヵ月間、0.1～0.3 U/kg のヒューマログ又はヒューマリン R を投与した。各 2 ヵ月間の投与期間及び 2 回目の 2 ヵ月間の投与期間の終了後に、治験薬投与及び標準試験食（300 kcal）開始後 6 時間までグルコース濃度を測定した。それぞれの投与では、食直前及び 30 分前にヒューマログ及びヒューマリン R を投与した。パート B では、無作為に割付けられた順序に従って 0.1～0.3 U/kg のヒューマログ又はヒューマリン R を単回皮下投与した。治験薬投与及び食事負荷 6 時間後まで、グルコース濃度を測定した。

結果及び結論

主要な試験結果を以下に示す。

- 肝機能障害は、ヒューマログ又はヒューマリン R を皮下投与したときの吸収及び全般的な体内動態に影響を及ぼさなかった。
- 肝機能障害を有する患者において、ヒューマログはヒューマリン R よりも速やかな吸収及び消失が認められた。
- 肝機能障害を有する患者において、ヒューマログ又はヒューマリン R のいずれかを反復投与したとき、いずれの製剤でも皮下投与後の吸収及び体内動態に影響を及ぼさなかった。
- 肝機能障害を有する患者において、ヒューマログ及びヒューマリン R を食直前及び食事開始前 30 分に投与したとき、食後グルコース濃度のコントロール作用は同程度であった。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

日本人 T1D 患者を対象とした ITRZ 試験の結果は、第 2.7.2.2.3.1 項に要約した。CSII を実施した ITSC 及び ITRF 試験の結果は、第 2.7.2.2.5 項に要約した。本項では、海外臨床薬理試験の PK の併合解析（第 2.7.2.3.2 項）、母集団 PK 解析（第 2.7.2.3.3 項）、海外臨床薬理試験の PD の併合解析（第 2.7.2.3.4 項）、PK 及び PD の人種間比較（第 2.7.2.3.5 項）、及び曝露量-反応関係の解析（第 2.7.2.3.6 項）の結果を要約する。

2.7.2.3.1　トレプロスチニルの薬物動態

LY900014 市販予定製剤を投与した ITRZ、ITRR 及び ITRL 試験において、血漿中トレプロスチニル濃度は検出できなかった（LLOQ=0.0100 ng/mL）。これは、第 2.7.1 項に示した生物薬剤学試験の結果と一致していた。

2.7.2.3.2　リスプロの薬物動態：海外臨床薬理試験の併合解析

健康被験者、T1D 及び T2D 患者を対象にした以下の海外臨床薬理試験を用いて、併合解析を行い、LY900014 製剤を 7、15 又は 30 U の用量で単回皮下投与したときのリスプロの PK を検討した。併合解析に用いた臨床薬理試験を表 2.7.2.1-1 に示す。

- LY900014 市販予定製剤を用いた試験
- ヒューマログを対照薬として用いた試験
- クロスオーバーデザインでリスプロの PK を検討した試験
- PK 検体の採血時点が類似している試験
- 同一用量の LY900014 製剤とヒューマログを比較した試験

各試験の治験総括報告書に示した解析モデルを用いて、各試験の PK パラメータの 95% CI を含むフォレストプロットを作成した。併合解析では、薬剤及び試験を固定効果、被験者をランダム効果とした混合効果モデルを用いて、LY900014 製剤とヒューマログ間で PK パラメータを比較した。対数変換したパラメータ（C_{max} 及び AUC など）については、各薬剤の最小二乗幾何平均値、その薬剤間の比及び比の 95% CI を推定した。未変換のパラメータ（時間に関連するパラメータ）については、各薬剤の最小二乗平均値、その薬剤間の差及び差の 95% CI を推定した。

2.7.2.3.2.1　早期のリスプロの曝露量

LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、リスプロの吸収が早期にシフトする PK の特徴について、Onset of Appearance、Early 50% t_{max} 及び AUC(0-15min)、AUC(0-30min)、AUC(0-1h)のパラメータを用いて評価した。

併合解析で用いた臨床薬理試験では、すべての試験で一貫して、LY900014 製剤ではヒューマログに比べて、速やかなインスリンの吸収が認められた（図 2.7.2.3-1）。LY900014 製剤及びヒューマログの Onset of Appearance 推定値の差は、各試験で-3.46～-5.58 分、併合解析で-4.75 分であった。また、LY900014 製剤の Early 50% t_{max} は、ヒューマログに比べて統計学的に有意に短縮し、短縮の程度は各試験で 10.93～19.89 分、併合解析で 13.98 分であった。したがって、

LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、Onset of Appearance 推定値が約 5 分早く、Eearly 50% t_{max} が約 14 分早いことが示された。

LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、リスプロの吸収が早期にシフトすることにより、リスプロの早期の曝露量が増加した。AUC(0-15min)の増加が最も大きく、薬剤間の AUC(0-15min)の比（LY900014 製剤／ヒューマログ）は、各試験で 6.08～12.29、併合解析で 7.51 であった。この結果から、LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、リスプロの投与後 15 分までの曝露量は約 8 倍に増加することが示唆された。AUC(0-30min)及び AUC(0-1h)においても、統計学的に有意な増加が認められ、薬剤間の比（LY900014 製剤／ヒューマログ）は、AUC(0-30min)では各試験で 2.31～4.61、併合解析で 2.97 であり、AUC(0-1h)では各試験で 1.38～1.99、併合解析で 1.52 であった。

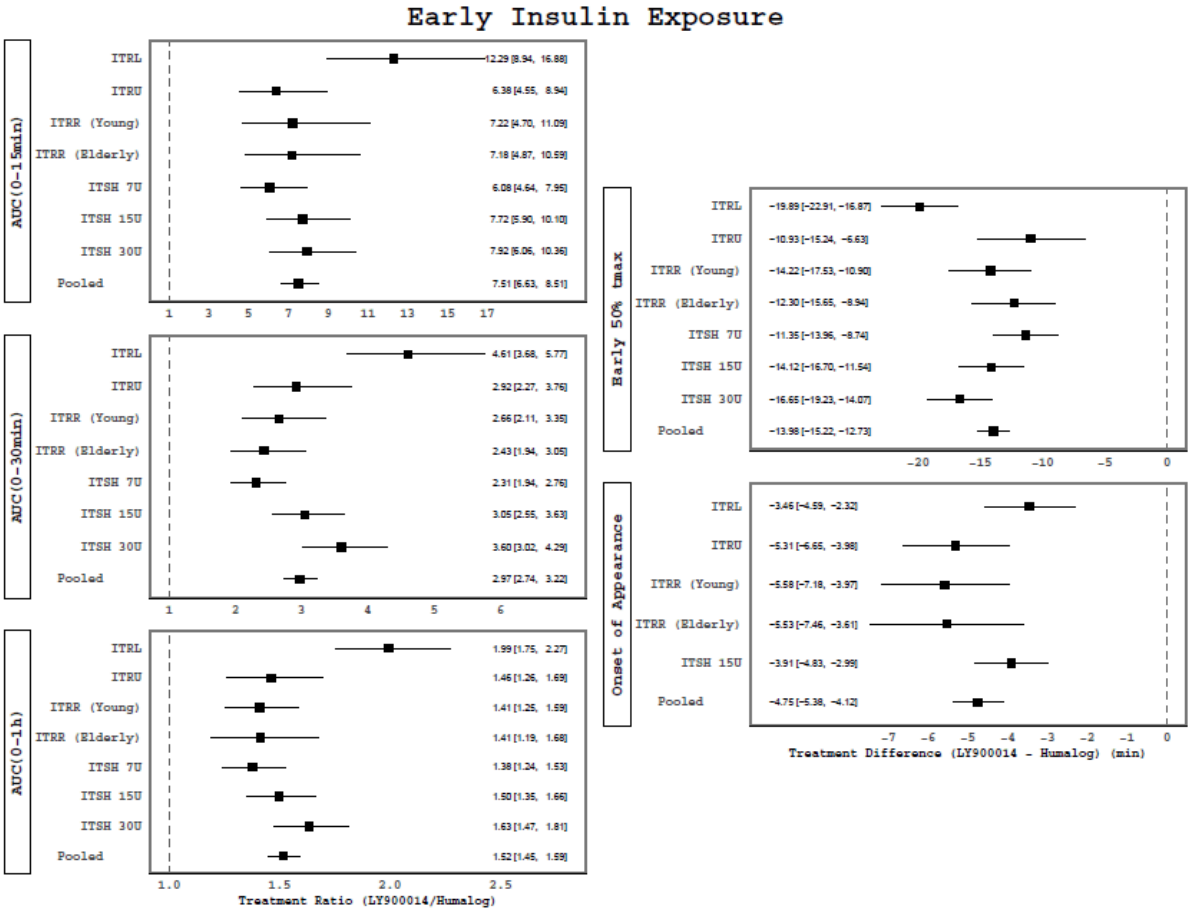


図 2.7.2.3-1　各試験及び併合解析におけるリスプロの早期の PK パラメータの薬剤間の差（右図）又は比（左図）、及びその 95% CI

2.7.2.3.2.2　後期のリスプロの曝露量

LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、後期のリスプロの曝露量が減少する PK の特徴について、Duration、Late 50% t_{max}、及び投与後 2 時間又は 3 時間から PK 検体採取終了時点（Xh）

までのリスプロの曝露量［AUC(2-Xh)、AUC(3-Xh)］のパラメータを用いて評価した。ITRL 試験では投与 8 時間後まで、その他の試験では投与 10 時間後まで、PK 検体を採取した。

併合解析で用いた臨床薬理試験では、すべての試験で一貫して、LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、後期の曝露量の減少が認められた（図 2.7.2.3-2）。LY900014 製剤の AUC(3-Xh)は、ヒューマログに比べて、統計学的に有意に減少し、薬剤間の AUC(3-Xh)の比は、各試験で 0.48～0.74、併合解析で 0.57 であった。したがって、LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、投与 3 時間以降のリスプロの曝露量は 43%減少することが示された。また、PK 試料採取期間が短かった ITRL 試験を除くすべての試験で、LY900014 製剤の Duration は、ヒューマログに比べて、統計学的に有意に短縮し、短縮の程度は、各試験で 5.39～86.26 分、併合解析では 68.19 分であった。

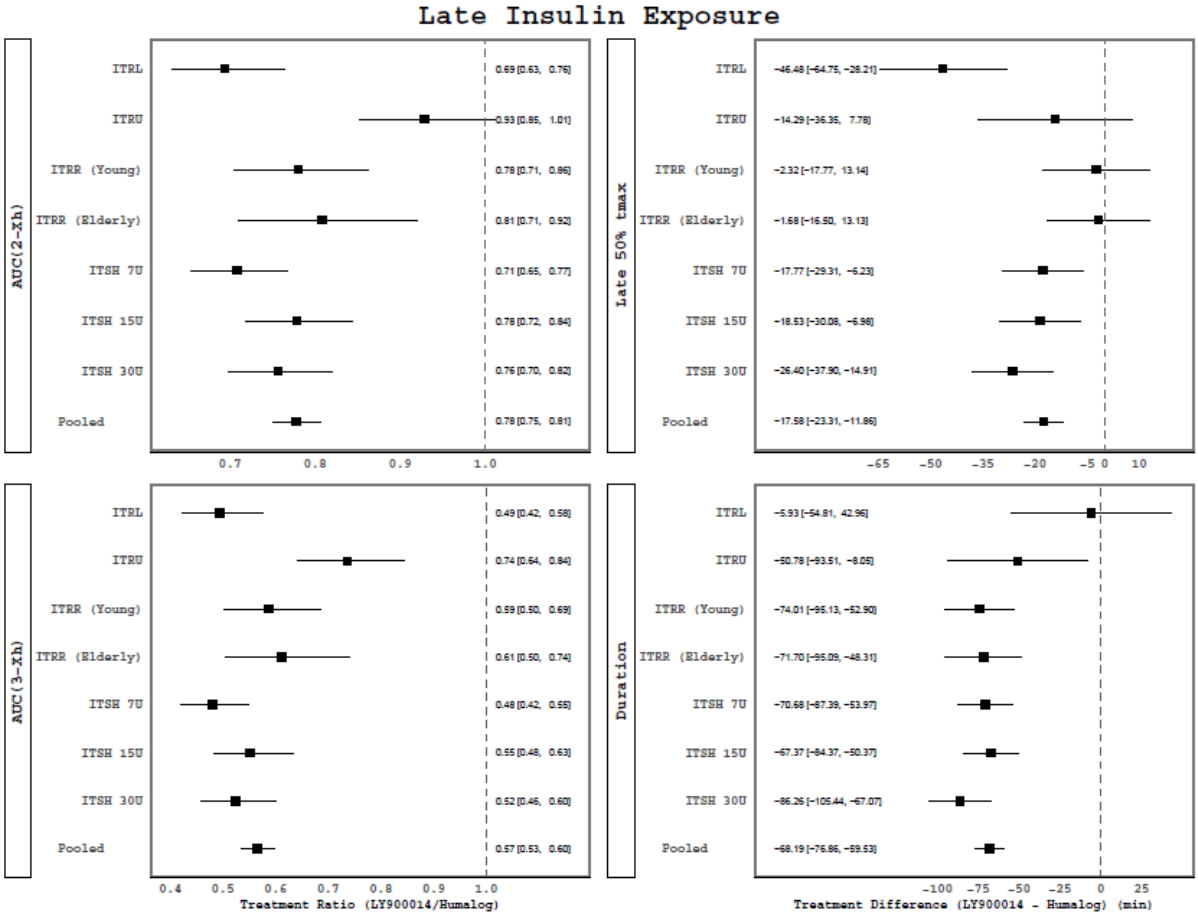


図 2.7.2.3-2　各試験及び併合解析におけるリスプロの後期の PK パラメータの薬剤間の差（右図）又は比（左図）、及びその 95% CI

2.7.2.3.2.3　全体的なリスプロの曝露量

リスプロの総曝露量［AUC(0-∞)］及び t_{max} を LY900014 製剤とヒューマログで比較した（図 2.7.2.3-3）。LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、リスプロの吸収が促進され、Duration が短縮することにより C_{max} の上昇が認められ、上昇の程度は併合解析では 14%であった。

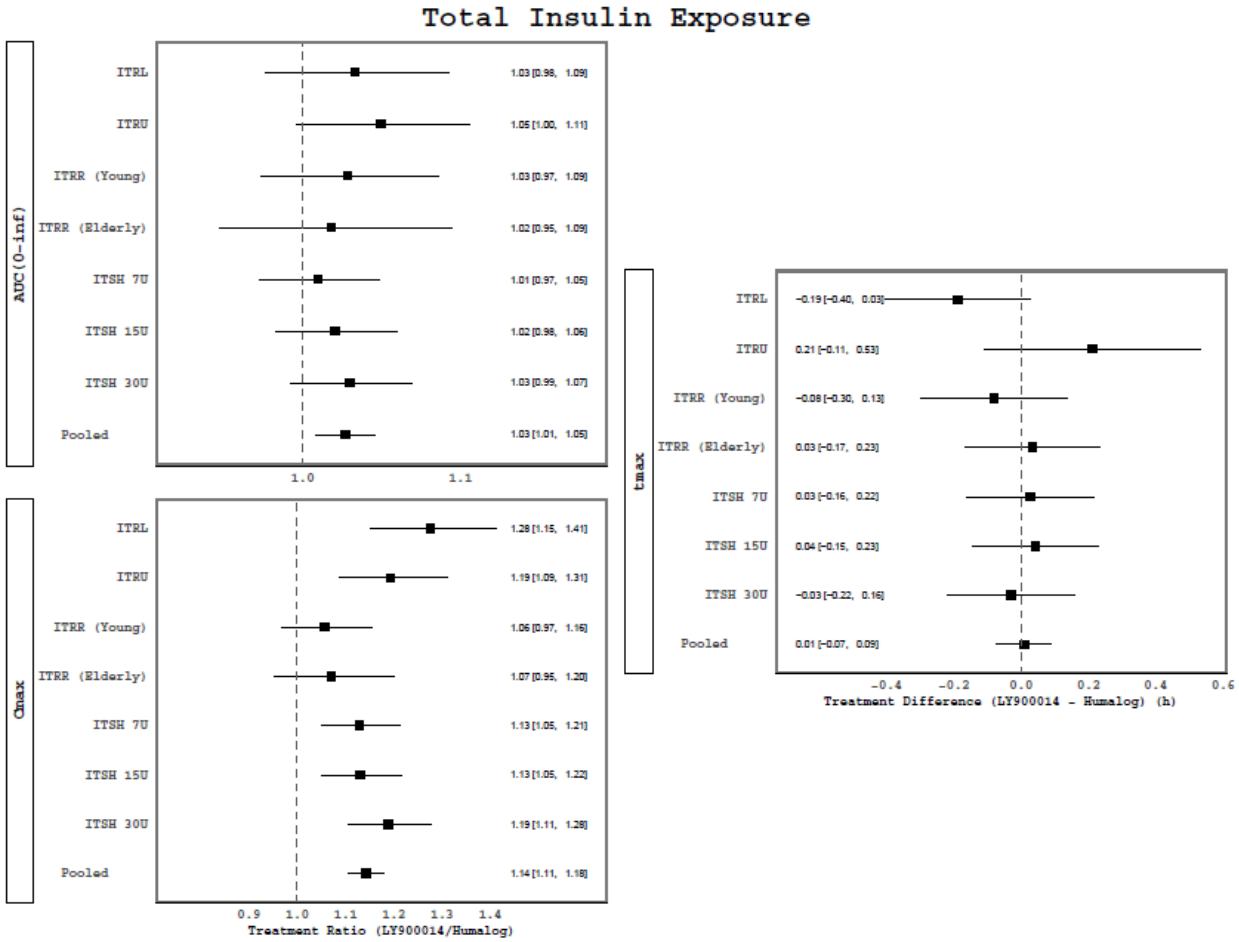


図 2.7.2.3-3　各試験及び併合解析における全体的なリスプロの PK パラメータの薬剤間の差（右図）又は比（左図）、及びその 95% CI

2.7.2.3.3　母集団薬物動態解析

海外臨床薬理試験 8 試験（表 2.7.2.1-1）の併合データを用いて、健康被験者、T1D 及び T2D 患者に LY900014 市販予定製剤又はヒューマログを投与したときのリスプロの PK を記述するために、母集団 PK モデルを構築した。これらの臨床薬理試験では、338 例の健康被験者及び患者から PK 検体を頻回採血しており、解析に十分なデータが含まれる。また、これらの試験のうちの 1 試験では、非高齢及び高齢の T1D 患者の両方のデータが含まれる。これらの試験データを併合することで、共

変量（内因性要因）によるリスプロの PK プロファイルの変化の検出力が増し、被験者間変動をより良好に推定できた。

各臨床薬理試験の頑健なデータ及びリスプロの短い半減期を考慮して、スパースサンプリングでは LY900014 製剤又はヒューマログ投与時のリスプロの PK の特性評価において追加の情報は得られないと考え、第 III 相試験では PK 検体を採取しなかった。臨床薬理試験のデータを用いた LY900014 製剤又はヒューマログ投与後のリスプロの PK 特性は、第 III 相試験における両薬剤の PK プロファイルを表すと考えられる。第 III 相試験では、腹部以外への投与も許容されていたが、最も一般的に使用されている注射部位である腹部（Frid et al. 2016）に LY900014 市販予定製剤が皮下投与されたと仮定した。LY900014 製剤を大腿部又は上腕部（三角筋）に投与したときのデータは、PK モデルの構築に使用しなかった。

リスプロの母集団 PK モデルは、以下の点を検討するために構築した。

1. LY900014 製剤を静脈内投与したときのリスプロの薬物動態
2. LY900014 製剤を皮下ボーラス投与したときのリスプロの吸収特性
3. LY900014 製剤又はヒューマログを皮下ボーラス投与したときの両薬剤間のリスプロの PK の違い
4. 試験対象集団（健康成人、T1D 及び T2D 患者）間でのリスプロの PK の違い
5. リスプロの PK に影響を与える内因性要因

2.7.2.3.3.1 LY900014 製剤を静脈内投与したときのリスプロの薬物動態

ITRT 試験で LY900014 製剤を静脈内投与したときの PK データを用いて、リスプロの 3-コンパートメント PK モデルを構築した。LY900014 製剤 15 U を静脈内投与したとき、リスプロは急速に消失した（CL の推定値：28.6 L/h）。投与 5 時間後では、すべてのリスプロ濃度は定量下限未満（LLOQ<8.61 pmol/L）であった。リスプロの CL の個体間変動は 12.4%と小さかった。

LY900014 製剤及びヒューマログの有効成分はリスプロである。LY900014 製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、LY900014 製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。したがって、LY900014 製剤とヒューマログの間でリスプロの体内動態に差がないことを前提としモデルを構築し、以後のモデル開発では、皮下投与時のリスプロ吸収後の分布に関するパラメータは静脈内投与時の推定値に固定した。

2.7.2.3.3.2 LY900014 製剤を皮下投与したときのリスプロの吸収

LY900014 製剤を皮下及び静脈内投与した試験から得た PK データを併合して、母集団 PK 解析を実施した。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 つを包含したモデルが、LY900014 製剤を皮下投与時のリスプロの吸収を最もよく説明した。この吸収モデルによると、LY900014 製剤投与時にリスプロの 87%が transit コンパートメントを介して吸収され、13%が 14 分

間の 0 次吸収を介して吸収された。この吸収モデルにより、LY900014 製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を記述できた。

2.7.2.3.3.3　LY900014 製剤又はヒューマログを皮下投与したときのリスプロの吸収の違い

LY900014 製剤の母集団 PK モデルを構築した後、リスプロの吸収に対する薬剤の影響（LY900014 製剤に対するヒューマログの影響）を検討した。

LY900014 製剤とヒューマログとの間のリスプロの PK の違いは、吸収の違いだけに起因していた。この吸収パラメータの違いにより、LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、リスプロの吸収が速やかであるため、広い用量範囲及びすべての試験で一貫して早期の曝露量が増加した。LY900014 製剤でのリスプロの一次吸収速度定数（KA）は、ヒューマログに比べて、約 40%速かった。また、LY900014 製剤では 0 次吸収を介してリスプロの 13%が吸収されたのに対し、ヒューマログ投与時ではこの経路での吸収はほぼ 0%であった。同様に、LY900014 製剤ではリスプロの 87%が transit コンパートメントを介して吸収されたが、ヒューマログ投与時ではほぼ 100%であった。

2.7.2.3.3.4　リスプロの薬物動態の試験対象集団間差

試験対象集団において認められたリスプロの PK の差を母集団 PK モデルにより説明できた。集団間の違いは投与薬剤（LY900014 製剤又はヒューマログ）によるものではなく、リスプロのバイオアベイラビリティ、吸収及び分布容積の違いに起因していた。リスプロのバイオアベイラビリティは、健康被験者と T2D 患者で同程度であったが、T1D 患者でのバイオアベイラビリティは小さかった（表 2.7.2.3-1）。T1D 及び T2D 患者では、健康被験者よりわずかに吸収速度は速かった。また、アロメトリックスケーリングを用いて体重補正しても、T1D 及び T2D 患者の分布容積は健康被験者と比べて大きく、T1D 及び T2D 患者のリスプロ濃度は健康被験者と比べて低かった。

T1D 及び T2D 患者では、リスプロ濃度のピーク到達時間は健康被験者に比べて遅かった。このピーク到達時間の遅れは、T1D 及び T2D 患者で LY900014 製剤の 0 次吸収時間が健康被験者に比べて長いためと考えられる。

表 2.7.2.3-1　健康被験者に対する T1D 又は T2D 患者の PK の違い

Covariate	PK Attribute	PK Parameters	Median (95% CI) Change in PK Parameters [a]
Differences between healthy subjects and patients with T1D or T2D	Bioavailability	SC bioavailability relative to IV LY900014 in HS (BIO)	22% (17 – 30%) lower in T1D compared to HS
			Similar for T2D and HS
	Absorption rate	Rate of absorption via transit compartment compared to HS (KA)	118% (83 – 176%) faster in T1D
			74% (31 – 130%) faster in T2D
		Duration of zero-order absorption compared to HS (DUR)	30% (15 – 52%) longer in T1D
			39% (26 – 73%) longer in T2D
	Volume of distribution	Central volume of distribution for SC administration compared to HS (V2_SC)	31% (12 – 57%) increase in T1D
			93% (62 – 132%) increase in T2D

Abbreviations: CI = confidence interval; HS = healthy subjects; IV = intravenous administration; PK = pharmacokinetic; SC = subcutaneous administration; T1D = patients with type 1 diabetes mellitus; T2D = patients with type 2 diabetes mellitus.

[a] Median and 95% confidence interval based on bootstrap evaluation.

2.7.2.3.3.5 リスプロの薬物動態モデルによる共変量解析

母集団 PK モデルでは、さらに年齢、ウエスト周囲径、ウエスト／ヒップ比、体重、性別及び腎機能（Clcr）を共変量として検討した（表 2.7.2.3-2）。目的関数が 6.635 以上低下し（$p<0.01$）、関連するパラメータの被験者間変動が少なくとも 2%～5%低下した場合に、共変量が有意であるとみなし、当該共変量をフルモデルに組み込んだ。ベースラインにおける体重は、アロメトリックスケーリングを用いたモデルで、クリアランス及び分布容積に関連するすべてのパラメータに対し統計学的に有意な共変量として特定された。PK データの記述に、その他の患者要因は必要なかった。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、LY900014 製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 LY900014 製剤の用量調節は必要ない。

表 2.7.2.3-2 リスプロの PK に対する内因性要因の影響

Factor	Effect on PK	Additional Details
Age	No	For elderly patients.
Body weight	Yes	Body weight was a significant covariate and included on all clearance and volume parameters in the model using allometric scaling[a].
Sex	No	-

Abbreviation: PK = pharmacokinetics.

[a] The exponents were fixed to ¾ for clearances and 1 for volumes.

母集団 PK モデルから得られた PK パラメータ推定値を表 2.7.2.3-3 に要約する。母集団 PK モデルの詳細は、第 5.3.3.5.1 項に示す。

表 2.7.2.3-3　LY900014 製剤又はヒューマログを皮下投与したときのリスプロの母集団 PK モデルのパラメータ

Parameter	Estimate (%RSE)	% Variability (%RSE)	Bootstrap Median	Bootstrap 95% CI	Bootstrap Median	Bootstrap 95% CI
Clearance (CL) (L/h)	28.6 *fix* [a]	15.6 fix [b]	N/A	N/A	N/A	N/A
Central volume IV (V2_IV) (L)	4.73 *fix* [a]	6.25 *fix* [a]	N/A	N/A	N/A	N/A
Central volume SC (V2_SC) (L)	17.4 (4.7)	43.0 (5.8)	17.3	14.9, 20.9	45.4	38.0, 54.7
Intercompartmental clearance 1 (Q) (L/h)	3.89 *fix* [a]	14.8 *fix* [a]	N/A	N/A	N/A	N/A
Peripheral volume 1 (V3) (L)	1.49 *fix* [a]	24.6 *fix* [a]	N/A	N/A	N/A	N/A
Fraction absorbed via transit compartments (FR_{fo})	0.872 fix [b]	0 *fix*	N/A	N/A	0 *fix*	N/A
Mean transit time (MTT) (h)	1.18 (3.4)	50 (8.3)	1.19	1.02, 1.39	53.5	44.0, 72.7
Duration of zero-order absorption (DUR) (h)	0.239 (4.0)	42.2 (7.6)	0.239	0.213, 0.261	44.1	35.3, 100
Bioavailability (BIO)	0.542 (1.7)	31.4 (11.1)	0.544	0.519, 0.576	32.7	22.8, 42.4
First-order absorption rate constant (K_a) (h^{-1})	2.63 (14.3)	78.7 (8.2)	2.63	2.03, 4.09	92.5	77.5, 114
Intercompartmental clearance 2 (Q2) (L/h)	1.73 *fix* [a]	12.5 *fix* [a]	N/A	N/A	N/A	N/A
Peripheral volume 2 (V4) (L)	2.0 *fix* [a]	8.0 *fix* [a]	N/A	N/A	N/A	N/A
Differences in Humalog® relative to LY900014						
Fraction absorbed via transit compartments	0.14 *fix*	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
First-order absorption rate constant (K_a) (h^{-1})	-0.597 (25.1)	N/A	-0.597	-0.698, -0.540	N/A	N/A
Differences in diabetics relative to healthy subjects						
Bioavailability for T1D (BIO)	-0.222 (9.8)	N/A	-0.226	-0.297, -0.166	N/A	N/A
Bioavailability for T2D (BIO)	-0.0131 (224)	N/A	-0.012	-0.09, 0.0617	N/A	N/A
First-order absorption rate constant for T1D (K_a) (h^{-1})	1.15 (27.5)	N/A	1.18	0.833, 1.76	N/A	N/A
First-order absorption rate constant for T2D (K_a) (h^{-1})	0.745 (36.9)	N/A	0.742	0.312, 1.3	N/A	N/A
Central volume SC for T1D (V2_SC) (L)	0.302 (29.3)	N/A	0.31	0.115, 0.570	N/A	N/A
Central volume SC for T2D (V2_SC) (L)	0.935 (15.8)	N/A	0.934	0.618, 1.32	N/A	N/A
Duration of zero-order absorption T1D (DUR) (h)	0.296 (28.3)	N/A	0.295	0.154, 0.519	N/A	N/A
Duration of zero-order absorption T2D (DUR) (h)	0.343 (28.3)	N/A	0.386	0.256, 0.734	N/A	N/A
Proportional error (%)	34.2 (1.1)	N/A	34.2	32.5, 35.8	N/A	N/A

Abbreviations: %RSE = relative standard error of the estimate as a percentage; CI = confidence interval; IV = intravenous administration route; MTT = mean transit time; N/A = not appropriate; SC = subcutaneous administration route; T1D = type 1 diabetes; T2D= type 2 diabetes.

[a] Parameter values were fixed to the estimates from the IV model for LY900014.

[b] Parameter values were fixed to the estimates from the IV+SC model for LY900014.

