2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、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、CSII で投与したときの安全性評価を主目的とする ITSI 試験の有効性の結果については、第 2.7.3.3.3 項に記載した。

なお、ITRM 及び ITRN 試験では、無作為割付されたすべての被験者（無作為割付集団）及び Efficacy Estimand での結果を示す。ITT Estimand 及び PPS における結果は ITRM 及び ITRN 試験の治験総括報告書に示す［ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）、ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）］。また、ITSI 試験については、無作為割付集団及び CGM 解析対象集団での結果を示す。

2.7.3.3.1　試験対象集団

被験者の内訳

ITRM 及び ITRN 試験における試験の継続／中止例の内訳を表 2.7.3.3-1 に示し、ITSI 試験における試験の継続／中止例の内訳を表 2.7.3.3-2 に示す。

ITRM 及び ITRN 試験では、治験薬投与を中止した被験者は、試験参加の継続又は中止を選択することができるように設計されている。両試験で約 94%が投与 26 週時までの治験薬投与を完了しており、全般的に治験薬投与を中止した被験者の割合は低かった。

ITSI 試験では、治験薬投与を中止した被験者は、試験を中止した。約 94%が治験薬投与を完了しており、全般的に治験薬投与を中止した被験者の割合は低かった。

表 2.7.3.3-1 試験の継続／中止例の内訳（無作為割付集団）（ITRM、ITRN 試験）

	Study ITRM (T1D) MDI N=1222			Study ITRN (T2D) MDI N=673	
Patient Disposition	**Humalog N=442**	**LY900014 N=451**	**LY900014+20 N=329**	**Humalog N=337**	**LY900014 N=336**
Continuing/Completing Study[a]	424 (95.9)	443 (98.2)	318 (96.7)	321 (95.3)	325 (96.7)
Study Discontinuation n(%)					
Discontinued	18 (4.1)	8 (1.8)	11 (3.3)	16 (4.7)	11 (3.3)
Adverse Event	0	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
Death	1 (0.2)	0	0	1 (0.3)	2 (0.6)
Lost to Follow-Up	3 (0.7)	0	1(0.3)	5 (1.5)	2 (0.6)
Other	0	0	0	0 (0.0)	2 (0.6)
Subject decision	12 (2.7)	7 (1.6)	9 (2.7)	9 (2.7)	5 (1.5)
Incorrectly Reported as Completed	2 (0.5)				
Treatment Discontinuation n(%)					
Discontinued	27 (6.1)	22 (4.9)	20 (6.1)	18 (5.3)	19 (5.7)
Adverse Event [b]	4 (0.9)	6 (1.3)	5 (1.5)	3 (0.9)	4 (1.2)
Death	1 (0.2)	0	0	0 (0.0)	2 (0.6)
Lost to Follow-Up	3 (0.7)	0	0	4 (1.2)	1 (0.3)
Non-compliance with Study Drug	0	0	0	1 (0.3)	0 (0.0)
Other	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)
Investigator Decision	0	0	1 (0.3)	0	0
Protocol Violation	0	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)
Subject decision	17 (3.8)	14 (3.1)	12 (3.6)	8 (2.4)	8 (2.4)

Abbreviations: MDI = multiple daily injections; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients within the specified category; T1D = type 1 diabetes; T2D = type 2 diabetes.

[a] Study ITRM is ongoing, n represents patients continuing study.

[b] Pregnancy was reported by 6 patients in Study ITRM and is included among the adverse event terms.

Source: [redacted]

表 2.7.3.3-2 試験の継続／中止例の内訳（無作為割付集団）（ITSI 試験）

	Study ITSI (T1D) CSII (N=49)	
Patient Disposition	**Humalog/LY900014 N=25**	**LY900014/Humalog N=24**
Study Period I Completion n(%)		
	25 (100)	23 (95.8)
Study Period I Discontinuation n(%)		
Protocol violation	0	1 (4.2)
Study Period II Completion n (%)		
	24 (96.0)	22 (91.7)
Study Period II Discontinuation n(%)		
Subject decision	1 (4.0)	1 (4.2)

Abbreviations: CSII = continuous subcutaneous insulin infusion; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients within a specified category; T1D = type 1 diabetes.
Source: [redacted]

被験者背景

無作為割付集団における被験者背景及び層別因子を表 2.7.3.3-3（ITRM 及び ITRN 試験）並びに表 2.7.3.3-4（ITSI 試験）に示す。ITRM 及び ITRN 試験の被験者背景について投与群間に統計学的に有意な差は見られなかった。いずれの試験においても糖尿病の罹病期間の平均値は 15 年以上であり、インスリン療法中の典型的な糖尿病患者の特性であった。

表 2.7.3.3-3 被験者背景及び層別因子（無作為割付集団）（ITRM、ITRN 試験）

	Study ITRM (T1D) N=1222			Study ITRN (T2D) N=673	
Variable Statistic	**Humalog N=442**	**LY900014 N=451**	**LY900014+20 N=329**	**Humalog N=337**	**LY900014 N=336**
Gender (n [%])					
Female	186 (42.1)	201 (44.6)	147 (44.7)	162 (48.1)	152 (45.2)
Male	256 (57.9)	250 (55.4)	182 (55.3)	175 (51.9)	184 (54.8)
Age (years)					
Mean (SD)	44.5 (13.6)	44.1 (13.7)	44.5 (14.3)	61.0 (9.2)	60.2 (9.4)
Age Group (n [%])					
18 to <65 years	407 (92.1)	415 (92.0)	302 (91.8)	194 (57.6)	212 (63.1)
≥65 to <85 years	35 (7.9)	36 (8.0)	27 (8.2)	143 (42.4)	124 (36.9)
Race; (n [%])					
Asian	78 (17.6)	86 (19.1)	63 (19.1)	81 (24.0)	83 (24.7)
Black or African American	9 (2.0)	7 (1.6)	5 (1.5)	16 (4.7)	14 (4.2)
White	344 (77.8)	346 (76.7)	254 (77.2)	229 (68.0)	233 (69.3)

Patient Demographics and Stratification Factors for Studies ITRM and ITRN

	Study ITRM (T1D) N=1222			Study ITRN (T2D) N=673	
Variable Statistic	**Humalog N=442**	**LY900014 N=451**	**LY900014+20 N=329**	**Humalog N=337**	**LY900014 N=336**
Ethnicity					
Hispanic or Latino	33 (7.5)	35 (7.8)	35 (10.6)	78 (23.1)	79 (23.5)
Not Hispanic or Latino	397 (89.8)	399 (88.5)	283 (86.0)	208 (61.7)	214 (63.7)
Duration of Diabetes (years)					
Mean (SD)	19.1 (12.0)	18.8 (12.3)	18.8 (11.7)	16.6 (7.9)	16.4 (7.8)
BMI (kg/m^2)					
Mean (SD)	26.4 (4.3)	26.6 (4.2)	26.7 (4.6)	32.4 (5.8)	32.1 (5.7)
HbA1c Mean (SD)					
Study Entry (%)	8.02 (0.67)	8.04 (0.65)	8.03 (0.61)	8.30 (0.75)	8.30 (0.79)
Study Entry (mmol/mol)	64.17 (7.31)	64.40 (7.05)	64.24 (6.71)	67.17 (8.25)	67.17 (8.63)
Baseline (%)	7.33 (0.67)	7.34 (0.65)	7.36 (0.64)	7.31 (0.72)	7.27 (0.68)
Baseline (mmol/mol)	56.65 (7.27)	56.68 (7.08)	56.94 (7.00)	56.42 (7.92)	55.98 (7.45)
Fasting Glucose Mean (SD)					
Visit 2 (mg/dL)	176.05 (72.53)	171.61 (75.29)	175.00 (75.25)	163.77 (55.84)	160.57 (56.32)
Visit 2 (mmol/L)	9.77 (4.03)	9.53 (4.18)	9.71 (4.18)	9.09 (3.10)	8.91 (3.13)
Baseline (mg/dL)	126.19 (41.56)	126.29 (41.98)	129.51 (44.67)	123.43 (36.86)	123.31 (33.38)
Baseline (mmol/L)	7.01 (2.31)	7.01 (2.33)	7.19 (2.48)	6.85 (2.05)	6.85 (1.85)
Stratification Factors					
Prandial Insulin Dosing Plan					
Carbohydrate Counting	205 (46.4)	201 (44.6)	148 (45.0)	30 (8.9)	24 (7.1)
Pattern adjustment	237 (53.6)	250 (55.4)	181 (55.0)	307 (91.1)	312 (92.9)
Number of Prandial Doses at Study Entry					
<3 per day				85 (25.2)	83 (24.7)
≥3 per day				252 (74.8)	253 (75.3)
Type of Basal Insulin at Baseline					
Insulin glargine	249 (56.3)	254 (56.3)	180 (54.7)	257 (76.3)	260 (77.4)
Insulin degludec	193 (43.7)	197 (43.7)	149 (45.3)	80 (23.7)	76 (22.6)
HbA1c Group (n [%]) at Baseline					
≤8.0%				291 (86.4)	286 (85.1)
>8.0%				46 (13.6)	50 (14.9)
>7.5%	154 (34.8)	156 (34.6)	107 (32.5)		
≤7.5%	288 (65.2)	294 (65.2)	215 (65.3)		
Personal CGM/FGM Use, n (%)					
Yes	51 (11.5)	45 (10.0)	46 (14.0)		

Abbreviations: BMI = body mass index; CGM = continuous glucose monitoring; FGM = flash glucose monitoring; HbA1c = hemoglobin A1c; N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category; SD = standard deviation; T1D = type 1 diabetes; T2D = type 2 diabetes.

Source: [redacted]

表 2.7.3.3-4 被験者背景及び層別因子（無作為割付集団）（ITSI 試験）

Variable Statistic	Study ITSI (T1D) N=49	
	Humalog/LY900014 N=25	LY900014/Humalog N=24
Gender (n [%])		
Female	14 (56.0)	12 (50.0)
Male	11 (44.0)	12 (50.0)
Age (years)		
Mean (SD)	36.72 (10.37)	42.50 (12.47)
Age Group (n [%])		
<40 years	16 (64.0)	10 (41.7)
≥40 years	9 (36.0)	14 (58.3)
Race; (n [%])[a]		
Black or African American	0 (0.0)	1 (4.2)
White	25 (100.0)	23 (95.8)
Ethnicity		
Not Hispanic or Latino	25 (100.0)	23 (95.8)
Duration of Diabetes (years)		
Mean (SD)	20.83 (9.20)	21.77 (14.64)
Duration of CSII Use (years)		
Mean (SD)	9.62 (6.74)	7.81 (5.99)
Body Weight (kg)		
Mean (SD)	79.22 (17.04)	74.47 (11.78)
BMI (kg/m^2)		
Mean (SD)	26.96 (3.97)	26.76 (3.60)
HbA1c (%) Mean (SD)		
Study Entry	7.34 (0.66)	7.11 (0.76)
Baseline	7.17 (0.68)	6.95 (0.68)
Stratification Factors		
HbA1c Group (n [%]) at Baseline		
>7.3%	10 (40.0)	6 (25.0)
≤7.3%	15 (60.0)	18 (75.0)
Historical Use of SmartGuard/ Threshold Suspend		
Yes	5 (20.0)	5 (20.8)
No	20 (80.0)	19 (79.2)
Pooled Country		
United States	11 (44.0)	10 (41.7)
Spain	14 (56.0)	14 (58.3)

Abbreviations: BMI = body mass index; CSII = continuous subcutaneous insulin infusion; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; SD = standard deviation; T1D = type 1 diabetes.

Source: [redacted]

2.7.3.3.2　ITRM 及び ITRN 試験の結果の比較検討

ITRM 及び ITRN 試験において、Efficacy Estimand で本剤食直前群は、HbA1c の変化量を指標とした血糖コントロールについて、ヒューマログ食直前群に対して非劣性マージン 0.4%及び 0.3%のいずれでも非劣性を示し、主要目的（H1）は達成された。Efficacy Estimand 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する優越性を示し、多重性を調整した副次目的（H2 及び H3）は達成された。本剤食直前群は、HbA1c の変化量を指標とした血糖コントロールについて、Efficacy Estimand においては、ヒューマログ食直前群に対する優越性を示さず、多重性を調整した副次目的（H4）は達成されなかった。ITT Estimand では、ITRM 試験において多重性を調整した副次目的（H4）が達成されたのを除き、その他の有効性の評価項目については Efficacy Estimand と同様の結果であった。有効性の感度分析及び ITT Estimand の結果は、主解析の結果を支持するものであった。

ITRM 試験では、本剤食事開始後群は、HbA1c の変化量を指標とした血糖コントロールについて、ヒューマログ食直前群と比較して本剤食事開始後群で投与 26 週時の HbA1c が統計学的に有意に高かったものの、ヒューマログ食直前群に対して非劣性マージン 0.4%及び 0.3%のいずれでも非劣性を示し、多重性を調整した副次目的（H5）は達成された。

ITRM 及び ITRN 試験の主要目的及び多重性を調整した副次目的の結果を表 2.7.3.3-5 に示す。

表 2.7.3.3-5　有効性の主要目的及び多重性を調整した副次目的の結果（無作為割付集団、Efficacy Estimand）（ITRM、ITRN 試験）

Hypothesis	Test	LSM (SE)		LY-Humalog LSM Diff (95% CI)	p-Value	NIM	Objective Met?
		Humalog	LY900014				
ITRM							
(H1) Change in HbA1c (%)	NI	-0.05 (0.031)	-0.13 (0.031)	-0.08 (-0.16, 0.00)		0.4%, 0.3%	**Yes**
		Humalog	**LY900014+20**				
(H5) Change in HbA1c (%)	NI	-0.05 (0.031)	0.08 (0.035)	0.13 (0.04, 0.22)		0.4%, 0.3%	**Yes**
		Humalog	**LY900014**				
(H2) 1 hr PPG excursion (mg/dL)	SP	74.3 (3.34)	46.4 (3.33)	-27.9 (-35.3, -20.6)	p<0.001		**Yes**
(H3) 2 hr PPG excursion (mg/dL)	SP	103.9 (4.51)	72.7 (4.50)	-31.2 (-41.1, -21.2)	p<0.001		**Yes**
(H4) Change in HbA1c (%)	SP	-0.05 (0.031)	-0.13 (0.031)	-0.08 (-0.16, 0.00)	p=0.060		**No**
ITRN							
(H1) Change in HbA1c (%)	NI	-0.43 (0.042)	-0.38 (0.042)	0.06 (-0.05, 0.16)		0.4%, 0.3%	**Yes**
(H2) 1 hr PPG excursion (mg/dL)	SP	74.9 (3.60)	63.1 (3.60)	-11.8 (-18.1, -5.5)	p<0.001		**Yes**
(H3) 2 hr PPG excursion (mg/dL)	SP	97.8 (4.50)	80.4 (4.50)	-17.4 (-25.3, -9.5)	p<0.001		**Yes**
(H4) Change in HbA1c (%)	SP	-0.43 (0.042)	-0.38 (0.042)	0.06 (-0.05, 0.16)	p=0.303		**No**

Abbreviations: CI = confidence interval; Diff = difference; H = hypothesis; HbA1c = hemoglobin A1c; LSM = least squares mean; MDI = multiple daily injections; NI = noninferiority comparison; NIM = noninferiority margin; PPG = postprandial glucose; SE = standard error; SP = superiority comparison.

Sources: [redacted]

2.7.3.3.2.1　HbA1c

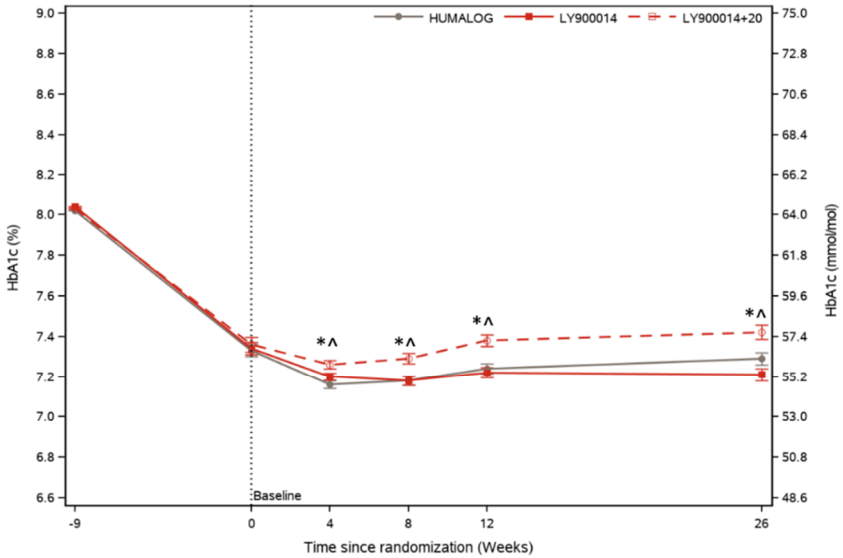
ITRM 及び ITRN 試験における HbA1c の実測値及びベースラインから投与 26 週時の変化量を表 2.7.3.3-6 に、導入期間及び治験薬投与期間における HbA1c 実測値の経時的推移を図 2.7.3.3-1 に示す。

ITRM 及び ITRN 試験において、導入期間中に HbA1c が著しく改善した。いずれの試験でも本剤食直前群及びヒューマログ食直前群共に、治験薬投与期間（26 週間）で HbA1c が更に低下した。投与 26 週時では、ヒューマログ食直前群と本剤食直前群で統計学的に有意な差は見られなかった（表 2.7.3.3-6）。ITRM 試験の本剤食事開始後群では、治験薬投与期間（26 週間）でベースラインから HbA1c が上昇した（表 2.7.3.3-6）。投与 26 週時で、HbA1c（最小二乗平均値）は、ヒューマログ食直前群と比較して本剤食事開始後群で統計学的に有意に高かったが、多重性を調整した副次目的（H5）において本剤食事開始後群はヒューマログ食直前群に対して非劣性であった（表 2.7.3.3-5）。

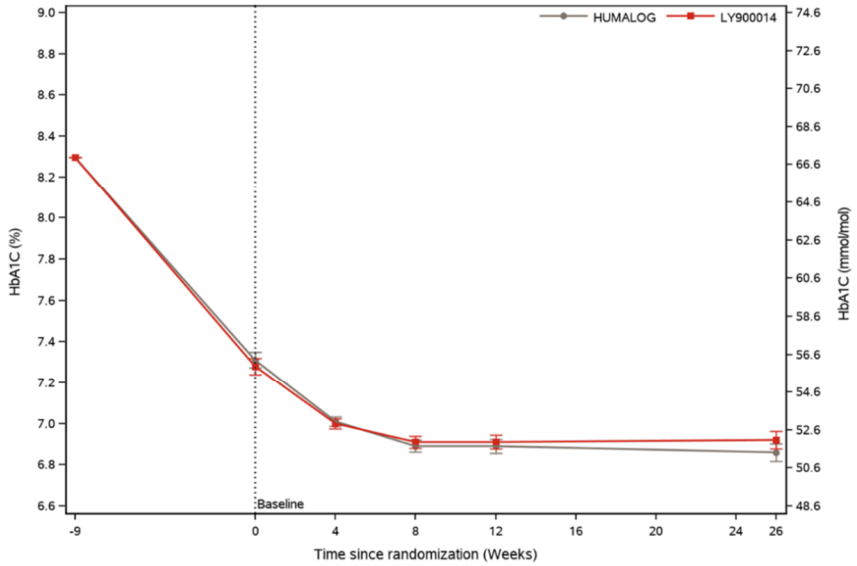
投与 26 週時で認められた HbA1c の改善は、導入期間中の基礎インスリン量の最適化及び治験薬投与期間中の食事時インスリン量調整による結果であった。ITT Estimand では、T1D 患者を対象とした ITRM 試験において、HbA1c の変化量を指標とした血糖コントロールについて、本剤食直前群でヒューマログ食直前群に対する優越性（H4）が達成されたのを除き、その他の有効性の評価項目については Efficacy Estimand と同様の結果であった。有効性の感度分析及び ITT Estimand の結果は、主解析の結果を支持するものであった。有効性の感度分析及び ITT Estimand の結果は、ITRM 及び ITRN 試験の治験総括報告書［ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）、ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）］に示す。

第 2.7.3.3.2 項に示すように、ITRM 及び ITRN 試験において本剤食直前群のヒューマログ食直前群に対する非劣性が達成された。ITRM 試験においては本剤食事開始後群のヒューマログ食直前群に対する非劣性も達成された。

ITRM



ITRN



*p<0.05 for pairwise comparison LY900014+20 versus Humalog
^p<0.05 for pairwise comparison LY900014+20 versus LY900014
Note 2: Data are Mean at study entry and LSM ± SEM at other visits.
Note 1: The conversion between % and mmol/mol is 10.93*HbA1c(%) - 23.5
Abbreviations: HbA1c = hemoglobin A1c; LSM = least squares mean;
SEM = standard error of the mean.
Sources: [redacted]

図 2.7.3.3-1　導入期間及び無作為割付時から投与 26 週時までにおける HbA1c 実測値の経時的推移（無作為割付集団、Efficacy Estimand）
（左：ITRM 試験、右：ITRN 試験）

表 2.7.3.3-6　HbA1c の実測値及びベースラインから投与 26 週時の変化量（無作為割付集団、Efficacy Estimand）（ITRM、ITRN 試験）

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

Abbreviations: CI = confidence interval; Diff = difference; HbA1c = hemoglobin A1c; LSM = least-squares mean; SE = standard error.
Sources: [redacted]

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

ITRM 及び ITRN 試験のベースライン時及び投与 26 週時における MMTT 時の食後血糖値の上昇幅の推移を図 2.7.3.3-2 に、投与 26 週時における食後血糖値の上昇幅を表 2.7.3.3-7 に示す。

ITRM 及び ITRN 試験において、本剤食直前群は、MMTT 時の食後 1 時間及び食後 2 時間の血糖値の上昇幅のコントロールについて、ヒューマログ食直前群に対して優越性を示した（多重性を調整した副次目的：H2 及び H3）（表 2.7.3.3-6）。投与 26 週時の食後血糖値の上昇幅についての詳細な結果は、ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table ITRM.14.41 及び ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table ITRN.14.39 に示す。

<u>ITRM 試験</u>

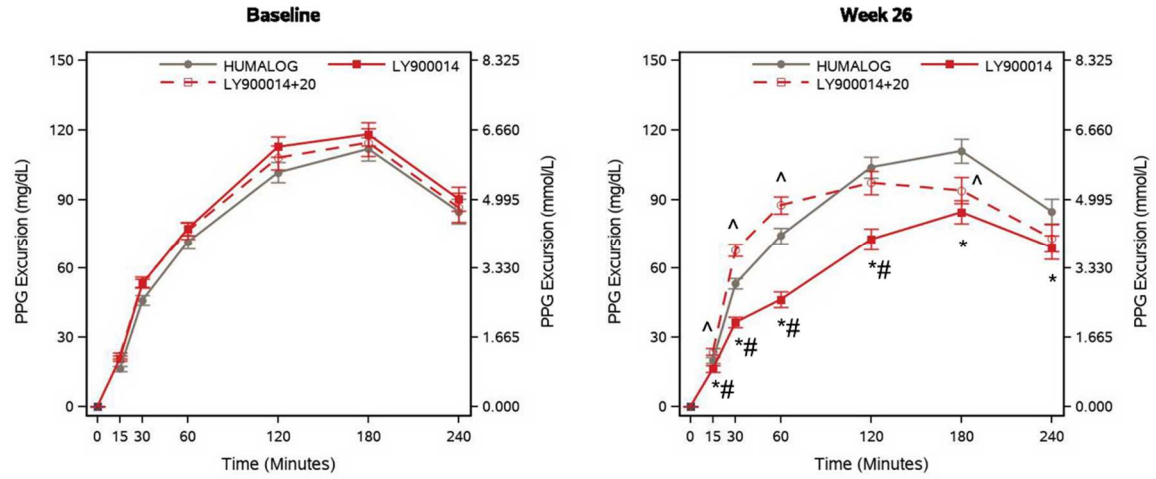
ITRM 試験では、投与 26 週時における食後血糖値及びその上昇幅の平均値は、本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して食後 15 分から食後 4 時間までのすべての測定時点で統計学的に有意に小さかった［図 2.7.3.3-2 及び ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table ITRM.14.41 参照］。MMTT 時の iAUC は、本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して、あらかじめ規定したすべての測定時点（0～30 分、0～1 時間、0～2 時間、0～3 時間、0～4 時間）で、統計学的に有意に小さかった［ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table ITRM.14.49 参照］。

投与 26 週時における食後血糖値及びその上昇幅の平均値は本剤食事開始後群では、ヒューマログ食直前群と比較して食後 15 分から食後 1 時間までの測定時点で統計学的に有意に大きかった［図 2.7.3.3-2 及び ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table ITRM.14.41 参照］。MMTT 時の iAUC は、本剤食事開始後群でヒューマログ食直前群と比較して、0～30 分及び 0～1 時間の測定時点では統計学的に有意に大きかったが、0～2 時間、0～3 時間、0～4 時間では同様であった［ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table ITRM.14.49 参照］。なお、食事時インスリン量は、本剤食直前群、ヒューマログ食直前群及び本剤食事開始後群で同様であった（表 2.7.3.3-8）。

<u>ITRN 試験</u>

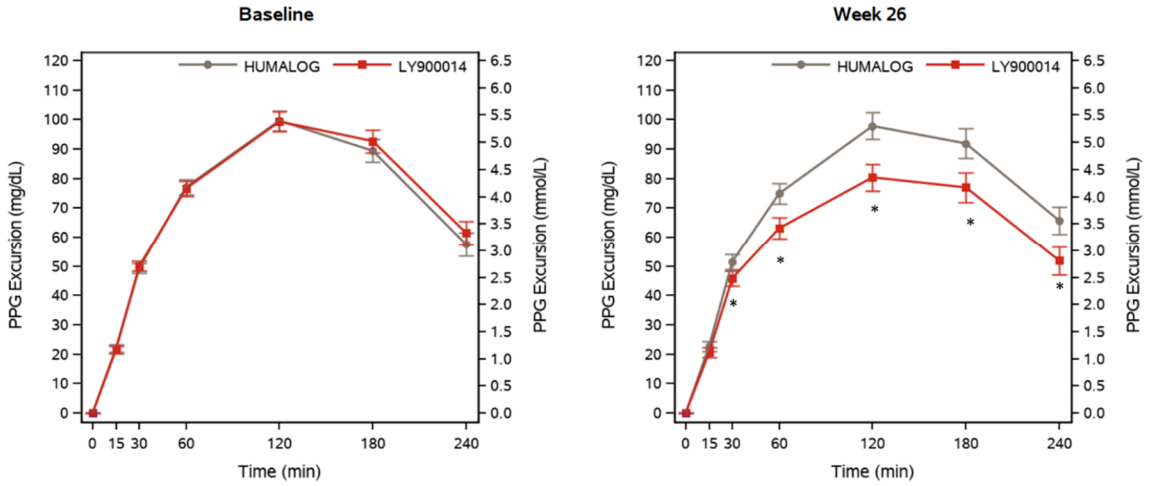
ITRN 試験では、投与 26 週時における食後血糖値及びその上昇幅の平均値は、本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して食後 30 分から食後 4 時間までのすべての測定時点で統計学的に有意に小さかった［図 2.7.3.3-2 及び ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table ITRN.14.39 参照］。MMTT 時の iAUC は、本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して、すべての測定時点（0～30 分、0～1 時間、0～2 時間、0～4 時間）で、統計学的に有意に小さかった［ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table ITRN.14.47 参照］。食事時インスリン量は、いずれの投与群でも同様であった（表 2.7.3.3-8）。

ITRM



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

ITRN



*p<0.05 for LY900014 versus Humalog

Abbreviation: min = minutes; PPG =postprandial glucose; SE = standard error.
Sources: [redacted]

図 2.7.3.3-2　ベースライン時及び投与 26 週時における MMTT 時の食後血糖値の上昇幅の推移（無作為割付集団、Efficacy Estimand）（上：ITRM 試験、下：ITRN 試験）

表 2.7.3.3-7　投与 26 週時における食後血糖値の上昇幅（無作為割付集団、Efficacy Estimand）（ITRM、ITRN 試験）

Treatment Group	Serum Glucose, LSM (SE)			LSM Diff at Week 26 A: LY900014 - Humalog (95% CI), p-value B: LY900014+20 - Humalog (95% CI), p-value C: LY900014+20 - LY900014 (95% CI), p-value
	Baseline	Week 26	Change from Baseline at Week 26	
1 hr Post Meal Serum Glucose (mg/dL)				
ITRM				
Humalog	71.5 (3.03)	74.3 (3.34)	-0.7 (3.34)	A: -27.9 (-35.3, -20.6), p<0.001
LY900014	77.3 (2.98)	46.4 (3.33)	-28.6 (3.33)	B: 13.2 (5.0, 21.4), p=0.002
LY900014+20	76.3 (3.59)	87.5 (3.74)	12.5 (3.74)	C: 41.1 (33.0, 49.2), p<0.001
ITRN				
Humalog	77.1 (2.54)	74.9 (3.60)	-2.0 (3.60)	A: -11.8 (-18.1, -5.5), p<0.001
LY900014	76.6 (2.55)	63.1 (3.60)	-13.8 (3.60)	
2 hr Post Meal Serum Glucose (mg/dL)				
ITRM				
Humalog	101.6 (4.40)	103.9 (4.51)	-3.5 (4.51)	A: -31.2 (-41.1, -21.2), p<0.001
LY900014	112.7 (4.35)	72.7 (4.50)	-34.7 (4.50)	B: -6.7 (-17.6, 4.3), p=0.235
LY900014+20	108.0 (5.22)	97.2 (5.04)	-10.2 (5.04)	C: 24.5 (13.6, 35.4), p<0.001
ITRN				
Humalog	99.6 (3.45)	97.8 (4.50)	-1.6 (4.50)	A: -17.4 (-25.3, -9.5), p<0.001
LY900014	99.3 (3.46)	80.4 (4.50)	-19.0 (4.50)	

Abbreviations: CI = confidence interval; Diff = difference; hr = hour; LSM = least square means; SE = standard error.
Sources: [redacted]

表 2.7.3.3-8　投与 26 週時における食事時インスリン量（無作為割付集団）
（ITRM、ITRN 試験）

	Prandial Dose (mean, SD, median)	
	U	U/kg
ITRM		
Humalog	12.51, 7.56, 10.00	0.16, 0.08, 0.14
LY900014	12.91, 7.19, 10.00	0.17, 0.08, 0.15
LY900014+20	13.04, 6.90, 11.00	0.17, 0.08, 0.15
ITRN		
Humalog	16.8, 10.0, 16.0	0.18, 0.09, 0.17
LY900014	17.4, 9.0, 17.0	0.19, 0.09, 0.18

Sources: [redacted]

2.7.3.3.2.3　CGM（ITRM 試験）

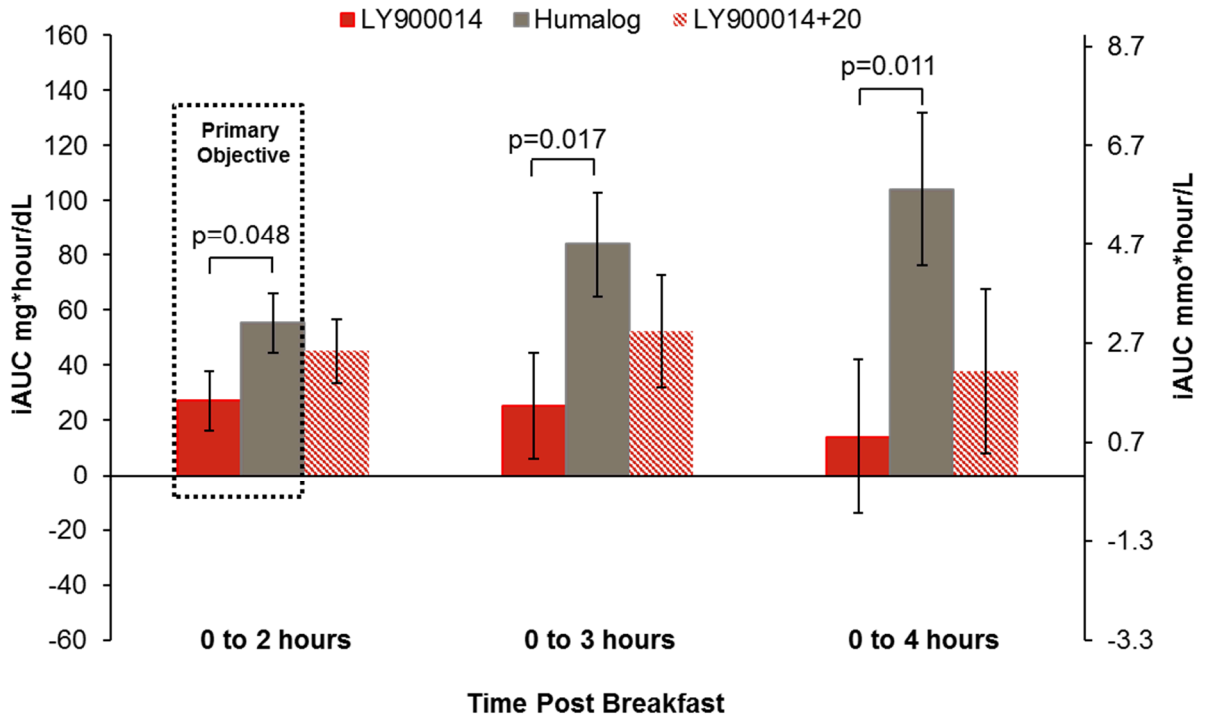
治験薬を少なくとも 1 回投与され、少なくとも 1 期間（ベースライン又はベースライン後）CGM を使用した 269 例（本剤食直前群 97 例、ヒューマログ食直前群 99 例、本剤食事開始後群 73 例）が、CGM 解析対象集団となった。CGM サブスタディの結果は、ITRM 試験の主試験から得られた主要な結果を反映及び支持するものであり、本剤食直前投与が患者にとって重要な HbA1c 以外の血糖パラメータにも良好な影響を与える可能性が示された。ITRM 試験の CGM サブスタディの治験総括報告書は第 5.3.5.1.1 項に添付した。

iAUC

投与 26 週時の朝食後の iAUC(0-2h)、iAUC(0-3h)、iAUC(0-4h)について、ヒューマログ食直前群と比較して本剤食直前群で統計学的に有意に小さかった［iAUC(0-2h)で約 51%、iAUC(0-3h)で約 70%、iAUC(0-4h)で約 87%小さかった］（図 2.7.3.3-3）。

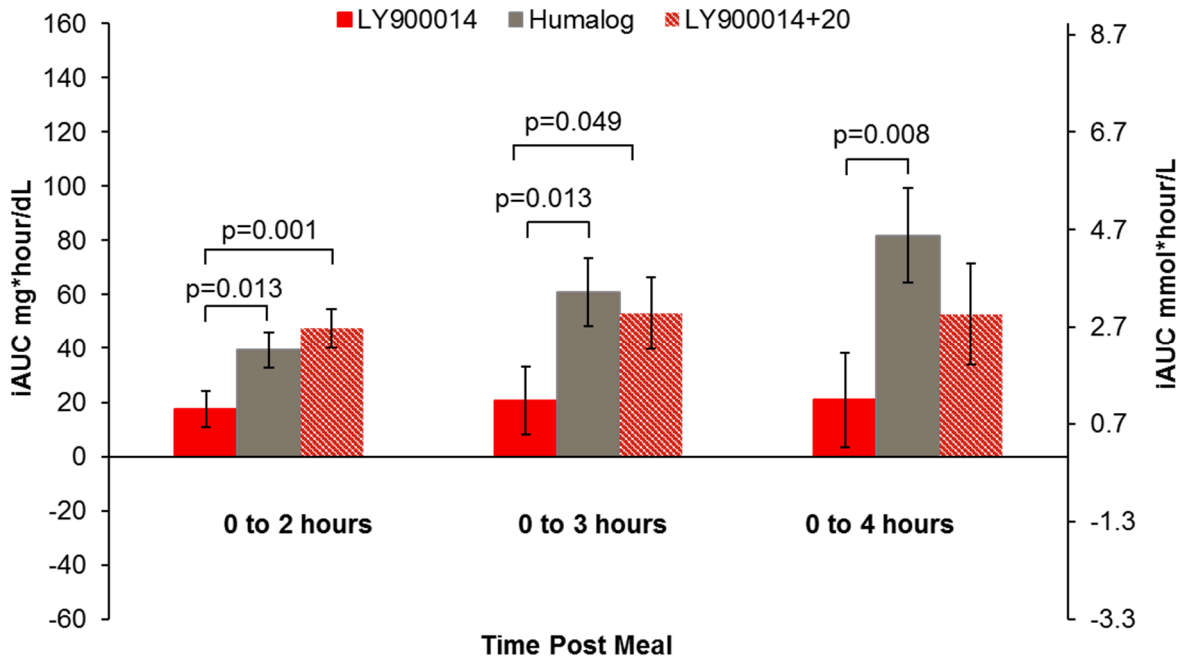
投与 26 週時のすべての食事後の iAUC(0-2h)、iAUC(0-3h)、iAUC(0-4h)についても、ヒューマログ食直前群と比較して本剤食直前群で統計学的に有意に小さかった（図 2.7.3.3-4）。

朝食後の iAUC 及びすべての食事後の iAUC について、いずれの測定時点でも本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった（図 2.7.3.3-3、図 2.7.3.3-4）。



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

図 2.7.3.3-3　投与 26 週時における朝食後の iAUC（CGM 解析対象集団）
（ITRM 試験、CGM サブスタディ）

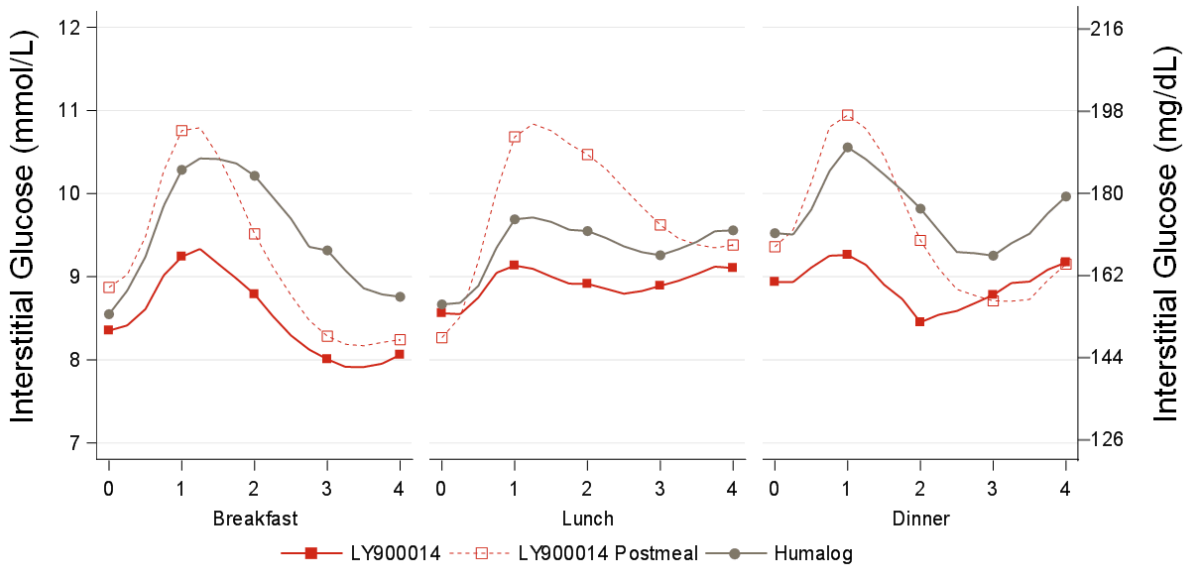


Abbreviations: iAUC=incremental area under the curve; LSM=least squares mean; SE=standard error.
Data are LSM (SE)
Source: [redacted]

図 2.7.3.3-4　　投与 26 週時におけるすべての食事後の iAUC（CGM 解析対象集団）
（ITRM 試験、CGM サブスタディ）

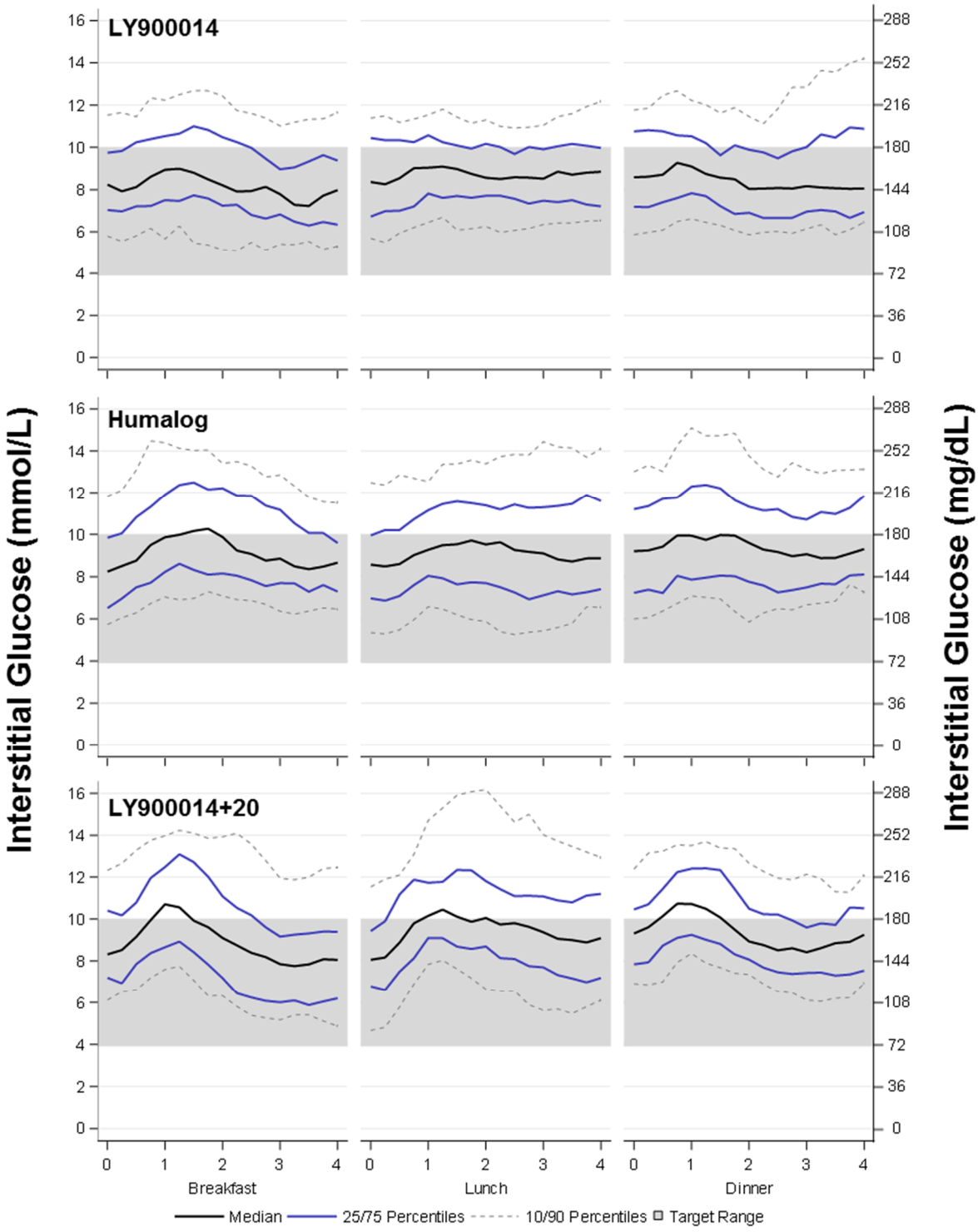
Ambulatory Glucose Profile

CGM を用いて継続的に測定した間質液グルコース値は Ambulatory Glucose Profile（AGP）で示した。上記の iAUC の算出に用いた、投与 26 週時における朝食後、昼食後及び夕食後の 0～4 時間の AGP（平均値）を図 2.7.3.3-5 に、AGP（中央値、%点）を図 2.7.3.3-6 に示す。投与 26 週時では、食後のグルコースコントロールは、朝食後、昼食後、夕食後のいずれでも、ヒューマログ食直前群と比較して本剤食直前群で良好であった［ITRM 試験治験総括報告書 CGM 補遺（第 5.3.5.1.1 項）］。また、投与 26 週時では、ヒューマログ食直前群と比較して本剤食事開始後群で、主として昼食後のグルコースコントロールの効果が低かった。



Abbreviation: CGM = continuous glucose monitoring.
Source: [redacted]

図 2.7.3.3-5　　投与 26 週時の CGM モニタリングによる AGP（平均値）
（CGM 解析対象集団）（ITRM 試験、CGM サブスタディ）



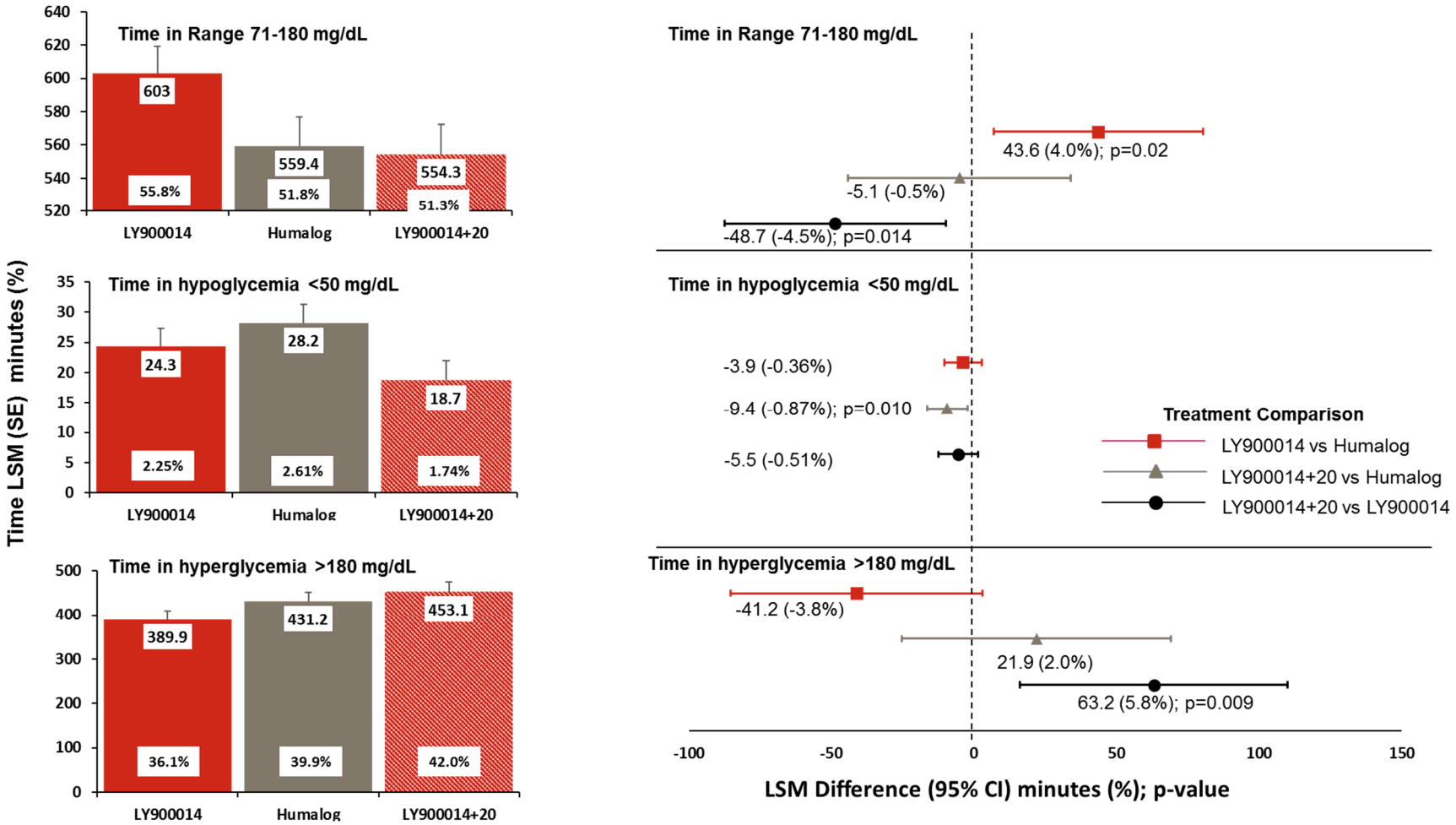
Abbreviation: CGM = continuous glucose monitoring.
Source: [redacted]

図 2.7.3.3-6　　投与 26 週時の CGM モニタリングによる AGP（中央値、%点）（CGM 解析対象集団）（ITRM 試験、CGM サブスタディ）

グルコース値が目標範囲内であった時間

投与 26 週時の日中のグルコース値が目標範囲内であった時間、グルコース値が低血糖域（50 mg/dL 未満）であった時間、グルコース値が高血糖域（180 mg/dL 超）であった時間（分）及び日中 1080 分に対する割合を図 2.7.3.3-7 に示す。

食事時インスリンが通常使用される日中にグルコース値が目標範囲内であった時間がヒューマログ食直前群と比較して本剤食直前群で長かった。本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して、夜間に低血糖域（50 mg/dL 未満及び 70 mg/dL 以下）であった時間が短く、また、日中に高血糖域（180 mg/dL 超）であった時間も一貫して短い傾向が見られた。

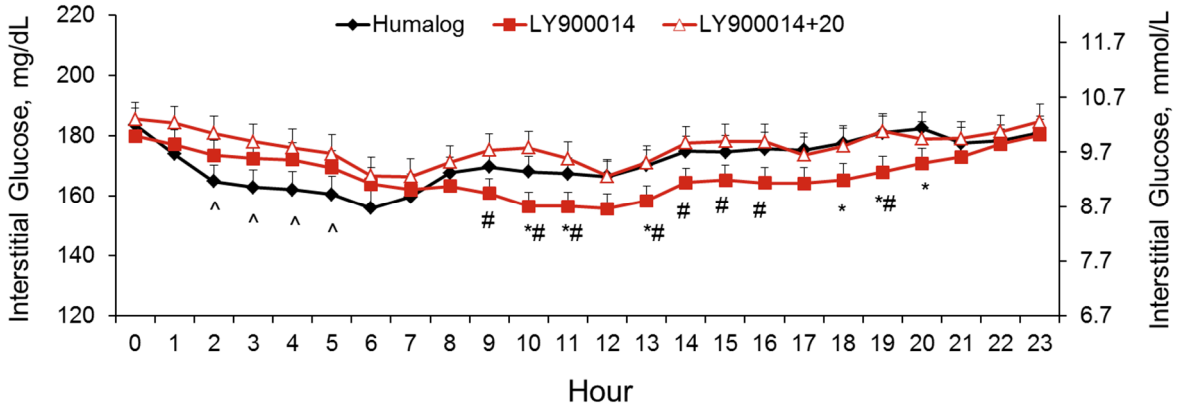


Abbreviations: CI = confidence interval; LSM = least squares mean; SE = standard error.
Sources: [redacted]

図 2.7.3.3-7　投与 26 週時の日中（午前 6 時から午前 0 時まで）のグルコース値が目標範囲内、低血糖域、高血糖域であった時間（分）及び日中 1080 分に対する割合（CGM 解析対象集団）（ITRM 試験、CGM サブスタディ）

24 時間のグルコースプロファイル

CGM により 24 時間のグルコースプロファイルを評価した。投与 26 週時における CGM によるグルコース値の時間平均を図 2.7.3.3-8 に示す。ヒューマログ食直前群と比較して、本剤食直前群でグルコース値の時間平均が統計学的に有意に低い時間が日中に認められた。ヒューマログ食直前群と比較して、本剤食事開始後群で午前 2 時から午前 5 時までのグルコース値の時間平均が統計学的に有意に高かった。



Abbreviations: LSM = least squares mean; SE = standard error.
*p<0.05, LY900014 versus Humalog
^p<0.05, LY900014+20 versus Humalog
#p<0.05, LY900014+20 versus LY900014
Values are LSM+SE
Source: [redacted]

図 2.7.3.3-8　投与 26 週時の CGM による 0 時から 23 時のグルコース値の時間平均（CGM 解析対象集団）（ITRM 試験、CGM サブスタディ）

2.7.3.3.2.4　副次的評価項目

HbA1c 目標値を達成した被験者の割合、10 ポイント SMBG、インスリン量、体重の変化量及び 1,5-AG 値について以下に記載する。

HbA1c 目標値を達成した被験者の割合

HbA1c 目標値（6.5%以下及び 7%未満）を達成した被験者の割合を表 2.7.3.3-9 に示す。

ITRM 試験

投与 26 週時で HbA1c 目標値を達成した被験者の割合は、本剤食直前群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。また、本剤食事開始後群では、ヒューマログ食直前群と比較して統計学的に有意に低かった。

ITRN 試験

いずれの測定時点でも、HbA1c 目標値を達成した被験者の割合について、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

表 2.7.3.3-9　ベースライン時及び投与 26 週時において HbA1c 目標値を達成した被験者の割合（無作為割付集団）（ITRM、ITRN 試験）

Treatment Group	Proportion Achieving HbA1c Targets (n [%])		Odds Ratio at Week 26 A: LY900014 / Humalog (95% CI), p-value B: LY900014+20 / Humalog (95% CI), p-value C: LY900014+20 /LY900014 (95% CI), p-value
	Baseline	Week 26	
ITRM, HbA1c ≤6.5%			
Humalog	46 (10.4)	65 (15.6)	A: 1.16 (0.75, 1.78), p=0.508 B: 0.60 (0.36, 0.99), p=0.046 C: 0.52 (0.32, 0.85), p=0.009
LY900014	48 (10.7)	72 (16.8)	
LY900014+20	23 (7.1)	31 (10.0)	
ITRN, HbA1c ≤6.5%			
Humalog	42 (12.5)	113 (35.3)	A: 1.02 (0.72, 1.45), p=0.912
LY900014	44 (13.2)	121 (38.3)	
ITRM, HbA1c <7%			
Humalog	137 (31.0)	140 (33.6)	A: 1.23 (0.88, 1.73), p=0.222 B: 0.63 (0.44, 0.91), p=0.014 C: 0.51 (0.35, 0.74), p<0.001
LY900014	133 (29.6)	160 (37.4)	
LY900014+20	79 (24.5)	79 (25.6)	
ITRN, HbA1c <7%			
Humalog	103 (30.8)	168 (52.5)	A: 1.24 (0.87, 1.77), p=0.238
LY900014	113 (33.8)	184 (58.2)	

Abbreviations: CI = confidence interval; HbA1c = hemoglobin A1c; n = number of patients in the specified category.
Sources: [redacted]

10 ポイント SMBG

ベースライン時及び投与 26 週時における 10 ポイント SMBG プロファイルを図 2.7.3.3-9 及び図 2.7.3.3-10 に示す。10 ポイント SMBG による血糖値の詳細なデータは、ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table ITRM.14.50～Table ITRM.14.53 及び ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table ITRN.14.46～Table ITRN.14.49 に示す。

ITRM 試験

投与 26 週時における 10 ポイント SMBG で得られた血糖値は、本剤食直前群ではヒューマログ食直前群と比較して、朝食後 1 時間及び朝食後 2 時間で統計学的に有意に低かった。投与 26 週時における他の測定時点では、本剤食直前群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった（図 2.7.3.3-9）。また、投与 26 週時の 1 日平均血糖値及び 1 日の食事開始前の平均血糖値について、本剤食直前群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。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、食前から食後 1 時間の 1 日平均及び食前から食後 2 時間の 1 日平均で統計学的に有意に小さかった。

投与 26 週時における 10 ポイント SMBG で得られた血糖値は、本剤食事開始後群ではヒューマログ食直前群と比較して、昼食後 1 時間及び夕食後 1 時間で統計学的に有意に高かった。投与 26 週時における他の測定時点では、本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった（図 2.7.3.3-9）。また、投与 26 週時の 1 日平均血糖値及び 1 日の食事開

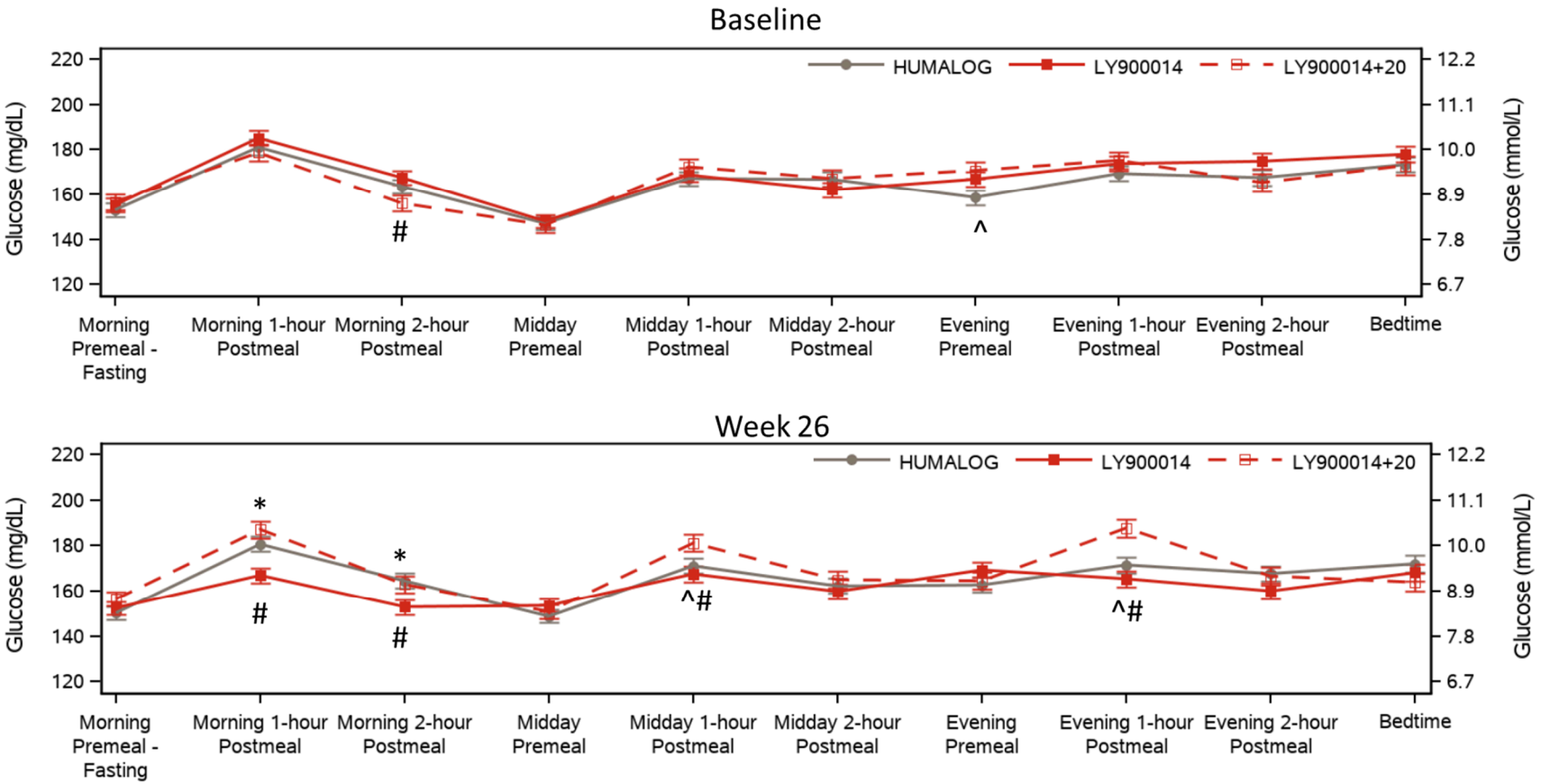
始前の平均血糖値について、本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。本剤食事開始後群では、ヒューマログ食直前群と比較して、1 日の食後 1 時間の平均血糖値が統計学的に有意に高く、食後血糖値の上昇幅については、夕食前から夕食後 1 時間及び食前から食後 1 時間の 1 日平均で統計学的に有意に大きかった。

10 ポイント SMBG による血糖値の変動は、投与 26 週時における日内変動及び日間変動（CV 又は SD）について、本剤食直前群とヒューマログ食直前群の間及び本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。

ITRN 試験

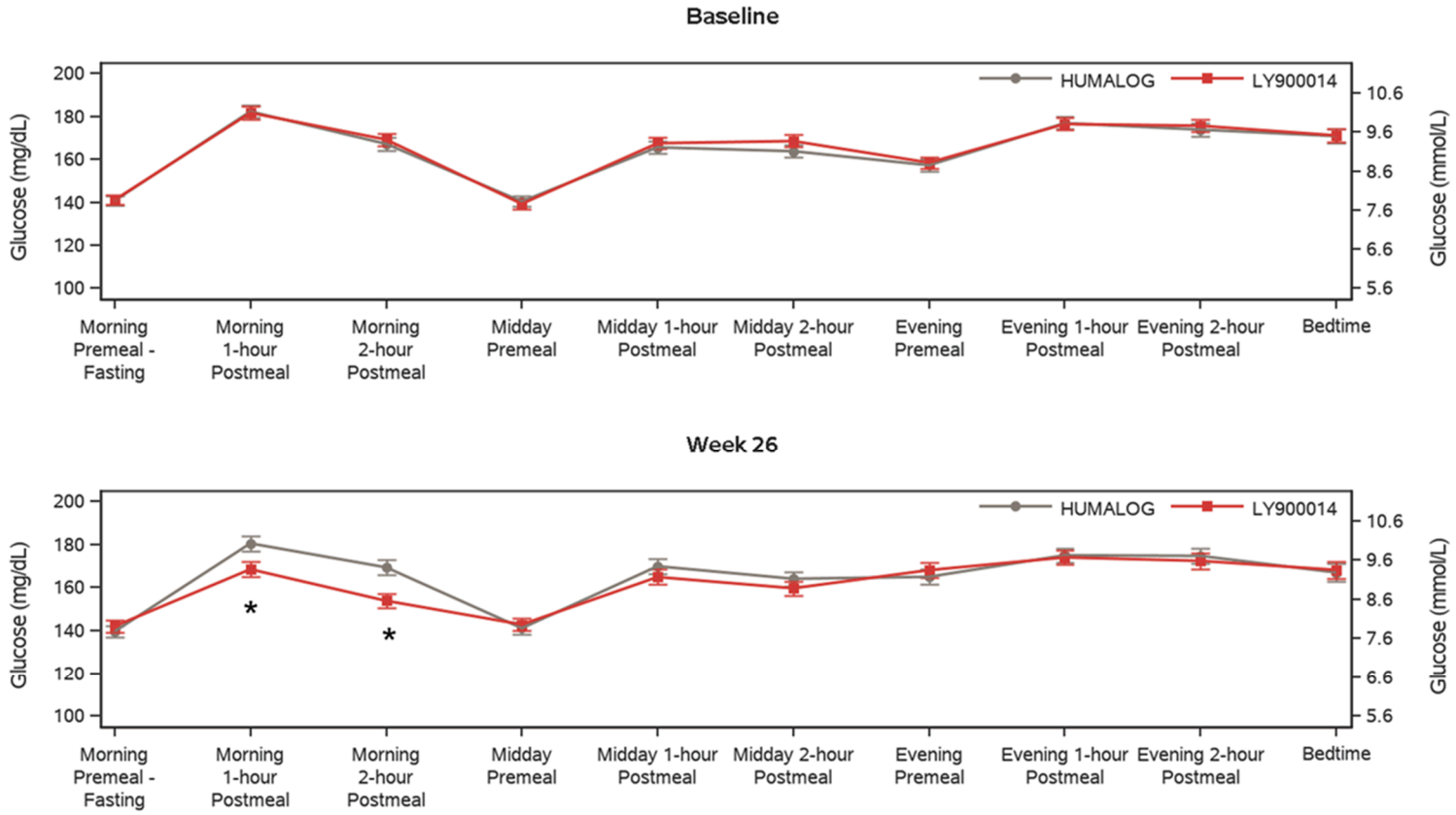
投与 26 週時における 10 ポイント SMBG で得られた血糖値では、本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して、朝食後 1 時間及び朝食後 2 時間で統計学的に有意に低かった。投与 26 週時における他の測定時点では、本剤食直前群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった（図 2.7.3.3-10）。また、投与 26 週時の 1 日平均血糖値及び 1 日の食事開始前の平均血糖値についても、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。食後血糖値の上昇幅については、本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して、食前から食後 1 時間の 1 日平均及び食前から食後 2 時間の 1 日平均で統計学的に有意に小さかった。