2.7.2.3.3.6 日本人 1 型糖尿病患者に LY900014 製剤又はヒューマログを皮下投与したときのリスプロの薬物動態

最終モデル（第 2.7.2.3.3.5 項）を用いて ITRZ 試験の日本人 T1D 患者に LY900014 製剤又はヒューマログを皮下投与したときの血清中リスプロ濃度推移を解析した。外国人 T1D 患者と比べ、日本人 T1D 患者は体重、ウエスト周囲径及びウエスト／ヒップ比が小さかった（表 2.7.2.3-4）。

最終モデルには LY900014 製剤又はヒューマログの影響、ベースラインの体重、試験対象集団（健康被験者、T1D 又は T2D 患者）が母集団 PK モデルの変動要因として含まれた。試験対象集団は健康被験者に対する患者集団の違いとしてモデルに組み込んだ（第 2.7.2.3.3.5 項）。

外国人被験者で構築した母集団 PK の最終モデルから予測した C_{max} は ITRZ 試験の実測値より低かった。そこで、ITRZ 試験のデータを用いて、日本人 T1D 患者と外国人健康被験者間の違いを表す共変量のパラメータを推定した。個体間変動及び残差を含むその他のパラメータは、外国人健康被験者の推定値を用いた。日本人 T1D 患者と外国人健康被験者の違いを表すパラメータを推定したところ、モデルは日本人 T1D 患者の血清中リスプロ濃度推移をよく表し、LY900014 製剤とヒューマログの違いを説明するために、さらにモデルの検討をする必要はなかった。

日本人 T1D 患者と外国人健康被験者のパラメータの差を評価するため、ブートストラップ法（400 回の復元抽出）で 95% CI を推定した。ブートストラップの結果、日本人 T1D 患者と外国人健康被験者の KA の違いのみが統計学的に有意であった。バイオアベイラビリティ、中央コンパートメントの分布容積及び 0 次吸収の時間にわずかな違いがみられたが、その差は統計学的に有意ではなかった。日本人 T1D 患者と外国人 T1D 患者を比べたとき、日本人 T1D 患者では外国人 T1D 患者に比べてバイオアベイラビリティが大きく、中央コンパートメントの分布容積がわずかに小さかった。

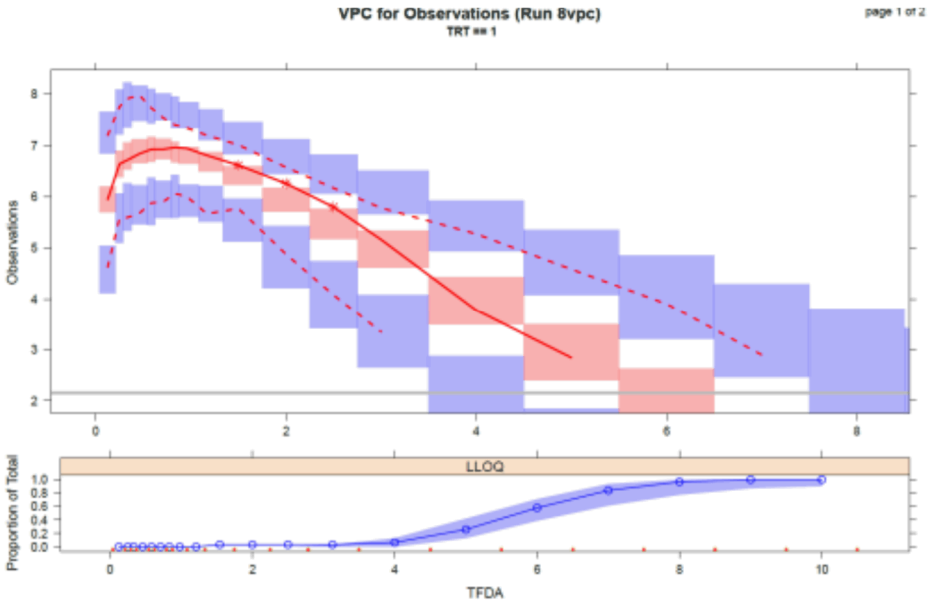
LY900014 製剤及びヒューマログの Visual Predictive Check から、ITRZ 試験の血清中リスプロ濃度の平均値とシミュレーションの中央値は一致していた（図 2.7.2.3-4 及び図 2.7.2.3-5）。また、シミュレーションの 90%予測区間は、ITRZ 試験の個体間変動をよく表していた。

以上、試験対象集団の違いを推定することにより、ITRZ 試験の LY900014 製剤とヒューマログの PK データを十分説明できることが確認できた。したがって、外国人被験者で推定した LY900014 試験とヒューマログの PK の違いは、日本人 T1D 患者でも両薬剤間の違いをよく表すことができる。

表 2.7.2.3-4　PK 解析に用いた日本人及び外国人 T1D 患者の患者背景［中央値（範囲）］

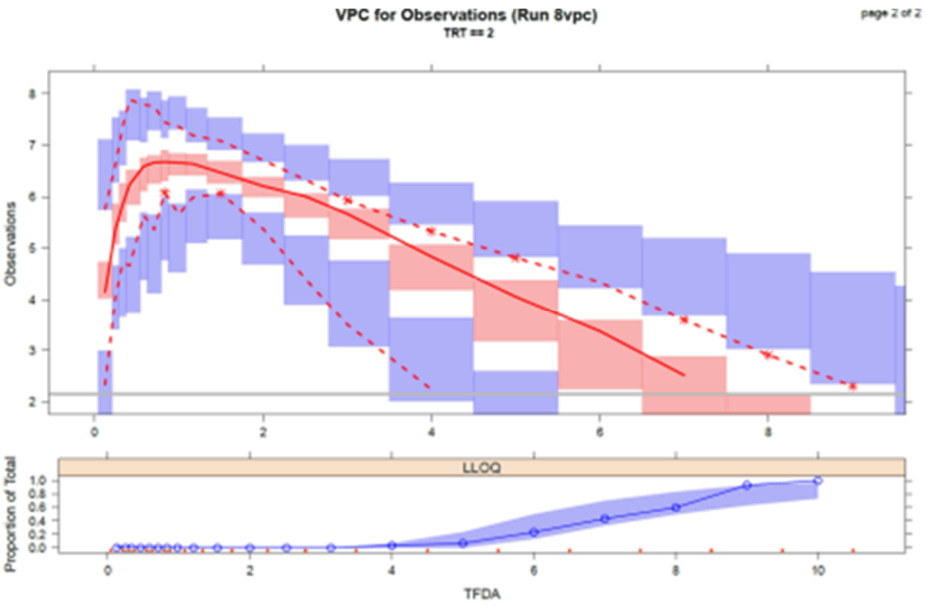
Study	N	Age (yr)	Body Weight (kg)	Waist Circum-ference (cm)	Waist/Hip Ratio	Race N (%)	Sex N (%)		GFR (mL/min)
							Male	Female	
ITRR [a]	79	44 (22-77)	79.0 (52.6-102.6)	92.3 (70.7-114.5)	0.91 (0.74-1.32)	White 79 (100)	29 (36.7)	50 (63.3)	112.7 (49-213)
ITRV	36	47 (23-69)	79.6 (52.0-107.4)	94.2 (70.3-111.5)	0.92 (0.78-1.26)	White 35 (97.2) Multiple 1 (2.8)	9 (25)	27 (75)	126.4 (78-187)
ITRZ	31	41 (18-56)	59.9 (44.0-76.0)	78.0 (62.4-94.5)	0.82 (0.66-0.96)	Japanese 31 (100)	13 (41.9)	18 (58.1)	126.7 (71-182)

Median (Range).
Abbreviations: GFR = glomerular filtration rate (calculated using Cockcroft-Gault creatinine clearance); N = number of patients.
[a] ITRR study includes younger adult and elderly adult patients.



Note: Top panel: The solid red line depicts median log-transformed observed data, while pink shaded area defines 95% confidence interval around the median of the simulated data. The dashed lines represent the observed 5th and 95th percentiles, while blue shaded areas represent simulated 95% confidence interval of the same. Bottom panel: The blue circles and solid blue line are the observed proportion of LLOQ data. The shaded blue area is the 95% confidence interval for the proportion of LLOQ data for the simulated data.
Abbreviations: LLOQ = lower limit of quantification; TFDA = time from dose administration; VPC = visual predictive check.

図 2.7.2.3-4　　日本人 T1D 患者に LY900014 製剤 15 U を皮下投与したときの血清中リスプロ濃度のモデル予測値及び実測値の Visual Predictive Check



Note: Top panel: The solid red line depicts median log-transformed observed data, while pink shaded area defines 95% confidence interval around the median of the simulated data. The dashed lines represent the observed 5th and 95th percentiles, while blue shaded areas represent simulated 95% confidence interval of the same. Bottom panel: The blue circles and solid blue line are the observed proportion of LLOQ data. The shaded blue area is the 95% confidence interval for the proportion of LLOQ data for the simulated data.
Abbreviations: LLOQ = lower limit of quantification; TFDA = time from dose administration; VPC = visual predictive check.

図 2.7.2.3-5　日本人 T1D 患者にヒューマログ 15 U を皮下投与したときの血清中リスプロ濃度のモデル予測値及び実測値の Visual Predictive Check

2.7.2.3.4 薬力学特性：海外臨床薬理試験（正常血糖クランプ試験）の併合解析

健康被験者、T1D 及び T2D 患者を対象にした以下の海外臨床薬理試験を用いて、併合解析を行い、LY900014 製剤を 7、15 又は 30 U の用量で単回皮下投与したときの PD を検討した。併合解析に用いた臨床薬理試験を表 2.7.2.1-1 に示す。

- LY900014 市販予定製剤を用いた試験
- ヒューマログを対照薬として用いた試験
- クロスオーバーデザインで PD を検討した試験
- PD 検体の採取時点が類似している試験
- 同一用量の LY900014 製剤とヒューマログを比較した試験

各試験の治験総括報告書に示した解析モデルを用いて、各試験の PD パラメータの 95% CI を含むフォレストプロットを作成した。PD パラメータのすべての値が 0 を含まない場合、PD パラメータを対数変換し解析に用いた。PD パラメータに 0 が 1 個以上ある場合、対数変換せずに解析した。併合解析では、薬剤及び試験を固定効果、被験者をランダム効果とした混合効果モデルを用いて、LY900014 製剤とヒューマログ間で PD パラメータを比較した。対数変換したパラメータについては、各薬剤の最小二乗幾何平均値、その薬剤間の比及び比の 95% CI を推定した。未変換のパラメータについては、各薬剤の最小二乗平均値、その薬剤間の差及び差の 95% CI を推定した。

2.7.2.3.4.1 早期のインスリン作用

LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、インスリン作用の発現が早い特徴を T_{onset}、Early 50% tR_{max}、G_{tot}(0-30min)及び G_{tot}(0-60min)のパラメータを用いて評価した。
併合解析で用いた臨床薬理試験では、すべての試験で一貫して、LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて速やかなインスリン作用の発現が認められた（図 2.7.2.3-6）。LY900014 製剤及びヒューマログの T_{onset} の差は、各試験で-6.26～-13.88 分、併合解析で-10.33 分であった。また、ITRU 試験を除いて、LY900014 製剤の Early 50% tR_{max} は、ヒューマログに比べて、統計学的に有意に短縮し、短縮の程度は、各試験で 0.06～25.75 分、併合解析で 12.31 分であった。したがって、LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、Early 50% tR_{max} は約 12 分早いことが示唆された。

LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、T_{onset} が早くなることにより、クランプ早期のグルコース注入量が増加した。G_{tot}(0-30min)の増加が最も大きかった。薬剤間の G_{tot}(0-30min)の比（LY900014 製剤／ヒューマログ）は、各試験で 2.43～6.13、併合解析で 3.07 であった。この結果から、LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、投与後 30 分までのインスリン作用が約 3 倍になることが示唆された。G_{tot}(0-60min)においても、統計学的に有意な増加が認められ、薬剤間の G_{tot}(0-60min)の比（LY900014 製剤／ヒューマログ）は、各試験で 1.56～2.21、併合解析で 1.73 であった。

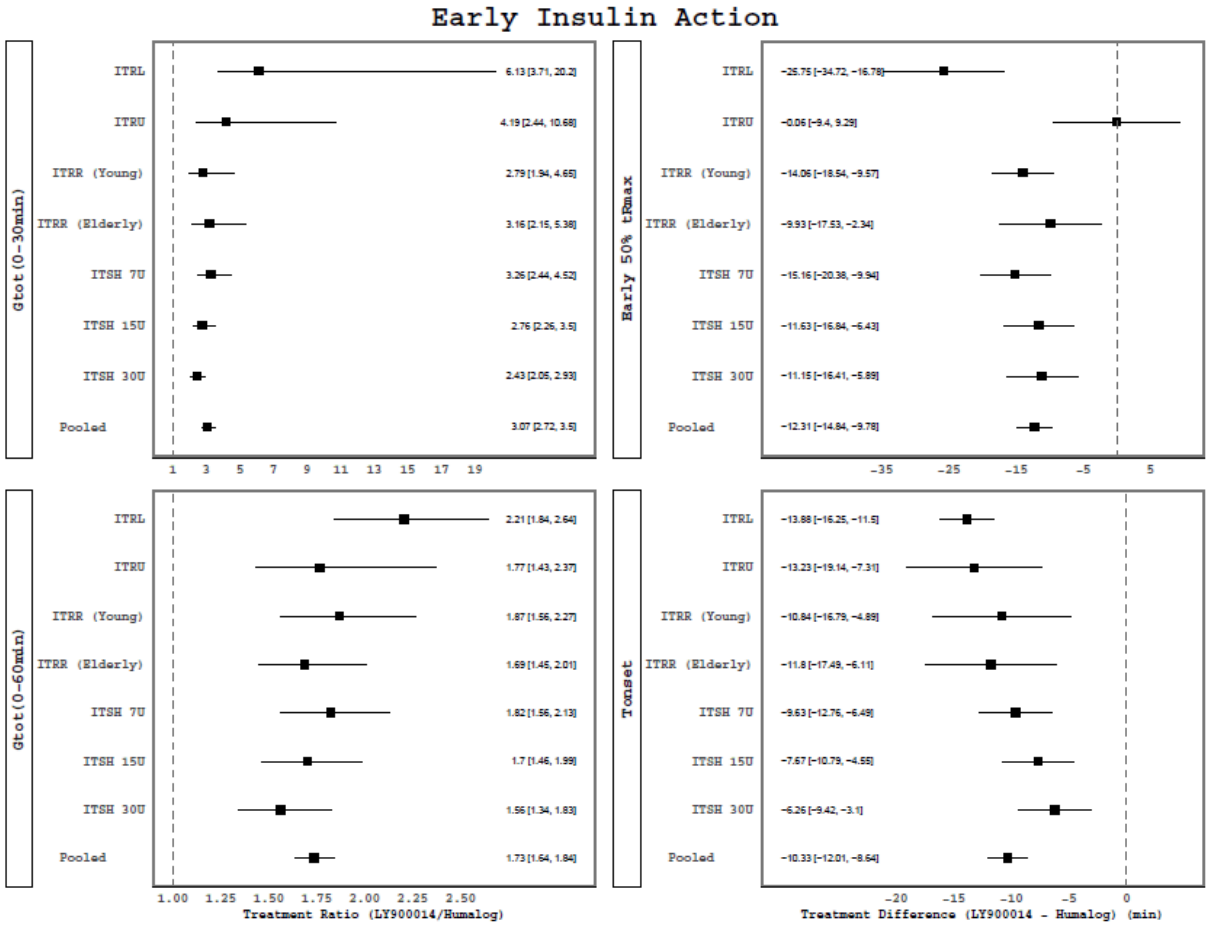


図 2.7.2.3-6　各試験及び併合解析における早期のインスリン作用の PD パラメータの薬剤間の差（右図）又は比（左図）、及びその 95% CI

2.7.2.3.4.2　後期のインスリン作用

LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、後期のインスリン作用が減少する特徴について、Duration of action、Late 50% tR_{max}、及び 2 時間、3 時間、4 時間からクランプ終了時までの総インスリン注入量［G_{tot}(2h-End)、G_{tot}(3h-End)、G_{tot}(4h-End)］のパラメータを用いて評価した。ITRL 試験では正常血糖クランプを 8 時間実施し、併合解析に含めたその他の試験では 10 時間まで実施した。

併合解析で用いた臨床薬理試験では、すべての試験で一貫して、LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、後期のインスリン作用の減少が認められた（図 2.7.2.3-7）。LY900014 製剤の G_{tot}(4h-End)は、ヒューマログに比べて、統計学的に有意に減少し、薬剤間の G_{tot}(4h-End)の比は、各試験で 0.46～0.84、併合解析で 0.65 であった。この結果から、LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、4 時間以降のインスリン作用は 35%減少することが示された。また、ITRU 試験を除くすべての試験で、Late 50% tR_{max} 及び Duration of Action においても、統計学的に有意な短縮が認められ、併合解析による短縮の程度は、Duration of Action で 43.81 分、Late 50% tR_{max} では 37.94 分であった。ITRU 試験では数値上は短縮したが、統計学的な有意差は認められなかった。

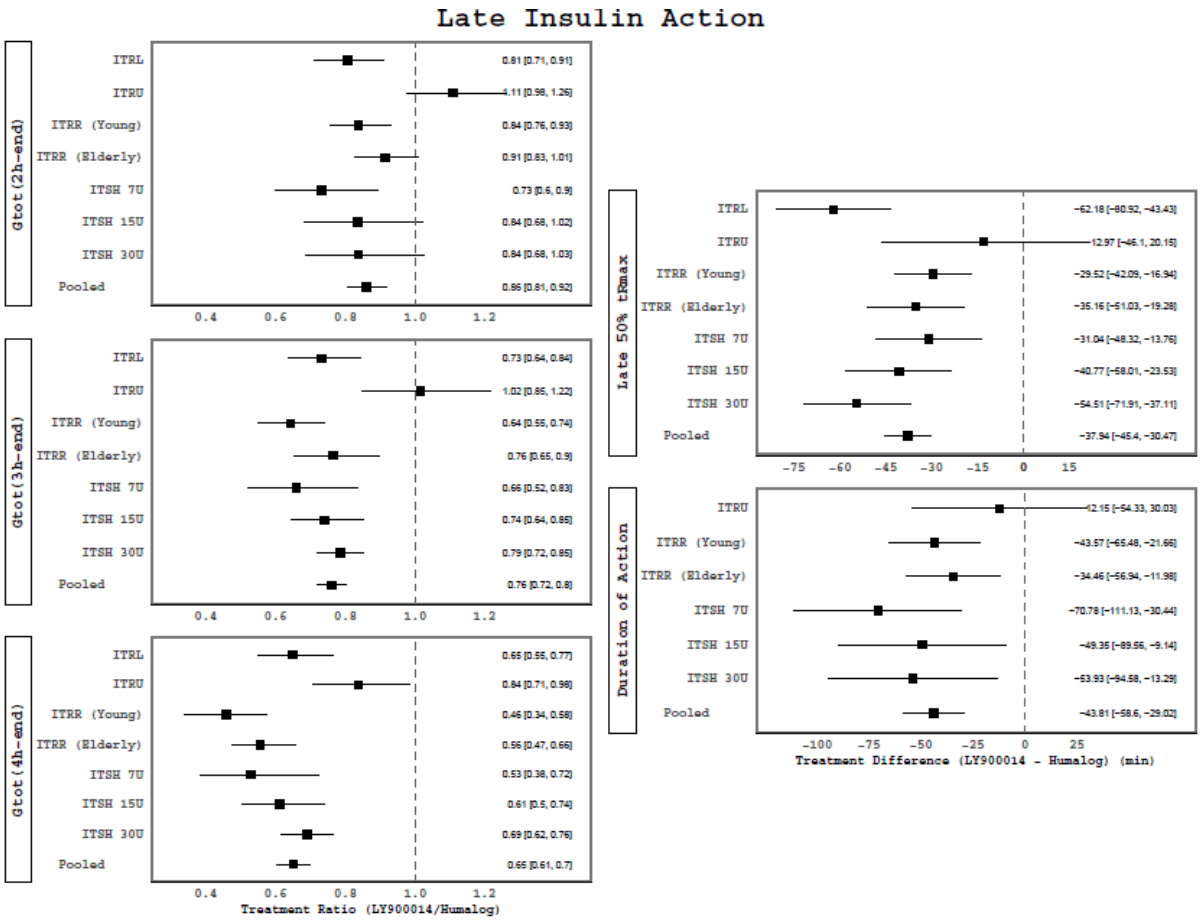


図 2.7.2.3-7　　各試験及び併合解析における後期のインスリン作用の PD パラメータの薬剤間の差（右図）又は比（左図）、及びその 95% CI

2.7.2.3.4.3　　全体的なインスリン作用

各試験及び併合解析において、LY900014 製剤とヒューマログで、全体的なインスリン作用（G_{tot}）は同程度であった（図 2.7.2.3-8）。LY900014 製剤では、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 が短縮することにより、R_{max} が増加し、併合解析では 12%増加した。

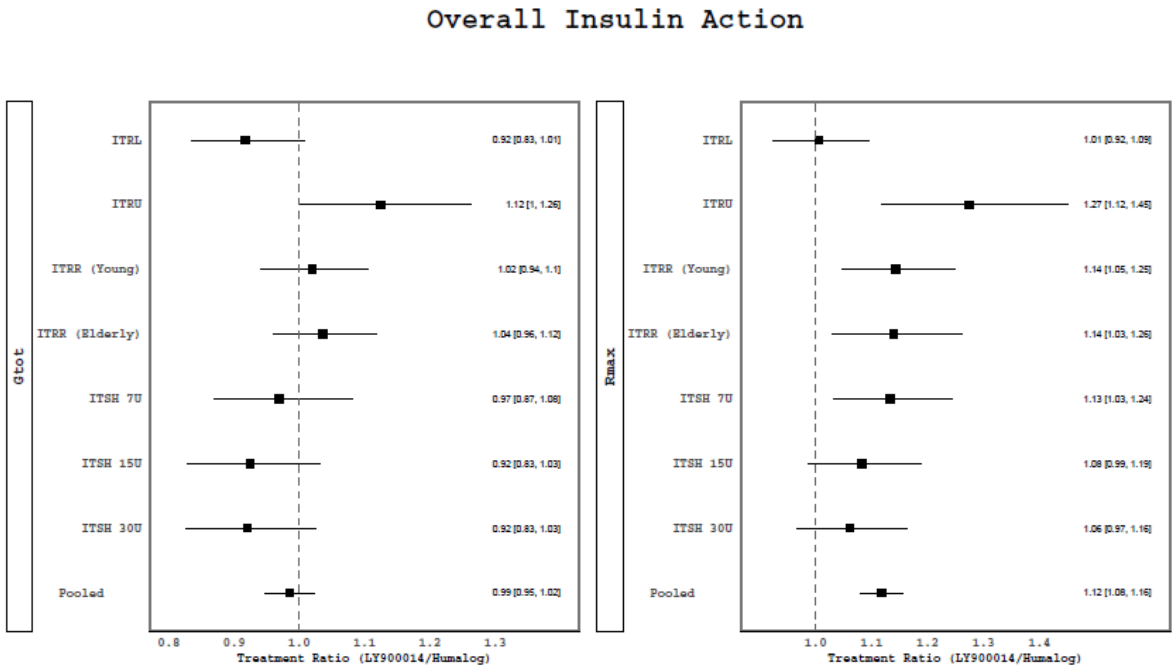


図 2.7.2.3-8　各試験及び併合解析における全体的なインスリン作用の PD パラメータの薬剤間の比及びその 95% CI

2.7.2.3.5　薬物動態及び薬力学の人種間比較

日本人 T1D 患者（ITRZ 試験）に LY900014 製剤又はヒューマログを投与したときの PK 及び PD プロファイルを早期、後期及び全体的なパラメータを用いて、外国人 T1D 患者（ITRR 試験）と比較した。さらに、健康成人、T1D 及び T2D 患者を対象にした海外臨床薬理試験の併合解析（第 2.7.2.3.2 項及び第 2.7.2.3.4 項）との比較も実施した。また、最終モデルを用いて ITRZ 試験の日本人 T1D 患者に LY900014 製剤又はヒューマログを皮下投与したときの血清中リスプロ濃度推移を解析した。

ITRZ 及び ITRR 試験の T1D 患者（非高齢者）の人口統計学的特性を表 2.7.2.3-5 に示す。外国人 T1D 患者では、日本人 T1D 患者に比べて体格（体重、BMI 及びウエスト周囲径）が大きかった。日本人では、外国人に比べて年齢が高く、男性の割合が少なかったが、体格を除くその他の患者特性の項目には、日本人と外国人 T1D 患者の間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

表 2.7.2.3-5 ITRZ 及び ITRR 試験（非高齢者）の人口統計学的特性の比較

	Japanese (Study ITRZ)	Non-Japanese (Study ITRR) Younger adults
Number of subjects	31	41
Age (year)	39.5 (11.3)	32.0 (6.8)
Male	13 (41.9%)	28 (68.3%)
Female	18 (58.1%)	13 (31.7%)
Hip circumference (cm)	95.36 (5.97)	99.28 (6.65)
Waist circumference (cm)	78.10 (9.00)	89.43 (9.14)
Body weight (kg)	59.62 (8.29)	78.39 (10.00)
BMI (kg/m^2)	22.85 (2.44)	24.77 (2.35)
Duration of T1D (years)	17.925 (11.953)	17.670 (9.262)
HbA1c (%)	7.55 (0.76)	7.19 (0.60)

Mean (SD)
Abbreviations: BMI = body mass index; T1D = patients with type 1 diabetes mellitus.

2.7.2.3.5.1 日本人及び外国人における薬物動態

ITRZ 試験、ITRR 試験（非高齢者）及び海外併合解析における LY900014 製剤とヒューマログの PK パラメータを比較した統計解析結果を表 2.7.2.3-6 に示す。

日本人及び外国人 T1D 患者において、LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、Early 50% t_{max} は統計学的に有意に短縮し、早期の曝露量を示す AUC(0-15min)、AUC(0-30min)及び AUC(0-1h)は統計学的に有意に増加した。Early 50% t_{max} の差（LY900014 製剤－ヒューマログ）、並びに AUC(0-15min)、AUC(0-30min)及び AUC(0-1h)の比（LY900014 製剤／ヒューマログ）は、日本人及び外国人 T1D 患者で類似し、両集団の比の 95% CI に重なりが認められた。これは、海外併合解析の結果とも一致していた。

日本人 T1D 患者及び外国人 T1D 患者において、LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、後期の曝露量を示す AUC(2-10h)及び AUC(3-10h)は統計学的に有意に減少し、Duration は統計学的に有意に短縮した。Duration の差（LY900014 製剤－ヒューマログ）、並びに AUC(2-10h)及び AUC(3-10h)の比（LY900014 製剤／ヒューマログ）は、日本人及び外国人 T1D 患者で類似し、両集団の比の 95% CI に重なりが認められた。これは、海外併合解析の結果とも一致していた。日本人 T1D 患者において、Late 50% t_{max} の差（LY900014 製剤－ヒューマログ）は統計学的に有意に短縮し、海外併合解析でも同様であったが、外国人 T1D 患者では統計学的に有意ではなかった。

リスプロの吸収が早期にシフトしたことにより、LY900014 製剤の C_{max} がヒューマログに比べて統計学的に有意に上昇した。LY900014 製剤での C_{max} は、ヒューマログに比べて、日本人 T1D 患者で 16%高く、外国人 T1D 患者で 6%高く、両集団の比の 95% CI に重なりが認められた。ヒューマログに対する LY900014 製剤の C_{max} の上昇は、日本人 T1D 患者と海外併合解析で同程度であった。この LY900014 製剤での C_{max} の上昇は小さく、臨床的に問題とならないと考えられた。LY900014 製剤の t_{max} は、ヒューマログと比べて、日本人 T1D 患者では統計学的に有意に短縮したが、外国人 T1D 患者及び海外併合解析では統計学的に有意な変化は認められなかった。日本人 T1D 患者、外国人 T1D 患者及び海外併合解析において、LY900014 製剤とヒューマログで総曝露量［AUC(0-∞)］に統計学的な有意差は認められなかった。

上述の解析結果と一致して、外国人被験者の母集団 PK 解析から推定した LY900014 製剤とヒューマログとの PK の違いにより、日本人 T1D 患者での両薬剤間の PK の違いを説明することができた。さらに、日本人及び外国人被験者でも LY900014 製剤ではヒューマログと比べて PK プロファイルが早期へシフトすることが支持された。母集団 PK 解析から、投与薬剤（LY900014 製剤又はヒューマログ）にかかわらず、日本人 T1D 患者では外国人被験者に比べてバイオアベイラビリティが大きく、分布容積がわずかに小さいと推定された。この PK パラメータの違いにより、日本人 T1D 患者では、外国人 T1D 患者に比べて両薬剤の C_{max} が高く、総曝露量［AUC(0-∞)］が増加したこと（ITRZ 試験第 2.7.2.2.3.1 項、ITRR 試験第 2.7.2.2.3.2 項）が説明できる。

以上より、日本人 T1D 患者、外国人 T1D 患者及び併合解析において、LY900014 製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、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た。LY900014 製剤及びヒューマログの両薬剤で、日本人 T1D 患者では、外国人 T1D 患者に比べて C_{max} 及び総曝露量［AUC(0-∞)］が増加した。これは日本人 T1D 患者では外国人 T1D 患者に比べてバイオアベイラビリティが大きく、分布容積が小さかったことに起因すると考えられた。

表 2.7.2.3-6　ITRZ、ITRR 試験（非高齢者）及び海外併合解析の PK パラメータの比較

PK parameters		Mean Treatment Difference (LY900014-Humalog) or Ratio (LY900014/Humalog) (95% CI)		
Study		Study ITRZ	Study ITRR	Meta-Analysis
	Early Insulin Lispro Exposure			
Early 50% t_{max} (min)	Difference	-12.9 (-15.5, -10.3) [a]	-14.9 (-18.0, -11.8) [a]	-13.98 (-15.22, -12.73)
AUC(0-15min) (pmol·h/L)	Ratio	4.69 (3.50, 6.29) [b]	7.06 (4.53, 11.0) [b]	7.51 (6.63, 8.51)
AUC(0-30min) (pmol·h/L)	Ratio	2.39 (1.89, 3.02) [b]	2.64 (2.09, 3.33) [b]	2.97 (2.74, 3.22)
AUC(0-1h) (pmol·h/L)	Ratio	1.44 (1.17, 1.78) [b]	1.41 (1.25, 1.58) [b]	1.52 (1.45, 1.59)
	Late Insulin Lispro Exposure			
Duration (min)	Difference	-87.1 (-115, -58.8) [a]	-73.9 (-95.4, -52.4) [a]	-68.2 (-76.86, -59.53)
Late 50% t_{max} (min)	Difference	-27.2 (-40.8, -13.6) [a]	-0.908 (-16.5, 14.6) [a]	-17.58 (-23.31, -11.86)
AUC(2-10h) (pmol·h/L)	Ratio	0.528 (0.341, 0.819) [b]	0.784 (0.708, 0.868) [b]	0.78 (0.75, 0.81)
AUC(3-10h) (pmol·h/L)	Ratio	0.342 (0.194, 0.605) [b]	0.590 (0.504, 0.691) [b]	0.57 (0.53, 0.60)
	Total Insulin Lispro Exposure			
C_{max} (pmol/L)	Ratio	1.16 (0.994, 1.36) [b]	1.06 (0.966, 1.15) [b]	1.14 (1.11, 1.18)
t_{max} (min)	Difference	-11.2 (-22.3, -0.12) [a]	-3.77 (-17.1, 9.54) [a]	0.6 (-4.2, 5.4)
AUC(0-∞) (pmol·h/L)	Ratio	0.956 (0.792, 1.15) [b]	1.03 (0.974, 1.09) [b]	1.03 (1.01, 1.05)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-15min) = AUC from time zero to 15 minutes postdose; AUC(0-30min) = AUC from time zero to 30 minutes postdose; AUC(0-1h) = AUC from time zero to 1 hour postdose; AUC(2-10h) = AUC from time 2 to 10 hours postdose; AUC(3-10h) = AUC from time 3 to 10 hours postdose; CI = confidence interval; Duration = time from study drug administration until the serum insulin lispro concentrations reached the lower limit of quantification; Early 50% t_{max} = time to early half-maximal drug concentration; Late 50% t_{max} = time to late half-maximal drug concentration; LSM = least squares mean; N = number of patients; t_{max} = time to maximum observed drug concentration.

[a] LSM instead of geometric LSM. Model: PK = Period + Treatment + Sequence + Patient(Sequence) + Random Error, where Patient(Sequence) is fitted as a random effect. The CIs for the ratio were calculated using the Fieller's theorem. P-value is for the test of the mean difference.