10 ポイント SMBG による血糖値の変動は、投与 26 週時における日内変動及び日間変動（CV 又は SD）について、本剤食直前群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。



Abbreviations: LSM = least squares mean; SEM =standard error of the mean.
*p<0.05 for pairwise comparison LY900014 versus Humalog
^p<0.05 for pairwise comparison LY900014+20 versus Humalog
#p<0.05 for pairwise comparison LY900014+20 versus LY900014
Data are LSM ± SEM
Sources: [redacted]

図 2.7.3.3-9　ベースライン時及び投与 26 週時における 10 ポイント SMBG プロファイル（無作為割付集団）（ITRM 試験）



Data are LSM (SE)
*p<0.001

Abbreviations: LSM = least squares mean; SE = standard error.
Source: [redacted]

図 2.7.3.3-10　ベースライン時及び投与 26 週時における 10 ポイント SMBG プロファイル（無作為割付集団）（ITRN 試験）

インスリン量

導入期間及び投与 26 週時までの 1 日の基礎インスリン量、食事時インスリン量及び総インスリン量を図 2.7.3.3-11 及び図 2.7.3.3-12 に示す。

ITRM 試験

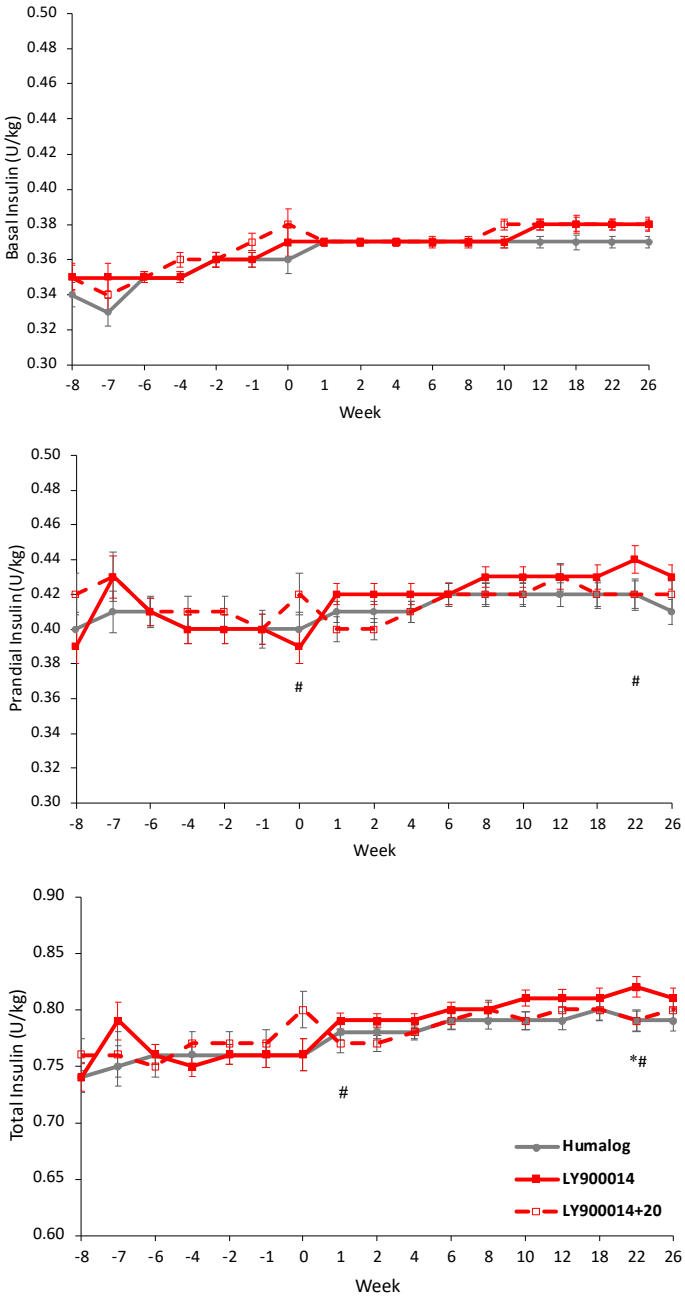
投与 26 週時において、基礎インスリン量、食事時インスリン量、総インスリン量について、本剤食直前群及び本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。

食事時インスリン/総インスリン量比についても、投与 26 週時において 3 投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった（本剤食直前群：52.1%、本剤食事開始後群：51.3%、ヒューマログ食直前群：51.7%）。

ITRN 試験

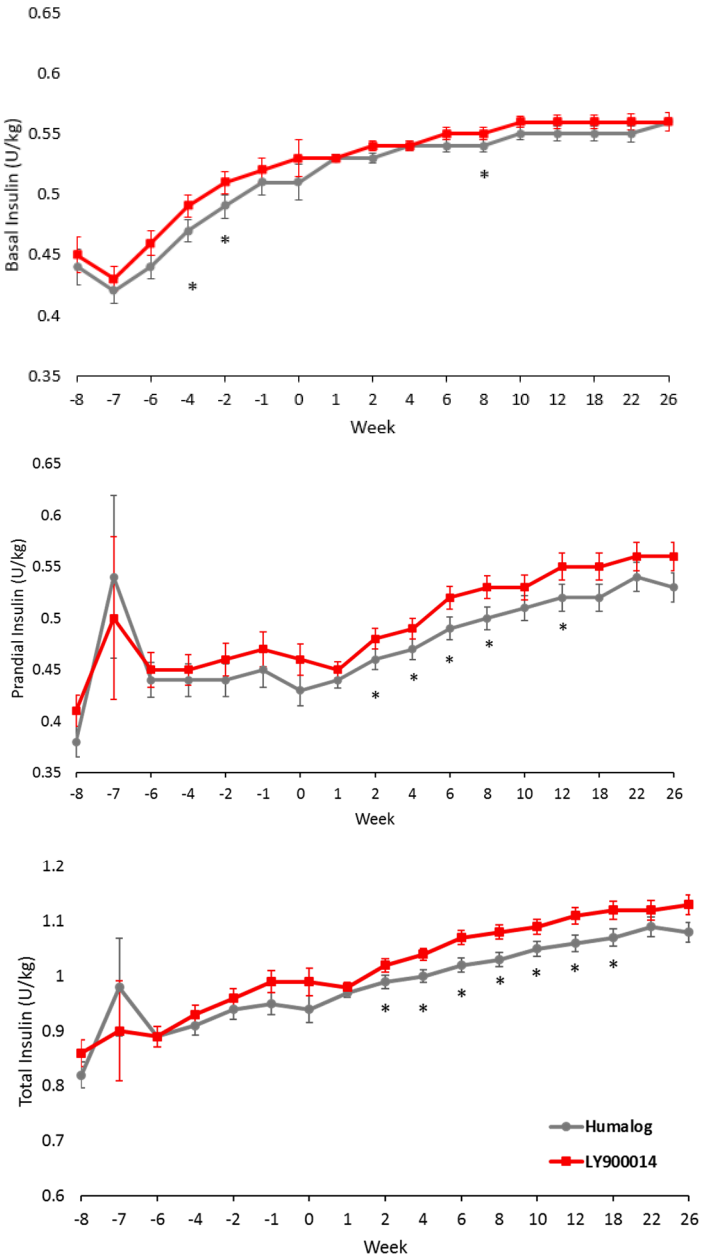
基礎インスリン量について、投与 26 週時において本剤食直前群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。食事時インスリン量及び総インスリン量については、ヒューマログ食直前群と比較して本剤食直前群で高用量であったが、体重で調整した食事時インスリン量及び体重で調整した総インスリン量（U/kg/day）では投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

食事時インスリン/総インスリン量比について、投与 26 週時において投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった（本剤食直前群：49.7%、ヒューマログ食直前群：48.5%）。



*p<0.05 for pairwise comparison LY900014 versus Humalog
#p<0.05 for pairwise comparison LY900014+20 versus LY900014
Sources: [redacted]

図 2.7.3.3-11　導入期間及び投与 26 週時までの基礎インスリン量、食事時インスリン量、総インスリン量（U/kg）（無作為割付集団）（ITRM 試験）



*p<0.05 for pairwise comparison LY900014 versus Humalog
Sources: [redacted]

図 2.7.3.3-12　導入期間及び投与 26 週時までの基礎インスリン量、食事時インスリン量、総インスリン量（U/kg）（無作為割付集団）（ITRN 試験）

1,5-AG 値

ベースライン時及び投与 26 週時における 1,5-AG 値を表 2.7.3.3-10 に示す。

ITRM 試験

投与 26 週時における 1,5-AG 値は、本剤食直前群でベースラインからわずかに増加（改善）しており、本剤食事開始後群及びヒューマログ食直前群ではわずかに減少した。投与 26 週時の 1,5-AG 値は本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して、統計学的に有意に大きかった。

ITRN 試験

1,5-AG 値は、ベースラインから投与 26 週時まで本剤食直前群及びヒューマログ食直前群で同様に増加した。

表 2.7.3.3-10　ベースライン時及び投与 26 週時における 1,5-AG 値（無作為割付集団）（ITRM、ITRN 試験）

Treatment Group	Serum 1,5-Anhydroglucitol (mg/L) LSM (SE)			LSM Difference at Week 26 A: LY900014 - Humalog (95% CI), p-value B: LY900014+20 - Humalog (95% CI), p-value C: LY900014+20 - LY900014 (95% CI), p-value
	Baseline	Week 26	Change from Baseline at Week 26	
ITRM				
Humalog	4.93 (0.137)	4.64 (0.109)	-0.22 (0.109)	A: 0.40 (0.14, 0.67), p=0.003 B: -0.16 (-0.45, 0.13), p=0.276 C: -0.57 (-0.86, -0.28), p<0.001
LY900014	4.87 (0.135)	5.04 (0.108)	0.19 (0.108)	
LY900014+20	4.76 (0.161)	4.48 (0.124)	-0.38 (0.124)	
ITRN				
Humalog	7.70 (0.28)	9.47 (0.23)	2.15 (0.23)	A: -0.15 (-0.73, 0.42), p=0.600
LY900014	6.94 (0.28)	9.32 (0.24)	1.99 (0.24)	

Abbreviations: 1,5-AG = 1,5-Anhydroglucitol; CI = confidence interval; LSM = least squares mean; SE = standard error.
Sources: [redacted]

2.7.3.3.3　ITSI 試験

ITSI 試験は少数例を対象とした安全性評価を目的とする試験であり、統計学的な評価をするのに十分な検出力を有していない。本項では数値的な傾向のみを記載した。クロスオーバーデザインであるため、6 週間の各治療期間のうち投与 4～6 週時の結果を比較した。また、治療期間第 2 期の結果への治療期間第 1 期の影響が大きい評価項目（HbA1c、1,5-AG など）については治療期間第 1 期の結果のみ記載した。

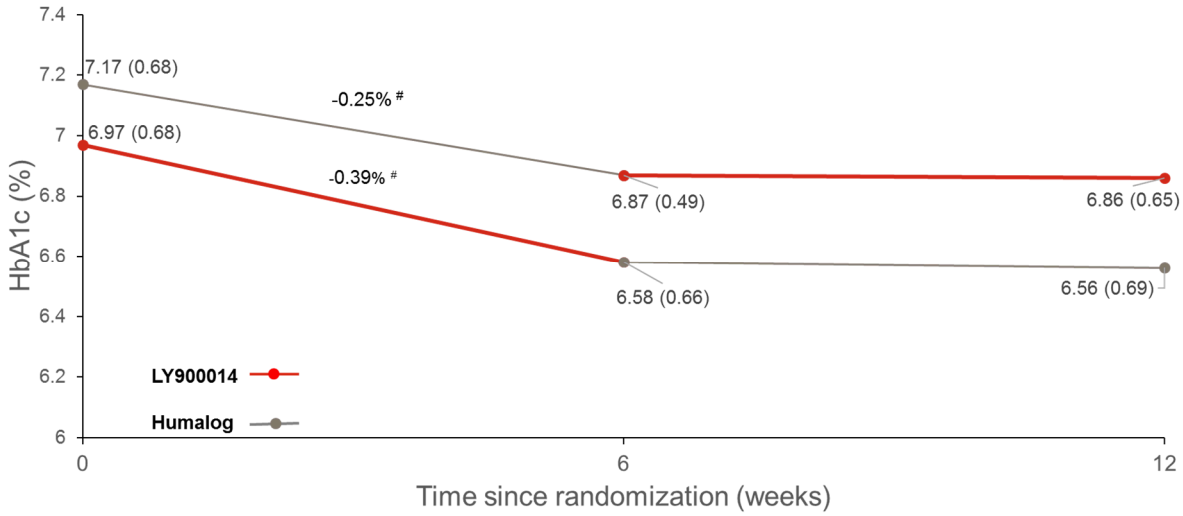
インスリン量

投与 6 週時において、1 日の基礎インスリン量、1 日のボーラスインスリン量（食事時及び補正）及び 1 日総インスリン量は本剤投与時及びヒューマログ投与時で同様であった。また、投与 6 週時におけるボーラスインスリン/総インスリン量比は本剤投与時及びヒューマログ投与時で同様であった（本剤投与時：44.2%、ヒューマログ投与時：46.6%）。

HbA1c

ITSI 試験での治療期間第 1 期及び治療期間第 2 期における HbA1c（平均値）の推移を図 2.7.3.3-13 に示す。ITSI 試験では、すべての被験者が良好な血糖コントロール状態で試験に組み入れられたが、血糖コントロールは治療期間第 1 期で更に改善し、治療期間第 2 期を通じて維持された。

いずれの治験薬投与時でも治療期間第 1 期及び第 2 期において血糖コントロールが維持された。HbA1c のベースライン値がヒューマログ投与時と比較して本剤投与時で低かったにもかかわらず（本剤投与時：6.97%、ヒューマログ投与時：7.17%）、治療期間第 1 期における HbA1c のベースラインからの平均変化量（95% CI）は、ヒューマログ投与時と比較して本剤投与時で低下が大きかった［本剤投与時：-0.39%（-0.55%～-0.22%）、ヒューマログ投与時：-0.25%（-0.42%～-0.09%）］。

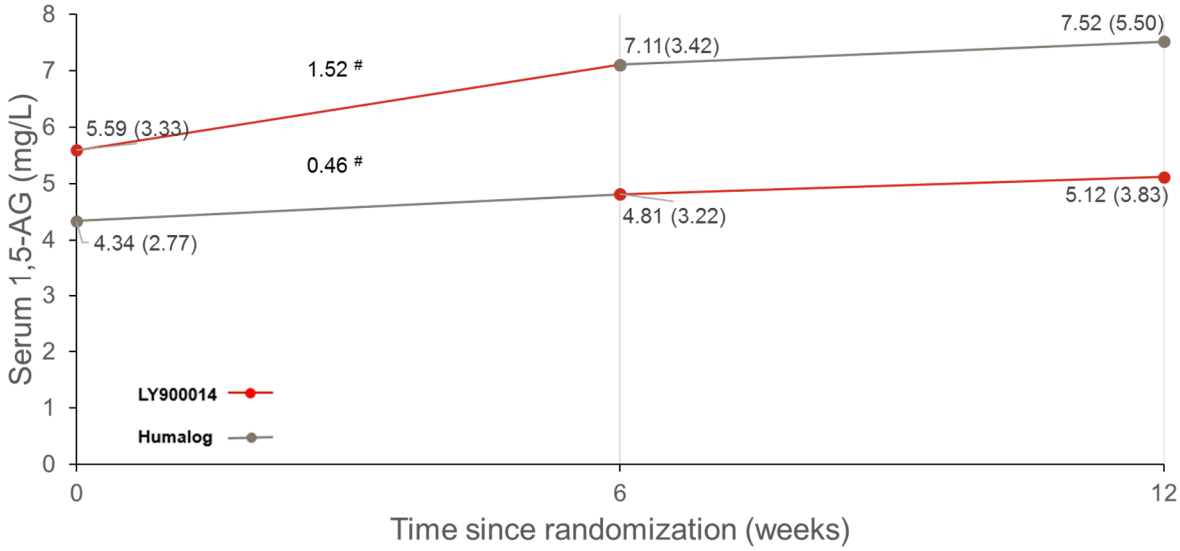


Abbreviations: HbA1c = hemoglobin A1c; SD = standard deviation.
Mean (±SD)
#=change from baseline
Source: [redacted]

図 2.7.3.3-13　治療期間第 1 期及び治療期間第 2 期における HbA1c（平均値）の推移（無作為割付集団）（ITSI 試験）

1,5-AG 値

ITSI 試験での治療期間第 1 期及び治療期間第 2 期における 1,5-AG 値（平均値）の推移を図 2.7.3.3-14 に示す。治療期間第 1 期のヒューマログ投与前と比較して本剤投与前の 1,5-AG 値（ベースライン値）が高かったにもかかわらず、1,5-AG 値の平均変化量（95% CI）は、治療期間第 1 期でヒューマログ投与時と比較して本剤投与時で改善（増加）傾向を示した［本剤投与時：1.52 mg/L（0.69～2.35 mg/L）、ヒューマログ投与時：0.46 mg/L（-0.02～0.95 mg/L）］。



Abbreviations: 1,5-AG = 1,5-Anhydroglucitol; SD = standard deviation.
Mean (±SD)
#=change from baseline
Source: [redacted]

図 2.7.3.3-14　治療期間第 1 期及び治療期間第 2 期における 1,5-AG 値（平均値）の推移（無作為割付集団）（ITSI 試験）

CGM 所見

AGP について、ヒューマログ投与時と比較して本剤投与時で朝食後の血糖コントロールで改善傾向が見られ、その他の指標でも血糖コントロールの改善傾向が一貫して見られた（図 2.7.3.3-15）。

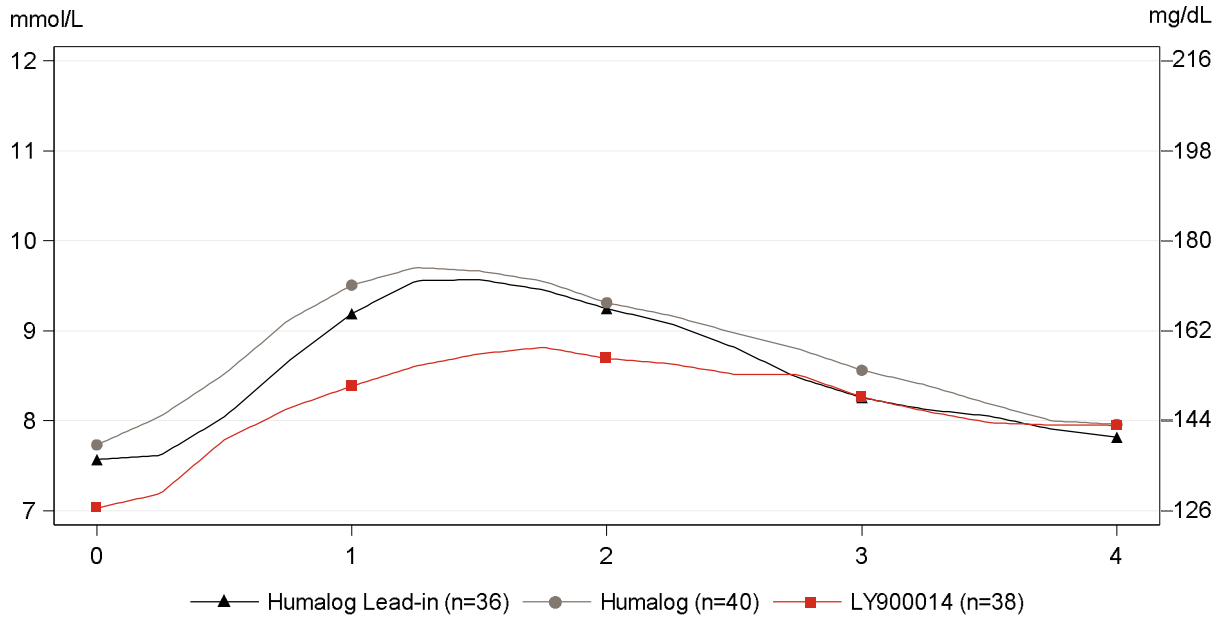
朝食後の iAUC を図 2.7.3.3-16 に示す。治療期間 6 週間の投与 4～6 週時において、朝食後の iAUC(0-1h)又は iAUC(0-2h)について、本剤投与時とヒューマログ投与時の間で統計学的に有意な差は見られなかったが、本剤投与時でヒューマログ投与時と比較して小さい傾向が見られた。

食後グルコース値の上昇幅（朝食後 0～1 時間及び朝食後 0～2 時間の平均上昇幅、朝食後 3 時間以内の最高グルコース値）は、ヒューマログ投与時と比較して本剤投与時で小さい傾向が見られた。

投与 4～6 週時において、グルコース値が目標範囲内（71～180 mg/dL）であった時間の本剤投与時とヒューマログ投与時の差は、日中及び 24 時間でそれぞれ約 31 分及び約 39 分であり、本剤投与時にヒューマログ投与時と比較して長い傾向が見られた。投与 4～6 週時において、日中、

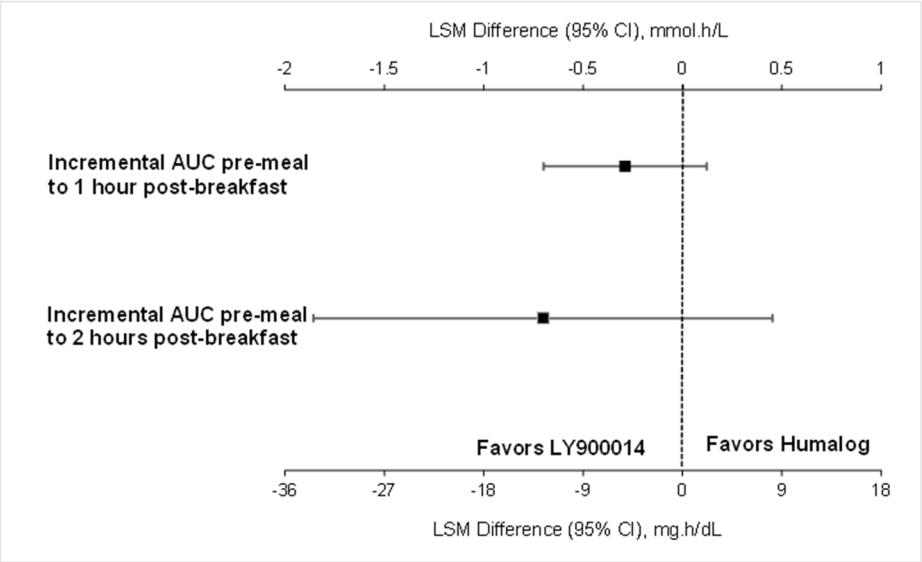
夜間及び 24 時間でグルコース値が目標範囲内であった時間について、本剤投与時とヒューマログ投与時の間で統計学的に有意な差は見られなかった。

投与 4～6 週時の朝食後 1 時間及び朝食後 2 時間では、グルコース値が目標範囲内（71～180 mg/dL 及び 71～140 mg/dL）であった時間は、ヒューマログ投与時と比較して本剤投与時で統計学的に有意に長かった［図 2.7.3.3-17 及び ITSI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Figure ITSI.11.9］。



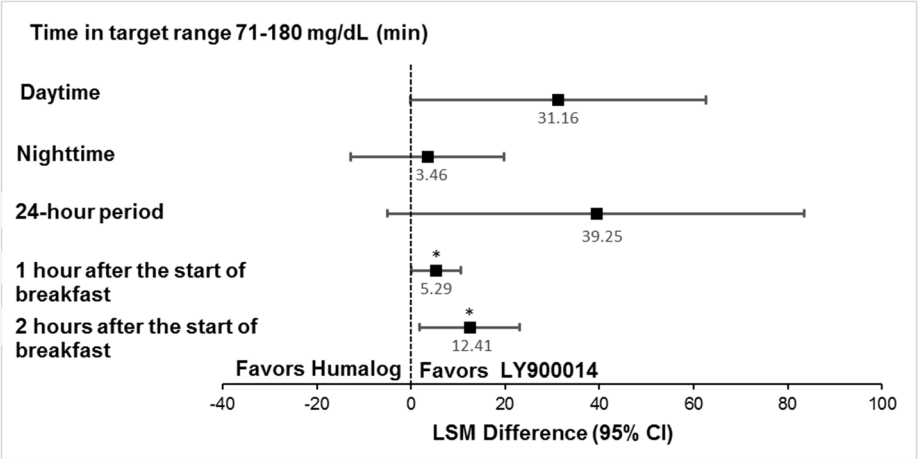
Notes: 0 hr mean is calculated as the average of the CGM values in the time window [-19, 0] mins relative to the start of the meal.
Notes: Mean lines are calculated at 15 minute intervals relative to meal start time using locally weighted polynomial regression (0.15 smoothing).
Notes: Only subjects with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

図 2.7.3.3-15　投与 4～6 週時の朝食後 0～4 時間の AGP（平均値）
（CGM 解析対象集団）（ITSI 試験）



Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; CI = confidence interval; LSM = Least Squares mean.
Source: [redacted]

図 2.7.3.3-16 投与 4～6 週時における朝食後の iAUC（CGM 解析対象集団）（ITSI 試験）



Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; CI = confidence interval; LSM = Least Squares mean.
*p<0.05
Source: [redacted]

図 2.7.3.3-17 投与 4～6 週時にグルコース値が目標範囲内であった時間（CGM 解析対象集団）（ITSI 試験）

間質液グルコース値減少率

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

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

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

上記区分の 1、3、4 では、投与 6 週時までにおいて、本剤投与時とヒューマログ投与時の間で間質液グルコース値減少率には統計学的に有意な差は見られなかった。

2.7.3.3.4　部分集団における結果の比較

2.7.3.3.4.1　日本人集団における結果

ITRM 試験及び ITRN 試験は日本人を含む国際共同試験として実施した。本項では全体集団の結果に基づいて日本人集団の有効性の評価を行うことの適切性について検討するため、主な有効性評価項目の結果の全体集団と日本人集団での一貫性を評価した。

2.7.3.3.4.1.1　ITRM 試験

2.7.3.3.4.1.1.1　被験者の内訳

T1D 患者を対象とした ITRM 試験の全体集団では、1316 例が組み入れられ、1222 例が無作為に割付られた（本剤食直前群 451 例、ヒューマログ食直前群 442 例、本剤食事開始後群 329 例）。日本人集団では、168 例が組み入れられ、167 例が治験薬投与群に無作為に割付られた（本剤食直前群 62 例、ヒューマログ食直前群 59 例、本剤食事開始後群 46 例）。

ITRM 試験の日本人集団の中止の内訳を表 2.7.3.3-11 に示す。日本人集団で、投与 26 週時までに治験薬の投与を中止した被験者は 2 例［本剤食直前群 1 例（1.6%）、ヒューマログ食直前群 0 例、本剤食事開始後群 1 例（2.2%）］であった。26 週時までの投与中止理由は、被験者の意思 1 例（本剤食直前群）、有害事象 1 例（本剤食事開始後群）であった。

被験者 1 例（本剤食直前群）が試験を中止したが、表 2.7.3.3-11 では投与中止例として取り扱われた。本試験では、試験中止の情報を後観察来院（Visit 801）又は中止時来院で収集することとしており、26 週間の投与期間のデータベース固定では、投与 26 週時（Visit 18）までのデータのみが含まれた。後観察来院時（Visit 801）に収集した試験中止の情報は含まれないため、この症例は表 2.7.3.3-11 では「試験中止」ではなく、「投与中止」としてカウントされている。試験中止の理由は被験者の意思であった。

表 2.7.3.3-11 日本人集団における試験の中止例の内訳（無作為割付集団）（ITRM 試験）

	Humalog (N=59)		LY900014 (N=62)		LY900014 Postmeal (N=46)		Total (N=167)		p-values			
										Pairwise*b		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	Overall *a	Trt A vs. Trt B	Trt A vs. Trt C	Trt B vs. Trt C
Treatment Disposition:												
Discontinued	0	(0.0)	2	(3.2)	1	(2.2)	3	(1.8)	0.494	0.496	0.438	1.000
Reasons for Treatment Discontinuation:												
Adverse Event	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(0.6)	0.275	-	0.438	0.426
Withdrawal By Subject	0	(0.0)	2	(3.2)	0	(0.0)	2	(1.2)	0.335	0.496	-	0.506

Abbreviations: N = number of subjects in analysis population ; n = number of subjects within category; - = not calculable;
Trt A=Humalog; Trt B=LY900014; Trt C=LY900014 Postmeal.
*a - p value for overall treatment effect were computed using Fisher's Exact test.
*b - p value for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's Exact test.

2.7.3.3.4.1.1.2　　人口統計学的特性及び他の疾患特性

全体集団及び日本人集団における被験者背景を表 2.7.3.3-12 に示す。

日本人集団の被験者背景について、全体集団と比較して、体重、BMI、T1D の罹患期間、基礎インスリンの種類、インスリン量調整法及び CGM/FGM の使用有無で差が認められたが、その他は全体集団とおおむね同様であった。

日本人集団では、いずれの人口統計学的及びベースラインにおける特性についても、3 投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

日本人集団全体の年齢の平均値は 49.42 歳で、65 歳未満は 88.6%（148 例）であった。50.9%（85 例）が男性であった。T1D の罹患期間の平均値は 15.73 年であった。BMI の平均値は 23.96 kg/m^2、体重の平均値は 64.67 kg 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 デグルデク（1 日 1 回）が 86.8%（145 例）、インスリン グラルギン 100 U（1 日 1 回）が 6.6%（11 例）、インスリン グラルギン 300 U（1 日 1 回）が 4.2%（7 例）、インスリン グラルギン 100 U（1 日 2 回）が 1.8%（3 例）及びインスリン デテミルが 0.6%（1 例）であった。試験開始前に被験者が使用していた食事時インスリンは、インスリン アスパルトが 49.1%（82 例）、インスリン リスプロが 30.5%（51 例）及びインスリン グルリジンが 20.4%（34 例）であった。導入期間に被験者が使用していた基礎インスリンは、インスリン デグルデク（1 日 1 回）が 89.8%（150 例）、インスリン グラルギン 100 U（1 日 1 回）が 8.4%（14 例）及びインスリン グラルギン 100 U（1 日 2 回）が 1.8%（3 例）であった。

本試験では 2 種類のインスリン量調整法が用いられ、パターン調整法は 83.2%（139 例）、カーボカウント法は 16.8%（28 例）であった。試験期間中の CGM/FGM の使用は 2.4%（4 例）であった。

スクリーニング時（Visit 1、-9 週時）の HbA1c の平均値は 7.95%であった。ベースライン時（Visit 8、0 週時）では HbA1c の平均値は 7.49%に低下した。

組入れ時（Visit 2、-8 週時）の空腹時血糖の平均値は 170.54 mg/dL であった。ベースライン時（Visit 8、0 週時）では空腹時血糖値の平均値は 128.30 mg/dL に低下した。

表 2.7.3.3-12　全体集団及び日本人集団における被験者背景（無作為割付集団）（ITRM 試験）

	Study ITRM (T1D)					
	Overall N=1222			Japanese N=167		
Variable Statistic	**Humalog N=442**	**LY900014 N=451**	**LY900014+20 N=329**	**Humalog N=59**	**LY900014 N=62**	**LY900014+20 N=46**
Sex (n [%])						
Female	186 (42.1)	201 (44.6)	147 (44.7)	30 (50.8)	29 (46.8)	23 (50.0)
Male	256 (57.9)	250 (55.4)	182 (55.3)	29 (49.2)	33 (53.2)	23 (50.0)
Age (years)						
Mean (SD)	44.5 (13.6)	44.1 (13.7)	44.5 (14.3)	49.5 (10.4)	47.5 (12.4)	51.8 (11.3)
Age Group (n [%])						
18 to <65 years	407 (92.1)	415 (92.0)	302 (91.8)	53 (89.8)	56 (90.3)	39 (84.8)
≥65 to <85 years	35 (7.9)	36 (8.0)	27 (8.2)	6 (10.2)	6 (9.7)	7 (15.2)
Race (n [%])[a]						
Asian	78 (17.6)	86 (19.1)	63 (19.1)	59 (100.0)	62 (100.0)	46 (100.0)
Black or African American	9 (2.0)	7 (1.6)	5 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
White	344 (77.8)	346 (76.7)	254 (77.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Duration of Diabetes (years)						
Mean (SD)	19.1 (12.0)	18.8 (12.3)	18.8 (11.7)	16.8 (11.0)	14.6 (9.3)	16.0 (10.5)
Body Weight (kg)						
Mean (SD)	77.3 (16.7)	77.3 (16.2)	77.6 (17.3)	62.6 (11.0)	67.0 (14.2)	64.2 (12.9)
BMI (kg/m^2)						
Mean (SD)	26.4 (4.3)	26.6 (4.2)	26.7 (4.6)	23.5 (3.0)	24.5 (3.7)	23.9 (3.8)
HbA_{1c} Mean (SD)						
Study Entry (%)	8.02 (0.67)	8.04 (0.65)	8.03 (0.61)	7.91 (0.57)	7.98 (0.58)	7.95 (0.53)
Baseline (%)	7.33 (0.67)	7.34 (0.65)	7.36 (0.64)	7.44 (0.64)	7.52 (0.64)	7.51 (0.60)
Fasting Glucose Mean (SD)						
Visit 2 (mg/dL)	176.05 (72.53)	171.61 (75.29)	175.00 (75.25)	180.27 (77.89)	164.08 (74.48)	166.75 (64.61)
Baseline (mg/dL)	126.19 (41.56)	126.29 (41.98)	129.51 (44.67)	130.21 (49.67)	127.25 (29.52)	127.27 (42.45)
Type of Basal Insulin and Frequency at Study Entry						
Degludec U100 (QD)	119 (26.9)	129 (28.6)	104 (31.6)	51 (86.4)	55 (88.7)	39 (84.8)
Degludec U200 (QD)	8 (1.8)	13 (2.9)	5 (1.5)	-	-	-
Detemir U100 (BID)	26 (5.9)	18 (4.0)	14 (4.3)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Detemir U100 (QD)	19 (4.3)	22 (4.9)	10 (3.0)	-	-	-
Glargine U100 (BID)	24 (5.4)	28 (6.2)	20 (6.1)	1 (1.7)	2 (3.2)	0 (0.0)
Glargine U100 (QD)	177 (40.0)	167 (37.0)	128 (38.9)	3 (5.1)	4 (6.5)	4 (8.7)
Glargine U300 (BID)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.3)	-	-	-
Glargine U300 (QD)	60 (13.6)	60 (13.3)	38 (11.6)	3 (5.1)	1 (1.6)	3 (6.5)
NPH (BID)	5 (1.1)	7 (1.6)	6 (1.8)	-	-	-
NPH (QD)	3 (0.7)	5 (1.1)	3 (0.9)	-	-	-

	Study ITRM (T1D)					
	Overall N=1222			Japanese N=167		
Variable Statistic	**Humalog N=442**	**LY900014 N=451**	**LY900014+20 N=329**	**Humalog N=59**	**LY900014 N=62**	**LY900014+20 N=46**
Type of Basal Insulin and Frequency During Lead-in						
Degludec U100 (QD)	193 (43.7)	197 (43.7)	149 (45.3)	53 (89.8)	55 (88.7)	42 (91.3)
Glargine U100 (BID)	30 (6.8)	42 (9.3)	27 (8.2)	1 (1.7)	2 (3.2)	0 (0.0)
Glargine U100 (QD)	219 (49.5)	212 (47.0)	153 (46.5)	5 (8.5)	5 (8.1)	4 (8.7)
Stratification Factors						
Prandial Insulin Dosing Plan						
Carbohydrate Counting	205 (46.4)	201 (44.6)	148 (45.0)	8 (13.6)	11 (17.7)	9 (19.6)
Pattern Adjustment	237 (53.6)	250 (55.4)	181 (55.0)	51 (86.4)	51 (82.3)	37 (80.4)
Personal CGM/FGM Use, n (%)						
Yes	51 (11.5)	45 (10.0)	46 (14.0)	1 (1.7)	3 (4.8)	0 (0.0)

Abbreviations: BMI = body mass index; CGM = continuous glucose monitoring; FGM = flash glucose monitoring; HbA1c = hemoglobin A1c; N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category; SD = standard deviation; T1D = type 1 diabetes.
Sources: [redacted]

2.7.3.3.4.1.1.3 有効性の結果

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

ITRM 試験（T1D）の日本人集団で、Efficacy Estimand における結果は以下のとおりであった。本剤食直前群とヒューマログ食直前群で、HbA1c のベースラインから投与 26 週時の変化量の差（本剤食直前群－ヒューマログ食直前群）の両側 95% CI の上限は非劣性マージン 0.4%を下回った。本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群でも、HbA1c のベースラインから投与 26 週時の変化量の差（本剤食事開始後群－ヒューマログ食直前群）の両側 95% CI の上限は非劣性マージン 0.4%を下回った。食後 1 時間及び食後 2 時間血糖値の上昇幅について、本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して統計学的に有意に小さかった。HbA1c のベースラインから投与 26 週時の変化量について、本剤食直前群とヒューマログ食直前群に統計学的に有意な差は見られなかった。

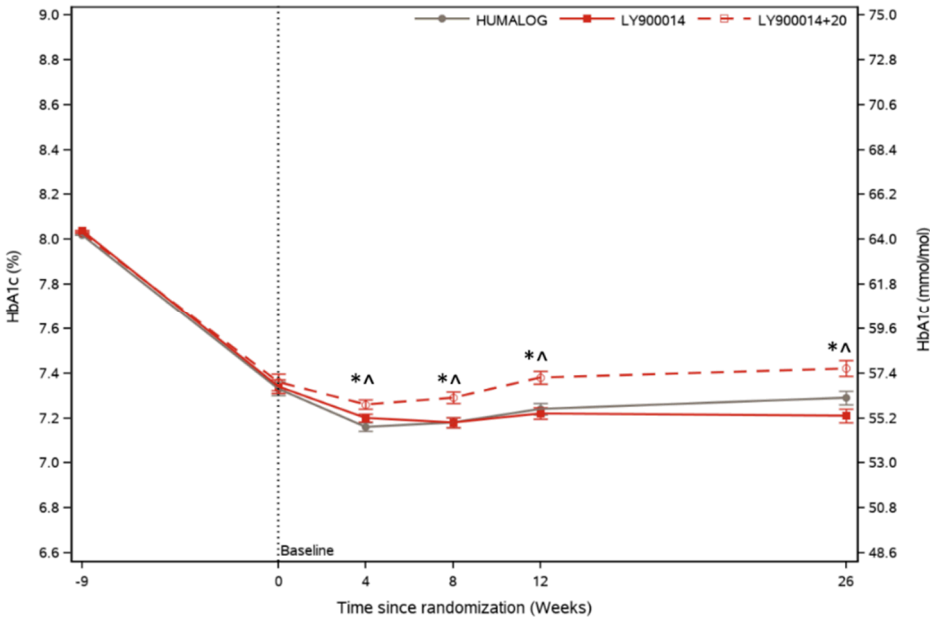
主要評価項目：HbA1c のベースラインから投与 26 週時の変化量

ITRM 試験（T1D）での全体集団及び日本人集団における導入期間及び無作為割付時から投与 26 週時までの HbA1c 実測値の経時的推移を図 2.7.3.3-18 に、HbA1c の実測値及びベースラインから投与 26 週時の変化量を表 2.7.3.3-13 に示す。

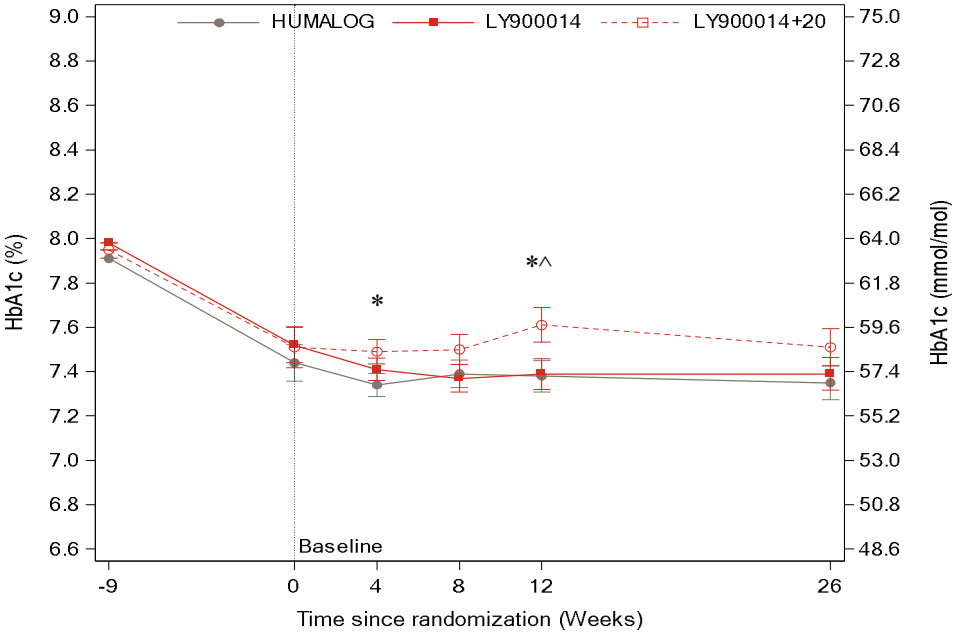
日本人集団で、HbA1c 値（最小二乗平均値）は、導入期間中、本剤食直前群、ヒューマログ食直前群、本剤食事開始後群で低下した。無作為割付時から投与 26 週時までは、HbA1c 値（最小二乗平均値）は、本剤食直前群及びヒューマログ食直前群ではベースラインから投与 4 週時まで若干減少し、その後 26 週まで一定であった。一方、本剤食事開始後群では、ベースラインから投与 12 週時まで若干増加し、投与 4 週及び 12 週時の HbA1c は、ヒューマログ食直前群と比較して統計学的に有意に高かった。

日本人集団において、投与 26 週時までの HbA1c の経時的推移は、全体集団とおおむね同様の推移を示した。本剤食直前群とヒューマログ食直前群、及び本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の HbA1c 値の群間差は、日本人集団と全体集団でおおむね同様であった。

全体集団



日本人集団



*p<0.05 for pairwise comparison LY900014+20 versus Humalog
^p<0.05 for pairwise comparison LY900014+20 versus LY900014
Note 1: The conversion between % and mmol/mol is 10.93*HbA1c(%) - 23.5
Note 2: Data are Mean at study entry and LSM ± SEM at other visits.
Abbreviations: HbA1c = hemoglobin A1c; LSM = least squares mean;
SEM = standard error of the mean.
Sources: [redacted]

図 2.7.3.3-18　全体集団及び日本人集団における導入期間及び無作為割付時から投与 26 週時までの HbA1c 実測値の経時的推移
（無作為割付集団、Efficacy Estimand）（左：全体集団、右：日本人集団）（ITRM 試験）

表 2.7.3.3-13　全体集団及び日本人集団における HbA1c の実測値及びベースラインから投与 26 週時の変化量
（無作為割付集団、Efficacy Estimand）（ITRM 試験）

Treatment Group	Overall				Japanese			
	HbA1c, LSM (SE)			LSM Diff at Week 26 A: LY900014 - Humalog (95% CI), p-value B: LY900014+20 - Humalog (95% CI), p-value C: LY900014+20 - LY900014 (95% CI), p-value	HbA1c, LSM (SE)			LSM Diff at Week 26 A: LY900014 - Humalog (95% CI), p-value B: LY900014+20 - Humalog (95% CI), p-value C: LY900014+20 - LY900014 (95% CI), p-value
	Baseline	Week 26	Change from Baseline at Week 26		Baseline	Week 26	Change from Baseline at Week 26	
HbA1c (%)								
Humalog	7.33 (0.03)	7.29 (0.03)	-0.05 (0.03)	A: -0.08 (-0.16, 0.00), p=0.060	7.44 (0.082)	7.35 (0.076)	-0.13 (0.076)	A: 0.04 (-0.14, 0.22), p=0.681
LY900014	7.34 (0.03)	7.21 (0.03)	-0.13 (0.03)	B: 0.13 (0.04, 0.22), p=0.003	7.52 (0.080)	7.39 (0.074)	-0.09 (0.074)	B: 0.16 (-0.04, 0.35), p=0.118
LY900014+20	7.36 (0.04)	7.42 (0.04)	0.08 (0.04)	C: 0.21 (0.12, 0.29), p<0.001	7.51 (0.093)	7.51 (0.083)	0.02 (0.083)	C: 0.12 (-0.08, 0.31), p=0.232

Abbreviations: CI = confidence interval; Diff = difference; HbA1c = hemoglobin A1c; LSM = least-squares mean; SE = standard error.
Sources: [redacted]

副次的評価項目：MMTT 時の食後血糖値の上昇幅

ITRM 試験（T1D）の全体集団及び日本人集団でのベースライン時及び投与 26 週時における MMTT 時の食後血糖値の上昇幅の推移を図 2.7.3.3-19 に、投与 26 週時における食後血糖値の上昇幅を表 2.7.3.3-14 に示す。

日本人集団では、投与 26 週時における食後血糖値の上昇幅の平均値は、本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して食後 30 分から食後 4 時間までのすべての測定時点で統計学的に有意に小さかった。MMTT 時の iAUC は、本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して、すべての測定時点（0～30 分、0～1 時間、0～2 時間、0～3 時間、0～4 時間）で統計学的に有意に小さかった［ITRM 試験治験総括報告書 日本補遺（第 5.3.5.1.1 項）Table ITRM.5.6 参照］。

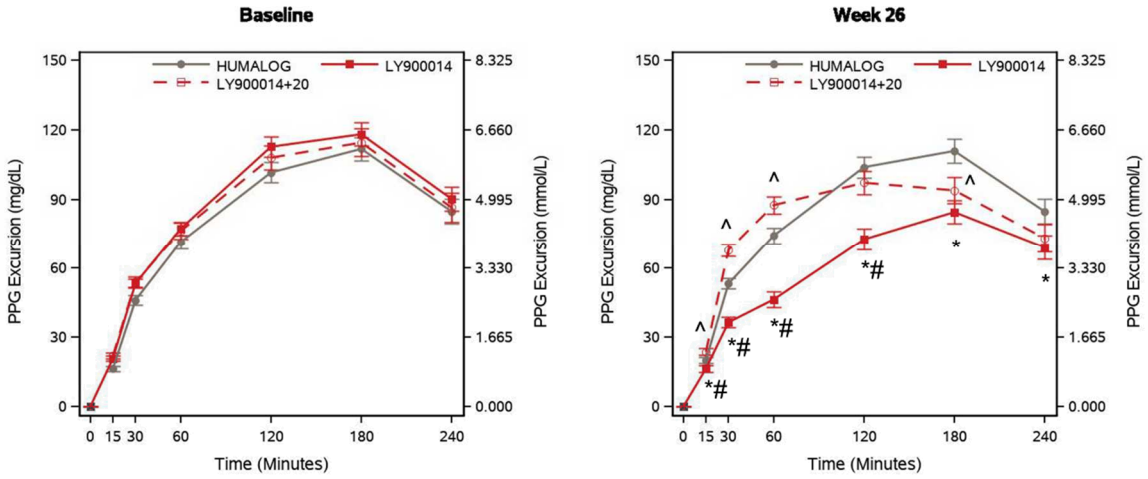
日本人集団の本剤食事開始後群では、ヒューマログ食直前群と比較して、投与 26 週時における食後血糖値の上昇幅の平均値が食後 30 分で統計学的に有意に大きく、食後 3 時間で統計学的に有意に小さかった。投与 26 週時における MMTT 時の iAUC は、本剤食事開始後群でヒューマログ食直前群と比較して、0～30 分及び 0～1 時間の測定時点では統計学的に有意に大きかったが、0～2 時間、0～3 時間、0～4 時間では同様であった［ITRM 試験治験総括報告書 日本補遺（第 5.3.5.1.1 項）Table ITRM.5.6 参照］。

投与 26 週時における MMTT 時の食事時インスリン量は、本剤食直前群、ヒューマログ食直前群、本剤食事開始後群で同様であった（表 2.7.3.3-15）。

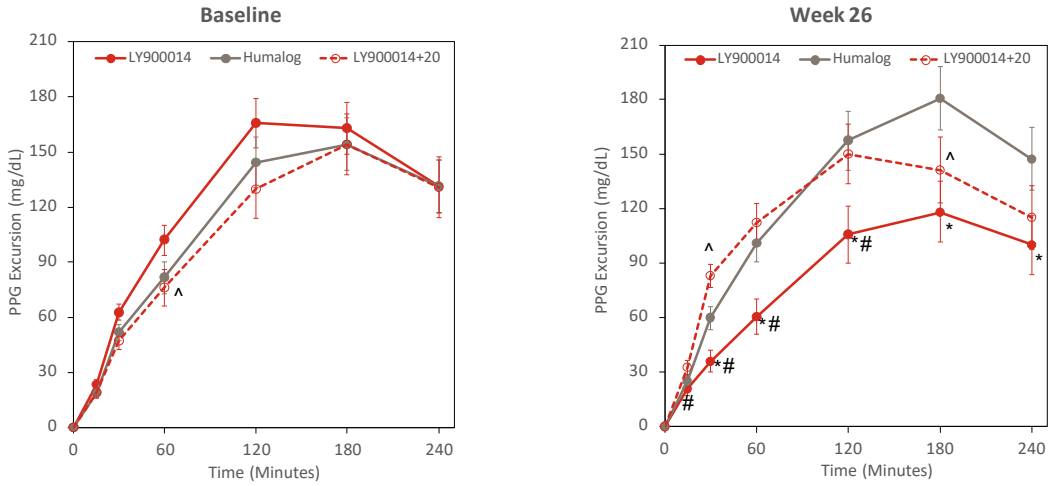
26 週時における MMTT 時の空腹時血糖値（最小二乗平均値）は、本剤食直前群 135.9 mg/dL、ヒューマログ食直前群 135.4 mg/dL、本剤食事開始後群 126.2 mg/dL であった［ITRM 試験治験総括報告書 日本補遺（第 5.3.5.1.1 項）Table ITRM.5.10 参照］。

投与 26 週時における食後血糖値の上昇幅は、本剤食直前群、ヒューマログ食直前群、本剤食事開始後群のいずれにおいても、全体集団と比較して日本人集団で大きかったが、推移の傾向は全体集団と日本人集団で同様であった。ヒューマログ食直前群と本剤食直前群の投与 26 週時における食後血糖値の上昇幅の群間差は、食後 1 時間から食後 3 時間まで全体集団と比較して日本人集団で大きかった。ヒューマログ食直前群と本剤食事開始後群の投与 26 週時における食後血糖値の上昇幅の群間差については、食後 4 時間では全体集団と比較して日本人集団で大きかったものの、食後 1 時間から食後 3 時間まで全体集団の結果とおおむね同様であった（図 2.7.3.3-19）。

全体集団



日本人集団



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

Sources: [redacted]

図 2.7.3.3-19　全体集団及び日本人集団でのベースライン時及び投与 26 週時における MMTT 時の食後血糖値の上昇幅の推移（無作為割付集団、Efficacy Estimand）（上：全体集団、下：日本人集団）（ITRM 試験）

表 2.7.3.3-14　全体集団及び日本人集団の投与 26 週時における MMTT 時の食後血糖値の上昇幅（無作為割付集団、Efficacy Estimand）（ITRM 試験）

Treatment Group	Overall				Japanese			
	Serum Glucose, LSM (SE)			LSM Diff at Week 26 A: LY900014 - Humalog (95% CI), p-value B: LY900014+20 - Humalog (95% CI), p-value C: LY900014+20 - LY900014 (95% CI), p-value	Serum Glucose, LSM (SE)			LSM Diff at Week 26 A: LY900014 - Humalog (95% CI), p-value B: LY900014+20 - Humalog (95% CI), p-value C: LY900014+20 - LY900014 (95% CI), p-value
	Baseline	Week 26	Change from Baseline at Week 26		Baseline	Week 26	Change from Baseline at Week 26	
1 hr Post Meal Serum Glucose (mg/dL)								
Humalog	71.5 (3.03)	74.3 (3.34)	-0.7 (3.34)	A: -27.9 (-35.3, -20.6), p<0.001	81.5 (8.41)	101.0 (10.23)	13.3 (10.23)	A: -40.5 (-59.5,-21.4), p<0.001
LY900014	77.3 (2.98)	46.4 (3.33)	-28.6 (3.33)	B: 13.2 (5.0, 21.4), p=0.002	102.1 (8.18)	60.6 (9.70)	-27.2 (9.70)	B: 11.1 (-9.4, 31.6), p=0.287
LY900014+20	76.3 (3.59)	87.5 (3.74)	12.5 (3.74)	C: 41.1 (33.0, 49.2), p<0.001	76.0 (9.68)	112.1 (10.58)	24.3 (10.58)	C: 51.5 (31.0, 72.0), p<0.001
2 hr Post Meal Serum Glucose (mg/dL)								
Humalog	101.6 (4.40)	103.9 (4.51)	-3.5 (4.51)	A: -31.2 (-41.1, -21.2), p<0.001	144.4 (13.77)	157.4 (16.16)	9.0 (16.16)	A: -51.7 (-81.7, -21.8), p<0.001
LY900014	112.7 (4.35)	72.7 (4.50)	-34.7 (4.50)	B: -6.7 (-17.6, 4.3), p=0.235	165.6 (13.40)	105.7 (15.43)	-42.8 (15.43)	B: -7.4 (-39.9, 25.1), p=0.653
LY900014+20	108.0 (5.22)	97.2 (5.04)	-10.2 (5.04)	C: 24.5 (13.6, 35.4), p<0.001	129.7 (15.85)	150.0 (16.70)	1.6 (16.70)	C: 44.3 (11.9, 76.7), p=0.008

Abbreviations: CI = confidence interval; Diff = difference; hr = hour; LSM = least square means; SE = standard error.
Sources: [redacted]

表 2.7.3.3-15　投与 26 週時における食事時インスリン量
（無作為割付集団、日本人集団）（ITRM 試験）

	Prandial Dose (mean, SD, median)	
	U	**U/kg**
Humalog	9.22, 4.49, 8.00	0.14, 0.07, 0.13
LY900014	10.68, 4.82, 10.00	0.16, 0.06, 0.15
LY900014+20	10.29, 5.04, 9.00	0.16, 0.07, 0.14

Source: [redacted]

2.7.3.3.4.1.1.3.2　その他の副次的評価項目

HbA1c 目標値を達成した被験者の割合

ITRM 試験（T1D）での全体集団及び日本人集団におけるベースライン時及び投与 26 週時において HbA1c 目標値（6.5%以下及び 7%未満）を達成した被験者の割合を表 2.7.3.3-16 に示す。

日本人集団で投与 26 週時に HbA1c 目標値を達成した被験者の割合では、本剤食直前群とヒューマログ食直前群、及び本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。いずれの投与群においても全体集団と比べて日本人集団で達成割合が低かった。

表 2.7.3.3-16　全体集団及び日本人集団のベースライン時及び投与 26 週時において HbA1c 目標値を達成した被験者の割合
（無作為割付集団）（ITRM 試験）

Treatment Group	Overall			Japanese		
	Proportion Achieving HbA1c Targets (n [%])		Odds Ratio at Week 26 A: LY900014 / Humalog (95% CI), p-value B: LY900014+20 / Humalog (95% CI), p-value C: LY900014+20 /LY900014 (95% CI), p-value	Proportion Achieving HbA1c Targets (n [%])		Odds Ratio at Week 26 A: LY900014 / Humalog (95% CI), p-value B: LY900014+20 / Humalog (95% CI), p-value C: LY900014+20 /LY900014 (95% CI), p-value
	Baseline	Week 26		Baseline	Week 26	
HbA1c ≤6.5%						
Humalog	46 (10.41)	65 (15.59)	A: 1.16 (0.75, 1.78), p=0.508	5 (8.47)	8 (13.56)	A: 0.50 (0.14, 1.82), p=0.293
LY900014	48 (10.67)	72 (16.82)	B: 0.60 (0.36, 0.99), p=0.046	3 (4.84)	5 (8.33)	B: 0.17 (0.02, 1.33), p=0.091
LY900014+20	23 (7.14)	31 (10.03)	C: 0.52 (0.32, 0.85), p=0.009	0 (0.00)	1 (2.22)	C: 0.34 (0.04, 2.93), p=0.327
HbA1c <7.0%						
Humalog	137 (31.00)	140 (33.57)	A: 1.23 (0.88, 1.73), p=0.222	14 (23.73)	16 (27.12)	A: 0.66 (0.23, 1.88), p=0.434
LY900014	133 (29.56)	160 (37.38)	B: 0.63 (0.44, 0.91), p=0.014	14 (22.58)	12 (20.00)	B: 0.43 (0.14, 1.33), p=0.140
LY900014+20	79 (24.53)	79 (25.57)	C: 0.51 (0.35, 0.74), p<0.001	8 (17.39)	6 (13.33)	C: 0.65 (0.20, 2.17), p=0.483

Abbreviations: CI = confidence interval; HbA1c = hemoglobin A1c; n = number of patients in the specified category.
Sources: [redacted]

10 ポイント SMBG

ITRM 試験（T1D）での全体集団及び日本人集団におけるベースライン時及び投与 26 週時の 10 ポイント SMBG プロファイルを図 2.7.3.3-20 に示す。10 ポイント SMBG による血糖値の詳細なデータは ITRM 試験治験総括報告書 日本補遺（第 5.3.5.1.1 項）に示す。

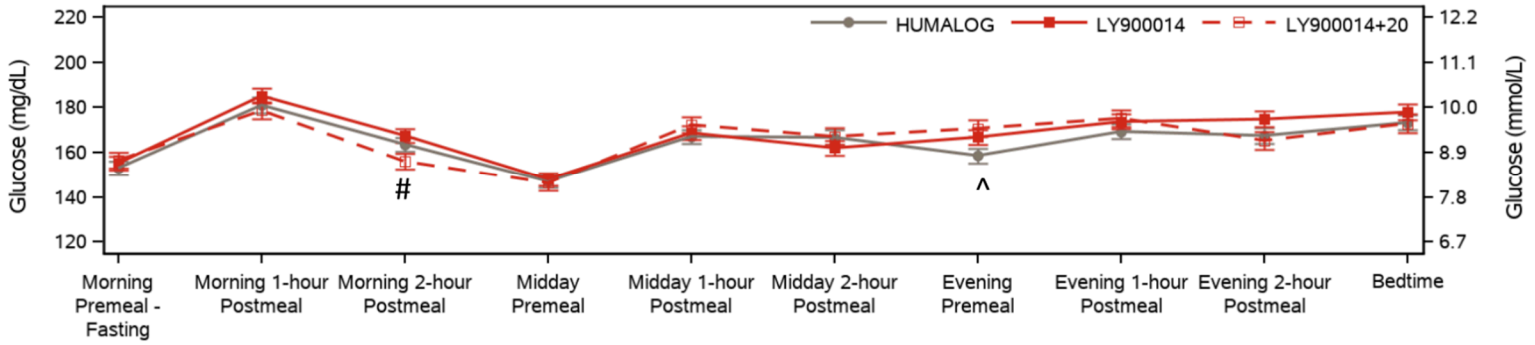
投与 26 週時における 10 ポイント SMBG で得られた血糖値（最小二乗平均値）は、本剤食直前群ではヒューマログ食直前群と比較して、昼食前、夕食前で統計学的に有意に高かった。投与 26 週時における他の測定時点では、本剤食直前群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。本剤食事開始後群ではヒューマログ食直前群と比較して、昼食 1 時間後、夕食 1 時間後で統計学的に有意に高かった。投与 26 週時における他の測定時点では、本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。

食後血糖値の上昇幅については、本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して、食前から食後 1 時間の 1 日平均及び食前から食後 2 時間の 1 日平均で統計学的に有意に小さかった。また、本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群では、統計学的に有意な差は見られなかった。

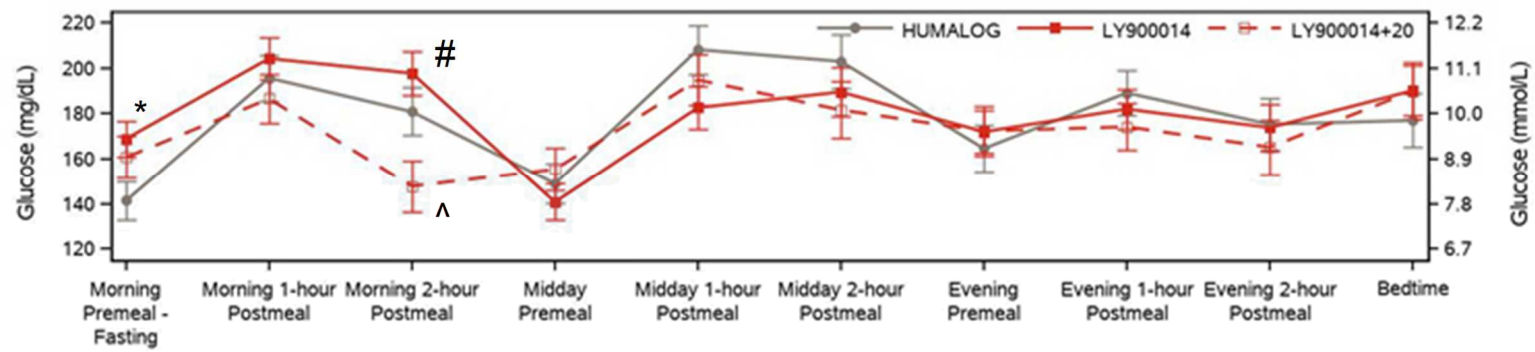
10 ポイント SMBG による血糖変動については、本剤食直前群とヒューマログ食直前群、及び本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間で、投与 26 週時における日間変動（CV 又は SD）、日内変動（CV 又は SD）に統計学的に有意な差は見られなかった。

10 ポイント SMBG で得られた血糖値は、いずれの投与群もベースライン時は日本人集団で、全体集団と比較して朝食後 1、2 時間、昼食後 1、2 時間の血糖値が高かった。投与 26 週時では、日本人集団で全体集団と比較して本剤食直前群、ヒューマログ食直前群、本剤食事開始後群のいずれでも朝食後 1 時間の血糖値が高く、また本剤食事開始後群で昼食後 1 時間の血糖値が高かったが、推移の傾向は全体集団とおおむね同様であった。全体集団及び日本人集団のいずれにおいても、血糖変動の幅は本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して小さかった（図 2.7.3.3-20）。

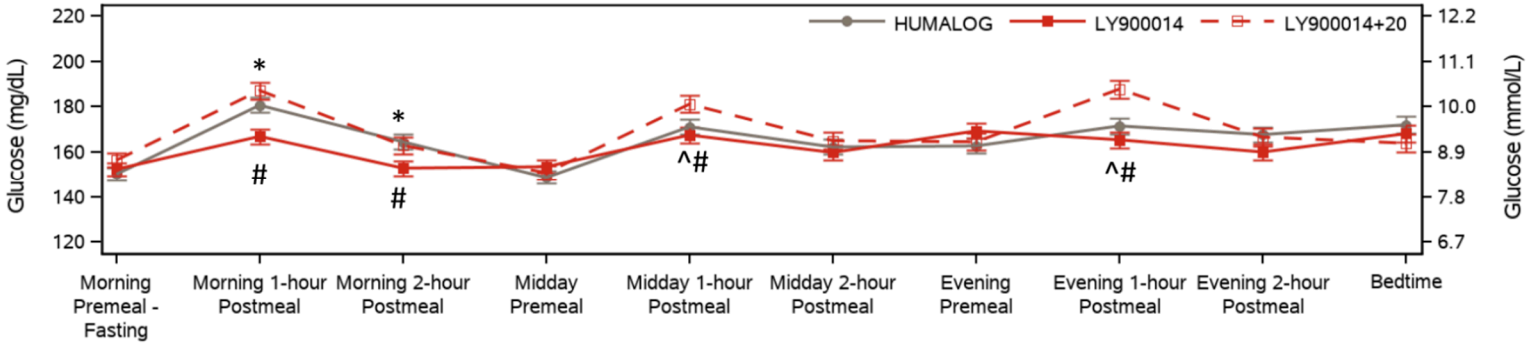
全体集団（ベースライン）



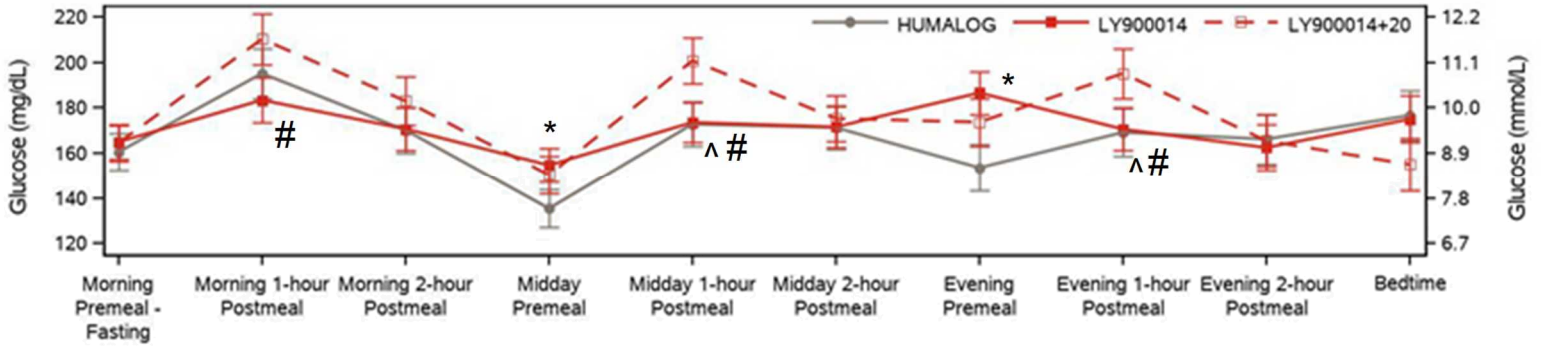
日本人集団（ベースライン）



全体集団（投与 26 週時）



日本人集団（投与 26 週時）



Abbreviations: LSM = least squares mean; SEM =standard error of the mean.
*p<0.05 for pairwise comparison LY900014 versus Humalog
^p<0.05 for pairwise comparison LY900014+20 versus Humalog
#p<0.05 for pairwise comparison LY900014+20 versus LY900014
Data are LSM ± SEM
Source: [redacted]

図 2.7.3.3-20　全体集団及び日本人集団におけるベースライン時及び投与 26 週時の 10 ポイント SMBG プロファイル（無作為割付集団）
（上：全体集団、下：日本人集団）（ITRM 試験）

インスリン量

ITRM 試験（T1D）での全体集団及び日本人集団におけるベースライン時及び投与 26 週時における 1 日の基礎インスリン量、食事時インスリン量、総インスリン量及び食事時インスリン／総インスリン量比を表 2.7.3.3-17 に示す。

日本人集団で、投与 26 週時において、本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して、基礎インスリン量、食事時インスリン量、総インスリン量、及び体重で調整した基礎インスリン量、食事時インスリン量、総インスリン量が統計学的に有意に高く、食事時インスリン/総インスリン量比には統計学的に有意な差は見られなかった。本剤食事開始後群でヒューマログ食直前群と比較して、基礎インスリン量及び体重で調整した基礎インスリン量が統計学的に有意に高かったが、食事時インスリン量、総インスリン量、体重で調整した食事時インスリン量、総インスリン量及び食事時インスリン/総インスリン量比については、統計学的に有意な差は見られなかった。

治験期間を通じて、全体集団と比較して日本人集団では、体重で調整した基礎インスリン量は低く、体重で調整した食事時インスリン量は高かった。また、日本人集団で全体集団と比較して総インスリン量中の食事時インスリンの比率が高かった。

表 2.7.3.3-17　全体集団及び日本人集団におけるベースライン時及び投与 26 週時における基礎インスリン量、食事時インスリン量、総インスリン量（U/day 及び U/kg/day）及び食事時インスリン/総インスリン量比（%）（無作為割付集団）（ITRM 試験）

Timepoint		Treatment Group	Overall n	Overall LSM (SE)	Overall LSM Diff at Week 26 A: LY900014 versus Humalog (95% CI), p-value B: LY900014+20 versus Humalog (95% CI), p-value C: LY900014+20 versus LY900014 (95% CI), p-value	Japanese n	Japanese LSM (SE)	Japanese LSM Diff at Week 26 A: LY900014 versus Humalog (95% CI), p-value B: LY900014+20 versus Humalog (95% CI), p-value C: LY900014+20 versus LY900014 (95% CI), p-value
Basal								
Baseline	U/day	Humalog	421	28.5 (0.78)	A: 1.0 (-1.1, 3.1), p=0.359	58	17.5 (1.31)	A: 3.0 (-0.6, 6.6), p=0.102
		LY900014	434	29.5 (0.76)	B: 1.2 (-1.1, 3.5), p=0.316	61	20.5 (1.28)	B: -0.5 (-4.4, 3.4), p=0.789
		LY900014+20	319	29.7 (0.89)	C: 0.2 (-2.1, 2.5), p=0.873	46	17.0 (1.47)	C: -3.5 (-7.4, 0.3), p=0.071
	U/kg/day	Humalog	421	0.36 (0.01)	A: 0.01 (-0.01, 0.03), p=0.287	58	0.27 (0.016)	A: 0.02 (-0.02, 0.06), p=0.321
		LY900014	434	0.37 (0.01)	B: 0.01 (-0.01, 0.04), p=0.254	61	0.29 (0.015)	B: -0.01 (-0.06, 0.03), p=0.564
		LY900014+20	319	0.38 (0.01)	C: 0.00 (-0.02, 0.03), p=0.872	46	0.26 (0.018)	C: -0.04 (-0.08, 0.01), p=0.131
Week 26	U/day	Humalog	371	29.9 (0.29)	A: 0.1 (-0.7, 0.8), p=0.846	58	18.1 (0.31)	A: 0.9 (0.1, 1.8), p=0.035
		LY900014	390	30.0 (0.28)	B: 0.3 (-0.5, 1.1), p=0.441	59	19.0 (0.31)	B: 1.0 (0.0, 1.9), p=0.040
		LY900014+20	283	30.2 (0.33)	C: 0.2 (-0.6, 1.1), p=0.550	45	19.1 (0.35)	C: 0.0 (-0.9, 0.9), p=0.928
	U/kg/day	Humalog	371	0.37 (0.00)	A: 0.00 (-0.01, 0.01), p=0.597	58	0.27 (0.004)	A: 0.02 (0.00, 0.03), p=0.005
		LY900014	390	0.38 (0.00)	B: 0.01 (0.0, 0.02), p=0.305	59	0.29 (0.004)	B: 0.01 (0.00, 0.03), p=0.019
		LY900014+20	283	0.38 (0.00)	C: 0.00 (-0.01, 0.01), p=0.585	45	0.29 (0.005)	C: 0.00 (-0.01, 0.01), p=0.793
Bolus								
Baseline	U/day	Humalog	433	31.4 (0.89)	A: -1.0 (-3.5, 1.4), p=0.410	59	27.3 (1.83)	A: 3.0 (-2.0, 8.1), p=0.241
		LY900014	442	30.3 (0.88)	B: 1.5 (-1.1, 4.2), p=0.255	62	30.3 (1.79)	B: 4.2 (-1.3, 9.6), p=0.133
		LY900014+20	325	32.9 (1.02)	C: 2.6 (-0.1, 5.2), p=0.057	46	31.4 (2.08)	C: 1.2 (-4.3, 6.6), p=0.672
	U/kg/day	Humalog	433	0.40 (0.01)	A: -0.01 (-0.04, 0.02), p=0.525	59	0.44 (0.025)	A: 0.02 (-0.05, 0.09), p=0.626
		LY900014	442	0.39 (0.01)	B: 0.02 (-0.01, 0.05), p=0.158	62	0.45 (0.025)	B: 0.06 (-0.02, 0.13), p=0.132
		LY900014+20	325	0.42 (0.01)	C: 0.03 (0.00, 0.06), p=0.045	46	0.49 (0.029)	C: 0.04 (-0.03, 0.12), p=0.285
Week 26	U/day	Humalog	379	32.5 (0.60)	A: 0.6 (-0.9, 2.1), p=0.455	59	31.6 (1.08)	A: 3.0 (0.3, 5.6), p=0.029
		LY900014	400	33.1 (0.59)	B: 0.0 (-1.6, 1.7), p=0.956	60	34.6 (1.05)	B: 0.5 (-2.4, 3.4), p=0.736
		LY900014+20	285	32.6 (0.68)	C: -0.5 (-2.2, 1.1), p=0.526	45	32.1 (1.19)	C: -2.5 (-5.3, 0.4), p=0.090

Timepoint		Treatment Group	Overall n	Overall LSM (SE)	Overall LSM Diff at Week 26 A: LY900014 versus Humalog (95% CI), p-value B: LY900014+20 versus Humalog (95% CI), p-value C: LY900014+20 versus LY900014 (95% CI), p-value	Japanese n	Japanese LSM (SE)	Japanese LSM Diff at Week 26 A: LY900014 versus Humalog (95% CI), p-value B: LY900014+20 versus Humalog (95% CI), p-value C: LY900014+20 versus LY900014 (95% CI), p-value
	U/kg/day	Humalog	379	0.41 (0.01)	A: 0.02 (0.00, 0.03), p=0.108	59	0.48 (0.016)	A: 0.04 (0.00, 0.08), p=0.029
		LY900014	400	0.43 (0.01)	B: 0.00 (-0.02, 0.02), p=0.705	60	0.53 (0.015)	B: 0.01 (-0.03, 0.05), p=0.523
		LY900014+20	285	0.42 (0.01)	C: -0.01 (-0.03, 0.01), p=0.272	45	0.50 (0.017)	C: -0.03 (-0.07, 0.01), p=0.160
Total								
Baseline	U/day	Humalog	418	60.0 (1.41)	A: -0.1 (-4.0, 3.7), p=0.950	58	44.4 (2.68)	A: 6.4 (-1.0, 13.8), p=0.091
		LY900014	433	59.8 (1.38)	B: 3.0 (-1.2, 7.2), p=0.163	61	50.8 (2.61)	B: 4.0 (-4.0, 12.0), p=0.321
		LY900014+20	316	62.9 (1.62)	C: 3.1 (-1.1, 7.3), p=0.144	46	48.4 (3.01)	C: -2.4 (-10.2, 5.5), p=0.556
	U/kg/day	Humalog	418	0.76 (0.01)	A: 0.00 (-0.04, 0.04), p=0.972	58	0.70 (0.033)	A: 0.04 (-0.05, 0.13), p=0.345
		LY900014	433	0.76 (0.01)	B: 0.04 (0.00, 0.08), p=0.069	61	0.75 (0.032)	B: 0.05 (-0.05, 0.15), p=0.312
		LY900014+20	316	0.80 (0.02)	C: 0.04 (0.00, 0.08), p=0.072	46	0.75 (0.037)	C: 0.01 (-0.09, 0.10), p=0.892
Week 26	U/day	Humalog	367	62.5 (0.73)	A: 0.9 (-0.9, 2.8), p=0.323	58	49.7 (1.17)	A: 3.8 (0.9, 6.8), p=0.011
		LY900014	388	63.4 (0.72)	B: 0.2 (-1.8, 2.3), p=0.832	59	53.6 (1.14)	B: 1.4 (-1.7, 4.6), p=0.375
		LY900014+20	278	62.7 (0.83)	C: -0.7 (-2.7, 1.3), p=0.485	45	51.1 (1.29)	C: -2.4 (-5.6, 0.7), p=0.128
	U/kg/day	Humalog	367	0.79 (0.01)	A: 0.02 (0.00, 0.04), p=0.071	58	0.75 (0.017)	A: 0.06 (0.02, 0.10), p=0.005
		LY900014	388	0.81 (0.01)	B: 0.01 (-0.02, 0.03), p=0.602	59	0.81 (0.016)	B: 0.03 (-0.02, 0.07), p=0.218
		LY900014+20	278	0.80 (0.01)	C: -0.01 (-0.04, 0.01), p=0.253	45	0.78 (0.018)	C: -0.03 (-0.08, 0.01), p=0.164
Ratio of Prandial Insulin Dose to Total Insulin Dose								
Baseline	%	Humalog	418	51.7 (0.68)	A: -1.1 (-2.9, 0.8), p=0.261	58	60.9 (1.65)	A: -1.0 (-5.5, 3.6), p=0.678
		LY900014	433	50.6 (0.67)	B: 0.6 (-1.4, 2.6), p=0.573	61	59.9 (1.60)	B: 3.6 (-1.3, 8.5), p=0.145
		LY900014+20	316	52.3 (0.78)	C: 1.7 (-0.4, 3.7), p=0.108	46	64.5 (1.85)	C: 4.6 (-0.3, 9.4), p=0.063
Week 26	%	Humalog	367	51.7 (0.45)	A: 0.3 (-0.8, 1.5), p=0.548	58	62.4 (0.84)	A: 0.8 (-1.3, 3.0), p=0.431
		LY900014	388	52.1 (0.44)	B: -0.4 (-1.6, 0.8), p=0.536	59	63.3 (0.82)	B: -0.4 (-2.7, 1.9), p=0.705
		LY900014+20	278	51.3 (0.51)	C: -0.7 (-2.0, 0.5), p=0.238	45	62.0 (0.93)	C: -1.3 (-3.6, 1.0), p=0.265

Abbreviations: CI = confidence interval; LSM = least squares mean; SE = standard error.
Sources: [redacted]

1,5-AG 値

ITRM 試験（T1D）での全体集団及び日本人集団におけるベースライン時及び投与 26 週時における 1,5-AG 値を表 2.7.3.3-18 に示す。

日本人集団において、1,5-AG 値は、本剤食直前群でベースラインからわずかに増加（改善）しており、本剤食事開始後群及びヒューマログ食直前群ではわずかに減少したが、投与 26 週時の 1,5-AG 値は本剤食直前群とヒューマログ食直前群の間及び本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間で統計学的な有意差は見られなかった。1,5-AG 値について、日本人集団で全体集団と同様の傾向が見られた。

表 2.7.3.3-18　全体集団及び日本人集団におけるベースライン時及び投与 26 週時における 1,5-AG 値（無作為割付集団）（ITRM 試験）

Treatment Group	Overall				Japanese			
	Serum 1,5-Anhydroglucitol (mg/L) LSM (SE)			LSM Diff at Week 26 A: LY900014 - Humalog (95% CI), p-value B: LY900014+20 - Humalog (95% CI), p-value C: LY900014+20 - LY900014 (95% CI), p-value	Serum 1,5-Anhydroglucitol (mg/L) LSM (SE)			LSM Diff at Week 26 A: LY900014 - Humalog (95% CI), p-value B: LY900014+20 - Humalog (95% CI), p-value C: LY900014+20 - LY900014 (95% CI), p-value
	Baseline	Week 26	Change from Baseline at Week 26		Baseline	Week 26	Change from Baseline at Week 26	
1,5-AG								
Humalog	4.93 (0.137)	4.64 (0.109)	-0.22 (0.109)	A: 0.40 (0.14, 0.67), p=0.003	4.57 (0.355)	4.72 (0.302)	-0.09 (0.302)	A: 0.15 (-0.48, 0.78), p=0.641
LY900014	4.87 (0.135)	5.04 (0.108)	0.19 (0.108)	B: -0.16 (-0.45, 0.13), p=0.276	4.85 (0.346)	4.87 (0.291)	0.06 (0.291)	B: 0.03 (-0.65, 0.71), p=0.921
LY900014+20	4.76 (0.161)	4.48 (0.124)	-0.38 (0.124)	C: -0.57 (-0.86, -0.28), p<0.001	5.01 (0.402)	4.75 (0.323)	-0.06 (0.323)	C: -0.11 (-0.79, 0.56), p=0.737

Abbreviations: 1,5-AG = 1,5-Anhydroglucitol; CI = confidence interval; LSM = least squares mean; SE = standard error.
Sources: [redacted]

2.7.3.3.4.1.2　ITRN 試験

2.7.3.3.4.1.2.1　被験者の内訳

T2D 患者を対象とした ITRN 試験の全体集団では、750 例が組み入れられ、673 例が無作為に割付られた（本剤食直前群 336 例、ヒューマログ食直前群 337 例）。日本人集団では、98 例が組み入れられ、93 例が無作為に割付られた（本剤食直前群 47 例、ヒューマログ食直前群 46 例）。

日本人集団では、26 週時までに治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

2.7.3.3.4.1.2.2　人口統計学的特性及び他の疾患特性

全体集団及び日本人集団における被験者背景を表 2.7.3.3-19 に示す。

日本人集団の被験者背景について、全体集団と比較して男女比、体重、BMI、基礎インスリンの種類、メトホルミンの使用有無で差が認められたが、その他は全体集団とおおむね同様であった。

日本人集団では、人口統計学的及びベースラインにおける特性について、男女比に投与群間で統計学的に有意な差が見られたが、その他の特性については、2 投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

日本人集団全体の年齢の平均値は 59.09 歳で、65 歳未満は 64.5%（60 例）、75 歳以上は 2.2%（2 例）であった。71.0%（66 例）が男性であった。T2D の罹患期間の平均値は 16.75 年であった。BMI の平均値は 26.96 kg/m^2、体重の平均値は 73.24 kg 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 グラルギンが 52.6%（40 例）、インスリン デグルデクが 43.4%（33 例）、インスリン デテミルが 2.6%（2 例）、NPH インスリンが 1.3%（1 例）であった。試験開始前に被験者が使用していた食事時インスリンは、インスリン アスパルトが 46.1%（35 例）、インスリン リスプロが 32.9%（25 例）、インスリン グルリジンが 21.1%（16 例）であった。試験開始前に混合型インスリンを 18.3%（17 例）が使用し、75.3%（70 例）が 1 日 3 回以上の食事時インスリン投与を受けていた。ベースライン時（Visit 8、0 週時）に被験者が使用していた基礎インスリンは、インスリン グラルギンが 54.8%（51 例）、インスリン デグルデクが 45.2%（42 例）であった。ベースライン時に 48.4%の被験者がメトホルミンの投与を受けており、29.0%の被験者が SGLT-2 阻害剤の投与を受けていた。

本試験では、2 種類のインスリン量調整法が用いられ、パターン調整法は 98.9%（92 例）、カーボカウント法は 1.1%（1 例）であった。

スクリーニング時（Visit 1、-9 週時）の HbA1c の平均値は 8.09%であった。ベースライン時では 80.6%（75 例）の被験者の HbA1c は 8%以下であり、平均値は 7.55%に低下した。

組入れ時（Visit 2、-8 週時）の空腹時血糖の平均値は 154.06 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 123.66 mg/dL に低下した。

表 2.7.3.3-19　全体集団及び日本人集団における被験者背景（無作為割付集団）（ITRN 試験）

	Study ITRN (T2D)			
	Overall N=673		Japanese N=93	
Variable Statistic	**Humalog N=337**	**LY900014 N=336**	**Humalog N=46**	**LY900014 N=47**
Sex (n [%])				
Female	162 (48.1)	152 (45.2)	19 (41.3)	8 (17.0)
Male	175 (51.9)	184 (54.8)	27 (58.7)	39 (83.0)
Age (years)				
Mean (SD)	61.0 (9.2)	60.2 (9.4)	59.5 (9.3)	58.7 (9.6)
Age Group (n [%])				
18 to <65 years	194 (57.6)	212 (63.1)	28 (60.9)	32 (68.1)
≥65 to < 85 years	143 (42.4)	124 (36.9)	18 (39.1)	15 (31.9)
Race (n [%])[a]				
Asian	81 (24.0)	83 (24.7)	46 (100.0)	47 (100.0)
Black or African American	16 (4.7)	14 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
White	229 (68.0)	233 (69.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	78 (23.1)	79 (23.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Duration of Diabetes (years)				
Mean (SD)	16.6 (7.9)	16.4 (7.8)	16.2 (8.0)	17.3 (8.3)
Body Weight (kg)				
Mean (SD)	90.0 (20.0)	89.8 (20.5)	73.2 (14.6)	73.3 (13.0)
BMI (kg/m^2)				
Mean (SD)	32.4 (5.8)	32.1 (5.7)	27.8 (5.1)	26.2 (3.6)
HbA_{1c} Mean (SD)				
Study Entry (%)	8.30 (0.75)	8.30 (0.79)	8.12 (0.68)	8.05 (0.78)
Baseline (%)	7.31 (0.72)	7.27 (0.68)	7.60 (0.84)	7.50 (0.55)
Fasting Glucose Mean (SD)				
Visit 2 (mg/dL)	163.77 (55.84)	160.57 (56.32)	159.08 (44.27)	149.14 (48.99)
Baseline (mg/dL)	123.43 (36.86)	123.31 (33.38)	123.09 (29.32)	124.25 (30.46)
Type of Basal Insulin at Study Entry				
Degludec (BID)	0 (0.0)	1 (0.3)	-	-
Degludec (QD)	35 (12.2)	28 (9.7)	16 (45.7)	17 (41.5)
Detemir (BID)	13 (4.5)	9 (3.1)	-	-
Detemir (QD)	25 (8.7)	22 (7.6)	0 (0.0)	2 (4.9)
Glargine (BID)	6 (2.1)	8 (2.8)	-	-
Glargine (QD)	176 (61.1)	189 (65.4)	19 (54.3)	21 (51.2)
NPH (BID)	25 (8.7)	21 (7.3)	-	-
NPH (QD)	8 (2.8)	11 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.4)
Type of Basal Insulin at Baseline				
Degludec (BID)	1 (0.3)	1 (0.3)	-	-
Degludec (QD)	79 (23.4)	75 (22.3)	21 (45.7)	21 (44.7)
Glargine (BID)	14 (4.2)	10 (3.0)	-	-
Glargine (QD)	243 (72.1)	250 (74.4)	25 (54.3)	26 (55.3)

	Study ITRN (T2D)			
	Overall N=673		Japanese N=93	
Variable Statistic	**Humalog N=337**	**LY900014 N=336**	**Humalog N=46**	**LY900014 N=47**
Metformin Treatment at Study Entry				
No	104 (30.9)	90 (26.8)	25 (54.3)	23 (48.9)
Yes	233 (69.1)	246 (73.2)	21 (45.7)	24 (51.1)
Metformin Treatment at Baseline				
No	106 (31.5)	92 (27.4)	25 (54.3)	23 (48.9)
Yes	231 (68.5)	244 (72.6)	21 (45.7)	24 (51.1)
Stratification Factors				
Prandial Insulin Dosing Plan				
Carbohydrate Counting	30 (8.9)	24 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.1)
Pattern Adjustment	307 (91.1)	312 (92.9)	46 (100.0)	46 (97.9)
Number of Prandial Doses at Study Entry				
<3 per day	85 (25.2)	83 (24.7)	13 (28.3)	10 (21.3)
≥3 per day	252 (74.8)	253 (75.3)	33 (71.7)	37 (78.7)
Type of Basal Insulin at Baseline				
Insulin glargine	257 (76.3)	260 (77.4)	25 (54.3)	26 (55.3)
Insulin degludec	80 (23.7)	76 (22.6)	21 (45.7)	21 (44.7)

Abbreviations: BMI = body mass index; HbA1c = hemoglobin A1c; N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category; SD = standard deviation; T2D = type 2 diabetes.
Sources: [redacted]

2.7.3.3.4.1.2.3 有効性の結果

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

ITRN 試験（T2D）の日本人集団で、Efficacy Estimand における結果は以下のとおりであった。本剤食直前群とヒューマログ食直前群で、HbA1c のベースラインから投与 26 週時の変化量の差（本剤食直前群－ヒューマログ食直前群）の両側 95% CI の上限は非劣性マージン 0.4%を下回った。食後 1 時間及び食後 2 時間血糖値の上昇幅について、本剤食直前群とヒューマログ食直前群に統計学的に有意な差は見られなかった。HbA1c のベースラインから投与 26 週時の変化量について本剤食直前群とヒューマログ食直前群に統計学的に有意な差は見られなかった。

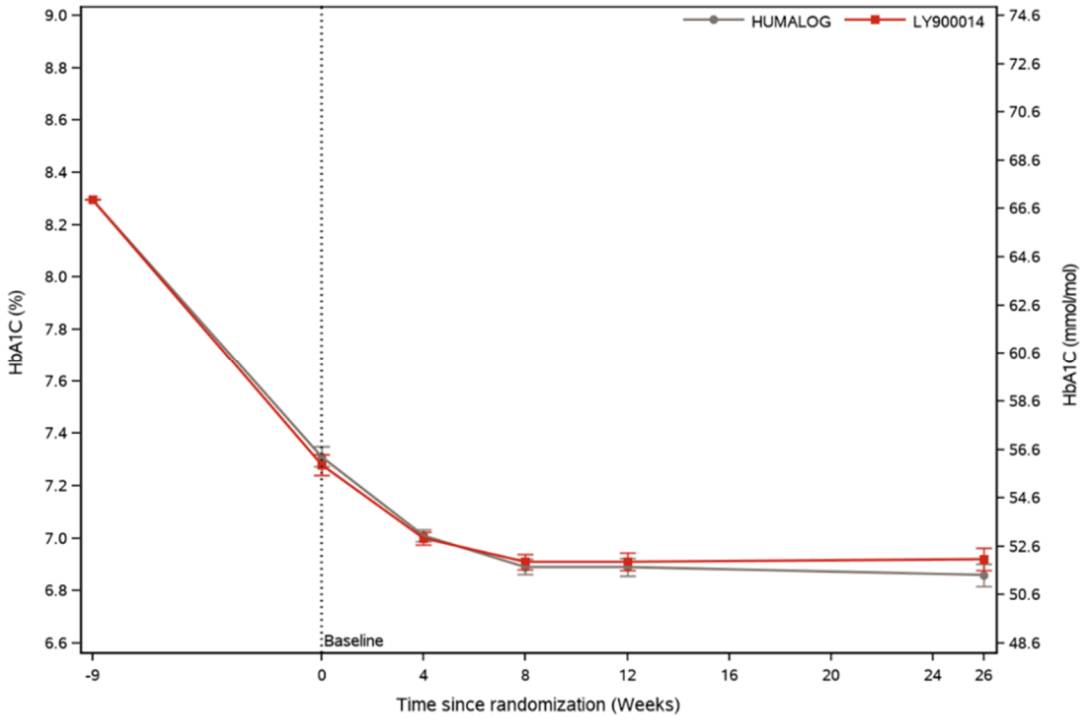
主要評価項目：HbA1c のベースラインから投与 26 週時の変化量

ITRN 試験（T2D）の全体集団及び日本人集団における導入期間及び無作為割付時から投与 26 週時までの HbA1c 実測値の経時的推移を図 2.7.3.3-21 に、HbA1c の実測値及びベースラインから投与 26 週時の変化量を表 2.7.3.3-20 に示す。

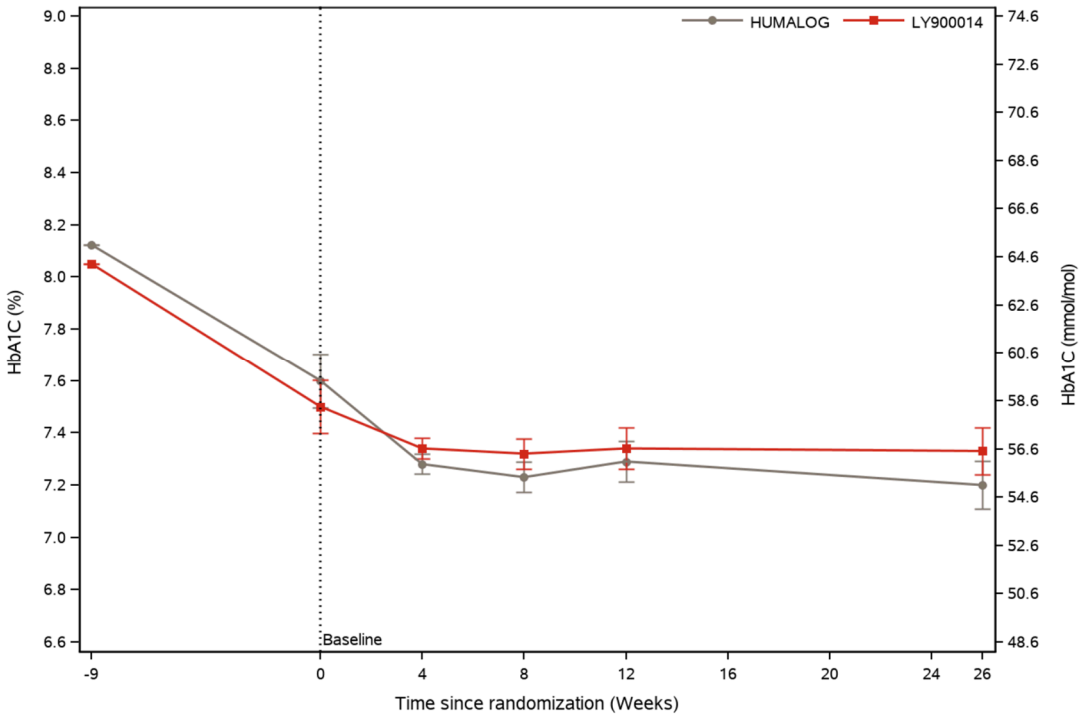
日本人集団において、HbA1c（最小二乗平均値）は、導入期間中、本剤食直前群及びヒューマログ食直前群で低下した。無作為割付時から投与 26 週時までは、本剤食直前群及びヒューマログ食直前群でベースラインからの統計学的に有意な低下が見られた。本剤食直前群とヒューマログ食直前群の間に、導入期間及び無作為割付時から投与 26 週時までのいずれの測定時点でも統計学的に有意な差は見られなかった。

本剤食直前群及びヒューマログ食直前群のいずれでも、投与 26 週時のベースラインからの変化量が全体集団と比較して日本人集団で若干小さかったものの、投与 26 週時までの HbA1c の経時的推移が本剤食直前群及びヒューマログ食直前群で同様であったことは、全体集団と日本人集団で一貫していた。ヒューマログ食直前群と本剤食直前群の HbA1c の群間差は、日本人集団と全体集団で同様であった。

全体集団



日本人集団



Note 1: The conversion between % and mmol/mol is 10.93*HbA1c (%) - 23.5
Note 2: Data are Mean at study entry and LSM ± SEM at other visits.
Abbreviations: HbA1c = hemoglobin A1c; LSM = least squares mean; SEM = standard error of the mean.
Sources: [redacted]

図 2.7.3.3-21　全体集団及び日本人集団での導入期間及び無作為割付時から投与 26 週時までにおける HbA1c 実測値の経時的推移（無作為割付集団、Efficacy Estimand）
（上：全体集団、下：日本人集団）（ITRN 試験）

表 2.7.3.3-20　全体集団及び日本人集団における HbA1c の実測値及びベースラインから投与 26 週時の変化量
（無作為割付集団、Efficacy Estimand）（ITRN 試験）

	Overall				Japanese			
	HbA1c, LSM (SE)			LSM Diff at Week 26 LY900014 - Humalog (95% CI), p-value	HbA1c, LSM (SE)			LSM Diff at Week 26 LY900014 - Humalog (95% CI), p-value
Treatment Group	Baseline	Week 26	Change from Baseline at Week 26		Baseline	Week 26	Change from Baseline at Week 26	
HbA1c (%)								
Humalog	7.31 (0.04)	6.86 (0.04)	-0.43 (0.04)	0.06 (-0.05, 0.16), p=0.303	7.60 (0.104)	7.20 (0.092)	-0.35 (0.092)	0.13 (-0.12, 0.39), p=0.304
LY900014	7.28 (0.04)	6.92 (0.04)	-0.38 (0.04)		7.50 (0.103)	7.33 (0.091)	-0.22 (0.091)	

Abbreviations: CI = confidence interval; Diff = difference; HbA1c = hemoglobin A1c; LSM = least-squares mean; SE = standard error.
Sources: [redacted]

副次的評価項目：MMTT 時の食後血糖値の上昇幅

ITRN 試験（T2D）の全体集団及び日本人集団でのベースライン時及び投与 26 週時における MMTT 時の食後血糖値の上昇幅の推移を図 2.7.3.3-22 に、投与 26 週時における食後血糖値の上昇幅を表 2.7.3.3-21 に示す。

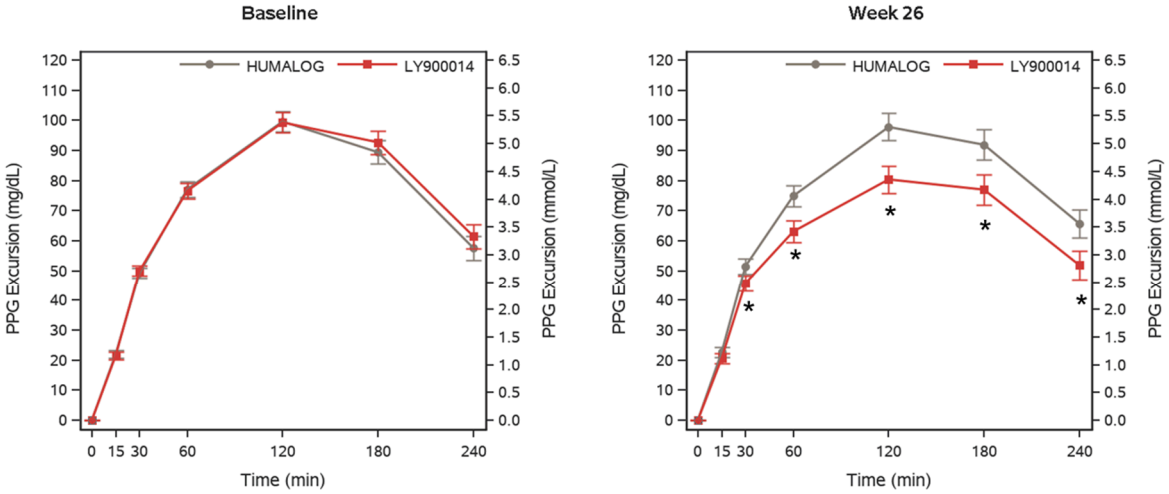
日本人集団では、投与 26 週時における食後血糖値の上昇幅の平均値について、本剤食直前群とヒューマログ食直前群の間で食後 15 分から食後 4 時間までのすべての測定時点で統計学的に有意な差は見られなかった。投与 26 週時における MMTT 時の iAUC は、本剤食直前群とヒューマログ食直前群の間ですべての測定時点（0～30 分、0～1 時間、0～2 時間、0～3 時間及び 0～4 時間）で統計学的に有意な差は見られなかった［ITRN 試験治験総括報告書 日本補遺（第 5.3.5.1.2 項）Table ITRN.5.10 参照］。

投与 26 週時における MMTT 時の食事時インスリンは、本剤食直前群及びヒューマログ食直前群で同様であった（表 2.7.3.3-22）。

26 週時における MMTT 時の空腹時血糖値（最小二乗平均値）は、本剤食直前群 118.9 mg/dL、ヒューマログ食直前群 135.4 mg/dL であった［ITRN 試験治験総括報告書 日本補遺（第 5.3.5.1.2 項）Table ITRN.5.8 参照］。

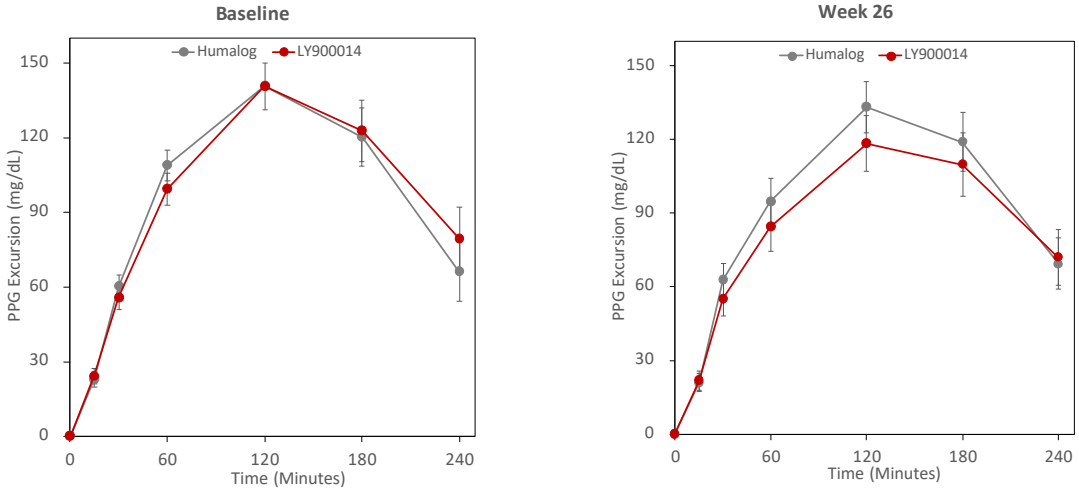
投与 26 週時における食後血糖値の上昇幅は、全体集団と比較して日本人集団で大きかったが、推移の傾向はおおむね同様であった。ヒューマログ食直前群と本剤食直前群の投与 26 週時における食後 1 時間から食後 4 時間までの食後血糖値の上昇幅の群間差は、日本人集団と全体集団とで同様であった。

全体集団



Data are LSM (SE)
*p<0.05 at 30 min, p<0.001 at 60, 120 and 180 min, p=0.001 at 240 min

日本人集団



Abbreviation: LSM=least squares mean; min=minutes; PPG=postprandial glucose; SE=standard error.
Source: [redacted]

図 2.7.3.3-22　全体集団及び日本人集団でのベースライン時及び投与 26 週時における MMTT 時の食後血糖値の上昇幅の推移（無作為割付集団、Efficacy Estimand）（上：全体集団、下：日本人集団）（ITRN 試験）

表 2.7.3.3-21　全体集団及び日本人集団における投与 26 週時における MMTT 時の食後血糖値の上昇幅
（無作為割付集団、Efficacy Estimand）（ITRN 試験）

Treatment Group	Overall				Japanese			
	Serum Glucose, LSM (SE)			LSM Diff at Week 26 LY900014 - Humalog (95% CI), p-value	Serum Glucose, LSM (SE)			LSM Diff at Week 26 LY900014 - Humalog (95% CI), p-value
	Baseline	Week 26	Change from Baseline at Week 26		Baseline	Week 26	Change from Baseline at Week 26	
1 hr Post Meal Serum Glucose (mg/dL)								
Humalog	77.1 (2.54)	74.9 (3.60)	-2.0 (3.60)	-11.8 (-18.1, -5.5), p<0.001	108.9 (6.32)	94.8 (9.32)	-9.6 (9.32)	-10.5 (-32.7, 11.7), p=0.350
LY900014	76.6 (2.55)	63.1 (3.60)	-13.8 (3.60)		99.4 (6.62)	84.3 (9.83)	-20.1 (9.83)	
2 hrs Post Meal Serum Glucose (mg/dL)								
Humalog	99.6 (3.45)	97.8 (4.50)	-1.6 (4.50)	-17.4 (-25.3, -9.5), p<0.001	140.7 (9.22)	133.1 (10.42)	-7.6 (10.42)	-14.9 (-40.3, 10.5), p=0.246
LY900014	99.3 (3.46)	80.4 (4.50)	-19.0 (4.50)		140.6 (9.66)	118.2 (11.26)	-22.5 (11.26)	

Abbreviations: CI = confidence interval; Diff = difference; hr = hour; LSM = least square means; SE = standard error.
Sources: [redacted]

表 2.7.3.3-22 投与 26 週時における食事時インスリン量
（無作為割付集団、日本人集団）（ITRN 試験）

	Prandial dose (mean, SD, median)	
	U	U/kg
Humalog	10.7, 5.6, 10.0	0.14, 0.07, 0.13
LY900014	8.9, 4.6, 8.0	0.12, 0.05, 0.12

Source: [redacted]

2.7.3.3.4.1.2.3.2 その他の副次的評価項目

HbA1c 目標値を達成した被験者の割合

ITRN 試験（T2D）の全体集団及び日本人集団におけるベースライン時及び投与 26 週時において HbA1c 目標値（6.5%以下及び 7%未満）を達成した被験者の割合を表 2.7.3.3-23 に示す。

日本人集団で投与 26 週時に HbA1c 目標値を達成した被験者の割合では、本剤食直前群とヒューマログ食直前群の間で、統計学的に有意な差は見られなかった。本剤食直前群及びヒューマログ食直前群のいずれにおいても全体集団と比べて日本人集団で達成割合が低かった。

表 2.7.3.3-23　全体集団及び日本人集団におけるベースライン時及び投与 26 週時において HbA1c 目標値を達成した被験者の割合
（無作為割付集団）（ITRN 試験）

Treatment Group	Overall			Japanese		
	Proportion Achieving HbA1c Targets (n [%])		Odds Ratio at Week 26 LY900014 / Humalog (95% CI), p-value	Proportion Achieving HbA1c Targets (n [%])		Odds Ratio at Week 26 LY900014 / Humalog (95% CI), p-value
	Baseline	Week 26		Baseline	Week 26	
Proportion Achieving ≤6.5%						
Humalog	42 (12.5)	113 (35.3)	1.02 (0.72, 1.45), p=0.912	3 (6.52)	8 (17.39)	0.99 (0.33, 2.96), p=0.980
LY900014	44 (13.2)	121 (38.3)		1 (2.13)	8 (17.02)	
Proportion Achieving <7.0%						
Humalog	103 (30.8)	168 (52.5)	1.24 (0.87, 1.77), p=0.238	6 (13.04)	14 (30.43)	1.10 (0.42, 2.87), p=0.849
LY900014	113 (33.8)	184 (58.2)		7 (14.89)	15 (31.91)	

Abbreviations: CI = confidence interval; HbA1c = hemoglobin A1c; n = number of patients in the specified category.
Sources: [redacted]

10 ポイント SMBG

ITRN 試験（T2D）での全体集団及び日本人集団におけるベースライン時及び投与 26 週時の 10 ポイント SMBG プロファイルを図 2.7.3.3-23 に示す。10 ポイント SMBG による血糖値の詳細なデータは ITRN 試験治験総括報告書 日本補遺（第 5.3.5.1.2 項）Section 5.4 に示す。

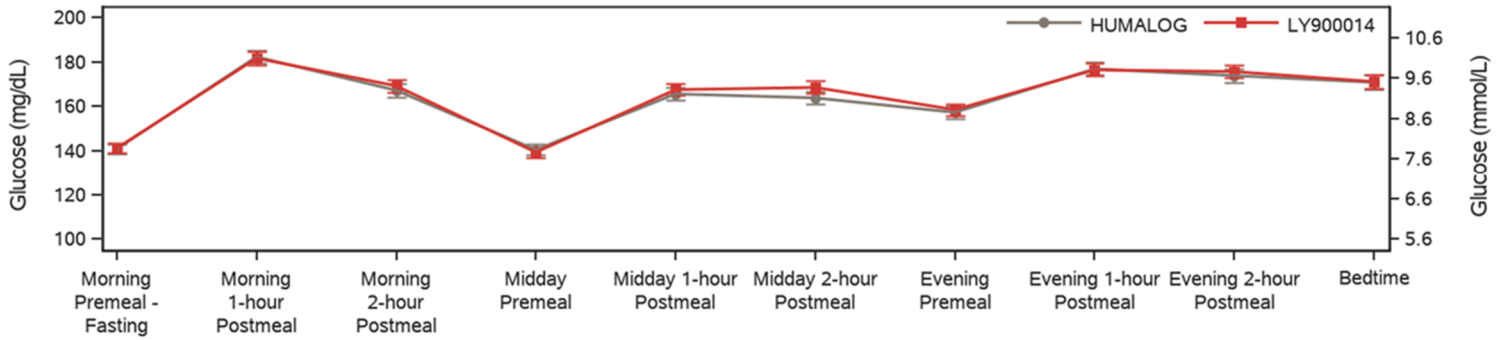
投与 26 週時における 10 ポイント SMBG で得られた血糖値（最小二乗平均値）は、本剤食直前群ではヒューマログ食直前群と比較して、朝食後 1 時間及び朝食後 2 時間で統計学的に有意に低かった。投与 26 週時における他の測定時点では、本剤食直前群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。

食後血糖値の上昇幅については、本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して、食前から食後 1 時間の 1 日平均で統計学的に有意に小さかった。

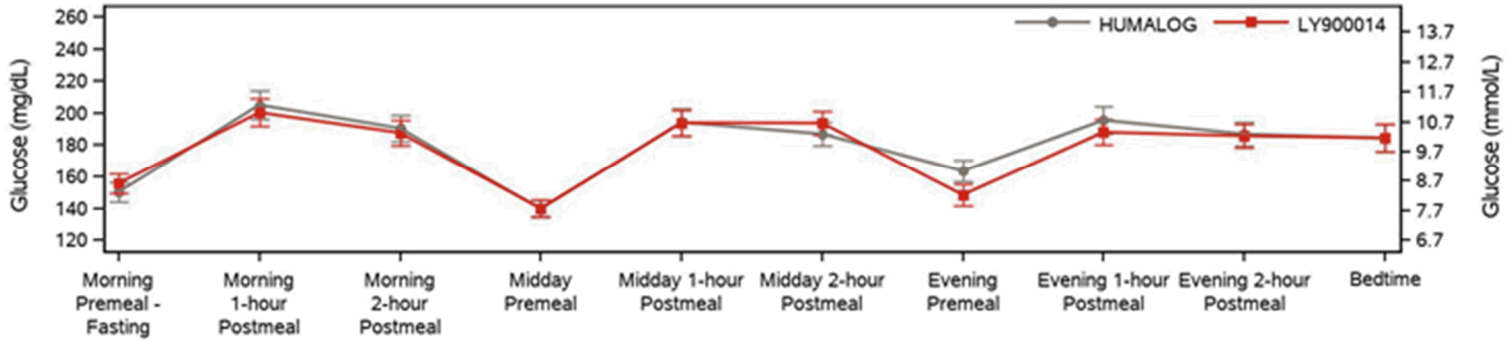
10 ポイント SMBG による血糖変動については、本剤食直前群とヒューマログ食直前群の間で、投与 26 週時における日間変動（CV 又は SD）、日内変動（CV 又は SD）に統計学的に有意な差は見られなかった。

ベースライン時及び投与 26 週時における 10 ポイント SMBG で得られた血糖値は、ベースライン時は日本人集団において、全体集団と比較して朝食後 1、2 時間、昼食後 1、2 時間の血糖値が高かった。投与 26 週時では本剤食直前群、ヒューマログ食直前群のいずれでも、全体集団と比較して日本人集団で朝食後 1 時間の血糖値が高かったが、推移の傾向は日本人集団と全体集団とでおおむね同様であった。全体集団及び日本人集団のいずれにおいても、本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して、朝食後 1 時間及び朝食後 2 時間の血糖値が統計学的に有意に低かった。

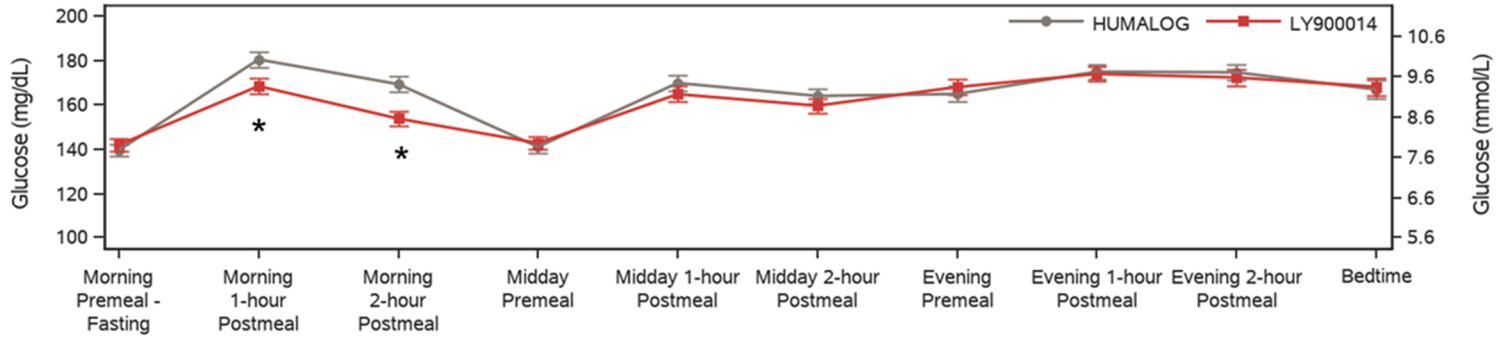
全体集団（ベースライン）



日本人集団（ベースライン）

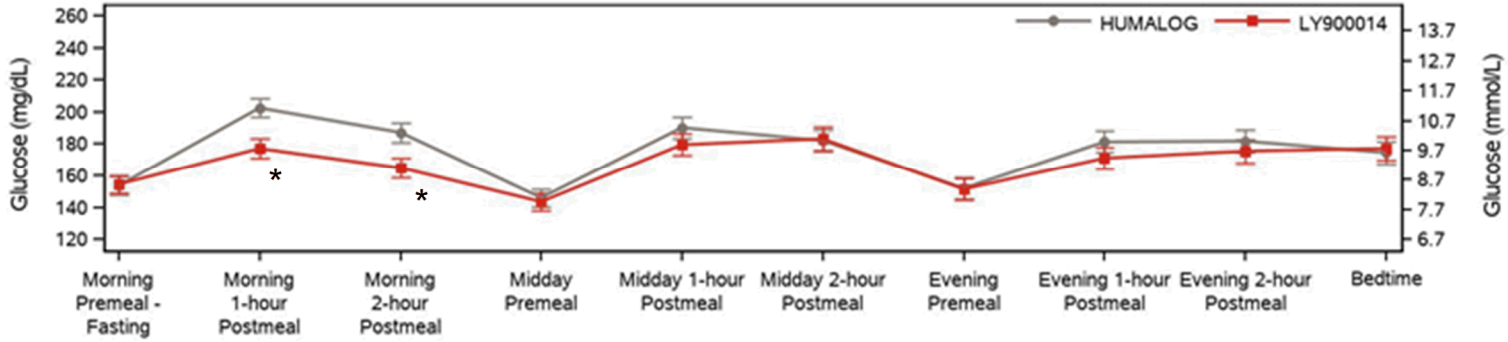


全体集団（投与 26 週時）



Data are LSM (SE)
*p<0.001

日本人集団（投与 26 週時）



Abbreviations: LSM=least squares mean; SE=standard error.
*p<0.05
Data are LS Mean ± SEM
Sources: [redacted]

図 2.7.3.3-23　全体集団及び日本人集団でのベースライン時及び投与 26 週時における 10 ポイント SMBG プロファイル（無作為割付集団）
（上：全体集団、下：日本人集団）（ITRN 試験）

インスリン量

ITRN 試験（T2D）の全体集団及び日本人集団におけるベースライン時及び投与 26 週時における 1 日の基礎インスリン量、食事時インスリン量、総インスリン量及び食事時インスリン／総インスリン量比を表 2.7.3.3-24 に示す。

日本人集団で、投与 26 週時において、基礎インスリン量、食事時インスリン量、総インスリン量、食事時インスリン/総インスリン量比について、本剤食直前群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。

基礎インスリン及び食事時インスリン量及び総インスリン量は、日本人集団でも全体集団と同様に治験期間を通じて増加した。日本人集団では全体集団と比較して、基礎インスリン量、食事時インスリン量及び総インスリン量は少なかった。

全体集団ではヒューマログ食直前群と比較して本剤食直前群で食事時インスリン量が高かったが、日本人集団では本剤食直前群とヒューマログ食直前群の間で違いは見られなかった。全体集団と比較して日本人集団では総インスリン量中の食事時インスリンの比率が高かった。

表 2.7.3.3-24　全体集団及び日本人集団におけるベースライン時及び投与 26 週時における基礎インスリン量、食事時インスリン量、総インスリン量（U/day 及び U/kg/day）及び食事時インスリン/総インスリン量比（%）（無作為割付集団）（ITRN 試験）

Timepoint		Treatment Group	Overall			Japanese		
			n	LSM (SE)	LS mean Difference (95% CI), p-value[a, b, c]	n	LSM (SE)	LS mean Difference (95% CI), p-value[a, b, c]
Basal								
Baseline	U/day	Humalog	317	46.4 (1.61)	2.9 (-1.5, 7.4), p=0.196	46	23.8 (1.56)	-3.1 (-7.5, 1.3), p=0.161
		LY900014	323	49.4 (1.60)		47	20.6 (1.55)	
	U/kg/day	Humalog	317	0.51 (0.02)	0.03 (-0.01, 0.07), p=0.188	46	0.32 (0.018)	-0.04 (-0.09, 0.01), p=0.117
		LY900014	323	0.53 (0.02)		47	0.28 (0.018)	
Week 26	U/day	Humalog	287	52.3 (0.82)	0.4 (-1.8, 2.6), p=0.728	46	25.7 (0.94)	-1.2 (-3.8, 1.4), p=0.361
		LY900014	297	52.7 (0.81)		47	24.5 (0.93)	
	U/kg/day	Humalog	287	0.56 (0.01)	0.00 (-0.02, 0.02), p=0.785	46	0.33 (0.012)	-0.01 (-0.04, 0.03), p=0.730
		LY900014	297	0.56 (0.01)		47	0.33 (0.012)	
Bolus								
Baseline	U/day	Humalog	330	39.6 (1.61)	2.6 (-1.9, 7.1), p=0.254	46	25.3 (1.91)	0.7 (-4.6, 6.1), p=0.787
		LY900014	330	42.2 (1.61)		47	26.0 (1.89)	
	U/kg/day	Humalog	330	0.43 (0.02)	0.02 (-0.02, 0.07), p=0.241	46	0.35 (0.025)	0.01 (-0.06, 0.08), p=0.749
		LY900014	330	0.46 (0.02)		47	0.36 (0.025)	
Week 26	U/day	Humalog	304	49.5 (1.41)	3.7 (0.2, 7.2), p=0.037	46	30.4 (1.16)	-1.9 (-5.1, 1.2), p=0.226
		LY900014	305	53.2 (1.41)		46	28.5 (1.18)	
	U/kg/day	Humalog	304	0.53 (0.01)	0.03 (0.00, 0.07), p=0.056	46	0.41 (0.014)	-0.02 (-0.06, 0.02), p=0.278
		LY900014	305	0.56 (0.01)		46	0.39 (0.014)	
Total								
Baseline	U/day	Humalog	316	86.6 (2.87)	4.8 (-3.2, 12.7), p=0.238	46	48.8 (3.00)	-2.2 (-10.5, 6.2), p=0.611
		LY900014	321	91.4 (2.85)		47	46.7 (2.97)	
	U/kg/day	Humalog	316	0.94 (0.03)	0.04 (-0.02, 0.11), p=0.207	46	0.66 (0.037)	-0.03 (-0.13, 0.08), p=0.609
		LY900014	321	0.99 (0.03)		47	0.63 (0.036)	
Week 26	U/day	Humalog	284	101.2 (1.93)	5.2 (0.3, 10.2), p=0.038	46	56.2 (1.87)	-3.9 (-9.1, 1.2), p=0.134
		LY900014	295	106.5 (1.92)		46	52.2 (1.88)	
	U/kg/day	Humalog	284	1.08 (0.02)	0.04 (0.00, 0.09), p=0.061	46	0.74 (0.021)	-0.03 (-0.09, 0.02), p=0.252
		LY900014	295	1.13 (0.02)		46	0.71 (0.021)	

Timepoint		Treatment Group	Overall			Japanese		
			n	LSM (SE)	LS mean Difference (95% CI), p-value[a, b, c]	n	LSM (SE)	LS mean Difference (95% CI), p-value[a, b, c]
Ratio of Prandial Insulin Dose to Total Insulin Dose								
Baseline	%	Humalog	316	45.3 (0.82)	0.3 (-2.0, 2.6), p=0.790	46	51.4 (1.86)	3.8 (-1.4, 9.0), p=0.150
		LY900014	321	45.6 (0.81)		47	55.2 (1.84)	
Week 26	%	Humalog	284	48.5 (0.65)	1.2 (-0.4, 2.8), p=0.138	46	54.7 (1.20)	-0.7 (-4.1, 2.6), p=0.663
		LY900014	295	49.7 (0.65)		46	54.0 (1.21)	

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; ANOVA = analysis of variance; CI = confidence interval; LSM = least squares mean; MMRM = mixed effects model with repeated measurements; SE = standard error.

a MMRM model for post-baseline measures: Variable = Baseline + Pooled Country + Hemoglobin A1c Stratum at Baseline + Num. of Bolus at Study Entry Stratum + Type of Basal at Lead-in Stratum + Treatment + Time + Treatment*Time (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure = Unstructured.

b ANCOVA model for endpoint measures: Variable = Baseline + Pooled Country + Hemoglobin A1c Stratum at Baseline + Num. of Bolus at Study Entry Stratum + Type of Basal at Lead-in Stratum + Treatment (Type III sum of squares).

c ANOVA model for baseline measures: Variable = Treatment (Type III sum of squares).