[b] Model: Log(PK) = period + treatment + sequence + patient(sequence) + random error, where patient(sequence) is fitted as a random effect. P-value tests whether the ratio of Geometric LSM = 1.

Note: Only completers are included in the analysis for ITRZ and ITRR studies.

2.7.2.3.5.2　日本人及び外国人における薬力学特性

ITRZ、ITRR 試験（非高齢者）及び海外併合解析において、LY900014 製剤とヒューマログの早期、後期及び全体的なインスリン作用を示す PD パラメータを比較した統計解析結果を表 2.7.2.3-7 に示す。

日本人 T1D 患者、外国人 T1D 患者及び併合解析において、LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、インスリンの作用発現が早いことが一貫して認められた。日本人 T1D 患者、外国人 T1D 患者及び併合解析において、LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、早期のインスリン作用を示す T_{onset} 及び Early 50% tR_{max} は統計学的に有意に短縮し、G_{tot}(0-30min)及び G_{tot}(0-1h)は統計学的に有意に増加した。T_{onset} 及び Early 50% tR_{max} の差（LY900014 製剤－ヒューマログ）、並びに G_{tot}(0-30min) 及び G_{tot}(0-1h)の比（LY900014 製剤／ヒューマログ）は、日本人 T1D 患者、外国人 T1D 患者及び併合解析で類似しており、それぞれの差又は比の 95% CI に重なりが認められた。

同様に、日本人 T1D 患者、外国人 T1D 患者及び併合解析において、LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、後期のインスリン作用が減少し、Duration of Action の短縮が一貫して認められた。Duration of Action 及び Late 50% tR_{max} の最小二乗平均の差（LY900014 製剤－ヒューマログ）、並びに G_{tot}(2h-End)、G_{tot}(3h-End)及び G_{tot}(4h-End)の比（LY900014 製剤／ヒューマログ）は、日本人 T1D 患者、外国人 T1D 患者及び併合解析で類似しており、それぞれの差又は比の 95% CI に重なりが認められた。

LY900014 製剤の R_{max} は、ヒューマログに比べて、日本人 T1D 患者及び外国人 T1D 患者で 14%増加し、併合解析で 12%増加し、それぞれの比の 95% CI に重なりが認められた。日本人 T1D 患者、外国人 T1D 患者及び併合解析において、LY900014 製剤とヒューマログで G_{tot} に統計学的な有意差は認められなかった。

以上より、日本人 T1D 患者、外国人 T1D 患者及び併合解析において、LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、インスリン作用発現が早く、後期のインスリン作用の減少、Duration of Action の短縮が一貫して認められた。

表 2.7.2.3-7 ITRZ 及び ITRR 試験（非高齢者）、海外併合解析の PD パラメータの比較

PD parameters		Mean Treatment Difference (LY900014-Humalog) or Ratio (LY900014/Humalog) (95% CI)		
Study		Study ITRZ	Study ITRR	Meta-Analysis
Early Insulin Action				
T_{onset} (min)	Difference	-6.16 (-9.54, -2.79) [a]	-11.22 (-17.35, -5.09) [a]	-10.33 (-12.01, -8.64)
Early 50% tR_{max} (min)	Difference	-10.52 (-13.92, -7.11) [a]	-14.14 (-18.75, -9.53) [a]	-12.31 (-14.54, -9.78)
G_{tot}(0-30min) (mg/kg)	Ratio	2.14 (1.66, 2.86) [b]	2.91 (1.96, 5.21) [b]	3.07 (2.72, 3.5)
G_{tot}(0-1h) (mg/kg)	Ratio	1.55 (1.33, 1.81) [c]	1.87 (1.54, 2.30) [b]	1.73 (1.64, 1.84)
Late Insulin Action				
Duration of Action (min)	Difference	-67.59 (-97.26, -37.93) [a]	-43.39 (-65.54, -21.23) [a]	-43.81 (-58.6,-29.02)
Late 50% tR_{max} (min)	Difference	-49.75 (-66.66, -32.83) [a]	-29.37 (-42.13, -16.61) [a]	-37.94 (-45.4, -30.47)
G_{tot}(2h-End) (mg/kg)	Ratio	0.80 (0.72, 0.88) [b]	0.84 (0.75, 0.93) [c]	0.86 (0.81, 0.92)
G_{tot}(3h-End) (mg/kg)	Ratio	0.62 (0.54, 0.70) [b]	0.65 (0.55, 0.75) [b]	0.76 (0.72, 0.80)
G_{tot}(4h-End) (mg/kg)	Ratio	0.43 (0.33, 0.52) [b]	0.47 (0.34, 0.59) [b]	0.65 (0.61, 0.7)
Total Insulin Action				
R_{max} (mg/kg/min)	Ratio	1.14 (1.01, 1.28) [c]	1.14 (1.04, 1.25) [c]	1.12 (1.08, 1.16)
G_{tot} (mg/kg)	Ratio	0.92 (0.79, 1.08) [c]	1.02 (0.94, 1.10) [c]	0.99 (0.96, 1.02)

Abbreviations: CI = confidence interval; Early 50% tR_{max} = time prior to tR_{max} when glucose infusion rate is half the maximum glucose infusion rate; G_{tot} = weight-normalized total amount of glucose infused over the duration of the clamp; G_{tot}(0-30min) = weight-normalized total amount of glucose infused between time zero and 30 minutes; G_{tot}(0-1h) = weight-normalized total amount of glucose infused between time zero and 1 hour; G_{tot}(0-2h) = weight-normalized total amount of glucose infused between time zero and 2 hours; G_{tot}(2h-End) = weight-normalized total amount of glucose infused from 2 hours to the end of the clamp; G_{tot}(3h-End) = weight-normalized total amount of glucose infused from 3 hours to the end of the clamp; G_{tot}(4h-End) = weight-normalized total amount of glucose infused from 4 hours and the end of the clamp;Late 50% tR_{max} = time after tR_{max} when glucose infusion rate is half the maximum glucose infusion rate; LSM = least squares mean; N = number of patients; T_{onset} = time to onset of insulin action; tR_{max} = time of the maximum glucose infusion rate; R_{max} = weight-normalized maximum glucose infusion rate.

[a] LSM instead of geometric LSM. Model: GD = Period + Treatment + Sequence + Patient(Sequence) + Random Error, where Patient(Sequence) is fitted as a random effect. The CIs for the ratio were calculated using the Fieller's theorem. P-value is for the test of the mean difference.

[b] Model: GD = Period + Treatment + Sequence + Patient(Sequence) + Random Error, where Patient(Sequence) is fitted as a random effect. The CIs for the ratio were calculated using the Fieller's theorem.

[c] Model: Log(GD) = Period + Treatment + Sequence + Patient(Sequence) + Random Error, where Patient(Sequence) is fitted as a random effect.

Note: Only completers are included in the analysis for ITRZ and ITRR studies.

2.7.2.3.6 有効性の曝露量-反応関係

ITRV 及び ITRW 試験での 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の曝露量-反応関係を表す母集団 PK/PD モデルを構築した。インスリンとグルコースの mechanistic フィードバック関係を組み込んだモデル（integrated glucose-insulin：IGI モデル）を用いて、T1D 及び T2D 患者における曝露量-反応関係を個別に解析した。最終 PK モデルから得られたリスプロの PK パラメータの post-hoc 推定値を PK/PD 集団の解析データに併合し、逐次解析手法を用いて PK/PD モデリングを行った。これらの解析の詳細は、第 5.3.3.5.1 項に示す。

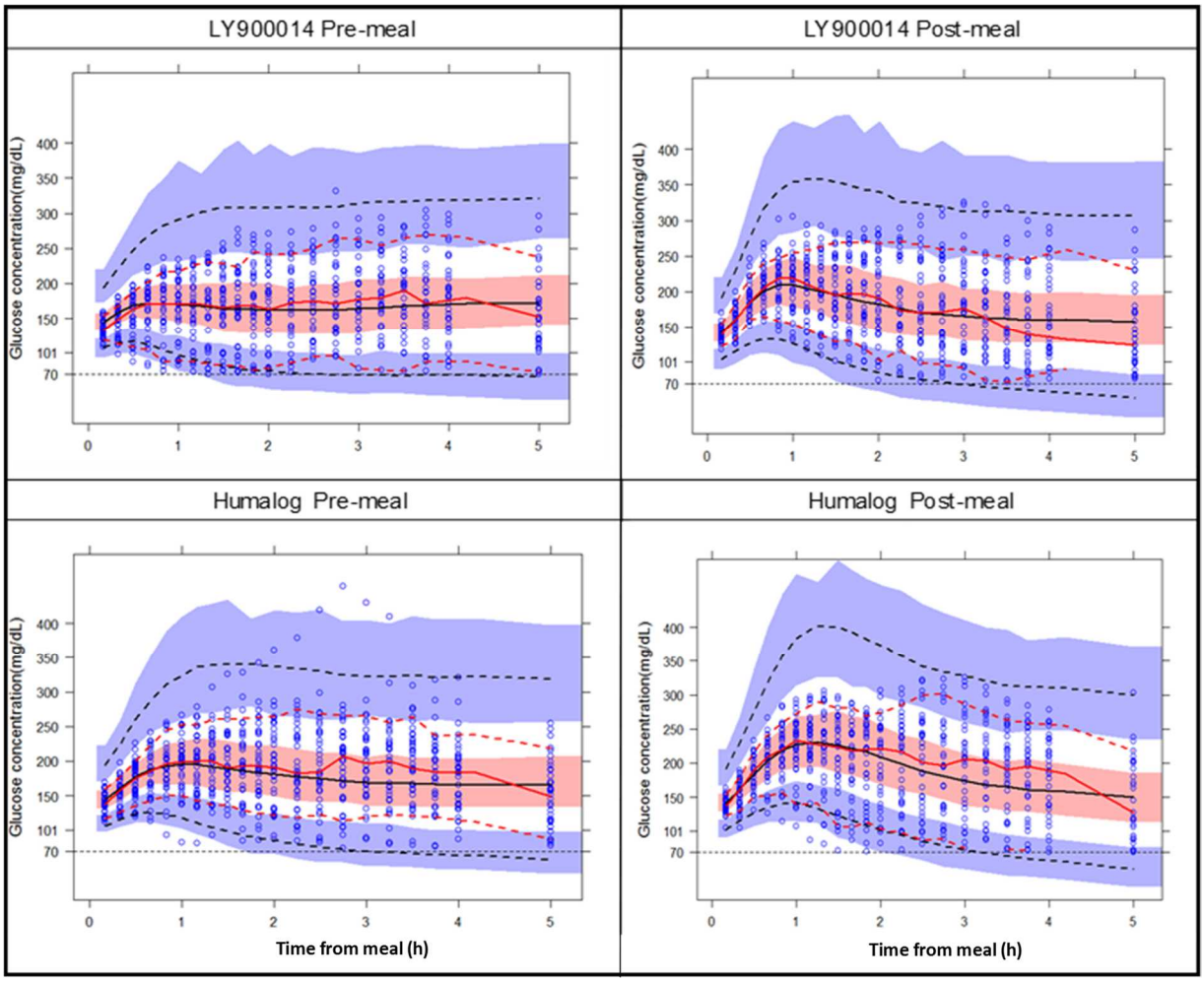
2.7.2.3.6.1 1 型糖尿病患者

ITRV 試験において、T1D 患者を対象とした MMTT 中に LY900014 製剤又はヒューマログを個々の患者で調節した用量で単回投与したときのグルコース反応の特性を明らかにするために、IGI モデルを用いた。

IGI モデルは T2D 患者と健康被験者でバリデートされてきた（Jauslin et al. 2007、Silber et al. 2007、Silber et al. 2010、Jauslin et al. 2011）。T1D 患者で MMTT 中のグルコース濃度を表すように IGI モデルを最適化した。PK/PD モデルにより食前投与と食後投与で異なる胃内容排出速度が推定され、モデルのデータへの適合性は改善された。非線形モデル（シグモイド E_{max} モデル）を用いたグルコースクリアランス（インスリン依存性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濃度の影響を説明できた。構築した PK/PD モデルから、T1D 患者に LY900014 製剤又はヒューマログを食事開始直前及び食事開始後 20 分に投与したときの食後グルコース反応を適切に説明できた（図 2.7.2.3-9）。

糖尿病患者における臨床的重要性を考慮し、PD パラメータに関する共変量の検討のため、患者固有の因子をあらかじめ選択した。年齢、性別、糖尿病罹病期間、腎機能及び食事時インスリンの用量は、リスプロ濃度と食後グルコース反応の関係に影響を及ぼさなかった。

PK/PD モデルから、LY900014 製剤又はヒューマログ投与時のリスプロ濃度推移の違いにより、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。



Note: The blue circles represent observed data. The solid red line depicts median observed data and the red dashed lines represent the 5th and 95th percentiles of data. The pink shaded area defines 95% confidence interval around the median of the simulated data and the blue shaded areas represent simulated 95% confidence intervals around the 5th and 95th percentiles of the simulated data. The solid black line represents the median of the prediction interval and the black dashed lines represent the lower and upper bounds of the 90% prediction interval.

図 2.7.2.3-9　T1D 患者に LY900014 製剤（上段）又はヒューマログ（下段）を食事開始直前（食事開始前：左図）及び食事開始後 20 分（食事開始後：右図）に投与したときの食後グルコース濃度実測値（ITRV 試験）及びモデル予測値

2.7.2.3.6.2　1 型糖尿病患者の母集団薬物動態・薬力学モデルの応用

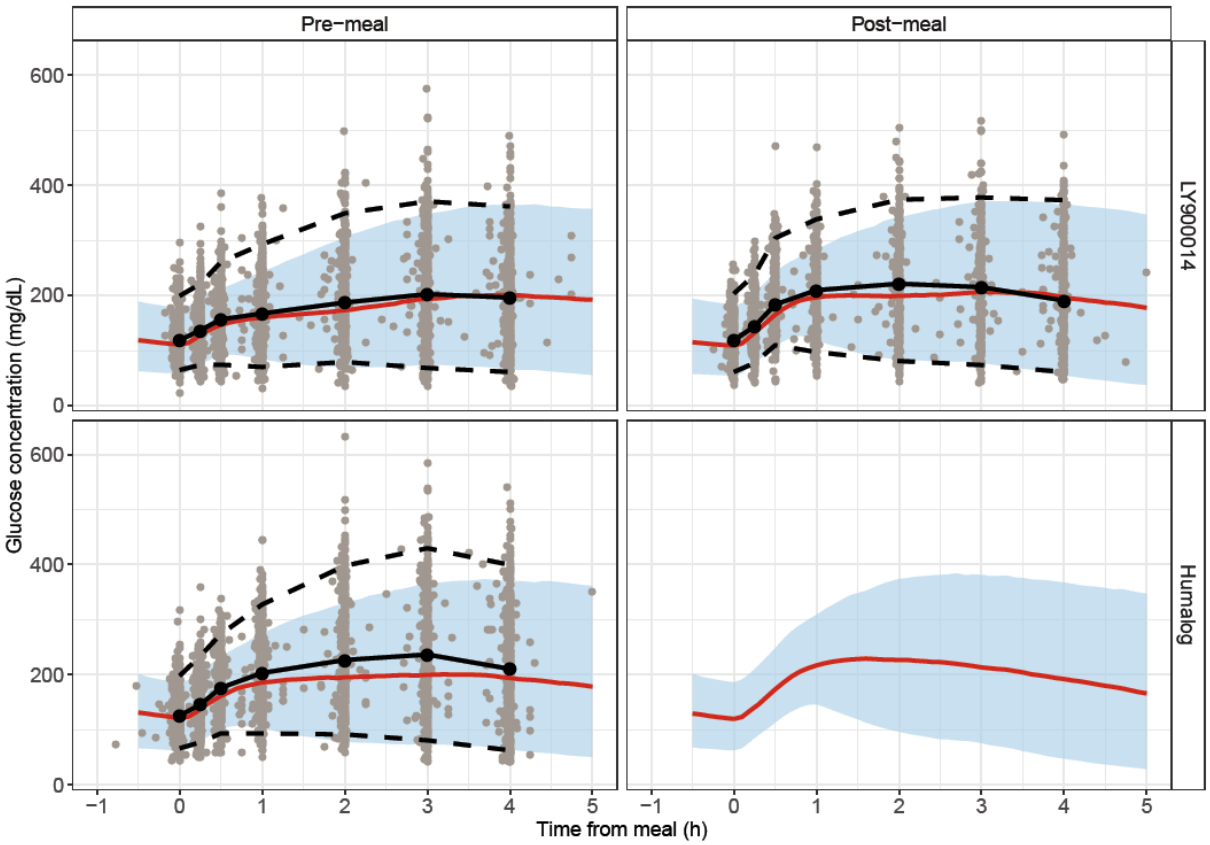
T1D 患者で構築した食後グルコース濃度の母集団 PK/PD モデル（ITRV 試験、第 2.7.2.3.6.1 項）を用いて、T1D 患者の第 III 相試験（ITRM 試験）に応用した。リスプロの PK は第 III 相試験では評価しなかった。したがって、母集団 PK パラメータ、個体間変動の推定値、各被験者の体重及びインスリン用量（LY900014 製剤又はヒューマログ）を用いた母集団 PK モデルから推定した各被験者のリスプロ濃度推移を IGI モデルに当てはめた。

用量（LY900014 製剤又はヒューマログ）及び体重を含む主な患者背景は、ITRV 及び ITRM 試験で同様であった。モデルによるグルコース濃度の予測値と ITRM 試験の実測値を比較するため、以下の基準に該当するデータを除いて解析に用いた。

- MMTT 時のインスリン用量の欠損
- 低血糖処置後のグルコース濃度
- Visit 8（0 週時）と Visit 18（26 週時）の MMTT 時のインスリン用量に 10 U 以上の差が認められた被験者
- 食事摂取量が 50%以下の被験者
- Visit 18（26 週時）の MMTT 時のインスリン用量投与日と Visit 18（26 週時）のグルコース濃度データ収集日が異なる被験者

リスプロの PK を収集しなかったが、26 週時のグルコース濃度の実測値（中央値）は、モデルの予測値とよく一致した。モデルで予測したグルコース濃度の 90%予測区間も ITRM 試験で観察された広い個体間変動をよく表していた。LY900014 製剤又はヒューマログを食直前投与、並びに LY900014 製剤を食事開始後 20 分に投与したときのグルコース濃度上昇幅の予測値の推移は、ITRM 試験の 26 週時の実測値と一致した（図 2.7.2.3-10）。

さらに、ITRM 試験では、ヒューマログの食事開始後 20 分の投与を実施しなかったが、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 モデルを用いてシミュレーションした（図 2.7.2.3-10、右下図）。このシミュレーションから、食事開始後 20 分に投与したとき、ヒューマログと比べて、LY900014 製剤のグルコース濃度の低下作用は大きいことが予測された。



Abbreviations: IGI = integrated glucose-insulin; MMTT = mixed meal tolerance test; PI = prediction interval; T1DM = type 1 diabetes mellitus.
Note: Gray circles represent observed glucose concentrations from Phase 3 Study ITRM. Black circles and black solid line represent median of observed glucose concentrations. Black dashed lines represent the 5th and 95th percentiles of observed glucose concentrations. The solid red line represents the median of the simulation based on the T1DM IGI model and the shaded area denotes the 90% prediction interval.

図 2.7.2.3-10.　T1D 患者に LY900014 製剤（上図）又はヒューマログ（下図）を 26 週投与したときの MMTT 中の食後グルコース濃度上昇幅のモデル予測値と ITRM 試験の実測値との比較（食直前投与：左図、食事開始後 20 分投与：右図）

さらに、シミュレーションにより、仮想患者集団での食後 1 時間及び 2 時間のグルコース濃度上昇幅を予測した。仮想患者集団のベースラインの体重及び血糖値は ITRM 試験から無作為に選択し、26 週時での各群のインスリン用量（LY900014 製剤又はヒューマログ）の分布から個別の用量を決定した。仮想患者集団（300 例）のシミュレーションを 10,000 回繰り返し、LY900014 製剤又はヒューマログ投与時の食後グルコース濃度上昇幅（平均値）の差を算出した。モデルから予測した LY900014 製剤の食直前投与時の食後 1 時間及び 2 時間のグルコース濃度上昇幅のヒューマログとの差の平均値及び 95% CI は、ITRM 試験の実測値と同様であった（表 2.7.2.3-8）。また、ITRM 試験ではヒューマログの食事開始後 20 分の投与を実施しなかったが、モデルからのシミュレーションでは食事開始後 20 分に投与したとき、LY900014 製剤の食後 1 時間及び 2 時間後のグルコース上昇幅は、ヒューマログと比べそれぞれ 22.2 mg/dL 及び 23.7 mg/dL 減少すると

予測された。LY900014 製剤投与時の食後グルコース濃度上昇幅のヒューマログとの差は、統計学的に有意であると予測された（$p<0.05$）。したがって、LY900014 製剤又はヒューマログを食直前又は食事開始後 20 分に投与したとき、ヒューマログと比べ LY900014 製剤のグルコース濃度の低下作用は大きいことが予測された。

LY900014 製剤食事開始後 20 分投与時の食後 1 時間及び 2 時間グルコース濃度上昇幅のヒューマログ食直前投与時との差を ITRM 試験の実測値と比較した（表 2.7.2.3-9）。モデル予測値の平均値及び 95% CI は ITRM 試験の実測値と同様であった。ITRM 試験の結果と同様に、LY900014 製剤の食後グルコース濃度上昇幅は、ヒューマログと比べ食後 1 時間では統計学的に有意に増加したが、食後 2 時間では有意ではなかった。

表 2.7.2.3-8.　LY900014 製剤の食後グルコース濃度上昇幅のヒューマログとの差
（モデル予測値及び ITRM 試験の実測値）

	Units	Pre-meal (All Data)	Pre-meal (with Exclusion)	Pre-meal	Postmeal
		Observed ITRM LSM Difference (95% CI)	Observed ITRM Mean Difference (95% CI)	Model Predicted Mean Difference[b] (95% CI)	Model Predicted Mean Difference[b] (95% CI)
PPG Excursion at 1h [LY900014 relative to Humalog]	**mg/dL**	-27.9[a] (-35.3, -20.6)	-25.2 (-33.1, -17.2)	-24.0 (-32.2, -16.0)	-22.2 (-30.1, -14.3)
PPG Excursion at 2h [LY900014 relative to Humalog]	**mg/dL**	-31.2[a] (-41.1, -21.2)	-25.7 (-37.1, -14.3)	-19.6 (-30.7, -8.54)	-23.7 (-35.6, -11.9)

Abbreviations: CI = confidence interval; Pre-meal = administered immediately (0-2 minutes) prior to the start of the meal; Postmeal = administered 20 minutes after start of meal; LSM = least squares mean; PPG = postprandial glucose.

[a] $p < 0.001$.

[b] Based on a bootstrap analysis of model predicted glucose, consisting of 10,000 replicates of the mean of 300 sampled glucose excursion for LY900014 or Humalog and the calculated difference of the means. The arithmetic mean and 2.5th and 97.5th percentiles of the 10,000 replicates are shown.

表 2.7.2.3-9. LY900014 製剤食事開始後 20 分投与時の食後グルコース濃度上昇幅のヒューマログ食直前投与時との差（モデル予測値及び ITRM 試験の実測値）

	Units	Observed ITRM LSM Difference (95% CI)	Model Predicted Mean Difference[a] (95% CI)
PPG Excursion at 1h [LY900014 postmeal relative to Humalog pre-meal]	**mg/dL**	16.9 (8.78, 25.0)	12.8 (4.68, 20.9)
PPG Excursion at 2h [LY900014 postmeal relative to Humalog pre-meal]	**mg/dL**	-1.91 (-13.5, 9.52)	6.27 (-5.33, 17.8)

Abbreviations: CI = confidence interval; LSM = least squares mean; Pre-meal = administered immediately prior (0-2 minutes) to start of meal; Postmeal = administered 20 minutes after start of meal; PPG = postprandial glucose.

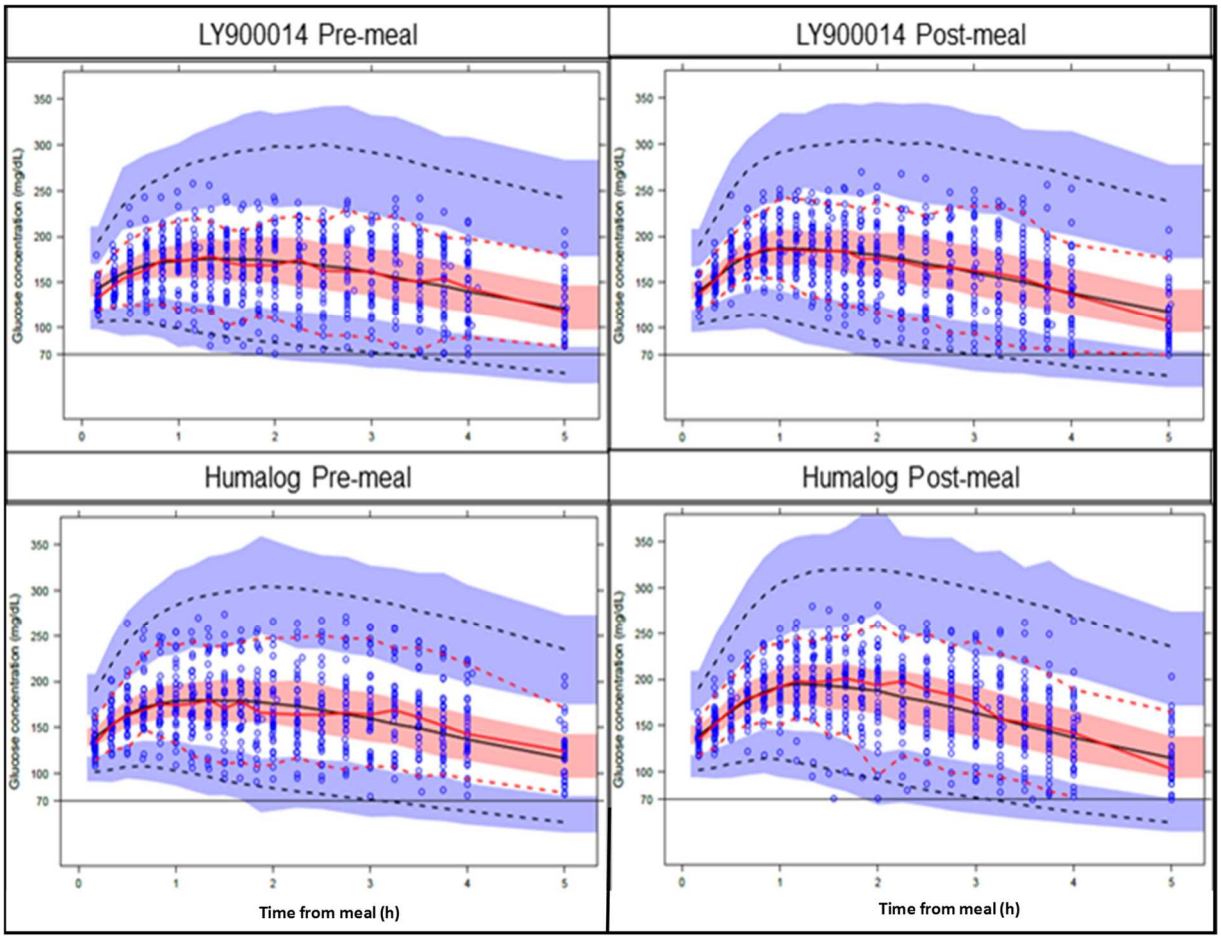
[a] Based on a bootstrap analysis of model predicted glucose, consisting of 10,000 replicates of the mean of 300 sampled glucose excursion for LY900014 or Humalog and the calculated difference of the means. The arithmetic mean and 2.5th and 97.5th percentiles of the 10,000 replicates are shown.

2.7.2.3.6.3 2 型糖尿病患者

複数の文献で、IGI モデルは T2D 患者のデータを用いてバリデートされている（Jauslin et al. 2007、Silber et al. 2007、Silber et al. 2010、Jauslin et al. 2011）。ITRW 試験では、T2D 患者を対象とした MMTT 中に、LY900014 製剤又はヒューマログを個々の患者で調節した用量で単回投与したときのグルコース反応を明らかにするために、IGI モデルを用いた。また、ITRW 試験では、内因性インスリンのベースライン及び内因性インスリン分泌パラメータに関する情報を得るために、C-ペプチド濃度を測定した。シグモイド E_{max} モデルを用いたグルコースクリアランス（インスリン依存性グルコースクリアランス）に対するリスプロの促進作用、及び内因性グルコース産生（EGP）に対するリスプロの抑制作用で、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。インスリン補充療法は、正常なインスリン分泌パターンに近づけることを意図しているため、グルコースクリアランス及び EGP に対するリスプロの影響は妥当と考えられ、食事時の内因性インスリンによるグルコースホメオスタシスと一致していた。

PK/PD モデルにより、T2D 患者に LY900014 製剤又はヒューマログを食直前及び食事開始後 20 分に投与したときの食後グルコース反応を適切に説明できた（図 2.7.2.3-11）。

PD パラメータに関する共変量の検討のため、糖尿病患者における臨床的重要性を考慮し、患者固有の因子をあらかじめ選択した。年齢、性別、糖尿病罹病期間、腎機能、ベースライン時のヘモグロビン A1c（HbA1c）及び食事時インスリンの用量は、リスプロ濃度と食後グルコース反応の関係に影響を及ぼさなかった。さらに、パラメータのポストホック推定値と年齢、性別、ベースライン時の HbA1c、糖尿病罹病期間、リスプロの用量又はインスリンの 1 日用量との関係を図示し検討したが、明らかな傾向は見られなかった。PK/PD モデルから、LY900014 製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。



Abbreviations: T2D = type 2 diabetes.
Note: The blue circles represent observed data. The solid red line depicts median observed data and the red dashed lines represent the 5th and 95th percentiles of data. The pink shaded area defines 95% confidence interval around the median of the simulated data and the blue shaded areas represent simulated 95% confidence intervals around the 5th and 95th percentiles of the simulated data. The solid black line represents the median of the prediction interval and the black dashed lines represent the lower and upper bounds of the 90% prediction interval.