Sources: [redacted]

1,5-AG 値

ITRN 試験（T2D）の全体集団及び日本人集団におけるベースライン時及び投与 26 週時における 1,5-AG 値を表 2.7.3.3-25 に示す。

日本人集団において、1,5-AG 値は、ベースラインから投与 26 週時まで本剤食直前群及びヒューマログ食直前群で同様に増加（改善）した。1,5-AG 値について、日本人集団で全体集団と同様の傾向が見られた。

表 2.7.3.3-25　全体集団及び日本人集団におけるベースライン時及び投与 26 週時における 1,5-AG 値（無作為割付集団）（ITRN 試験）

Treatment Group	Overall				Japanese			
	Serum 1,5-Anhydroglucitol (mg/L) LSM (SE)			LSM Diff at Week 26 LY900014 - Humalog (95% CI), p-value	Serum 1,5-Anhydroglucitol (mg/L) LSM (SE)			LSM Diff at Week 26 LY900014 - Humalog (95% CI), p-value
	Baseline	Week 26	Change from Baseline at Week 26		Baseline	Week 26	Change from Baseline at Week 26	
Humalog	7.70 (0.278)	9.47 (0.234)	2.15 (0.234)	-0.15 (-0.73, 0.42), p=0.600	4.55 (0.551)	5.66 (0.354)	0.99 (0.354)	-0.01 (-0.91, 0.90), p=0.990
LY900014	6.94 (0.280)	9.32 (0.235)	1.99 (0.235)		4.76 (0.545)	5.66 (0.364)	0.99 (0.364)	

Abbreviations: 1,5-AG = 1,5-anhydroglucitol; CI = confidence interval; LSM = least squares mean; SE = standard error.
Sources: [redacted]

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

ITRM 試験（T1D）

ITRM 試験において、全体集団と日本人集団の比較では、人口統計学的特性及びベースラインの特性について、体重、BMI、T1D の罹患期間、基礎インスリンの種類、インスリン量調整法及び CGM/FGM の使用有無で差が認められたが、本剤及びヒューマログは各被験者で用量調整されたことを考慮すると、全体集団と日本人集団の有効性の結果の一貫性を評価するために問題となるような差ではないと考えられた。

日本人集団で、投与 26 週時における HbA1c のベースラインからの変化量について、本剤食直前群とヒューマログ食直前群の群間差の両側 95% CI の上限は、全体集団と同様に非劣性マージン 0.4%を下回った。また、本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の群間差の両側 95% CI の上限も全体集団と同様に非劣性マージン 0.4%を下回った。

日本人集団で、投与 26 週時における MMTT 時の食後血糖値の上昇幅は、ヒューマログ食直前群と比較して本剤食直前群で食後 30 分から食後 4 時間までのすべての測定時点で統計学的に有意に小さかった。本剤食事開始後群では、ヒューマログ食直前群と比較して食後 30 分で統計学的に有意に大きく、食後 3 時間で統計学的に有意に小さかった。食後 4 時間までの血糖値の上昇幅について、全体集団と比較して日本人集団で上昇幅が大きかったものの、推移の傾向はすべての投与群で全体集団と日本人集団で同様であった。

日本人集団で、投与 26 週時における HbA1c 目標値を達成した被験者の割合は、本剤食直前群とヒューマログ食直前群、本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られず、すべての投与群において全体集団と比較して日本人集団で低かった。

日本人集団で、投与 26 週時の 10 ポイント SMBG で得られた血糖値の上昇幅は、本剤食直前群ではヒューマログ食直前群と比較して、食前から食後 1 時間の 1 日平均及び食前から食後 2 時間の 1 日平均で統計学的に有意に小さく、本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群では、統計学的に有意な差は見られなかった。日本人集団で、全体集団と比較して食後 1 時間及び食後 2 時間の血糖値の上昇幅が大きかったが、食後血糖値の推移の傾向は全体集団と日本人集団で同様であった。全体集団及び日本人集団のいずれにおいても、本剤食直前群では血糖値の日内変動がヒューマログ食直前と比べて小さく、食直前の血糖値の急落は見られなかった。

日本人集団で、投与 26 週時のインスリン量（基礎インスリン量、食事時インスリン量、総インスリン量及び食事時インスリン/総インスリン量比）は、ヒューマログ食直前群と比較して本剤食直前群で基礎インスリン量、食事時インスリン量、総インスリン量、及び体重で調整した基礎インスリン量、食事時インスリン量、総インスリン量が統計学的に有意に高く、食事時インスリン/総インスリン量比には統計学的に有意な差は見られなかった。ヒューマログ食直前群と比較して、本剤食事開始後群で基礎インスリン量及び体重で調整した基礎インスリン量が統計学的に有意に高かったが、その他については統計学的に有意な差は見られなかった。なお、統計学的有意差はついているが、そのインスリン量の差は大きくはなく臨床的に意味のある差ではない。すべての投与群で全体集団と比較して日本人集団で総インスリン量中の食事時インスリンの比率が高かった。

日本人集団で、1,5-AG 値は本剤食直前群でベースラインからわずかに増加（改善）しており、本剤食事開始後群及びヒューマログ食直前群ではわずかに減少したが、投与 26 週時の 1,5-AG 値

は本剤食直前群とヒューマログ食直前群の間及び本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間で統計学的な有意差は見られなかった。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のいずれにおいても全体集団と日本人集団で推移の傾向は同様であった。

ITRM 試験において、全体集団と日本人集団では、全般的に日本人集団で食後血糖値の上昇幅が大きく、総インスリン量中の食事時インスリンの比率が高い、HbA1c 目標値を達成した被験者の割合が低いなど、一部異なる傾向が認められたものの、各評価項目の推移の傾向はおおむね同様であった。

ITRN 試験（T2D）

ITRN 試験において、全体集団と日本人集団の比較では、人口統計学的特性及びベースラインの特性について、男女比、体重、BMI、基礎インスリンの種類、メトホルミンの使用有無で差が認められたが、本剤及びヒューマログは各被験者で用量調整されたことを考慮すると、全体集団と日本人集団の有効性の結果の一貫性を評価するために問題となるような差ではないと考えられた。

日本人集団で、投与 26 週時における HbA1c のベースラインからの変化量について、本剤食直前群とヒューマログ食直前群の群間差の両側 95% CI の上限は、全体集団と同様に非劣性マージン 0.4%を下回った。

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

日本人集団で、投与 26 週時における HbA1c 目標値を達成した被験者の割合には、本剤食直前群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られず、いずれの投与群でも全体集団と比較して日本人集団で低かった。

日本人集団で、投与 26 週時の 10 ポイント SMBG で得られた血糖値の上昇幅については、本剤食直前群ではヒューマログ食直前群と比較して、食前から食後 1 時間の 1 日平均で統計学的に有意に小さかった。日本人集団で、全体集団と比較して食後 1 時間の血糖値の上昇幅が大きかったが、食後血糖値の推移の傾向は全体集団と日本人集団で同様であった。

日本人集団で、投与 26 週時のインスリン量（基礎インスリン量、食事時インスリン量及び総インスリン量、食事時インスリン/総インスリン量比）は、本剤食直前群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。いずれの投与群でも全体集団と比較して日本人集団でインスリン量が少なく、総インスリン量中の食事時インスリンの比率が高かった。

日本人集団で、1,5-AG 値はベースラインから投与 26 週時まで本剤食直前群及びヒューマログ食直前群で同様に増加（改善）した。本剤食直前群及びヒューマログ食直前群のいずれにおいても全体集団と日本人集団で推移の傾向は同様であった。

ITRN 試験において、全体集団と日本人集団では、全般的に日本人集団で HbA1c 値や食後血糖値の上昇幅が大きく、HbA1c 目標値を達成した被験者の割合が低く、インスリン量が少なく、総インスリン量中の食事時インスリンの比率が高いなど、一部異なる傾向が認められたものの、各評価項目の推移の傾向はおおむね同様であった。

以上の結果を総合し、有効性の結果に一貫性が認められると考えられる。これらの国際共同治験の結果を日本人の有効性の評価に用いることが可能であると判断した。

2.7.3.3.4.2　HbA1c の部分集団解析

ITRM 及び ITRN 試験で、Efficacy Estimand で投与 26 週時における HbA1c のベースラインからの変化量を用いて、部分集団での有効性を探索的に検討した。様々な部分集団で、HbA1c の主要評価項目の投与 26 週時におけるベースラインからの変化量について MMRM モデルを用いて解析した。固定効果は、主解析と同様の固定効果に加え、部分集団の要因（部分集団と治療の 2 次交互作用、部分集団と来院の 2 次交互作用、治療、来院と部分集団の 3 次交互作用）を含めた。主要エンドポイント（26 週時）の治療と部分集団の交互で評価した。交互作用の有意水準は 0.10 とした。なお、HbA1c 値の層別解析（7.5%以下、7.5%超、又は 8.0%以下、8.0%超）では、交絡を避けるため、ベースラインの HbA1c 値を共変量として含めなかった。

部分集団で、HbA1c のベースラインからの変化量について、ANCOVA を用いて解析したすべての結果は ITRM 及び ITRN 試験の治験総括報告書［ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）、ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）］に示す。

ITRM 及び ITRN 試験で実施した部分集団解析の一覧を表 2.7.3.3-26 に示す。

ITRM 試験

ベースラインの食後 2 時間血糖値（180 mg/dL 以下、180 mg/dL 超）の部分集団と投与群では統計学的に有意な交互作用が認められた。すべての群間差（本剤食直前群-ヒューマログ食直前群、本剤食事開始後群-ヒューマログ食直前群、及び本剤食事開始後群-本剤食直前群）の 95% CI の上限は、180 mg/dL 以下の集団と 180 mg/dL 超の集団のいずれにおいても、非劣性マージン 0.4%を下回っていた［ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table ITRM.14.24.］。それ以外の部分集団では、投与群と各部分集団で統計学的に有意な交互作用は見られなかった。

ITRN 試験

ベースラインの HbA1c（8.0%以下、8.0%超）の部分集団では、MMRM による解析で、治療について、統計学的に有意な交互作用が認められた。HbA1c のベースラインから投与 26 週時の変化量の群間差（本剤食直前群-ヒューマログ食直前群）の 95% CI は、8.0%以下の集団及び 8.0%超の集団共に 0 を含んでいたものの、群間差は 8.0%超の集団と比較して、8.0%以下の集団で小さかった。8.0%超の集団は、8.0%以下の集団と比較して例数が少なかった。

BMI（35 kg/m^2 未満、35 kg/m^2 以上）の部分集団では、MMRM による解析で、治療について統計学的に有意な交互作用が認められた。HbA1c のベースラインから投与 26 週時の変化量について、35 kg/m^2 未満の集団では本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して HbA1c が高く、35 kg/m^2 以上の集団では本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して HbA1c が低かった。35 kg/m^2 未満の集団と 35 kg/m^2 以上の集団では群間差の傾向が逆転していたものの、群間差の 95% CI の上限が、35 kg/m^2 未満の集団と 35 kg/m^2 以上の集団のいずれにおいても、非劣性マー

ジン 0.4%を下回っていた［ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table ITRN.14.24 及び Table ITRN.14.27］。

表 2.7.3.3-26　部分集団解析の一覧（ITRM、ITRN 試験）

	Study ITRM	**Study ITRN**
Age	<40, ≥40 years	<65, ≥65 years
Baseline 1-hour PPG	≤180, >180 mg/dL	≤180, >180 mg/dL
Baseline 1-hour PPG Excursion	≤Baseline Median, >Baseline Median	≤Baseline Median, >Baseline Median
Baseline 2-hour PPG	≤180, >180 mg/dL	≤180, >180 mg/dL
Baseline 2-hour PPG Excursion	≤Baseline Median, >Baseline Median	≤Baseline Median, >Baseline Median
Baseline HbA1c Stratum	≤7.5%, >7.5%	≤8%, >8%
Body Mass Index	<25, ≥25 kg/m^2 <30, ≥30 kg/m^2	<25, ≥25 kg/m^2 <30, ≥30 kg/m^2 <35, ≥35 kg/m^2
Country	US, Japan, Taiwan, Austria, Germany, Greece, Italy, Poland, Romania, Russia, Slovakia, Spain, Sweden, Argentina, Australia, India, Mexico, New Zealand	US, Japan, South Korea, Czech Republic, Germany, Hungary, Italy/Spain, Russia, Slovakia, Argentina, Mexico
Duration of Diabetes	<Median Duration, ≥Median Duration	<Median Duration, ≥Median Duration
Ethnicity	Hispanic or Latino, Not Hispanic or Latino, Not reported	Hispanic or Latino, Not Hispanic or Latino, Not reported
Personal CGM/FGM Use During the Study	Yes, No	-
Prandial Insulin Dosing Plan	Carbohydrate Counting, Pattern Adjustment	-
Number of Prandial Doses at Study Entry	-	<3, ≥3
Race	American Indian or Alaska Native, Asian, Black or African American, Multiple, Not reported, White	Asian, White
Region	East Asia, Europe, North America, Other	East Asia, Europe, North America, Other
Sex	Male, Female	Male, Female
Type of Basal Insulin During the Lead-in Period	Degludec U100, Glargine U100,	Degludec, Glargine
SGLT-2 Iinhibitor Treatment	-	Yes, No

Abbreviations: CGM = continuous glucose monitoring; FGM = flash glucose monitoring; HbA1c = hemoglobin A1c; PPG = postprandial glucose; SGLT2 = sodium-glucose cotransporter 2.

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1　用法・用量

T1D 患者及び T2D 患者に対する本剤の用法・用量（案）を以下のとおりとした。

＜用法・用量（案）＞

カートリッジ製剤及びキット製剤

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

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

バイアル製剤

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

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

必要に応じ持続皮下注入ポンプを用いて投与する。

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

2.7.3.4.2　用法・用量の設定根拠

本剤の臨床試験から得られた主な結果を以下に示す。

薬物動態及び薬力学の特徴

臨床薬理試験の結果より、本剤ではヒューマログと比較してリスプロが速やかに吸収され、消失すること、早期にインスリン作用が発現し、後期インスリン作用が減弱することが示された（第 2.7.2.3 項）。臨床薬理試験で認められた本剤の薬物動態（PK）及び薬力学（PD）の特徴は、日本人 T1D 患者（ITRZ 試験）と外国人 T1D 患者（ITRR 試験）で一貫して認められた（第 2.7.2.3 項）。

用法

国際共同第 III 相試験である T1D 患者を対象とした ITRM 試験及び T2D 患者を対象とした ITRN 試験では、ベースラインから投与 26 週時の HbA1c 値の変化量について、食直前（2 分以内）に投与した場合、本剤はヒューマログに対して非劣性であることが示された。また、両試験で MMTT 時の食後 1 時間及び 2 時間血糖値の上昇幅について、食直前に投与したときの本剤のヒューマログに対する優越性が示された。両投与群間で食事時インスリン量（体重補正）、基礎イン

スリン量及び総インスリン量中の食事時インスリン比率に統計学的に有意な差は見られず、本剤での食後血糖コントロールの改善は、インスリン量の増加によるものではなかった（第 2.7.3.3.2 項）。本剤とヒューマログを食直前に投与した場合、臨床薬理試験で認められた時間 - 作用プロファイルの差によって、ヒューマログと比較して本剤でより良い食後血糖コントロールが得られると考える。

ITRM 試験（T1D）では、ベースラインから投与 26 週時の HbA1c 値の変化量について、食事開始後 20 分に投与した場合も、本剤は食直前に投与したヒューマログに対して非劣性であることが示された。両投与群間で食事時インスリン量（体重補正）、基礎インスリン量及び総インスリン量中の食事時インスリン比率に統計学的に有意な差は見られず、食事開始後 20 分に投与した本剤と食直前に投与したヒューマログで、同程度の血糖コントロールを達成するのに要するインスリン量に違いはなかった（第 2.7.3.3.2 項）。第 III 相試験では、T2D 患者での食事開始後投与について長期間の有効性・安全性を評価していないが、インスリン分泌が枯渇しており、より厳密なインスリン投与のコントロールが必要とされる T1D 患者において、本剤の食事開始後投与でヒューマログの食直前投与と同等の有効性・安全性を確認することができれば、T2D 患者にも食事開始後投与を適用できると考える。そのため、ITRM 試験の T1D 患者を対象とした食事開始後投与についての結果は、T2D 患者についても適用できるものと考える。なお、海外臨床薬理試験では、T2D 患者での本剤食事開始後投与について、PK 及び PD を評価している（第 2.7.2.2 項）。

第 III 相試験［ITRM 試験（T1D）及び ITRN 試験（T2D）］で全体集団と日本人集団の一貫性が認められており、全体集団の結果に基づいて日本人集団の有効性を評価することは可能と考えられた（第 2.7.3.3.4.1 参照）。

ITRM 及び ITRN 試験で、26 週時まで投与したときの本剤とヒューマログの安全性のプロファイル［有害事象（アレルギー関連及び注射部位関連を含む）、重篤な有害事象、低血糖、臨床検査値、バイタルサイン、免疫原性］について、ITRM 試験での本剤食事開始後投与も含めて明らかな違いは認められず、本剤特有の安全性上の懸念はない（第 2.7.4.2～2.7.4.4 項）。また、ITRM 及び ITRN 試験で、日本人集団と全体集団の安全性の結果を比較した結果、日本人集団に特異的な安全性上の懸念は認められず、全体集団の結果に基づいて日本人集団における安全性の評価を行うことは可能であると判断した（第 2.7.4.5.1 項）。

第 III 相試験の有効性及び安全性の結果に基づき、本剤の用法として、食直前 2 分以内の投与及び食事開始後 20 分以内の投与が推奨される。ITRM 試験で、食後血糖のコントロールについて、食直前に投与した本剤はヒューマログと比べて優れていた。食事開始後 20 分に投与した本剤と食直前に投与したヒューマログとでは、食後血糖のコントロールは食後 4 時間を通してほぼ同様であったが、食後 1 時間までは食直前に投与したヒューマログが優れていたため（第 2.7.3.3.2 項）、食直前投与を主とする用法とした。

用量

本剤は、ヒューマログと同じ有効成分リスプロを同じ濃度で含有する製剤として市販予定である。正常血糖クランプ試験で、本剤とヒューマログでは総グルコース注入量が同程度であったことから、同単位数の本剤とヒューマログのインスリン作用は同程度であることが示された（第2.7.2.3.4 項）。第 III 相試験の ITRM 及び ITRN 試験では、治験担当医師の判断で減量することは可能であったが、基本的には治験用食事時インスリン量は同じ単位数で切り替えることが推奨された。本剤とヒューマログを盲検下で同じ血糖目標値を用いて用量調整した結果、投与 26 週時における食事時インスリン量（体重補正）、基礎インスリン量、総インスリン量中の食事時インスリン比率に統計学的に有意な差は見られなかった（第 2.7.3.3.2.4 項）。

その他の有効性及び安全性の結果と合わせ、T1D 患者及び T2D 患者において両試験で用いられた本剤の用量はヒューマログと差が無く、安全かつ効果的であることが裏付けられた。第 I 相及び第 III 相試験の結果に基づき、日本での本剤の用量として、ヒューマログと同じ用量が推奨され、本剤とヒューマログは、通常同じ単位数で切り替えることが可能であると考える。

インスリンポンプ

T1D 患者を対象とした ITSI 試験では、インスリンポンプとの適合性（注入セットの不具合の発現率及び発現割合並びに注入セットの交換率、交換割合及び交換理由）及び安全性のプロファイル［有害事象（アレルギー関連及び注入部位関連を含む）、重篤な有害事象、低血糖、バイタルサイン、免疫原性］に本剤とヒューマログで大きな差がないことが確認され（第 2.7.4.5.2 項）、投与 6 週時における基礎インスリン量、ボーラスインスリン量、総インスリン量、ボーラスインスリン/総インスリン量比では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった（第 2.7.3.3.3 項）。探索的な有効性評価では HbA1c 値及び 1,5-AG 値を指標とした血糖コントロールは、ヒューマログと比較して本剤で数値的に改善し、CGM から得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）にある時間は、ヒューマログより本剤で長い傾向があった（第 2.7.3.3.3 項）。ITSI 試験の結果から、本剤は、ヒューマログと同様のインスリンポンプ設定及びインスリン量を用いることで、血糖コントロールを維持し、安全に切り替えることが可能であると考える。

臨床薬理試験及び国際共同第 III 相試験の結果から、日本人と外国人に問題となる顕著な差は無く、外国人のインスリンポンプでのデータを日本人に外挿可能と考える。

以上、T1D 患者及び T2D 患者で本剤の PK 及び PD、並びに有効性及び安全性を検討した結果、本剤の用法・用量を第 2.7.3.4.1 項のとおり設定した。T1D 患者を対象とした第 III 相試験である ITRM 試験の投与 52 週時の有効性及び安全性の結果も、この本剤の用法・用量を支持するものであった（第 2.7.3.5 項及び第 2.7.4.5.12 項参照）。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

T1D 患者に本剤又はヒューマログを投与した国際共同第 III 相試験の ITRM 試験で、本剤を 52 週時まで長期投与したときの効果の持続性を評価した。結果の詳細は第 2.7.6.25 項に示す。

2.7.3.5.1　全体集団における長期投与の結果

本項では、ITRM 試験の全体集団のうち、投与期間を 52 週間に設定した二重盲検下の本剤食直前群及びヒューマログ食直前群について述べる。

2.7.3.5.1.1　被験者の内訳及び背景

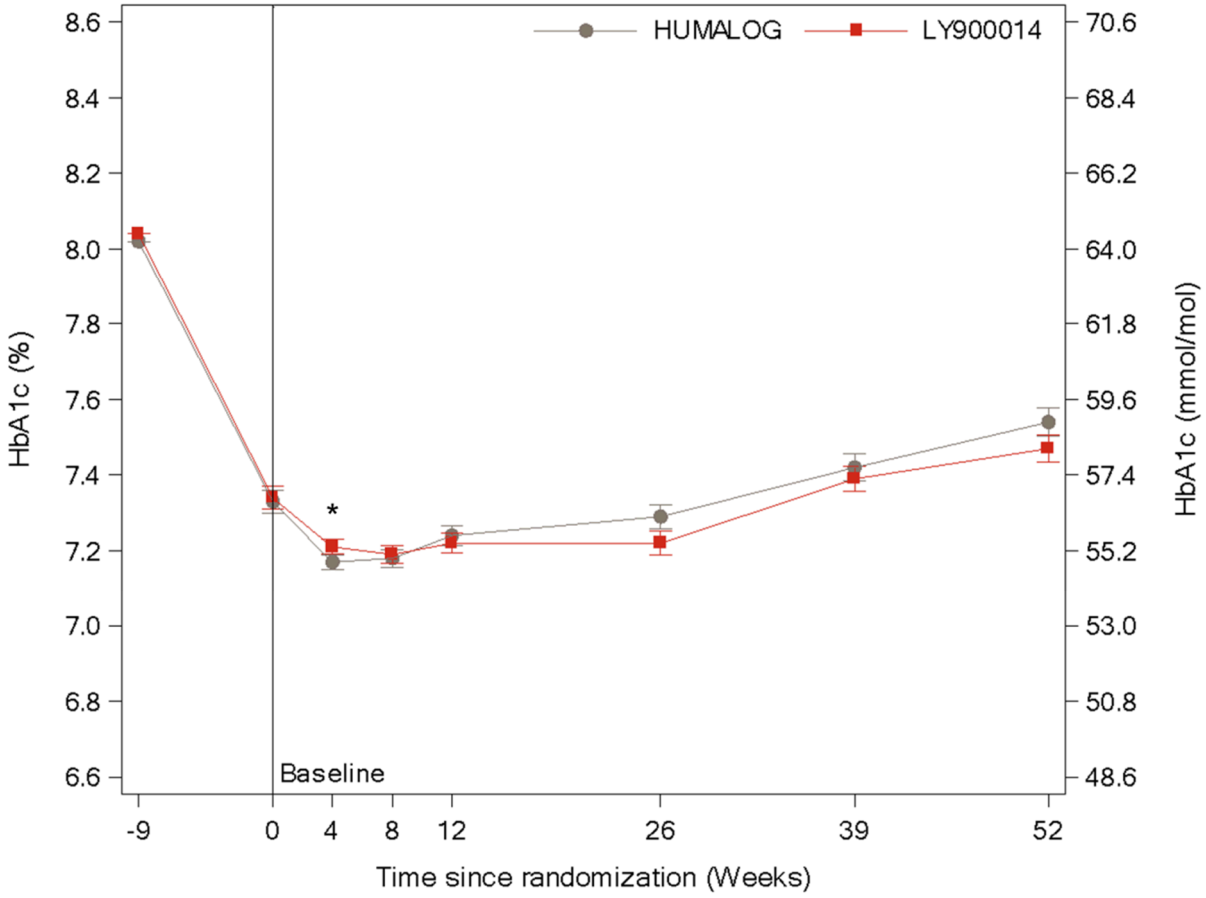
被験者の内訳を図 2.7.6.25-3 及び表 2.7.6.25-1 に、被験者の背景を表 2.7.6.25-2 に示す。

全体集団では、893 例が本剤及びヒューマログ食直前群に無作為に割付られ（本剤食直前群 451 例、ヒューマログ食直前群 442 例）、無作為割付後、67 例［本剤食直前群 33 例（7.3%）、ヒューマログ食直前群 34 例（7.7%）］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。人口統計学的特性は本剤食直前群及びヒューマログ食直前群で同様であり、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。

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

HbA1c のベースラインから投与 52 週時の変化量を表 2.7.6.25-3 に、Efficacy Estimand における導入期間及び無作為割付時から投与 52 週時までの HbA1c 実測値の経時的推移を図 2.7.3.5-1 に示す。

HbA1c 値は、導入期間において本剤食直前群及びヒューマログ食直前群で改善し、インスリン用量集中調整期間（0～12 週）及びインスリン用量維持期間（12～26 週）において安定して推移した。長期インスリン用量維持期間（26～52 週）において、HbA1c 値は両投与群共に若干増加した。投与 52 週時では、投与 26 週時同様、本剤食直前群とヒューマログ食直前群で統計学的に有意な差は見られなかった。



Abbreviations: HbA1c = hemoglobin A1c; LSM = least squares mean; SE = standard error.
Data are mean at study entry and LSM (SE) at other visits
*p<0.05 for pairwise comparison of LY900014 versus Humalog
Sources: [redacted]

図 2.7.3.5-1　導入期間及び無作為割付時から投与 52 週時までの HbA1c 実測値の経時的推移［無作為割付集団（食直前群）］（ITRM 試験）

2.7.3.5.1.3　HbA1c 目標値を達成した被験者の割合

HbA1c 目標値（6.5%以下及び 7%未満）を達成した被験者の割合を表 2.7.6.25-4 に示す。

投与 52 週時に HbA1c 目標値（6.5%以下及び 7%未満）を達成した被験者の割合について、投与 26 週時同様、本剤食直前群とヒューマログ食直前群で統計学的に有意な差は見られなかった。本剤食直前群で投与 26 週時及び投与 52 週時に HbA1c 値が 7%未満を達成した被験者の割合はそれぞれ 37.38%及び 26.83%、HbA1c 値が 6.5%以下を達成した被験者の割合はそれぞれ 16.82%及び 12.20%であった。ヒューマログ食直前群で投与 26 週時及び投与 52 週時に HbA1c 値が 7%未満を達成した被験者の割合はそれぞれ 33.57%及び 24.50%、HbA1c 値が 6.5%以下を達成した被験者の割合はそれぞれ 15.59%及び 11.25%であった。HbA1c 目標値を達成した被験者の割合は、本剤食直前群及びヒューマログ食直前群共に投与 52 週時で投与 26 週時より減少した。

2.7.3.5.1.4　10 ポイント SMBG

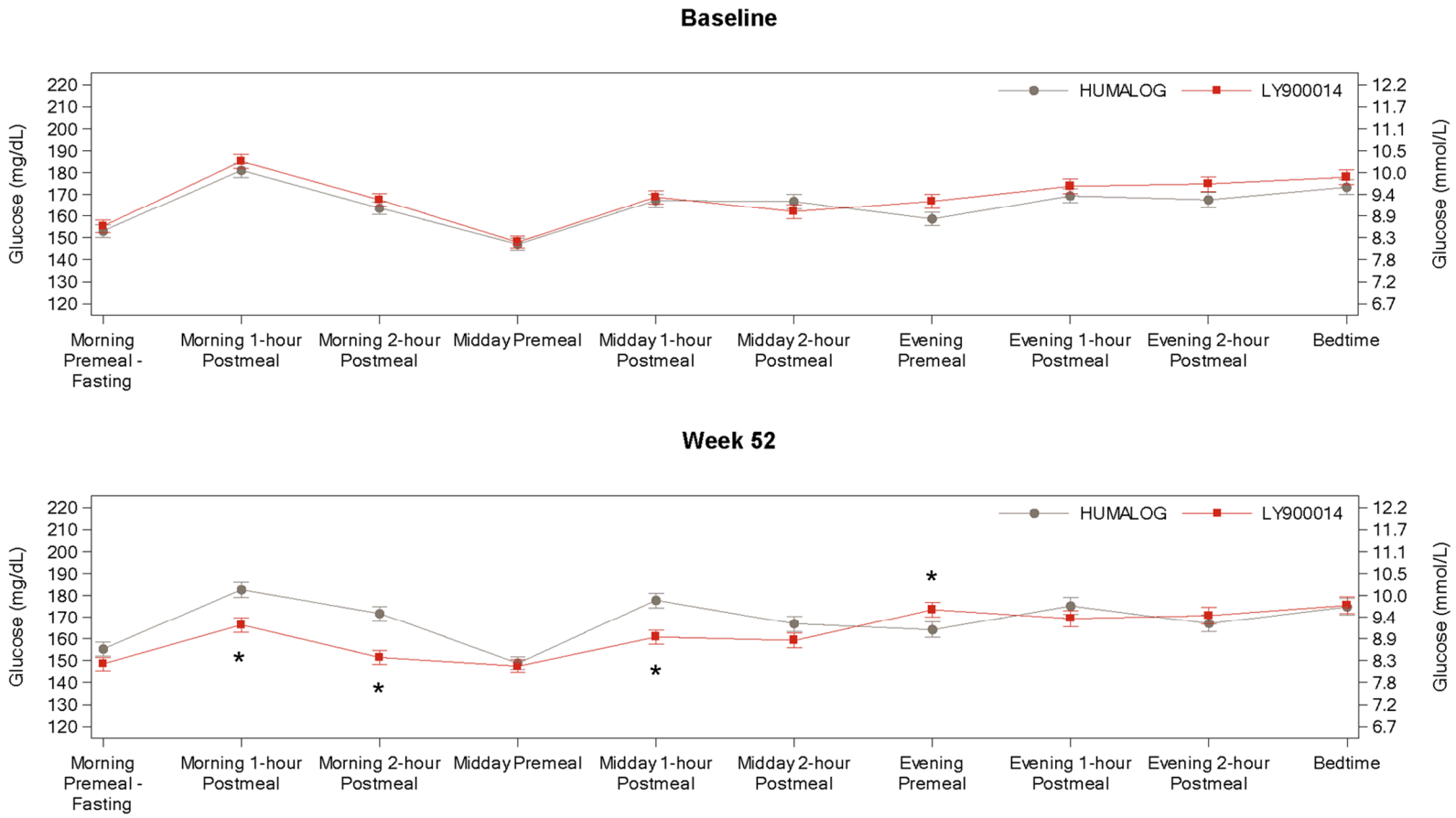
ベースライン時及び投与 52 週時における、10 ポイント SMBG プロファイルを図 2.7.3.5-2 に示す。10 ポイント SMBG による血糖値の詳細なデータは、ITRM 試験 52 週治験総括報告書（第 5.3.5.1.1.1 項）Table ITRM.14.9～Table ITRM.14.12 に示す。

投与 52 週時における 10 ポイント SMBG で得られた血糖値は、本剤食直前群ではヒューマログ食直前群と比較して、朝食後 1 時間、朝食後 2 時間及び昼食後 1 時間で統計学的に有意に低く、夕食前で統計学的に有意に高かった。投与 52 週時における他の測定時点では、本剤食直前群とヒューマログ食直前群で統計学的に有意な差は見られなかった。投与 52 週時において、本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して、昼食後 1 時間で統計学的に有意に低く、夕食前で統計学的に有意に高かったことを除き、投与 26 週時と同様であった。1 日平均血糖値は、投与 26 週時には投与群間で統計学的有意差は見られなかったが、投与 52 週時には本剤食直前群でヒューマログ食直前群より統計学的に有意に低かった。投与 52 週時の 1 日の食事開始前の平均血糖値については、投与 26 週時同様、本剤食直前群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。

投与 52 週時における食後血糖値の上昇幅は、投与 26 週時同様、本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して、食前から食後 1 時間の 1 日平均及び食前から食後 2 時間の 1 日平均で統計学的に有意に小さかった。

投与 52 週時における 10 ポイント SMBG による血糖変動については、本剤食直前群とヒューマログ食直前群で、日間変動（CV 又は SD）、日内変動（CV 又は SD）に統計学的に有意な差は見られなかった。

以上、投与 52 週時における 10 ポイント SMBG で得られた血糖値、食後血糖値の上昇幅及び血糖変動は、いずれも投与 26 週時とおおむね同様であった。



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

図 2.7.3.5-2　　ベースライン時及び投与 52 週時における 10 ポイント SMBG プロファイル
（上図：ベースライン時、下図：投与 52 週時）［無作為割付集団（食直前群）］（ITRM 試験）

2.7.3.5.1.5　インスリン量

ベースライン時及び投与 52 週時における 1 日の基礎インスリン量、食事時インスリン量及び総インスリン量を表 2.7.6.25-5 に示す。

投与 52 週時における基礎インスリン量、体重で調整した食事時インスリン量及び総インスリン量について、投与 26 週時同様、本剤食直前群とヒューマログ食直前群で統計学的に有意な差は見られなかった。投与 52 週時における食事時インスリン/総インスリン量比についても、投与 26 週時同様、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった（本剤食直前群 51.6%、ヒューマログ食直前群 52.3%）。

2.7.3.5.1.6　1,5-AG 値

投与 52 週時における Visit 別の 1,5-AG 値を ITRM 試験 52 週治験総括報告書（第 5.3.5.1.1.1 項）Table ITRM.14.14 に示す。

1,5-AG 値はベースラインから投与 52 週時まで本剤食直前群及びヒューマログ食直前群共に減少した。投与 52 週時における 1,5-AG 値は、投与 26 週時同様、本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して、統計学的に有意に高かった。

2.7.3.5.2　日本人集団における長期投与の結果

ITRM 試験の日本人集団では、本剤食事開始後群を含め、すべての群で投与期間を 52 週間に設定したため、本項では 3 群について述べる。

2.7.3.5.2.1　被験者の内訳

日本人集団では、167 例が治験薬投与群に無作為に割付られた（本剤食直前群 62 例、ヒューマログ食直前群 59 例、本剤食事開始後群 46 例）。

日本人集団の投与 52 週時までの中止例の内訳を ITRM 試験 52 週治験総括報告書 日本補遺（第 5.3.5.1.1.1 項）Table ITRM.4.1 に示す。日本人集団で、投与 52 週時までに治験薬の投与を中止した被験者は 5 例［本剤食直前群 2 例（3.2%）、ヒューマログ食直前群 0 例、本剤食事開始後群 3 例（6.5%）］であった。投与 52 週時までの投与中止理由は、被験者の意思 3 例（本剤食直前群 2 例、本剤食事開始後群 1 例）、死亡 1 例（本剤食事開始後群）、有害事象 1 例（本剤食事開始後群）であった。

被験者 4 例［本剤食直前群 2 例（3.2%）、本剤食事開始後群 2 例（4.3%）］が試験を中止した。試験中止理由は、被験者の意思 3 例（本剤食直前群 2 例、本剤食事開始後群 1 例）、死亡 1 例（本剤食事開始後群）であった。

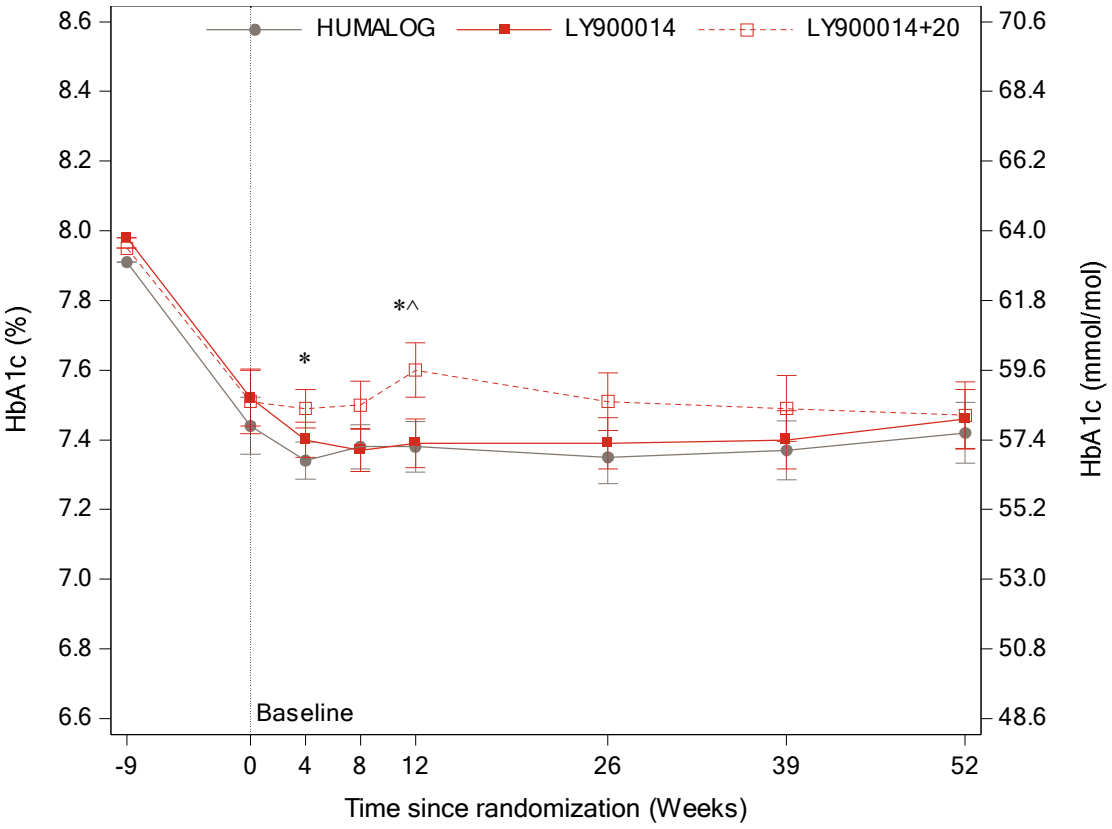
2.7.3.5.2.2　HbA1c のベースラインから投与 52 週時の変化量

日本人集団における導入期間及び無作為割付時から投与 52 週時までの HbA1c 実測値の経時的推移を図 2.7.3.5-3 に、HbA1c の実測値及びベースラインから投与 52 週時の変化量を ITRM 試験 52 週治験総括報告書 日本補遺（第 5.3.5.1.1.1 項）Table ITRM.5.1 に示す。

日本人集団で、HbA1c 値（最小二乗平均値）は、導入期間中、すべての群で改善した。本剤食直前群及びヒューマログ食直前群では HbA1c 値はベースラインから投与 4 週時まで減少し、そ

の後投与 52 週時まで一定であった。一方、本剤食事開始後群では、ベースラインから投与 12 週時まで増加したものの、その後投与 52 週時まで再度減少した。投与 52 週時では、投与 26 週時同様、本剤食直前群とヒューマログ食直前群、及び本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。

日本人集団において、投与 52 週時までの本剤食直前群及びヒューマログ食直前群の HbA1c 値の経時的推移は、全体集団（図 2.7.3.5-1）とおおむね同様の推移を示した。



Abbreviations: HbA1c = hemoglobin A1c; LSM = least squares mean; SE = standard error.
Data are mean at study entry and LSM (SE) at other visits
* p<0.05 for pairwise comparison LY900014+20 versus Humalog
^ p<0.05 for pairwise comparison LY900014+20 versus LY900014
Sources: [redacted]

図 2.7.3.5-3　日本人集団における導入期間及び無作為割付時から投与 52 週時までの HbA1c 実測値の経時的推移（無作為割付集団）（ITRM 試験）

2.7.3.5.2.3　HbA1c 目標値を達成した被験者の割合

日本人集団のベースライン時及び投与 52 週時において HbA1c 目標値（6.5%以下及び 7%未満）を達成した被験者の割合を ITRM 試験 52 週治験総括報告書 日本補遺（第 5.3.5.1.1.1 項）Table ITRM.5.2 に示す。

日本人集団で投与 52 週時に HbA1c 目標値を達成した被験者の割合では、投与 26 週時同様、本剤食直前群とヒューマログ食直前群、及び本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。本剤食直前群で投与 26 週時及び投与 52 週時に HbA1c 値が 7%未満を達成した被験者の割合はそれぞれ 20.00%及び 20.00%、HbA1c 値が 6.5%以下を達成した被験者の割合はそれぞれ 8.33%及び 13.33%であった。ヒューマログ食直前群で投与 26 週時及び投与 52 週時に HbA1c 値が 7%未満を達成した被験者の割合はそれぞれ 27.12%及び 30.51%、HbA1c 値が 6.5%以下を達成した被験者の割合はそれぞれ 13.56%及び 15.25%であった。本剤食事開始後群で投与 26 週時及び投与 52 週時に HbA1c 値が 7%未満を達成した被験者の割合はそれぞれ 13.33%及び 16.28%、HbA1c 値が 6.5%以下を達成した被験者の割合はそれぞれ 2.22%及び 2.33%であった。本剤食直前群及びヒューマログ食直前群の投与 52 週時における HbA1c 目標値を達成した被験者の割合は、日本人集団と全体集団とでおおむね同様であった。

2.7.3.5.2.4　10 ポイント SMBG

日本人集団におけるベースライン時及び投与 52 週時の 10 ポイント SMBG プロファイルを図 2.7.3.5-4 に示す。10 ポイント SMBG による血糖値の詳細なデータは ITRM 試験 52 週治験総括報告書 日本補遺（第 5.3.5.1.1.1 項）Table ITRM.5.4～Table ITRM.5.7 に示す。

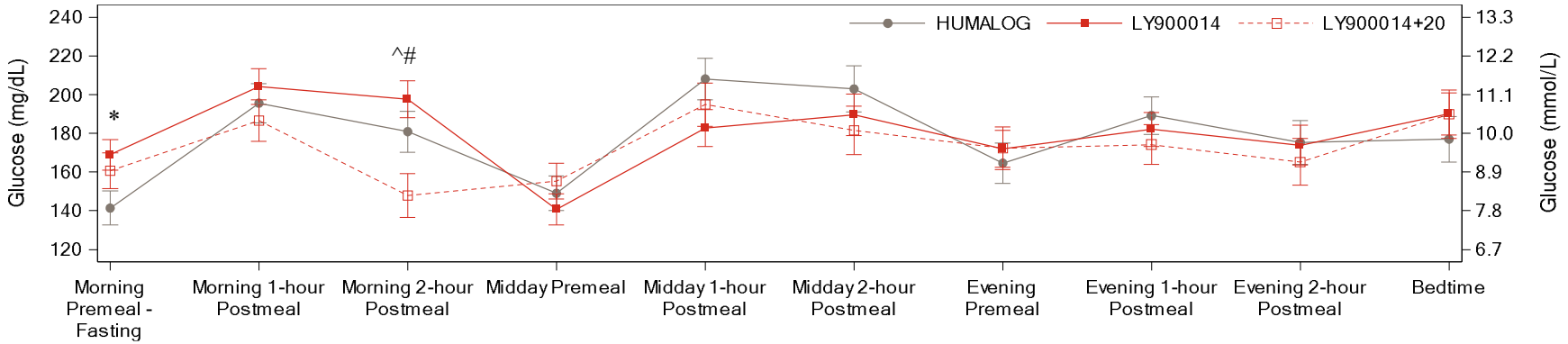
10 ポイント SMBG で得られた血糖値（最小二乗平均値）は、投与 26 週時には、本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して、昼食前、夕食前で統計学的に有意に高かったが、投与 52 週時には本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して、朝食後 1 時間及び朝食後 2 時間で統計学的に有意に低く、昼食前で統計学的に有意に高かった。投与 52 週時における他の測定時点では、本剤食直前群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。投与 26 週時には、本剤食事開始後群でヒューマログ食直前群と比較して、昼食後 1 時間、夕食後 1 時間で統計学的に有意に高かったが、投与 52 週時にはいずれの測定時点でも、本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。

投与 52 週時における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、食前から食後 1 時間の 1 日平均では投与 26 週時同様、統計学的に有意に小さかったが、食前から食後 2 時間の 1 日平均では統計学的に有意な差は見られなかった。投与 52 週時では、投与 26 週時同様、本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。

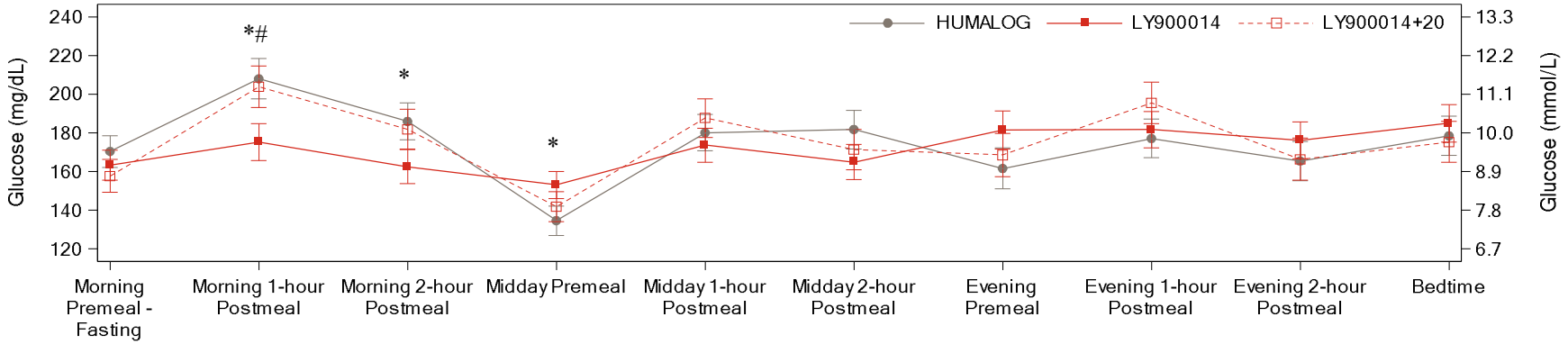
投与 52 週時における 10 ポイント SMBG による血糖変動については、投与 26 週時同様、本剤食直前群とヒューマログ食直前群、及び本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群で、日間変動（CV 又は SD）、日内変動（CV 又は SD）に統計学的に有意な差は見られなかった。

投与 52 週における血糖変動の幅は、日本人集団と全体集団とでおおむね同様であった。

ベースライン



投与 52 週時



Abbreviations: LSM = least squares mean; SEM =standard error of the mean.
*p<0.05 for pairwise comparison LY900014 versus Humalog
^p<0.05 for pairwise comparison LY900014+20 versus Humalog
#p<0.05 for pairwise comparison LY900014+20 versus LY900014
Data are LSM ± SEM
Source: [redacted]

図 2.7.3.5-4　　日本人集団におけるベースライン時及び投与 52 週時の 10 ポイント SMBG プロファイル
（上図：ベースライン時、下図：投与 52 週時）（無作為割付集団）（ITRM 試験）

2.7.3.5.2.5　インスリン量

日本人集団におけるベースライン時及び投与 52 週時における 1 日の基礎インスリン量、食事時インスリン量、総インスリン量及び食事時インスリン／総インスリン量比を ITRM 試験 52 週治験総括報告書 日本補遺（第 5.3.5.1.1.1 項）Table ITRM.5.3 に示す。

投与 52 週時において、本剤食直前群及び本剤食事開始後群でヒューマログ食直前群と比較して、基礎インスリン量及び体重で調整した基礎インスリン量が統計学的に有意に高かった。本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して、総インスリン量及び体重で調整した総インスリン量が統計学的に有意に高かった。食事時インスリン量では、各投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。食事時インスリン/総インスリン量比については、本剤食直前群とヒューマログ食直前群、及び本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群で統計学的に有意な差は見られなかった（本剤食直前群 61.5%、ヒューマログ食直前群 63.1%、本剤食事開始後群 61.8%）。

投与 26 週時以降も、日本人集団で全体集団と比較して、体重で調整した基礎インスリン量は低く、体重で調整した食事時インスリン量は高かった。また、日本人集団で全体集団と比較して、総インスリン量中の基礎インスリン量の比率が低かった。

2.7.3.5.2.6　1,5-AG 値

日本人集団におけるベースライン時及び投与 52 週時における 1,5-AG 値を ITRM 試験 52 週治験総括報告書 日本補遺（第 5.3.5.1.1.1 項）Table ITRM.5.8 に示す。

日本人集団において、1,5-AG 値は、ベースラインから投与 52 週時までいずれの投与群でも減少した。投与 52 週時の 1,5-AG 値について、投与 26 週時同様、本剤食直前群とヒューマログ食直前群、及び本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群で統計学的に有意な差は見られなかった。

1,5-AG 値は、日本人集団で全体集団と同様の傾向が見られた。

【参考文献】

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

[DCCT] Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 1996;45(10):1289-1298.

DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7(3):177-188.

[FDA] United States Food and Drug Administration. Diabetes mellitus: developing drugs and therapeutic biologics for treatment and prevention: guidance for industry. Available at: https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071624.pdf. February 2008. Accessed January 06, 2019.

[FDA] United States Food and Drug Administration. Non-inferiority clinical trials to establish effectiveness: guidance for industry. Available at: https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM202140.pdf. November 2016. Accessed January 06, 2019.

Grizzle JE. The two-period change-over design and its use in clinical trials. *Biometrics*. 1965;21:467-480.

Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405-412.

[UKPDS] UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-853.

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

2.7.4　臨床的安全性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.4　臨床的安全性 1
2.7.4.1　医薬品への曝露 2
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 2
2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた試験 2
2.7.4.1.1.2　安全性評価に用いた試験のデザイン 16
2.7.4.1.1.3　総括的安全性評価計画 16
2.7.4.1.1.3.1　解析対象集団 17
2.7.4.1.1.3.2　有害事象の評価 17
2.7.4.1.1.3.3　臨床検査値、バイタルサイン、他の身体的所見 20
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 21
2.7.4.1.2.1　ITRM 及び ITRN 試験の併合解析 21
2.7.4.1.2.2　ITSI 試験 23
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 23
2.7.4.1.3.1　人口統計学的特性及びその他の特性 23
2.7.4.1.3.1.1　ITRM 及び ITRN 試験の併合解析 23
2.7.4.1.3.1.2　ITSI 試験 25
2.7.4.1.3.2　併用薬剤 25
2.7.4.1.3.2.1　ITRM 及び ITRN 試験の併合解析 25
2.7.4.1.3.2.2　ITSI 試験 25
2.7.4.1.4　被験者の内訳 25
2.7.4.1.4.1　ITRM 及び ITRN 試験の併合解析 25
2.7.4.1.4.2　ITSI 試験 28
2.7.4.2　有害事象 29
2.7.4.2.1　有害事象の解析 29
2.7.4.2.1.1　有害事象の要約 29
2.7.4.2.1.1.1　ITRM 及び ITRN 試験の併合解析 29
2.7.4.2.1.1.2　ITSI 試験 31
2.7.4.2.1.2　比較的よく見られる有害事象 31
2.7.4.2.1.2.1　ITRM 及び ITRN 試験の併合解析 31
2.7.4.2.1.2.2　ITSI 試験 34
2.7.4.2.1.3　死亡 34
2.7.4.2.1.3.1　ITRM 及び ITRN 試験の併合解析 34
2.7.4.2.1.3.2　ITSI 試験 35
2.7.4.2.1.4　その他の重篤な有害事象 35
2.7.4.2.1.4.1　ITRM 及び ITRN 試験の併合解析 35
2.7.4.2.1.4.2　ITSI 試験 39
2.7.4.2.1.5　その他の重要な有害事象 39
2.7.4.2.1.5.1　治験薬の投与中止に至った有害事象 39
2.7.4.2.1.5.1.1　ITRM 及び ITRN 試験の併合解析 39
2.7.4.2.1.5.1.2　ITSI 試験 42
2.7.4.2.1.5.2　低血糖 42
2.7.4.2.1.5.2.1　ITRM 試験 42
2.7.4.2.1.5.2.1.1　重症低血糖 42
2.7.4.2.1.5.2.1.2　低血糖の発現率及び発現割合 43
2.7.4.2.1.5.2.1.3　食後低血糖の発現率及び発現割合 47
2.7.4.2.1.5.2.2　ITRN 試験 51
2.7.4.2.1.5.2.2.1　重症低血糖 51
2.7.4.2.1.5.2.2.2　低血糖の発現率及び発現割合 51
2.7.4.2.1.5.2.2.3　食後低血糖の発現率及び発現割合 54

2.7.4.2.1.5.2.3 ITSI 試験 57
2.7.4.2.1.5.2.3.1 重症低血糖 57
2.7.4.2.1.5.2.3.2 低血糖の発現率及び発現割合 57
2.7.4.2.1.5.2.3.3 食後低血糖の発現率及び発現割合 60
2.7.4.2.1.5.3 器官別又は症候群別有害事象の解析 62
2.7.4.2.1.5.3.1 全身性過敏症反応 62
2.7.4.2.1.5.3.1.1 ITRM 及び ITRN 試験の併合解析 62
2.7.4.2.1.5.3.1.2 ITSI 試験 63
2.7.4.2.1.5.3.2 注射及び注入部位反応 63
2.7.4.2.1.5.3.2.1 ITRM 及び ITRN 試験の併合解析 63
2.7.4.2.1.5.3.2.2 ITSI 試験 65
2.7.4.2.1.5.3.3 末梢性浮腫 66
2.7.4.2.1.5.3.4 肝機能への影響 66
2.7.4.2.1.5.3.4.1 ITRM 及び ITRN 試験の併合解析 66
2.7.4.2.1.5.3.4.2 ITSI 試験 67
2.7.4.2.1.5.3.5 悪性新生物 68
2.7.4.2.1.5.3.5.1 ITRM 及び ITRN 試験の併合解析 68
2.7.4.2.1.5.3.5.2 ITSI 試験 68
2.7.4.2.1.5.3.6 免疫原性 68
2.7.4.2.2 個別有害事象の叙述 69
2.7.4.3 臨床検査値の評価 70
2.7.4.3.1 ITRM 及び ITRN 試験の併合解析 70
2.7.4.3.2 ITSI 試験 71
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 72
2.7.4.4.1 ITRM 及び ITRN 試験の併合解析 72
2.7.4.4.2 ITSI 試験 72
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 73
2.7.4.5.1 日本人集団における結果 73
2.7.4.5.1.1 ITRM 試験 73
2.7.4.5.1.1.1 有害事象の要約 73
2.7.4.5.1.1.2 有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象 75
2.7.4.5.1.1.3 死亡及びその他の重篤な有害事象 78
2.7.4.5.1.1.4 その他の重要な有害事象 81
2.7.4.5.1.1.4.1 治験薬投与中止に至った有害事象 81
2.7.4.5.1.1.4.2 低血糖 81
2.7.4.5.1.1.4.2.1 重症低血糖 81
2.7.4.5.1.1.4.2.2 低血糖発現率 82
2.7.4.5.1.1.4.2.3 低血糖発現割合 85
2.7.4.5.1.1.4.2.4 食後低血糖の発現率 88
2.7.4.5.1.1.5 バイタルサイン 90
2.7.4.5.1.1.6 日本人集団における結果の要約及び全体集団との比較 90
2.7.4.5.1.2 ITRN 試験 91
2.7.4.5.1.2.1 有害事象の要約 92
2.7.4.5.1.2.2 有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象 94
2.7.4.5.1.2.3 死亡及びその他の重篤な有害事象 96
2.7.4.5.1.2.4 その他の重要な有害事象 99
2.7.4.5.1.2.4.1 治験薬投与中止に至った有害事象 99
2.7.4.5.1.2.4.2 低血糖 99
2.7.4.5.1.2.4.2.1 重症低血糖 99
2.7.4.5.1.2.4.2.2 低血糖発現率 99
2.7.4.5.1.2.4.2.3 低血糖発現割合 101
2.7.4.5.1.2.4.2.4 食後低血糖の発現率 104

2.7.4.5.1.2.5 バイタルサイン 106
2.7.4.5.1.2.6 日本人集団における結果の要約及び全体集団との比較 106
2.7.4.5.2 ITSI 試験におけるインスリンポンプの安全性及び適合性評価 107
2.7.4.5.3 内因性要因 109
2.7.4.5.4 外因性要因 110
2.7.4.5.5 薬物相互作用 110
2.7.4.5.6 妊娠及び授乳時の使用 111
2.7.4.5.7 過量投与 111
2.7.4.5.8 臨床薬理試験における安全性の概要 111
2.7.4.5.8.1 臨床薬理試験の併合解析 112
2.7.4.5.8.1.1 臨床薬理試験の併合解析における全般的な曝露状況 112
2.7.4.5.8.1.2 臨床薬理試験の併合解析における人口統計学的特性及びその他の特性 112
2.7.4.5.8.1.3 臨床薬理試験の併合解析における被験者の内訳 114
2.7.4.5.8.1.4 臨床薬理試験の併合解析における有害事象 116
2.7.4.5.8.1.4.1 死亡及びその他の重篤な有害事象 116
2.7.4.5.8.1.4.2 治験薬中止に至った有害事象 116
2.7.4.5.8.1.4.3 有害事象の概要 116
2.7.4.5.8.1.5 臨床薬理試験の併合解析における安全性トピックス 125
2.7.4.5.8.1.5.1 低血糖 125
2.7.4.5.8.1.5.2 注射部位反応 126
2.7.4.5.8.1.5.3 免疫原性 128
2.7.4.5.8.1.6 臨床薬理試験の併合解析における臨床検査値の評価 133
2.7.4.5.8.1.7 臨床薬理試験の併合解析における心血管系の安全性 133
2.7.4.5.8.1.7.1 バイタルサイン 133
2.7.4.5.8.1.7.2 心電図 139
2.7.4.5.8.2 製剤及び用量に関する臨床試験での安全性 139
2.7.4.5.8.2.1 トレプロスチニルの評価試験 139
2.7.4.5.8.2.1.1 治験薬投与後の有害事象 139
2.7.4.5.8.2.1.2 注射部位評価 140
2.7.4.5.8.2.1.3 心血管系の安全性 142
2.7.4.5.8.2.1.3.1 バイタルサイン 142
2.7.4.5.8.2.1.3.2 心電図 142
2.7.4.5.8.2.2 クエン酸の評価試験 144
2.7.4.5.8.2.3 インスリンポンプの安全性を評価する試験 145
2.7.4.5.8.2.4 皮下投与部位への影響を評価する試験 145
2.7.4.5.9 薬物乱用 146
2.7.4.5.10 離脱症状及び反跳現象 146
2.7.4.5.11 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 146
2.7.4.5.12 長期投与の安全性評価（ITRM 試験：52 週間） 147
2.7.4.5.12.1 全体集団における結果 147
2.7.4.5.12.1.1 全般的な曝露状況 147
2.7.4.5.12.1.2 有害事象の要約 147
2.7.4.5.12.1.3 有害事象 147
2.7.4.5.12.1.3.1 有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象 147
2.7.4.5.12.1.4 死亡及びその他重篤な有害事象 150
2.7.4.5.12.1.5 その他の重要な有害事象 150
2.7.4.5.12.1.5.1 治験薬投与中止に至った有害事象 150
2.7.4.5.12.1.5.2 全身性過敏症反応 150
2.7.4.5.12.1.5.3 注射部位反応 150
2.7.4.5.12.1.5.4 肝胆道疾患 151
2.7.4.5.12.1.5.5 低血糖 151

2.7.4.5.12.1.5.5.1 重症低血糖 151
2.7.4.5.12.1.5.5.2 低血糖発現率及び発現割合 151
2.7.4.5.12.1.5.5.3 食後低血糖の発現率及び発現割合 151
2.7.4.5.12.1.6 臨床検査値 152
2.7.4.5.12.1.7 バイタルサイン（及び体重） 152
2.7.4.5.12.2 日本人集団における結果 152
2.7.4.5.12.2.1 有害事象の要約 152
2.7.4.5.12.2.2 有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象 154
2.7.4.5.12.2.3 死亡及びその他重篤な有害事象 159
2.7.4.5.12.2.4 その他の重要な有害事象 164
2.7.4.5.12.2.4.1 治験薬投与中止に至った有害事象 164
2.7.4.5.12.2.4.2 低血糖 164
2.7.4.5.12.2.4.2.1 重症低血糖 164
2.7.4.5.12.2.4.2.2 低血糖発現率 165
2.7.4.5.12.2.4.2.3 低血糖発現割合 169
2.7.4.5.12.2.4.2.4 食後低血糖の発現率 172
2.7.4.5.12.2.5 バイタルサイン（及び体重） 174
2.7.4.5.12.2.6 日本人集団における結果の要約及び全体集団との比較 174
2.7.4.6 市販後データ 176

2.7.4　臨床的安全性

略語一覧

略語	定義
ADA	抗リスプロ抗体（Anti-insulin lispro antibody）
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase）
ALP	アルカリホスファターゼ（alkaline phosphatase）
ANCOVA	共分散分析（analysis of covariance）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase）
BMI	体格指数（body mass index）
CGM	持続グルコースモニター（continuous glucose monitoring）
CI	信頼区間（confidence interval）
Cl	クロライド（chloride）
C_{max}	最高血（漿／清）中濃度［maximum observed (plasma/serum) drug concentration］
CSII	持続皮下インスリン注入法（continuous subcutaneous insulin infusion）
CMH 検定	Cochran-Mantel-Haenszel 検定
eCOA	電子臨床アウトカム評価（electronic clinical outcomes assessment）
eCRF	電子症例報告書（electronic case report form）
eGFR	推算糸球体濾過速度
HbA1c	ヘモグロビン A1c
HDL コレステロール	高比重リポ蛋白コレステロール（high-density lipoprotein cholesterol）
IDB	Integrated Database
LOCF	last observation carried forward
LLN	基準範囲下限（lower limit of normal）
LLT	下層語（lowest level term）
LS-Mean	最小二乗平均（least squares mean）
MDI	頻回注射法（multiple daily injection）
MedDRA	ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
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）
NPH	neutral protamine Hagedorn
OAM	経口血糖降下薬（oral antihyperglycemic medication）
PT	基本語（preferred term）
QTcF	Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔（QT interval using Fridericia's correction）
SD	標準偏差（standard deviation）
SGLT2	ナトリウム依存性グルコース共輸送体 2（sodium glucose cotransporter 2）
SOC	器官別大分類（system organ class）
SMBG	血糖自己測定（self monitored blood glucose）
SMQ	MedDRA 標準検索式（Standardised MedDRA Queries）
T1D	1 型糖尿病
T2D	2 型糖尿病
TEADA	treatment-emergent anti-insulin lispro antibody
ULN	基準範囲上限（upper limit of normal）
VAS	視覚的アナログ尺度（visual analog scale）
Δ%B/T	delta percentage binding over total counts
ΔΔ	ダブルデルタ

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた試験

安全性評価に用いた試験の一覧を表 2.7.4.1-1 及び表 2.7.4.1-2 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）。

本申請では、1 型糖尿病（T1D）患者における LY900014 市販予定製剤（以下、本剤）の有効性及び安全性を評価した国際共同第 III 相臨床試験の ITRM（PRONTO-T1D）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評価した国際共同第 III 相臨床試験の ITRN（PRONTO-T2D）試験、T1D 患者に持続皮下注入したときの本剤の安全性を評価した海外第 III 相臨床試験の ITSI（PRONTO-Pump）試験を主な安全性評価に用いた。

T1D 及び T2D では病態に差が認められるものの、ITRM 及び ITRN 試験の試験デザインが類似していることから、薬剤又は試験手順に起因するあらゆる好ましくない影響をより大きな集団で評価するため、有害事象、臨床検査値及びバイタルサインについては、ITRM 及び ITRN 試験で Integrated Database（IDB）を構築し、試験間でデータの取扱いを統一した（第 2.7.4.1.1.3 項参照）。ITSI 試験に関しては、試験デザインが異なることから併合解析に含めず、安全性及びポンプの適合性に関して結果を別途要約した。

臨床薬理試験の安全性については、被験薬として本剤を使用し、かつ対照薬としてインスリン リスプロ市販製剤（以下、ヒューマログ®）を使用した T1D 患者を対象とした国内第 I 相臨床試験の ITRZ 試験及び参考資料である海外第 I 相臨床試験 6 試験（健康被験者を対象とした ITRL 及び ITSH 試験、T1D 患者を対象とした ITRR 及び ITRV 試験、T2D 患者を対象とした ITRU 及び ITRW 試験）の計 7 試験で IDB を構築した（第 2.7.4.1.1.3 項参照）。健康被験者を対象とした国内第 I 相臨床試験の ITRK 試験は、トレプロスチニルの安全性の評価を含む試験として第 2.7.4.5.8.2.1 項に Part A の結果を示し、試験製剤である Part B の結果については第 2.7.6.4 項に示した。なお、IDB による解析に含めた試験に関しては、第 2.7.4 項と第 2.7.6 項でデータの取扱いが異なるため、個々の試験結果と集計結果が異なる場合がある。第 2.7.6 項では各試験の治験総括報告書に基づいて記載した。

参考資料に含めたその他の海外第 I 相臨床試験 10 試験（健康被験者を対象とした ITAO、ITCA、ITRA、ITRE、ITRJ、ITRP、ITRQ 及び ITRT 試験、T1D 患者を対象とした ITSC 試験、T2D 患者を対象とした ITAQ 試験）及び海外第 Ib 相臨床試験 3 試験（T1D 患者を対象とした ITRF 及び ITRG 試験、T2D 患者を対象とした ITRH 試験）については、認められた有害事象が主に評価資料で見られたものと同様であったことから、各試験の第 2.7.6.項及び治験総括報告書（第 5.3 項）にのみ掲載した。

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた第 III 相試験の一覧

試験の種類（資料の取扱い）	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							
評価資料	I8B-MC-ITRM 国際共同治験	1 型糖尿病患者を対象に、基礎インスリンのインスリン グラルギン又はインスリン デグルデクの併用下で LY900014 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）

試験の種類（資料の取扱い）	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
評価資料	I8B-MC-ITRN 国際共同治験	2 型糖尿病患者を対象に、基礎インスリンのインスリン グラルギン又はインスリン デグルデクの併用下で LY900014 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
評価資料	I8B-MC-ITSI 海外試験	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

表 2.7.4.1-2 安全性評価に用いた第 I 相試験の一覧

試験の種類（資料の取扱い）	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
生物薬剤学試験：バイオアベイラビリティ試験							
参考資料	I8B-MC-ITRT 海外試験	健康被験者に、LY900014 製剤を腹部に単回皮下投与したときに対する大腿部及び上腕部（三角筋部）に単回皮下投与したときのインスリン リスプロの相対的バイオアベイラビリティを評価する。 健康被験者に、LY900014 製剤を単回静脈内投与したときに対する大腿部、上腕部及び腹部に単回皮下投与したときのインスリン リスプロの絶対的バイオアベイラビリティを評価する。	第 I 相、単施設、非盲検、無作為化、4 期クロスオーバー、10 時間正常血糖クランプ試験	被験薬： LY900014 市販予定製剤（100 U/mL）15 U 対照薬： 該当なし 異なる 3 部位に単回皮下投与及び単回静脈内投与	無作為化例数 28 例 投与例数 28 例 完了例数 24 例	健康被験者 年齢：21～65 歳 BMI：18.0～30.0 kg/m^2	投与期間： 4 期にわたり、LY900014 製剤を単回投与 各期の間に 7 日間の休薬期間
生物薬剤学試験：比較バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験							
参考資料	I8B-MC-ITRP 海外試験	健康被験者に、LY900014 製剤 U-193 又は LY900014 製剤 U-95 を 19 U 単回皮下投与したときのインスリン リスプロの薬物動態を比較する。	第 I 相、単施設、非盲検、2 投与順序、無作為化、4 期クロスオーバー、8 時間正常血糖クランプ試験	被験薬： LY900014 試験製剤 U-193（193 U/mL）19 U 対照薬： LY900014 試験製剤 U-95（95 U/mL）19 U 被験薬又は対照薬を単回皮下投与	無作為化例数 24 例 投与例数 24 例 完了例数 23 例	健康被験者 年齢：21～65 歳 BMI：18.0～30.0 kg/m^2	投与期間： 4 期にわたり、各製剤を単回投与 各期の間に 3 日以上の休薬期間
参考資料	I8B-MC-ITRQ 海外試験	健康被験者に、LY900014 製剤 U-200 又は LY900014 製剤 U-100 を単回皮下投与したときの薬物動態の生物学的同等性を評価する。	第 I 相、単施設、被験者及び評価者盲検、4 投与順序、無作為化、4 期反復クロスオーバー、10 時間正常血糖クランプ試験	被験薬： LY900014 市販予定製剤 U-200（200 U/mL）15 U 対照薬： LY900014 市販予定製剤 U-100（100 U/mL）15 U 被験薬又は対照薬を単回皮下投与	無作為化例数 49 例 投与例数 49 例 完了例数 47 例	健康被験者 年齢：21～70 歳 体重 45 kg 以上かつ BMI：18.0～30.0 kg/m^2	投与期間： 4 期にわたり、各製剤を単回投与 各期の間に 3 日以上の休薬期間

試験の種類（資料の取扱い）	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
臨床薬物動態試験：健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験							
評価資料	I8B-JE-ITRK 国内試験	パートA： 日本人健康被験者に、トレプロスチニル 1000 ng を皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 パートB： 日本人健康被験者に、LY900014 製剤を皮下投与したときのインスリン リスプロの薬物動態を評価する。	第 I 相、単施設、無作為化、2 パート試験 パートA： 無作為化、被験者及び評価者盲検、2 期クロスオーバー試験 パートB： 無作為化、被験者盲検、3 期クロスオーバー、用量漸増、5 時間正常血糖クランプ試験	パートA： 被験薬： トレプロスチニル 1000 ng 対照薬： プラセボ（0.9%生理食塩水） 被験薬又は対照薬を単回皮下投与 パートB： 被験薬： LY900014 試験製剤 3 用量（7.5、15 及び 30 U） 対照薬： インスリン リスプロ市販製剤 15 U 被験薬又は対照薬を単回皮下投与	パートA： 無作為化例数 8 例 投与例数 8 例 完了例数 8 例 パートB： 無作為化例数 16 例 投与例数 15 例 完了例数 15 例	日本人健康被験者 年齢：20～65 歳 BMI：18.5～25.0 kg/m^2	投与期間： パートA： 2 期にわたり、トレプロスチニル又はプラセボを単回投与 各期の間に 3 日間の休薬期間 パートB： 3 期にわたり、LY900014 製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を単回投与 各期の間に 3 日間の休薬期間

試験の種類（資料の取扱い）	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
参考資料	H9D-MC-ITAO 海外試験	パートA： 健康被験者に、トレプロスチニルを皮下投与したときの安全性及び忍容性が認められる用量範囲を特定する。 パートB： 3用量の探索製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を皮下投与したときのインスリン リスプロの薬物動態を比較する。	第I相、単施設、無作為化、プラセボ対照、被験者及び評価者盲検、2パート、探索的試験 パートA： 用量漸増試験 パートB： 4期完全クロスオーバー、5時間正常血糖クランプ試験	パートA： 被験薬： トレプロスチニル4、40、120、400、1000又は2000 ng 対照薬： プラセボ（0.9%生理食塩水） トレプロスチニル5用量を漸増投与、及びプラセボを1回、皮下投与 パートB： 被験薬： 探索製剤（40、400又は2000 ngのトレプロスチニルを添加したインスリン リスプロ製剤）15 U 対照薬： インスリン リスプロ市販製剤15 U 被験薬又は対照薬を単回皮下投与	パートA： 無作為化例数 11例 投与例数 11例 完了例数 10例 パートB： 無作為化例数 16例 投与例数 15例 完了例数 13例	健康被験者 年齢：21～65歳 BMI：18.5～30.0 kg/m^2	投与期間： パートA： 6期にわたり、トレプロスチニル5用量及びプラセボを単回投与 各投与の間に72時間以上の休薬期間 パートB： 4期にわたり、3用量の探索製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を単回投与 各期の間に3日以上の休薬期間

試験の種類（資料の取扱い）	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
参考資料	F3Z-FW-ITCA 海外試験	パートA： 健康被験者に、4種類の探索製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を単回皮下投与したときの薬物動態を比較する。 パートB： 健康被験者に、パートAから選択した探索製剤を単回皮下投与したときの一定の用量範囲における薬物動態を評価する。	第I相、単施設、2パート、無作為化、クロスオーバー試験 パートA： 被験者及び評価者盲検、5期クロスオーバー試験 パートB： 被験者盲検、4期クロスオーバー試験	パートA： 被験薬： 4種類の探索製剤A、B、C、D（配分が異なるクエン酸ナトリウムなどを添加したインスリン リスプロ製剤） 7.28 U 対照薬： インスリン リスプロ市販製剤 7 U 被験薬又は対照薬を単回皮下投与 パートB： 被験薬： 3用量の探索製剤B（クエン酸ナトリウムを添加した3用量のインスリン リスプロ製剤） （7.28、15.47及び30.03 U） 対照薬： 該当なし 被験薬を単回皮下投与	パートA： 無作為化例数 24例 投与例数 24例 完了例数 24例 パートB： 無作為化例数 30例 投与例数 30例 完了例数 25例	健康被験者 年齢：21～65歳 BMI：18.5～30.0 kg/m^2	投与期間： パートA： 5期にわたり、4種類の探索製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を単回投与 各期の間に3日間の休薬期間 パートB： 4期にわたり、探索製剤3用量を単回投与 各期の間に3日間の休薬期間

試験の種類（資料の取扱い）	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
参考資料	I8B-FW-ITRA 海外試験	パートA： 健康被験者に、4種類の探索製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を15 U単回皮下投与したときのインスリン リスプロの薬物動態を比較する。 パートB： パートAで選択した製剤を用い、3用量の探索製剤の薬物動態を評価する。 パートAの結果、パートBに適切な製剤が検出できなかったため、パートBは実施しなかった。	第I相、単施設、無作為化、クロスオーバー、2パート試験 パートA： 被験者及び評価者盲検、5期クロスオーバー、5時間正常血糖クランプ試験 パートB： 被験者盲検、4期クロスオーバー試験	パートA： 被験薬： 4種類の探索製剤（4、40、400又は1000 ngのトレプロスチニルを添加したインスリン リスプロ製剤）15 U 対照薬： インスリン リスプロ市販製剤 15 U 被験薬又は対照薬を単回皮下投与	パートA： 無作為化例数 29例 投与例数 28例 完了例数 27例	健康被験者 年齢：21～65歳 BMI：18.5～30.0 kg/m^2	投与期間： パートA： 5期にわたり、4種類の探索製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を単回投与
参考資料	I8B-FW-ITRE 海外試験	健康被験者に、LY900014製剤3用量［インスリン リスプロとして7.5、15及び30 U］を皮下投与したときの薬物動態をインスリン リスプロ市販製剤（15 U）と比較し評価する。	第I相、単施設、被験者盲検、無作為化、5期クロスオーバー、5時間正常血糖クランプ試験	被験薬： LY900014試験製剤 3用量（7.5、15及び30 U） 対照薬： インスリン リスプロ市販製剤 15 U 被験薬又は対照薬を単回皮下投与	無作為化例数 24例 投与例数 23例 完了例数 20例	健康被験者 年齢：21～65歳 BMI：18.5～30.0 kg/m^2	投与期間： 5期にわたり、 LY900014製剤3用量又はインスリン リスプロ市販製剤を単回投与 各期の間に3日間の休薬期間
参考資料	I8B-FW-ITRJ 海外試験	健康被験者に、4種類のLY900014製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を15 U単回皮下投与したときのインスリン リスプロの薬物動態を比較する。	第I相、単施設、被験者盲検、無作為化、5期クロスオーバー、5時間正常血糖クランプ試験	被験薬： トレプロスチニルなど添加剤の用量が異なる4種類のLY900014試験製剤 15 U 対照薬： インスリン リスプロ市販製剤 15 U 被験薬又は対照薬を単回皮下投与	無作為化例数 26例 投与例数 24例 完了例数 23例	健康被験者 年齢：21～65歳 BMI：18.5～30.0 kg/m^2	投与期間： 5期にわたり、4種類のLY900014製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を単回投与 各期の間に3日間の休薬期間

試験の種類（資料の取扱い）	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
臨床薬物動態試験：患者における薬物動態及び初期忍容性試験							
参考資料	H9D-FW-ITAQ 海外試験	2 型糖尿病患者に、トレプロスチニルを皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価する。	第 I 相、単施設、無作為化、プラセボ対照、被験者盲検、探索的試験	被験薬： 4、40、120、400、1000 又は 2000 ng のトレプロスチニル 対照薬： プラセボ（0.9%生理食塩水） 被験薬及び対照薬をペアで単回皮下投与	無作為化例数 8 例 投与例数 8 例 完了例数 8 例	2 型糖尿病患者 年齢 21～70 歳、組入れ前に 4 週間以上食事療法及び／又は運動療法、もしくは一定用量の経口血糖降下薬投与（組合せは問わない）を実施しており、HbA1c が 6.0%～11.0%、BMI 18.5～40.0 kg/m^2 の患者	投与期間： 6 期にわたり、トレプロスチニル及びプラセボを単回投与 各期 3～6 日とした。
参考資料	I8B-FW-ITRF 海外試験	1 型糖尿病患者に、インスリンポンプを用いて、LY900014 製剤又はインスリン リスプロ市販製剤をボーラス投与したときのインスリン リスプロの薬物動態の差を評価する。 1 型糖尿病患者に、インスリンポンプを用いて、LY900014 製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を 3 日間ボーラス投与したときの両剤のインスリン リスプロの薬物動態の差が維持されるかを評価する。	第 Ib 相、単施設、被験者及び評価者盲検、無作為化、4 期反復クロスオーバー試験	被験薬： LY900014 試験製剤 対照薬： インスリン リスプロ市販製剤 各期にインスリンポンプを用いた持続皮下インスリン注入法により被験薬又は対照薬を投与（被験薬又は対照薬中のインスリン リスプロの投与量は、標準食及び日常の食事の炭水化物含量に基づき被験者ごとに設定）	無作為化例数 30 例 投与例数 30 例 完了例数 28 例	1 型糖尿病患者 年齢 18～65 歳、空腹時 C ペプチドが 0.30 nmol/L 以下、BMI 18.5～33.0 kg/m^2、スクリーニング時点の HbA1c が 9.0%未満、6 ヵ月以内に重症低血糖を発現していない、1 日総インスリン量 1.5 U/kg 以下でインスリンポンプを用いた持続皮下インスリン注入療法を継続中又は過去 18 ヵ月以内に実施した患者	導入期間：1 週間 投与期間： 4 期にわたり、LY900014 製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を 3 日間投与 各期の間に最長 7 日間の休薬期間

試験の種類（資料の取扱い）	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
参考資料	I8B-FW-ITRG 海外試験	パートA： 1型糖尿病患者に、LY900014製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を単回皮下投与したときのインスリン リスプロの薬物動態を比較する。 パートB： 1型糖尿病患者に、LY900014製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を2週間反復皮下投与したときの両剤のインスリン リスプロの薬物動態の差が2週間にわたって維持されるかを評価する。	第Ib相、単施設、2パート試験 パートA： 被験者及び評価者盲検、無作為化、6期クロスオーバー試験 パートB： 被験者及び評価者盲検、反復投与、並行群間比較試験	被験薬： LY900014試験製剤 対照薬： インスリン リスプロ市販製剤 パートA： 被験薬又は対照薬を食事に対して異なる3つのタイミングで単回皮下投与 パートB： 被験薬又は対照薬を反復皮下投与 被験薬又は対照薬中のインスリン リスプロの投与量は、標準食及び日常の食事の炭水化物含量に基づき被験者ごとに設定	パートA： 無作為化例数 30例 投与例数 30例 完了例数 30例 パートB： 無作為化例 30例 投与例数 30例 完了例数 30例	1型糖尿病患者 年齢18～65歳、空腹時Cペプチドが0.30 nmol/L以下、BMI 18.5～33.0 kg/m^2、スクリーニング時点のHbA1cが9.0%未満、6ヵ月以内に重症低血糖を発現していない、一定用量のインスリン頻回注射法（速効型インスリン及び持効型インスリン併用、1日総インスリン量1.5 U/kg以下）を実施している患者	投与期間： パートA： 導入期間：1週間 6期にわたり、LY900014製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を単回投与 各期の間隔は1～7日間とし、6期終了まで最長4週間とした。 パートAからパートBへの移行期間： 24時間～2週間 パートB： LY900014製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を14日間反復投与

試験の種類（資料の取扱い）	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
参考資料	I8B-FW-ITRH 海外試験	パートA： 2型糖尿病患者に、LY900014製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を単回皮下投与したときのインスリン リスプロの薬物動態を比較する。 パートB： 2型糖尿病患者に、LY900014製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を2週間反復皮下投与したときの両剤のインスリン リスプロの薬物動態の差が2週間にわたって維持されるかを評価する。	第Ib相、単施設、2パート試験 パートA： 被験者及び評価者盲検、単回投与、無作為化、6期クロスオーバー試験 パートB： 被験者及び評価者盲検、反復投与、無作為化、並行群間比較試験	被験薬： LY900014試験製剤 対照薬： インスリン リスプロ市販製剤 パートA： 被験薬又は対照薬を食事に対して異なる3つのタイミングで単回皮下投与 パートB： 被験薬又は対照薬を反復皮下投与 被験薬又は対照薬中のインスリン リスプロの投与量は、標準食及び日常の食事の炭水化物含量に基づき被験者ごとに設定	パートA： 無作為化例数 30例 投与例数 30例 完了例数 29例 パートB： 無作為化例数 29例 投与例数 29例 完了例数 29例	2型糖尿病患者 年齢18～70歳、BMI 35.0 kg/m^{2}以下、スクリーニング時点のHbA1cが9.0%未満、6ヵ月以内に重症低血糖を発現していない、スクリーニング前に3ヵ月以上一定用量の食事時インスリン頻回注射法（基礎インスリン、メトホルミンの併用の有無に関わらず）を実施している患者	投与期間： パートA： 導入期間：1週間 6期にわたり、LY900014製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を単回投与 各期の間隔は1～7日間とし、6期終了まで最長4週間とした。 パートAからパートBへの移行期間： 24時間～2週間 パートB： LY900014製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を14日間反復投与
臨床薬物動態試験：内因性要因を検討した薬物動態試験							
参考資料	I8B-MC-ITRR 海外試験	高齢及び非高齢の1型糖尿病患者に、LY900014製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を15 U単回皮下投与したときのインスリン リスプロの薬物動態を評価する。	第I相、無作為化、被験者及び評価者盲検、2剤2期クロスオーバー、10時間正常血糖クランプ試験	被験薬： LY900014市販予定製剤（100 U/mL）15 U 対照薬： インスリン リスプロ市販製剤15 U 被験薬又は対照薬を単回皮下投与	高齢患者群： 組入れ例数 39例 投与例数 38例 完了例数 37例 非高齢患者群： 組入れ例数 41例 投与例数 41例 完了例数 38例	1型糖尿病患者 高齢患者群は年齢65歳以上、非高齢患者群は年齢18～45歳、BMI 18.5～30.0 kg/m^2、スクリーニング時点のHbA1cが9.0%未満、腹部注射部位に顕著な脂肪肥大症が認められず、腎機能障害の既往がない患者	投与期間： 2期にわたり、LY900014製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を単回投与 各期の間に3～15日間の休薬期間

試験の種類（資料の取扱い）	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
臨床薬力学試験：健康被験者における薬力学試験及び薬物動態/薬力学試験							
参考資料	I8B-MC-ITRL 海外試験	健康被験者に、LY900014 製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を 15 U 単回皮下投与したときのインスリン リスプロの薬物動態を評価する。	第 I 相、単施設、無作為化、被験者及び評価者盲検、2 剤 2 期クロスオーバー、8 時間正常血糖クランプ試験	被験薬： LY900014 市販予定製剤（100 U/mL）15 U 対照薬： インスリン リスプロ市販製剤 15 U 被験薬又は対照薬を単回皮下投与	無作為化例数 32 例 投与例数 32 例 完了例数 32 例	健康被験者 年齢：21～70 歳 BMI：18.0～30.0 kg/m^2	投与期間： 2 期にわたり、LY900014 製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を単回投与 各期の間に 3 日以上の休薬期間
参考資料	I8B-MC-ITSH 海外試験	健康被験者に LY900014 製剤又はインスリン リスプロ市販製剤 3 用量（インスリン リスプロとして 7、15 及び 30 U）を皮下投与したときのインスリン リスプロの薬物動態を比較する。	第 I 相、無作為化、被験者及び評価者盲検、6 期完全クロスオーバー、10 時間正常血糖クランプ試験	被験薬： LY900014 市販予定製剤（100 U/mL） 3 用量（7、15 及び 30 U） 対照薬： インスリン リスプロ市販製剤 3 用量（7、15 及び 30 U） 被験薬又は対照薬を単回皮下投与	無作為化例数 42 例 投与例数 42 例 完了例数 39 例	健康被験者 年齢：18～65 歳 BMI：18.0～30.0 kg/m^2	投与期間： 6 期にわたり、LY900014 製剤又はインスリン リスプロ市販製剤 3 用量を単回投与 各期の間に 3 日以上の休薬期間
臨床薬力学試験：患者における薬力学試験及び薬物動態/薬力学試験							
評価資料	I8B-MC-ITRZ 国内試験	日本人 1 型糖尿病患者に、LY900014 製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を 15 U 単回皮下投与したときのインスリン リスプロの薬物動態を評価する。	第 I 相、単施設、被験者及び評価者盲検、無作為化、2 剤 2 期クロスオーバー試験	被験薬： LY900014 市販予定製剤（100 U/mL）15 U 対照薬： インスリン リスプロ市販製剤 15 U 被験薬又は対照薬を単回皮下投与	無作為化例数 31 例 投与例数 31 例 完了例数 30 例	日本人 1 型糖尿病患者 年齢 18 歳以上、HbA1c が 9.0%未満、6 ヵ月以内に重症低血糖を発現していない患者	投与期間： 2 期にわたり、LY900014 製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を単回投与 各期の間に 3～28 日以上の休薬期間

試験の種類（資料の取扱い）	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
参考資料	I8B-MC-ITRU 海外試験	2 型糖尿病患者に、LY900014 製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を 15 U 単回皮下投与したときのインスリン リスプロの薬物動態を評価する。	第 I 相、無作為化、被験者及び評価者盲検、2 剤 2 期クロスオーバー、10 時間正常血糖クランプ試験	被験薬：LY900014 市販予定製剤（100 U/mL）15 U 対照薬： インスリン リスプロ市販製剤 15 U 被験薬又は対照薬を単回皮下投与	無作為化例数 38 例 投与例数 38 例 完了例数 38 例	2 型糖尿病患者 年齢 18～70 歳、空腹時 C ペプチドが 1.0 nmol/L 以下、BMI 18.5～35.0 kg/m^2、スクリーニング時点の HbA1c が 9.0%未満、6 ヵ月以内に重症低血糖を発現していない、食事時インスリン療法（基礎インスリン、経口血糖降下薬の併用の有無に関わらず）を実施している患者	投与期間： 2 期にわたり、LY900014 製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を単回投与 各期の間に 3 日以上の休薬期間
参考資料	I8B-MC-ITRV 海外試験	1 型糖尿病患者に、LY900014 製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を単回皮下投与したときのインスリン リスプロの薬物動態を比較する。	第 I 相、被験者及び評価者盲検、無作為化、2 剤 4 期クロスオーバー試験	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に対して異なる 2 つのタイミングで単回皮下投与（インスリン リスプロの投与量は、1 期の入院時に被験者ごとに設定）	無作為化例数 36 例 投与例数 36 例 完了例数 35 例	1 型糖尿病患者 年齢 18～70 歳、スクリーニング時点の HbA1c が 9.0%以下、6 ヵ月以内に重症低血糖を発現していない患者	導入期間：約 2 週間 投与期間： 4 期にわたり、LY900014 製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を単回投与 各混合食負荷試験間に 21 時間の休薬期間
参考資料	I8B-MC-ITRW 海外試験	2 型糖尿病患者に、LY900014 製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を単回皮下投与したときのインスリン リスプロの薬物動態を比較する。	第 I 相、被験者及び評価者盲検、無作為化、2 剤 4 期クロスオーバー試験	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に対して異なる 2 つのタイミングで単回皮下投与（インスリン リスプロの投与量は、1 期の入院時に被験者ごとに設定）	無作為化例数 36 例 投与例数 36 例 完了例数 35 例	2 型糖尿病患者 年齢 18～70 歳、スクリーニング時点の空腹時 C ペプチドが 1.0 nmol/L 以下、HbA1c が 9.0%以下、6 ヵ月以内に重症低血糖を発現していない患者	導入期間：約 2 週間 投与期間： 4 期にわたり、LY900014 製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を単回投与 各混合食負荷試験間に 21 時間の休薬期間

試験の種類（資料の取扱い）	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
参考資料	I8B-MC-ITSC 海外試験	1 型糖尿病患者に、インスリンポンプを用いて異なるボーラス投与モードで LY900014 製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を投与したときのインスリン リスプロの薬物動態の差を朝食時の混合食負荷試験下で評価する。	第 I 相、単施設、被験者及び評価者盲検、無作為化、4 期クロスオーバー試験	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 各期にインスリンポンプを用いた持続皮下インスリン注入法により被験薬又は対照薬を 3 日間投与	無作為化例数 24 例 投与例数 24 例 完了例数 23 例	1 型糖尿病患者 年齢 18～70 歳、空腹時 C ペプチドが 0.30 nmol/L 以下、BMI 18.5～33.0 kg/m^2、スクリーニング時点の HbA1c が 9.0%未満、6 ヵ月以内に重症低血糖を発現していない、1 日総インスリン量 1.5 U/kg 以下でインスリンポンプを用いた持続皮下インスリン注入療法を継続中である患者	導入期間：1 週間 投与期間： 4 期にわたり、LY900014 製剤又はインスリン リスプロ市販製剤を 3 日間投与 各期の間に最大 7 日間の休薬期間

2.7.4.1.1.2　安全性評価に用いた試験のデザイン

ITRM 試験は、頻回注射法（MDI）を用いている T1D 患者を対象に実施する第 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、並行群間試験であった。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、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。

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、並行群間試験であった。1 週間のスクリーニング期間及び 8 週間の導入期間、その後の 26 週間の投与期間及び 4 週間の後観察期間を設定した。

ITSI 試験は、持続皮下インスリン注入法（CSII）を行っている 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。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。

各試験デザインの詳細は、それぞれ第 2.7.3.1.1.1.1.1 項、第 2.7.3.1.1.1.1.2 項及び第 2.7.3.1.1.2.1 項に示した。臨床薬理試験の試験デザインは各試験の第 2.7.6 項に示した。

2.7.4.1.1.3　総括的安全性評価計画

T1D 及び T2D では病態に差が認められるものの、試験デザインが類似していることから、薬剤又は試験手順に起因するあらゆる好ましくない影響をより大きな集団で評価するため、ITRM 及び ITRN 試験の併合解析を実施した。なお、T1D 及び T2D では低血糖の発現頻度が異なるため、低血糖の評価については個々の試験で評価した。

IDB には、ITRM 及び ITRN 試験の二重盲検下（本剤食直前群及びヒューマログ食直前群）の被験者、並びに ITRM 試験の非盲検下（本剤食事開始後群）の被験者の無作為割付から投与 26 週時までのデータを含めた。いずれの試験においても、投与期間終了後に 4 週間の後観察期間を設定したが、ITRM 試験の本剤食直前群及びヒューマログ食直前群は 52 週の投与期間終了後に、ITRM 試験の本剤食事開始後群及び ITRN 試験の両群は 26 週の投与期間終了後に 4 週間の後観察期間を開始するデザインであったため、後観察期間は併合解析に含めなかった。また、ITRM 及び ITRN 試験では治験薬の投与を中止した場合でも安全性のモニタリングを継続するために試験に引き続き参加するように推奨し、データを収集した。併合解析では治験薬の投与中止後のデータを含めた場合と、含めない場合の 2 種類の解析を実施し、本項では治験薬投与中止後のデータを含めた解析結果を主に記載した。ただし、低血糖の評価では治験薬投与中止後のデータを解析に含めなかった。本剤食直前群と本剤食事開始後群は「全本剤群」としてまとめ、ヒューマログ食直前群と比較した。

ITSI 試験は ITRM 及び ITRN 試験と投与方法及び試験デザインが異なるため、併合解析に含めなかった。したがって、第 2.7.4 項の各項では、ITRM 及び ITRN 試験の併合解析結果を記載し、次いで ITSI 試験の結果を記載した。加えて、ITSI 試験の主要評価項目として収集した早期交換となる持続皮下注入セットの不具合に関するデータを第 2.7.4.5.2 項に要約した。

臨床薬理試験の安全性については、被験薬として本剤を使用し、かつ対照薬としてヒューマログを使用した日本人 T1D 患者を対象とした ITRZ 試験を含む第 I 相臨床試験 7 試験（ITRL、ITSH、ITRR、ITRV、ITRU、ITRW 及び ITRZ 試験）の併合解析結果を第 2.7.4.5.8.1 項に、添加物であるトレプロスチニル及びクエン酸の安全性評価をそれぞれ第 2.7.4.5.8.2.1 項及び第 2.7.4.5.8.2.2 項に、インスリンポンプを用いた本剤投与の安全性評価を第 2.7.4.5.8.2.3 項に、皮下投与部位への影響を評価する試験の結果を第 2.7.4.5.8.2.4 項に示した。

また、小児、妊婦及び抗体産生については、本剤と有効成分が同じヒューマログの市販後データの要約を第 2.7.4.6 項に含めた。

2.7.4.1.1.3.1 解析対象集団

ITRM 及び ITRN 試験の併合解析、ITSI 試験

安全性の解析には安全性解析対象集団を用いた。安全性解析対象集団は、無作為割付され、治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者とした。

ITRM 及び ITRN 試験の安全性解析対象集団のうち、国内から参加したすべての被験者からなる集団を日本人安全性解析対象集団とした。日本人安全性解析対象集団については、全体集団と安全性プロファイルを比較するため、個々の試験で評価し、その結果は第 2.7.4.5.1 項に示した。

臨床薬理試験の併合解析

安全性の解析には安全性解析対象集団を用いた。安全性解析対象集団は、治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者とした。

2.7.4.1.1.3.2 有害事象の評価

(1) 有害事象の集計方法

ITRM 及び ITRN 試験の併合解析、ITSI 試験

有害事象の評価には ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）Ver.21.0 の下層語（LLT）を用い、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で投与群別に集計した。治験薬投与前に発現した事象の重症度は、ベースライン期間中で最悪の重症度とした。ITRM 及び ITRN 試験の併合解析におけるベースライン期間は、導入期間と定義した。ITSI 試験におけるベースライン期間は、スクリーニング及び導入期間と定義した。因果関係は、治験担当医師が「なし」、「あり」の 2 段階で評価した。重症度は、治験担当医師が軽度、中等度及び高度で判定した。集計には最悪重症度を用いた。

臨床薬理試験の併合解析

有害事象の評価には MedDRA Ver.21.0 を用い、SOC 及び PT で投与群別に集計した。重症度が変更となった場合、最悪重症度で 1 件として集計した。心電図、臨床検査値、バイタルサイン及

びその他の評価項目での臨床的に問題となる所見は、有害事象として報告された。低血糖に関する事象は試験別投与群別に示した。

因果関係は、治験担当医師が「なし」、「あり」の 2 段階で評価した。「あり」と判断された有害事象は、因果関係を否定できない有害事象として集計した。重症度は、治験担当医師が軽度、中等度及び高度で判定した。

(2) 低血糖

被験者は低血糖が疑われた時点で血糖自己測定（SMBG）値を測定し、低血糖の症状、治療及び転帰に関する質問に電子臨床アウトカム評価（electronic clinical outcomes assessment：eCOA）上で回答することとした。

先に発現した事象と同じ事象が継続事象として eCOA で記録された場合又は先に発現した事象からの発現間隔が 30 分以下であった場合、解析では 1 事象としてカウントした。 1) 重症低血糖、2) 症候性低血糖、 3) 最低血糖値の順で評価し、最悪重症度を有する事象を解析に用いた。また、これら 3 項目で同じ重症度の事象が複数あった場合は、夜間低血糖及び食後時点に関する質問項目の欠測値が最も少ない事象を選択した。さらにそれが複数事象ある場合は、データ入力時間に基づいて最も遅く発現した事象を選択した。

低血糖は以下の定義を用いた。

- 血糖値が確認された低血糖アラート（70 mg/dL 以下）：
  - 血糖値が確認された症候性低血糖：低血糖の典型的な症状が認められる事象。
  - 血糖値が確認された無症候性低血糖：低血糖の典型的な症状は認められない事象。
  - 血糖値が確認された詳細不明の低血糖：低血糖の症状に関する情報が記録されていない事象。
- 血糖値が確認された臨床的に重要な低血糖（54 mg/dL 未満）：
  - 血糖値が確認された症候性低血糖：低血糖の典型的な症状が認められる事象。
  - 血糖値が確認された無症候性低血糖：低血糖の典型的な症状は認められない事象。
  - 血糖値が確認された詳細不明の低血糖：低血糖の症状に関する情報が記録されていない事象。
- 血糖値が確認できない症候性低血糖：低血糖の症状が認められるが、血糖値が測定されていない事象。
- 重症低血糖：エピソード中に、被験者の精神状態が変化して自らの治療を実施できなくなったり、意識混濁又は意識消失となったり、痙攣発作の有無にかかわらず昏睡したりし、積極的な炭水化物やグルカゴンの投与などの回復処置に第三者の介助が必要になる事象。低血糖が発現している期間に血糖値の測定が行われていない場合においても、血糖値の正常化に伴って神経学的な回復が認められた場合は、その事象が低血糖（血糖値が 70 mg/dL 以下）により誘発されたと判断した。
- その他の低血糖
  - 夜間低血糖：就寝時から起床時の間に発現したすべての血糖値が確認された低血糖（重症低血糖を含む）。

- 総低血糖：このカテゴリーは、すべての低血糖（血糖値が確認された低血糖、血糖値が確認できない症候性低血糖）を組み合わせた。夜間低血糖及び重症低血糖は、血糖値が確認された低血糖又は血糖値が確認できない症候性低血糖に含まれる。低血糖が上記に示しているいずれかの低血糖に複数当てはまる場合、当該事象を総低血糖として 1 回だけ集計した。

(3) 解析方法

ITRM 及び ITRN 試験の併合解析

安全性のカテゴリー・データについては、被験者数、発現率、発現割合を用いて要約した。連続変数については、平均値、標準偏差（SD）、最小値、中央値及び最大値を含めた記述統計量で要約した。

本剤とヒューマログとの比較は、以下に示す統計学的手法を用いて実施した。

- 発現割合の投与群間の比較には、試験で層別した一般的な関連性の検定である Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を適用した。CMH 検定の結果と共に、Mantel-Haenszel オッズ比及び各層（各試験）のオッズ比の均一性についての Breslow-Day 検定の結果を示した。オッズ比は、本剤投与群のオッズ／ヒューマログ投与群のオッズで算出した。
- 連続変数のベースラインからの平均変化量の投与群間の比較では共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）モデルを適用した。また type III 平方和に基づいた結果を示した。投与群内差の有意性の検定は、各群の最小二乗平均（least squares mean：LS-Mean）変化量がゼロかどうかの仮説について、t 統計量により検定した。LS-Mean 及び検定結果と共に SD、最小値、中央値及び最大値を示した。

ITRM 及び ITRN 試験における低血糖に関連した指標の解析についての概要：

- 重症低血糖発現率は、経験的手法を用いて投与群間で比較した。低血糖の他のカテゴリーのそれぞれについて、無作為割付後のある特定の期間（例えば、投与期間の 0～12 週）における低血糖事象の回数（発現率）を負の二項回帰モデルを用いて解析した。このモデルには投与群を共変量として含めた。1 年間（又は 30 日間）あたりの低血糖発現率を推定するために、特定の期間における治験薬曝露（日数）を 365.25 日（又は 30 日）で除した値の対数変換値として定義されるオフセットをモデルに含めた。
- 無作為割付後のある特定の期間中に各カテゴリーで少なくとも 1 回低血糖を発現した被験者の割合（発現割合）は、投与群をモデルに含めたロジスティック回帰分析を行った。
- 持続グルコースモニター（continuous glucose monitoring：CGM）データでの低血糖の発現率は、投与群を共変量とした負の二項回帰モデルを用いて解析した。CGM 使用日数を 365.25 日（又は 30 日）で除した値の対数変換値として定義されるオフセットをモデルに含めた。低血糖の範囲であった時間は、ANCOVA を用いた解析を行った。固定効果を層別因子［プールした国、基礎インスリンの種類、ヘモグロビン A1c（HbA1c）（Visit 7 において 7.5%以下、7.5%超）、食事時インスリン用量調整法］及び投与群とし、共変量をベースラインとした。

ITSI 試験

ITSI 試験では本剤とヒューマログとの比較には、以下の統計手法を適用した。

- 連続変数のベースラインからの平均変化量の投与群間の比較では、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）モデルを適用した。カテゴリー・データにはモデルベースによる解析（一般化線形混合モデルなど）又はノンパラメトリック手法による解析（Wilcoxon の符号付き順位検定又は Prescott の正確検定）を適用した。

ITSI 試験における低血糖に関連した指標の解析についての概要：

- 重症低血糖発現率（件/年、件/100 年）及び低血糖の他のカテゴリーのそれぞれの発現率（件/30 日、件/年）は、Wilcoxon の符号付き順位検定により投与群間の比較を行った。
- 低血糖発現割合は、一般化線形混合モデルに二項分布及びロジット・リンク関数をオプション指定し、投与群、時期及び順序を共変量として解析した。被験者内誤差は、分散共分散行列に複合対称型構造を指定した。モデルが収束しない場合は、Prescott の正確検定を投与群間の比較に用いた。
- CGM における連続変数（例えば、低血糖範囲である期間）は MMRM モデルを用いて解析した。投与群、期間、順序、層別（地域、SmartGuard®/Threshold Suspend™ の使用歴、HbA1c）ベースライン値を共変量としてモデルに含めた。被験者内誤差には非構造化共分散構造をモデルに用いた。有意差検定は LS-Mean 及び type III 平方和に基づいた。解析が収束しない場合には、複合対称型分散共分散行列を用いた。

これらの統計的手法は、他に指定しない限り、すべての結果の要約に適用した。治療効果に対するすべての仮説検定では、有意水準を両側 0.05 とし、信頼区間（CI）の信頼係数は両側 95%とした。投与群と他の要因との交互作用の検定では、有意水準を両側 0.10 とした。

2.7.4.1.1.3.3　臨床検査値、バイタルサイン、他の身体的所見

ITRM 及び ITRN 試験の併合解析

臨床検査値は、スクリーニング時、無作為化時及び 26 週時に測定した。バイタルサイン及び体重は、スクリーニング時、導入期間、無作為化時及び 26 週間の治験薬投与期間中に測定した。臨床検査値及び体重を含むバイタルサインのいずれも、ベースラインは無作為化前の欠測していない最終の測定値とした。

ITSI 試験

ITSI 試験の臨床検査値は、スクリーニング時及び無作為化時のみ測定し、ベースライン期間後は測定しなかったため、投与群別の要約及び統計解析は実施しなかった。バイタルサイン及び体重は、スクリーニング時、導入期間、無作為化時及び各 6 週間の治験薬投与期間中に測定した。

<u>臨床薬理試験の併合解析</u>

臨床薬理試験 7 試験を併合した臨床検査は、第 1 期の投与前及び後観察期間のデータを慣用単位で示し、記述統計量で全体及び投与群別に要約した。

臨床検査の追跡調査データは、基準範囲下限未満（<LLN）、基準範囲及び基準範囲上限超（>ULN）のカテゴリーに基づき度数分布表を作成した。バイタルサインは、記述統計量で全体及び投与群別に要約した。データは、測定値及びベースラインからの変化量を示した。ベースラインは、各試験の治験実施計画書又は統計解析計画書で規定した投与前値と定義した。血圧及び脈拍数は、3 回測定した場合、平均値を解析に使用した。注射後の疼痛強度は、0～100 mm の視覚的アナログ尺度（visual analog scale : VAS）を用いて評価した。VAS 値のデータは、記述統計量で全体及び投与群別に要約し、個々の被験者のデータを一覧表に示した。記述統計量では、各時点でカテゴリーのスコア（0、1～10、11～20、21～30、31～40 など、最大カテゴリーまで）を全体及び投与群別に示した。疼痛強度データは、ITRL、ITRR、ITRU 及び ITRZ 試験から得た。注射部位の局所忍容性評価は、全体及び投与群別に要約し、個々の被験者のデータを一覧表に示した。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　ITRM 及び ITRN 試験の併合解析

治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-3 に示す。

併合した 2 つの第 III 相臨床試験（ITRM 及び ITRN 試験）において、無作為割付時から投与 26 週時までに、計 1895 例が治験薬（本剤又はヒューマログ）を少なくとも 1 回投与された。治験薬の曝露は、ITRM 及び ITRN 試験の投与群間でほぼ同じであり、併合した場合においても、全本剤群の 82.5%、ヒューマログ食直前群の 84.7%の被験者が治験薬に少なくとも 180 日間曝露され、投与群間でほぼ同様であった。

表 2.7.4.1-3　治験薬の曝露状況（無作為割付集団）（ITRM 及び ITRN 試験）

	Study ITRM (T1D)		Study ITRN (T2D)		Total	
	Humalog (N=442)	**All LY (N=780)**	**Humalog (N=337)**	**All LY (N=336)**	**Humalog (N=779)**	**All LY (N=1116)**
Days of exposure, n (%)						
>0 to <30 days	1 (0.2)	4 (0.5)	1 (0.3)	5 (1.5)	2 (0.3)	9 (0.8)
≥30 to <90 days	11 (2.5)	16 (2.1)	8 (2.4)	5 (1.5)	19 (2.4)	21 (1.9)
≥90 to <180 days	65 (14.7)	120 (15.4)	33 (9.8)	45 (13.4)	98 (12.6)	165 (14.8)
≥180 days	365 (82.6)	640 (82.1)	295 (87.5)	281 (83.6)	660 (84.7)	921 (82.5)

Abbreviations: All LY = LY900014 administered 0-2 minutes prior to the start of the meal or administered 20 minutes after the start of a meal; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; T1D = type 1 diabetes; T2D = type 2 diabetes.

Source: [redacted]

2.7.4.1.2.2　ITSI 試験

ITSI試験では、計49例に治験薬が投与された［ITSI試験治験総括報告書（第5.3.5.1.3項）Table ITSI.12.1参照］。平均曝露期間は、本剤投与で41.7日、ヒューマログ投与で41.5日であり、投与群間で同様であった。約 67%の被験者が少なくとも 42 日間本剤に曝露され、約 69%の被験者が少なくとも42日間ヒューマログに曝露された（表2.7.6.24-12）。

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1　人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1.1　ITRM 及び ITRN 試験の併合解析

人口統計学的特性及びその他の特性の要約を表2.7.4.1-4に示す。

ベースライン時の人口統計学的特性及びその他の特性は投与群間で同様であり、統計学的に有意な差が認められた項目はなかった。平均年齢は全本剤群49.1歳、ヒューマログ食直前群51.6歳であった。各投与群の約 55%が男性で、平均 BMI は全本剤群 28.3 kg/m^2、ヒューマログ食直前群 29.0 kg/m^2 であった。糖尿病の平均罹病期間は両投与群共に約 18 年間であり、HbA1c の平均値は両投与群とも 7.3%であった。

T1D と T2D の患者背景でよく見られる違いが ITRM 及び ITRN 試験においても認められた。T1D 患者を対象とした ITRM 試験と比較して、T2D 患者を対象とした ITRN 試験では、被験者の平均年齢及び平均 BMI が高かった。また、ITRM 試験と比較して、ITRN 試験では、ベースライン時に基礎インスリンとしてインスリングラルギンを使用した被験者の割合が高く、ベースライン時に食事時インスリン用量調整法としてパターン調整法を使用した被験者の割合が高かった。

表 2.7.4.1-4　人口統計学的特性及びその他の特性（無作為割付集団）（ITRM 及び ITRN 試験）

	Study ITRM (T1D)		Study ITRN (T2D)		Total		
Parameter	**Humalog (N=442)**	**All LY (N=780)**	**Humalog (N=337)**	**All LY (N=336)**	**Humalog (N=779)**	**All LY (N=1116)**	**p-value[a] (N=1895)**
Sex, n (%)							
Female	186 (42.1)	348 (44.6)	162 (48.1)	152 (45.2)	348 (44.7)	500 (44.8)	0.8214
Male	256 (57.9)	432 (55.4)	175 (51.9)	184 (54.8)	431 (55.3)	616 (55.2)	
Age (years)							
Mean (SD)	44.5 (13.6)	44.3 (13.9)	61.0 (9.2)	60.2 (9.4)	51.6 (14.5)	49.1 (14.7)	0.4507
Minimum, Maximum	18, 78	18, 84	28, 84	34, 83	18, 84	18, 84	
Age Groups, n (%)							
<65 years	407 (92.1)	717 (91.9)	194 (57.6)	212 (63.1)	601 (77.2)	929 (83.2)	0.2575
≥65 years	35 (7.9)	63 (8.1)	143 (42.4)	124 (36.9)	178 (22.8)	187 (16.8)	
<75 years	437 (98.9)	771 (98.8)	327 (97.0)	327 (97.3)	764 (98.1)	1098 (98.4)	0.8800
≥75 years	5 (1.1)	9 (1.2)	10 (3.0)	9 (2.7)	15 (1.9)	18 (1.6)	
BMI (kg/m^2)							
Mean (SD)	26.4 (4.3)	26.6 (4.4)	32.4 (5.8)	32.1 (5.7)	29.0 (5.8)	28.3 (5.4)	0.8815
Minimum, Maximum	17, 42	16, 40	19, 45	20, 48	17, 45	16, 48	
Duration of Diabetes (years)							
Mean (SD)	19.1 (12.0)	18.8 (12.0)	16.6 (7.9)	16.4 (7.8)	18.0 (10.5)	18.1 (11.0)	0.5869
Minimum, Maximum	1, 59	1, 64	1, 40	2, 44	1, 59	1, 64	
HbA1c at Baseline (%)							
Mean (SD)	7.3 (0.7)	7.3 (0.6)	7.3 (0.7)	7.3 (0.7)	7.3 (0.7)	7.3 (0.7)	0.8263
Minimum, Maximum	6, 10	5, 10	5, 11	6, 9	5, 11	5, 10	
Basal Insulin at Baseline, n (%)							
Degludec	193 (43.7)	346 (44.4)	80 (23.7)	76 (22.6)	273 (35.0)	422 (37.8)	0.9941
Glargine	249 (56.3)	434 (55.6)	257 (76.3)	260 (77.4)	506 (65.0)	694 (62.2)	
Prandial Insulin Dosing Plan, n (%)							
Carbohydrate Counting	205 (46.4)	349 (44.7)	30 (8.9)	24 (7.1)	235 (30.2)	373 (33.4)	0.4039
Pattern Adjustment	237 (53.6)	431 (55.3)	307 (91.1)	312 (92.9)	544 (69.8)	743 (66.6)	

Abbreviations: All LY = LY900014 administered 0-2 minutes prior to the start of the meal or administered 20 minutes after the start of a meal; ANOVA = analysis of variance; BMI = body mass index; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; HbA1c = hemoglobin A1c; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; SD = standard deviation; T1D = type 1 diabetes; T2D = type 2 diabetes.

[a] ANOVA model with terms of treatment and study for continuous variables; CMH test stratified by study for categorical variables

Source: [redacted]

2.7.4.1.3.1.2 ITSI 試験

人口統計学的特性及びその他の特性を第 2.7.6.24.2.2 項に示す。

全体の年齢の平均値は約 40 歳であった。半数以上（53.1%）の被験者が女性であり、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。組入れ時の 1 日総インスリン量の平均値は 0.59 U/kg であり、すべての被験者が 1 日 1.2 U/kg 以下であった。組入れ時の HbA1c の平均値は 7.23%であり、導入期間に 7.06%に低下し、ベースライン時に約 67%の被験者の HbA1c が 7.3%以下であった。

詳細な人口統計学的特性及びその他の特性を ITSI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Section 11.2 に示す。

2.7.4.1.3.2 併用薬剤

2.7.4.1.3.2.1 ITRM 及び ITRN 試験の併合解析

26 週間の治験薬投与期間中に被験者の 2%以上で使用された併用薬を投与群別に表 2.7.4.7-1 に示す。全体として 88.3%の被験者が 1 種類以上の併用薬を使用しており、併用薬を使用していた被験者の割合は投与群間で同様であった（全本剤群 87.9%、ヒューマログ食直前群 88.8%）。使用される割合が高かったカテゴリー別併用薬は脂質異常症治療薬（45.6%）、抗血栓薬（25.1%）及び鎮痛・解熱薬（23.4%）であった。クロピドグレル（全本剤群 2.4%、ヒューマログ食直前群 1.4%、p=0.017）、及びレボチロキシン（全本剤群 4.4%、ヒューマログ食直前群 6.8%、p=0.022）は、投与群間で統計学的に有意な差が見られた。

ITRM 試験の規定では、経口血糖降下薬（oral antihyperglycemic medication : OAM）は導入期間及び治験薬投与期間中は併用禁止とされていた。ITRN 試験の規定では、導入期間及び治験薬投与期間中、被験者はメトホルミンやナトリウム依存性グルコース共輸送体 2（SGLT2）阻害剤などの OAM の使用を最大 2 種類まで継続してよいとされていた。

2.7.4.1.3.2.2 ITSI 試験

約 71%の被験者が 1 種類以上の併用薬を使用していた。使用される割合が高かったカテゴリー別併用薬は、脂質異常症治療薬（28.6%）及び甲状腺製剤（20.4%）であった。使用される割合が高かった併用薬は、レボチロキシン（18.4%）及びフィッシュオイル（10.2%）であった。

6 週間の治療期間中に使用した併用薬を ITSI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Table ITSI.14.7 に示す。

2.7.4.1.4 被験者の内訳

2.7.4.1.4.1 ITRM 及び ITRN 試験の併合解析

無作為割付時から投与 26 週時までの試験中止及び治験薬投与中止の要約を表 2.7.4.1-5 に示す。

全体として、3.3%の被験者が試験を中止し、5.6%の被験者が治験薬投与を中止したが、試験又は治験薬投与を中止した被験者の割合は、投与群間で統計的に有意な差は見られなかった。

最も多かった試験中止の理由は、被験者の意思であり（全本剤群 1.9%、ヒューマログ食直前群 2.7%）、最も多かった治験薬投与中止の理由も被験者の意思であった（全本剤群 3.0%、ヒューマログ食直前群 3.2%）。

治験薬投与中止の理由のうち「追跡不能」であった被験者の割合は、ヒューマログ食直前群と比較して全本剤群で統計学的に有意に低かった（全本剤群 0.1%、ヒューマログ食直前群 0.9%、p=0.0142）。

表 2.7.4.1-5 無作為割付時から投与 26 週時までの試験中止及び治験薬投与中止の要約（無作為割付集団）（ITRM 及び ITRN 試験）

	Humalog (N=779)		All LY (N=1116)		Total (N=1895)		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	P-value*a
Number of randomized patients	779	(100.0)	1116	(100.0)	1895	(100.0)	
Disposition:							
Discontinued Study	32	(4.1)	30	(2.7)	62	(3.3)	0.1243
Discontinued Treatment	45	(5.8)	61	(5.5)	106	(5.6)	0.7561
Reasons for study Discontinuation:							
Adverse Event	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.2)	0.7904
Death	2	(0.3)	2	(0.2)	4	(0.2)	0.8906
Lost To Follow-Up	8	(1.0)	3	(0.3)	11	(0.6)	0.0614
Withdrawal By Subject	21	(2.7)	21	(1.9)	42	(2.2)	0.2162
Other	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.1)	0.1564
Reasons for Treatment Discontinuation:							
Adverse Event	7	(0.9)	15	(1.3)	22	(1.2)	0.3952
Death	1	(0.1)	2	(0.2)	3	(0.2)	0.6708
Lost To Follow-Up	7	(0.9)	1	(0.1)	8	(0.4)	0.0142
Non-Compliance With Study Drug	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0.3180
Physician Decision	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	0.4516
Protocol Deviation	1	(0.1)	4	(0.4)	5	(0.3)	0.2650
Withdrawal By Subject	25	(3.2)	34	(3.0)	59	(3.1)	0.6961
Other	3	(0.4)	4	(0.4)	7	(0.4)	0.9685

Abbreviations: All LY = LY900014 administered 0-2 minutes prior to the start of the meal or administered 20 minutes after the start of a meal; n = number of subjects who received medication

*a - p-value based on CMH test stratified by study

[redacted]

2.7.4.1.4.2　ITSI 試験

12 週の治療期間中の被験者の内訳を第 2.7.6.24.2.1 項の表 2.7.6.24-3 に示す。

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。中止理由は、被験者の意思が 2 例（本剤 1 例及びヒューマログ 1 例）、治験実施計画書からの逸脱が 1 例（本剤 1 例）であった。4 週間の後観察期間中に試験を中止した被験者を ITSI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Table ITSI.14.3 に示す。後観察期間中に試験を中止した被験者は 2 例であり、中止理由は、治験実施計画書からの逸脱［本剤→ヒューマログ：1 例（4.3%）］及び被験者の意思［ヒューマログ→本剤：1 例（4.2%）］であった。

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1　有害事象の要約

2.7.4.2.1.1.1　ITRM 及び ITRN 試験の併合解析

無作為割付時から投与 26 週時までに発現した有害事象の要約を表 2.7.4.2-1 に示す。

全本剤群 1116 例のうち、有害事象は 648 例（58.1%）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 70 例（6.3%）、重篤な有害事象は 86 例（7.7%）に発現した。ヒューマログ食直前群 779 例のうち、有害事象は 446 例（57.3%）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 38 例（4.9%）、重篤な有害事象は 66 例（8.5%）に発現した。試験中止に至った有害事象は、全本剤群で 5 例（0.4%）、ヒューマログ食直前群で 3 例（0.4%）に発現し、治験薬の投与中止に至った有害事象は、全本剤群で 16 例（1.4%）、ヒューマログ食直前群で 8 例（1.0%）に発現した。無作為割付時から投与 26 週時までに全本剤群の 3 例（0.3%）及びヒューマログ食直前群の 2 例（0.3%）に死亡が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。有害事象、治験薬との因果関係を否定できない有害事象、死亡、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象の発現割合は、投与群間で同様であった。

表 2.7.4.2-1 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（ITRM 及び ITRN 試験）

Number of Subjects*a	Humalog (N=779) n (%)	All LY (N=1116) n (%)	Total (N=1895) n (%)	OR*d	Heterogeneity P-value*e	P-value*f
Deaths*b	2 (0.3)	3 (0.3)	5 (0.3)	1.20	0.490	0.837
Serious Adverse Events	66 (8.5)	86 (7.7)	152 (8.0)	0.89	0.615	0.511
Discontinuations from Study due to an Adverse Event	3 (0.4)	5 (0.4)	8 (0.4)	1.36	0.852	0.672
Discontinuations from Study Treatment due to an Adverse Event	8 (1.0)	16 (1.4)	24 (1.3)	1.42	0.519	0.416
Treatment-emergent Adverse Events	446 (57.3)	648 (58.1)	1094 (57.7)	1.05	0.631	0.631
Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment*c	38 (4.9)	70 (6.3)	108 (5.7)	1.22	0.715	0.339

Abbreviations: All LY = LY900014 administered 0-2 minutes prior to the start of the meal or administered 20 minutes after the start of a meal; N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with at least one adverse event per event type.
*a - Subjects may be counted in more than one category.
*b - Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.
*c - Includes events that were considered related to study treatment as judged by the investigator.
*d - Mantel-Haenszel Odds Ratio stratified by study. All LY is numerator
*e - Heterogeneity of odds ratios across studies was assessed using the Breslow Day test
*f - p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test of general association stratified by study.
MedDRA Version 21.0



2.7.4.2.1.1.2 ITSI 試験

治療期間に発現した有害事象の要約を表 2.7.4.2-2 に示す。

本剤を投与された 49 例のうち、有害事象は 23 例（46.9%）、重篤な有害事象は 1 例（2.0%）、因果関係が否定できない有害事象は 13 例（26.5%）に発現した。ヒューマログを投与された 48 例のうち、有害事象は 9 例（18.8%）、重篤な有害事象は 1 例（2.1%）、因果関係が否定できない有害事象は 6 例（12.5%）に発現した。有害事象の発現割合は、ヒューマログと比較して本剤で統計学的に有意に高かった。両投与群共に、治療期間中、死亡及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-2 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（ITSI 試験）

Adverse Events[a]	Humalog (N=48) n (%)	LY900014 (N=49) n (%)	p-value[b]
Deaths	0	0	
Serious Adverse Events	1 (2.1)	1 (2.0)	1.000
Discontinuation from Study due to an Adverse Event	0	0	
Treatment-Emergent Adverse Events	9 (18.8)	23 (46.9)	0.015
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Study Drug[c]	6 (12.5)	13 (26.5)	0.210

Abbreviations: N = number of patients in analysis population; n = number of patients with events meeting specified criteria.

[a] Patients may be counted in more than one category.

[b] p-values for comparisons between LY900014 and Humalog were computed using Prescott's Exact test.

[c] Includes events that were considered related to study treatment as judged by the investigator.

Source: [redacted]

2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.2.1 ITRM 及び ITRN 試験の併合解析

治験薬投与後に新たに発現した、又はベースライン時より重症度が悪化した有害事象のうち、いずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した有害事象及び治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.2-3 に示す。

1 件以上の有害事象が発現した被験者の割合は、全本剤群 58.1%（648 例）及びヒューマログ食直前群 57.3%（446 例）で、投与群間で同様であった。有害事象の発現割合が高かった SOC は、感染症および寄生虫症（全本剤群 34.9%、ヒューマログ食直前群 34.5%、以下同順）、筋骨格系および結合組織障害（8.7%、9.2%）、胃腸障害（7.8%、7.3%）及び一般・全身障害および投与部位の状態（6.0%、2.8%）であった。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は上咽頭炎（全本剤群 13.8%、ヒューマログ食直前群 12.6%、以下同順）及び上気道感染（5.6%、5.6%）であり、両投与群とも同様の発現割合であった。いずれかの群で 1%以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、低血糖（全本剤群 2.3%、ヒューマログ食直前群 2.8%、以下同順）、注射部位疼痛（1.1%、0.0%）及び注射部位反応（1.1%、0.0%）であった。

すべての有害事象及び治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.7-2 に示す。

有害事象の多くは軽度又は中等度であり（全本剤群 89.8%、ヒューマログ食直前群 88.3%）、高度の有害事象は全本剤群 10.0%、ヒューマログ食直前群 11.7%に認められた。

表 2.7.4.2-3　いずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した有害事象及び治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現例数及び発現割合（安全性解析対象集団）（ITRM 及び ITRN 試験）

		因果関係を問わない TEAE		因果関係を否定できない TEAE	
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	HUMALOG (N=779) n (%)	LY900014 (N=1116) n (%)	HUMALOG (N=779) n (%)	LY900014 (N=1116) n (%)
有害事象発現例数（%）		446 (57.3)	648 (58.1)	38 (4.9)	70 (6.3)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	269 (34.5)	390 (34.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	98 (12.6)	154 (13.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	44 (5.6)	62 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	Influenza	34 (4.4)	48 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	Bronchitis	22 (2.8)	24 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	72 (9.2)	97 (8.7)	1 (0.1)	1 (0.1)
関節痛	Arthralgia	10 (1.3)	24 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	46 (5.9)	58 (5.2)	27 (3.5)	29 (2.6)
低血糖	Hypoglycaemia	31 (4.0)	35 (3.1)	22 (2.8)	26 (2.3)

Abbreviations: N = number of subjects in safety population; n = number of subjects in the specific category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
事象名：MedDRA ver21.0

2.7.4.2.1.2.2 ITSI 試験

治療期間において、治験薬投与後に新たに発現した、又はベースライン時より悪化した有害事象（因果関係を問わない／因果関係が否定できない）の発現例数及び発現割合を第 2.7.6.24.2.4.3.1 項表 2.7.6.24-14 に示す。

1 件以上の有害事象が発現した被験者の割合は、本剤で 46.9%（23 例）、ヒューマログで 18.8%（9 例）であり、ヒューマログと比較して本剤で高かった。全体で、最も多く見られた有害事象は注入部位反応［本剤 18.4%（9 例）、ヒューマログ 8.3%（4 例）］で、次いで注入部位疼痛［本剤 18.4%（9 例）、ヒューマログ 4.2%（2 例）］であった。いずれの事象も本剤での発現割合はヒューマログに比較して高かった。

1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現した被験者の割合は、本剤で 26.5%（13 例）、ヒューマログで 12.5%（6 例）であり、ヒューマログと比較して本剤で高かった。そのうち因果関係が否定できない有害事象を発現割合順に見ると注入部位反応［本剤 12.2%（6 例）、ヒューマログ 6.3%（3 例）］で、次いで注入部位疼痛［本剤 10.2%（5 例）、ヒューマログ 4.2%（2 例）］であった。注入部位反応に関連した事象についての詳細は第 2.7.4.2.1.5.3.2 項に示す。

重症度別の有害事象の発現割合を ITSI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Table ITSI.14.153 に示す。有害事象の大多数は軽度又は中等度であり（本剤 95.7%、ヒューマログ 88.9%）、高度の有害事象は各治験薬投与で 1 例ずつ認められ、いずれも重症低血糖であった。

2.7.4.2.1.3 死亡

2.7.4.2.1.3.1 ITRM 及び ITRN 試験の併合解析

ITRM 及び ITRN 試験における死亡例一覧を第 2.7.6.22.4 項表 2.7.6.22-21 及び第 2.7.6.23.4 項表 2.7.6.23-21 に示し、また叙述をそれぞれ第 5.3.5.1.1 項及び第 5.3.5.1.2 項に添付した。

無作為割付時から後観察期間又はデータベースロックまでに、全本剤群で 3 例、ヒューマログ食直前群で 2 例が死亡した。いずれも治験薬との因果関係は否定された。以下に簡単に叙述する。

- 本剤食直前群（ITRM 試験）の 1 例は 5[redacted]歳の白人男性であり、治験薬投与開始から約 4 ヵ月後に重篤な有害事象として[redacted]を発現し、治験薬を中止した。発現から約 4 ヵ月後に死亡した。
- 本剤食直前群（ITRN 試験）の 1 例は 7[redacted]歳の白人男性であり、治験薬投与開始から約 4.5 ヵ月後に重篤な有害事象として[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]を発現し、治験薬及び試験を中止した。発現から 2 日後に死亡した。
- 本剤食直前群（ITRN 試験）の 1 例は 6[redacted]歳の白人女性であり、治験薬投与開始から約 3.5 ヵ月後に重篤な有害事象として[redacted]を発現し、同日死亡した。
- ヒューマログ食直前群（ITRM 試験）の 1 例は 6[redacted]歳の白人男性であり、治験薬投与開始 78 日後に[redacted]を発現し、その約 1 週間後に重篤な有害事象として[redacted]及び[redacted]を発現して治験薬及び試験を中止した。その後の[redacted]、[redacted]後に[redacted]と[redacted]を起こし、[redacted]後 15 日（事象の発現から約 1 ヵ月後）に死亡した。

- ヒューマログ食直前群（ITRN 試験）の 1 例は 6■歳の白人女性であり、治験薬投与開始から約 4 ヵ月後に重篤な有害事象である■■■■により、同日死亡した。

ITRM 試験の 26 週のデータカットオフ後、本剤食事開始後群に 3 例の死亡が認められた。1 例は 52 週間の継続投与期間中、他の 2 例は 26 週間の治験薬投与期間及び 4 週間の後観察期間を完了した後であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

- 本剤食事開始後群の 1 例は 6■歳アジア人男性（国内で 26 週以降も継続）であり、治療開始から約 8.5 ヵ月後に■■■■■■■■■■死亡が確認された。剖検は実施されなかった。治験担当医師は、死亡は低血糖によるものではないと推察し、治験薬との因果関係を否定した。
- 本剤食事開始後群の 1 例は 4■歳白人男性であり、後観察期間終了から 72 日後に■■■■■■■■により死亡した。治験薬との因果関係は否定された。剖検は実施されなかった。後観察期間終了時における免疫原性の測定結果から、追加測定の必要性はなく、本患者は試験完了とされた。
- 本剤食事開始後群の 1 例は 6■歳白人男性であり、後観察期間を完了した。■■■■■■■■■■

ITRM 試験及び ITRN 試験における重篤な有害事象の一覧表及び症例の経過を、それぞれ第 5.3.5.1.1 項及び第 5.3.5.1.2 項に添付した。

表 2.7.4.2-4　全体で 2 例以上に認められた重篤な有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）（ITRM 及び ITRN 試験）

Preferred Term	Humalog (N=779) n (%)	All LY (N=1116) n (%)	Total (N=1895) n (%)	OR[a]	Heterogeneity p-value[b]	p-value[c]
Patients with ≥1 SAE	66 (8.5)	86 (7.7)	152 (8.0)	0.89	0.615	0.511
Hypoglycaemia 低血糖	30 (3.9)	41 (3.7)	71 (3.7)	0.82	0.647	0.420
Pneumonia 肺炎	1 (0.1)	5 (0.4)	6 (0.3)	3.71	0.064	0.153
Cellulitis 蜂巣炎	0	3 (0.3)	3 (0.2)	NC	NC	0.147
Chronic obstructive pulmonary disease 慢性閉塞性肺疾患	0	3 (0.3)	3 (0.2)	NC	NC	0.082
Gastroenteritis 胃腸炎	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.2)	1.35	0.284	0.790
Acute respiratory failure 急性呼吸不全	0	2 (0.2)	2 (0.1)	NC	NC	0.156
Dyspnoea 呼吸困難	0	2 (0.2)	2 (0.1)	NC	NC	0.156
Radius fracture 橈骨骨折	0	2 (0.2)	2 (0.1)	NC	NC	0.287
Syncope 失神	0	2 (0.2)	2 (0.1)	NC	NC	0.214
Acute myocardial infarction 急性心筋梗塞	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	0.78	0.103	0.843
Angina unstable 不安定狭心症	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	0.72	0.220	0.843
Cataract 白内障	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	1.00	NC	0.998
Fall 転倒	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	1.00	NC	0.998

Preferred Term	Humalog (N=779) n (%)	All LY (N=1116) n (%)	Total (N=1895) n (%)	OR[a]	Heterogeneity p-value[b]	p-value[c]
Hypertension 高血圧	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	1.00	NC	0.998
Spinal compression fracture 脊椎圧迫骨折	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	0.78	0.103	0.843
Transient ischaemic attack 一過性脳虚血発作	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	0.72	0.220	0.843
Aortic stenosis 大動脈狭窄	2 (0.3)	0	2 (0.1)	0.00	NC	0.060
Coronary artery stenosis 冠動脈狭窄	2 (0.3)	0	2 (0.1)	0.00	NC	0.158

Abbreviations: All LY = LY900014 administered 0-2 minutes prior to the start of the meal or administered 20 minutes after the start of a meal; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients with events meeting specified criteria; NC = not calculable; OR = odds ratio; SAE = serious adverse event.