図 2.7.2.3-11　T2D 患者に LY900014 製剤（上段）又はヒューマログ（下段）を食事開始直前（食事開始前：左図）及び食事開始後 20 分（食事開始後：右図）に投与したときの食後グルコース濃度実測値（ITRW 試験）及びモデル予測値

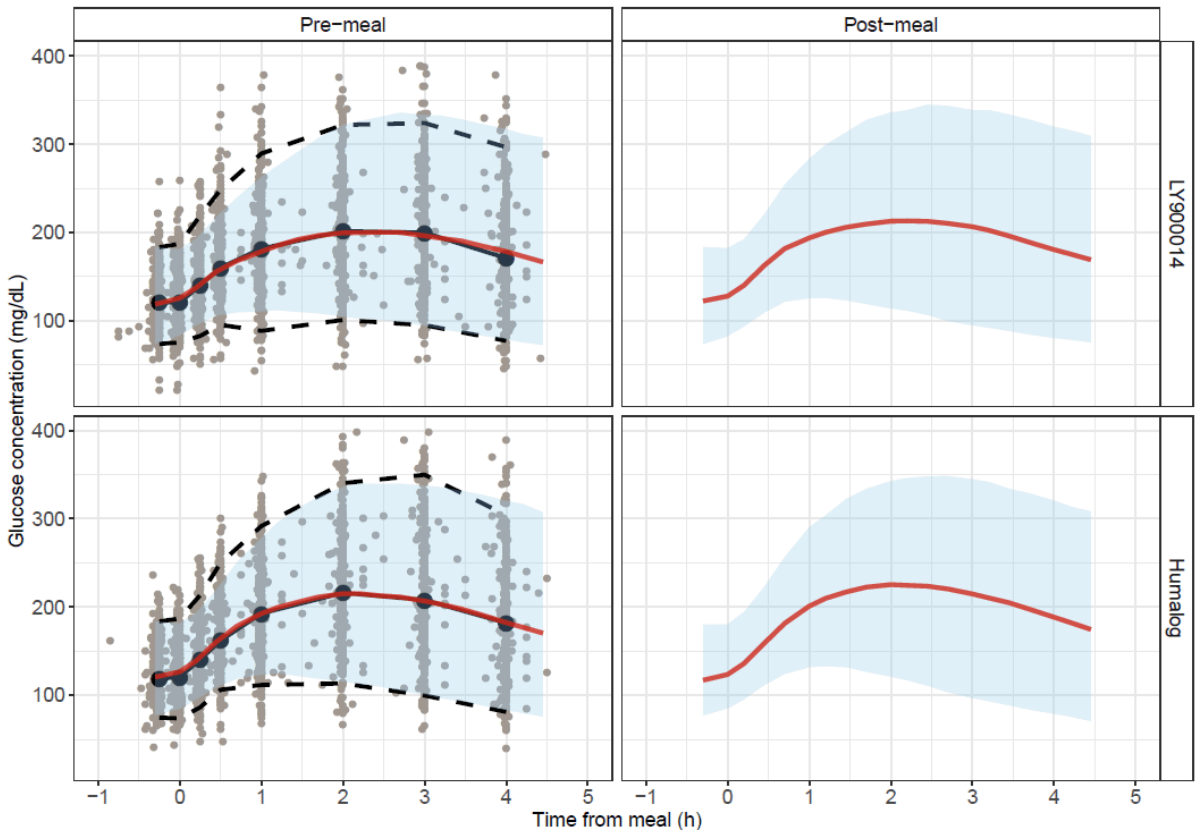
2.7.2.3.6.4　　2 型糖尿病患者の母集団薬物動態・薬力学モデルの応用

T2D 患者で構築した食後グルコース濃度の母集団 PK/PD モデル（ITRW 試験、第 2.7.2.3.6.3 項）を用いて、T2D 患者の第 III 相試験（ITRN 試験）に応用した。リスプロの PK は、第 III 相試験では評価しなかった。したがって、母集団 PK パラメータ、個体間変動の推定値、各被験者の体重及びインスリン用量（LY900014 製剤又はヒューマログ）を用いた母集団 PK モデルから推定した各被験者のリスプロ濃度推移を IGI モデルに当てはめた。

用量（LY900014 製剤又はヒューマログ）及び体重を含む患者背景は、ITRW 及び ITRN 試験で同様であった。ITRN 試験の平均 HbA1c は ITRW 試験より 0.9%高く、ITRN 試験の 23%がヒスパニック又はラテン系に分類されたが、ITRW 試験にはこれらの人種は組入れられなかった。これ

らの違いは、試験対象集団のインスリン感受性やグルコース反応の変動に影響を及ぼす可能性がある（Menke et al. 2015）。ITRN 試験でのグルコース反応を正確に予測するため、ITRN 試験での平均血糖値を反映するように、内因性インスリン感受性に関連する母集団 PK/PD パラメータを調整した。

調整したパラメータを用いて、LY900014 製剤又はヒューマログを食直前に投与したときの 26 週時の MMTT 中の食後グルコース濃度推移をシミュレーションした。食直前に LY900014 製剤又はヒューマログ投与時の食後グルコース濃度上昇幅の推移は、ITRN 試験の 26 週時の実測値と一致していた（図 2.7.2.3-12 の左図）。さらに、ITRN 試験では食時開始後 20 分の投与を実施しなかったが、LY900014 製剤又はヒューマログを食時開始後 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 モデルを用いてシミュレーションした。このシミュレーションから、食事開始後 20 分に LY900014 製剤又はヒューマログを投与したときの食後グルコース濃度上昇幅は、食直前投与と比べ大きいことが予測された。食直前又は食時開始後 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、LY900014 製剤でより大きなグルコース低下作用を示した。



Abbreviations: MMTT = mixed meal tolerance test; PKPD = pharmacokinetics/pharmacodynamics; T2DM = type 2 diabetes mellitus.
Note: Gray circles represent observed glucose concentrations from Phase 3 Study ITRN. Black circles and black solid line represent median of observed glucose concentrations. Black dashed lines represent the 5th and 95th percentiles of observed glucose concentrations. A simulation with the calibrated PKPD model for patients with T2D in Study ITRN was conducted with 2000 replicates. The solid red line represents the median of the simulation and the shaded area denotes the 90% prediction interval.

図 2.7.2.3-12　T2D 患者に LY900014 製剤又はヒューマログを食直前（左図）又は食事開始後 20 分（右図）に 26 週投与したときの MMTT 中の食後グルコース濃度上昇幅のモデル予測値及び ITRN 試験の実測値

さらに、シミュレーションにより、仮想患者集団での食後 1 時間及び 2 時間のグルコース濃度上昇幅を予測した。仮想患者集団のベースラインの体重及び血糖値は、ITRN 試験から無作為に選択し、26 週時での各群のインスリン用量（LY900014 製剤又はヒューマログ）の分布から個別の用量を決定した。仮想患者集団（300 例）のシミュレーションを 10,000 回繰り返し、LY900014 製剤又はヒューマログ投与時の食後グルコース濃度上昇幅（平均値）の差を算出した。モデルから予測した LY900014 製剤の食直前投与時の食後 1 時間及び 2 時間のグルコース濃度上昇幅のヒューマログとの差の平均値及び 95% CI を、ITRN 試験の実測値とともに示した（表 2.7.2.3-10）。モデル予測値の平均値及び 95% CI は、ITRN 試験の実測値と同様であり、モデルの妥当性が確認された。また、モデルから、食事開始後 20 分に投与したとき、LY900014 製剤の食後 1 時間及び 2 時間のグルコース上昇幅は、ヒューマログと比べ、それぞれ 10.1 mg/dL 及び

12.8 mg/dL 減少すると予測された。LY900014 製剤の食後 1 時間のグルコース濃度上昇幅のヒューマログとの差は統計学的に有意であると予測された（p<0.05）。

さらに、モデルから予測した LY900014 製剤食事開始後 20 分投与時の食後 1 時間及び 2 時間のグルコース濃度上昇幅のヒューマログ食直前投与時との差を表 2.7.2.3-11 に示す。LY900014 製剤の食後 1 時間及び 2 時間のグルコース濃度上昇幅のヒューマログとの差の平均値及び 95% CI に大きな違いがないことから、ヒューマログ食直前投与時と LY900014 製剤食事開始後 20 分投与時の食後グルコース濃度は同様であることが予測された。

表 2.7.2.3-10　LY900014 製剤の食後グルコース濃度上昇幅のヒューマログとの差
（モデル予測値及び ITRN 試験の実測値）

	Units	Pre-meal	Pre-meal	Postmeal
		Observed ITRN LSM Difference (95% CI)	Model Predicted Mean Difference [b] (95% CI)	Model Predicted Mean Difference [b] (95% CI)
PPG Excursion at 1h [LY900014 relative to Humalog]	mg/dL	-11.8 [a] (-18.1, -5.5)	-15.7 (-25.2, -6.1)	-10.1 (-19.9, -0.6)
PPG Excursion at 2h [LY900014 relative to Humalog]	mg/dL	-17.4 [a] (-25.3, -9.5)	-15.3 (-28.3, -2.1)	-12.8 (-26.5, 0.7)

Abbreviations: CI = confidence interval; LSM = least squares mean; PPG = postprandial glucose; Pre-meal = administered immediately (0-2 minutes) prior to start of meal; Postmeal = administered 20 minutes after start of meal.

[a] p <0.001.

[b] Based on a bootstrap analysis of model predicted glucose, consisting of 10,000 replicates of the mean of 300 sampled glucose excursion for LY900014 or Humalog and the calculated difference of the means. The arithmetic mean and 2.5th and 97.5th percentiles of the 10,000 replicates are shown.

表 2.7.2.3-11.　LY900014 製剤食事開始後 20 分投与時の食後グルコース濃度上昇幅のヒューマログ食直前投与時との差（モデル予測値）

	Units	Model Predicted Mean Difference [a] (95% CI)
PPG Excursion at 1h [LY900014 postmeal relative to Humalog pre-meal]	mg/dL	-1.7 (-11.3, 8.1)
PPG Excursion at 2h [LY900014 postmeal relative to Humalog pre-meal]	mg/dL	-3.2 (-16.5, 9.9)

Abbreviations: CI = confidence interval; Postmeal = administered 20 minutes after start of meal; PPG = postprandial glucose; Pre-meal = administered immediately prior (0-2 minutes) to start of meal.

[a] Based on a bootstrap analysis of model predicted glucose, consisting of 10,000 replicates of the mean of 300 sampled glucose excursion for LY900014 or Humalog and the calculated difference of the means. The arithmetic mean and 2.5th and 97.5th percentiles of the 10,000 replicates are shown.

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 免疫原性

本項では、免疫原性の評価結果を要約する。免疫原性の分析法、各臨床試験の免疫原性の評価及び解析方法、抗リスプロ抗体（anti-insulin lispro antibody：ADA）の発現割合、並びにLY900014製剤を投与したときのリスプロのPK、有効性及び安全性と免疫原性との関連性について検討した。

2.7.2.4.1.1 要約

第III相臨床試験であるITRM及びITRN試験では、LY900014製剤とヒューマログの免疫原性の結果は同様であった。T1D患者を対象としたITRM試験では、投与26週までに、LY900014製剤群（食直前及び食事開始後群）の32.8%又はヒューマログ群の32.0%にtreatment-emergent anti-insulin lispro antibody（TEADA）が認められた。さらに、投与52週及び後観察期（4週間）までに、LY900014製剤群（食直前及び日本人食事開始後群）の37.5%又はヒューマログ群の34.2%にTEADAが認められた。T2D患者を対象としたITRN試験では、投与26週までに、LY900014製剤群の30.7%又はヒューマログ群の23.7%にTEADAが認められた。TEADAが認められたほとんどの患者で、Δ%B/T値（定義を表2.7.2.4-4に示す）は小さく、ヒトインスリンに交差反応を示した。さらに、TEADAの有無は、LY900014製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。したがって、TEADAの有無は、LY900014製剤のPK、有効性及び安全性に臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示された。

臨床薬理試験を用いた母集団PK解析では、ベースラインのADAの有無はリスプロのCLの有意な共変量であった。第III相臨床試験及び臨床薬理試験では、42.5%（918/2160例）のT1D及びT2D患者において、ベースラインでADAが認められた。これは、疾患特性又はリスプロを含む過去のインスリン治療によるものと考えられた。一方、ITRM及びITRN試験では、ベースラインのADAはLY900014製剤の有効性及び安全性に影響を及ぼさなかった。また、インスリン用量は、個々の患者によって調整されることを考慮すると、母集団PK解析で認められたCLの変化（16.5%）により、ベースラインのADAがLY900014製剤のPKに臨床的に問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。さらに、ベースラインのADAの有無は、LY900014製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。

LY900014製剤を投与したときのリスプロのPK、有効性及び安全性と免疫原性の間に、臨床的に重要な関連は認められなかった。LY900014製剤の免疫原性は、T1D及びT2D患者の全般的な臨床的ベネフィット・リスクに影響を及ぼさないと考えられた。

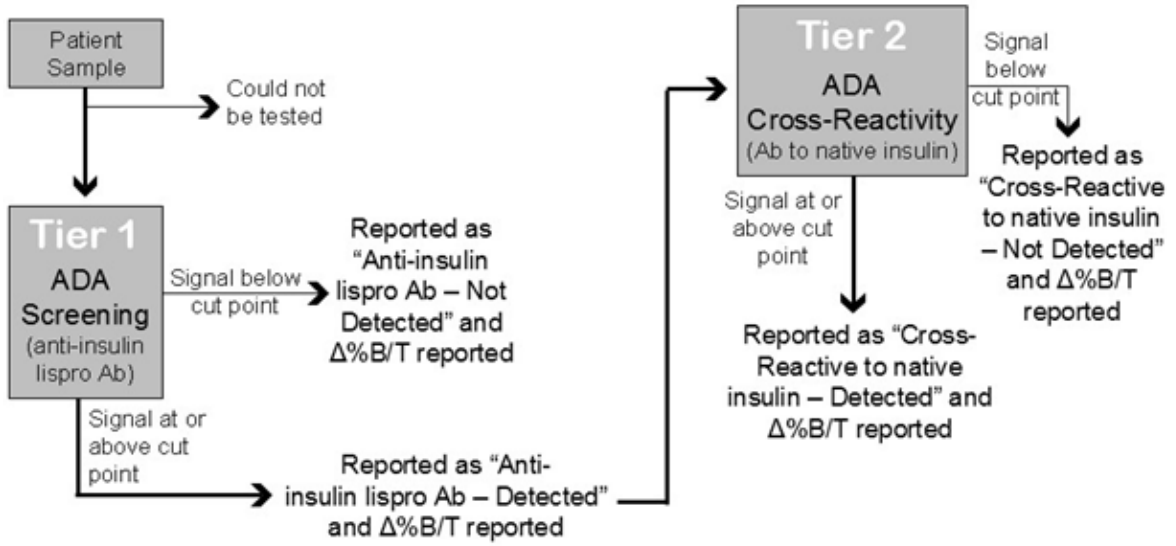
2.7.2.4.1.2 分析法

LY900014製剤の臨床試験において、ADAを検出するため、放射性リガンド結合測定（radioligand binding assay：RBA）法を開発しバリデーションを行った。RBA法は、抗インスリン抗体を検出するために一般的に使用されてきた分析法である（Fineberg et al. 2003）。以下にRBA法の概略を示す。なお、ADAのRBA法のMethod History Reportを第5.3.1.4項に添付する。

- 検体を酸で前処理し、薬物-ADA複合体を分離する。
- 活性炭処理を行い、検体から薬物を除去する。

- 分析用緩衝液に、放射標識したインスリントレーサーを加え、一晩インキュベートする。
- ウシ γ-グロブリン及びポリエチレングリコール（PEG）で ADA を沈殿させた後、遠心分離する。
- 残存ペレットをよく洗浄し、最終ペレット中の放射能をガンマカウンターで測定する。

本分析法では、一般的な分析法と異なり、抗リスプロ抗体の検出を 4 段階ではなく 2 段階で行った（図 2.7.2.4-1）。第 1 段階では、ヒト血清中のリスプロに対する ADA の有無を評価した。血清検体に第 1 段階の分析カットオフ値以上のシグナルが検出された場合、第 2 段階では、ヒトインスリンとの交差反応性の抗リスプロ抗体を評価した。従来の酵素免疫測定（ELISA）法では、結果は ADA の抗体価として示されるが、本 RBA 法の第 1 段階及び第 2 段階では、結果は半定量的なΔ%B/T として示した。RBA 法、開発の経緯及び ADA のΔ%B/T 及びヒトインスリン交差反応性抗体のΔ%B/T の計算式の詳細は、RBA 法の Method History Report に示す（第 5.3.1.4 項参照）。



Abbreviation: ADA = anti-insulin lispro antibody, Δ%B/T = change in the percent bound tracer divided by total tracer counts.

図 2.7.2.4-1　ADA の分析フローチャート

新規の超速効型インスリン製剤の開発を開始する際に、既存の ADA の RBA 法を改良し、1：10 の最小希釈倍率（MRD）を追加し、その後バリデーション改訂版を作成した（表 2.7.2.5-1）。本 RBA 法は、トラフ濃度 100 ng/mL で ADA を検出可能であり、両段階の感度及び許容基準は、米国食品医薬品局（FDA）の基準を満たしている。分析法のバリデーション結果を表 2.7.2.5-2 に示す。

さらに、FDA からの助言に基づいて、抗リスプロ抗体及び抗インスリン（インスリン交差反応性）抗体のカットオフ値を変更した（薬剤未投与被験者の 99 パーセンタイル）。T1D 患者では、抗インスリン抗体を有している割合が高いことから、カットオフ値の評価に適切ではないため、インスリン未治療の T2D 患者の検体を用いてカットオフ値を評価した。T2D 患者の検体から決定したカットオフ値を T1D 患者にも用いた。本項に記載した ADA 分析では、改良したカッ

トオフ値を用いた。検体分析で用いた最終カットオフ値は表 2.7.2.5-2、詳細は Method History Report（第 5.3.1.4 項）に示す。

以上、抗リスプロ抗体の RBA 法は免疫原性の評価に適切であり、FDA のガイダンスの Assay Development for Immunogenicity Testing of Therapeutic Proteins（FDA 2016）、欧州医薬品庁（EMA）ガイドラインの Immunogenicity Assessment of Therapeutic Proteins（EMA 2017）及び Recommendations for the Validation of Immunoassays Used for Detection of Host Antibodies Against Biotechnology Products（Shankar et al. 2008）に従ってバリデーションを実施した。本分析法により、頑健性及び再現性の高い ADA の検出、ヒトインスリン交差反応性抗体及び ADA の半定量的指標（Δ%B/T）の評価が可能である。

2.7.2.4.1.3　評価方法

第 III 相試験 3 試験（ITRM、ITRN、ITSI 試験）及び臨床薬理試験 10 試験（ITRL、ITSH、ITRR、ITRU、ITRV、ITRW、ITRZ、ITRQ、ITRT、ITSS 試験）を用いて、LY900014 製剤の免疫原性を評価した。なお、ITSS 試験は、LY900014 製剤の U200 と U100 の生物学的同等性を評価した海外臨床薬理試験であるが、日本では U200 を承認申請しないため、本承認申請パッケージに含めていない。

2.7.2.4.1.3.1　検体採取時点

第 III 相試験及び臨床薬理試験における免疫原性用の検体は、それぞれ表 2.7.2.4-1 及び表 2.7.2.4-2 に示す時点に採取した。第 III 相試験では、全患者にヒューマログを投与した導入期前の来院日に、ベースラインの検体を採取した。

表 2.7.2.4-1　第 III 相試験における免疫原性の検体採取時点

Study Alias	Sampling Time, Weeks											
Population	-8	-2	0	2	4	6	12	16	26	30	52	56
ITRM	Lead-in		Treatment Period							FU	LTMP	FU
T1D - DB	X		X	X	X		X		X		X	X
T1D - OL	X		X	X	X		X		X	X		
Japan - OL	X		X	X	X		X		X		X	X
ITRN	Lead-in		Treatment Period							FU		
T2D	X		X	X	X		X		X	X		
ITSI		Lead-in	Treatment Period					FU				
T1D		X	X			X	X	X				

Abbreviations: DB = double-blind treatment group; FU = follow-up; LTMP = long-term maintenance period for double-blind treatment group; OL = open-label treatment group; T1D = patients with type 1 diabetes mellitus; T2D = patients with type 2 diabetes mellitus.

Note: For Studies ITRM and ITRN, any patient who develops a TEADA response that has not returned to the prespecified baseline range (based on Visit 2 sample) by the 4-week safety follow up visit (based on Visit 801 sample) will undergo additional anti-insulin lispro antibody monitoring. Study visits will continue at approximately 3 month intervals for a maximum of 6 months (approximately 26 weeks) after Visit 801 or until insulin lispro antibodies return to baseline range, whichever occurs sooner. Data for the 6-month ADA follow-up is not included in this document.

表 2.7.2.4-2　臨床薬理試験における免疫原性の検体採取時点

	Study Alias *Population*	Sampling Times											
Integrated Studies	**ITRL** *HS*	Period 1	WO ≥3 d	Period 2	FU ≥14 d								
		X		X	X								
	ITSH *HS*	Period 1	WO ≥3 d	Period 2	WO ≥3 d	Period 3	WO ≥3 d	Period 4	WO ≥3 d	Period 5	WO ≥3 d	Period 6	FU ≥14 d
		X				X				X			X
	ITRR *T1D*	Period 1	WO ≥3 d	Period 2	FU ≥14 d								
		X		X	X								
	ITRU *T2D*	Period 1	WO ≥3 d	Period 2	FU ≥14 d								
		X		X	X								
	ITRV *T1D*	Lead-in	Period 1	WO ≥21 h	Period 2	WO ≥21 h	Period 3	WO ≥21 h	Period 4	WO ≥21 h	FU ≥14 d		
		X	X				X				X		
	ITRW *T2D*	Lead-in	Period 1	WO ≥21 h	Period 2	WO ≥21 h	Period 3	WO ≥21 h	Period 4	WO ≥21 h	FU ≥14 d		
		X	X				X				X		
	ITRZ *T1D*	Period 1	WO ≥3-28 d	Period 2	FU ≥14 d								
		X		X	X								
Non-Integrated Studies	**ITRQ** *HS*	Period 1	WO ≥3 d	Period 2	WO ≥3 d	Period 3	FU ≥14 d						
		X		X		X	X						
	ITRT *HS*	Period 1	WO ≥3 d	Period 2	WO ≥3 d	Period 3	WO ≥3 d	Period 4	FU ≥14 d				
		X				X			X				
	ITSS *HS*	Period 1	WO ≥3 d	Period 2	WO ≥3 d	Period 3	FU ≥14 d						
		X		X		X	X						

Abbreviations: d = days; FU = follow-up; h = hours; HS = healthy subjects; T1D = patients with type 1 diabetes mellitus; T2D = patients with type 2 diabetes mellitus; WO = washout.

Note: Periods were approximately 1 day. The lead-in period occurred at least 14 days before Day -2.

2.7.2.4.1.3.2　定義

免疫原性の検体及び結果は、それぞれ表 2.7.2.4-3 及び表 2.7.2.4-4 に示す定義に従って分類した。

表 2.7.2.4-3 免疫原性の検体の定義

Term	Definition
Baseline ADA sample	The result prior to study drug (LY900014 or Humalog) administration for clinical pharmacology studies or Humalog administration in the lead-in period for the Phase 3 studies. Baseline for TEADA was the same as above except for Studies ITRV and ITRW, where baseline was prior to Humalog administration in the lead-in period.
ADA Present	ADA detected.
ADA Not Present	ADA are not detected.
ADA Missing	If for any reason, an expected laboratory result of ADA Detected or ADA Not Detected could not be provided.

Abbreviations: ADA = anti-insulin lispro antibodies; TEADA = treatment-emergent anti-insulin lispro antibodies.

表 2.7.2.4-4 免疫原性の結果の定義

Term	Definition
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）
ADA Present subject or patient	特定の試料採取期間で 1 検体以上に ADA が認められた被験者
ADA Not Present subject or patient	特定の検体採取期間で ADA が認められなかった被験者
TEADA Evaluable subject or patient	ベースライン時に ADA 評価データがあり、ベースライン後に 1 試料以上の ADA 評価データがある被験者
TEADA+ subject or patient	ベースライン時からベースライン後への変化が任意の来院時に 1) treatment-induced ADA 又は 2) treatment-boosted ADA のいずれかに該当する場合
Treatment induced ADA	ベースライン時に ADA が認められず、治験薬投与後に ADA が認められた場合
Treatment boosted ADA	ベースライン時に ADA が認められ、治験薬投与後にΔ%B/T がベースライン時の値から 57%以上増加した場合。なお、1.57 は最小有意比（MSR）である。
Cross reactive ADA (to native insulin)	ADA が認められ、ヒトインスリンに交差反応を示した場合

Abbreviations: ADA = anti-insulin lispro antibodies; MSR = minimum significant ratio; TEADA = treatment-emergent anti-insulin lispro antibodies.

2.7.2.4.1.3.3 解析方法

健康被験者、T1D 及び T2D 患者を対象とした臨床試験（表 2.7.2.4-1 及び表 2.7.2.4-2）の免疫原性データを用いて解析データセットを作成し、LY900014 製剤を投与したときの ADA の発現割合、免疫原性の PK、PD、有効性及び安全性に対する影響を評価した。すべての評価には同一の免疫原性の分析法を用いた。

第 III 相試験である ITRM 及び ITRN 試験では、あらかじめ選択した有効性及び安全性の評価項目と TEADA の関連性を評価するサブグループ解析を行い、ADA の臨床における影響を検討した。有効性の評価項目には、HbA1c、MMTT 食後血糖値の上昇幅及びインスリン用量、安全性の評価項目には、低血糖発現率、注射部位反応及び全身性過敏症反応を用いた。第 III 相試験であ

る ITSI 試験（CSII）では、クロスオーバーデザイン、試験期間が短い、サンプルサイズが小さいなどの理由により、TEADA 発現と有効性及び安全性の関連性の解析を実施しなかった。

臨床薬理試験では、PK 及び PD に及ぼす免疫原性の影響を検討した。7 試験（ITRL、ITSH、ITRR、ITRU、ITRV、ITRW 及び ITRZ 試験）は併合解析、3 試験（ITRQ、ITRT 及び ITSS 試験）は個々の試験で評価を行った。さらに、TEADA が認められた被験者において、ADA との関連の可能性がある有害事象として全身性過敏症反応及び注射部位反応と TEADA 発現の関連性について検討した。

第 III 相試験では、免疫原性データを適切に評価するために、種々の方策を行った。ITRM 及び ITRN 試験では、対象患者及びインスリン使用期間が異なるため、併合解析を実施せず、各試験で評価を行った。さらに、以下の方策を行った。

- 全患者がヒューマログを投与する導入期の前にベースラインの ADA 検体を採取した。
- 後観察期の来院前に TEADA レベルがベースライン値に戻るように、被験者に試験前に使用していたインスリンに戻すよう依頼した。
- 後観察期の来院時に TEADA レベルがベースライン値に回復していなかった場合は、TEADA が認められた患者を最長 6 ヵ月間追跡調査した。

一方、ほとんどの臨床薬理試験は、単回投与又は投与期間の短いデザインであったことから、免疫原性の影響は限定的であると考えられる。

2.7.2.4.1.4 評価結果

2.7.2.4.1.4.1 臨床試験

2.7.2.4.1.4.1.1 第 III 相試験

ITRM 試験

ITRM 試験は、MDI を実施している T1D 患者を対象とした第 III 相、前向き、無作為化、通院、国際共同多施設（日本含む）、3 群、実薬対照、並行群間試験であった。2 群では、二重盲検下で、食直前（2 分以内）に LY900014 製剤又はヒューマログを 52 週間投与とした（食直前群）。残りの 1 群では、非盲検下で、食事開始 20 分後に LY900014 製剤を 26 週間（日本人は 52 週間）投与した（食事開始後群）。いずれの群においても、1 週間のスクリーニング期、8 週間の導入期（全患者にヒューマログを投与）、4 週間の後観察期を設定した。LY900014 製剤の 26 週間及び 52 週間の二重盲検下の食直前群及び非盲検下の食事開始後群を併合した免疫原性の結果を表 2.7.2.4-5 に示す。

ITRN 試験

ITRN 試験は、基礎インスリンと 1 日 1 回以上の食事時インスリンを併用している又は混合型インスリンもしくは配合溶解インスリンを 1 日 2 回以上投与している T2D 患者を対象にした第 III 相、前向き、無作為化、二重盲検、通院、国際共同多施設（日本含む）、2 群、実薬対照、並行群間試験であった。二重盲検下で食直前（2 分以内）に LY900014 製剤又はヒューマログを 26 週間投与した。いずれの群においても、1 週間のスクリーニング期、8 週間の導入期（全患者にヒューマログを投与）、4 週間の後観察期を設定した。免疫原性の結果を表 2.7.2.4-5 に示す。

表 2.7.2.4-5　ITRM 及び ITRN 試験における免疫原性の結果

26 週間

Study	Treatment	Patients with Evaulable ADA	Baseline		Assessment Period, Weeks 0 to 26			
			ADA Present Patients		TEADA+ Patients (at any visit)			
			Total[a] n (%)	Cross-reactive ADA[b] n (%)	Total[a] n (%)	Treatment Induced ADA[a] n (%)	Treatment Boosted ADA[a] n (%)	Cross-reactive ADA[c] n (%)
ITRM	Pooled LY900014 [d]	777	378 (48.6)	345 (91.3)	255 (32.8)	150 (19.3)	105 (13.5)	191 (74.9)
	LY900014 DB	450	215 (47.8)	195 (90.7)	152 (33.8)	90 (20.0)	62 (13.8)	111 (73.0)
	LY900014 OL	327	163 (49.8)	150 (92.0)	103 (31.5)	60 (18.3)	43 (13.1)	80 (77.7)
	Humalog	441	195 (44.2)	173 (88.7)	141 (32.0)	84 (19.0)	57 (12.9)	108 (76.6)
	Total	1218	573 (47.0)	518 (90.4)	396 (32.5)	234 (19.2)	162 (13.3)	299 (75.5)
ITRN	LY900014	335	116 (34.6)	94 (81.0)	103 (30.7)	72 (21.5)	31 (9.3)	70 (68.0)
	Humalog	337	116 (34.4)	101 (87.1)	80 (23.7)	61 (18.1)	19 (5.6)	51 (63.8)
	Total	672	232 (34.5)	195 (84.1)	183 (27.2)*	133 (19.8)	50 (7.4)	121 (66.1)

Abbreviations: ADA = anti-insulin lispro antibodies; DB = double-blind treatment group; n = number of patients; OL = open-label treatment group; TEADA = treatment-emergent anti-insulin lispro antibodies.

a The percentage was calculated using patients with evaluable ADA as the denominator.

b The percentage was calculated using the total number of patients who were ADA present as the denominator.

c The percentage was calculated using the total number of patients who were TEADA+ as the denominator.

d The patients in the LY900014 open-label and double-blind arms were pooled.

* P-value < 0.05; for treatment comparison from Fisher exact test, Humalog vs LY900014.

56 週間（4 週間の後観察期含む）

Study	Treatment	Patients with Evaulable ADA	Assessment Period, Weeks 0 to 56 (Safety Follow-up)			
			TEADA+ Patients (at any visit)			
			Total[a] n (%)	Treatment Induced ADA[a] n (%)	Treatment Boosted ADA[a] n (%)	Cross-reactive ADA[b] n (%)
ITRM	Pooled LY900014[c]	496	186 (37.5)	115 (23.2)	71 (14.3)	145 (78.0)
	LY900014 DB	450	168 (37.3)	99 (22.0)	69 (15.3)	131 (78.0)
	LY900014 OL[d]	46	18 (39.1)	16 (34.8)	2 (4.3)	14 (77.8)
	Humalog	441	151 (34.2)	88 (20.0)	63 (14.3)	119 (78.8)
	Total	937	337 (36.0)	203 (21.7)	134 (14.3)	264 (78.3)

Abbreviations: ADA = anti-insulin lispro antibodies; DB = double-blind treatment group; n = number of patients; OL = open-label treatment group; TEADA = treatment-emergent anti-insulin lispro antibodies.

a The percentage was calculated using patients with evaluable ADA as the denominator.

b The percentage was calculated using the total number of patients who were TEADA+ as the denominator.

c The patients in the LY900014 Japan open-label and double-blind arms were pooled.

d LY900014 OL refers to the Japan open-label treatment group.

ITSI 試験

ITSI 試験は、CSII を実施している T1D 患者を対象にした第 III 相、前向き、無作為化、二重盲検、通院、国際共同多施設（日本を含まない）、2 群、実薬対照、クロスオーバー試験であった。二重盲検下で食直前（2 分以内）に LY900014 製剤又はヒューマログを各 6 週間投与した。いずれの群においても、1 週間のスクリーニング期、2 週間の導入期（全患者にヒューマログを投与）、4 週間の後観察期を設定した。免疫原性の結果を表 2.7.2.4-6 に示す。

表 2.7.2.4-6　ITSI 試験における免疫原性の結果

Study	Patients with Evaulable ADA	Baseline ADA Present Patients		Assessment Period, Weeks 0 to 12 TEADA+ Patients (at any visit)			
		Total[a] n (%)	Cross-reactive ADA[b] n (%)	Total[a] n (%)	Treatment Induced ADA[a] n (%)	Treatment Boosted ADA[a] n (%)	Cross-reactive ADA[c] n (%)
ITSI	49	23 (46.9)	22 (95.7)	25 (51.0)	11 (22.4)	14 (28.6)	23 (92.0)

Abbreviations: ADA = anti-insulin lispro antibodies; n = number of patients; TEADA = treatment-emergent anti-insulin lispro antibodies.

[a] The percentage was calculated using patients with evaluable ADA as the denominator.

[b] The percentage was calculated using the total number of patients who were ADA present as the denominator.

[c] The percentage was calculated using the total number of patients who were TEADA+ as the denominator.

2.7.2.4.1.4.1.1.1　ベースライン

ITRM 試験

ベースラインで ADA が認められた T1D 患者数は、LY900014 製剤群とヒューマログ群で同程度であった。ADA が認められた患者のうち、ヒトインスリンに交差反応を示した患者の割合は、LY900014 製剤群（食直前及び食事開始後群）とヒューマログ群で同程度であり、群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

ITRN 試験

ベースラインで ADA が認められた T2D 患者数は、LY900014 製剤群とヒューマログ群で同程度であった。ADA が認められた患者のうちヒトインスリンに交差反応を示した患者の割合は、LY900014 製剤群とヒューマログ群で同程度であり、群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

ITSI 試験

ベースラインで ADA が認められた T1D 患者の割合は、T1D 患者を対象とした ITRM 試験と同程度であった。ADA が認められた患者のうち、ヒトインスリンに交差反応を示した患者の割合も、ITRM 試験と同程度であった。

2.7.2.4.1.4.1.1.2　TEADA

ITRM 試験

ヒューマログ群でΔ%B/T 値がわずかに高かった場合に、LY900014 製剤食直前群と統計学的な有意差が認められたが、TEADA が認められた患者ではΔ%B/T 平均値は低かった。Δ%B/T 平均値は、いずれの群でも導入期間及び治験薬投与開始後の数週間はわずかに増加したが、導入期間、26 週間及び 52 週間の投与期間は低い値を維持した（図 2.7.2.4-2）。Δ%B/T 値には、LY900014 製剤食直前群とヒューマログ群の間で、投与初期に統計学的な有意差が認められたが、その他の来院日には統計学的な有意差は認められなかった。

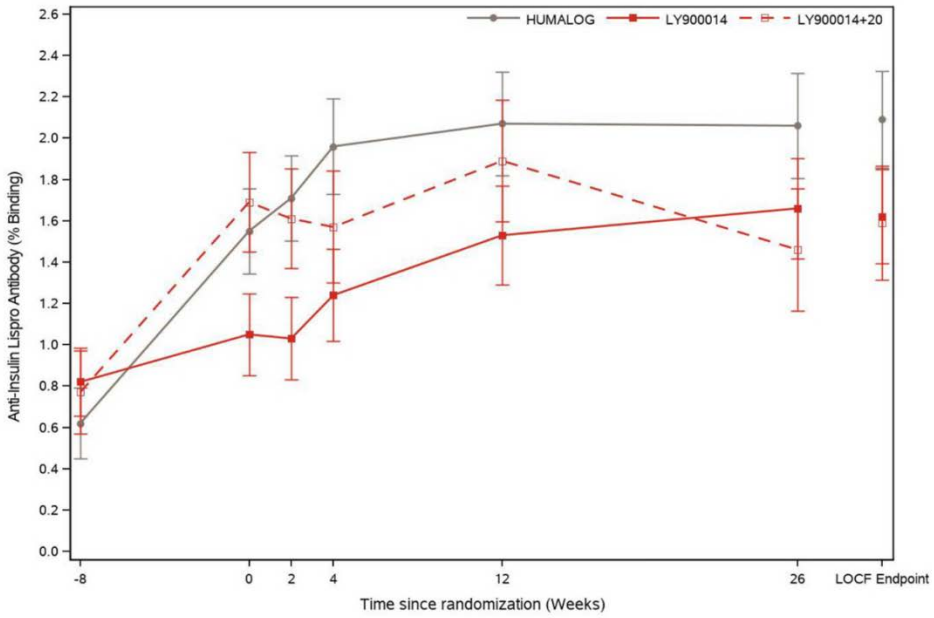
投与初期の差が認められた原因としては、最初の 2 週において、TEADA が認められた患者及び Treatment-boosted ADA が認められた患者数が、LY900014 製剤群に比べて、ヒューマログ群で統計学的に有意に多かったことが考えられる。また、52 週時点でヒューマログ群に比べて、LY900014 製剤食直前群で Treatment-induced ADA が認められた患者数が統計学的に有意に多かった。

0～26 週全体で、TEADA が認められた患者の割合に、LY900014 製剤食直前群、LY900014 製剤食事開始後群、及びヒューマログ群の間で統計学的な有意差は認められなかった。さらに、以下の患者数に群間で統計学的な有意差は認められなかった。

- TEADA が認められ、ヒトインスリンに交差反応を示す抗体が認められた患者
- Treatment-induced ADA が認められた患者
- Treatment-boosted ADA が認められた患者

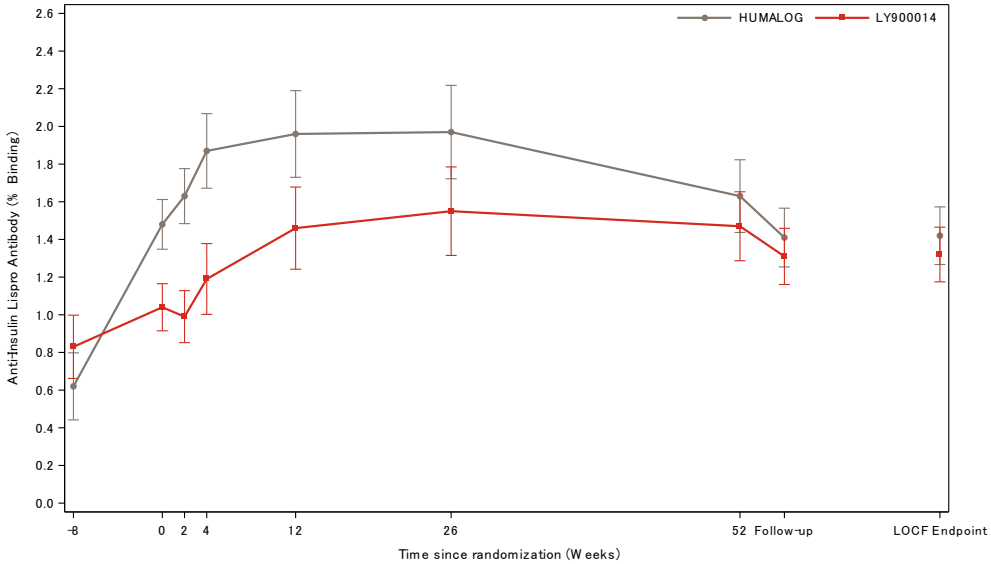
全体（0～56 週時）でも、LY900014 製剤食直前群及びヒューマログ群の間で、同様の結果であった。

26 週間



Abbreviation: LOCF = last observation carried forward; LSM = least squares mean; SE = standard error; TEADA = treatment-emergent anti-insulin lispro antibody.
Data are LSM (SE).

56 週間（4 週間の後観察期含む）



Abbreviation: LOCF = last observation carried forward; LSM = least squares mean; SE = standard error; TEADA = treatment-emergent anti-insulin lispro antibody.
Data are LSM (SE).

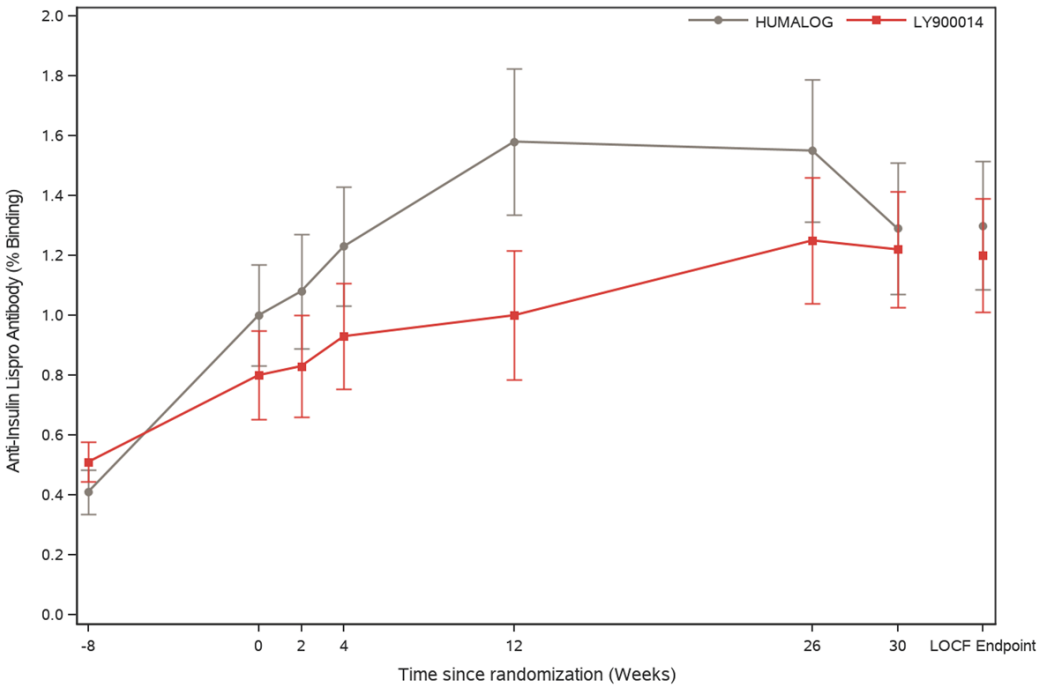
図 2.7.2.4-2　　TEADA が認められた患者における
無作為割付から 26 及び 56 週時までのΔ%B/T 平均値（ITRM 試験）

ITRN 試験

TEADA が認められた患者では、Δ%B/T 平均値は概して低く、いずれの来院日においてもΔ%B/T 値に LY900014 製剤群とヒューマログ群の間に統計学的な有意差は認められなかった。Δ%B/T 値は、導入期及び治験薬投与期間中に増加したが、後観察期（30 週時）には増加は見られなかった（図 2.7.2.4-3）。LY900014 製剤群では、ヒューマログ群に比べて、0 週時からΔ%B/T 値が低い傾向が認められ、投与期間中低く維持されたが、各来院日でΔ%B/T 値に統計学的に有意な投与群間差は認められなかった。

全体（0～30 週時）で、LY900014 製剤群では、ヒューマログ群に比べて、TEADA が認められた患者が統計学的に有意に多かった（p=0.037）。同様に 26 週時では、LY900014 製剤群で、ヒューマログ群に比べて、TEADA が認められた患者が統計学的に有意に多かった（p=0.034）。その他の来院日（0～12 週時）及び後観察来院日では、以下の患者数に群間で統計学的な有意差は認められなかった。

- TEADA が認められた患者
- TEADA が認められ、ヒトインスリンに交差反応を示す抗体が認められた患者
- treatment-induced ADA が認められた患者
- treatment-boosted ADA が認められた患者

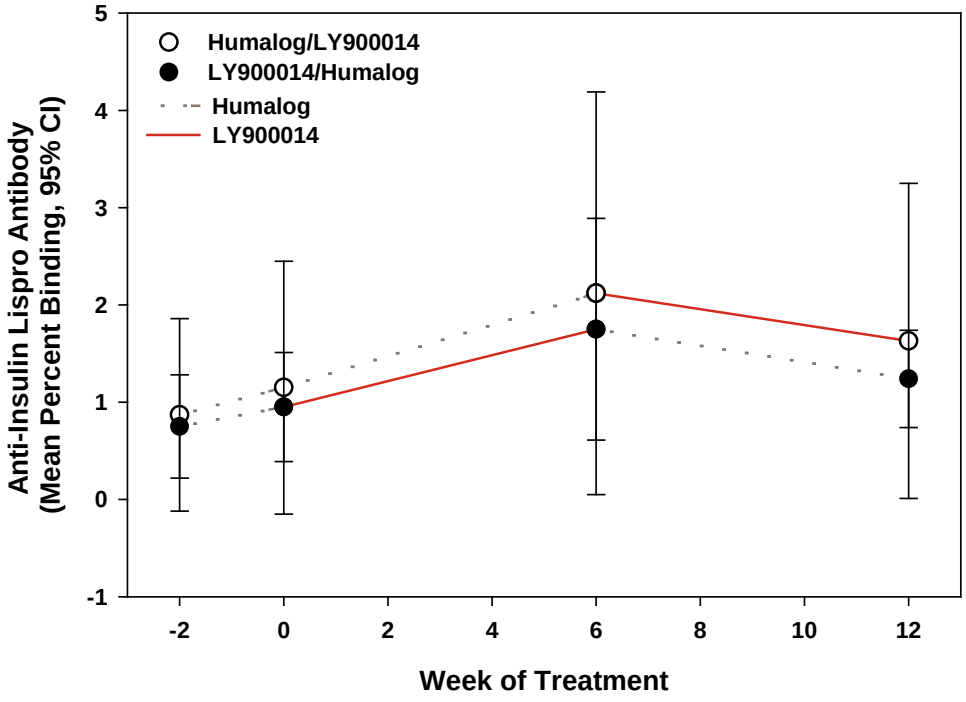


Abbreviation: LOCF = last observation carried forward; LSM = least squares mean; SE = standard error; TEADA = treatment-emergent anti-insulin lispro antibody.
Note: Data are LSM (SE).

図 2.7.2.4-3　TEADA が認められた患者における
無作為割付から後観察期までのΔ%B/T 平均値（ITRN 試験）

ITSI 試験

TEADA が認められた患者では、LY900014 製剤及びヒューマログ投与時のいずれにおいても、Δ%B/T 平均値は概して低かった。Δ%B/T 値は、導入期に増加し、第 1 期の LY900014 製剤又はヒューマログ投与時のいずれにおいても、6 週間の投与期間中に更に増加し、第 2 期の 6 週間の投与期間中に減少した（図 2.7.2.4-4）。クロスオーバーデザインで、LY900014 製剤及びヒューマログの両薬剤を患者に投与したため、薬剤間の統計学的比較は実施しなかった。



Abbreviation: TEADA = treatment-emergent anti-insulin lispro antibodies.

図 2.7.2.4-4　　TEADA が認められた患者における
無作為割付から投与 12 週時までのΔ%B/T 平均値（ITSI 試験）

2.7.2.4.1.4.1.2　　臨床薬理試験

臨床薬理試験の試験デザインを表 2.7.2.1-2、臨床薬理試験における免疫原性の結果を表 2.7.2.4-7 に示す。

表 2.7.2.4-7　臨床薬理試験における免疫原性の結果

Study	Population	Patients with Evaulable ADA	Baseline		Postdose			
			ADA Present Patients		TEADA+ Patients			
			Total[a] n (%)	Cross-reactive ADA[b] n (%)	Total[a] n (%)	Treatment Induced ADA[a] n (%)	Treatment Boosted ADA[a] n (%)	Cross-reactive ADA[c] n (%)
Integrated Studies								
ITRL	HS	31	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	0 (0.0)
ITSH	HS	42	1 (2.4)	1 (100.0)	1 (2.4)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
ITRR	T1D	79	40 (50.6)	38 (95.0)	8 (10.1)	6 (7.6)	2 (2.5)	6 (75.0)
ITRU	T2D	38	11 (28.9)	10 (90.9)	2 (5.3)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (50.0)
ITRV	T1D	36	13 (36.1)	12 (92.3)	3 (8.3)	3 (8.3)	0 (0.0)	2 (66.7)
ITRW	T2D	37	16 (43.2)	14 (87.5)	5 (13.5)	4 (10.8)	1 (2.7)	2 (40.0)
ITRZ	T1D	31	10 (32.3)	9 (90.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (100.0)
Total		294	91 (31.0)	84 (92.3)	20 (6.8)	15 (5.1)	5 (1.7)	12 (60.0)
Non-Integrated Studies								
ITRQ	HS	49	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	0 (0.0)
ITRT	HS	28	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
ITSS	HS	68	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total	---	145	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Overall	---	439	92 (21.0)	84 (91.3)	22 (5.0)	17 (3.9)	5 (1.1)	12 (54.5)

Abbreviations: ADA = anti-insulin lispro antibodies; HS = healthy subjects; n = number of patients; NA = not applicable; T1D = patients with type 1 diabetes mellitus; T2D = patients with type 2 diabetes mellitus; TEADA = treatment-emergent anti-insulin lispro antibody.

a The percentage was calculated using patients with evaluable ADA as the denominator.

b The percentage was calculated using the total number of patients who were ADA present as the denominator.

c The percentage was calculated using the total number of patients who were TEADA+ as the denominator.

Note: For the integrated clinical pharmacology studies, baseline is defined as the pre-dose sample in period 1 for Studies ITRL, ITSH, ITRR, ITRU, and ITRZ. For Studies ITRV and ITRW, baseline is defined as sample prior to insulin switch in the lead-in. All other samples are considered postdose.

ITSS 試験は本承認申請パッケージに含まれない。

2.7.2.4.1.4.1.2.1 ベースライン

併合解析

健康被験者では、1 例（1.4%）のみにおいてベースラインで ADA が認められ、ヒトインスリンに交差反応を示した。T1D 患者では、63 例（43.2%）において、ベースラインで ADA が認められ、このうちの大部分がヒトインスリンと交差反応を示した。T2D 患者では、27 例（36.0%）において、ベースラインで ADA が認められ、このうちの大部分がヒトインスリンと交差反応を示した。

個々の試験（併合解析の対象としない試験）

健康被験者 1 例（0.7%）において、ベースラインで ADA が認められたが、ヒトインスリンと交差反応を示さなかった。

2.7.2.4.1.4.1.2.2 TEADA

併合解析

ADA が認められたほとんどの被験者のΔ%B/T は、カットオフ値（0.41 Δ%B/T）をわずかに上回っていたが、Δ%B/T 値は概して低かった。健康被験者 1 例（1.4%）、T1D 患者 12 例（8.2%）、T2D 患者 7 例（9.3%）において、TEADA が認められた。TEADA が認められた健康被験者は、ヒトインスリンと交差反応を示さなかった。TEADA が認められた T1D 患者 9 例及び T2D 患者 3 例は、ヒトインスリンと交差反応を示した。

個々の試験（併合解析の対象としない試験）

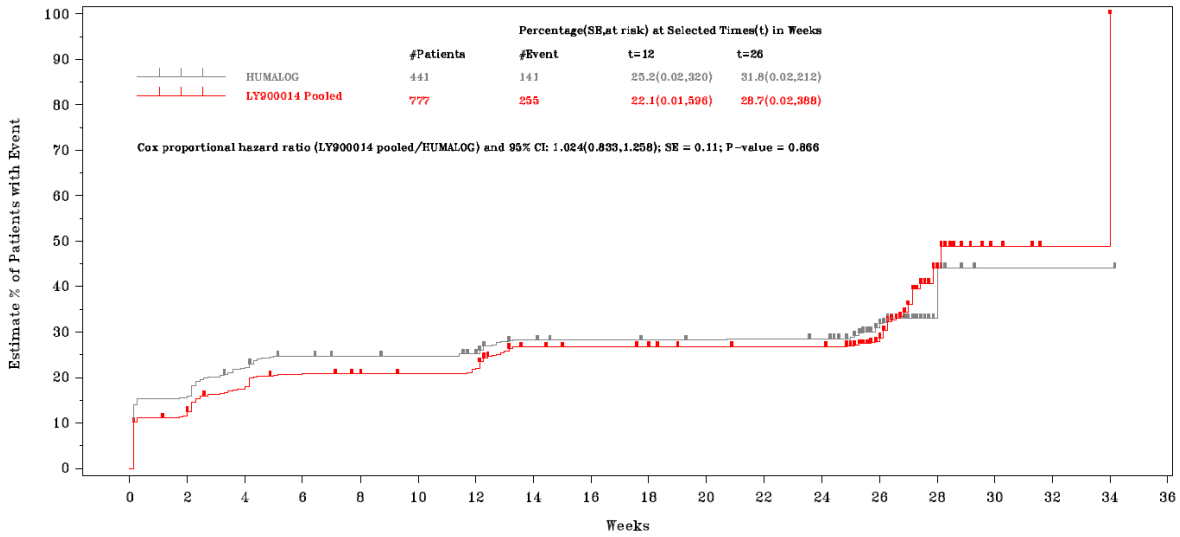
2 例（1.4%）において、TEADA が認められたが、ヒトインスリンと交差反応を示さなかった。

2.7.2.4.1.4.2 TEADA が初回に発現するまでの時間

ITRM 及び ITRN 試験では、治験薬（LY900014 製剤又はヒューマログ）への割付前の導入期間に、すべての患者がヒューマログを投与した。したがって、一部の患者では投与 0 週時に TEADA が認められた。ITRM 試験では、TEADA が初回に発現するまでの時間は、LY900014 製剤群とヒューマログ群で同程度であった（26 週間：p=0.866、52 週間：p=0.769、図 2.7.2.4-5）。ITRN 試験では、TEADA が初回に発現するまでの時間は、ヒューマログ群に比べて、LY900014 製剤群で早かった（p=0.035、図 2.7.2.4-6）。ITRM 及び ITRN 試験における各時点までの TEADA が初回に認められた患者の割合を表 2.7.2.4-8 に示す。

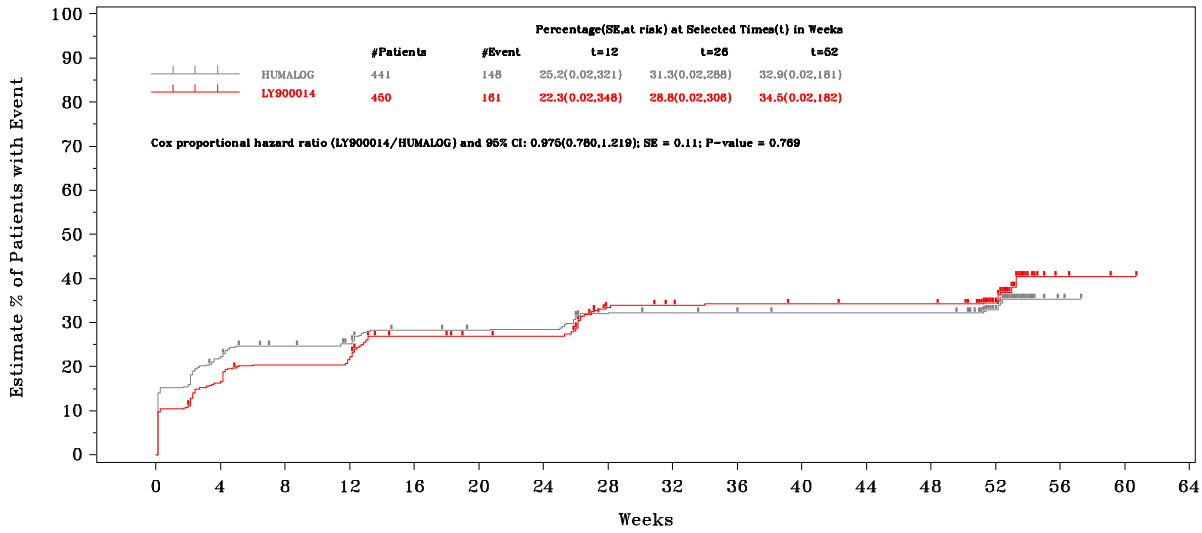
ITSI 試験及び臨床薬理試験では、投与期間が短く、クロスオーバーデザインのため、評価を行わなかった。

26 週間



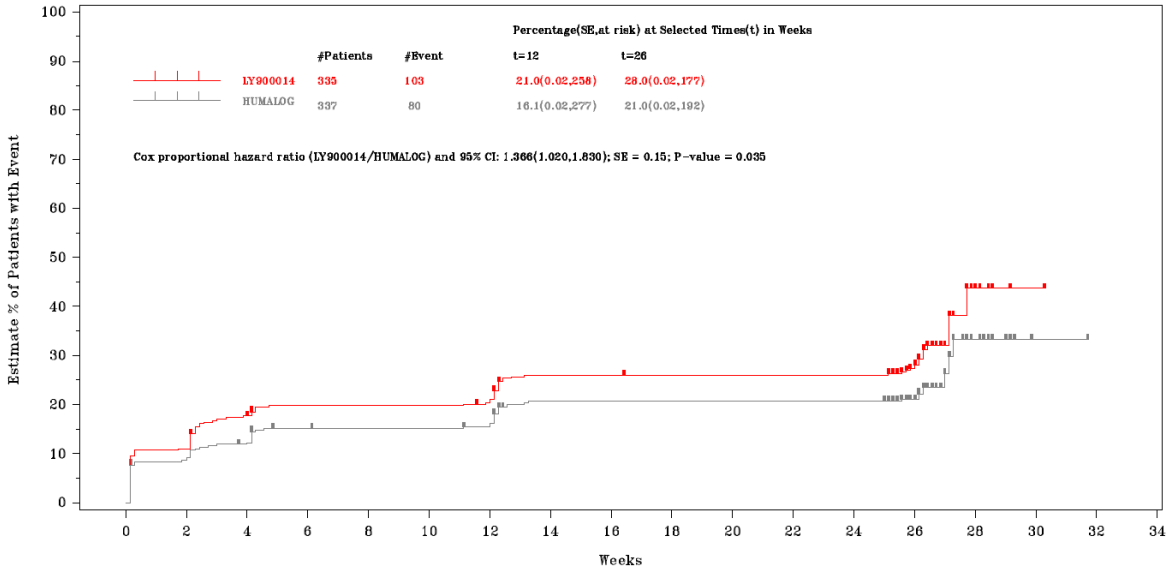
Abbreviations: CI = confidence interval; SE = standard error; TEADA = treatment-emergent anti-insulin lispro antibody.
NOTE: Only TEADA evaluable patients with baseline and at least one post-baseline measurement since randomization were included in the analysis.

56 週間（4 週間の後観察期含む）



Abbreviations: CI = confidence interval; SE = standard error; TEADA = treatment-emergent anti-insulin lispro antibody.
NOTE: Only TEADA evaluable patients with baseline and at least one post-baseline measurement since randomization were included in the analysis.
The patients in the LY900014 double-blind arms were included in the analysis.

図 2.7.2.4-5　TEADA 初回発現の累積確率（ITRM 試験）



Abbreviations: CI = confidence interval; SE = standard error; TEADA = treatment-emergent anti-insulin lispro antibody.
NOTE: Only TEADA evaluable patients with baseline and at least one post-baseline measurement since randomization were included in the analysis.

図 2.7.2.4-6　TEADA 初回発現の累積確率（ITRN 試験）

表 2.7.2.4-8　TEADA 初回発現の累積患者数の割合（ITRM 及び ITRN 試験）

Time, weeks	ITRM				ITRN	
	LY900014 Pooled[a,b] N=777 n (%)	**LY900014 OL[b] N = 327** n (%)	**LY900014 DB N = 450** n (%)	**Humalog N=441** n (%)	**LY900014 N=335** n (%)	**Humalog N=337** n (%)
0[c]	86 (11.1)	39 (11.9)	47 (10.4)	67 (15.2)	36 (10.7)	28 (8.3)
2	127 (16.3)	58 (17.7)	69 (15.3)	91 (20.6)	57 (17.0)	39 (11.6)
4	161 (20.7)	69 (21.1)	92 (20.4)	109 (24.7)	66 (19.7)	51 (15.1)
12	207 (26.6)	86 (26.3)	121 (26.9)	125 (28.3)	86 (25.7)	69 (20.5)
26	255 (32.8)	103 (31.5)	152 (33.8)	141 (32.0)	103 (30.7)	80 (23.7)
52	NA	NA	161 (35.8)	148 (33.6)	NA	NA

Abbreviations: ADA = anti-insulin lispro antibody; DB = double-blind treatment group; n = number of patients with their first positive TEADA result; N = number of patients with evaluable anti-insulin lispro antibodies; NA = not applicable; OL = open-lable treatment group; TEADA = treatment-emergent anti-insulin lispro antibodies.

a The patients in the LY900014 open-label and double-blind arms were pooled up to Week 26.

b The Japan open-label treatment group is included up to Week 26.

c The baseline ADA sample was collected prior to the start of the 8-week lead-in period. As such, patients were classified as TEADA at Week 0 prior to the first dose of study drug.

2.7.2.4.1.4.3　TEADA の持続時間

LY900014 製剤を投与し、TEADA が認められた被験者のうち、事後検査又は後観察来院日までに ADA がベースラインレベルに回復した被験者数を表 2.7.2.4-9 に示す。35%～60%の TEADA が認められた被験者で、事後検査又は後観察来院日（治験薬の投与終了後 2～4 週間）までに ADA

がベースラインレベルに回復した（表 2.7.2.4-9）。ITRM 試験では、後観察来院日までに ADA がベースラインレベルに回復した被験者数は、52 週間の食直前投与を行った LY900014 製剤群とヒューマログ群で同程度であった。投与期間が異なるため、LY900014 製剤食事開始後群（26 週間投与）とヒューマログ群（52 週間投与）の比較は実施しなかった。ITRN 試験では、後観察来院日までに ADA がベースラインレベルに回復した被験者数は、LY900014 製剤群とヒューマログ群で同程度であった。

ITSI 試験及び臨床薬理試験では、クロスオーバーデザインであったことから、LY900014 製剤又はヒューマログ単独投与時の TEADA の持続時間の評価は実施しなかった。

表 2.7.2.4-9　LY900014 製剤群における ADA がベースラインレベルに回復した被験者数

Study	Assessment Period, weeks			Patients/Subjects with Baseline ADA Levels at Follow-up Visit	
	Lead-in	Treatment	Washout	N	n (%)
ITRM OL	8	26	4	93	52 (55.9)
ITRM Pooled[a]	8	52	4	186	111 (59.7)
ITRM DB	8	52	4	168	102 (60.7)
ITRM Japan OL	8	52	4	18	9 (50.0)
ITRN	8	26	4	116	63 (54.3)
ITSI	2	12	4	26	9 (34.6)
Phase 1[b]	0-2	1-4[c]	≥2	22	10 (45.5)

Abbreviations: ADA = anti-insulin lispro antibody; DB = double-blind treatment group; n = number of subjects or patients who returned to basline levels by the follow-up visit; N = number of subjects or patients with TEADA; OL = open-lable treatment group; TEADA = treatment-emergent anti-insulin lispro antibodies.

a The patients in the LY900014 Japan open-label and double-blind arms were pooled.

b Combined results from the clinical pharmacology studies.

c In some clinical pharmacology studies the treatment period was less than 1 week. See 表 2.7.2.4-2 for more details on the sampling schedule for the individual clinical pharmacology studies.