[a] Mantel-Haenszel Odds Ratio stratified by study. All LY is numerator.

[b] Heterogeneity of odds ratios across studies was assessed using the Breslow Day test.

[c] p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test of general association stratified by study.

Source: [redacted]

2.7.4.2.1.4.2　　ITSI 試験

無作為割付時から投与 6 週時までの重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.6.24-15 に示す。2 例［本剤 1 例（2.0%）、ヒューマログ 1 例（2.1%）］が重症低血糖を発現した。重症低血糖については第 2.7.4.2.1.5.2.3.1 項に記載した。

重篤な有害事象の症例の経過を第 5.3.5.1.3 項に添付した。

2.7.4.2.1.5　　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.5.1　　治験薬の投与中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.5.1.1　　ITRM 及び ITRN 試験の併合解析

ITRM 試験及び ITRN 試験において、無作為割付された被験者のうち治験完了前に治験薬投与を中止した被験者に対しては、安全性のモニタリングを継続するために治験に引き続き参加するよう推奨された。ここでは試験中止を伴ったかどうかに関わらず、治験薬の投与中止に至った有害事象について要約する。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-5 に示す。

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

表 2.7.4.2-5　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）（ITRM 及び ITRN 試験）

Preferred Term	Humalog (N=779) n	(%)	All LY (N=1116) n	(%)	Total (N=1895) n	(%)	OR*b	Heterogeneity P-value*c	P-value*d
Subjects with >=1 AE	8	(1.0)	17	(1.5)	25	(1.3)	1.50	0.589	0.344
Maternal exposure before pregnancy*a 妊娠前の母体の暴露	2	(0.6)	4	(0.8)	6	(0.7)	1.07	NC	0.938
Acute myocardial infarction 急性心筋梗塞	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	NC	NC	0.317
Anaemia 貧血	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	NC	NC	0.452
Back pain 背部痛	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	NC	NC	0.317
Colon cancer 結腸癌	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	NC	NC	0.452
Ecchymosis 斑状出血	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	NC	NC	0.452
Hepatitis C C型肝炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	NC	NC	0.317
Hypoglycaemia 低血糖	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	NC	NC	0.452
Injection site oedema 注射部位浮腫	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	NC	NC	0.317
Localised infection 限局性感染	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	NC	NC	0.452
Multiple injuries 多発性外傷	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	NC	NC	0.452
Renal neoplasm 腎新生物	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	NC	NC	0.317
Septic shock 敗血症性ショック	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	NC	NC	0.317
Sleep disorder 睡眠障害	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	NC	NC	0.452
Aortic stenosis 大動脈狭窄	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0.00	NC	0.184
Confusional state 錯乱状態	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0.00	NC	0.184
Gastrointestinal haemorrhage 胃腸出血	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0.00	NC	0.318

Preferred Term	Humalog (N=779) n	(%)	All LY (N=1116) n	(%)	Total (N=1895) n	(%)	OR*b	Heterogeneity P-value*c	P-value*d
Multiple fractures 多発骨折	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0.00	NC	0.318
Rash macular 斑状皮疹	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0.00	NC	0.184
Sudden death 突然死	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0.00	NC	0.318

Abbreviations: All LY = LY900014 administered 0-2 minutes prior to the start of the meal or administered 20 minutes after the start of a meal; N = number of subjects in analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; NC = Not Calculable.
*a - Denominator adjusted because gender-specific event for females: N=348(Humalog), N=500(All LY)
*b - Mantel-Haenszel Odds Ratio stratified by study. All LY is numerator
*c - Heterogeneity of odds ratios across studies was assessed using the Breslow Day test
*d - p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test of general association stratified by study.
MedDRA Version 21.0

2.7.4.2.1.5.1.2 ITSI 試験

導入期間、6 週間の治療期間中又は後観察期間に治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.2 低血糖

ITRM、ITRN 及び ITSI 試験の低血糖の定義を第 2.7.4.1.1.3.2 項に示す。

試験期間中に起こった低血糖は eCOA を用いて、通常の有害事象とは別で収集した。被験者は低血糖が疑われた時点で SMBG により血糖を測定し、低血糖の症状、治療及び転帰に関するデータを eCOA に記録した。低血糖が認められた場合、被験者が第三者の介助を医学的に必要としたか否かに基づいて、治験担当医師が重症低血糖の有無を判断した。重症低血糖はいずれも重篤な有害事象として報告された。

各カテゴリーの低血糖の全体的な発現率及び発現割合については、T1D 及び T2D で低血糖の発現状況が異なるため、個々の試験（ITRM、ITRN 及び ITSI 試験）で評価した。

2.7.4.2.1.5.2.1 ITRM 試験

2.7.4.2.1.5.2.1.1 重症低血糖

無作為割付時から投与 26 週時までの重症低血糖の発現率及び発現割合を表 2.7.4.2-6 に示す。100 年あたりに調整した重症低血糖の発現率及び発現割合について、本剤食直前群及び本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。

測定時点別の重症低血糖の発現率及び発現割合を ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Section 14.3.3.1 に示す。

表 2.7.4.2-6 重症低血糖の発現率及び発現割合（安全性解析対象集団）（ITRM 試験）

	Rate				Incidence			
Treatment	Mean (SD)	Aggregate Rate/100 Years	p-value[a] vs Humalog	p-value[a] vs LY900014	n (%)	Episodes	p-value[b] vs Humalog	p-value[b] vs LY900014
Humalog (N=442)	18.48 (103.90)	18.34	--	--	25 (5.66)	40	--	--
LY900014 (N=451)	17.04 (84.34)	16.50	0.764	--	25 (5.54)	37	0.941	--
LY900014+20 (N=329)	21.15 (168.38)	13.70	0.454	0.610	15 (4.56)	22	0.517	0.559

Abbreviations: N = number of patients in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; n = number of patients with hypoglycemia; SD = standard deviation.

[a] p-value is from empirical variance estimation for the event rate, and is for comparison of aggregate rates.

[b] p-value is from logistic regression model with term for treatment.

Note: The aggregate rate was calculated using the total number of severe hypoglycemia episodes divided by the cumulative days on treatment from all patients within a treatment group, times 36525 (for rate per 100 years).

Sources: [redacted]

重症低血糖の可能性がある事象

重症低血糖の可能性がある事象を ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table ITRM.12.12 に示す。

治験薬投与期間中に発現したすべての重症低血糖を完全に把握するため、重篤な有害事象から重症低血糖の可能性がある事象を MedDRA にて抽出し、追加で評価した。無作為割付時から投与 26 週時までに、1 件以上の重症低血糖の可能性がある事象を発現した被験者は 65 例［本剤食直前群 25 例（5.5%)、ヒューマログ食直前群 25 例（5.7%）、本剤食事開始後群 15 例（4.6%）］であり、重症低血糖と同じ発現例数であった。

食後重症低血糖

食後重症低血糖の発現率及び発現割合に関する詳細を ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table ITRM.14.89、Table ITRM.14.90 及び Table ITRM.14.91 に示す。

無作為割付時から投与 26 週時までにおいて、食後 4 時間以内及び食後 4 時間超の食後重症低血糖の発現率、並びに食後 4 時間以内の食後重症低血糖の発現割合は、本剤食直前群及び本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。

2.7.4.2.1.5.2.1.2 低血糖の発現率及び発現割合

無作為割付時から投与 26 週時までの低血糖の発現率（1 年あたりに調整）及び発現割合を表 2.7.4.2-7 に、ベースライン及び 0～26 週時における低血糖の発現率及び発現割合を ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Figure ITRM.12.1（血糖値 70 mg/dL 以下）及び Figure ITRM.12.2（血糖値 54 mg/dL 未満）に示す。

血糖値が確認された症候性低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満）、すべての血糖値が確認された低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満）、非夜間低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満）、及び夜間低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下及び

血糖値 54 mg/dL 未満）の発現率及び発現割合では、本剤食直前群及び本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。

低血糖の発現率及び発現割合に関する詳細を ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Section 14.3.3.2 及び Section 14.3.3.3 に示す。

表 2.7.4.2-7　低血糖の発現率（1 年あたりに調整）及び発現割合（安全性解析対象集団）（ITRM 試験）

Category/Subcategory of Hypoglycemia Treatment	N	Rate LSM (SE)	Rate p-value[a] vs Humalog	Rate p-value[a] vs LY900014	Incidence n (%)	Incidence Episodes	Incidence p-value[b] vs Humalog	Incidence p-value[b] vs LY900014
BG ≤70 mg/dL								
Documented symptomatic hypoglycemia								
Humalog	442	60.20 (3.18)	--	--	404 (91.40)	13137	--	--
LY900014	451	57.17 (2.88)	0.478	--	414 (91.80)	12818	0.833	--
LY900014+20	329	60.02 (3.24)	0.967	0.511	293 (89.06)	9657	0.272	0.194
All documented hypoglycemia								
Humalog	442	99.11 (3.47)	--	--	440 (99.55)	21688	--	--
LY900014	451	91.78 (3.23)	0.121	--	449 (99.56)	20613	0.982	--
LY900014+20	329	99.40 (3.83)	0.955	0.126	325 (98.78)	16046	0.262	0.251
Non-nocturnal hypoglycemia								
Humalog	442	69.95 (2.98)	--	--	421 (95.25)	15293	--	--
LY900014	451	63.28 (2.75)	0.100	--	433 (96.01)	14198	0.583	--
LY900014+20	329	72.06 (3.36)	0.639	0.042	311 (94.53)	11645	0.641	0.327
Nocturnal hypoglycemia								
Humalog	442	14.10 (1.12)	--	--	328 (74.21)	3091	--	--
LY900014	451	13.55 (0.98)	0.716	--	344 (76.27)	3048	0.475	--
LY900014+20	329	12.56 (0.91)	0.286	0.459	251 (76.29)	1999	0.514	0.999
BG <54 mg/dL								
Documented symptomatic hypoglycemia								
Humalog	442	7.35 (0.70)	--	--	290 (65.61)	1601	--	--
LY900014	451	6.71 (0.48)	0.445	--	298 (66.08)	1508	0.884	--
LY900014+20	329	7.75 (0.58)	0.660	0.165	229 (69.60)	1224	0.245	0.302
All documented hypoglycemia								
Humalog	442	13.48 (0.82)	--	--	400 (90.50)	2942	--	--
LY900014	451	12.46 (0.75)	0.363	--	398 (88.25)	2799	0.280	--
LY900014+20	329	14.24 (0.82)	0.514	0.112	298 (90.58)	2269	0.982	0.311

Category/Subcategory of Hypoglycemia Treatment	N	Rate LSM (SE)	Rate p-value[a] vs Humalog	Rate p-value[a] vs LY900014	Incidence n (%)	Incidence Episodes	Incidence p-value[b] vs Humalog	Incidence p-value[b] vs LY900014
BG <54 mg/dL								
Non-nocturnal hypoglycemia								
Humalog	442	8.88 (0.60)	--	--	329 (74.43)	1937	--	--
LY900014	451	8.13 (0.51)	0.341	--	339 (75.17)	1826	0.801	--
LY900014+20	329	9.85 (0.70)	0.290	0.045	257 (78.12)	1563	0.241	0.344
Nocturnal hypoglycemia								
Humalog	442	1.75 (0.36)	--	--	145 (32.81)	380	--	--
LY900014	451	1.25 (0.12)	0.139	--	142 (31.49)	279	0.673	--
LY900014+20	329	1.24 (0.15)	0.150	0.973	100 (30.40)	200	0.481	0.749

Abbreviations: BG = blood glucose; N = number of patients in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; LSM = least squares mean; n = number of patients with hypoglycemia; SE = standard error.

[a] Negative binomial model for postbaseline comparisons between treatment and control groups: Number of episodes = Treatment with log (exposure in days/365.25) as an offset variable.

[b] Logistic regressions model for postbaseline comparisons between treatment and control groups: Incidence = Treatment.

Sources: [redacted]

2.7.4.2.1.5.2.1.3　　食後低血糖の発現率及び発現割合

無作為割付時から投与 26 週時までの血糖値が確認された症候性食後低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下）の発現率（1 年あたりに調整）及び発現割合を表 2.7.4.2-8 に、 その他の食後低血糖の発現率及び発現割合を以下の表に示す。

食後低血糖の種類	血糖値範囲	ITRM 試験治験総括報告書 （第 5.3.5.1.1 項）
血糖値が確認された症候性食後低血糖の発現率及び発現割合	血糖値 70 mg/dL 以下	Figure ITRM.12.3
	血糖値 54 mg/dL 未満	Figure ITRM.12.4
血糖値が確認された症候性及び無症候性食後低血糖の発現率及び発現割合	血糖値 70 mg/dL 以下	Figure ITRM.12.5
	血糖値 54 mg/dL 未満	Figure ITRM.12.6
血糖値が確認された症候性食後低血糖の発現率	血糖値 54 mg/dL 未満	Table ITRM.14.121～Table ITRM.14.127
血糖値が確認された症候性食後低血糖の発現割合	血糖値 54 mg/dL 未満	Table ITRM.14.155～Table ITRM.14.161
血糖値が確認された症候性及び無症候性食後低血糖の発現率	血糖値 70 mg/dL 以下	Table ITRM.14.134～Table ITRM.14.140
	血糖値 54 mg/dL 未満	Table ITRM.14.141～Table ITRM.14.147
血糖値が確認された症候性及び無症候性食後低血糖の発現割合	血糖値 70 mg/dL 以下	Table ITRM.14.168～Table ITRM.14.174
	血糖値 54 mg/dL 未満	Table ITRM.14.175～Table ITRM.14.181

血糖値が確認された症候性食後低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下）

食後 0.5 時間以内、食後 1 時間以内、食後 2 時間以内、食後 4 時間以内、食後 1 時間超 2 時間以内、食後 2 時間超 4 時間以内の発現率では、本剤食直前群及び本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。食後 4 時間超の発現率では、本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して統計学的に有意に低かった。ヒューマログ食直前群と本剤食事開始後群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。発現割合については、いずれの測定時点においても本剤食直前群及び本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。

血糖値が確認された症候性食後低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満）

食後 0.5 時間以内、食後 1 時間以内、食後 2 時間以内、食後 4 時間以内、食後 1 時間超 2 時間以内の発現率では、本剤食直前群及び本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。食後 2 時間超 4 時間以内の発現率では、本剤食事開始後群でヒューマログ食直前群と比較して統計学的に有意に高かった。本剤食直前群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。食後 4 時間超の発現率では、本剤食直前群でヒュー

マログ食直前群と比較して統計学的に有意に低かった。本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。

食後 1 時間以内の発現割合は、本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して統計学的に有意に高かった。本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間では統計学的に有意な差は見られなかった。食後 4 時間以内の発現割合は、本剤食事開始後群でヒューマログ食直前群と比較して統計学的に有意に高かった。本剤食直前群とヒューマログ食直前群の間では統計学的に有意な差は見られなかった。

血糖値が確認された症候性及び無症候性食後低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下）

食後 0.5 時間以内、食後 1 時間以内、食後 2 時間以内、食後 4 時間以内、食後 1 時間超 2 時間以内、食後 2 時間超 4 時間以内の発現率では、本剤食直前群及び本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。食後 4 時間超の発現率では、本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して統計学的に有意に低かった。本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。

発現割合については、いずれの測定時点においても本剤食直前群及び本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。

血糖値が確認された症候性及び無症候性食後低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満）

食後 0.5 時間以内、食後 1 時間以内、食後 2 時間以内、食後 4 時間以内、食後 1 時間超 2 時間以内、食後 2 時間超 4 時間以内の発現率では、本剤食直前群及び本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。食後 4 時間超の発現率では、本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して統計学的に有意に低かった。本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。

発現割合については、いずれの測定時点においても本剤食直前群及び本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。

食後低血糖の発現率及び発現割合に関する詳細を ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Section 14.3.3.4 及び Section 14.3.3.5 に示す。

表 2.7.4.2-8　血糖値が確認された症候性食後低血糖の発現率（1 年あたりに調整）及び発現割合（安全性解析対象集団）（ITRM 試験）

Category of Hypoglycemia Time Point Treatment	N	Rate			Incidence			
		LSM (SE)	p-value[a] vs Humalog	p-value[a] vs LY900014	n (%)	Episodes	p-value[b] vs Humalog	p-value[b] vs LY900014
Documented symptomatic hypoglycemia, BG ≤70 mg/dL								
≤0.5 hours after start of meal								
Humalog	442	5.19 (0.75)	--	--	163 (36.88)	1109	--	--
LY900014	451	5.48 (0.78)	0.788	--	169 (37.47)	1242	0.855	--
LY900014+20	329	7.42 (1.24)	0.107	0.167	110 (33.43)	1151	0.326	0.248
≤1 hour after start of meal								
Humalog	442	7.57 (0.84)	--	--	229 (51.81)	1633	--	--
LY900014	451	8.42 (0.90)	0.486	--	249 (55.21)	1906	0.309	--
LY900014+20	329	9.37 (1.31)	0.232	0.545	163 (49.54)	1463	0.535	0.118
≤2 hours after start of meal								
Humalog	442	16.67 (1.25)	--	--	332 (75.11)	3618	--	--
LY900014	451	19.07 (1.35)	0.192	--	351 (77.83)	4286	0.341	--
LY900014+20	329	17.62 (1.50)	0.624	0.476	259 (78.72)	2786	0.246	0.771
≤4 hours after start of meal								
Humalog	442	34.17 (1.90)	--	--	380 (85.97)	7420	--	--
LY900014	451	37.26 (2.02)	0.265	--	398 (88.25)	8373	0.313	--
LY900014+20	329	37.93 (2.25)	0.200	0.825	285 (86.63)	6058	0.804	0.492
>1 to ≤2 hours after start of meal								
Humalog	442	9.10 (0.79)	--	--	276 (62.44)	1985	--	--
LY900014	451	10.64 (0.91)	0.198	--	295 (65.41)	2380	0.357	--
LY900014+20	329	8.25 (0.72)	0.431	0.038	208 (63.22)	1323	0.828	0.527
>2 to ≤4 hours after start of meal								
Humalog	442	17.49 (1.10)	--	--	329 (74.43)	3802	--	--
LY900014	451	18.19 (1.20)	0.670	--	333 (73.84)	4087	0.839	--
LY900014+20	329	20.30 (1.52)	0.128	0.270	235 (71.43)	3272	0.351	0.454

Category of Hypoglycemia Time Point Treatment	N	Rate LSM (SE)	Rate p-value[a] vs Humalog	Rate p-value[a] vs LY900014	Incidence n (%)	Incidence Episodes	Incidence p-value[b] vs Humalog	Incidence p-value[b] vs LY900014
Documented symptomatic hypoglycemia, BG ≤70 mg/dL								
>4 hours after start of meal								
Humalog	442	26.00 (1.94)	--	--	326 (73.76)	5712	--	--
LY900014	451	19.89 (1.38)	0.009	--	331 (73.39)	4442	0.903	--
LY900014+20	329	22.11 (1.73)	0.133	0.311	234 (71.12)	3597	0.416	0.482

Abbreviations: BG = blood glucose; LSM = least squares mean; N = number of patients in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; n = number of patients with hypoglycemia; SE = standard error.

[a] Negative binomial model for postbaseline comparisons between treatment and control groups: Number of episodes = Treatment with log (exposure in days/365.25) as an offset variable.

[b] Logistic regressions model for postbaseline comparisons between treatment and control groups: Incidence = Treatment.

Sources: [redacted]

2.7.4.2.1.5.2.2 ITRN 試験

2.7.4.2.1.5.2.2.1 重症低血糖

無作為割付時から投与 26 週時までの重症低血糖の発現率及び発現割合を表 2.7.4.2-9 に示す。

100 年あたりに調整した重症低血糖の発現率及び発現割合では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

測定時点別の重症低血糖の発現率及び発現割合を ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Section 14.3.3 に示す。

表 2.7.4.2-9 重症低血糖の発現率及び発現割合（安全性解析対象集団）（ITRN 試験）

		Rate			Incidence		
Treatment	N	Mean (SD)	Aggregate Rate/100 Years	p-value[a]	n (%)	Episodes	p-value[b]
Humalog	337	4.15 (32.49)	4.19	0.467	6 (1.78)	7	0.350
LY900014	336	2.37 (26.53)	2.44		3 (0.89)	4	

Note: The aggregate rate was calculated using the total number of severe hypoglycemia episodes divided by the cumulative days on treatment from all patients within a treatment group times 36525 (for rate per 100 years).

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients in the category; SD = standard deviation.

a p-value is from empirical variance estimation for the event rate and is for comparison of aggregate rates.

b Logistic regression model for postbaseline comparisons between treatment and control groups: Incidence = Treatment.

Sources: [redacted]

重症低血糖の可能性がある事象

重篤な有害事象から重症低血糖の可能性がある事象を MedDRA にて抽出した場合も、重症低血糖と同じ発現例数であった（本剤食直前群 3 例、ヒューマログ食直前群 6 例）［ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table ITRN.12.12］。

2.7.4.2.1.5.2.2.2 低血糖の発現率及び発現割合

無作為割付時から投与 26 週時までの低血糖の発現率（1 年あたりに調整）及び発現割合を表 2.7.4.2-10 に示す。

血糖値が確認された症候性低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下）、すべての血糖値が確認された低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満）及び夜間低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満）の発現率では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。血糖値が確認された症候性低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満）及び非夜間低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下）の発現率は、ヒューマログ食直前群と比較して本剤食直前群で統計学的に有意に高かった。

血糖値が確認された症候性低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満）、すべての血糖値が確認された低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満）、夜間低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満）の発現割合では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。非夜間低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下）発現割合は、ヒューマログ食直前群と比較して本剤食直前群で統計学的に有意に高かった。非夜間低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満）の発現率及び発現割合では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

表 2.7.4.2-10　低血糖の発現率（1 年あたりに調整）及び発現割合（安全性解析対象集団）（ITRN 試験）

Category/Subcategory of Hypoglycemia Treatment	N	Rate LS Mean (SE)	Rate p-value[a]	Incidence n (%)	Incidence Episodes	Incidence p-value[b]
BG ≤70 mg/dL						
Documented symptomatic hypoglycemia						
Humalog	337	13.23 (1.29)		207 (61.42)	2220	
LY900014	336	16.21 (1.40)	0.120	229 (68.15)	2707	0.069
All documented hypoglycemia						
Humalog	337	32.92 (1.88)		317 (94.07)	5509	
LY900014	336	35.68 (2.05)	0.321	320 (95.24)	5923	0.506
Non-nocturnal hypoglycemia						
Humalog	337	19.86 (1.44)		258 (76.56)	3312	
LY900014	336	24.31 (1.64)	0.042	279 (83.04)	4051	0.038
Nocturnal hypoglycemia						
Humalog	337	4.46 (0.53)		161 (47.77)	748	
LY900014	336	4.06 (0.51)	0.592	171 (50.89)	676	0.420
BG <54 mg/dL						
Documented symptomatic hypoglycemia						
Humalog	337	1.34 (0.16)		103 (30.56)	223	
LY900014	336	2.21 (0.32)	0.009	110 (32.74)	369	0.546
All documented hypoglycemia						
Humalog	337	7.43 (0.56)		264 (78.34)	1243	
LY900014	336	7.57 (0.66)	0.873	251 (74.70)	1257	0.268
Non-nocturnal hypoglycemia						
Humalog	337	3.20 (0.34)		168 (49.85)	534	
LY900014	336	3.92 (0.40)	0.166	176 (52.38)	653	0.512
Nocturnal hypoglycemia						
Humalog	337	0.53 (0.09)		55 (16.32)	89	
LY900014	336	0.68 (0.11)	0.276	63 (18.75)	113	0.410

Abbreviations: BG = blood glucose; N = number of patients in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; n = number of patients with hypoglycemia; SE = standard error.

[a] p-value is from the negative binomial model with terms for treatment and baseline event rate.

[b] p-value is from the logistic regression model with terms for treatment and baseline event rate.

Sources: [redacted]

2.7.4.2.1.5.2.2.3 食後低血糖の発現率及び発現割合

無作為割付時から投与 26 週時までの血糖値が確認された症候性食後低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下）の発現率及び発現割合を表 2.7.4.2-11 に、その他の食後低血糖の発現率を以下の表に示す。

食後低血糖の種類	血糖値範囲	ITRN 試験治験総括報告書 （第 5.3.5.1.2 項）
血糖値が確認された症候性食後低血糖の発現率	血糖値 70 mg/dL 以下	Figure ITRN.12.3
	血糖値 54 mg/dL 未満	Figure ITRN.12.4 、 Table ITRN.14.109～Table ITRN.14.115
血糖値が確認された症候性及び無症候性食後低血糖の発現率	血糖値 70 mg/dL 以下	Figure ITRN.12.5 、 Table ITRN.14.122～Table ITRN.14.128
	血糖値 54 mg/dL 未満	Figure ITRN.12.6、 Table ITRN.14.129～Table ITRN.14.135
血糖値が確認された症候性食後低血糖の発現割合	血糖値 54 mg/dL 未満	Table ITRN.14.144～Table ITRN.14.150
血糖値が確認された症候性及び無症候性食後低血糖の発現割合	血糖値 70 mg/dL 以下	Table ITRN.14.157～Table ITRN.14.163
	血糖値 54 mg/dL 未満	Table ITRN.14.164～Table ITRN.14.170

血糖値が確認された症候性食後低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下）

食後 2 時間超 4 時間未満、食後 4 時間超の発現率及び発現割合では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。食後 1 時間以内、食後 2 時間以内、食後 4 時間以内、食後 1 時間超 2 時間以内の発現率及び発現割合は、ヒューマログ食直前群と比較して本剤食直前群で統計学的に有意に高かった。食後 0.5 時間以内の発現率では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかったが、発現割合は、ヒューマログ食直前群と比較して本剤食直前群で統計学的に有意に高かった。

血糖値が確認された症候性食後低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満）

食後 0.5 時間以内、食後 1 時間以内、食後 1 時間超 2 時間以内、食後 4 時間超の発現率及び発現割合では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。食後 2 時間以内の発現率及び発現割合は、ヒューマログ食直前群と比較して本剤食直前群で統計学的に有意に高かった。食後 4 時間以内、食後 2 時間超 4 時間以内の発現率は、ヒューマログ食直前群と比較して本剤食直前群で統計学的に有意に高かったが、発現割合では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

血糖値が確認された症候性及び無症候性食後低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下）

食後 2 時間超 4 時間以内の発現率及び発現割合では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。食後 0.5 時間以内、食後 1 時間以内、食後 2 時間以内、食後 4 時間以内、食後 1 時間超 2 時間以内の発現率及び発現割合は、ヒューマログ食直前群と比較して本剤食直前群で統計学的に有意に高かった。食後 4 時間超の発現率では、ヒューマログ食直前群と比較して本剤食直前群で統計学的に有意に低く、発現割合では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

血糖値が確認された症候性及び無症候性食後低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満）

食後 4 時間超の発現率及び発現割合では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。食後 0.5 時間以内、食後 1 時間以内、食後 2 時間以内の発現率では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかったが、発現割合は、ヒューマログ食直前群と比較して本剤食直前群で統計学的に有意に高かった。食後 4 時間以内、食後 2 時間超 4 時間以内の発現率は、ヒューマログ食直前群と比較して本剤食直前群で統計学的に有意に高かったが、発現割合では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。食後 1 時間超 2 時間以内の発現率及び発現割合は、ヒューマログ食直前群と比較して本剤食直前群で統計学的に有意に高かった。

表 2.7.4.2-11　血糖値が確認された症候性食後低血糖の発現率及び発現割合（安全性解析対象集団）（ITRN 試験）

Category of Hypoglycemia Time Point Treatment	N	Rate LS Mean (SE)	Rate p-value[a]	Incidence n (%)	Incidence Episodes	Incidence p-value[b]
Documented symptomatic hypoglycemia, BG ≤70 mg/dL						
≤0.5 hours after start of meal						
Humalog	337	2.02 (0.40)	0.081	68 (20.18)	341	0.029
LY900014	336	3.14 (0.50)		92 (27.38)	523	
≤1 hour after start of meal						
Humalog	337	2.78 (0.48)	0.019	95 (28.19)	469	0.005
LY900014	336	4.71 (0.67)		129 (38.39)	786	
≤2 hours after start of meal						
Humalog	337	4.34 (0.57)	<0.001	136 (40.36)	729	<0.001
LY900014	336	7.90 (0.85)		183 (54.46)	1315	
≤4 hours after start of meal						
Humalog	337	8.39 (0.81)	0.001	188 (55.79)	1404	0.037
LY900014	336	12.91 (1.16)		214 (63.69)	2158	
>1 to ≤2 hours after start of meal						
Humalog	337	1.56 (0.24)	<0.001	94 (27.89)	260	0.003
LY900014	336	3.21 (0.45)		130 (38.69)	529	
>2 to ≤4 hours after start of meal						
Humalog	337	4.05 (0.51)	0.199	136 (40.36)	675	0.374
LY900014	336	5.03 (0.56)		147 (43.75)	843	
>4 hours after start of meal						
Humalog	337	4.85 (0.72)	0.072	131 (38.87)	816	0.212
LY900014	336	3.31 (0.51)		115 (34.23)	549	

Abbreviations: BG = blood glucose; N = number of patients in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; n = number of patients with hypoglycemia; SE = standard error.

[a] Negative binomial model for post-baseline comparisons between treatment and control groups: Number of episodes = Treatment with log (exposure in days/30) as an offset variable.

[b] Logistic regressions model for post-baseline comparisons between treatment and control groups: Incidence = Treatment.

2.7.4.2.1.5.2.3 ITSI 試験

2.7.4.2.1.5.2.3.1 重症低血糖

6 週間の治療期間における重症低血糖の発現率及び発現割合を表 2.7.4.2-12 に示す。

重症低血糖の発現率（100 年あたりに調整）及び発現割合では共に、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。なお、Aggregate rate は［各治療期間での重症低血糖の発現件数］/［各治療期間に組み入れられた被験者の累積治療日数］×36525 日で算出した。

測定時点別の重症低血糖の発現率及び発現割合を ITSI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Section 14.2.3.1 に示す。

表 2.7.4.2-12 重症低血糖の発現率及び発現割合（安全性解析対象集団）（ITSI 試験）

		Aggregate Rate	Rate (Adjusted for 100 Years)			Incidence		
Treatment	N	Per 100 Years	Mean (SD)	Median	p-value[a]	n (%)	Episodes	p-value[b]
Humalog	48	18.05	17.70 (122.603)	0.00	1.00	1 (2.1)	1	1.00
LY900014	49	17.61	16.94 (118.588)	0.00		1 (2.0)	1	

Abbreviations: N = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; n = number of patients with hypoglycemia; SD = standard deviation.

a p-value for comparison between LY900014 and Humalog was computed using Wilcoxon signed-rank test, based upon the event rates from individual patients who were dosed in both randomized treatment periods.

b p-value for comparison between LY900014 and Humalog was computed using Prescott's exact test, based upon patients who were dosed in both randomized treatment periods.

Note: The aggregated rate was calculated using the total number of severe hypoglycemia episodes divided by the cumulative days on treatment from all patients within a treatment group, times 36525 (for rate per 100 years).

Sources: [redacted]

重症低血糖の可能性がある事象

重篤な有害事象から重症低血糖の可能性がある事象を MedDRA にて抽出し、追加で評価した。その結果を第 2.7.6.24.2.3.2.6 項表 2.7.6.24-11 に示す。

重症低血糖の可能性がある事象を発現した被験者は 2 例（本剤及びヒューマログ各 1 例 1 件）であり、重症低血糖と同じ発現例数であった。

2.7.4.2.1.5.2.3.2 低血糖の発現率及び発現割合

ITSI 試験はクロスオーバーデザインであるため、低血糖の投与群比較にはそれぞれの治療期間の投与 4 週時～投与 6 週時のみを用いた。低血糖の発現率（1 年あたりに調整）及び発現割合を表 2.7.4.2-13 に示す。

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

すべての血糖値が確認された低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満）、血糖値が確認された症候性低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満）、夜間低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満）及び非夜間低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満）の発現率及び発現割合では、投与群間では統計学的に有意な差は見られなかった。

表 2.7.4.2-13 低血糖の発現率（1 年あたり）及び発現割合（安全性解析対象集団）（ITSI 試験）

Category/Subcategory of Hypoglycemia Treatment	N	Rate Mean (SD)	Median	Aggregate Rate/ Year	p-value[a]	Incidence n (%)	Episodes	p-value[b]
BG ≤70 mg/dL								
Documented symptomatic hypoglycemia								
Humalog	47	45.94 (65.25)	26.09	46.21	0.082	27 (57.4)	83	0.136
LY900014	47	63.61 (94.37)	33.20	60.51		33 (70.2)	111	
All documented hypoglycemia								
Humalog	47	56.91 (66.34)	48.70	56.24	0.031	32 (68.1)	101	0.052
LY900014	47	80.93 (100.89)	48.70	76.32		39 (83.0)	140	
Non-nocturnal hypoglycemia								
Humalog	47	42.99 (57.66)	24.35	42.32	0.014	29 (61.7)	76	0.069
LY900014	47	66.85 (82.24)	48.70	63.78		36 (76.6)	117	
Nocturnal hypoglycemia								
Humalog	47	13.92 (23.36)	0.00	13.92	0.958	15 (31.9)	25	0.728
LY900014	47	14.08 (33.03)	0.00	12.54		13 (27.7)	23	
BG <54 mg/dL								
Documented symptomatic hypoglycemia								
Humalog	47	2.19 (7.40)	0.00	2.23	0.064	4 (8.5)	4	0.201
LY900014	47	8.37 (21.31)	0.00	8.18		8 (17.0)	15	
All documented hypoglycemia								
Humalog	47	2.74 (8.17)	0.00	2.78	0.107	5 (10.6)	5	0.296
LY900014	47	8.37 (21.31)	0.00	8.18		8 (17.0)	15	
Non-nocturnal hypoglycemia								
Humalog	47	1.67 (6.63)	0.00	1.67	0.195	3 (6.4)	3	0.318[c]
LY900014	47	5.32 (15.87)	0.00	5.45		6 (12.8)	10	
Nocturnal hypoglycemia								
Humalog	47	1.07 (5.15)	0.00	1.11	0.250	2 (4.3)	2	0.580
LY900014	47	3.05 (12.43)	0.00	2.73		3 (6.4)	5	

Abbreviations: BG = blood glucose; N = number of patient in the population with baseline and post-baseline value at the specified visit; n = number of patients with hypoglycemia; SD = standard deviation.

[a] p-values for comparisons between LY900014 and Humalog were computed using Wilcoxon signed-rank test.

[b] Generalized linear mixed model with options of the binomial distribution and logit link function for post-baseline comparisons between treatment and control groups: Incidence = Period + Sequence + Treatment. Variance-Covariance = compound symmetry without heterogeneous variances.

[c] p-values for comparisons between LY900014 and Humalog were computed using Prescott's exact test.

Sources: [redacted]

2.7.4.2.1.5.2.3.3　　食後低血糖の発現率及び発現割合

血糖値が確認された症候性食後低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下）の発現率及び発現割合を表 2.7.4.2-14 に示す。

血糖値が確認された症候性食後低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下）については、食後 0.5 時間以内、食後 1 時間以内、食後 4 時間以内、食後 2 時間超 4 時間以内、食後 4 時間超の発現率及び発現割合では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。食後 1 時間超 2 時間以内の発現率及び発現割合は、ヒューマログと比較して本剤で統計学的に有意に高かった。また食後 2 時間以内の発現率では投与群間で統計学的に有意な差は見られなかったが、発現割合はヒューマログと比較して本剤で統計学的に有意に高かった。

血糖値が確認された症候性食後低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満）、血糖値が確認された無症候性食後低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下）、血糖値が確認された無症候性食後低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満）については、発現率及び発現割合では、いずれの測定時点においても投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった［ITSI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Table ITSI.11.19 及び Table ITSI.11.21］。

食後低血糖の発現率及び発現割合に関する詳細を ITSI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Section14.2.3.4 及び 14.2.3.5 に示す。

表 2.7.4.2-14　血糖値が確認された症候性食後低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下）の発現率及び発現割合（安全性解析対象集団）（ITSI 試験）

Category of Hypoglycemia		Rate				Incidence		
Time Point Treatment	N	Mean (SD)	Median	Aggregate Rate/Year	p-value[a]	n (%)	Episodes	p-value[b]
Documented symptomatic hypoglycemia, BG ≤70 mg/dL								
≤0.5 hours after start of meal								
Humalog	47	4.48 (13.86)	0.00	5.01	1.00	5 (10.6)	9	0.999
LY900014	47	5.56 (20.16)	0.00	6.54		5 (10.6)	12	
≤1 hour after start of meal								
Humalog	47	9.19 (20.86)	0.00	9.47	0.578	9 (19.1)	17	0.488
LY900014	47	8.32 (21.00)	0.00	9.27		10 (21.3)	17	
≤2 hours after start of meal								
Humalog	47	14.61 (30.47)	0.00	15.03	0.205	14 (29.8)	27	0.047
LY900014	47	18.45 (27.15)	0.00	19.08		21 (44.7)	35	
≤4 hours after start of meal								
Humalog	47	26.04 (43.92)	0.00	26.73	0.127	20 (42.6)	48	0.199
LY900014	47	35.08 (51.18)	20.29	34.34		25 (53.2)	63	
>1 to ≤2 hours after start of meal								
Humalog	47	5.41 (15.03)	0.00	5.57	0.049	7 (14.9)	10	0.034
LY900014	47	10.13 (17.49)	0.00	9.81		14 (29.8)	18	
>2 to ≤4 hours after start of meal								
Humalog	47	11.43 (21.42)	0.00	11.69	0.246	13 (27.7)	21	0.467
LY900014	47	16.63 (35.32)	0.00	15.26		11 (23.4)	28	
>4 hours after start of meal								
Humalog	47	19.90 (36.81)	0.00	19.49	0.569	17 (36.2)	35	0.451
LY900014	47	28.53 (54.34)	0.00	26.17		20 (42.6)	48	

Abbreviations: BG = blood glucose; N = number of patient in the population with baseline and post-baseline value at the specified visit; n = number of patients with hypoglycemia; SD = standard deviation.

[a] p-values for comparisons between LY900014 and Humalog were computed using Wilcoxon signed-rank test.

[b] p-values for comparisons between LY900014 and Humalog were computed using Prescott's exact test.

Sources: [redacted]

2.7.4.2.1.5.3 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.3.1 全身性過敏症反応

全身性過敏症反応に関連する事象をアナフィラキシー反応、血管浮腫及び過敏症のそれぞれのMedDRA 標準検索式（Standardised MedDRA Queries：SMQ）を用いて抽出した。

全身性過敏症反応に関連する事象では、以下 4 通りによる抽出を実施した。

（1）3 つの SMQ でいずれか 1 つの狭域又はアルゴリズムによる用語

（2）各 SMQ の狭域用語（すなわち、狭域検索）

（3）各 SMQ の狭域及び広域用語（すなわち、広域検索）

（4）各 SMQ の狭域用語の PT によるサブカテゴリー

2.7.4.2.1.5.3.1.1 ITRM 及び ITRN 試験の併合解析

3 つの SMQ で抽出した全身性過敏症反応に関連する事象の発現割合を表 2.7.4.2-15 に示す。全身性過敏症反応に関連する事象の発現割合は、狭域用語又は広域用語で抽出したいずれの場合においても投与群間で大きな差はなく、統計学的に有意な差は認められなかった。全本剤群において、高度の呼吸困難及び高度の急性呼吸不全が各 2 例で重篤な有害事象として報告されたが、これらの事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。

治験薬との因果関係が否定できない全身性過敏症反応に関連する事象の発現割合は投与群間で同様であった。全本剤群において、因果関係の否定できない全身性過敏症反応に関連する事象として、喘息及び注射部位発疹が各 1 例認められた。

全身性過敏症反応に関連する事象及び治験薬との因果関係が否定できない全身性過敏症反応に関連する事象の各事象の発現割合を、それぞれ表 2.7.4.7-3 及び表 2.7.4.7-4 に示す。

表 2.7.4.2-15 全身性過敏症反応に関連する事象の発現割合（安全性解析対象集団）（ITRM 及び ITRN 試験）

Events Classification[a]	Humalog (N=779) n (%)	All LY (N=1116) n (%)	p-value[b]
Patients with ≥1 TEAE (all 3 SMQs combined)	39 (5.0)	71 (6.4)	0.192
Broad	39 (5.0)	71 (6.4)	0.192
Narrow	16 (2.1)	26 (2.3)	0.783
Patients with ≥1 TEAE related to study drug	2 (0.3)	2 (0.2)	0.779
Broad	2 (0.3)	2 (0.2)	0.779
Narrow	1 (0.1)	1 (0.1)	0.684

Abbreviations: All LY = LY900014 administered 0-2 minutes prior to the start of the meal or administered 20 minutes after the start of a meal; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients in analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; SMQ = Standardised MedDRA Query; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] MedDRA SMQ preferred term classification. Broad classification includes preferred terms within the narrow classification.

[b] p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test of general association stratified by study.

MedDRA Version 21.0

Sources: [redacted]

2.7.4.2.1.5.3.1.2 ITSI 試験

全身性過敏症反応に関連する事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.3.2 注射及び注入部位反応

注射及び注入部位反応の有害事象に関して、以下の 2 種類の方法で評価した。

- 有害事象として報告された事象から注射及び注入部位反応に関連する事象を MedDRA にて抽出する方法
- 通常の有害事象とは別途収集する方法

注射及び注入部位反応に関連する事象を抽出するために使用した MedDRA 基本語の一覧を表 2.7.4.7-5 及び表 2.7.4.7-6 に示す。また、注射及び注入部位反応の評価として、注射／注入部位紅斑、硬結、疼痛、そう痒症及び浮腫について、発現の有無及び重症度の情報を収集した。

2.7.4.2.1.5.3.2.1 ITRM 及び ITRN 試験の併合解析

有害事象として報告された事象から MedDRA にて抽出した注射部位反応に関連する事象の発現割合を表 2.7.4.2-16 に示す。

注射部位反応に関連する事象を発現した被験者の割合は、ヒューマログ食直前群と比較して全本剤群で統計学的に有意に高かった［全本剤群 2.7%（30 例）、ヒューマログ食直前群 0.1%（1 例）、p<0.0001］。重篤な有害事象として報告された注射部位反応に関連する事象は無かった。

発現割合がヒューマログ食直前群と比較して全本剤群で統計学的に有意に高かった事象は、注射部位疼痛［全本剤群 1.2%（13 例 17 件）、ヒューマログ 0.0%（0 例）、p=0.002］、注射部位反応［全本剤群 1.1%（12 例 20 件）、ヒューマログ 0.1%（1 例 1 件）、p=0.026］であった。注射部位反応に関連する事象の重症度は軽度（87.5%）又は中等度（12.5%）であった。ほとんどの事象は試験期間中に消失又は軽快した。この試験期間には、後観察期間まで［ITRM 試験の非盲検の本剤食事開始後群（日本人を除く）及び ITRN 試験のすべての群］又は 26 週時まで（ITRM 試験の二重盲検の本剤食直前群及びヒューマログ食直前群、並びに日本人の非盲検の本剤食事開始後群）を含む。全本剤群の 1 例（ITRN 試験）が注射部位浮腫（中等度）により 治験薬を中止した。

治験薬との因果関係が否定できない注射部位反応に関連する事象の発現割合を表 2.7.4.7-7 に示す。

治験薬との因果関係が否定できない注射部位反応に関連する事象を発現した被験者の割合は、ヒューマログ食直前群と比較して全本剤群で統計学的に有意に高かった［全本剤群 2.3%（26 例）、ヒューマログ食直前群 0.0%（0 例）、p<0.0001］。

通常の有害事象とは別途収集した注射部位反応に関連する事象の評価を表 2.7.4.7-8 に示す。

全本剤群で最も多く見られた注射部位反応に関連する事象は、注射部位疼痛（19 例 31 件）であった。19 例 31 件のうち 17 例 29 件は軽度であり、2 例 2 件は中等度であった。全本剤群で認められた高度の事象は、注射部位硬結（直径 100 mm 以上）が 1 例、注射部位浮腫が 1 例、注射部位紅斑（「鮮紅色」と記載）が 2 例であった。ヒューマログ食直前群で見られた注射部位反応に関連する事象は注射部位紅斑（1 例 1 件）のみであり、軽度なものであった。

表 2.7.4.2-16 注射部位反応に関連する事象の発現割合（安全性解析対象集団）（ITRM 及び ITRN 試験）

Preferred Term	Humalog (N=779) Number of TEAE	Humalog (N=779) n	Humalog (N=779) (%)	All LY (N=1116) Number of TEAE	All LY (N=1116) n	All LY (N=1116) (%)	Total (N=1895) Number of TEAE	Total (N=1895) n	Total (N=1895) (%)	Heterogeneity OR*a	Heterogeneity P-value*b	P-value*c
Subjects with >=1 TEAE		1	(0.1)		30	(2.7)		31	(1.6)	19.46	0.407	<0.0001
Injection site bruising 注射部位内出血	0	0	(0.0)	1	1	(0.1)	1	1	(0.1)	NC	NC	0.452
Injection site erythema 注射部位紅斑	0	0	(0.0)	3	3	(0.3)	3	3	(0.2)	NC	NC	0.111
Injection site haemorrhage 注射部位出血	0	0	(0.0)	1	1	(0.1)	1	1	(0.1)	NC	NC	0.452
Injection site induration 注射部位硬結	0	0	(0.0)	1	1	(0.1)	1	1	(0.1)	NC	NC	0.317
Injection site oedema 注射部位浮腫	0	0	(0.0)	1	1	(0.1)	1	1	(0.1)	NC	NC	0.317
Injection site pain 注射部位疼痛	0	0	(0.0)	17	13	(1.2)	17	13	(0.7)	NC	NC	0.002
Injection site rash 注射部位発疹	0	0	(0.0)	1	1	(0.1)	1	1	(0.1)	NC	NC	0.452
Injection site reaction 注射部位反応	1	1	(0.1)	20	12	(1.1)	21	13	(0.7)	7.10	0.694	0.026
Lipohypertrophy 脂肪肥大症	0	0	(0.0)	2	2	(0.2)	2	2	(0.1)	NC	NC	0.287

Abbreviations: All LY = LY900014 administered 0-2 minutes prior to the start of the meal or administered 20 minutes after the start of a meal; N = number of subjects in analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event; NC = Not Calculable.
*a - Mantel-Haenszel Odds Ratio stratified by study. All LY is numerator
*b - Heterogeneity of odds ratios across studies was assessed using the Breslow Day test
*c - p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test of general association stratified by study.
MedDRA Version 21.0

2.7.4.2.1.5.3.2.2　ITSI 試験

有害事象として報告された事象から MedDRA にて抽出した注入部位反応に関連する事象の発現割合を表 2.7.4.2-17 に示す。

注入部位反応に関連する事象の発現割合は、本剤で 38.8%（19 例 50 件）、ヒューマログで 12.5%（6 例 7 件）であり、ヒューマログと比較して本剤で高かった。比較的よく見られた事象は注入部位反応［本剤 9 例（18.4%）、ヒューマログ 4 例（8.3%）］及び注入部位疼痛［本剤 9 例（18.4%）、ヒューマログ 2 例（4.2%）］であった。注入部位反応に関連する事象の重症度はすべて軽度又は中等度であり［ITSI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Table ITSI.14.153］、注入部位反応に関連する事象又は有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。すべての注入部位反応に関連する事象は試験期間中に消失し、治験薬の用量の変更は行わなかった。

治験薬との因果関係を否定できない注入部位反応に関連する事象の発現割合は、本剤 12 例（24.5%）、ヒューマログ 5 例（10.4%）であり、ヒューマログと比較して本剤の方が高かった［ITSI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Table ITSI.14.159］。

通常の有害事象とは別途収集した注入部位反応に関連する事象の全体及び実施国別の発現状況を ITSI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Table ITSI.14.161 に示す。注入部位反応に関連する事象又は他の有害事象により試験を中止した被験者はなく、すべての事象は試験期間中に消失し、治験薬の用量の変更は行わなかった。

注入部位疼痛において、軽度の事象は日常活動を妨げず、局所治療を必要としないものとし、中等度の事象は、日常活動が妨げられ、24 時間以上にわたり非麻薬性鎮痛薬を繰り返し使用したものと定義した。本剤で注入部位疼痛は 20 例に 62 件発現したが、うち 59 件は軽度であり、3 件（3 例）は中等度であった。ヒューマログで注入部位疼痛は 5 例に 5 件発現し、いずれも軽度であった。

本剤投与による注入部位硬結は 6 例に 20 件発現し、そのうちの 1 件（1 例）の症状は“Slight”（わずか）であり、それ以外の事象は“Barely Noticeable”（ほとんど目立たない）であった。本剤投与による注入部位疼痛 62 件のうち 50 件、注入部位硬結 20 件のうち 18 件はスペインの 1 施設で報告された［ITSI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Table ITSI.14.161］。ヒューマログ投与による注入部位疼痛 5 件のうち 4 件はスペインで報告された。

表 2.7.4.2-17 有害事象から MedDRA にて抽出した注入部位反応に関連する事象の発現割合（安全性解析対象集団）（ITSI 試験）

Events	Humalog (N=48) n (%)	LY900014 (N=49) n (%)	p-value[a]
Patients with ≥1 TEAE	6 (12.5)	19 (38.8)	0.006
Infusion site pain 注入部位疼痛	2 (4.2)	9 (18.4)	0.095
Infusion site reaction 注入部位反応	4 (8.3)	9 (18.4)	0.415
Infusion site erythema 注入部位紅斑	0	2 (4.1)	0.490
Infusion site pruritus 注入部位そう痒感	0	1 (2.0)	1.000

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with at least one event meeting the specified criteria; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] p-values for comparisons between LY900014 and Humalog were computed using Prescott's Exact test.

Source: [redacted]

2.7.4.2.1.5.3.3 末梢性浮腫

ITRM 及び ITRN 試験の併合解析において、末梢腫脹の発現割合は全本剤群でヒューマログ食直前群と比較して統計学的に有意に高かった（全本剤群 0.4%、ヒューマログ食直前群 0%）（表 2.7.4.7-2）。ITSI 試験では末梢腫脹を発現した被験者はいなかった。

末梢腫脹は浮腫の兆候であり、インスリン投与、並びにチアゾリジン薬とインスリンを併用投与した際に浮腫が多く報告されている（ヒューマログ注 100 単位/mL 添付文書 2018）。ITRM 試験及び ITRN 試験において、浮腫の兆候を示す末梢腫脹に関連する事象として PT の末梢腫脹、浮腫、末梢性浮腫及び急性肺水腫を 1 つにまとめて集計した。ITRM 及び ITRN 試験の併合解析において、末梢腫脹に関連する有害事象が認められた被験者の割合は全本剤群及びヒューマログ食直前群で各 0.8%であった。

2.7.4.2.1.5.3.4 肝機能への影響

2.7.4.2.1.5.3.4.1 ITRM 及び ITRN 試験の併合解析

肝酵素

治験薬投与期間（26 週間）における肝酵素（AST、ALT、ALP、直接ビリルビン及び総ビリルビン）に関する解析結果の要約を表 2.7.4.7-9 に示す。

ベースラインから最終観測値の代入（last observation carried forward : LOCF）までに、わずかであるものの統計学的に有意な投与群内の変化が認められたが、臨床的に意味のあるものではなかった。最終測定時点において、肝酵素の測定値に投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

肝酵素又はビリルビンの上昇

治験薬投与期間（26 週間）における ALT 及び AST が基準値上限の 3 倍以上に上昇した被験者の割合を表 2.7.4.7-10 に、総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上に上昇した被験者の割合を表 2.7.4.7-11 に示す。

ベースライン後に ALT が基準値上限の 3 倍以上に上昇した被験者は 7 例で、全本剤群 5 例（0.5%）、ヒューマログ食直前群 2 例（0.3%）であった。7 例中 5 例はベースライン時では基準値上限の 3 倍未満であった（全本剤群 4 例、ヒューマログ食直前群 1 例）。

ベースライン後に ALT が基準値上限の 5 倍以上に上昇した被験者は 3 例で、いずれも全本剤群の被験者であり、ベースライン時では基準値上限の 3 倍未満であった。

ベースライン後に AST が基準値上限の 3 倍以上に上昇した被験者は 9 例で、全本剤群 6 例（0.6%）、ヒューマログ食直前群 3 例（0.4%）であった。9 例中 8 例はベースライン時では基準値上限の 3 倍未満であった（全本剤群 5 例、ヒューマログ食直前群 3 例）。

ベースライン後に AST が基準値上限の 5 倍以上に上昇した被験者は 2 例で、いずれも全本剤群の被験者であり、ベースライン時では基準値上限の 3 倍未満であった。

ベースライン後に総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上に上昇した被験者は 3 例で、全本剤群 1 例（0.1%）、ヒューマログ食直前群 2 例（0.3%）であった。いずれの被験者もベースライン時では基準値上限の 2 倍未満であった。

ALT 及び AST の基準値上限の 3 倍以上、又は総ビリルビンの基準値上限の 2 倍以上の被験者を ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Figure ITRM.14.4 及び ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Figure ITRN.14.3 に示す。Hy’s law に該当する被験者はいなかった。

肝胆道疾患に関連する事象

以下の MedDRA SMQ を用いて、肝胆道疾患に関連する事象を広域及び狭域の両方で抽出した。

- 肝臓関連臨床検査、徴候および症状
- 肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸
- 非感染性肝炎
- 肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害
- 肝臓に関連する凝固および出血障害（狭域のみ）

肝胆道疾患に関連する事象の発現割合を表 2.7.4.7-12 に示す。肝胆道疾患に関連する事象を発現した被験者は 10 例認められ、全本剤群 6 例（0.5%）、ヒューマログ食直前群 4 例（0.5%）であった。投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。2 例以上の被験者から報告された肝胆道疾患に関連する事象は、脂肪肝［全本剤群 2 例（0.2%）、ヒューマログ食直前群 2 例（0.3%）］及び肝酵素上昇［全本剤群 2 例（0.2%）、ヒューマログ食直前群 0 例］であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

2.7.4.2.1.5.3.4.2 ITSI 試験

肝胆道疾患に関連する事象は認められなかった［ITSI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Table ITSI.14.163］。

2.7.4.2.1.5.3.5 悪性新生物

2.7.4.2.1.5.3.5.1 ITRM 及び ITRN 試験の併合解析

悪性腫瘍 SMQ を用いて、悪性新生物に関連する事象を抽出し、投与群間で比較した。その結果を表 2.7.4.7-13 に示す。

1 件以上の悪性新生物に関連する事象を発現した被験者の割合は、投与群間で同様であり、全本剤群 2 例（0.2%）、ヒューマログ食直前群 2 例（0.3%）であった。報告された事象は、全本剤群で結腸癌及び扁平上皮癌、ヒューマログ食直前群で淡明細胞型腎癌及び皮膚有棘細胞癌が各 1 例であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

2.7.4.2.1.5.3.5.2 ITSI 試験

悪性新生物に関連する事象は認められなかった［ITSI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項） Table ITSI.14.164］。

2.7.4.2.1.5.3.6 免疫原性

免疫原性の測定法の詳細、臨床薬理試験データ、本剤投与後のリスプロの曝露、有効性及び安全性と免疫原性との関連性を含む、免疫原性の要約を第 2.7.2.4.1 項に示す。ITRM 及び ITRN 試験で、treatment-emergent anti-insulin lispro antibody（TEADA）の有無別に安全性を評価した副次解析を行った。ITSI 試験は被験者数が少なく、クロスオーバーデザインであることから、TEADA の有無別の安全性を評価した副次解析は行わなかった。

<u>低血糖</u>

ITRM 及び ITRN 試験において、TEADA が認められた被験者及び認められなかった被験者の間で低血糖発現率に大きな差は見られなかった［ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項） Section 12.6.2.1 及び ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項） Section 12.6.2.1］。

<u>全身性過敏症反応</u>

ITRM 及び ITRN 試験では、全身性過敏症反応に関連する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 の交互作用を評価できなかった。

ITRM 試験で本剤を投与された被験者における全身性過敏症反応に関連する事象の発現割合（狭域）は、TEADA が認められた被験者（本剤食直前群 3.9%、本剤食事開始後群 4.9%、ヒューマログ 0%）で TEADA が認められなかった被験者（本剤食直前群 2.0%、本剤食事開始後群 1.8%、ヒューマログ 2.7%）に比べて高かった。

ITRN 試験において、全身性過敏症反応に関連する事象の発現割合（狭域）は、TEADA が認められた被験者（本剤食直前群 1.7%、ヒューマログ 2.2%）と TEADA が認められなかった被験者（本剤食直前群 1.8%、ヒューマログ 2.4%）の間で大きな差は見られなかった。

注射部位反応

ITRM 及び ITRN 試験では、注射部位反応に関連する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 の交互作用を評価できなかった。

ITRM 試験において、注射部位反応に関連する事象の発現割合は、TEADA が認められた被験者の割合（本剤食直前群 2.6%、本剤食事開始後群 1.0%、ヒューマログ 0%）は TEADA が認められなかった被験者の割合（本剤食直前群 3.0%、本剤食事開始後群 3.1%、ヒューマログ 0.3%）に比べて低かった。

ITRN 試験において、注射部位反応に関連する事象は本剤を投与された被験者でのみ認められ、TEADA が認められた被験者の割合（4.3%）は TEADA が認められなかった被験者の割合（1.8%）より高かった。

2.7.4.2.2　個別有害事象の叙述

ITRM 試験の死亡例及び重篤な有害事象の一覧を第 2.7.6.22.4 項の表 2.7.6.22-21 及び表 2.7.6.22-22 に、その症例経過をそれぞれ第 5.3.5.1.1 項に示した。ITRN 試験の死亡例及び重篤な有害事象の一覧を第 2.7.6.23.4 項の表 2.7.6.23-21 及び表 2.7.6.23-22 に、その症例経過を第 5.3.5.1.2 項に示した。ITSI 試験の重篤な有害事象の一覧を第 2.7.6.24.2.4.4 項の表 2.7.6.24-15 に、その症例経過を第 5.3.5.1.3 項に添付した。また、その他の試験は各治験総括報告書に示した。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

2.7.4.3.1　ITRM 及び ITRN 試験の併合解析

複数の臨床検査項目において、ベースラインから投与 26 週時（LOCF）までに、わずかであるものの統計学的に有意な投与群内の変化が認められたが、いずれも臨床的に意義のあるものではなかった。以下に各検査結果の要約を示す。肝疾患の安全性に関する臨床検査値の評価については第 2.7.4.2.1.5.3.4 項に記載した。

血液学的検査

26 週間の治験薬投与期間中の血液学的検査結果を表 2.7.4.7-14 に示す。投与 26 週時（LOCF）における血液学的検査の結果では、全本剤群とヒューマログ食直前群の間に統計学的に有意な差は見られなかった。

ベースライン時から投与 26 週時（LOCF）までに、全本剤群及びヒューマログ食直前群の平均赤血球血色素濃度、ヘモグロビンにおいて投与群内に統計学的に有意な減少が、平均赤血球容積、赤血球、ヘマトクリットにおいて投与群内に統計学的に有意な増加が見られたが、いずれも投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。ベースライン時から投与 26 週時（LOCF）までに、本剤食直前群の白血球及び分葉核好中球の統計学的に有意な減少が見られたが、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。また、ヒューマログ食直前群の血小板において投与群内に統計学的に有意な増加が見られたが、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

生化学的検査

26 週間の治験薬投与期間中の生化学的検査結果を表 2.7.4.7-15 に示す。投与 26 週時（LOCF）における生化学的検査の結果では、全本剤群とヒューマログ食直前群の間に統計学的に有意な差は見られなかった。

ベースライン時から投与 26 週時（LOCF）までに、全本剤群及びヒューマログ食直前群のアルブミン、カルシウム、マグネシウム及び総タンパクにおいて投与群内に統計学的に有意な減少が、クレアチニン（RATE BLANKED METHOD）、カリウム、ナトリウム及び尿酸において投与群内に統計学的に有意な増加が見られたが、いずれも投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。ベースライン時から投与 26 週時（LOCF）までに、ヒューマログ食直前群の Cl において投与群内に統計学的に有意な減少が、血中尿素窒素において統計学的に有意な増加が見られたが、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

脂質検査

26 週間の治験薬投与期間中の脂質検査結果を表 2.7.4.7-16 に示す。投与 26 週時（LOCF）における脂質検査の結果では、全本剤群とヒューマログ食直前群の間に統計学的に有意な差は見られなかった。

ベースライン時から投与 26 週時（LOCF）までに、全本剤群及びヒューマログ食直前群の HDL コレステロールにおいて投与群内に統計学的に有意な減少が見られたが、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。また、ヒューマログ食直前群のトリグリセリドにおいて投与群内に統計学的に有意な増加が見られたが、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

治験薬の投与開始後に発現した臨床検査値異常

26 週間の治験薬投与期間中のいずれかの測定時点での異常値［異常高値又は異常低値（肝酵素を含む）］を発現した被験者の割合を表 2.7.4.7-17 に示す。治験薬の投与開始後に発現した臨床検査値異常の解析には、特定の臨床検査項目のベースライン値が基準範囲内であった被験者のみを含めた。検査委託会社の基準範囲を用いて異常高値及び異常低値を定義した。

治験薬の投与開始後に発現した臨床検査値異常の発現割合では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

2.7.4.3.2　ITSI 試験

臨床検査値は、スクリーニング時及び無作為割付時のみ測定したため、解析は行わなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 ITRM 及び ITRN 試験の併合解析

無作為割付時から投与 26 週時（LOCF）までのバイタルサイン及び体重を表 2.7.4.4-1 に示す。

収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体重に関して、ベースラインから投与 26 週時の変化量では、それぞれ投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。なお、いずれの投与群でも体重の増加が認められた（全本剤群 0.9 kg、ヒューマログ食直前群 1.1 kg）。

表 2.7.4.4-1 バイタルサイン及び体重（安全性解析対象集団）（ITRM 及び ITRN 試験）

Variable Time Point	Humalog (N=778) LSM (SE)	All LY (N=1113) LSM (SE)	LSM Difference[a, b]	p-value[a, b]
Systolic Blood Pressure (mm Hg)				
Baseline	127.8 (0.55)	126.2 (0.46)	-1.6	0.023
LOCF endpoint	125.1 (0.43)	126.0 (0.36)	0.9	0.122
Change from baseline	-1.8 (0.43)	-0.9 (0.36)	0.9	
Diastolic Blood Pressure (mm Hg)				
Baseline	75.3 (0.34)	75.6 (0.28)	0.3	0.524
LOCF endpoint	74.7 (0.28)	74.9 (0.24)	0.2	0.509
Change from baseline	-0.8 (0.28)	-0.6 (0.24)	0.2	
Pulse (bpm)				
Baseline	75.4 (0.38)	75.7 (0.32)	0.3	0.606
LOCF endpoint	75.6 (0.30)	75.5 (0.25)	-0.1	0.829
Change from baseline	0.0 (0.30)	0.0 (0.25)	-0.1	
Body weight (kg)				
Baseline	82.8 (0.68)	81.2 (0.57)	-1.6	0.072
LOCF endpoint	82.9 (0.10)	82.7 (0.09)	-0.2	0.135
Change from baseline	1.1 (0.10)	0.9 (0.09)	-0.2	

Abbreviations: All LY = LY900014 administered 0-2 minutes prior to the start of the meal or administered immediately after completion of a meal or at 20 minutes after the start of a meal; bpm = beats per minute; LOCF = last observation carried forward; LSM = least squares mean; N = number of patients in the population with baseline and post-baseline values at the specified time point; SE = standard error.

a ANCOVA model for endpoint measures: Variable = Baseline + [Strata +] Treatment (Type III sum of squares).

b ANOVA model for baseline measures: Variable = Treatment (Type III sum of squares).