2.7.2.4.1.4.4　薬物動態に対する免疫原性の影響

臨床薬理試験では、最初の投与期の前及び試験期間中に免疫原性用の検体を採取した。リスプロの PK に対する免疫原性の影響を評価するために、以下の解析を実施した。

- ベースライン（各試験での最初の投与期の前と定義）で ADA が認められた被験者におけるリスプロの PK を評価する。
- treatment boosted ADA 又は treatment induced ADA のいずれかに該当する被験者におけるリスプロの PK を評価する。

各試験及び各対象集団におけるベースラインで ADA が認められた被験者数を表 2.7.2.4-10 に示す。全体で被験者の 24%にベースライン時に ADA が認められた。また、T1D 及び T2D 患者では、それぞれ 45%及び 35%の患者にベースライン時に ADA が認められた。

表 2.7.2.4-10　臨床薬理試験のベースラインで ADA が認められた被験者の割合

Study Population	Study ID	Not Detected	Detected	Percent Detected by Population
HS	ITRL[a]	31	0	1.3%
	ITRQ	49	0	
	ITRT	27	1	
	ITSH	41	1	
T1D	ITRR	39	40	45%
	ITRV	24	12	
T2D	ITRU	27	11	35%
	ITRW	21	15	
Total		259	80	24%

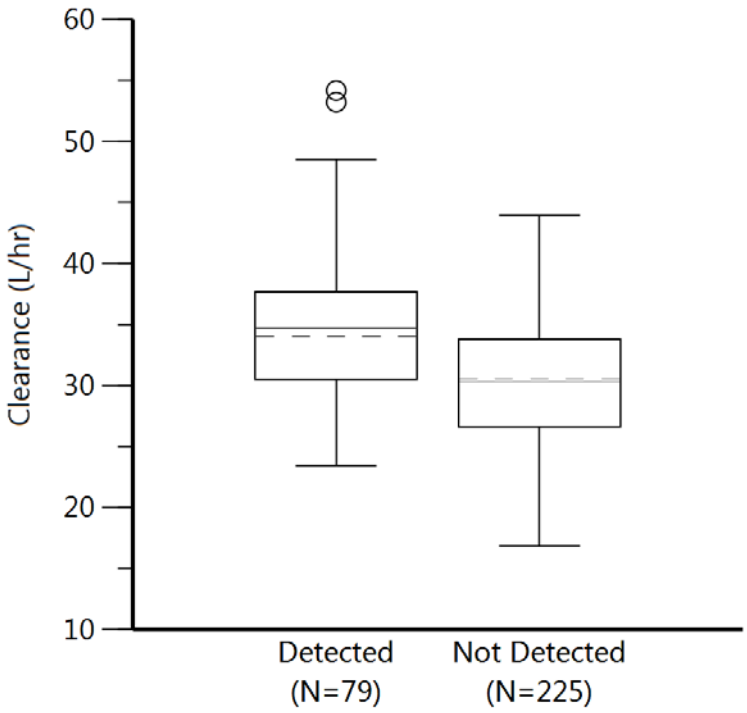
Abbreviations: ADA = anti-insulin lispro antibody; HS = healthy subjects; T1D = patients with type 1 diabetes mellitus; T2D = patients with type 2 diabetes mellitus.

[a] One subject did not have any reported ADA data.

Source: PopPK report Table 8.8

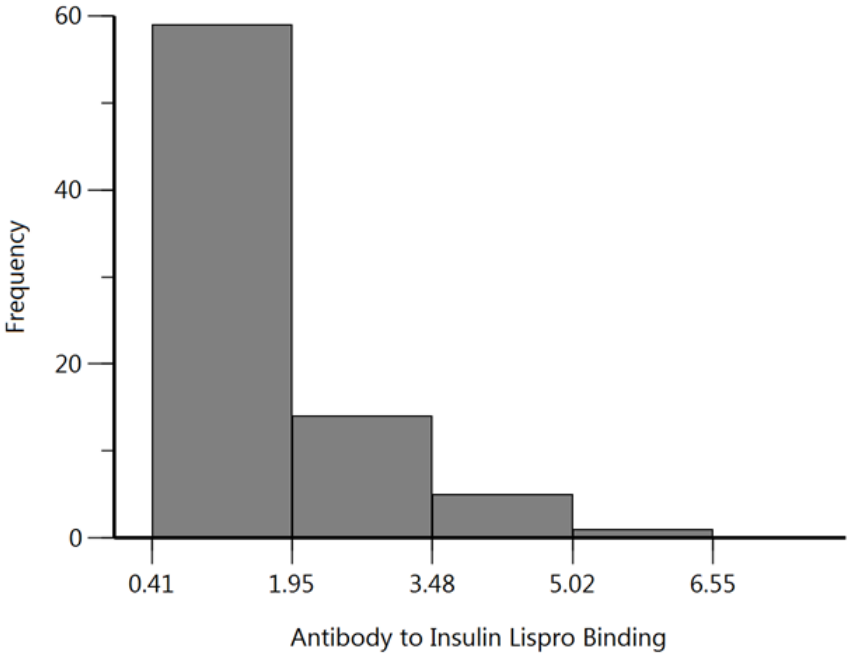
ベースラインにおける ADA 有無と PK

ベースライン時の ADA 有無別に、母集団 PK モデルから推定した CL を比較した結果、2 群間に大きな差は認められなかった（図 2.7.2.4-7）。ADA が検出可能であった投与前検体の大部分で、Δ%B/T は 0.41%～3.48%であったことから（図 2.7.2.4-8）、異なるカットオフ値を用いた解析を実施しなかった。



Abbreviation: N = number of patients.

図 2.7.2.4-7　海外臨床薬理試験を用いた母集団 PK モデルから推定したベースラインでの ADA 有無別のリスプロの CL



Abbreviation: ADA = anti-insulin lispro antibody.

図 2.7.2.4-8　　ベースラインで ADA が認められた検体のΔ%B/T のヒストグラム

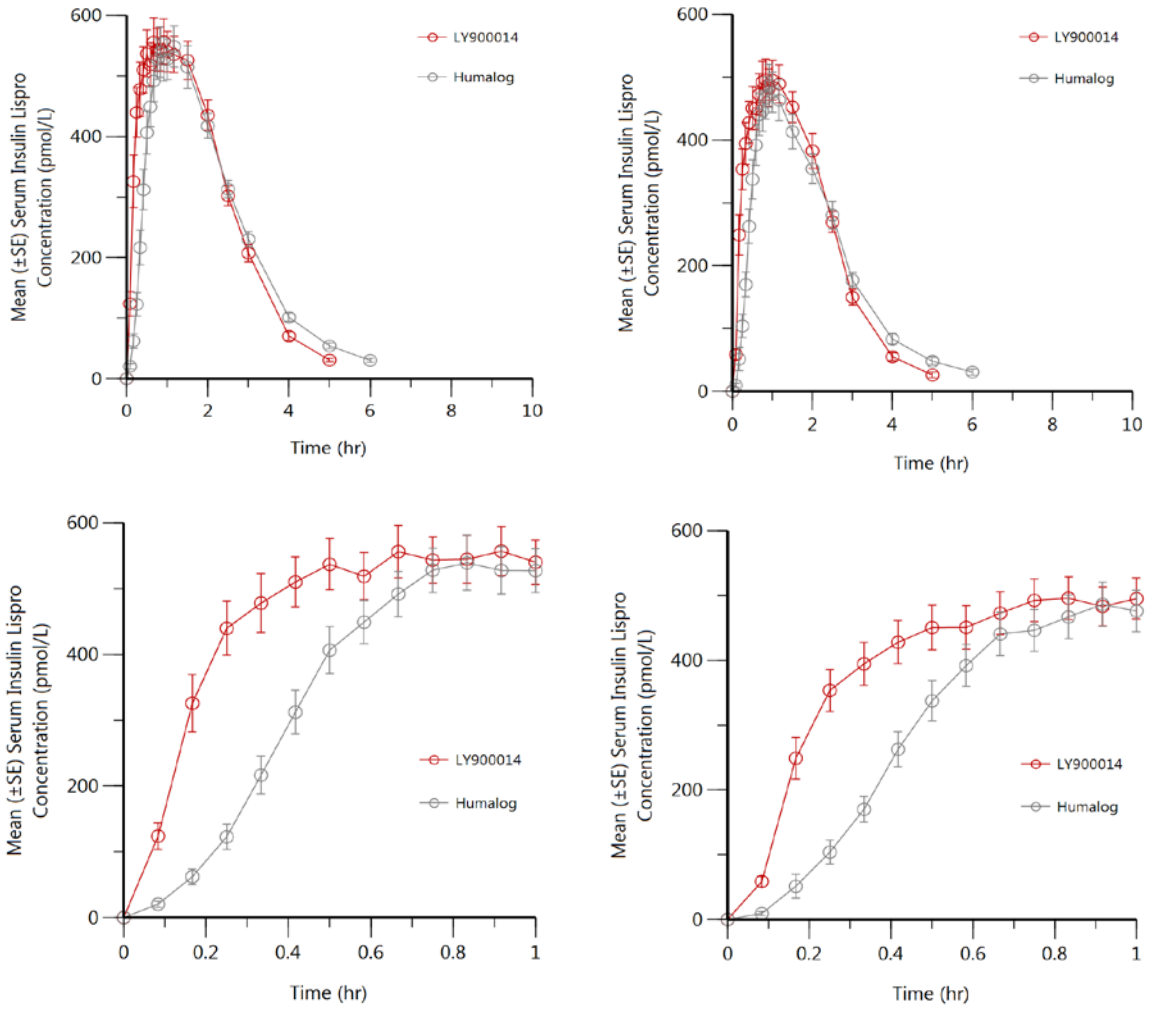
リスプロの CL 推定値を図示したときの視覚的な比較では、ベースライン時の ADA 有無別で顕著な差は認められなかった。しかし、母集団 PK 解析では、ベースライン時の ADA 有無をカテゴリー変数として検討した結果、ベースライン時の ADA 有無はリスプロの CL に対して有意な共変量であった。共変量解析から、ベースライン時の ADA が認められた被験者では、リスプロの CL が 16.5%増加すると推定された。CL の被験者間変動は、ベースライン時の ADA 有無をモデルに追加することにより 15.7%から 11.1%に減少した。LY900014 製剤の投与量は個別に調節されることを考慮すると、ADA 有無による CL の差は小さく、臨床的に意味のある血糖コントロールの変化は起こりにくいと考えられる。

ベースラインの ADA による LY900014 製剤とヒューマログ間の PK プロファイルの違いへの影響

LY900014 製剤とヒューマログ間の PK プロファイルの違いに対するベースラインの ADA 有無の影響を評価するために、ベースライン時に ADA が認められた T1D 患者と ADA が認められなかった T1D 患者において、LY900014 製剤とヒューマログのリスプロ濃度推移を比較した。ITRR 試験では、非高齢及び高齢の T1D 患者に LY900014 製剤又はヒューマログを 15 U 皮下投与した。非高齢患者と高齢患者のいずれにおいても、LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて PK が早期にシフトし、その程度は同程度であった。ITRR 試験では、ベースライン時に ADA が認められた患者数と ADA が認められなかった患者数が同程度であったため（表 2.7.2.4-10）、ITRR 試験を解析に用いた。

ベースライン時の ADA 有無別に LY900014 製剤又はヒューマログを 15 U 投与したときの平均リスプロ濃度推移を図 2.7.2.4-9 に示す。ベースライン時に ADA が認められなかった患者に比べ、ADA が認められた患者ではリスプロ濃度が低かった。これは母集団 PK 解析で、ADA が認められた患者ではリスプロの CL がわずかに増加したことと一致していた。しかし、LY900014 製剤で、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、後期の曝露量が減少する特徴は、ベースラインにおける ADA 有無にかかわらず同様であった。

本解析は、以下の理由により、他の臨床薬理試験では実施しなかった。ITRV 及び ITRW 試験では、治験薬の用量が患者ごとに異なり、用量の違いによって評価に交絡が生じる可能性があるため、解析を実施しなかった。また、T2D 患者を対象とした ITRU 試験及び健康被験者を対象とした臨床薬理試験では、ベースライン時に ADA が認められた例数と ADA が認められなかった例数の間に不均衡があったため、解析を実施しなかった。



Abbreviations: ADA = anti-insulin lispro antibody; hr = hours; SE = standard error; T1D = type 1 diabetes mellitus; U = unit.
Notes: The top panel shows the mean insulin lispro versus time for a 15 U dose of LY900014 compared to a 15 U dose of Humalog in patients with T1D (left panel: ADA not present at baseline; right panel: ADA present at baseline). The left bottom panel shows the mean insulin lispro concentration versus time for the first hour after injection for LY900014 and Humalog in patients with T1D who were ADA not present at baseline. The right bottom panel shows the mean insulin lispro concentration versus time for the first hour after injection for LY900014 and Humalog in patients with T1D who were ADA present at baseline.

図 2.7.2.4-9　ベースラインで ADA が認められなかった T1D 患者（左図）と ADA が認められた T1D 患者（右図）に LY900014 製剤 15 U 又はヒューマログ 15 U を投与したときの投与 10 時間後まで（上図）及び投与 1 時間後まで（下図）の平均リスプロ濃度推移（ITRR 試験）

TEADA による LY900014 製剤とヒューマログ間の PK プロファイルの違いへの影響

TEADA が認められた患者での LY900014 製剤とヒューマログ間のリスプロの PK の差を評価することを計画したが、免疫原性用のほとんどの検体で、treatment boosted ADA 及び treatment

induced ADA を含め TEADA が認められなかった。1176 検体中 20 検体（1.7%）のみで TEADA が認められた。TEADA が認められた被験者が少数例であることを考慮し、母集団 PK モデル解析による CL 推定値に対する TEADA の解析又は共変量解析を実施しなかった。

2.7.2.4.1.4.5　薬力学に対する免疫原性の影響

ベースラインの ADA による LY900014 製剤とヒューマログ間の PD プロファイルの違いへの影響

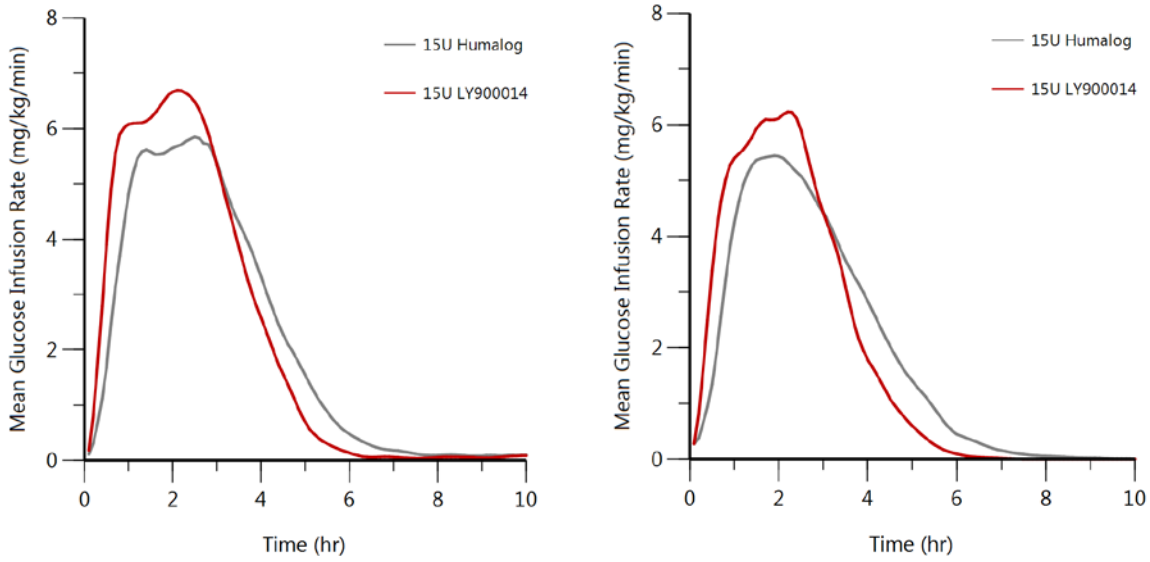
PD に対する免疫原性の影響を評価するために、以下の解析を実施した。

- 健康被験者、T1D 及び T2D 患者間で、LY900014 製剤とヒューマログ間の PD の差を比較する。
- ベースライン時に ADA が認められた T1D 患者と ADA が認められなかった T1D 患者で、LY900014 製剤とヒューマログ間の PD の差を比較する。

健康被験者では、ベースライン時に ADA がほとんど認められなかったため、健康被験者における PD を T1D 又は T2D 患者と比較することにより、PD に対する ADA 発現の影響を評価した。正常血糖クランプ試験の PD パラメータの併合解析（第 2.7.2.3.4 項）で示すように、健康被験者を対象にした ITSH 試験での LY900014 製剤とヒューマログ間の早期、後期及び全体的なインスリン作用の差は、T1D 患者（ITRR 試験）及び T2D 患者（ITRU 試験）で観察された両薬剤の差と同様であった。このことから、ベースライン時の ADA 有無は、LY900014 製剤とヒューマログ間の PD の差に影響を及ぼさないと考えられる。

さらに、非高齢 T1D 患者と高齢 T1D 患者における 10 時間の正常血糖クランプ中の GIR を用いて、ベースラインにおける ADA の PD に対する影響を評価した（ITRR 試験）。LY900014 製剤とヒューマログ間の PD の差は、非高齢及び高齢患者間で同様であったことから、解析に十分な例数を得るために非高齢及び高齢患者の PD データを併合した。表 2.7.2.4-10 に示すように、ITRR 試験の患者の約半数は、ベースライン時に ADA が認められた。ベースライン時に ADA が認められなかった T1D 患者及び ADA が認められた T1D 患者に、正常血糖クランプ中に LY900014 製剤又はヒューマログを投与したときの GIR を図 2.7.2.4-10 に示す。LY900014 製剤では、ヒューマログに比べて、インスリン作用が早期にシフトし、後期のインスリン作用が減少する特徴は、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、試験対象集団間の併合解析による PD パラメータの比較（健康被験者に対する T1D 又は T2D 患者の比較）、並びに ADA が認められた T1D 患者及び ADA が認められなかった T1D 患者間の GIR プロファイルの比較から、ベースラインにおける ADA は、LY900014 製剤とヒューマログ間で認められた 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。



Abbreviations: ADA = anti-insulin lispro antibody; hr = hour; T1D = type 1 diabetes mellitus; U = unit.

図 2.7.2.4-10　ベースライン時に ADA が認められなかった T1D 患者（左図）と ADA が認められた T1D 患者（右図）における LY900014 製剤 15 U 又はヒューマログ 15 U を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（ITRR 試験）

TEADA による LY900014 製剤とヒューマログ間の PD プロファイルの違いへの影響

TEADA の発現例が少数であったため、PD に対する免疫原性の影響の解析を実施しなかった。

2.7.2.4.1.4.6　有効性に対する免疫原性の影響

ITRM 試験では、有効性の評価項目である投与 26 又は 52 週時の HbA1c 変化量又はインスリン用量に対して、TEADA の有無による有意な影響は認められなかった［ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Section 12.6.2.1、ITRM 試験 52 週治験総括報告書（第 5.3.5.1.1.1 項）Section 12.6.2.1］。投与 26 週時の食後 1 時間血糖値の上昇幅に関して、投与群と TEADA には統計学的に有意な交互作用が認められたが（p=0.039）、食後 2 時間血糖値の上昇幅に関して、交互作用は統計学的に有意ではなかった。食後 1 時間血糖値の上昇幅については、投与群間の比較（すなわち食後血糖値の上昇幅の大小、統計学的な有意差の結論）は、TEADA の有無にかかわらず同様であった。しかし、投与群と TEADA の交互作用が統計学的に有意であったことは、TEADA が認められた患者で食後 1 時間血糖値の上昇幅の投与群間差がより小さかったことを示している。

ITRN 試験では、有効性の評価項目である HbA1c、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［ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Section 12.6.2.1］。

2.7.2.4.1.4.7　安全性に対する免疫原性の影響

MDI を実施した ITRM 及び ITRN 試験では、LY900014 製剤群では、安全性の評価項目である低血糖、全身性過敏症反応及び注射部位反応に、TEADA 発現との関連は認められなかった。

ITRM 及び ITRN 試験では、26 週間投与したとき、統計学的に有意な投与群と TEADA の交互作用は認められず、投与群間の低血糖発現率の差に TEADA の有無別で違いは見られなかった［ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Section 12.6.2.1、ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Section 12.6.2.1］。

ITRM 試験の全群で、26 又は 52 週間投与したとき、TEADA 有無別で全身性過敏症反応（狭義）及び注射部位反応の発現割合は同程度であった（表 2.7.2.4-11）。ITRN 試験では、LY900014 製剤群及びヒューマログ群で、TEADA 有無別の潜在的な全身性過敏症反応（狭義）の発現割合は同程度であった（表 2.7.2.4-12）。ITRN 試験では、すべての注射部位反応は、LY900014 製剤群のみで発現した。ITRM 及び ITRN 試験では、全身性過敏症反応及び注射部位反応に関連した事象の解析に用いたロジスティック回帰モデルが、発現例数が少ないことにより収束しなかったため、投与群と TEADA の交互作用を評価しなかった。しかし、TEADA 有無は全身性過敏症反応及び注射部位反応の発現割合の増加に関連しなかった。

臨床薬理試験の併合解析では、TEADA が認められた被験者において、ADA 産生によるものと考えられる有害事象の報告はなかった。CSII を実施した ITSI 試験では、患者数が少なく、クロスオーバーデザインであることから、TEADA 有無と安全性の評価項目との関係を解析しなかった。

表 2.7.2.4-11 ベースラインの ADA 有無別の全身性過敏症反応及び注射部位反応の発現割合（ITRM 試験）

26 週間

Safety Outcome	Patients with TEADA			Patients without TEADA		
	LY900014 N=152	LY900014+20 N=103	Humalog N=141	LY900014 N=298	LY900014+20 N=224	Humalog N=300
Systemic hypersensitivity reactions, n (%)	6 (3.9)	5 (4.9)	0 (0.0)	6 (2.0)	4 (1.8)	8 (2.7)
Injection site reactions, n (%)	4 (2.6)	1 (1.0)	0 (0.0)	9 (3.0)	7 (3.1)	1 (0.3)

Abbreviations: ADA = anti-insulin lispro antibodies; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; TEADA = treatment-emergent anti-insulin lispro antibodies.
Note: For Study ITRM, the data provided for LY900014 and Humalog is from the double-blind arm of the study, where study drug was given at the start of the meal. The data provided for LY900014+20 is from the open-label arm of Study ITRM, where study drug was given 20 minutes after the start of the meal.

52 週間

Safety Outcome	Patients with TEADA		Patients without TEADA	
	LY900014 N=161	Humalog N=148	LY900014 N=289	Humalog N=293
Systemic hypersensitivity reactions, n (%)	8 (5.0)	2 (1.4)	9 (3.1)	14 (4.8)
Injection site reactions, n (%)	6 (3.7)	0 (0.0)	9 (3.1)	4 (1.4)

Abbreviations: ADA = anti-insulin lispro antibodies; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; TEADA = treatment-emergent anti-insulin lispro antibodies.
Note: For Study ITRM, the data provided for LY900014 and Humalog is from the double-blind arm of the study, where study drug was given at the start of the meal.

表 2.7.2.4-12 ベースラインの ADA 有無別の全身性過敏症反応及び注射部位反応の発現割合（ITRN 試験）

Safety Outcome	Patients with TEADA		Patients without TEADA	
	LY900014 N=116	Humalog N=91	LY900014 N=219	Humalog N=246
Systemic hypersensitivity reactions, n (%)	2 (1.7)	2 (2.2)	4 (1.8)	6 (2.4)
Injection site reactions, n (%)	5 (4.3)	0 (0.0)	4 (1.8)	0 (0.0)

Abbreviations: ADA = anti-insulin lispro antibodies; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; TEADA = treatment-emergent anti-insulin lispro antibodies.

2.7.2.4.1.4.8 ベースラインの ADA の影響

ITRM 及び ITRN 試験のベースラインの ADA 有無別の検討により、ベースラインの ADA は LY900014 製剤の有効性及び安全性に影響を及ぼさないと考えられた。

ベースラインにおける ADA 有無別の PK に対する影響は第 2.7.2.4.1.4.4 項、ADA 有無別の PD に対する影響は第 2.7.2.4.1.4.5 項に示す。

2.7.2.4.1.4.9　　臨床的ベネフィット・リスクに対する免疫原性の影響

種々の解析を行った結果、免疫原性と LY900014 製剤の PK、有効性及び安全性の間に臨床的に重要な関連性は認められなかった。したがって、LY900014 製剤の免疫原性は、T1D 及び T2D 患者の全般的な臨床的ベネフィット・リスクに影響を及ぼさないと考えられた。

【参考文献】

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.

[EMA] European Medicines Agency. Guideline on immunogenicity assessment of therapeutic proteins. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev 1. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/06/WC500228861.pdf. Published May 18, 2017. Accessed Feb 20, 2019.

[FDA] Food and Drug Administration. Assay development for immunogenicity testing of therapeutic proteins: guidance for industry. Draft Guidance. Available at: http://www.nihs.go.jp/dbcb/immunogenicity/FDA_2009_Assay%20Development%20for%20Immunogenicity%20Testing%20of%20Therapeutic%20Proteins_Draft.pdf. December 2009. Accessed Feb 20, 2019.

[FDA] Food and Drug Administration. Assay development for immunogenicity testing of therapeutic proteins: guidance for industry. Draft Guidance. Available at: http://www.gmp-compliance.org/guidemgr/files/UCM192750.PDF. April 2016. Accessed Feb 20, 2019.

Fineberg SE, Huang J, Brunelle R, Gulliya KS, Anderson JH Jr. Effect of long-term exposure to insulin lispro on the induction of antibody response in patients with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(1):89-96.

Frid AH, Kreugel G, Grassi G, Halimi S, Hicks D, Hirsch LJ, Smith MJ, Wellhoener R, Bode BW, Hirsch IB, Kalra S, Ji L, Strauss KW. New insulin delivery recommendations. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(9):1231-1255.

Gupta S, Devanarayan V, Finco D, Gunn GR 3rd, Kirshner S, Richards S, Rup B, Song A, Subramanyam M. Recommendations for the validation of cell-based assays used for the detection of neutralizing antibody immune responses elicited against biological therapeutics. *J Pharm Biomed Anal*. 2011;55(5):878–888.

Heise T, Zijlstra E, Nosek L, Heckermann S, Plum-Mörschel L, Forst T. Euglycaemic glucose clamp: what it can and cannot do, and how to do it. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(10):962-972.

Hoffman D, Berger M. Statistical considerations for calculation of immunogenicity screening assay cut points. *J Immunol Methods*. 2011;373(1-2):200-208.

[ICH] International Conference on Harmonisation. ICH harmonised tripartite guideline: preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals S6(R1). Available at: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S6_R1/Step4/S6_R1_Guideline.pdf. June 2011. Accessed Feb 20, 2019.

Jauslin PM, Silber HE, Frey N, Gieschke R, Simonsson US, Jorga K, Karlsson MO. An integrated glucose-insulin model to describe oral glucose tolerance test data in type 2 diabetics. *J Clin Pharmacol*. 2007;47(10):1244-1255.

Jauslin PM, Frey N, Karlsson MO. Modeling of 24-hour glucose and insulin profiles of patients with type 2 diabetes. *J Clin Pharmacol*. 2011;51(2):153-164.

Menke A, Casagrande S, Geiss L, Cowie CC. Prevalence of and trends in diabetes among adults in the United States, 1988-2012. *JAMA*. 2015;314(10):1021-1029.

Remodulin [USPI]. Research Triangle Park, NC: United Therapeutics Corporation; 2018. Available at: http://www.remodulin.com/downloads/remodulin-prescribinginformation.pdf. Accessed Feb 20, 2019.

Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, Fiscella M, Gorovits B, Kirschner S, Moxness M, Parish T, Quarmby V, Smith H, Smith W, Zuckerman LA, Koren E. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. *J Pharm Biomed Anal.* 2008;48(5):1267-1281.

Silber HE, Jauslin PM, Frey N, Gieschke R, Simonsson US, Karlsson MO. An integrated model for glucose and insulin regulation in healthy volunteers and type 2 diabetic patients following intravenous glucose provocations. *J Clin Pharmacol*. 2007;47(9):1159-1171.

Silber HE, Jauslin PM, Frey N, Karlsson MO. An integrated model for the glucose-insulin system. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2010;106(3):189-194.

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 on pharmacodynamic parameters of insulin boluses in youth with type 1 diabetes receiving insulin pump therapy. *Diabetes Care.* 2009;32(2):240-244.

Zhang L, Zhang JJ, Kubiak RJ, Yang H. Statistical methods and tools for cut point analysis in immunogenicity assays. *J Immunol Methods*. 2013;389(1-2):79-87.

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. pdf. Accessed Feb 20, 2019.

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.

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

2.7.3　臨床的有効性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.3　臨床的有効性 1
2.7.3.1　背景及び概観 2
2.7.3.1.1　有効性評価のためのデータパッケージ及び試験の概略 2
2.7.3.1.1.1　国際共同第 III 相臨床試験（ITRM 及び ITRN 試験） 5
2.7.3.1.1.1.1　試験デザイン 5
2.7.3.1.1.1.1.1　ITRM 試験 9
2.7.3.1.1.1.1.2　ITRN 試験 10
2.7.3.1.1.1.2　インスリン量調整 10
2.7.3.1.1.1.3　日本人集団のデータ 11
2.7.3.1.1.1.3.1　ITRM 及び ITRN 試験への日本人集団参加の妥当性 11
2.7.3.1.1.1.3.2　ITRM 試験の日本人症例数設定根拠 11
2.7.3.1.1.1.3.3　ITRN 試験の日本人症例数設定根拠 12
2.7.3.1.1.2　海外第 III 相臨床試験（ITSI 試験） 12
2.7.3.1.1.2.1　試験デザイン 12
2.7.3.1.1.2.2　インスリン量調整 15
2.7.3.1.2　有効性の評価 15
2.7.3.1.2.1　HbA1c 15
2.7.3.1.2.2　血糖値 15
2.7.3.1.2.2.1　混合食負荷試験（MMTT） 15
2.7.3.1.3　有効性の統計的評価手法 16
2.7.3.1.3.1　ITRM 試験 18
2.7.3.1.3.1.1　ITRM 試験 CGM サブスタディ 19
2.7.3.1.3.2　ITRN 試験 20
2.7.3.1.3.3　ITSI 試験 21
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 22
2.7.3.2.1　ITRM 及び ITRN 試験 22
2.7.3.2.2　ITSI 試験 23
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 25
2.7.3.3.1　試験対象集団 25
2.7.3.3.2　ITRM 及び ITRN 試験の結果の比較検討 30
2.7.3.3.2.1　HbA1c 32
2.7.3.3.2.2　混合食負荷試験（MMTT）時の食後血糖値の上昇幅 35
2.7.3.3.2.3　CGM（ITRM 試験） 38
2.7.3.3.2.4　副次的評価項目 45
2.7.3.3.3　ITSI 試験 53
2.7.3.3.4　部分集団における結果の比較 58
2.7.3.3.4.1　日本人集団における結果 58
2.7.3.3.4.1.1　ITRM 試験 58
2.7.3.3.4.1.1.1　被験者の内訳 58
2.7.3.3.4.1.1.2　人口統計学的特性及び他の疾患特性 60
2.7.3.3.4.1.1.3　有効性の結果 62
2.7.3.3.4.1.1.3.1　主要評価項目及び多重性を調整した副次的評価項目 62
2.7.3.3.4.1.1.3.2　その他の副次的評価項目 69
2.7.3.3.4.1.2　ITRN 試験 79
2.7.3.3.4.1.2.1　被験者の内訳 79
2.7.3.3.4.1.2.2　人口統計学的特性及び他の疾患特性 79
2.7.3.3.4.1.2.3　有効性の結果 82
2.7.3.3.4.1.2.3.1　主要評価項目及び多重性を調整した副次的評価項目 82
2.7.3.3.4.1.2.3.2　その他の副次的評価項目 88

2.7.3.3.4.1.3 日本人集団及び全体集団から得られた結果の一貫性についての検討 98
2.7.3.3.4.2 HbA1c の部分集団解析 100
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 102
2.7.3.4.1 用法・用量 102
2.7.3.4.2 用法・用量の設定根拠 102
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 105
2.7.3.5.1 全体集団における長期投与の結果 105
2.7.3.5.1.1 被験者の内訳及び背景 105
2.7.3.5.1.2 HbA1c のベースラインから投与 52 週時の変化量 105
2.7.3.5.1.3 HbA1c 目標値を達成した被験者の割合 106
2.7.3.5.1.4 10 ポイント SMBG 107
2.7.3.5.1.5 インスリン量 109
2.7.3.5.1.6 1,5-AG 値 109
2.7.3.5.2 日本人集団における長期投与の結果 109
2.7.3.5.2.1 被験者の内訳 109
2.7.3.5.2.2 HbA1c のベースラインから投与 52 週時の変化量 109
2.7.3.5.2.3 HbA1c 目標値を達成した被験者の割合 110
2.7.3.5.2.4 10 ポイント SMBG 111
2.7.3.5.2.5 インスリン量 113
2.7.3.5.2.6 1,5-AG 値 113

2.7.3　臨床的有効性

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）
AUC	血清（漿）中濃度 - 時間曲線下面積［area under the serum (plasma) concentration versus time curve］
BGRI	blood glucose risk index
BMI	body mass index
CI	信頼区間（confidence interval）
CSII	持続皮下インスリン注入法（continuous subcutaneous insulin infusion）
CGM	持続グルコース測定器（continuous glucose monitoring）
CV	変動係数（coefficient of variation）
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DPP-4	ジペプチジルペプチダーゼ IV（dipeptidyl peptidase-IV）
EU	欧州連合
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）
GLP-1	グルカゴン様ペプチド-1（glucagon-like peptide 1）
HbA1c	ヘモグロビン 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	医薬品規制調和会議（International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use）
ICR	インスリンカーボ比（insulin carbohydrate ratios）
ITT	Intent to treat
MAGE	平均グルコース上昇幅（mean amplitude of glycemic excursions）
MDI	頻回注射法（multiple daily injection）
MMRM	繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed effects model with repeated measurements）
MMTT	混合食負荷試験（mixed-meal tolerance test）
MODD	平均グルコース日差変動（mean of daily difference of blood glucose）
NPH	neutral protamine Hagedorn
OAM	経口血糖降下薬（oral antihyperglycemic medication）
PD	薬力学［pharmacodynamic(s)］
PK	薬物動態［pharmacokinetic(s)］
PMDA	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PPS	治験実施計画書に適合した対象集団（per-protocol set）
SD	標準偏差（standard deviation）
SE	標準誤差（standard error）
SGLT2	ナトリウム依存性グルコース共輸送担体 2（sodium glucose cotransporter 2）
SMBG	血糖自己測定（self monitored blood glucose）
T1D	1 型糖尿病
T2D	2 型糖尿病
US	米国

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性評価のためのデータパッケージ及び試験の概略

有効性評価に用いた試験の一覧を表 2.7.3.1-1 に示す。

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）。

本承認申請では、1 型糖尿病（T1D）患者における LY900014 製剤（以下、本剤）の有効性及び安全性を既存のインスリン リスプロ製剤（以下、ヒューマログ®）と比較した国際共同第 III 相臨床試験の I8B-MC-ITRM（PRONTO-T1D）（以下、ITRM）試験、2 型糖尿病（T2D）患者における本剤の有効性及び安全性をヒューマログと比較し評価した国際共同第 III 相臨床試験の I8B-MC-ITRN（PRONTO-T2D）（以下、ITRN）試験、外国人 T1D 患者に本剤を持続皮下注入したときのインスリンポンプとの適合性及び安全性をヒューマログと比較し評価した海外第 III 相臨床試験の I8B-MC-ITSI（PRONTO-Pump）（以下、ITSI）試験を評価資料とした。

本剤及びヒューマログの有効成分はいずれもインスリン リスプロ（以下、リスプロ）である。

本 2.7.3 項では、ヘモグロビン A1c（HbA1c）の変化量を主要評価指標として用いた ITRM 及び ITRN 試験の結果を中心に記載し、投与方法、試験デザインが類似しているこれら 2 試験の有効性の結果を並べて表示した。ITRM 及び ITRN 試験は対象集団が異なるため、有効性に関して併合解析を実施しなかった。ITSI 試験は異なる投与方法を用いていることから、上記 2 試験とは分けて有効性の結果を記載した。

表 2.7.3.1-1　1 型及び 2 型糖尿病患者を対象に本剤の有効性を評価した試験の一覧

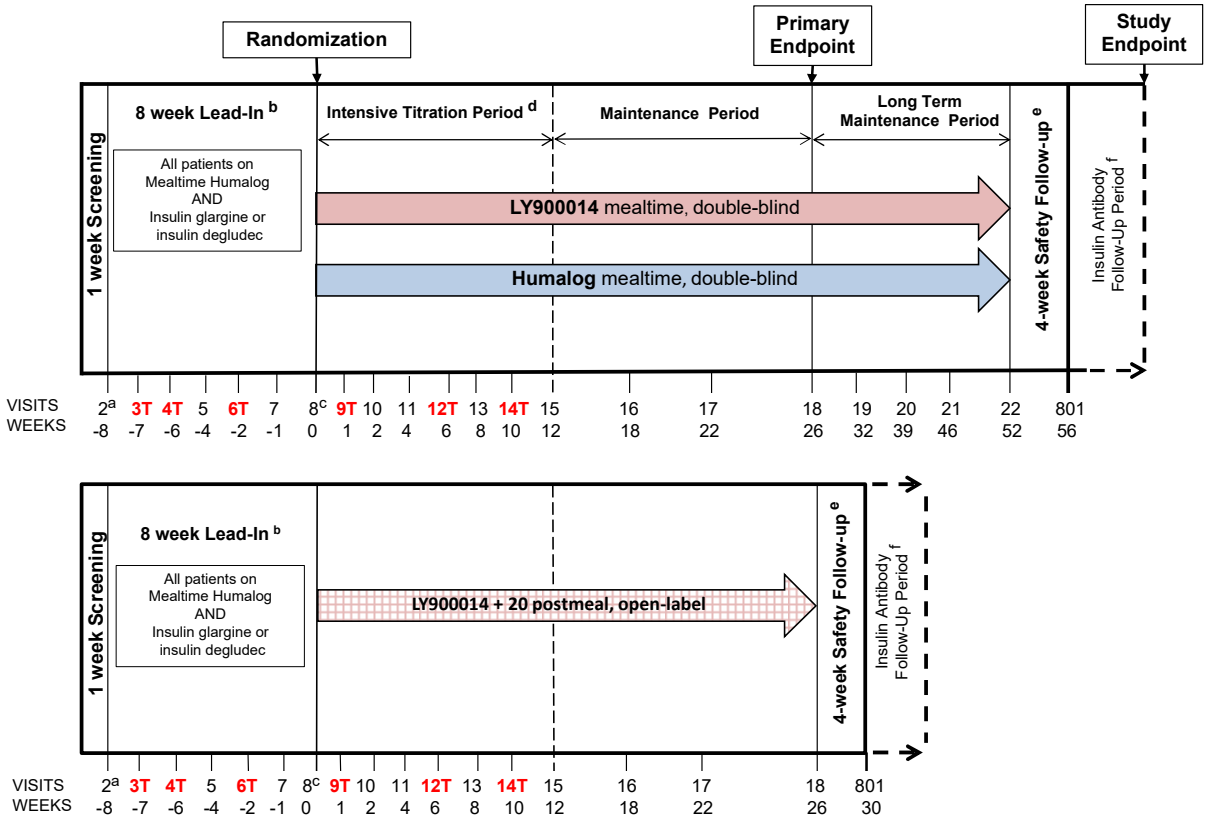
治験実施 計画書番号	試験の主な目的	試験デザイン	被験薬（製剤の種類） 投与量及び投与方法	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断例	投与期間
有効性及び安全性試験：申請する適応症に関する比較対照試験						
I8B-MC-ITRM 国際共同治験 評価資料	1 型糖尿病患者を対象に、基礎インスリンのインスリン グラルギン又はインスリン デグルデクの併用下で LY900014 製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を食直前（2 分以内）に 26 週間投与したとき、血糖コントロールに関して、LY900014 製剤のインスリン リスプロ市販製剤に対する非劣性を検証する［非劣性マージンは HbA1c 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	二重盲検期間： 被験薬： LY900014 市販予定製剤 （100 U/mL） 対照薬： インスリン リスプロ市販製剤 二重盲検期間では被験薬又は対照薬を 1 日 3 回、食直前投与。必要に応じて食事時インスリン量を調整 非盲検期間： 被験薬： LY900014 市販予定製剤 （100 U/mL） 非盲検期間では被験薬を 1 日 3 回、食事開始後投与（日本人は 52 週間）。必要に応じて食事時インスリン量を調整	無作為化例数 1222 例 （日本人 167 例） 26 週時試験継続例数 1185 例 （日本人 166 例） 完了例数 1135 例 （日本人 163 例）	1 型糖尿病患者 スクリーニング時に罹病期間が 1 年以上で、年齢が 18 歳以上、BMI が 35.0 kg/m^2 以下、HbA1c が 7.0%以上かつ 9.5%以下、90 日以上超速効型インスリンアナログを含む頻回注射法治療を受けている患者。スクリーニング前 30 日以上にわたり基礎インスリンとして、インスリングラルギン、インスリンデテミル、インスリンデグルデク、NPH インスリンを併用している者	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 評価資料	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 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 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	被験薬： LY900014 市販予定製剤 （100 U/mL） 対照薬： インスリン リスプロ市販製剤 被験薬又は対照薬を 1 日 3 回投与。必要に応じて食事時インスリン量を調整	無作為化例数 673 例 （日本人 93 例） 完了例数 639 例 （日本人 93 例）	2 型糖尿病患者 スクリーニング時に罹病期間が 1 年以上で、年齢が 18 歳以上、BMI が 45.0 kg/m^2 以下、HbA1c が 7.0%以上かつ 10.0%以下の患者。90 日以上にわたり以下のいずれかの治療を受けている者 a) 基礎インスリン及び 1 日 1 回以上の食事時インスリンの併用 b) 基礎インスリン及び食事時インスリンを配合した混合型もしくは配合溶解のインスリンアナログ製剤又はヒトインスリン製剤の 1 日 2 回以上の投与	導入期間：8 週間 投与期間：26 週間

治験実施 計画書番号	試験の主な目的	試験デザイン	被験薬（製剤の種類） 投与量及び投与方法	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断例	投与期間
I8B-MC-ITSI 海外試験 評価資料	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 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	被験薬： LY900014 市販予定製剤 （100 U/mL） 対照薬： インスリン リスプロ市販製剤 被験薬又は対照薬を食事時ボーラス投与として食直前（2 分以内）に投与	無作為化例数 49 例 完了例数 46 例	1 型糖尿病患者 スクリーニング時に罹病期間が 1 年以上で、年齢が 18 歳以上、BMI が 35.0 kg/m^2 以下、HbA1c が 8.5%以下の患者。1 年以上インスリンを継続して使用し、スクリーニング前 6 ヵ月以上持続皮下インスリン注入療法を受けており、スクリーニング前 30 日以上持続皮下インスリン注入療法にて同じ超速効型インスリンアナログの治療を受けている者	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

2.7.3.1.1.1　国際共同第 III 相臨床試験（ITRM 及び ITRN 試験）

2.7.3.1.1.1.1　試験デザイン

ITRM 及び ITRN 試験の試験デザインを図 2.7.3.1-1 及び図 2.7.3.1-2、有効性に関する主な目的を表 2.7.3.1-2、試験の概略を表 2.7.3.1-3 に示す。



Abbreviation: T = telephone visit.

a At Visit 2, patients on insulin glulisine or insulin aspart were transferred to Humalog, and switched to insulin glargine 100 U/mL (once or twice daily) or to insulin degludec 100 U/mL once daily.

b Titrate basal insulin

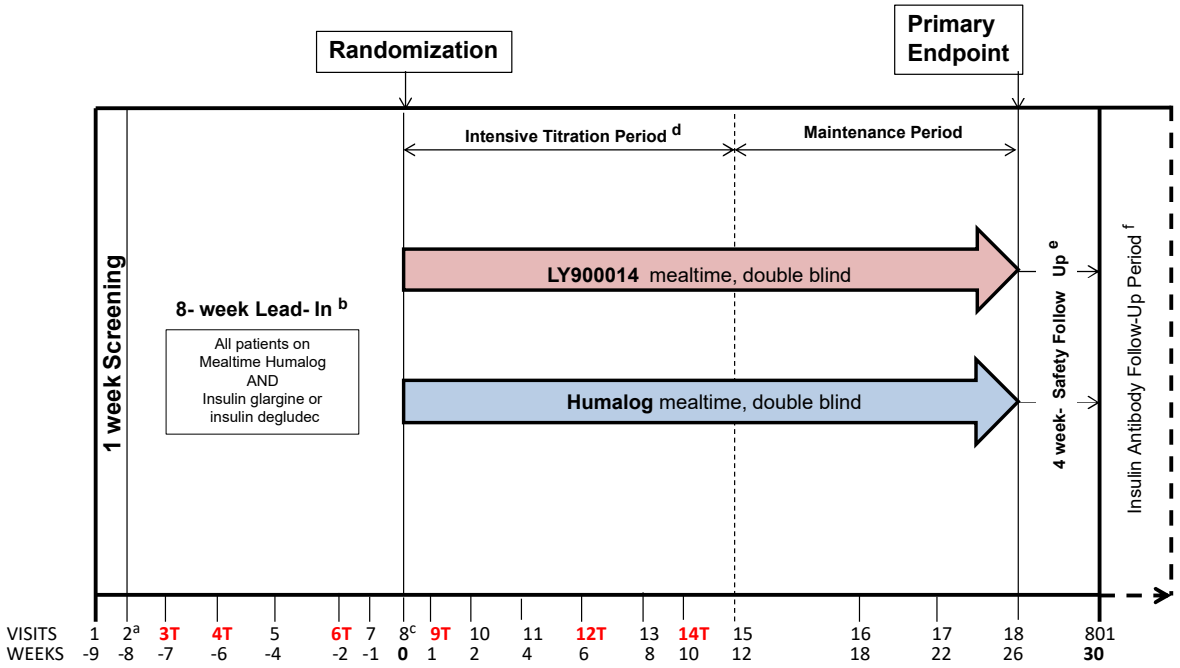
c At Visit 8, patients were randomized to either mealtime Humalog, mealtime LY900014, or LY900014+20 and continued their basal insulin regimen.

d Titrate prandial insulin (Humalog or LY900014).

e Patients discontinued study insulins at Week 26 for the LY900014+20 open-label treatment group or will discontinue study insulins at Week 52 for the 2 blinded treatment groups and the LY900014+20 open-label treatment group in Japan.

f Eligible patients had visits at approximately 3-month intervals for up to 26 weeks after Visit 801 for follow-up of insulin lispro antibody levels.

図 2.7.3.1-1　試験デザイン（ITRM 試験）



Abbreviation: T = telephone visit.

a　At Visit 2, patients were transferred to Humalog, and switched to insulin glargine 100 U/mL (once or twice daily) or insulin degludec 100 U/mL or 200 U/mL once daily.

b　Titrate basal insulin

c　At Visit 8, patients were randomized to either mealtime Humalog or mealtime LY900014 and continued their basal insulin regimen.

d　Titrate prandial insulin (Humalog or LY900014).

e　Patients discontinued study insulins at Week 26

f　Eligible patients had visits at approximately 3-month intervals for up to 26 weeks after Visit 801 for follow-up of insulin lispro antibody levels.

図 2.7.3.1-2　　試験デザイン（ITRN 試験）

表 2.7.3.1-2　有効性に関する主な目的（ITRM 及び ITRN 試験）

ITRM 試験	ITRN 試験
主要目的	
本剤又はヒューマログを食直前（2 分以内）に投与したときの投与 26 週時の HbA1c のベースラインからの変化量に関して、本剤のヒューマログに対する非劣性（非劣性マージンは 0.4%及び 0.3%）を検証する。	
多重性を調整する目的	
本剤又はヒューマログを食直前（2 分以内）に投与したときの以下の仮説を検証する。 • 食後 1 時間血糖値の上昇幅のコントロールに関して、本剤のヒューマログに対する優越性［投与 26 週時、混合食負荷試験（MMTT）］ • 食後 2 時間血糖値の上昇幅のコントロールに関して、本剤のヒューマログに対する優越性（投与 26 週時、MMTT） • 投与 26 週時の HbA1c のベースラインからの変化量に関して、本剤のヒューマログに対する優越性 本剤を食事開始後 20 分に投与したとき（本剤食事開始後群）の投与 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 0.4%及び 0.3%）。	本剤又はヒューマログを食直前（2 分以内）に投与したときの以下の仮説を検証する。 • 食後 1 時間血糖値の上昇幅のコントロールに関して、本剤のヒューマログに対する優越性（投与 26 週時、MMTT） • 食後 2 時間血糖値の上昇幅のコントロールに関して、本剤のヒューマログに対する優越性（投与 26 週時、MMTT） • 投与 26 週時の HbA1c のベースラインからの変化量に関して、本剤のヒューマログに対する優越性
その他の主な副次目的又は探索的目的	
• 1,5-アンヒドログルシトール（1,5-AG）値 • 10 ポイント血糖自己測定（SMBG）による血糖の日内変動及び日間変動 • 総インスリン、基礎インスリン、食事時インスリン量 • HbA1c が 7.0%未満及び 6.5%以下を達成した被験者の割合 • HbA1c がベースラインから 8%未満及び 9%以下、並びに 9%超に変化した被験者の割合	
ITRM 試験における CGM サブスタディの目的	
投与 26 週時までの持続グルコース測定器（continuous glucose monitoring：CGM）使用期間（最長 14 日間）において、本剤食直前群、本剤食事開始後群、ヒューマログ食直前群で以下について比較する。 • 食事開始時のグルコース値で補正した朝食後及びすべての食事後のグルコース値 - 時間曲線下面積（iAUC） • グルコース値が目標範囲内（71～140 mg/dL 及び 71～180 mg/dL）にある時間（分） • ambulatory glucose profiles（AGP） • グルコース変動	

表 2.7.3.1-3　　試験の概略（ITRM 及び ITRN 試験）

ITRM 試験	ITRN 試験
対象	
T1D 患者	T2D 患者
主な選択基準	
• HbA1c 7.0%～9.5% • BMI≤35 kg/m^2 • スクリーニング前 30 日以上にわたり、以下いずれかの基礎インスリンの治療を受けている： ○インスリン グラルギン 100 U/mL を 1 日 1 回又は 2 回 ○インスリン グラルギン 300 U/mL を 1 日 1 回 ○インスリン デテミル 100 U/mL を 1 日 1 回又は 2 回 ○インスリン デグルデク 100 U/mL 又は 200 U/mL を 1 日 1 回 ○Neutral protamine Hagedorn（NPH）を 1 日 1 回又は 2 回 • スクリーニング前 90 日以上にわたり、以下いずれかの食事時インスリンの治療を受けている： ○インスリン リスプロ ○インスリン アスパルト ○インスリン グルリジン	• HbA1c 7.0%～10.0% • BMI≤45 kg/m^2 • スクリーニング前 90 日以上にわたり、以下いずれかの基礎インスリンの治療を受けている： ○インスリン グラルギン 100 U/mL ○インスリン グラルギン 300 U/mL ○インスリン デテミル 100 U/mL ○インスリン デグルデク 100 U/mL 又は 200 U/mL ○NPH • スクリーニング前 90 日以上にわたり、以下いずれかの食事時インスリンの治療を受けている： ○インスリン リスプロ（1 日 1 回以上） ○インスリン アスパルト（1 日 1 回以上） ○インスリン グルリジン（1 日 1 回以上） ○レギュラーインスリン（1 日 1 回以上） ○基礎インスリン及び食事時インスリンを配合した混合型もしくは配合溶解のインスリンアナログ製剤又はヒトインスリン製剤（1 日 2 回以上） • スクリーニング前 90 日以上にわたり、各国の規制に準拠する以下の経口血糖降下薬（OAM）を 3 種類以下投与している。 ○メトホルミン [a] ○ジペプチジルペプチダーゼ IV（DPP-4）阻害薬 ○ナトリウム依存性グルコース共輸送担体 2（SGLT2）阻害薬 [a] ○スルホニル尿素薬 ○速効型インスリン分泌促進薬 ○α-グルコシダーゼ阻害薬
主な除外基準	
• スクリーニング前 90 日以内に速効型ヒトインスリン、混合型インスリン、吸入ヒトインスリン粉末治療（国内未承認）、持続皮下インスリン注入法（CSII）、インスリン以外の糖尿病治療を適応とする経口剤又は注射剤を使用した。 • 過度のインスリン抵抗性（スクリーニング時のインスリン 1 日総用量>1.5 U/kg） • スクリーニング前 6 ヵ月以内に重症低血糖が 2 回以上認められた。 • 重症高血糖又は糖尿病性ケトアシドーシスのために、スクリーニング前 6 ヵ月以内に、救急外来受診又は入院が 2 回以上あった。	• スクリーニング前 90 日以内に吸入ヒトインスリン粉末治療（国内未承認）、CSII、チアゾリジン薬、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬又は pramlintide（国内未承認）を使用した。 • 過度のインスリン抵抗性（スクリーニング時のインスリン 1 日総用量>2.0 U/kg） • スクリーニング前 6 ヵ月以内に重症低血糖が認められた。 • スクリーニング前 6 ヵ月以内に糖尿病性ケトアシドーシス又は高血糖高浸透圧状態が 1 回以上認められた。

ITRM 試験	ITRN 試験
試験期間中の基礎インスリン	
インスリン グラルギン 100 U/mL を 1 日 1 回又は 2 回 インスリン デグルデク 100 U/mL を 1 日 1 回	インスリン グラルギン 100 U/mL を 1 日 1 回又は 2 回 インスリン デグルデク 100 U/mL 又は 200 U/mL を 1 日 1 回
目標血糖値及び範囲	
食事前　目標値：100 mg/dL、範囲：80～110 mg/dL 就寝前　範囲：90～130 mg/dL 食後 1～2 時間　目標値：140 mg/dL 未満	
層別因子	
• 国 • Visit 7（投与-1 週）の HbA1c（≤7.5%、>7.5%） • 導入期間中の基礎インスリンの種類（インスリン グラルギン 100 U/mL 又はインスリン デグルデク 100 U/mL） • 無作為化時の食事時インスリン用量調整法（カーボカウント法、パターン調整法）	• 国 • Visit 7（投与-1 週）の HbA1c（≤8.0%、>8.0%） • 導入期間中の基礎インスリンの種類（インスリン グラルギン 100 U/mL 又はインスリン デグルデク 100 U/mL もしくは 200 U/mL） • 組み入れ時の食事時インスリン投与回数（3 回未満、3 回以上）
参加国	
プエルトリコ[b]、米国[b]、日本、台湾、オーストリア、ドイツ[b]、ギリシャ、イタリア[b]、ポーランド[b]、ルーマニア、ロシア、スロバキア、スペイン[b]、スウェーデン、アルゼンチン、オーストラリア[b]、インド、メキシコ[b]、ニュージーランド[b]	プエルトリコ、米国、日本、韓国、台湾、チェコ、ドイツ、ハンガリー、イタリア、ロシア、スロバキア、スペイン、アルゼンチン、オーストラリア、インド、メキシコ

注：インスリン グラルギンの 1 日 2 回投与、インスリン デグルデク 200 U/mL は国内未承認
a　メトホルミン及び SGLT2 阻害薬は ITRN 試験をとおして投与可能とした。
b　CGM サブスタディに参加した国

2.7.3.1.1.1.1.1　ITRM 試験

ITRM 試験は、頻回注射法（MDI）を用いている T1D 患者を対象に実施した第 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 群、実薬対照、並行群間試験であった（図 2.7.3.1-1）。

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二重盲検下で各食事の直前（2 分以内）に投与した。本剤食事開始後群では、本剤を非盲検下で食事開始後 20 分に投与した。二重盲検下の本剤食直前群又はヒューマログ食直前群の被験者においては、1 週間のスクリーニング期間及び 8 週間の導入期間（全例でヒューマログを投与）、その後の 52 週間の投与期間及び 4 週間の後観察期間を設定した。非盲検下の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。日本での被験者については、本剤食事開始後群でも投与期間を 26 週間延長することにより、52 週間とした（第 2.7.3.1.1.1.3.2 項）。

Visit 8（投与 0 週）において、被験者は本剤食直前群、ヒューマログ食直前群、本剤食事開始後群へ 4：4：3 の割付比で無作為に割り付けられた。

ITRM 試験の症例数設定として、HbA1c の投与 26 週時のベースラインからの変化量について、非劣性マージンを 0.4%、食直前（2 分以内）に投与する両投与群間の真の差を 0%、標準偏差

（SD）を 1.1%と仮定したとき、99%以上の検出力で本剤のヒューマログに対する非劣性を両側95%信頼区間（CI）（本剤－ヒューマログ）の上限で示すために、完了例を二重盲検下の各食直前投与群合計 371 例と設定した。26 週時の脱落率を 15%、割付比を 4：4：3（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）と想定した場合、無作為化には約 1199 例が必要であった。非劣性マージンを 0.3%と仮定すると、同じ被験者数で検出力は 95%であった。

2.7.3.1.1.1.1.2　ITRN 試験

ITRN 試験は、基礎インスリンと 1 日 1 回以上の食事時インスリンを併用している又は混合型インスリンもしくは配合溶解インスリンを 1 日 2 回以上投与している T2D 患者を対象に実施した第 III 相、前向き、無作為化、二重盲検、通院、国際共同多施設、2 群、実薬対照、並行群間試験であった（図 2.7.3.1-2）。

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（全例でヒューマログを投与）、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。

Visit 8（投与 0 週）において、被験者は本剤食直前群又はヒューマログ食直前群のいずれかに無作為に割り付けられた。

ITRN 試験の症例数設定として、HbA1c の投与 26 週時のベースラインからの変化量について、非劣性マージンを 0.4%、食直前（2 分以内）に投与する両投与群間の真の差を 0%、SD を 1.1%と仮定したとき、99%以上の検出力で本剤のヒューマログに対する非劣性を両側 95% CI（本剤－ヒューマログ）の上限で示すために、完了例を各群 568 例と設定した。26 週時の脱落率を 15%と想定した場合、無作為化には約 670 例が必要であった。非劣性マージンを 0.3%と仮定すると、同じ被験者数で検出力は 90%であった。

2.7.3.1.1.1.2　インスリン量調整

ITRM 及び ITRN 試験では、Visit 2（投与-8 週）において、すべての被験者がヒューマログ及び試験で規定した基礎インスリンへと切り替え、Visit 8（投与 0 週）前に目標の空腹時血糖値を達成できるよう、導入期間中に基礎インスリン量をアルゴリズムに基づいて調整した。ITRN 試験ではスクリーニング時に食事時インスリンの 1 日 1 回もしくは 2 回投与、又は混合型インスリンもしくは配合溶解インスリンを用いていた被験者は、導入期間の開始時点でヒューマログの 1 日 3 回投与へ切り替えた。

ITRM 及び ITRN 試験では以下の 2 つの方法で食事時インスリン量を決定した。

- パターン調整法：被験者は食事ごとに指示された量のインスリンを投与する。インスリン指示量は食事ごとに個別に設定することができ、また投与量に一定の幅を持たせることができる。
- カーボカウント法：被験者は食事時インスリン量設定のために炭水化物の計算を行い［インスリンカーボ比（insulin carbohydrate ratios：ICR）計画］、食事時インスリン量は食事の推定炭水化物量に基づく（炭水化物のグラム数に基づくインスリン単位）。

被験者は試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。Visit 8（投与 0 週）での最初の治験用食事時インスリン量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。インスリン量集中調整期間（無作為割付後から投与 12 週時まで）は、目標の SMBG レベルを達成するために必要に応じて食事時インスリン量を調整した。インスリン量維持期間（投与 12 週時から投与 26 週時まで）は、血糖コントロールを維持するため、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に食事時インスリン量及び基礎インスリン量を調整した。

2.7.3.1.1.1.3 日本人集団のデータ

2.7.3.1.1.1.3.1 ITRM 及び ITRN 試験への日本人集団参加の妥当性

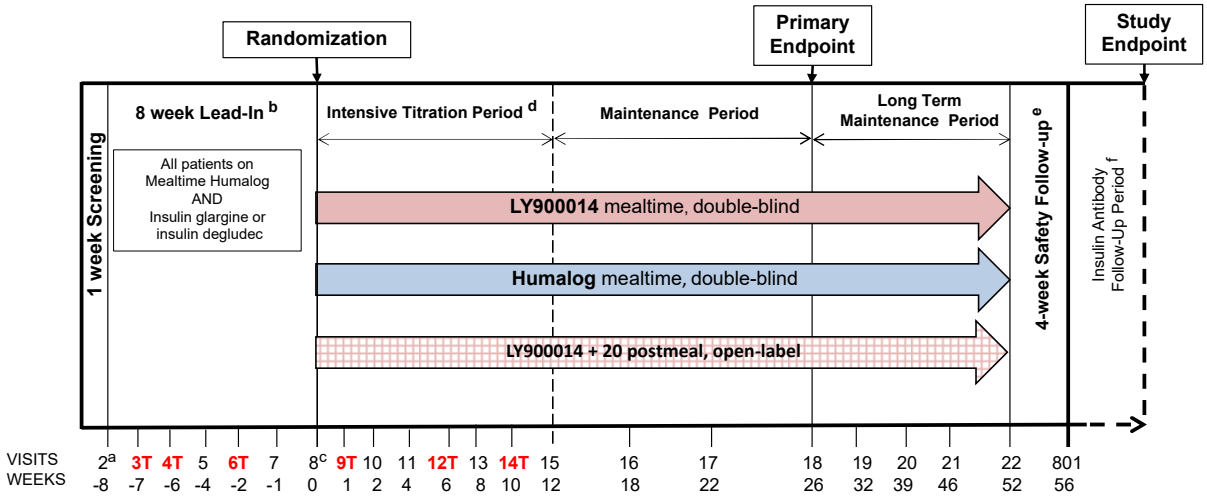
「国際共同治験に関する基本的考え方について（平成 19 年 9 月 28 日付薬食審査発第 0928010 号）」、「『国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）』について（平成 24 年 9 月 5 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）」及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）との医薬品[redacted]相談を踏まえ、ITRM 及び ITRN 試験は、日本人集団を含む国際共同試験として実施した（詳細は第 2.5.1.3 項参照）。

2.7.3.1.1.1.3.2 ITRM 試験の日本人症例数設定根拠

日本人集団の被験者数について、「国際共同治験に関する基本的考え方について（平成 19 年 9 月 28 日付薬食審査発第 0928010 号）」に基づき、有効性の主要評価項目に関する本剤とヒューマログの比較において全体集団と日本人集団の間で一貫性の検討に必要な被験者数を検討した。全体集団と日本人集団における本剤食直前群とヒューマログ食直前群の HbA1c の投与群間差（本剤－ヒューマログ）をそれぞれ D_{all}、D_{Japan} とし、日本人集団においても全体集団同様に非劣性マージンを 0.4%、両投与群間の真の差を 0%、SD を 1.1%と仮定すると、全体集団で本剤のヒューマログに対する非劣性が示された場合（D_{all} の両側 95% CI の上限<0.4%）、日本人被験者における本剤食直前群及びヒューマログ食直前群での完了例各 40 例は、シミュレーションの結果 81%の確率で D_{Japan} <0.5（非劣性マージン+D_{all}）が成立することを保証した。26 週間の脱落率を 15%とすると、日本人の割付例として約 144 例（各群 48 例）が必要であった。

日本人集団特有の試験デザインとして、本剤食事開始後群でも投与期間を 26 週間延長することにより、52 週間とした。日本での試験デザインを図 2.7.3.1-3 に示す。

日本人集団の解析結果については第 2.7.3.3.4.1.1 項に示す。



Abbreviation: T=telephone visits.

a At Visit 2, patients on insulin glulisine or insulin aspart were transferred to Humalog, and switched to insulin glargine 100 U/mL (once or twice daily) or to insulin degludec 100 U/mL once daily.
b Titrate basal insulin.
c At Visit 8, patients were randomized to either mealtime Humalog, mealtime LY900014, or LY900014+20, and continued their basal insulin regimen.
d Titrate prandial insulin (Humalog or LY900014).
e Patients discontinued study insulins at Week 52 for all treatment groups.
f Eligible patients had visits for follow-up of insulin lispro antibody levels as described in the main protocol.