Source: [redacted]

2.7.4.4.2 ITSI 試験

治療期間（6 週間）のバイタルサイン、体重及び BMI を第 2.7.6.24.2.4.7 項表 2.7.6.24-16 に示す。

ベースラインから投与 6 週時の拡張期血圧の変化量は、本剤で 2.5 mmHg、ヒューマログで 0.1 mmHg であり、ヒューマログと比較して本剤で統計学的に有意に大きかった（p=0.038）。収縮期血圧、脈拍数、体重及び BMI に関して、ベースラインから投与 6 週時の変化量では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった［ITSI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Table ITSI.14.172］。バイタルサイン及び体重の治験薬の投与開始後に変化が見られた被験者の割合でも、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった［ITSI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Table ITSI.14.176］。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　日本人集団における結果

国際共同治験である ITRM 及び ITRN 試験には日本人が組み入れられたため、本項では各試験の日本人集団の安全性を評価し、全体集団と日本人集団の安全性を比較した。

2.7.4.5.1.1　ITRM 試験

日本人 182 例がスクリーニングを受け、168 例が導入期間に組み入れられ、167 例が治験薬投与群に無作為割付された（本剤食直前群 62 例、ヒューマログ食直前群 59 例、本剤食事開始後群 46 例）。26 週時までに治験薬投与を中止した被験者は、3 例［本剤食直前群 2 例（3.2%）、本剤食事開始後群 1 例（2.2%）］であり、投与群間で明らかな違いはなかった（表 2.7.3.3-12）。治験薬投与中止の理由は、被験者の意思 2 例（いずれも本剤食直前群）、有害事象 1 例（本剤食事開始後群）であった。

安全性の解析には、治験薬を少なくとも 1 回投与された 167 例を日本人安全性解析対象集団（本剤食直前群 62 例、ヒューマログ食直前群 59 例、本剤食事開始後群 46 例）として用いた［全体集団では 1222 例（本剤食直前群 451 例、ヒューマログ食直前群 442 例、本剤食事開始後群 329 例）］。

日本人集団の被験者背景の詳細は第 2.7.3.3.4.1.1.2 項に記載した。

2.7.4.5.1.1.1　有害事象の要約

無作為割付時から投与 26 週時までに発現した有害事象の要約（日本人／全体集団）を表 2.7.4.5-1 に示す。

日本人集団において、本剤食直前群、ヒューマログ食直前群、本剤食事開始後群で、それぞれ 62 例、59 例、46 例に治験薬が投与された。有害事象は、それぞれ 43 例（69.4%）、31 例（52.5%）、31 例（67.4%）、重篤な有害事象は、それぞれ 3 例（4.8%）、4 例（6.8%）、2 例（4.3%）に発現した。因果関係が否定できない有害事象は、本剤食直前群、ヒューマログ食直前群、本剤食事開始後群で、それぞれ 6 例（9.7%）、2 例（3.4%）、4 例（8.7%）に発現し、治験薬投与中止に至った有害事象は、本剤食事開始後群で 1 例に発現した。死亡及び試験中止に至った有害事象は、いずれの投与群でも認められなかった。

表 2.7.4.5-1　有害事象の要約（安全性解析対象集団、日本人／全体集団）（ITRM 試験）

	Japanese										Overall									
	Humalog (N=59)		LY900014 (N=62)		LY900014 Postmeal (N=46)		p-values				Humalog (N=442)		LY900014 (N=451)		LY900014 Postmeal (N=329)		p-values			
								Pairwise*e										Pairwise*e		
Number of Subjects*a	n (%)		n (%)		n (%)		Overall *d	Trt A vs. Trt B	Trt A vs. Trt C	Trt B vs. Trt C	n (%)		n (%)		n (%)		Overall *d	Trt A vs. Trt B	Trt A vs. Trt C	Trt B vs. Trt C
Deaths*b	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	-	-	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	1.000	1.000	1.000	1.000
Serious Adverse Events	4	(6.8)	3	(4.8)	2	(4.3)	0.833	0.713	0.693	1.000	40	(9.0)	36	(8.0)	24	(7.3)	0.683	0.632	0.430	0.786
Discontinuations from Study due to an Adverse Event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	-	-	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.3)	1.000	1.000	1.000	1.000
Discontinuations from Study Treatment due to an Adverse Event	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0.275	-	0.438	0.426	5	(1.1)	6	(1.3)	5	(1.5)	0.949	1.000	0.751	1.000
Treatment-Emergent Adverse Events	31	(52.5)	43	(69.4)	31	(67.4)	0.126	0.065	0.162	0.837	251	(56.8)	264	(58.5)	181	(55.0)	0.618	0.635	0.660	0.342
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Study Treatment *c	2	(3.4)	6	(9.7)	4	(8.7)	0.410	0.274	0.401	1.000	27	(6.1)	36	(8.0)	19	(5.8)	0.408	0.297	0.879	0.259

Abbreviations: N = number of subjects in analysis population; n = number of subjects with at least one adverse event per event type; - = not calculable;

Trt A=Humalog; Trt B=LY900014; Trt C=LY900014 Postmeal.

*a - Subjects may be counted in more than one category.

*b - Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.

*c - Includes events that were considered related to study treatment as judged by the investigator.

*d - p-value for overall treatment effect were computed using Fisher's exact test.

*e - p-values for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's exact test.

2.7.4.5.1.1.2　有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治験薬投与後に新たに発現した事象、又はベースライン時に比べ重症度が悪化した有害事象のうち、全体集団のいずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び発現割合（日本人／全体集団）を表 2.7.4.5-2 に、すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び発現割合（日本人／全体集団）を表 2.7.4.7-18 に示す。

日本人集団のいずれかの群で 5%以上の発現割合が見られた有害事象（SOC）は、感染症および寄生虫症（本剤食直前群 41.9%、ヒューマログ食直前群 33.9%、本剤食事開始後群 39.1%、以下同順）、皮膚および皮下組織障害（12.9%、3.4%、2.2%）、筋骨格系および結合組織障害（11.3%、5.1%、8.7%）、眼障害（9.7%、3.4%、10.9%）、傷害、中毒および処置合併症（8.1%、1.7%、6.5%）、胃腸障害（4.8%、10.2%、6.5%）、代謝および栄養障害（4.8%、3.4%、6.5%）、一般・全身障害および投与部位の状態（4.8%、1.7%、6.5%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（3.2%、5.1%、2.2%）、臨床検査（0.0%、1.7%、8.7%）、並びに神経系障害（0.0%、3.4%、6.5%）であった。

日本人集団において本剤食直前群又は本剤食事開始後群で 2 例以上に見られた有害事象（PT）は、上咽頭炎［本剤食直前群 16 例（25.8%）、ヒューマログ食直前群 10 例（16.9%）、本剤食事開始後群 10 例（21.7%）、以下同順］、インフルエンザ［5 例（8.1%）、6 例（10.2%）、5 例（10.9%）］、胃腸炎［2 例（3.2%）、2 例（3.4%）、2 例（4.3%）］、低血糖［2 例（3.2%）、2 例（3.4%）、1 例（2.2%）］、気管支炎［2 例（3.2%）、1 例（1.7%）、0 例（0.0%）］、裂傷及び皮膚炎［各 2 例（3.2%）、各 0 例（0.0%）、各 0 例（0.0%）］、関節痛［1 例（1.6%）、1 例（1.7%）、2 例（4.3%）］、B 型インフルエンザウィルス検査陽性［0 例（0.0%）、0 例（0.0%）、3 例（6.5%）］、感覚鈍麻［0 例（0.0%）、1 例（1.7%）、2 例（4.3%）］、並びに脂質異常症及び皮膚擦過傷［各 0 例（0.0%）、各 0 例（0.0%）、各 2 例（4.3%）］であった。

また、日本人集団で見られた治験薬との因果関係が否定できない有害事象（PT）は、低血糖［本剤食直前群 2 例（3.2%）、ヒューマログ食直前群 2 例（3.4%）、本剤食事開始後群 0 例（0.0%）、以下同順］、注射部位反応、注射部位疼痛及び頻脈［各 1 例（1.6%）、各 0 例（0.0%）、各 1 例（2.2%）］、糖尿病網膜症［1 例（1.6%）、0 例（0.0%）、0 例（0.0%）］、及び網膜出血［0 例（0.0%）、0 例（0.0%）、1 例（2.2%）］であった。

低血糖については、症例報告書で別途データ収集を行い評価している。その結果を第 2.7.4.5.1.1.4.2 項に示す。

表 2.7.4.5-2　全体集団においていずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び発現割合（安全性解析対象集団、日本人／全体集団）（ITRM 試験）

		因果関係を問わない TEAE					
		日本人			全体		
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	HUMALOG (N=59) n (%)	LY900014 (N=62) n (%)	LY900014 Postmeal (N=46) n (%)	HUMALOG (N=442) n (%)	LY900014 (N=451) n (%)	LY900014 Postmeal (N=329) n (%)
有害事象発現例数（%）		31 (52.5)	43 (69.4)	31 (67.4)	251 (56.8)	264 (58.5)	181 (55.0)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	20 (33.9)	26 (41.9)	18 (39.1)	158 (35.7)	160 (35.5)	109 (33.1)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	10 (16.9)	16 (25.8)	10 (21.7)	63 (14.3)	64 (14.2)	48 (14.6)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24 (5.4)	21 (4.7)	16 (4.9)
インフルエンザ	Influenza	6 (10.2)	5 (8.1)	5 (10.9)	19 (4.3)	19 (4.2)	15 (4.6)
気管支炎	Bronchitis	1 (1.7)	2 (3.2)	0 (0.0)	13 (2.9)	11 (2.4)	3 (0.9)
副鼻腔炎	Sinusitis	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (2.0)	9 (2.0)	5 (1.5)
胃腸炎	Gastroenteritis	2 (3.4)	2 (3.2)	2 (4.3)	10 (2.3)	6 (1.3)	7 (2.1)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (5.1)	7 (11.3)	4 (8.7)	36 (8.1)	35 (7.8)	29 (8.8)
関節痛	Arthralgia	1 (1.7)	1 (1.6)	2 (4.3)	6 (1.4)	5 (1.1)	8 (2.4)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	2 (3.4)	3 (4.8)	3 (6.5)	36 (8.1)	28 (6.2)	21 (6.4)
低血糖	Hypoglycaemia	2 (3.4)	2 (3.2)	1 (2.2)	26 (5.9)	21 (4.7)	11 (3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	1 (1.7)	3 (4.8)	3 (6.5)	11 (2.5)	23 (5.1)	23 (7.0)
発熱	Pyrexia	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (2.2)	1 (0.2)	4 (0.9)	7 (2.1)

		因果関係を否定できない TEAE					
		日本人			全体		
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	HUMALOG (N=59) n (%)	LY900014 (N=62) n (%)	LY900014 Postmeal (N=46) n (%)	HUMALOG (N=442) n (%)	LY900014 (N=451) n (%)	LY900014 Postmeal (N=329) n (%)
有害事象発現例数（%）		2 (3.4)	6 (9.7)	4 (8.7)	27 (6.1)	36 (8.0)	19 (5.8)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	Influenza	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	Bronchitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	Sinusitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	Gastroenteritis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	Arthralgia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	2 (3.4)	2 (3.2)	0 (0.0)	24 (5.4)	19 (4.2)	7 (2.1)
低血糖	Hypoglycaemia	2 (3.4)	2 (3.2)	0 (0.0)	19 (4.3)	16 (3.5)	7 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (4.3)	0 (0.0)	12 (2.7)	8 (2.4)
発熱	Pyrexia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in safety population; n = number of subjects in the specific category.
事象名：MedDRA ver21.0

2.7.4.5.1.1.3　死亡及びその他の重篤な有害事象

日本人集団において、無作為割付時から投与 26 週時までに死亡は見られなかったが、26 週のデータカットオフ後の本剤食事開始後群に 1 例の死亡が認められた。該当の被験者は 6[redacted]歳男性（投与 26 週時以降継続）であり、投与開始から約 8.5 ヵ月後に[redacted]死亡が確認された。剖検は実施されなかった。治験担当医師は、死亡は低血糖によるものではないと推察し、治験薬との因果関係を否定した。

重篤な有害事象の発現例数及び発現割合（日本人／全体集団）を表 2.7.4.5-3 に示す。

日本人集団において、重篤な有害事象は全体で 9 例（5.4%）に認められた［本剤食直前群 3 例（4.8%）、ヒューマログ食直前群 4 例（6.8%）、本剤食事開始後群 2 例（4.3%）］。PT 別の重篤な有害事象の発現割合では、全体で 2 例以上に見られた重篤な有害事象は低血糖のみで、本剤食直前群 2 例（3.2%）、ヒューマログ食直前群 2 例（3.4%）、本剤食事開始後群 1 例（2.2%）であった。本剤食直前群及びヒューマログ食直前群で発現した低血糖各 2 例は治験薬との因果関係が否定されなかったが、その他の事象は治験薬との因果関係が否定された。

表 2.7.4.5-3　重篤な有害事象の発現例数及び発現割合（安全性解析対象集団、日本人／全体集団）（ITRM 試験）

		日本人			全体		
基本語	Preferred Term	HUMALOG (N=59) n (%)	LY900014 (N=62) n (%)	LY900014 Postmeal (N=46) n (%)	HUMALOG (N=442) n (%)	LY900014 (N=451) n (%)	LY900014 Postmeal (N=329) n (%)
有害事象発現例数（%）		4 (6.8)	3 (4.8)	2 (4.3)	40 (9.0)	36 (8.0)	24 (7.3)
低血糖	Hypoglycaemia	2 (3.4)	2 (3.2)	1 (2.2)	25 (5.7)	24 (5.3)	14 (4.3)
橈骨骨折	Radius fracture	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)
膀胱損傷	Bladder injury	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
結腸癌	Colon cancer	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
丹毒	Erysipelas	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
胃腸炎	Gastroenteritis	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)
低血糖性痙攣	Hypoglycaemic seizure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
低血糖性意識消失	Hypoglycaemic unconsciousness	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
虚血性脳卒中	Ischaemic stroke	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
関節強直	Joint ankylosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
限局性感染	Localised infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
肺障害	Lung disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
多発性外傷	Multiple injuries	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
肺炎	Pneumonia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)
気胸	Pneumothorax	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
無脈性電気活動	Pulseless electrical activity	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
肋骨骨折	Rib fracture	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
睡眠障害	Sleep disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
鼓室形成	Tympanoplasty	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
手首関節骨折	Wrist fracture	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
稽留流産*	Abortion missed*	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
自然流産*	Abortion spontaneous*	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
急性心筋梗塞	Acute myocardial infarction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
不安定狭心症	Angina unstable	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
足関節部骨折	Ankle fracture	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
大動脈狭窄	Aortic stenosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
虫垂炎	Appendicitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

		日本人			全体		
基本語	Preferred Term	HUMALOG (N=59) n (%)	LY900014 (N=62) n (%)	LY900014 Postmeal (N=46) n (%)	HUMALOG (N=442) n (%)	LY900014 (N=451) n (%)	LY900014 Postmeal (N=329) n (%)
蜂巣炎	Cellulitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
子宮頚部上皮異形成*	Cervical dysplasia*	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
冠動脈疾患	Coronary artery disease	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
うつ病	Depression	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
硬膜動静脈瘻	Dural arteriovenous fistula	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
大腿骨頚部骨折	Femoral neck fracture	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腿骨骨折	Femur fracture	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰部ヘルペス	Genital herpes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
低血糖昏睡	Hypoglycaemic coma	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
インフルエンザ	Influenza	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
ケトアシドーシス	Ketoacidosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
心筋梗塞	Myocardial infarction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃周囲膿瘍	Peritonsillar abscess	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
レンサ球菌性肺炎	Pneumonia streptococcal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎仙痛	Renal colic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
横紋筋融解症	Rhabdomyolysis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
脊椎圧迫骨折	Spinal compression fracture	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神	Syncope	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
一過性脳虚血発作	Transient ischaemic attack	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
１型糖尿病	Type 1 diabetes mellitus	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
上肢骨折	Upper limb fracture	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
泌尿生殖器細菌感染	Urogenital infection bacterial	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in safety population; n = number of subjects in the specific category.
*: 女性特異的な事象に対する分母：N=30(HUMALOG 日本人), N=29(LY900014 日本人), N=23(LY900014 Postmeal 日本人), N=186(HUMALOG 全体), N=201(LY900014 全体), N=147(LY900014 Postmeal 全体).
事象名：MedDRA ver21.0

2.7.4.5.1.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.5.1.1.4.1 治験薬投与中止に至った有害事象

無作為割付時から投与 26 週時までに、日本人集団で治験薬投与中止に至った有害事象は、本剤食事開始後群の 1 例（[redacted]）であった。導入期間のヒューマログ投与開始後 111 日後、本剤食事開始後群に割り付けられて本剤投与開始後 55 日後に[redacted](PT :[redacted]）が発現し、その翌日に治験薬の投与を中止した。治験薬の曝露期間は 111 日であった。治験薬との因果関係は否定された。本事象発現の 2 週間後、本被験者が[redacted]ことが発覚した。試験中止に至った有害事象は見られなかった。

2.7.4.5.1.1.4.2 低血糖

2.7.4.5.1.1.4.2.1 重症低血糖

無作為割付時から投与 26 週時までに認められた重症低血糖の発現率及び発現割合（日本人／全体集団）を表 2.7.4.5-4 に示す。日本人集団において、重症低血糖は全体で 5 例（3.0%）に認められた［本剤食直前群 2 例（3.2%）、ヒューマログ食直前群 2 例（3.4%）、本剤食事開始後群 1 例（2.2%）］が、本剤食直前群及び本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。

表 2.7.4.5-4 重症低血糖の発現率及び発現割合（安全性解析対象集団、日本人／全体集団）（ITRM 試験）

Treatment	Rate		Incidence		
	Aggregated Rate Per 100 Years (SE)[a]	p-value[b]	Patients with Severe Hypoglycemia n (%)	Number of Episodes	p-value[c]
Randomization to Week 26					
Overall					
Humalog (n=442)	18.34 (4.91)	0.764[d]	25 (5.66)	40	0.941[d]
LY900014 (n=451)	16.50 (3.79)	0.454[e]	25 (5.54)	37	0.517[e]
LY900014+20 (n=329)	13.70 (3.87)	0.610[f]	15 (4.56)	22	0.559[f]
Japanese					
Humalog (n=59)	6.75 (4.73)	0.972[d]	2 (3.39)	2	0.956[d]
LY900014 (n=62)	6.51 (4.57)	0.725[e]	2 (3.23)	2	0.794[e]
LY900014+20 (n=46)	4.39 (4.39)	0.746[f]	1 (2.17)	1	0.831[f]

Abbreviations: SE = standard error.
a. The aggregate rate was calculated using the total number of severe hypoglycemia episodes divided by the cumulative days on treatment from all patients within a treatment group, times 36525 (for rate per 100 years).
b. p-value is from empirical variance estimation for the event rate, and is for comparison of aggregate rates.
c. p-value is from logistic regression model with term for treatment.
d. LY900014 vs Humalog
e. LY900014+20 vs Humalog
f. LY900014+20 vs LY900014

2.7.4.5.1.1.4.2.2 低血糖発現率

無作為割付時から投与 26 週時までの低血糖発現率（1 年あたりに調整）（日本人／全体集団）を表 2.7.4.5-5 に示す。

日本人集団において、本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して、血糖値が確認された症候性低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満）、すべての血糖値が確認された低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満）、非夜間低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満）、夜間低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満）の発現率は、統計学的に有意に低かった。夜間低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下）の発現率では、本剤食直前群とヒューマログ食直前群の間に統計学的に有意な差は見られなかった。

低血糖の発現率において、本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間に統計学的に有意な差は見られなかった。

表 2.7.4.5-5　無作為割付時から投与 26 週時までの低血糖発現率（安全性解析対象集団、日本人／全体集団）（ITRM 試験）

	Japanese				Overall			
Category/Subcategory of Hypoglycemia	**N**	**1 Year LSM (SE) [a]**	**p-value[a] vs Humalog**	**p-value[a] vs LY900014**	**N**	**1 Year LSM (SE) [a]**	**p-value[a] vs Humalog**	**p-value[a] vs LY900014**
Documented symptomatic hypoglycemia with BG ≤70 mg/dL								
Humalog	59	74.42 (12.18)			442	60.20 (3.18)		
LY900014	62	46.46 (6.17)	0.027		451	57.17 (2.88)	0.478	
LY900014 +20	46	70.99 (8.87)	0.819	0.021	329	60.02 (3.24)	0.967	0.511
All documented hypoglycemia with BG ≤70 mg/dL								
Humalog	59	104.06 (11.78)			442	99.11 (3.47)		
LY900014	62	62.65 (6.31)	0.001		451	91.78 (3.23)	0.121	
LY900014 +20	46	105.58 (8.50)	0.917	<0.001	329	99.40 (3.83)	0.955	0.126
Non-nocturnal hypoglycemia with BG ≤70 mg/dL								
Humalog	59	84.83 (8.75)			442	69.95 (2.98)		
LY900014	62	50.60 (5.13)	<0.001		451	63.28 (2.75)	0.100	
LY900014 +20	46	88.82 (7.75)	0.734	<0.001	329	72.06 (3.36)	0.639	0.042
Nocturnal hypoglycemia with BG ≤70 mg/dL								
Humalog	59	14.28 (5.64)			442	14.10 (1.12)		
LY900014	62	8.10 (2.13)	0.234		451	13.55 (0.98)	0.716	
LY900014 +20	46	11.65 (2.36)	0.647	0.275	329	12.56 (0.91)	0.286	0.459

	Japanese				Overall			
Category/Subcategory of Hypoglycemia	**N**	**1 Year LSM (SE) [a]**	**p-value[a] vs Humalog**	**p-value[a] vs LY900014**	**N**	**1 Year LSM (SE) [a]**	**p-value[a] vs Humalog**	**p-value[a] vs LY900014**
Documented symptomatic hypoglycemia with BG <54 mg/dL								
Humalog	59	15.18 (4.03)			442	7.35 (0.70)		
LY900014	62	6.63 (1.30)	0.013		451	6.71 (0.48)	0.445	
LY900014 +20	46	11.97 (1.85)	0.441	0.019	329	7.75 (0.58)	0.660	0.165
All documented hypoglycemia with BG <54 mg/dL								
Humalog	59	20.89 (4.03)			442	13.48 (0.82)		
LY900014	62	9.68 (1.41)	0.002		451	12.46 (0.75)	0.363	
LY900014 +20	46	19.24 (2.11)	0.712	<0.001	329	14.24 (0.82)	0.514	0.112
Non-nocturnal hypoglycemia with BG <54 mg/dL								
Humalog	59	15.80 (2.44)			442	8.88 (0.60)		
LY900014	62	8.00 (1.32)	0.003		451	8.13 (0.51)	0.341	
LY900014 +20	46	15.70 (1.87)	0.976	0.001	329	9.85 (0.70)	0.290	0.045
Nocturnal hypoglycemia with BG <54 mg/dL								
Humalog	59	3.71 (2.46)			442	1.75 (0.36)		
LY900014	62	0.74 (0.20)	0.026		451	1.25 (0.12)	0.139	
LY900014 +20	46	1.68 (0.50)	0.278	0.043	329	1.24 (0.15)	0.150	0.973

Abbreviations: BG = blood glucose; LSM = least squares mean; SE = standard error ; N = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point.
Note 1: Only subjects with non-missing baseline value and at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in analysis.
a - Negative binomial model for post-baseline comparisons between treatment and control groups: Number of episodes = Treatment, with log (exposure in days/365.25) as an offset variable.

2.7.4.5.1.1.4.2.3　　低血糖発現割合

無作為割付時から投与 26 週時までの低血糖の発現例数及び発現割合（日本人／全体集団）を表 2.7.4.5-6 に示す。

日本人集団において、血糖値が確認された症候性低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下）、すべての血糖値が確認された低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満）、非夜間低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下）及び夜間低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満）の発現割合では、本剤食直前群及び本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。すべての血糖値が確認された低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下）はすべての投与群で全例に認められた。

表 2.7.4.5-6　低血糖の発現例数及び発現割合（安全性解析対象集団、日本人／全体集団）（ITRM 試験）

	Japanese					Overall				
Category/Subcategory of Hypoglycemia	**N**	**Patients with Hypoglycemia n (%)**	**Number of Episodes**	**p-value[a] vs Humalog**	**p-value[a] vs LY900014**	**N**	**Patients with Hypoglycemia n (%)**	**Number of Episodes**	**p-value[a] vs Humalog**	**p-value[a] vs LY900014**
Documented symptomatic hypoglycemia with BG ≤70 mg/dL										
Humalog	59	53 (89.83)	2200			442	404 (91.40)	13137		
LY900014	62	61 (98.39)	1433	0.085		451	414 (91.80)	12818	0.833	
LY900014+20	46	44 (95.65)	1606	0.322	0.432	329	293 (89.06)	9657	0.272	0.194
All documented hypoglycemia with BG ≤70 mg/dL										
Humalog	59	59 (100.00)	3078			442	440 (99.55)	21688		
LY900014	62	62 (100.00)	1935	NC		451	449 (99.56)	20613	0.982	
LY900014 +20	46	46 (100.00)	2373	NC	NC	329	325 (98.78)	16046	0.262	0.251
Non-nocturnal hypoglycemia with BG ≤70 mg/dL										
Humalog	59	59 (100.00)	2515			442	421 (95.25)	15293		
LY900014	62	62 (100.00)	1560	0.981		451	433 (96.01)	14198	0.583	
LY900014 +20	46	45 (97.83)	2003	0.410	0.393	329	311 (94.53)	11645	0.641	0.327
Nocturnal hypoglycemia with BG ≤70 mg/dL										
Humalog	59	42 (71.19)	417			442	328 (74.21)	3091		
LY900014	62	38 (61.29)	251	0.261		451	344 (76.27)	3048	0.475	
LY900014 +20	46	35 (76.09)	254	0.591	0.117	329	251 (76.29)	1999	0.514	0.999

	Japanese					Overall				
Category/Subcategory of Hypoglycemia	**N**	**Patients with Hypoglycemia n (%)**	**Number of Episodes**	**p-value[a] vs Humalog**	**p-value[a] vs LY900014**	**N**	**Patients with Hypoglycemia n (%)**	**Number of Episodes**	**p-value[a] vs Humalog**	**p-value[a] vs LY900014**
Documented symptomatic hypoglycemia with BG <54 mg/dL										
Humalog	59	42 (71.19)	446			442	290 (65.61)	1601		
LY900014	62	41 (66.13)	204	0.558		451	298 (66.08)	1508	0.884	
LY900014 +20	46	40 (86.96)	266	0.067	0.020	329	229 (69.60)	1224	0.245	0.302
All documented hypoglycemia with BG <54 mg/dL										
Humalog	59	54 (91.53)	615			442	400 (90.50)	2942		
LY900014	62	56 (90.32)	298	0.831		451	398 (88.25)	2799	0.280	
LY900014 +20	46	46 (100.00)	432	0.137	0.113	329	298 (90.58)	2269	0.982	0.311
Non-nocturnal hypoglycemia with BG <54 mg/dL										
Humalog	59	52 (88.14)	467			442	329 (74.43)	1937		
LY900014	62	50 (80.65)	246	0.278		451	339 (75.17)	1826	0.801	
LY900014+20	46	44 (95.65)	353	0.223	0.042	329	257 (78.12)	1563	0.241	0.344
Nocturnal hypoglycemia with BG <54 mg/dL										
Humalog	59	21 (35.59)	107			442	145 (32.81)	380		
LY900014	62	15 (24.19)	23	0.180		451	142 (31.49)	279	0.673	
LY900014 +20	46	16 (34.78)	37	0.938	0.237	329	100 (30.40)	200	0.481	0.749

Abbreviations: BG = blood glucose; N = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; n = number of subjects with hypoglycemia; NC = not calculable.

Note 1: Only subjects with non-missing baseline value and at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in analysis.

[a] Logistic regressions model for postbaseline comparisons between treatment and control groups: Incidence = Treatment.

2.7.4.5.1.1.4.2.4　　食後低血糖の発現率

無作為割付時から投与 26 週時までの食後低血糖発現率（日本人／全体集団）を表 2.7.4.5-7 に示す。

血糖値が確認された症候性食後低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下）

日本人集団において、食後 2 時間以内及び食後 2 時間超 4 時間以内の発現率では、本剤食直前群及び本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。

食後 4 時間超の発現率は、本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して統計学的に有意に低かった［20.71 件/年及び 46.71 件/年（p=0.004）］。本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。

表 2.7.4.5-7　無作為割付時から投与 26 週時までの食後低血糖の発現率（安全性解析対象集団、日本人／全体集団）（ITRM 試験）

	Japanese				Overall			
Documented symptomatic postmeal hypoglycemia with BG ≤70 mg/dL	**N**	**1 Year LSM (SE) [a]**	**p-value[a] vs Humalog**	**p-value[a] vs LY900014**	**N**	**1 Year LSM (SE) [a]**	**p-value[a] vs Humalog**	**p-value[a] vs LY900014**
≤2 hours after start of meal								
Humalog	59	10.63 (2.54)			442	16.67 (1.25)		
LY900014	62	10.18 (1.88)	0.887		451	19.07 (1.35)	0.192	
LY900014+20	46	13.99 (3.48)	0.428	0.307	329	17.62 (1.50)	0.624	0.476
>2 to ≤4 hours after start of meal								
Humalog	59	17.08 (2.98)			442	17.49 (1.10)		
LY900014	62	15.57 (2.27)	0.685		451	18.19 (1.20)	0.670	
LY900014+20	46	21.60 (3.55)	0.329	0.139	329	20.30 (1.52)	0.128	0.270
>4 hours after start of meal								
Humalog	59	46.71 (9.28)			442	26.00 (1.94)		
LY900014	62	20.71 (4.03)	0.004		451	19.89 (1.38)	0.009	
LY900014+20	46	35.38 (6.47)	0.305	0.047	329	22.11 (1.73)	0.133	0.311

Abbreviations: BG = blood glucose; N = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; LSM = least squares mean; SE = standard error.
a - Negative binomial model for post-baseline comparisons between treatment and control groups: Number of episodes = Treatment, with log (exposure in days/365.25) as an offset variable.
Note 1: Only subjects with non-missing baseline value and at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in analysis.

2.7.4.5.1.1.5　バイタルサイン

無作為割付時から投与 26 週時（LOCF）までのバイタルサインの変化量の要約を表 2.7.4.7-19 に示す。無作為割付時から投与 26 週時（LOCF）までに、血圧及び脈拍では、各投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

無作為割付時から投与 26 週時（LOCF）までに、本剤食直前群でヒューマログ食直前群に比べてベースラインからの統計学的に有意な体重の変化［-0.2 kg 及び 0.6 kg（p=0.041）］及び BMI［-0.1 kg/m^2 及び 0.2 kg/m^2（p=0.049）］の変化が認められたが、臨床的に意味のあるものではなかった。本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間に統計学的に有意な差は見られなかった。

2.7.4.5.1.1.6　日本人集団における結果の要約及び全体集団との比較

日本人集団において、有害事象、重篤な有害事象、低血糖及びバイタルサインを評価した結果、本剤食直前群及び本剤食事開始後群ではヒューマログ食直前群と比較して大きな差は見られなかった。

- 1 件以上の有害事象を発現した被験者の割合は日本人集団［本剤食直前群 69.4%、ヒューマログ食直前群 52.5%、本剤食事開始後群 67.4%、以下同順］が全体集団（58.5%、56.8%、55.0%）に比べてやや高かったが、因果関係が否定できない有害事象の発現割合に大きな差は認められなかった（日本人集団：9.7%、3.4%、8.7%、全体集団：8.0%、6.1%、5.8%）。報告された有害事象において、日本人に特異的な有害事象の発現は認められなかった。
- 日本人集団において、無作為割付時から投与 26 週時までに死亡は見られなかった。26 週のデータカットオフ後の本剤食事開始後群に 1 例の死亡が認められたが、治験担当医師により死亡は低血糖によるものではないと推察され、治験薬との因果関係を否定された。
- 重篤な有害事象は、日本人集団で本剤食直前群、ヒューマログ食直前群、本剤食事開始後群にそれぞれ 3 例（4.8%）、4 例（6.8%）、2 例（4.3%）に認められ、その発現割合は全体集団に比べて低かった（全体集団：8.0%、9.0%、7.3%）（表 2.7.4.5-3）。日本人集団で 2 例以上に見られた重篤な有害事象は低血糖のみ［本剤食直前群 2 例（3.2%）、ヒューマログ食直前群 2 例（3.4%）、本剤食事開始後群 1 例（2.2%）］であった。これらのうち、本剤食直前群及びヒューマログ食直前群各 2 例で発現した低血糖は治験薬との因果関係が否定されなかったが、その他の事象は治験薬との因果関係が否定された。
- 日本人集団で治験薬投与中止に至った有害事象として本剤食事開始後群の 1 例（2.2%）に妊娠前の母体の曝露が認められた。全体集団と比較してその発現割合は低く［全体集団：本剤食直前群 6 例（1.3%）、ヒューマログ食直前群 5 例（1.1%）、本剤食事開始後群 5 例（1.5%）］（表 2.7.4.5-1）、日本人集団でのみ特異的に認められた治験薬投与中止に至った有害事象はなかった。
- 重症低血糖に関して、日本人集団で本剤食直前群、ヒューマログ食直前群、本剤食事開始後群にそれぞれ 2 例（3.2%）、2 例（3.4%）、1 例（2.2%）に認められ、その発現割合は全体集団［25 例（5.5%）、25 例（5.7%）、15 例（4.6%）］に比べて低かった（表 2.7.4.5-4）。
- すべての血糖値が確認された低血糖の発現率に関して、血糖値 70 mg/dL 以下では日本人集団が本剤食直前群で 62.65 件/年、ヒューマログ食直前群で 104.06 件/年、本剤食事開始後群で 105.58 件/年、全体集団が本剤食直前群で 91.78 件/年、ヒューマログ食直前群で 99.11 件/

年、本剤食事開始後群で 99.40 件/年であり、血糖値 54 mg/dL 未満では日本人集団が本剤食直前群で 9.68 件/年、ヒューマログ食直前群で 20.89 件/年、本剤食事開始後群で 19.24 件/年、全体集団が本剤食直前群で 12.46 件/年、ヒューマログ食直前群で 13.48 件/年、本剤食事開始後群で 14.24 件/年であった（表 2.7.4.5-5）。血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満のすべての血糖値が確認された低血糖の発現率に関して、全体集団では本剤食直前群及び本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間に統計学的に有意な差は見られず、日本人集団では本剤食直前群がヒューマログ食直前群と比較して統計学的に有意に低かった。全体として、全体集団と日本人集団で大きく異なることはなかった。

- すべての血糖値が確認された低血糖の発現割合に関して、血糖値 70 mg/dL 以下では日本人集団がすべての群で 100%、全体集団が本剤食直前群で 99.6%、ヒューマログ食直前群で 99.6%、本剤食事開始後群で 98.8%であり、血糖値 54 mg/dL 未満では日本人集団が本剤食直前群で 90.3%、ヒューマログ食直前群で 91.5%、本剤食事開始後群で 100%、全体集団が本剤食直前群で 88.3%、ヒューマログ食直前群で 90.5%、本剤食事開始後群で 90.6%であった（表 2.7.4.5-6）。日本人集団の血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖及び全体集団の血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満の低血糖の発現割合において、本剤食直前群及び本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間に統計学的に有意な差は見られなかった。全体として、全体集団と日本人集団で大きく異なることはなかった。
- 血糖値 70 mg/dL 以下の血糖値が確認された症候性食後低血糖の発現率に関して、食後 2 時間以内では日本人集団が本剤食直前群で 10.18 件/年、ヒューマログ食直前群で 10.63 件/年、本剤食事開始後群で 13.99 件/年、全体集団が本剤食直前群で 19.07 件/年、ヒューマログ食直前群で 16.67 件/年、本剤食事開始後群で 17.62 件/年であり、食後 2 時間超 4 時間以内では日本人集団が本剤食直前群で 15.57 件/年、ヒューマログ食直前群で 17.08 件/年、本剤食事開始後群 21.06 件/年、全体集団が本剤食直前群で 18.19 件/年、ヒューマログ食直前群で 17.49 件/年、本剤食事開始後群で 20.30 件/年であり、食後 4 時間超では日本人集団が本剤食直前群で 20.71 件/年、ヒューマログ食直前群で 46.71 件/年、本剤食事開始後群で 35.38 件/年、全体集団が本剤食直前群で 19.89 件/年、ヒューマログ食直前群で 26.00 件/年、本剤食事開始後群で 22.11 件/年であった（表 2.7.4.5-7）。発現率に関して、投与群によらず食後 4 時間までは日本人集団が全体集団に比べて低い傾向にあり、食後 4 時間超では日本人集団が全体集団に比べて高い傾向にあったが、日本人集団の食後 4 時間超において本剤食直前群の発現率はヒューマログ食直前群に比べて統計学的に有意に低く、その結果は全体集団と同様であった。

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

2.7.4.5.1.2　ITRN 試験

日本人 103 例がスクリーニングを受け、98 例が導入期間に組み入れられ、93 例が治験薬投与群に無作為割付された（本剤食直前群 47 例、ヒューマログ食直前群 46 例）。無作為割付後、治験薬投与を中止した日本人被験者はおらず、93 例が 26 週間の投与期間を完了した。

安全性の解析には、治験薬を少なくとも 1 回投与された 93 例を安全性解析対象集団として用いた［全体集団では 673 例（本剤食直前群 336 例、ヒューマログ食直前群 337 例）］。

日本人集団の被験者背景の詳細は第 2.7.3.3.4.1.2.2 項に記載した。

2.7.4.5.1.2.1　有害事象の要約

治験薬投与期間及び後観察期間に発現した有害事象の要約（日本人／全体集団）を表 2.7.4.5-8 に示す。

本剤食直前群及びヒューマログ食直前群で、それぞれ 47 例及び 46 例に治験薬が投与され、有害事象は、本剤食直前群及びヒューマログ食直前群で、それぞれ 31 例（66.0%）及び 25 例（54.3%）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤食直前群及びヒューマログ食直前群で、4 例（8.5%）及び 2 例（4.3%）、重篤な有害事象は、本剤食直前群及びヒューマログ食直前群で、4 例（8.5%）及び 1 例（2.2%）に発現した。死亡、試験中止及び治験薬投与中止に至った有害事象は、両投与群共に認められなかった。

表 2.7.4.5-8　有害事象の要約（安全性解析対象集団、日本人／全体集団）（ITRN 試験）

	Japanese					Overall				
	Humalog (N=46)		LY900014 (N=47)			Humalog (N=337)		LY900014 (N=336)		
Number of Subjects*a	**n (%)**		**n (%)**		**p-value*d**	**n (%)**		**n (%)**		**p-value*d**
Deaths*b	0	(0.0)	0	(0.0)	-	1	(0.3)	2	(0.6)	0.624
Serious Adverse Events	1	(2.2)	4	(8.5)	0.361	32	(9.5)	29	(8.6)	0.789
Discontinuations from Study due to an Adverse Event	0	(0.0)	0	(0.0)	-	2	(0.6)	3	(0.9)	0.686
Discontinuations from Study Treatment due to an Adverse Event	0	(0.0)	0	(0.0)	-	3	(0.9)	6	(1.8)	0.340
Treatment-Emergent Adverse Events	25	(54.3)	31	(66.0)	0.293	195	(57.9)	206	(61.3)	0.388
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Study Treatment *c	2	(4.3)	4	(8.5)	0.677	11	(3.3)	15	(4.5)	0.433

Abbreviations: N = number of subjects in analysis population; n = number of subjects with at least one adverse event per event type; - = not calculable;

*a - Subjects may be counted in more than one category.

*b - Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.

*c - Includes events that were considered related to study treatment as judged by the investigator.

*d - p-value for overall treatment effect were computed using Fisher's exact test.

2.7.4.5.1.2.2　有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治験薬投与後に新たに発現した事象、又はベースライン時に比べ重症度が悪化した有害事象のうち、全体集団のいずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び発現割合（日本人／全体集団）を表 2.7.4.5-9 に、すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び発現割合（日本人／全体集団）を表 2.7.4.7-20 に示す。

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

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

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

低血糖については、症例報告書で別途データ収集を行い評価している。その結果を第 2.7.4.5.1.2.4.2 項に示す。

表 2.7.4.5-9　全体集団においていずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び発現割合（安全性解析対象集団、日本人／全体集団）（ITRN 試験）

		日本人				全体			
		因果関係を問わない TEAE		因果関係を否定できない TEAE		因果関係を問わない TEAE		因果関係を否定できない TEAE	
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	HUMALOG (N=46) n (%)	LY900014 (N=47) n (%)	HUMALOG (N=46) n (%)	LY900014 (N=47) n (%)	HUMALOG (N=337) n (%)	LY900014 (N=336) n (%)	HUMALOG (N=337) n (%)	LY900014 (N=336) n (%)
有害事象発現例数（%）		25 (54.3)	31 (66.0)	2 (4.3)	4 (8.5)	195 (57.9)	206 (61.3)	11 (3.3)	15 (4.5)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	15 (32.6)	17 (36.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	113 (33.5)	123 (36.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	7 (15.2)	8 (17.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	36 (10.7)	42 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (5.9)	25 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	Influenza	5 (10.9)	3 (6.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (4.5)	14 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	Bronchitis	2 (4.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (2.7)	11 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	Urinary tract infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.8)	8 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	4 (8.7)	5 (10.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	30 (8.9)	38 (11.3)	2 (0.6)	2 (0.6)
下痢	Diarrhoea	2 (4.3)	2 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (2.7)	13 (3.9)	1 (0.3)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	5 (10.9)	6 (12.8)	1 (2.2)	1 (2.1)	36 (10.7)	36 (10.7)	1 (0.3)	1 (0.3)
関節痛	Arthralgia	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.2)	12 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	Back pain	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (3.3)	6 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	Vascular disorders	2 (4.3)	2 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (3.6)	14 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	Hypertension	1 (2.2)	2 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (2.1)	6 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in safety population; n = number of subjects in the specific category.
事象名：MedDRA ver21.0

2.7.4.5.1.2.3　　死亡及びその他の重篤な有害事象

全試験期間中に、日本人集団において死亡は見られなかった。

重篤な有害事象の発現例数及び発現割合（日本人／全体集団）を表 2.7.4.5-10 に示す。

日本人集団において、重篤な有害事象は全体で 5 例（5.4%）に認められた［本剤食直前群 4 例（8.5%）、ヒューマログ食直前群 1 例（2.2%）］。PT 別の重篤な有害事象の発現割合では、全体で 2 例以上に見られた重篤な有害事象はなく、胃腸炎、低血糖、椎間板突出、急性膵炎（いずれも本剤食直前群）及び急性心筋梗塞（ヒューマログ食直前群）が各 1 例であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象を発現した被験者の叙述は第 5.3.5.1.2 項に示す。

表 2.7.4.5-10　重篤な有害事象の発現例数及び発現割合（安全性解析対象集団、日本人／全体集団）（ITRN 試験）

		日本人		全体	
基本語	Preferred Term	HUMALOG (N=46) n (%)	LY900014 (N=47) n (%)	HUMALOG (N=337) n (%)	LY900014 (N=336) n (%)
有害事象発現例数（%）		1 (2.2)	4 (8.5)	32 (9.5)	29 (8.6)
低血糖	Hypoglycaemia	0 (0.0)	1 (2.1)	6 (1.8)	4 (1.2)
肺炎	Pneumonia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (1.2)
慢性閉塞性肺疾患	Chronic obstructive pulmonary disease	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)
急性呼吸不全	Acute respiratory failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
呼吸困難	Dyspnoea	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
腎結石症	Nephrolithiasis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
敗血症性ショック	Septic shock	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
急性腎障害	Acute kidney injury	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
急性心筋梗塞	Acute myocardial infarction	1 (2.2)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (0.3)
狭心症	Angina pectoris	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
心房細動	Atrial fibrillation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
慢性気管支炎	Bronchitis chronic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
白内障	Cataract	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
蜂巣炎	Cellulitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
胆石症	Cholelithiasis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
転倒	Fall	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
胃腸炎	Gastroenteritis	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
熱射病	Heat stroke	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
高血圧	Hypertension	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
椎間板突出	Intervertebral disc protrusion	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
非心臓性胸痛	Non-cardiac chest pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
変形性関節症	Osteoarthritis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
骨髄炎	Osteomyelitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
急性膵炎	Pancreatitis acute	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
末梢動脈閉塞性疾患	Peripheral arterial occlusive disease	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
末梢血管障害	Peripheral vascular disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
腎新生物	Renal neoplasm	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
脊椎圧迫骨折	Spinal compression fracture	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
失神	Syncope	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

		日本人		全体	
基本語	Preferred Term	HUMALOG (N=46) n (%)	LY900014 (N=47) n (%)	HUMALOG (N=337) n (%)	LY900014 (N=336) n (%)
尿管圧迫	Ureteric compression	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
尿路感染	Urinary tract infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
血管ステント狭窄	Vascular stent stenosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
急性肺水腫	Acute pulmonary oedema	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
不安定狭心症	Angina unstable	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
背部痛	Back pain	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
血中カリウム減少	Blood potassium decreased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
心不全	Cardiac failure	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
腎明細胞癌	Clear cell renal cell carcinoma	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
冠動脈狭窄	Coronary artery stenosis	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)
眼出血	Eye haemorrhage	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
ウイルス性眼感染	Eye infection viral	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
胃腸出血	Gastrointestinal haemorrhage	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)
間欠性跛行	Intermittent claudication	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
椎間板変性症	Intervertebral disc degeneration	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
腰部脊柱管狭窄症	Lumbar spinal stenosis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
髄膜腫	Meningioma	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
多発骨折	Multiple fractures	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
心筋梗塞	Myocardial infarction	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
末梢動脈狭窄	Peripheral artery stenosis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
肺塞栓症	Pulmonary embolism	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)
急性腎盂腎炎	Pyelonephritis acute	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)
低血糖ショック	Shock hypoglycaemic	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
突然死	Sudden death	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
一過性脳虚血発作	Transient ischaemic attack	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
回転性めまい	Vertigo	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in safety population; n = number of subjects in the specific category.
事象名：MedDRA ver21.0

2.7.4.5.1.2.4　その他の重要な有害事象

2.7.4.5.1.2.4.1　治験薬投与中止に至った有害事象

全試験期間中に、日本人集団で治験薬投与及び試験中止に至った有害事象は見られなかった。

2.7.4.5.1.2.4.2　低血糖

2.7.4.5.1.2.4.2.1　重症低血糖

全試験期間中に、日本人集団で重症低血糖は見られなかった。

2.7.4.5.1.2.4.2.2　低血糖発現率

無作為割付時から投与 26 週間までの低血糖発現率（1 年あたりに調整）（日本人／全体集団）を表 2.7.4.5-11 に示す。

日本人集団において、血糖値が確認された症候性低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下）、すべての血糖値が確認された低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満）、非夜間低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満）、夜間低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満）の発現率では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

血糖値が確認された症候性低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満）の発現率は、本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して統計学的に有意に高かった［3.88 件/年及び 0.61 件/年（$p<0.001$）］。

表 2.7.4.5-11 無作為割付時から投与 26 週時までの低血糖発現率（1 年あたりに調整）（安全性解析対象集団、日本人／全体集団）（ITRN 試験）

	Japanese			Overall		
Category/Subcategory of Hypoglycemia	**N**	**1 Year LSM (SE) [a]**	**p-value [a]**	**N**	**1 Year LSM (SE) [a]**	**p-value [a]**
Documented symptomatic hypoglycemia with BG ≤70 mg/dL						
Humalog	46	7.19 (2.52)		337	13.23 (1.29)	
LY900014	47	15.72 (4.33)	0.083	336	16.21 (1.40)	0.120
All documented hypoglycemia with BG ≤70 mg/dL						
Humalog	46	26.07 (4.66)		337	32.92 (1.88)	
LY900014	47	34.09 (6.20)	0.296	336	35.68 (2.05)	0.321
Non-nocturnal hypoglycemia with BG ≤70 mg/dL						
Humalog	46	19.42 (4.01)		337	19.86 (1.44)	
LY900014	47	28.40 (6.07)	0.204	336	24.31 (1.64)	0.042
Nocturnal hypoglycemia with BG ≤70 mg/dL						
Humalog	46	1.79 (0.80)		337	4.46 (0.53)	
LY900014	47	2.29 (0.69)	0.650	336	4.06 (0.51)	0.592
Documented symptomatic hypoglycemia with BG <54 mg/dL						
Humalog	46	0.61 (0.21)		337	1.34 (0.16)	
LY900014	47	3.88 (1.32)	<0.001	336	2.21 (0.32)	0.009
All documented hypoglycemia with BG <54 mg/dL						
Humalog	46	8.34 (2.02)		337	7.43 (0.56)	
LY900014	47	9.70 (1.91)	0.630	336	7.57 (0.66)	0.873
Non-nocturnal hypoglycemia with BG <54 mg/dL						
Humalog	46	4.74 (1.38)		337	3.20 (0.34)	
LY900014	47	7.37 (1.87)	0.257	336	3.92 (0.40)	0.166
Nocturnal hypoglycemia with BG <54 mg/dL						
Humalog	46	0.56 (0.27)		337	0.53 (0.09)	
LY900014	47	0.64 (0.23)	0.844	336	0.68 (0.11)	0.276

Abbreviations: BG = blood glucose; LSM = least squares mean; SE = standard error ; N = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point.
a - Negative binomial model for post-baseline comparisons between treatment and control groups: Number of episodes = Treatment, with log (exposure in days/365.25) as an offset variable.
Note 1: Only subjects with non-missing baseline value and at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in analysis.

2.7.4.5.1.2.4.2.3　　低血糖発現割合

無作為割付時から投与 26 週時までの低血糖の発現例数及び発現割合（日本人／全体集団）を表 2.7.4.5-12 に示す。

日本人集団において、血糖値が確認された症候性低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満）、すべての血糖値が確認された低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満）、非夜間低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満）及び夜間低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満）の発現割合では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

夜間低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下）の発現割合は、本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して、統計学的に有意に高かった［42.55%及び 21.74%（p=0.039）］。

表 2.7.4.5-12　低血糖の発現例数及び発現割合（安全性解析対象集団、日本人／全体集団）（ITRN 試験）

	Japanese				Overall			
Category/Subcategory of Hypoglycemia	**N**	**Patients with Hypoglycemia n (%)**	**Number of Episodes**	**p-value [a]**	**N**	**Patients with Hypoglycemia n (%)**	**Number of Episodes**	**p-value [a]**
Documented symptomatic hypoglycemia with BG ≤70 mg/dL								
Humalog	46	22 (47.83)	166		337	207 (61.42)	2220	
LY900014	47	26 (55.32)	376	0.480	336	229 (68.15)	2707	0.069
All documented hypoglycemia with BG ≤70 mg/dL								
Humalog	46	41 (89.13)	600		337	317 (94.07)	5509	
LY900014	47	45 (95.74)	812	0.272	336	320 (95.24)	5923	0.506
Non-nocturnal hypoglycemia with BG ≤70 mg/dL								
Humalog	46	36 (78.26)	447		337	258 (76.56)	3312	
LY900014	47	38 (80.85)	678	0.763	336	279 (83.04)	4051	0.038
Nocturnal hypoglycemia with BG ≤70 mg/dL								
Humalog	46	10 (21.74)	41		337	161 (47.77)	748	
LY900014	47	20 (42.55)	54	0.039	336	171 (50.89)	676	0.420
Documented symptomatic hypoglycemia with BG <54 mg/dL								
Humalog	46	9 (19.57)	14		337	103 (30.56)	223	
LY900014	47	16 (34.04)	93	0.129	336	110 (32.74)	369	0.546
All documented hypoglycemia with BG <54 mg/dL								
Humalog	46	35 (76.09)	192		337	264 (78.34)	1243	
LY900014	47	40 (85.11)	231	0.290	336	251 (74.70)	1257	0.268
Non-nocturnal hypoglycemia with BG <54 mg/dL								
Humalog	46	26 (56.52)	109		337	168 (49.85)	534	
LY900014	47	29 (61.70)	176	0.619	336	176 (52.38)	653	0.512

	Japanese				Overall			
Category/Subcategory of Hypoglycemia	**N**	**Patients with Hypoglycemia n (%)**	**Number of Episodes**	**p-value [a]**	**N**	**Patients with Hypoglycemia n (%)**	**Number of Episodes**	**p-value [a]**
Nocturnal hypoglycemia with BG <54 mg/dL								
Humalog	46	5 (10.87)	13		337	55 (16.32)	89	
LY900014	47	10 (21.28)	15	0.196	336	63 (18.75)	113	0.410

Abbreviations: BG = blood glucose; N = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; n = number of subjects with hypoglycemia.

a - Logistic regression model for post-baseline comparisons between treatment and control groups: Incidence = Treatment.

Note 1: Only subjects with non-missing baseline value and at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in analysis.

2.7.4.5.1.2.4.2.4　食後低血糖の発現率

無作為割付時から投与 26 週時までの食後低血糖発現率（日本人／全体集団）を表 2.7.4.5-13 に示す。

血糖値が確認された症候性食後低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下）

日本人集団において、食後 2 時間超 4 時間以内の発現率では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。食後 2 時間以内の発現率は、本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して統計学的に有意に高かった［7.40 件/年及び 0.47 件/年（$p<0.001$）］。

表 2.7.4.5-13　無作為割付時から投与 26 週時までの食後低血糖の発現率（安全性解析対象集団、日本人／全体集団）（ITRN 試験）

	Japanese			Overall		
Documented symptomatic postmeal hypoglycemia with BG ≤70 mg/dL	**N**	**1 Year LSM (SE) [a]**	**p-value [a]**	**N**	**1 Year LSM (SE) [a]**	**p-value [a]**
≤2 hours after start of meal						
Humalog	46	0.47 (0.19)		337	4.34 (0.57)	
LY900014	47	7.40 (2.46)	<0.001	336	7.90 (0.85)	<0.001
>2 to ≤4 hours after start of meal						
Humalog	46	2.43 (0.98)		337	4.05 (0.51)	
LY900014	47	3.64 (0.99)	0.407	336	5.03 (0.56)	0.199
>4 hours after start of meal						
Humalog	46	4.29 (1.58)		337	4.85 (0.72)	
LY900014	47	4.69 (2.12)	0.880	336	3.31 (0.51)	0.072

Abbreviations: BG = blood glucose; N = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; LSM = least squares mean; SE = standard error.
a - Negative binomial model for post-baseline comparisons between treatment and control groups: Number of episodes = Treatment, with log (exposure in days/365.25) as an offset variable.
Note 1: Only subjects with non-missing baseline value and at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in analysis.