図 2.7.3.1-3　　日本人集団特有の試験デザイン（ITRM 試験）

2.7.3.1.1.1.3.3　　ITRN 試験の日本人症例数設定根拠

日本人集団の被験者数について、「国際共同治験に関する基本的考え方について（平成 19 年 9 月 28 日付薬食審査発第 0928010 号）」に基づき、有効性の主要評価項目に関する本剤とヒューマログの比較において全体集団と日本人集団の間で一貫性の検討に必要な被験者数を検討した結果、日本人被験者症例数を設定するための仮定は ITRM 試験と ITRN 試験で同じであった。したがって、26 週間の脱落率を 15%とすると、26 週間完了例 80 例を得るために日本人の割付例として約 96 例（各群 48 例）が必要であった。

日本人集団の解析結果については第 2.7.3.3.4.1.2 項に示す。

2.7.3.1.1.2　　海外第 III 相臨床試験（ITSI 試験）

2.7.3.1.1.2.1　　試験デザイン

ITSI 試験は、CSII を用いている外国人 T1D 患者を対象に実施する第 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であった（図 2.7.3.1-4）。

本剤及びヒューマログを二重盲検下で投与し、食事時ボーラス投与としては各食事の直前（0～2 分）に投与した。本試験は、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た。クロスオーバーの各期は 6 週間とし、各期の間に、休薬期間は設定しなかった。

Visit 3（投与 0 週）において、被験者は 2 つの投与順序（A：本剤→ヒューマログ、B：ヒューマログ→本剤）へ 1：1 の割付比で無作為に割付られた［層別因子：国（米国、米国以外）、SmartGuard®／Threshold Suspend™ の使用歴（あり、なし）及び HbA1c｛Visit 1（投与-3 週）において 7.3%以下、7.3%超｝］。

ITSI 試験の主要目的は、市販の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。主要評価項目は、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）について、本剤投与時とヒューマログ投与時で比較することとした。

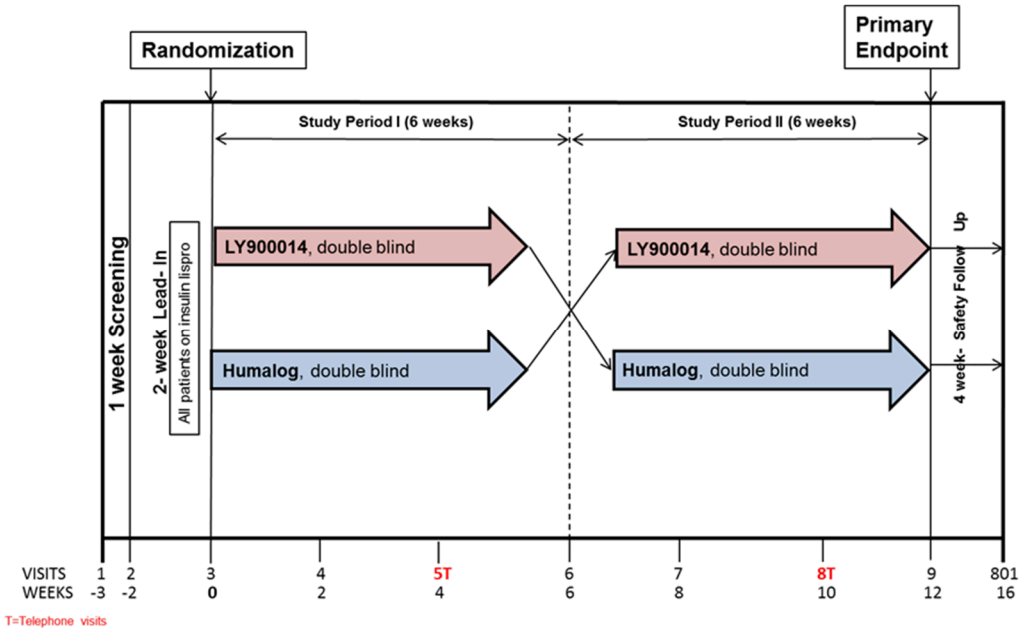


図 2.7.3.1-4　試験デザイン（ITSI 試験）

ITSI 試験の有効性に関する目的を表 2.7.3.1-4、試験の概略を表 2.7.3.1-5 に示す。

表 2.7.3.1-4 有効性に関する目的（ITSI 試験）

副次目的
以下について、本剤とヒューマログを比較する。 • 総インスリン、基礎インスリン、ボーラスインスリン量 • 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の高血糖からの間質液グルコース値減少率
探索的目的
以下について、本剤とヒューマログを比較する。 CGM から得られたグルコース値を用いて： • 食事開始時のグルコース値で補正した朝食後のグルコース値 - 時間曲線下面積（iAUC） • グルコース値が 71～180 mg/dL の時間（分） • グルコース値が 71～140 mg/dL の時間（分） • グルコースプロファイル • グルコース変動 その他： • HbA1c • 1,5-AG

表 2.7.3.1-5 試験の概略（ITSI 試験）

対象
T1D 患者
主な選択基準
• HbA1c≤8.5% • BMI≤35 kg/m^2 • スクリーニング前 30 日間以上にわたり、CSII を用いて食事時インスリン（ヒューマログ、インスリン アスパルト、インスリン グルリジン）の投与を受けている。 • スクリーニング前 6 ヵ月以上にわたり、CSII を受けている。 • インスリンポンプ［MiniMed® 530G／630G（US）／640G（EU）］を 30 日以上使用している。 • スクリーニング前 12 ヵ月間に計 60 日間以上 CGM 又はフラッシュグルコース測定器（flash glucose monitoring：FGM）を使用している。
主な除外基準
• 過度のインスリン抵抗性（スクリーニング時の 1 日総インスリン量>1.2 U/kg） • スクリーニング前 6 ヵ月以内に重症低血糖が 2 回以上認められた。 • スクリーニング前 6 ヵ月以内に重症高血糖又は糖尿病性ケトアシドーシスのために救急外来受診又は入院が 2 回以上あった。
CGM
すべての被験者が Visit 2（投与-2 週）から治療期間中をとおして Dexcom G5 をリアルタイムモードで使用した。
層別因子
• 地域（米国、米国以外） • SmartGuard／Threshold Suspend の使用歴（あり、なし） • HbA1c［Visit 1（投与-3 週）において 7.3%以下、7.3%超］
実施国ごとの無作為割付例数
米国（21 例） スペイン（28 例）

2.7.3.1.1.2.2 インスリン量調整

ITSI 試験では、Visit 2（投与-2 週）においてすべての被験者がヒューマログに切り替えた。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）に設定した。

被験者は、治験担当医師と協議の上、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インスリンポンプの設定を調整し、最後の 2 週間はインスリンポンプの設定がおおむね安定するようにした。基礎インスリン並びに食事時及び補正ボーラス投与の最適化を図るため、インスリンポンプの設定の調整は治験担当医師と協議の上、決定した。目標血糖値を達成できるよう、必要に応じて Visit ごとに更なる協議を行った。

2.7.3.1.2 有効性の評価

2.7.3.1.2.1 HbA1c

HbA1c 値は、患者の過去 1～2 ヵ月間の平均血糖値を反映する指標である。1 人の患者での値のバラツキが少なく、血糖コントロール状態の最も重要な指標であり、治療を決定する際に用いられる重視すべき血糖コントロール指標とされている。ITRM、ITRN 試験とも、主要評価項目として、投与 26 週時における HbA1c のベースラインからの変化量を用いた。ITSI 試験でも有効性に関する探索的評価項目として投与 6 週時における HbA1c のベースラインからの変化量を用いた。

2.7.3.1.2.2 血糖値

HbA1c 値では日常の細かい血糖値の変動を把握することが難しいため、血糖値は HbA1c 値を補完する重要な代謝指標である。食後血糖値は、食事の量や質及び治療法（例：食事時インスリン）などにより変動しやすく、ITRM 及び ITRN 試験では、主要な副次的評価項目として MMTT 時の食後 1 時間血糖値及び食後 2 時間血糖値の上昇幅を用いた。

2.7.3.1.2.2.1 混合食負荷試験（MMTT）

ITRM 及び ITRN 試験では、ベースライン（投与 0 週時、Visit 8）及び投与 26 週時に、すべての被験者を対象として 4 時間の MMTT を実施した。被験者は、実施医療機関での MMTT の実施前少なくとも 8 時間は絶食するよう指示された。MMTT 開始前の被験者の空腹時血糖値は 71～180 mg/dL の範囲でなければならず、範囲から外れている場合、MMTT の実施日を変更した。MMTT 用試験食（約 700 kcal、炭水化物 100 g）を使用した。血清グルコース濃度測定のための静脈血検体を、試験食摂取開始から-15、0（試験食の摂取を開始した時点）、15、30、60、120、180 及び 240 分の時点で連続して採取した。

MMTT 実施中の食事時インスリン量は、各被験者で、被験者の ICR 又は治験実施計画書で規定した推奨用量に基づき、個別に設定した。

MMTT 実施に際し、被験者には、以下の点について指導した。

- 被験者の通常のスケジュールに従って基礎インスリンを投与すること。
- MMTT 前 3 日間の食事又は運動を大きく変更しないこと。
- MMTT 開始前 4 時間以内にヒューマログ又は本剤の補正用量を投与しないこと。

2.7.3.1.3　有効性の統計的評価手法

本項では ITRM 及び ITRN 試験の有効性の主要評価項目の解析について記載する。ITRM 及び ITRN 試験における解析したデータセットの内訳を表 2.7.3.1-6 に示す。

表 2.7.3.1-6　解析対象集団及び解析したデータセット（ITRM 及び ITRN 試験）

解析対象集団	定義
無作為割付例	Visit 8（投与 0 週時）で無作為割付されたすべての被験者。投与群は被験者が割り付けられた投与群に基づいて定義する。
	Efficacy Estimand 無作為割付例において、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
	ITT Estimand 無作為割付例において、治験薬の投与の有無にかかわらず、投与 26 週時までに収集されたすべてのデータ
完了例	無作為割付例のうち、投与 26 週時まで治験薬投与の中止がなく、投与 26 週時まで完了した被験者。
治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）	無作為割付例のうち、投与 26 週時の来院までに治験薬投与の中止及び主要目的に重大な影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱がなく、投与 26 週時まで完了した被験者。投与群は被験者が実際に投与された治験薬に基づいて定義する。

ITRM 及び ITRN 試験の主要目的（以下、H1）は、T1D 患者又は T2D 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ついて、HbA1c のベースラインからの変化量を評価指標として本剤食直前のヒューマログ食直前に対する非劣性（非劣性マージン 0.4%）を検証することであった。

日本を含む、米国食品医薬品局（FDA）以外の申請では、主要解析は Efficacy Estimand 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（Visit 18）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［登録時の食事時インスリン量調整法（ITRM 試験）又は組み入れ時の食事時インスリン投与回数（ITRN 試験）、国及び基礎インスリンの種類］、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（Grizzle 1965）。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。有意性の検定は最小二乗平均及び type III 検定に基づいて実施した。

FDA の申請では、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。これは ITT Estimand に対応する解析で、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。固定効果を投与群、層別因子［登録時の食事時インスリン量調整法（ITRM 試

験）又は組み入れ時の食事時インスリン投与回数（ITRN 試験）、国及び基礎インスリンの種類］とし、共変量をベースラインの HbA1c とした。

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%未満である場合に、本剤のヒューマログに対する非劣性が示されたと判断した。さらに、非劣性マージンを+0.3%として群間差の 95% CI による比較を実施した。

ITRM 及び ITRN 試験では、多重性比較のためのグラフィカル・アプローチを用いて、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。

非劣性マージンの設定根拠

非劣性マージン 0.4%は、統計学的観点、臨床的観点の両方で FDA のガイドライン（FDA 2016）に従って設定した。医薬品規制調和会議（International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use : ICH）E10 ガイドラインには、“非劣性試験のために選ばれる限界値は、計画している試験の設定条件で、実対照薬とプラセボを比べた場合に、「確実に期待できる実対照薬の効果の大きさの最小値」より大きな値であってはならない”と記載されている。また、FDA ガイダンス案「Guidance for Industry: Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention」（FDA 2008）には、血糖降下薬の臨床試験では、過去のプラセボ対照試験において、実対照薬の治療効果の大きさの適切かつ保守的な推定値を超えない 0.3%又は 0.4%を非劣性マージンとして受け入れると記載されている。倫理的な理由によって、インスリン治療では、プラセボ対照試験はわずかしか実施されていないため、ヒューマログのプラセボに対する正確な HbA1c 低下効果を推定することは困難である。ここではヒューマログ投与時のベースラインからエンドポイントまでの HbA1c 変化量に基づき、ヒューマログの HbA1c 低下効果を推定した。

ITRM 及び ITRN 試験同様に treat-to-target に基づいたヒューマログの臨床試験で、2000 年以降に被験者登録が開始され、強化インスリン療法を実施した、約 6 ヵ月以上の試験に関する文献を評価した結果を以下に述べる。すべての試験において、ヒューマログのベースラインからエンドポイントまでの平均 HbA1c 変化量は 0.66%以上であった。DerSimonian-Laird method（DerSimonian and Laird 1986）を用いて、メタアナリシスを実施した。文献で報告されているデータの限界のため、いくつかの試験では、標準誤差（SE）又は SD は報告されていない。メタアナリシスを実施するにあたって、すべての試験に対して非常に保守的な値として SD を 1.3%と仮定すると、ヒューマログのベースラインからエンドポイントまでの HbA1c 変化量の平均値（95% CI）の推定値は、-1.39%（-1.61%～-1.17%）であった。そのため、CI 上限の絶対値（1.17%）はヒューマログの HbA1c の変化量における最も保守的な治療効果として考えられ、非劣性マージン 0.4%は、これよりも十分に小さい。したがって、非劣性マージン 0.4%を用いてヒューマログに対して本剤が非劣性であることを示すことで、統計学的な観点から、本剤がプラセボより優れていることを示すことができると考えられる。

非劣性マージン 0.4%は、臨床的観点からも適切と考えられる。Diabetes Control and Complications Trial（DCCT）で示された HbA1c と細小血管合併症及び低血糖の発現率の曲線関係

に基づき、ベースライン HbA1c が 8%の患者において、HbA1c が 0.4%増加した時の 100 人年当たりの合併症発症率の上昇は無視できる程度であると報告されている（DCCT 1993、DCCT 1996）。また、非劣性マージン 0.4%で非劣性を達成すると、治療群間の平均の差は 0.4%より十分に小さくなる。例えば、ITRN 試験で想定している無作為割付例 670 例（割付比 1：1）で 6 ヵ月での脱落率が 15%とすると、各投与群の 6 ヵ月投与完了例は約 284 例となる。この症例数で SD を 1.1%と仮定すると、95% CI の幅の半分は 0.181%となる。したがって、非劣性マージン 0.4%を達成するためには、実際に観察される本剤とヒューマログの平均の群間差は 0.219%（0.4%と 0.181%の差）より小さくなる必要がある。HbA1c が 1%増加するごとに合併症発症リスクが 37%増加するという報告に基づき（UKPDS 1998、Stratton et al. 2000）、本剤投与時の HbA1c 変化量がヒューマログ投与時に比べて最大で 0.219%増加した場合の合併症発症リスクの増加は大きくないと考えられる。

以上より、統計学的及び臨床的観点から、ITRM 及び ITRN 試験において、HbA1c のベースラインからの変化量の群間比較に用いる非劣性マージンを 0.4%と設定するのは適切と考えた。

2.7.3.1.3.1　ITRM 試験

本項では ITRM 試験の有効性の副次評価項目の解析について記載する。ITRM 試験の多重性を調整する副次目的は以下とした。

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：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 試験のグラフィカル・アプローチを図 2.7.3.1-5 に示す。全仮説（H1～H5）は矢印でつながれ、矢印の向きが検定のパスの方向を示す。最初の段階での各仮説（H1～H5）の全体の有意水準の配分を、それぞれ図の仮説番号と同じ円内に示す。

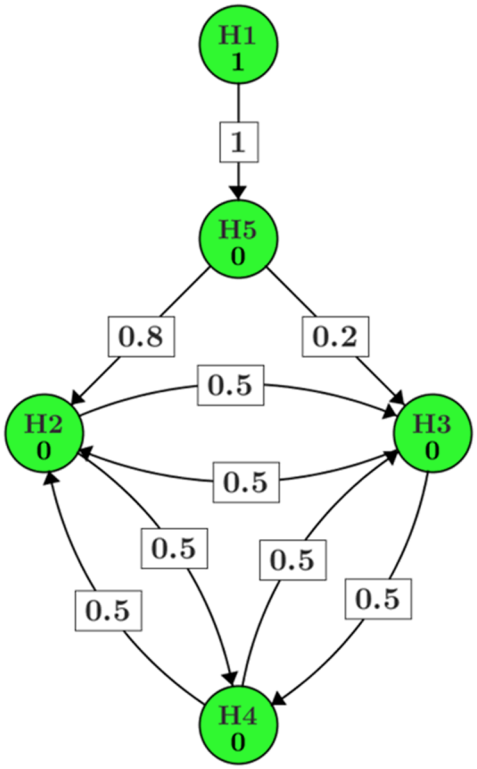


図 2.7.3.1-5　グラフィカル・アプローチ（ITRM 試験）

ITRM 試験では、試験全体の有意水準（0.05）は最初の段階で主要目的（H1）に用いられる。この有意水準は、主要目的の仮説（H1）が達成された場合、図内の矢印上に示した検定のパスの重みに基づいて、仮説 H5 に割り当てられる。次に、試験全体の有意水準（0.05）は、図内に示した検定のパスの重みに基づいて、他の仮説に割り当てる。残りの仮説のうちの一つがあらかじめ設定された有意水準で有意になった場合、その設定された有意水準をパスの重みに基づいて残りの仮説に割り当てる。あらかじめ設定された有意水準で残りの仮説すべてが達成できなくなるか、すべての仮説が達成されるまでこの検定手順を繰り返す。解析は Efficacy Estimand 及び ITT Estimand に対して実施した。

2.7.3.1.3.1.1　ITRM 試験 CGM サブスタディ

このサブスタディでの主要評価項目は、投与 26 週までの CGM 使用期間（最長 2 週間）における朝食後の iAUC(0-2h)であった。その他の評価項目は iAUC［朝食後及びすべての食事後の iAUC(0-3h)、iAUC(0-4h)］、食後グルコース値の平均上昇幅（朝食後及びすべての食事後の食後 2 時間及び 3 時間グルコース値の上昇幅）、グルコース値が目標範囲内（71～180 mg/dL 及び 71～140 mg/dL）にある時間及びグルコース変動［変動係数（CV）、SD、blood glucose risk index（BGRI）、平均グルコース上昇幅（mean amplitude of glycemic excursions：MAGE）、平均グルコース日差変動（mean of daily difference of blood glucose：MODD）］とした。

被験者が食事摂取時間を報告することとしたが、報告率が低かったことから、食事に関連する変数（食後グルコース値、食後の AUC）の欠測の割合が比較的高く、国別で不均衡となったた

め、食事に関連する評価変数については国を層別因子からはずし、制約つき経時データ解析を用いた。その他の評価変数については、ANCOVA を用いた解析を行った。

2.7.3.1.3.2　ITRN 試験

本項では ITRN 試験の有効性の副次的評価項目の解析について記載する。ITRN 試験の多重性を調整する副次目的は、以下とした。

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

ITRN 試験でのグラフィカル・アプローチを図 2.7.3.1-6 に示す。全仮説（H1～H4）は矢印でつながれ、矢印の向きが検定のパスの方向を示す。最初の段階での各仮説（H1～H4）の全体の有意水準の配分を、それぞれ図の仮説番号と同じ円内に表す。

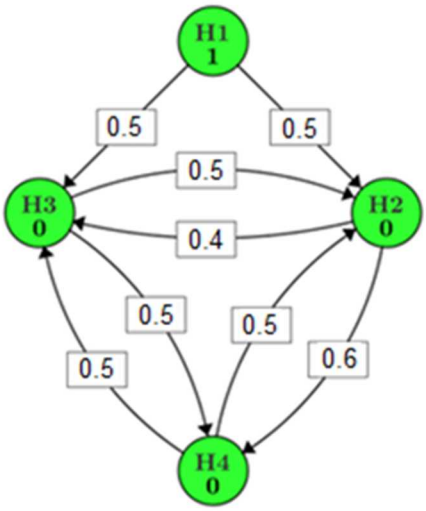


図 2.7.3.1-6　グラフィカル・アプローチ（ITRN 試験）

ITRN 試験では、試験全体の有意水準（0.05）は最初の段階で主要目的（H1）に用いられる。この有意水準は、主要目的の仮説（H1）が達成された場合、図内の矢印上に示した検定のパスの重みに基づいて、他の仮説に割り当てられる。残りの仮説のうちの一つがあらかじめ設定された有意水準で有意になった場合、その設定された有意水準をパスの重みに基づいて残りの仮説に割り当てる。あらかじめ設定された有意水準で残りの仮説すべてが達成できなくなるか、すべて

の仮説が達成されるまでこの検定手順を繰り返す。解析は Efficacy Estimand 及び ITT Estimand に対して実施した。

2.7.3.1.3.3　ITSI 試験

有効性の解析（1.5-AG、HbA1c など）は無作為割付例を対象として実施し、CGM の解析は CGM 解析対象集団を対象として実施した（表 2.7.3.1-7）。

表 2.7.3.1-7　解析対象集団（ITSI 試験）

解析対象集団	定義
無作為割付例	Visit 3（投与 0 週時）で無作為割付されたすべての被験者。投与群は被験者が割り付けられた投与群に基づいて定義する。
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 期又は治療期間第 2 期）の CGM データがあるすべての被験者。

HbA1c 及び 1,5-AG 値は、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、無作為割付例を対象として治療期間ごとに集計した。クロスオーバー試験デザインによる持ち越し効果の可能性を避けるため、本項では治療期間第 1 期のみの HbA1c 及び 1,5-AG 値の傾向について評価した。

CGM の測定結果の主要な有効性の解析には MMRM を用いた解析を行った。固定効果を治療、治療期間、投与順序及び層別因子（地域、SmartGuard／Threshold Suspend の使用歴、HbA1c 値）、ベースライン値を共変量とした（Grizzle 1965）。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。有意性の検定は最小二乗平均及び type III 検定に基づいて実施した。上記の解析で収束しない場合は、複合対称性の共分散構造を用いた。

投与 0～6 週時（最大 6 週間）の CGM から得られた血糖値を用いて、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 超から 180 mg/dL 以下まで回復）するまでの間質液グルコース値減少率（mg/dL/min）を集計した。その他の変数及び AGP について、本剤投与時及びヒューマログ投与時の比較は、投与 4～6 週時の結果を用いて行った。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　ITRM 及び ITRN 試験

第 III 相臨床試験である ITRM 及び ITRN 試験の主な有効性評価の結果の要約を以下に示す。ITRM 及び ITRN 試験の詳細な有効性データについては第 2.7.3.3.2 項に記載する。

被験者の内訳及び背景

T1D 患者を対象とした ITRM 試験では、1222 例が無作為に割付られ（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）、無作為割付後、35 例［本剤食直前群 8 例（1.8%）、ヒューマログ食直前群 16 例（3.6%）、本剤食事開始後群 11 例（3.3%）］が試験を中止した。各投与群で最も多い試験中止の理由は、被験者の意思であった。3 投与群の人口統計学的特性は同様で、ベースラインにおける特性において、統計学的に有意な差は見られなかった。全体の年齢の平均値は 44.36 歳で、T1D の罹患期間の平均値は 18.9 年であった。被験者の 56.3%（688 例）が男性であり、白人は 77.3%（944 例）、BMI の平均値は 26.55 kg/m^2 であった。試験開始前に被験者が使用していた基礎インスリンは、インスリン グラルギン（57.8%）、インスリン デグルデク（30.9%）、インスリン デテミル（8.9%）及び NPH インスリン（2.4%）であった。試験期間中の CGM／FGM の使用は、11.6%（142 例）であった。スクリーニング時の HbA1c の平均値は 8.03%であった。ベースライン時では HbA1c の平均値は 7.34%に低下した。組入れ時の空腹時血糖値の平均値は 174.13 mg/dL であった。ベースライン時では空腹時血糖値の平均値は 127.11 mg/dL に低下した。

T2D 患者を対象とした ITRN 試験では、673 例が無作為に割付られ（本剤食直前群 336 例、ヒューマログ食直前群 337 例）、無作為割付後、34 例［本剤食直前群 16 例（4.8%）、ヒューマログ食直前群 18 例（5.3%）］が試験を中止した。各投与群で最も多い試験中止の理由は、被験者の意思であった。両投与群の人口統計学的特性は同様で、ベースライン時での特性では、統計学的に有意な差は見られなかった。全体の年齢の平均値は 60.58 歳で、T2D の罹患期間の平均値は 16.5 年であった。被験者の 53.3%（359 例）が男性であり、白人は 68.6%（462 例）、BMI の平均値は 32.28 kg/m^2 であった。ベースライン時に 70.6%の被験者がメトホルミンの投与を受けており、17.7%の被験者が SGLT2 阻害剤の投与を受けていた。スクリーニング時の HbA1c の平均値は 8.3%であった。ベースライン時では 85.7%（577 例）の被験者の HbA1c は 8%以下であり、平均値は 7.3%に低下した。組入れ時の空腹時血糖値の平均値は 162.16 mg/dL であった。ベースライン時では空腹時血糖値の平均値は 123.37 mg/dL に低下した。

主要目的

- 本剤を食直前（2 分以内）に投与したときの HbA1c のベースラインから投与 26 週時の変化量（非劣性、H1）
  ITRM 及び ITRN 試験で HbA1c 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 の上限は、非劣性マージン 0.4%及び 0.3%を下回り、非劣性を示した。

多重性を調整した副次目的

- 本剤を食事開始後に投与したときの HbA1c のベースラインから投与 26 週時の変化量（非劣性、H5）
  ITRM 試験で HbA1c 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 の上限は、非劣性マージン 0.4%及び 0.3%を下回り、非劣性を示した。
- 本剤を食直前（2 分以内）に投与したときの投与 26 週時における MMTT 時の食後血糖値の上昇幅（優越性、H2、H3）
  ITRM 及び ITRN 試験で、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して優越性を示した。食後血糖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 MMTT 時のほとんどの測定時点で統計学的に有意に小さかった。
- 本剤を食直前（2 分以内）に投与したときの HbA1c のベースラインから投与 26 週時の変化量（優越性、H4）
  ITRM 及び ITRN 試験で HbA1c の変化量の差（本剤食直前群－ヒューマログ食直前群）について、本剤のヒューマログに対する優越性は示されなかった。

2.7.3.2.2　ITSI 試験

第 III 相臨床試験である ITSI 試験の主な有効性評価の結果の要約を以下に示す。ITSI 試験の詳細な有効性データについては第 2.7.3.3.3 項に記載する。主要評価項目である注入セットの不具合発現率についての詳細は、第 2.7.4 項に記載した。

被験者の内訳及び背景

ITSI 試験では、49 例が無作為に割付られ（本剤→ヒューマログ：24 例、ヒューマログ→本剤：25 例）、無作為割付後、3 例［本剤→ヒューマログ：2 例（8.3%）、ヒューマログ→本剤：1 例（4.0%）］が試験を中止した。最も多い試験中止の理由は、被験者の意思であった。全体の年齢の平均値は 39.55 歳、T1D の罹病期間の平均値は 21.29 年で、被験者は平均 8.73 年間 CSII を行っていた。被験者の 53.1%（26 例）が女性であり、被験者の 98.0%が白人（48 例）であった。BMI の平均値は 26.86 kg/m^2 であった。試験開始前に被験者が使用していた超速効型インスリンは、インスリン アスパルト（51.0%）、インスリン リスプロ（46.9%）、インスリン グルリジン（2.0%）で、組入れ時の 1 日総インスリン量の平均値は 0.59 U/kg であった。HbA1c の平均値は組入れ時に 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。

有効性に関する探索的目的

- 治療期間第 1 期終了時（投与 6 週間）の HbA1c 値及び 1,5-AG 値は、ヒューマログ投与時と比較して本剤投与時で数値的に改善した。
- 6 週間の治療期間終了時のボーラス/総インスリン量比は、本剤とヒューマログとの間で統計学的に有意な差は見られなかった。
- CGM より以下の結果が得られた。

- 朝食後の血糖コントロール（iAUC）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傾向が見られた。
- グルコース値が目標範囲内（71～180 mg/dL 及び 71～140 mg/dL）にある時間の平均値は、朝食後 1 時間及び 2 時間で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。
- 日中、夜間及び 24 時間のグルコース値が低血糖域（50 mg/dL 未満、60 mg/dL 未満及び 70 mg/dL 以下）であった時間の平均値は、ヒューマログ投与時と比較して本剤投与時で短い傾向がみられた。
- 日中及び 24 時間のグルコース値が高血糖域（180 mg/dL 超）であった時間の平均値は、朝食後 1 時間及び 2 時間で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。