2.7.4.5.1.2.5　バイタルサイン

無作為割付時から投与 26 週時（LOCF）までのバイタルサインの変化量の要約を表 2.7.4.7-21 に示す。無作為割付時から投与 26 週時（LOCF）において、血圧及び脈拍では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

本剤食直前群及びヒューマログ食直前群共に体重増加が認められたが、ベースラインから投与 26 週時までにおける体重の変化量（LS-Mean）は投与群間で同様であった（本剤食直前群：0.7 kg、ヒューマログ食直前群：1.1 kg、p=0.310）。

2.7.4.5.1.2.6　日本人集団における結果の要約及び全体集団との比較

日本人集団において、有害事象、重篤な有害事象、低血糖及びバイタルサインを評価した結果、投与群間で大きな差は見られなかった。

- 1 件以上の有害事象を発現した被験者の割合は日本人集団［本剤食直前群 66.0%、ヒューマログ食直前群 54.3%、以下同順］と全体集団（61.3%、57.9%）で大きな差はなく、因果関係が否定できない有害事象の発現割合は日本人集団（8.5%、4.3%）が全体集団（4.5%、3.3%）に比べてやや高かったが、日本人に特異的な有害事象の発現は認められなかった（表 2.7.4.5-9）。
- 日本人集団において、死亡例及び有害事象による試験中止は認められなかった。
- 重篤な有害事象は、日本人集団において本剤食直前群で 4 例（8.5%）、ヒューマログ食直前群で 1 例（2.2%）に認められ、その発現割合は全体集団に比べて低かった（8.6%、9.5%）（表 2.7.4.5-10）。
- 日本人集団において、重症低血糖の発現は見られなかった。
- すべての血糖値が確認された低血糖の発現率に関して、血糖値 70 mg/dL 以下では日本人集団が本剤食直前群で 34.09 件/年、ヒューマログ食直前群で 26.07 件/年、全体集団が本剤食直前群で 35.68 件/年、ヒューマログ食直前群で 32.92 件/年であり、血糖値 54 mg/dL 未満では日本人集団が本剤食直前群で 9.70 件/年、ヒューマログ食直前群で 8.34 件/年、全体集団が本剤食直前群で 7.57 件/年、ヒューマログ食直前群で 7.43 件/年であった（表 2.7.4.5-11）。日本人集団及び全体集団の血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満のいずれの低血糖の発現率においても、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。全体として、全体集団と日本人集団で大きく異なることはなかった。
- すべての血糖値が確認された低血糖の発現割合に関して、血糖値 70 mg/dL 以下では日本人集団が本剤食直前群で 95.7%、ヒューマログ食直前群で 89.1%、全体集団が本剤食直前群で 95.2%、ヒューマログ食直前群で 94.1%であり、血糖値 54 mg/dL 未満では日本人集団が本剤食直前群で 85.1%、ヒューマログ食直前群で 76.1%、全体集団が本剤食直前群で 74.7%、ヒューマログ食直前群で 78.3%であった（表 2.7.4.5-12）。日本人集団及び全体集団の血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満のいずれの低血糖の発現割合においても、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。全体として、全体集団と日本人集団で大きく異なることはなかった。
- 血糖値 70 mg/dL 以下の血糖値が確認された症候性食後低血糖の発現率に関して、食後 2 時間以内では日本人集団が本剤食直前群で 7.40 件/年、ヒューマログ食直前群で 0.47 件/年、全体

集団が本剤食直前群で 7.90 件/年、ヒューマログ食直前群で 4.34 件/年であり、食後 2 時間超 4 時間以内では日本人集団が本剤食直前群で 3.64 件/年、ヒューマログ食直前群で 2.43 件/年、全体集団が本剤食直前群で 5.03 件/年、ヒューマログ食直前群で 4.05 件/年であり、食後 4 時間超では日本人集団が本剤食直前群で 4.69 件/年、ヒューマログ食直前群で 4.29 件/年、全体集団が本剤食直前群で 3.31 件/年、ヒューマログ食直前群で 4.85 件/年であった（表 2.7.4.5-13）。日本人集団及び全体集団のいずれにおいても、食後 2 時間以内における血糖値 70 mg/dL 以下の血糖値が確認された症候性食後低血糖の発現率は本剤食直前群がヒューマログ食直前群に比較して統計学的に有意に高かった。全体として、全体集団と日本人集団で大きく異なることはなかった。

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

2.7.4.5.2　ITSI 試験におけるインスリンポンプの安全性及び適合性評価

本剤及びヒューマログを CSII した際の安全性及び適合性を評価するために、ITSI 試験を実施した。ITSI 試験では被験者に本剤とヒューマログを CSII で投与しており、インスリンの供給が一定期間中断された場合、高血糖又は糖尿病性ケトアシドーシスを急激に発現する可能性があること、インスリンポンプによる補正ボーラス投与で低下しない高血糖は、インスリンポンプの注入遮断又は機能不全を示唆している可能性があることから、ITSI 試験では一般的な安全性評価項目に加えて、以下の項目も評価した。ITSI 試験の結果の詳細は第 2.7.6.24 項に示す。

主要評価項目：注入セットの不具合の発現率

ITSI 試験の主要評価項目は、6 週間の治療期間における、インスリンポンプの注入遮断アラーム又は原因不明の高血糖（インスリンポンプによる補正ボーラス投与後 1 時間以内に低下しない、250 mg/dL を超える血糖値）のため早期交換となる注入セットの不具合の発現率（件/人/30 日）であった。

治療期間における注入セットの不具合発現率を表 2.7.6.24-5 に示す。Aggregate rate は［各治療期間での注入セット不具合の発現件数］/［各治療期間に組み入れられた被験者の累積治療日数］×30 日で算出した。

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

注入セットの不具合の発現割合

注入セットの不具合の発現割合を表 2.7.6.24-6 に、発現時期を図 2.7.6.24-3 に示す。

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

注入セットの不具合の理由はいずれも「インスリンポンプの注入遮断アラーム」であった。本剤での 2 件の不具合は投与開始 1 週目に発現し、注入セット交換後 24 時間以内（Day 1）であった。ヒューマログでの 3 件の不具合は投与開始 4 週目又は 5 週目に発現し、注入セット交換後 24 時間超 48 時間以内（Day 2）であった。

交換理由別注入セットの早期交換率及び早期交換割合

注入セットの早期交換割合及び早期交換率を理由別に ITSI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Table ITSI.14.15 に示す。

交換の理由は以下のとおりである。

- 注入セットのねじれ／はがれ又は漏れ
- インスリンポンプのリザーバーが空
- 注入部位疼痛又は発赤
- インスリンポンプの注入遮断アラーム
- 注入セット注入遮断の疑い（原因不明の高血糖）
- その他

全体で注入セット早期交換率は、ヒューマログと比較して本剤で統計学的に有意に高かった（Aggregate rate：本剤 1.13 件/30 日、ヒューマログ 0.78 件/30 日、p=0.028）が、注入セット早期交換割合では投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった［本剤 32 例（65.31%）、ヒューマログ 25 例（52.08%）］［図 2.7.6.24-4 及び ITSI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Table ITSI.14.15］。

交換理由別に見ると、本剤とヒューマログでおおむね同様であったが、「注入部位疼痛又は発赤」の理由による注入セットの早期交換率は、ヒューマログと比較して本剤で統計学的に有意に高く（Aggregate rate：本剤 0.32 件/30 日、ヒューマログ 0.02 件/30 日、p=0.001）、注入セットの早期交換割合も、ヒューマログと比較して本剤で統計学的に有意に高かった［本剤 12 例（24.49%）22 件、ヒューマログ 1 例（2.08%）1 件、p=0.003］。本剤での早期交換率は、米国と比較してスペインで約2倍高かった［スペイン9/28例（32.14%）で16件、米国3/21例（14.29%）で6件］。

また、「注入セット注入遮断の疑い（原因不明の高血糖）」の理由による注入セットの早期交換割合は、ヒューマログと比較して本剤で統計学的に有意に高かった［本剤 15 例（30.61%）、ヒューマログ 8 例（16.67%）、p=0.026］。

注入セット交換までの期間

注入セット交換までの期間を表 2.7.6.24-7 に示す。

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

通常の注入セット交換までの期間（LS-Mean）は、6 週間の治療期間でベースラインから本剤で 0.4 時間、ヒューマログで 1.4 時間と、両投与群でわずかに延長した。

2.7.4.5.3 内因性要因

内因性要因のうち、性別、BMI、年齢、推算糸球体濾過速度（eGFR）、民族及び人種を評価した。治験薬に対する反応に差が見られる可能性がある部分集団を確認するため、ITRM 及び ITRN 試験の併合解析において多く見られた有害事象（本剤を投与した被験者の 5%以上に発現した上咽頭炎及び上気道感染）の発現割合について、被験者の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性の部分集団別に評価した。

内因性要因による部分集団解析を表 2.7.4.5-14 に示す。部分集団解析の多くでは、部分集団と投与群の交互作用に統計的に有意な差は見られなかった。

表 2.7.4.5-14 内因性要因による部分集団解析（ITRM 及び ITRN 試験）

	Links to Analyses
Subgroup	**Randomization to Week 26**
Gender (female, male)	表 2.7.4.7-22
Age Group <65, ≥65 years of age	表 2.7.4.7-23
BMI <25 kg/m^2 vs ≥25 kg/m^2 to <30 kg/m^2 vs ≥30 kg/m^2 to <35 kg/m^2 vs ≥35 kg/m^2	表 2.7.4.7-24
eGFR (<60, ≥60 mL/min/1.73m^2)	表 2.7.4.7-25
Ethnicity (Hispanic, non-Hispanic)	表 2.7.4.7-26
Race	表 2.7.4.7-27

Abbreviations: BMI = body mass index; eGFR = estimated glomerular filtration rate.

無作為割付時から投与 26 週までに観察された、統計学的に有意であった内因性要因と投与群の交互作用（p<0.10 と定義）を表 2.7.4.5-15 に示す。部分集団では臨床的に意義がある交互作用は見られなかった。

表 2.7.4.5-15 統計学的に有意であった内因性要因と投与群の交互作用（安全性解析対象集団）（ITRM 及び ITRN 試験）

Preferred Term	**Gender**	**Age**	**BMI**	**eGFR**	**Ethnicity**	**Race**
Nasopharyngitis	--	--	p=0.012	--	--	--
Upper respiratory tract infection	p=0.056	--	--	--	--	--

Abbreviations: BMI = body mass index; eGFR = estimated glomerular filtration rate.
Sources: [redacted]

<u>性別</u>

上気道感染の発現割合について、統計学的に有意な性別と投与群の交互作用が認められ、女性ではヒューマログ食直前群と比較して全本剤群の発現割合が低く（全本剤群 5.0%、ヒューマログ食直前群 7.5%、p=0.192）、男性では全本剤群の発現割合が高かった（全本剤群 6.0%、ヒューマログ食直前群 4.2%、p=0.168）（表 2.7.4.7-22）。

BMI

上咽頭炎の発現割合について、統計学的に有意なBMIと投与群の交互作用が認められ、BMIが25以上30 kg/m2未満の被験者では、発現割合がヒューマログ群と比較して全本剤群で統計学的に有意に低く（全本剤群 9.7%、ヒューマログ 14.3%、p=0.041）、BMIが 30 以上 35 kg/m2 未満の被験者では、発現割合が全本剤群で統計学的に有意に高かった（全本剤群 18.0%、ヒューマログ食直前群 9.4%、p=0.030）（表 2.7.4.7-24）。

年齢、eGFR、民族及び人種において、多く見られた有害事象の発現割合については、統計学的に有意な各項目と投与群の交互作用は認められず、カテゴリー間で発現割合の投与群間に統計学的に有意な差は見られなかった（表 2.7.4.7-23 及び表 2.7.4.7-25 から表 2.7.4.7-27）。

2.7.4.5.4　外因性要因

治験薬に対する反応に差が見られる可能性がある部分集団を確認するため、ITRM及びITRN試験の併合解析において、有害事象全体の発現割合（1 件以上の有害事象を発現した被験者）及び多く見られた有害事象（被験者の 5%以上に発現）の発現割合を地域別に評価した。EU、北米、日本、その他の地域を Region Group 1 として部分集団解析を実施し、米国及び米国以外を Region Group 2 として同様の解析を実施した。

外因性要因による部分集団解析を表 2.7.4.5-16 に示す。Region Group 1 及び Region Group 2 のいずれの地域でも、統計学的に有意な地域と投与群の交互作用は認められなかった。

表 2.7.4.5-16　外因性要因による部分集団解析（ITRM 及び ITRN 試験）

	Links to Analyses
Subgroup	**Randomization to Week 26**
Region Group 1 (European Union, North America, Japan, Other)	表 2.7.4.7-28
Region Group 2 (US, Non-US)	表 2.7.4.7-29

2.7.4.5.5　薬物相互作用

薬物相互作用試験は実施しなかった。

他の多くの高分子タンパク質と同様に、本剤中のリスプロは薬物相互作用のリスクが低い。薬物動態に基づく薬物相互作用に関して、インスリン製剤と他の上市されている薬剤との間の薬物動態学的な相互作用は報告されていない。したがって、他の薬物が本剤中のリスプロと相互作用して、その異化作用及び排泄経路を変化させる可能性は非常に低い。さらに、リスプロは他の薬物や生物学的製剤の吸収経路や排泄経路を変化させることは知られていない。

一方、ヒューマログ及び他のインスリンアナログ製剤の添付文書に記載されているように、薬力学的相互作用が生じる可能性がある。本剤及び血糖降下作用を減弱する薬剤を併用する場合、血糖降下作用が減弱する可能性がある。逆に、本剤及び血糖降下作用を有する薬剤を併用する場合、血糖降下作用が増強される可能性がある。

2.7.4.5.6 妊娠及び授乳時の使用

妊娠中及び出産後の糖尿病患者における本剤の安全性を体系的には検討しておらず、試験期間中に妊娠した被験者については、治験薬投与中止又は試験を中止し、安全性に関する後観察で被験者を追跡した。

ITRM 試験で、試験期間中に計 6 例が妊娠した（全本剤群 4 例、ヒューマログ食直前群 2 例）。これらの被験者は治験薬投与を中止したが、試験の参加を継続した。詳細を ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）に示した。

ヒューマログの妊娠中の投与に関する安全性は確立していないものの、これまでに得られたデータから更に特段の対応が必要となるような問題は示されていない。妊産婦を含む特別な背景を有する患者の安全性に関して、第 2.7.4.6 項に要約を示した。

インスリンの治療（インスリン依存性又は妊娠性糖尿病性）を受けている患者は、妊娠期間を通じて良好な管理を維持することが必須である。インスリンの需要量は、通常妊娠初期に減少し、妊娠中期及び妊娠末期に増加する。糖尿病患者は、妊娠している場合や妊娠を考えている場合には担当の医師に知らせるように勧めるべきである。妊娠した糖尿病患者には、全身の健康だけでなく血糖コントロールの慎重な観察が不可欠である。

授乳中の糖尿病患者は、インスリンの量、食事、又はその両方を調整する必要がある。

2.7.4.5.7 過量投与

本剤を含む過度のインスリン投与は低血糖を引き起こすことがある。軽度の低血糖は、通常経口ブドウ糖で治療可能である。薬の用量、食事のパターン、運動の調整が必要になることもある。昏睡、痙攣発作又は神経障害を伴うより重度の症状は、濃厚ブドウ糖静注又はグルカゴンで治療可能である。低血糖は明らかに臨床的に回復した後でも再発する可能性があるため、持続的な炭水化物摂取及び経過観察を必要とすることがある。

2.7.4.5.8 臨床薬理試験における安全性の概要

安全性を検討した臨床薬理試験（計 21 試験）の一覧を表 2.7.4.1-2 に示す。被験薬として本剤の市販予定製剤及び対照薬としてヒューマログを使用した 7 試験（ITRL、ITRR、ITRU、ITSH、ITRV、ITRW 及び ITRZ 試験）の結果を併合し、以下の安全性について評価した。

- 曝露、人口統計学的特性、被験者の内訳（第 2.7.4.5.8.1.1 項、第 2.7.4.5.8.1.2 項、第 2.7.4.5.8.1.3 項）
- 有害事象（第 2.7.4.5.8.1.4 項）
- 低血糖（第 2.7.4.5.8.1.5.1 項）
- 注射部位反応（第 2.7.4.5.8.1.5.2 項）
- 免疫原性（第 2.7.4.5.8.1.5.3 項）
- 臨床検査値（第 2.7.4.5.8.1.6 項）
- 心血管系の安全性（第 2.7.4.5.8.1.7 項）

また、LY900014 製剤を以下の状況で投与したときの安全性及び忍容性を評価した。

- トレプロスチニル（第 2.7.4.5.8.2.1 項）及びクエン酸ナトリウム（クエン酸）（第 2.7.4.5.8.2.2 項）を添加

- インスリンポンプを用いて投与（第 2.7.4.5.8.2.3 項）
- 異なる皮下注射部位で投与（第 2.7.4.5.8.2.4 項）

2.7.4.5.8.1　臨床薬理試験の併合解析

本項で評価した安全性データは、併合した臨床薬理試験 7 試験で本剤又はヒューマログを 1 回以上投与したすべての健康被験者、T1D 患者及び T2D 患者を対象とした（表 2.7.4.1-2）。

安全性データは以下の集団ごとに要約した。集団ごとに試験間のすべての治療用量を併合し、全本剤群データ及び全ヒューマログ群データとした。治験薬投与後に発現した、又は治験薬投与前に発現し投与後に重症度が悪化した有害事象に関して投与群別に集計し、治験薬投与前に発現した有害事象は集計に含めなかった。

- すべての被験者（ITRL、ITRR、ITRU、ITSH、ITRV、ITRW 及び ITRZ 試験）
- 健康被験者（ITRL 及び ITSH 試験）
- T1D 患者及び T2D 患者（ITRR、ITRU、ITRV、ITRW 及び ITRZ 試験）

2.7.4.5.8.1.1　臨床薬理試験の併合解析における全般的な曝露状況

臨床薬理試験の併合解析における治験薬の曝露状況を表 2.7.4.5-17 に示す。

合計 294 例（健康被験者 74 例、T1D 患者及び T2D 患者 220 例）が治験薬（本剤又はヒューマログ）の投与を 1 回以上受けた。

表 2.7.4.5-17　臨床薬理試験の併合解析における治験薬の曝露状況

	All Subjects (N=294) (ne [n])	Healthy Subjects (N=74) (ne [n])	Patients (Type 1 and Type 2 Diabetes) (N=220) (ne [n])
LY900014	440 [290]	153 [73]	287 [217]
Humalog	439 [289]	153 [73]	286 [216]

N = Total number of subjects who received at least one dose of LY900014 or Humalog
ne = number of doses; n = number of subjects exposed
Note: The total number of exposures may be greater than the total number of subjects because a single subject may have been dosed multiple times
Healthy subjects: ITRL, ITSH
Patients (Type 1 and Type 2 Diabetes): ITRR, ITRU, ITRV, ITRW, ITRZ

2.7.4.5.8.1.2　臨床薬理試験の併合解析における人口統計学的特性及びその他の特性

臨床薬理試験の併合解析に組み入れられた被験者の人口統計学的特性及びベースラインの特性を表 2.7.4.5-18 に示す。

被験者の多くは白人（77.6%）又はアジア人（21.4%）で、72.1%が男性であった。年齢の平均値は 48.5 歳、BMI の平均値は 26.09 kg/m^2 であった。T1D 患者及び T2D 患者での罹患期間の平均値はそれぞれ 23.82 年及び 17.07 年であった。

表 2.7.4.5-18 臨床薬理試験の併合解析における人口統計学的特性及びベースラインの特性

		All Subjects	Healthy Subjects	Patients (Type 1 and Type 2 Diabetes)
Number of subjects dosed*		294	74	220
Age	Mean	48.5	40.6	51.1
(years)	SD	15.2	11.0	15.5
	Median	49.0	39.5	54.0
	Minimum	18	18	18
	Maximum	77	60	77
Age Groups	>65 years	59 (20.1%)	0 (0.0%)	59 (26.8%)
	>75 years	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Sex	Male	212 (72.1%)	56 (75.7%)	156 (70.9%)
	Female	82 (27.9%)	18 (24.3%)	64 (29.1%)
Body mass index	Mean	26.09	24.14	26.75
(kg/m²)	SD	3.91	2.79	4.01
	Median	25.71	23.66	26.29
	Minimum	18.5	18.5	18.5
	Maximum	40.0	29.9	40.0
Screening HbA1c	Mean	7.32		7.32
(%)	SD	0.72		0.72
	Median	7.30		7.30
	Minimum	5.5		5.5
	Maximum	8.9		8.9
	N	220		220
Duration of Type 1 Diabetes	Mean	23.82		23.82
(years)	SD	14.94		14.94
	Median	21.66		21.66
	Minimum	1.9		1.9
	Maximum	61.8		61.8
	N	146		146
Duration of Type 2 Diabetes	Mean	17.07		17.07
(years)	SD	8.26		8.26
	Median	15.87		15.87
	Minimum	3.2		3.2
	Maximum	42.1		42.1
	N	74		74

* Only subjects dosed with LY900014 or Humalog are included.
Healthy subjects: ITRL, ITSH
Patients (Type 1 and Type 2 Diabetes): ITRR, ITRU, ITRV, ITRW, ITRZ

2.7.4.5.8.1.3　　臨床薬理試験の併合解析における被験者の内訳

臨床薬理試験の併合解析に組み入れられた被験者の内訳を表 2.7.4.5-19 に示す。

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

試験を中止した健康被験者 3 例の中止理由は、有害事象（上咽頭炎）が 1 例（第 2.7.4.5.8.1.4.2 項）、被験者の意思が 2 例（個人的理由及び特定されない理由が各 1 例）であった。

試験を中止した T1D 患者及び T2D 患者 13 例の中止理由は、有害事象が 4 例（低血糖、収縮期血圧上昇、低血圧及び高血糖が各 1 例）、被験者の意思が 4 例（個人的理由が 2 例、試験手順／予想されるリスクへの懸念及び日程の都合が合わないが各 1 例）、無作為割付の基準不適合が 1 例［血糖値が範囲（70～180 mg/dL）外］、治験担当医師の判断が 3 例（治験実施計画書に対する不遵守が 2 例、複数回の低血糖発現による安全性リスクが 1 例）、スクリーニングの不適合が 1 例［スクリーニング時の重篤な有害事象（洞性徐脈）］であった。

表 2.7.4.5-19　臨床薬理試験の併合解析における被験者の内訳

Reason for discontinuation	All Subjects (N=300)	Healthy Subjects (N=74)	Patients (Type 1 and Type 2 Diabetes) (N=226)
Protocol Completed	284 (94.7%)	71 (96.0%)	213 (94.3%)
Total Number of Discontinuations	16 (5.3%)	3 (4.1%)	13 (5.8%)
Adverse Event	5 (1.7%)	1 (1.4%)	4 (1.8%)
Death	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Entry Criteria Exclusion	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Failure to Meet Randomization Criteria	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Lost to Follow-up	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Physician Decision	3 (1.0%)	0 (0.0%)	3 (1.3%)
Protocol Violation	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Sponsor Decision	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Subject Decision	6 (2.0%)	2 (2.7%)	4 (1.8%)
Screen Failure	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)

N=Total number of subjects entered in clinical pharmacology studies
Percentage is counted as a fraction of N
Subjects entered into a trial are those who sign the informed consent form directly or through their legally acceptable representatives
Healthy subjects: ITRL, ITSH
Patients (Type 1 and Type 2 Diabetes): ITRR, ITRU, ITRV, ITRW, ITRZ

2.7.4.5.8.1.4 臨床薬理試験の併合解析における有害事象

2.7.4.5.8.1.4.1 死亡及びその他の重篤な有害事象

臨床薬理試験中に死亡例は認められなかった。

臨床薬理試験では、3 例 3 件の重篤な有害事象が認められたが、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4.7-30）。

ITRR 試験の 1 例は、本剤投与の 6 日後に[redacted]を発現し、5 分間持続し、試験中止に至った。ITRU 試験の 1 例は、ヒューマログ投与 13 日後に[redacted]が認められ、入院となった。ITRW 試験の 1 例は、スクリーニング来院時に重篤な有害事象として[redacted]を発現し、入院となった。スクリーニング脱落例とみなされ、試験治療を受けなかった。本事象は試験手順との因果関係が否定された。本症例は治験総括報告書ではスクリーニング脱落例として取り扱われたが、臨床薬理試験の併合解析に含まれていた。

2.7.4.5.8.1.4.2 治験薬中止に至った有害事象

臨床薬理試験では、治験薬投与後に試験中止に至った有害事象は 4 例に、治験薬投与前に発現して試験中止に至った有害事象は 1 例に認められた。その 1 例は、ITRW 試験で認められた重篤な有害事象（[redacted]）の症例である（前項記載）。

ITSH 試験の 1 例は、本剤 30 U 投与の 4 日後に発現した[redacted]により試験を中止したが、治験薬との因果関係は否定された。ITRR 試験の 1 例は、本剤 15 U 投与の 6 日後に発現した[redacted]により試験を中止したが、治験薬との因果関係は否定された。ITRR 試験の 1 例は、試験治療を受ける前に発現した[redacted]により試験を中止した（治験薬投与前の有害事象）。ITRR 試験の 1 例は、ヒューマログ 15 U 投与の 29 分後に発現した[redacted]により試験を中止した。低血圧はクランプの操作によるものと判断された。ITRV 試験の 1 例は、ヒューマログ 10 U 投与の 1 時間 20 分後に発現した軽度の高血糖により試験を中止し、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。治験薬投与後に試験中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.4.7-31 に示した。また、有害事象により中止したすべての被験者の叙述は各試験の治験総括報告書に記載した。

2.7.4.5.8.1.4.3 有害事象の概要

臨床薬理試験の併合解析における有害事象の発現割合を表 2.7.4.5-20 に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合を表 2.7.4.5-21 に示す。

本剤投与群とヒューマログ投与群における有害事象の発現割合は同様であり、それぞれ 23.4% 及び 22.1%であった。有害事象の重症度は主に軽度であった。本剤投与後の有害事象プロファイルは、ヒューマログ投与後と同様であった。臨床薬理試験では、健康被験者、T1D 患者及び T2D 患者において、本剤投与の忍容性はおおむね良好であった。

臨床薬理試験の併合解析における被験者の 1%以上で発現した有害事象の発現割合を表 2.7.4.5-22 に、被験者の 1%以上で発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合を表 2.7.4.5-23 に示す。

全被験者において、比較的多く認められた有害事象（3%以上の被験者）は、頭痛、嘔吐、悪心、注射部位反応及び上咽頭炎であり、比較的多く（3%以上の被験者）認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、頭痛、注射部位反応、悪心及び嘔吐であった。

臨床薬理試験の併合解析におけるすべての有害事象の発現割合を以下に添付した。

臨床薬理試験の併合解析における有害事象	表 2.7.4.7-32
臨床薬理試験の併合解析における治験薬との因果関係が否定できない有害事象	表 2.7.4.7-33
臨床薬理試験の併合解析における有害事象（SOC 別）	表 2.7.4.7-34
臨床薬理試験の併合解析における治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SOC 別）	表 2.7.4.7-35

表 2.7.4.5-20 臨床薬理試験の併合解析における有害事象の発現割合

Treatment description	Number of subjects	Number of subjects [%] with adverse events	Number of adverse events and severity*		Number of subjects [%] discontinued due to adverse events	Number of subjects [%] with serious adverse events	Number of serious adverse events	Number of subjects [%] discontinued due to serious adverse events
Study population: All Subjects								
LY900014	290	68 (23.4%)	Mild	81	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
			Moderate	29	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1	1 (0.3%)
			Severe	0	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
			Total	110	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1	1 (0.3%)
Humalog	289	64 (22.1%)	Mild	75	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
			Moderate	35	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
			Severe	1	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1	0 (0.0%)
			Total	111	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1	0 (0.0%)
Total (All)	294	108 (36.7%)	Mild	156	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
			Moderate	64	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1	1 (0.3%)
			Severe	1	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1	0 (0.0%)
			Total	221	4 (1.4%)	2 (0.7%)	2	1 (0.3%)
Study population: Healthy Subjects								
LY900014	73	30 (41.1%)	Mild	40	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
			Moderate	16	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
			Severe	0	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
			Total	56	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
Humalog	73	28 (38.4%)	Mild	39	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
			Moderate	9	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
			Severe	0	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
			Total	48	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
Total (All)	74	44 (59.5%)	Mild	79	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
			Moderate	25	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
			Severe	0	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
			Total	104	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)

Summary of Treatment Emergent Adverse Events (All Causalities) in Integrated Clinical Pharmacology Studies

Treatment description	Number of subjects	Number of subjects [%] with adverse events	Number of adverse events and severity*		Number of subjects [%] discontinued due to adverse events	Number of subjects [%] with serious adverse events	Number of serious adverse events	Number of subjects [%] discontinued due to serious adverse events
Study population: Patients (Type 1 and Type 2 Diabetes)								
LY900014	217	38 (17.5%)	Mild	41	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
			Moderate	13	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1	1 (0.5%)
			Severe	0	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
			Total	54	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1	1 (0.5%)
Humalog	216	36 (16.7%)	Mild	36	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
			Moderate	26	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
			Severe	1	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1	0 (0.0%)
			Total	63	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1	0 (0.0%)
Total (All)	220	64 (29.1%)	Mild	77	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
			Moderate	39	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1	1 (0.5%)
			Severe	1	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1	0 (0.0%)
			Total	117	3 (1.4%)	2 (0.9%)	2	1 (0.5%)

The definition of TEAE is from the ISAP and may differ to individual CSRs
*Only the maximum severity of each adverse event is reported
Healthy subjects: ITRL, ITSH
Patients (Type 1 and Type 2 Diabetes): ITRR, ITRU, ITRV, ITRW, ITRZ

表 2.7.4.5-21 臨床薬理試験の併合解析における治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合

Treatment description	Number of subjects	Number of subjects [%] with adverse events	Number of adverse events and severity*		Number of subjects [%] discontinued due to adverse events	Number of subjects [%] with serious adverse events	Number of serious adverse events	Number of subjects [%] discontinued due to serious adverse events
LY900014	290	32 (11.0%)	Mild	36	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
			Moderate	13	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
			Severe	0	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
			Total	49	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
Humalog	289	24 (8.3%)	Mild	21	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
			Moderate	17	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
			Severe	0	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
			Total	38	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
Total (All)	294	50 (17.0%)	Mild	57	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
			Moderate	30	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
			Severe	0	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
			Total	87	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)

The definition of TEAE is from the ISAP and may differ to individual CSRs
*Only the maximum severity of each adverse event is reported
Healthy subjects: ITRL, ITSH
Patients (Type 1 and Type 2 Diabetes): ITRR, ITRU, ITRV, ITRW, ITRZ

[redacted]

Page 1 of 3

Summary of Treatment Emergent Adverse Events (Related to Study Drug) in Integrated Clinical Pharmacology Studies

Study population: Healthy Subjects

Treatment description	Number of subjects	Number of subjects [%] with adverse events	Number of adverse events and severity*		Number of subjects [%] discontinued due to adverse events	Number of subjects [%] with serious adverse events	Number of serious adverse events	Number of subjects [%] discontinued due to serious adverse events
LY900014	73	15 (20.5%)	Mild	19	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
			Moderate	6	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
			Severe	0	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
			Total	25	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
Humalog	73	9 (12.3%)	Mild	7	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
			Moderate	3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
			Severe	0	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
			Total	10	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
Total (All)	74	20 (27.0%)	Mild	26	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
			Moderate	9	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
			Severe	0	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
			Total	35	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)

The definition of TEAE is from the ISAP and may differ to individual CSRs
*Only the maximum severity of each adverse event is reported
Healthy subjects: ITRL, ITSH
Patients (Type 1 and Type 2 Diabetes): ITRR, ITRU, ITRV, ITRW, ITRZ

[redacted]

Page 2 of 3

Summary of Treatment Emergent Adverse Events (Related to Study Drug) in Integrated Clinical Pharmacology Studies

Study population: Patients (Type 1 and Type 2 Diabetes)

Treatment description	Number of subjects	Number of subjects [%] with adverse events	Number of adverse events and severity*		Number of subjects [%] discontinued due to adverse events	Number of subjects [%] with serious adverse events	Number of serious adverse events	Number of subjects [%] discontinued due to serious adverse events
LY900014	217	17 (7.8%)	Mild	17	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
			Moderate	7	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
			Severe	0	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
			Total	24	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
Humalog	216	15 (6.9%)	Mild	14	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
			Moderate	14	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
			Severe	0	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
			Total	28	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
Total (All)	220	30 (13.6%)	Mild	31	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
			Moderate	21	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
			Severe	0	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
			Total	52	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)

The definition of TEAE is from the ISAP and may differ to individual CSRs
*Only the maximum severity of each adverse event is reported
Healthy subjects: ITRL, ITSH
Patients (Type 1 and Type 2 Diabetes): ITRR, ITRU, ITRV, ITRW, ITRZ

[redacted]

Page 3 of 3

表 2.7.4.5-22 臨床薬理試験の併合解析における被験者の 1%以上で発現した有害事象の発現割合

MedDRA Preferred Term		Number of TEAEs* [Number of Subjects with TEAE] (Percentage of Subjects with TEAE) LY900014 (N=290)	Humalog (N=289)	Total (All) (N=294)
頭痛	Headache	27 [21] (7.2%)	29 [25] (8.7%)	56 [32] (10.9%)
嘔吐	Vomiting	12 [10] (3.4%)	14 [13] (4.5%)	26 [17] (5.8%)
悪心	Nausea	12 [11] (3.8%)	12 [10] (3.5%)	24 [18] (6.1%)
注射部位反応	Injection site reaction	14 [13] (4.5%)	4 [4] (1.4%)	18 [17] (5.8%)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	8 [8] (2.8%)	3 [3] (1.0%)	11 [11] (3.7%)
背部痛	Back pain	2 [2] (0.7%)	3 [3] (1.0%)	5 [4] (1.4%)
注射部位紅斑	Injection site erythema	5 [5] (1.7%)	0 [0] (0.0%)	5 [5] (1.7%)
傾眠	Somnolence	4 [3] (1.0%)	1 [1] (0.3%)	5 [4] (1.4%)

The definition of TEAE is from the ISAP and may differ to individual CSRs
*Adverse events with a change in severity are only counted one time at the highest severity
MedDRA version 21.0
N=Total number of subjects who took at least one dose of LY900014/Humalog in a study
n=Number of subjects with AE %=Percentage over each dosing subgroup
Studies included: ITRL, ITRR, ITRU, ITRV, ITRW, ITRZ, ITSH

[redacted]

Page 1 of 1

表 2.7.4.5-23 臨床薬理試験の併合解析における被験者の 1%以上で発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合

MedDRA Preferred Term		Number of TEAEs* [Number of Subjects with TEAE] (Percentage of Subjects with TEAE) LY900014 (N=290)	Humalog (N=289)	Total (All) (N=294)
頭痛	Headache	11 [8] (2.8%)	9 [8] (2.8%)	20 [13] (4.4%)
注射部位反応	Injection site reaction	14 [13] (4.5%)	4 [4] (1.4%)	18 [17] (5.8%)
嘔吐	Vomiting	5 [5] (1.7%)	9 [9] (3.1%)	14 [12] (4.1%)
悪心	Nausea	6 [5] (1.7%)	5 [5] (1.7%)	11 [9] (3.1%)
傾眠	Somnolence	4 [3] (1.0%)	1 [1] (0.3%)	5 [4] (1.4%)
注射部位紅斑	Injection site erythema	3 [3] (1.0%)	0 [0] (0.0%)	3 [3] (1.0%)

The definition of TEAE is from the ISAP and may differ to individual CSRs
*Adverse events with a change in severity are only counted one time at the highest severity
MedDRA version 21.0
N=Total number of subjects who took at least one dose of LY900014/Humalog in a study
n=Number of subjects with AE %=Percentage over each dosing subgroup
Studies included: ITRL, ITRR, ITRU, ITRV, ITRW, ITRZ, ITSH

[redacted]

Page 1 of 1

2.7.4.5.8.1.5　臨床薬理試験の併合解析における安全性トピックス

2.7.4.5.8.1.5.1　低血糖

臨床薬理試験における低血糖については、第 2.7.4.1.1.3.2 項に示した定義を用いて記述した。

正常血糖クランプ法実施時

正常血糖クランプの目的は、グルコース濃度を所定の目標に近い正常血糖レベルに維持することであった。クランプ法実施時に、機器で測定した不安定なグルコース測定値が事前に定義された低血糖のレベル未満に変動することがあるため、70 mg/dL 以下のグルコース濃度相当の測定値は、低血糖として記録されなかった。ただし、治験担当医師の判断により低血糖となる臨床上の懸念又は技術的な問題がある場合は、グルコース濃度の低下を低血糖として記録することとした。正常血糖クランプ法については第 2.7.1.4.4 項に記載した。

正常血糖クランプを実施した試験において、低血糖は試験期間を通して記録された。この併合解析では、本剤又はヒューマログ投与後（すなわち正常血糖クランプの評価期間中）の低血糖を主に評価した。個々の低血糖を発現した被験者の一覧を表 2.7.4.7-36 に、クランプ法実施外で発現した低血糖に関しては各試験の治験総括報告書に示す。

健康被験者では、低血糖の発現割合は低く、発現した低血糖はいずれも重度ではなかった。正常血糖クランプ実施中に全体で 10 件の事象（本剤群 2 件、ヒューマログ群 8 件）が 5 例の被験者で発現した。これらの低血糖に関する詳細については、ITRL 及び ITSH 試験の治験総括報告書に示した。T1D 患者及び T2D 患者では、本剤又はヒューマログ投与後のクランプ法実施中に低血糖は発現しなかった。

混合食負荷試験（MMTT）実施時

MMTT 実施中、各被験者の本剤及びヒューマログの用量並びに試験食については、すべての評価期間を通して一定であった（第 2.7.1.4.5 項参照）。低血糖に対する処置が必要でない限り、治験薬投与後の約 7 時間は、試験食以外の炭水化物の摂取は許容されなかった。MMTT を実施した試験において低血糖は試験期間を通して記録したが、この併合解析では MMTT 実施時に発現した低血糖を主に評価した。MMTT 実施時に発現した低血糖を表 2.7.4.5-24 に、個々の低血糖を発現した被験者の一覧を表 2.7.4.7-36 に、MMTT 実施外で発現した低血糖に関しては各試験の治験総括報告書に示す。

臨床薬理試験では、重症低血糖を発現した被験者はいなかった。全体で低血糖の発現割合は 25.0%（18/72 例）であり、投与時期（食直前又は食事開始 20 分後）及び投与群間で発現割合に明らかな差は見られなかった。

T1D 患者（ITRV 試験）において、MMTT 実施時に発現した多くの事象（8/14 件、57.1%）は、血糖値警戒レベル 2（血糖値が確認された臨床的に重要な低血糖 54 mg/dL 未満）の無症候性低血糖であった（表 2.7.4.7-37）。T2D 患者（ITRW 試験）において、MMTT 実施時に発現した多くの事象（5/6 件、83.3%）は、血糖値警戒レベル 1（血糖値が確認された低血糖 70 mg/dL 以下）の無症候性低血糖であった（表 2.7.4.7-37）。

本剤投与後、13 例 20 件の低血糖が発現した。低血糖の発現割合は食直前の投与（11/20 件、55.0%）と食事開始 20 分後の投与（9/20 件、45.0%）で同程度であった。

ヒューマログ投与後、14例19件の低血糖が発現した。低血糖の発現割合は食直前の投与（4/19件、21.1%）で食事開始後20分の投与（15/19件、78.9%）と比較して低かった。

表 2.7.4.5-24　臨床薬理試験の併合解析における MMTT 実施時に発現した低血糖

		LY900014			Humalog			
		Dosing Time After Start of Test Meal			Dosing Time After Start of Test Meal			
		+0 min	+20 min	Total	+0 min	+20 min	Total	Overall Total
Patients with Hypoglycemic Events	T1D (N=36)	5	7	9	2	8	9	11
	T2D (N=36)	3	2	4	2	4	5	7
Number of Hypoglycemic events	T1D (N=36)	7	7	14	2	11	13	27
	T2D (N=36)	4	2	6	2	4	6	12

Abbreviations: min = minutes; N = number of subjects; T1D = type 1 diabetes; T2D = type 2 diabetes.
Sources: Table ITRV.11.3, Table ITRW.11.5,

[redacted]

2.7.4.5.8.1.5.2　注射部位反応

注射直後から退院時までの間、事前に規定した時点で注射部位反応に関連する事象を評価した。特定の eCRF を用いて注射部位の疼痛（灼熱感を含む）、そう痒、硬結（結節又は腫瘤を含む）及び紅斑の有無、重症度及び程度を評価した。さらに、皮膚診察により浮腫を評価した。臨床薬理試験の併合解析における注射部位反応に関連する事象の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.5-25 に示す。

すべての被験者のうち約 9%で 1 件以上の注射部位反応に関連する事象が報告され、評価したすべての注射部位のうち約 5%で注射部位反応に関連する事象が認められた。注射部位反応に関連する事象について、全体で、投与群間で臨床的に問題となる差は見られなかった。

全体で治験薬投与後に最も多く見られた注射部位反応に関連する事象は紅斑であり、全体投与数の 3.0%で認められた。紅斑は本剤を投与した被験者の 5.2%、ヒューマログを投与した被験者の 0.7%で報告された。紅斑は一過性であり、いずれも軽微（かろうじて認知可能）で（表 2.7.4.7-39）、そう痒、硬結及び疼痛を伴うものではなかった。

表 2.7.4.5-25 臨床薬理試験の併合解析における注射部位反応に関連する事象の発現例数及び発現割合

	LY900014	Humalog	All
Number of subjects dosed	290	289	294
Number of doses assessed	440	439	879
Number of subjects with an ISR*	20 (6.9%)	7 (2.4%)	27 (9.2%)
疼痛 Pain	5 (1.7%)	4 (1.4%)	9 (3.1%)
そう痒 Itching	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)
硬結 Induration	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
紅斑 Erythema	15 (5.2%)	2 (0.7%)	17 (5.8%)
浮腫 Edema	2 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)
Total number of ISRs**	32 (7.3%)	9 (2.1%)	41 (4.7%)
疼痛 Pain	5 (1.1%)	4 (0.9%)	9 (1.0%)
そう痒 Itching	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
硬結 Induration	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
紅斑 Erythema	23 (5.2%)	3 (0.7%)	26 (3.0%)
浮腫 Edema	2 (0.5%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)

Healthy subjects: ITRL, ITSH
Patients (Type 1 and Type 2 Diabetes): ITRR, ITRU, ITRV, ITRW, ITRZ
*Percentage of number of subjects with an ISR. Percentages listed below are done out of total number of subjects dosed.
**Percentage of number of ISRs. Percentages listed below are done out of total number doses.
Source: [redacted]

注射部位疼痛の強さは、事前に規定した時点で 2 種類の尺度［特定の eCRF 問診を用いた治験担当医師評価及び 100 mm VAS を用いた患者評価］により評価した。

<u>問診による注射部位疼痛の評価</u>

全体で治験薬投与後 9 例（3.1%）に 9 件（全体投与数の 1.0%）で注射部位疼痛が報告された（表 2.7.4.5-25）。

本剤投与後に軽度 2 件及び中等度 3 件の注射部位疼痛が報告された（表 2.7.4.7-38）。健康被験者では、0 分（投与直後）に中等度 1 件、投与 60 分後に軽度 2 件であり、T1D 又は T2D 患者では、0 分に中等度 2 件であった。

ヒューマログ投与後に軽度 3 件及び中等度 1 件の注射部位疼痛が報告された（表 2.7.4.7-38）。健康被験者では、0 分に軽度及び中等度が各 1 件、投与 60 分後に軽度の疼痛 1 件であり、T1D 又は T2D 患者では、投与 0 分に軽度 1 件であった。

本剤及びヒューマログのいずれの投与でも、次の評価時点（T1D 及び T2D 患者では投与 20 分後、健康被験者では投与 60 分後又は 240 分後）までに注射部位疼痛は回復した。

<u>VAS による注射部位疼痛の評価</u>

注射後の疼痛の強度を、0～100 mm の VAS を用いて被験者自身が評価した（0 mm：認知できる疼痛なし、100 mm：想像できる最も強い疼痛）。治験薬投与直後（0 分）の VAS スコアを表 2.7.4.5-26 に、治験薬投与後 0～60 分の VAS スコアを表 2.7.4.7-41 に示す。

VAS スコアの中央値は低く、投与群間で同様であった。すべての被験者での最大疼痛強度は投与直後であった。本剤投与直後の被験者の 98.9%及びヒューマログ投与直後の被験者の 100%で

VAS スコアは 45 mm 以下であった。VAS スコア 45 mm 超は、インスリン皮下投与では臨床的に重要であると考えられた（第 2.5.5.2.1 項参照）。

表 2.7.4.5-26 臨床薬理試験の併合解析における VAS スケールによる疼痛強度

	Pain at 0 Minutes[a]	
Statistic / Score Category	**LY900014**	**Humalog**
Mean	4.8	4.1
SD	7.9	5.8
Median	2.0	2.0
Minimum	0	0
Maximum	52	36
N	178	177
0 mm	35 (19.7%)	38 (21.5%)
1-10 mm	122 (68.5%)	120 (67.8%)
11-20 mm	11 (6.2%)	13 (7.3%)
21-30 mm	7 (3.9%)	4 (2.3%)
31-40 mm	1 (0.6%)	2 (1.1%)
41-50 mm	0 (0.0%)	0 (0.0%)
51-60 mm	2 (1.1%)	0 (0.0%)
≤10 mm	157 (88.2%)	158 (89.3%)
≤20 mm	168 (94.4%)	171 (96.6%)
≤45 mm	176 (98.9%)	177 (100.0%)

Abbreviations: N = number of subjects; SD = standard deviation.
[a] 0 mm = No pain and 100 mm = Worst imaginable pain.
Data presented are: mean (SD) [N].
Source: [redacted]

臨床薬理試験の併合解析における注射部位反応及び注射部位疼痛強度の要約を以下に添付した。

臨床薬理試験の併合解析における注射部位反応の要約	表 2.7.4.7-38
臨床薬理試験の併合解析における患者区分別注射部位反応の要約	表 2.7.4.7-39
臨床薬理試験の併合解析における皮膚評価の要約	表 2.7.4.7-40
臨床薬理試験の併合解析における疼痛強度の要約	表 2.7.4.7-41

2.7.4.5.8.1.5.3 免疫原性

臨床薬理試験における免疫原性の評価結果の要約を第 2.7.2.4.1.4.1.2 項に示す。本剤の免疫原性の評価として、ここでは併合した臨床薬理試験 7 試験のデータを示した。試験はいずれも単回投与、クロスオーバーデザインであり、試験期間は短く、被験者数は少なかった。臨床薬理試験ではベースライン時、特定の測定時点及び 2 週間の追跡来院時で検体を採取し（表 2.7.2.4-3 参照）、抗リスプロ抗体（Anti-insulin lispro antibody：ADA）を測定した。

ADA の測定には、以下の 2 段階アプローチを用いた。

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。ADA 発現の基準は、検体でのΔ%B/T（delta percentage binding over total counts）が 0.41 以上とした。

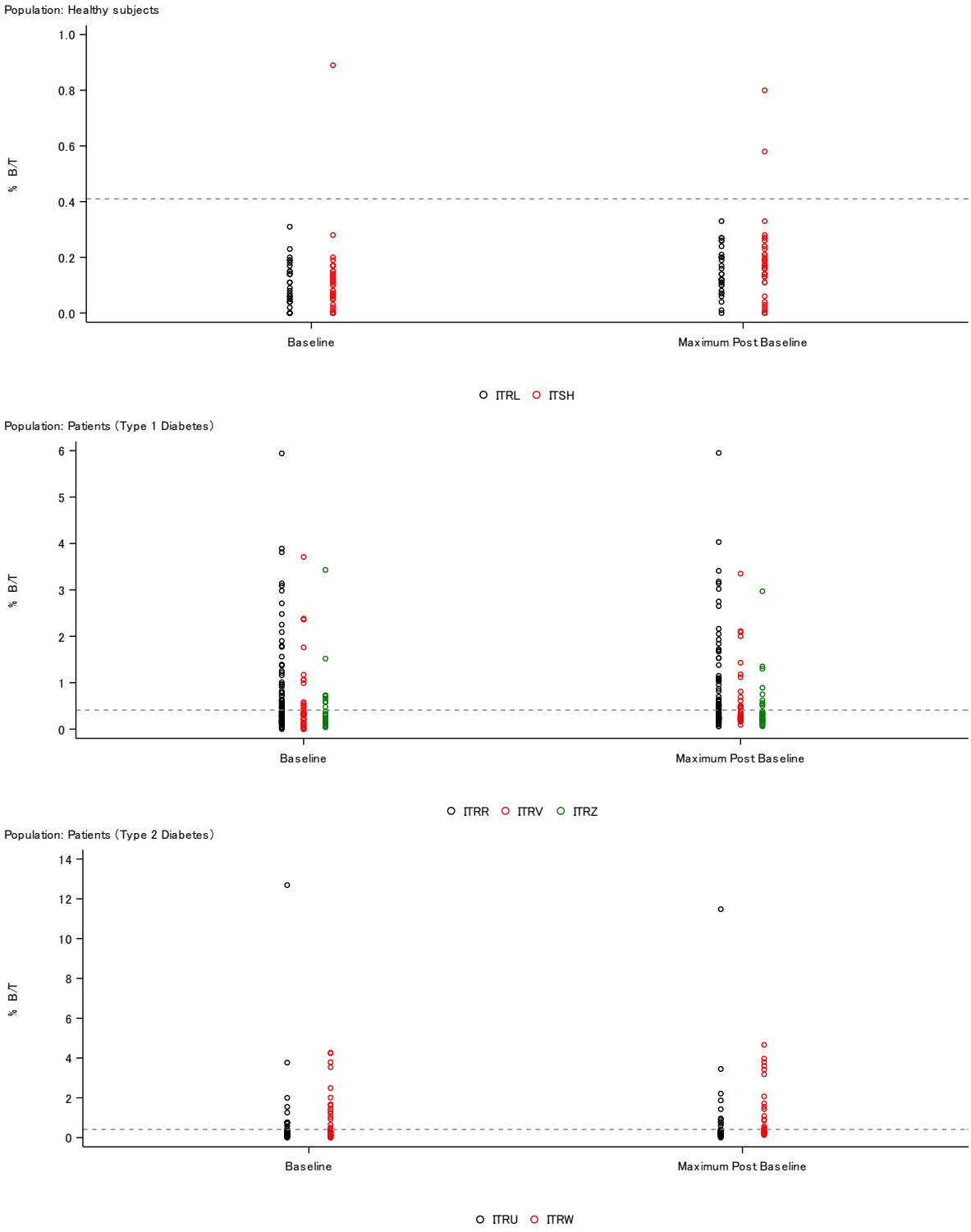
第 2 段階では、ADA が認められた検体を対象に、ヒトインスリンに対する ADA の交差反応性を評価した。交差反応性の基準は、T1D 又は T2D 患者においては検体でのΔ%B/T が 0.25 以上、健康被験者においては検体でのΔ%B/T が 0.47 以上とした。

TEADA の定義を第 2.7.2.4.1.3.2 項に記載した。

評価した臨床薬理試験は、単回投与クロスオーバーであり、検出された ADA 反応が本剤又はヒューマログに対するものかどうかを評価できなかったため、すべてのデータを統合し、結果を要約した。

臨床薬理試験の併合解析におけるΔ%B/T を図 2.7.4.5-1 に、免疫原性の要約を表 2.7.4.5-27 に示す。

健康被験者では 73 例中 1 例（1.4%）T1D 及び T2D 患者では 221 例中 90 例（40.7%）でベースライン時に ADA が認められた。ADA が認められた被験者の多くでΔ%B/T は 0.41 をわずかに上回り、概してΔ%B/T は低かった。TEADA が認められた被験者は、健康被験者で 1 例（1.4%）、T1D 及び T2D 患者で 19 例（8.6%）であった。TEADA が認められた健康被験者でヒトインスリンに対する交差反応性は認められなかった。TEADA が認められた T1D 及び T2D 患者のうち 12 例（63.2%）にヒトインスリンに対する交差反応性が認められた。TEADA が認められた被験者では、過敏症に関する有害事象の報告はなかった。



Horizontal dashed lines represent 0.41% B/T.
Source: [redacted]

図 2.7.4.5-1　　臨床薬理試験の併合解析における∆%B/T

表 2.7.4.5-27　臨床薬理試験の併合解析における免疫原性の要約

Study population: Healthy Subjects

Parameter (anti-insulin lispro antibody)	ITRL (N=31)	ITSH (N=42)	Total (N=73)
Not detected at baseline	31 [100.0%]	41 [97.6%]	72 [98.6%]
Detected at post-dose#	0 [0.0%]	1 [2.4%]	1 [1.4%]
Detected at baseline	0 [0.0%]	1 [2.4%]	1 [1.4%]
57% increase from baseline to post-dose~	NA	0 [0.0%]	0 [0.0%]
TEADA	0 [0.0%]	1 [2.4%]	1 [1.4%]
Cross-reactivity at baseline*	0 [0.0%]	1 [100.0%]	1 [100.0%]
Cross-reactivity post-dose**	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]
Return to baseline at last post-dose visit***	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]

Study population: Healthy Subjects

Parameter (anti-insulin lispro antibody)	ITRL (N=31)	ITSH (N=42)	Total (N=73)

Study population: Patients (Type 1 and Type 2 Diabetes)

Parameter (anti-insulin lispro antibody)	ITRR (N=79)	ITRU (N=38)	ITRV (N=36)	ITRW (N=37)	ITRZ (N=31)	Total (N=221)
Not detected at baseline	39 [49.4%]	27 [71.1%]	23 [63.9%]	21 [56.8%]	21 [67.7%]	131 [59.3%]
Detected at post-dose#	6 [7.6%]	1 [2.6%]	3 [8.3%]	4 [10.8%]	0 [0.0%]	14 [6.3%]
Detected at baseline	40 [50.6%]	11 [28.9%]	13 [36.1%]	16 [43.2%]	10 [32.3%]	90 [40.7%]
57% increase from baseline to post-dose~	2 [2.5%]	1 [2.6%]	0 [0.0%]	1 [2.7%]	1 [3.2%]	5 [2.3%]
TEADA	8 [10.1%]	2 [5.3%]	3 [8.3%]	5 [13.5%]	1 [3.2%]	19 [8.6%]
Cross-reactivity at baseline*	38 [95.0%]	10 [90.9%]	12 [92.3%]	14 [87.5%]	9 [90.0%]	83 [92.2%]
Cross-reactivity post-dose**	6 [75.0%]	1 [50.0%]	2 [66.7%]	2 [40.0%]	1 [100.0%]	12 [63.2%]
Return to baseline at last post-dose visit***	3 [37.5%]	2 [100.0%]	1 [33.3%]	3 [60.0%]	0 [0.0%]	9 [47.4%]

TEADA is positive when the change from baseline to post-dose meets either of the following criteria:
1) # Treatment-induced - From not detected at baseline to detected post-dose
2) ~ Treatment-boosted - From detected baseline to detected post-dose with at least 57% relative increase from baseline
Note: Values in parentheses [] show the percentage to one decimal place
Baseline is defined as the pre-dose sample in period 1 for studies ITRL, ITSH, ITRR, ITRU, and ITRZ. For ITRV and ITRW, baseline is defined as sample prior to insulin switch in the lead-in. All other samples are considered post-dose
N = Number of subjects with a baseline measurement
*Percentages calculated on patients detected at baseline
**Only included if a subject is both Cross Reactive and TEADA. Percentages calculated on out TEADA patients
***Percentages calculated on TEADA patients
Source: [redacted]

2.7.4.5.8.1.6 臨床薬理試験の併合解析における臨床検査値の評価

各臨床薬理試験では、生化学的検査及び血液学的検査を含む臨床検査用の検体を採取した。臨床検査結果は、各試験の治験担当医師により臨床的重要性を評価された。

生化学的検査

治療期間 1 の投与前及び追跡調査時に採取した検体の生化学的検査結果から、臨床検査項目で臨床的に有意な傾向又は変化は見られなかった。

生化学的検査の結果において、ベースライン時及びベースライン後の最大値が正常範囲より高い、基準範囲内、正常範囲よりも低い被験者の割合を表 2.7.4.7-42 に示す。

多くの生化学的検査項目において、被験者の多くはベースライン時及びベースライン後の最大値が正常範囲内、ないし T1D 及び T2D 患者で通常見られる範囲であった。

血液学的検査

治療期間 1 の投与前及び追跡調査時に採取した検体の生化学的検査結果から、臨床検査項目で臨床的に問題となる傾向又は変化は見られなかった。

血液学的検査の結果において、ベースライン時及びベースライン後の最大値が正常範囲より高い、正常範囲内、正常範囲よりも低い被験者の割合を表 2.7.4.7-43 に示す。

血液学的検査項目において、被験者は全般的にベースライン時及びベースライン後の最大値が正常範囲内であった。

2.7.4.5.8.1.7 臨床薬理試験の併合解析における心血管系の安全性

臨床薬理試験において、各試験でバイタルサイン及び 12 誘導心電図の測定で、心血管系の安全性を評価した。臨床薬理試験の併合解析における心血管系の安全性の結果を本項に、トレプロスチニル及びクエン酸を評価した試験の心血管安全性の結果を、それぞれ第 2.7.4.5.8.2.1.3 項及び第 2.7.4.5.8.2.2 項に示す。

2.7.4.5.8.1.7.1 バイタルサイン

臨床薬理試験でのバイタルサインは、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数を評価した。併合解析では、以下の測定時点に注目し評価した。

- MMTT 試験：T1D 及び T2D 患者でのベースライン時、投与 30 分後及び 2 時間後
- 正常血糖クランプ試験：健康被験者では、ベースライン時及び正常血糖クランプ法終了時、T1D 及び T2D 患者では、ベースライン時、投与 30 分後、2 時間後及び正常血糖クランプ法終了時

臨床薬理試験の併合解析におけるバイタルサインのベースラインからの変化量及びベースラインからの最大上昇のカテゴリー別の被験者割合の要約を表 2.7.4.5-28 に示す。臨床薬理試験の併合解析における健康被験者並びに、T1D 及び T2D 患者でのバイタルサインのベースラインからの変化量及びベースラインからの最大上昇のカテゴリー別の被験者割合の結果はそれぞれ表 2.7.4.7-44、表 2.7.4.7-45 に示す。

バイタルサインのベースラインからの変化量又はその変化量カテゴリー別の被験者割合において、治験薬投与に関連した傾向は見られなかった。収縮期血圧又は拡張期血圧が正常値よりも低く、ベースラインからの変化量が収縮期血圧-20 mmHg 以内、又は拡張期血圧-10 mmHg 以内となった被験者の割合は、本剤又はヒューマログ投与後で同様であった。収縮期血圧又は拡張期血圧、もしくは脈拍数が正常値よりも高く、ベースラインからの上昇がそれぞれ 20 mmHg 以上、10 mmHg 以上、又は 10 bpm 以上であった被験者の割合は、本剤又はヒューマログ投与後で同様であった。

表 2.7.4.5-28 臨床薬理試験の併合解析におけるバイタルサインのベースラインからの変化量及びベースラインからの最大上昇のカテゴリー別の被験者割合

Parameter	Category	Treatment LY900014 (N=290) n (%)	Humalog (N=289) n (%)
Systolic Blood Pressure (mmHg)	≤90 and change from baseline ≤-20	1 (0.3%)	1 (0.3%)
	≥140 and change from baseline ≥20	16 (5.5%)	28 (9.7%)
	≥180 and change from baseline ≥20	0 (0.0%)	2 (0.7%)
	≥140 and change from baseline ≥20 at 2 consecutive visits	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	Maximum increase from Baseline:		
	≥5	162 (55.9%)	156 (54.0%)
	≥10	104 (35.9%)	106 (36.7%)
	≥20	28 (9.7%)	35 (12.1%)
	≥30	6 (2.1%)	8 (2.8%)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	≤50 and change from baseline ≤-10	2 (0.7%)	3 (1.0%)
	≥90 and change from baseline ≥10	12 (4.1%)	13 (4.5%)
	≥105 and change from baseline ≥15	0 (0.0%)	1 (0.3%)
	≥90 and change from baseline ≥10 at 2 consecutive visits	0 (0.0%)	1 (0.3%)
	Maximum increase from Baseline:		
	≥5	123 (42.4%)	140 (48.4%)
	≥10	50 (17.2%)	64 (22.1%)
	≥20	4 (1.4%)	7 (2.4%)
	≥30	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Pulse Rate (bpm)	<50 and change from baseline ≤-15	1 (0.3%)	2 (0.7%)
	>100 and change from baseline >15	1 (0.3%)	1 (0.3%)
	Maximum increase from Baseline:		
	≥5	174 (60.0%)	161 (55.7%)
	≥10	105 (36.2%)	99 (34.3%)
	≥20	17 (5.9%)	14 (4.8%)
	≥30	3 (1.0%)	2 (0.7%)

Abbreviations: bpm = beats per minute; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category.
Note: Healthy subjects: ITRL, ITSH
Patients (Type 1 and Type 2 Diabetes): ITRR, ITRU, ITRV, ITRW, ITRZ
Positions of supine and semi-recumbent included in summary statistics.
Sources: [redacted]

正常血糖クランプ試験

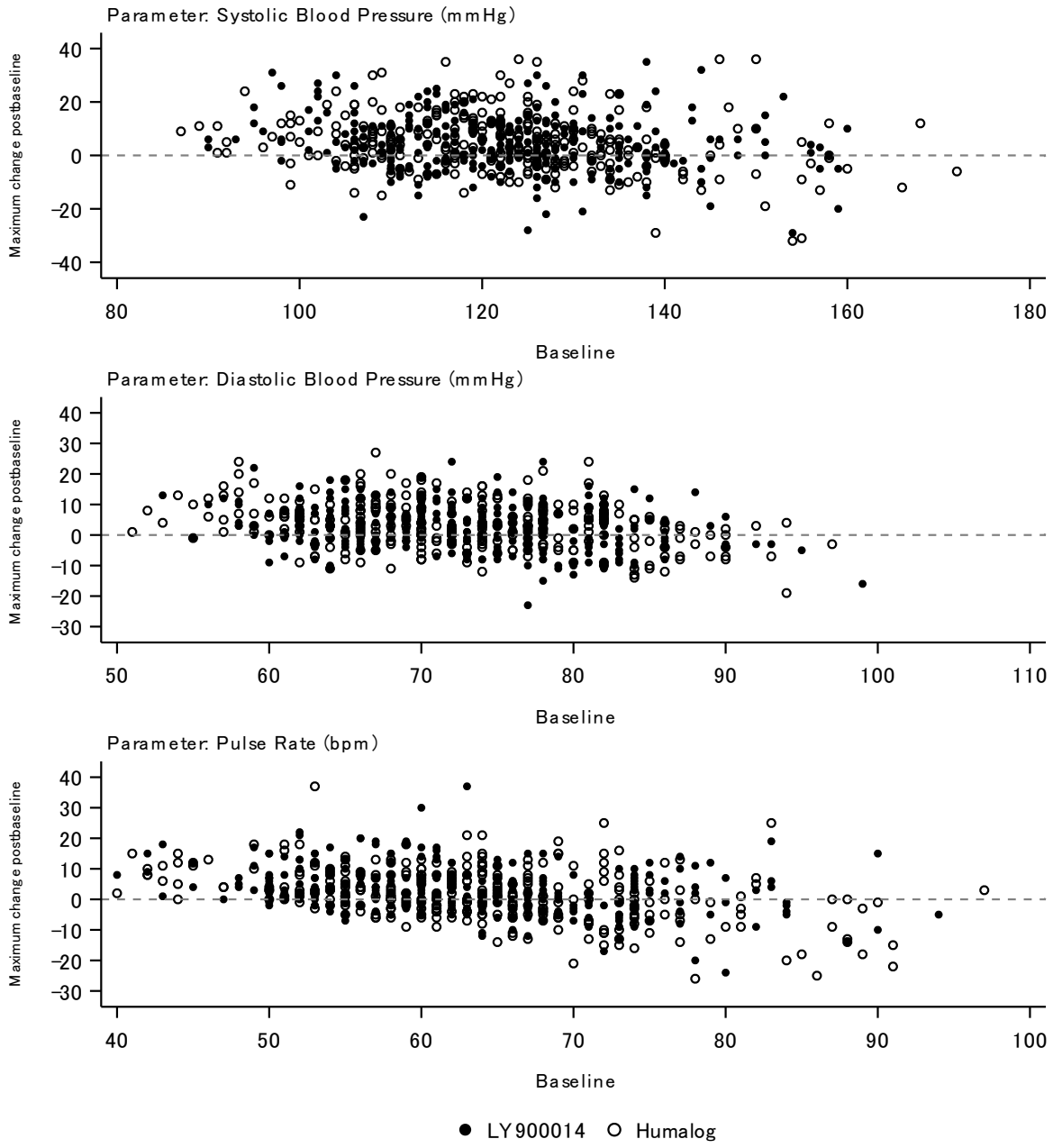
併合した正常血糖クランプ試験におけるバイタルサインの要約を表 2.7.4.7-46 に示す。

正常血糖クランプ法を実施した試験において、バイタルサインの測定値又はベースラインからの変化量では、治験薬投与に関連した傾向は見られなかった。バイタルサインのベースライン値及びベースライン後の最大変化量の散布図を図 2.7.4.5-2 に示す。正常血糖クランプ試験において本剤又はヒューマログ投与後のすべての被験者集団で、バイタルサインは同様の傾向を示した。

MMTT 試験

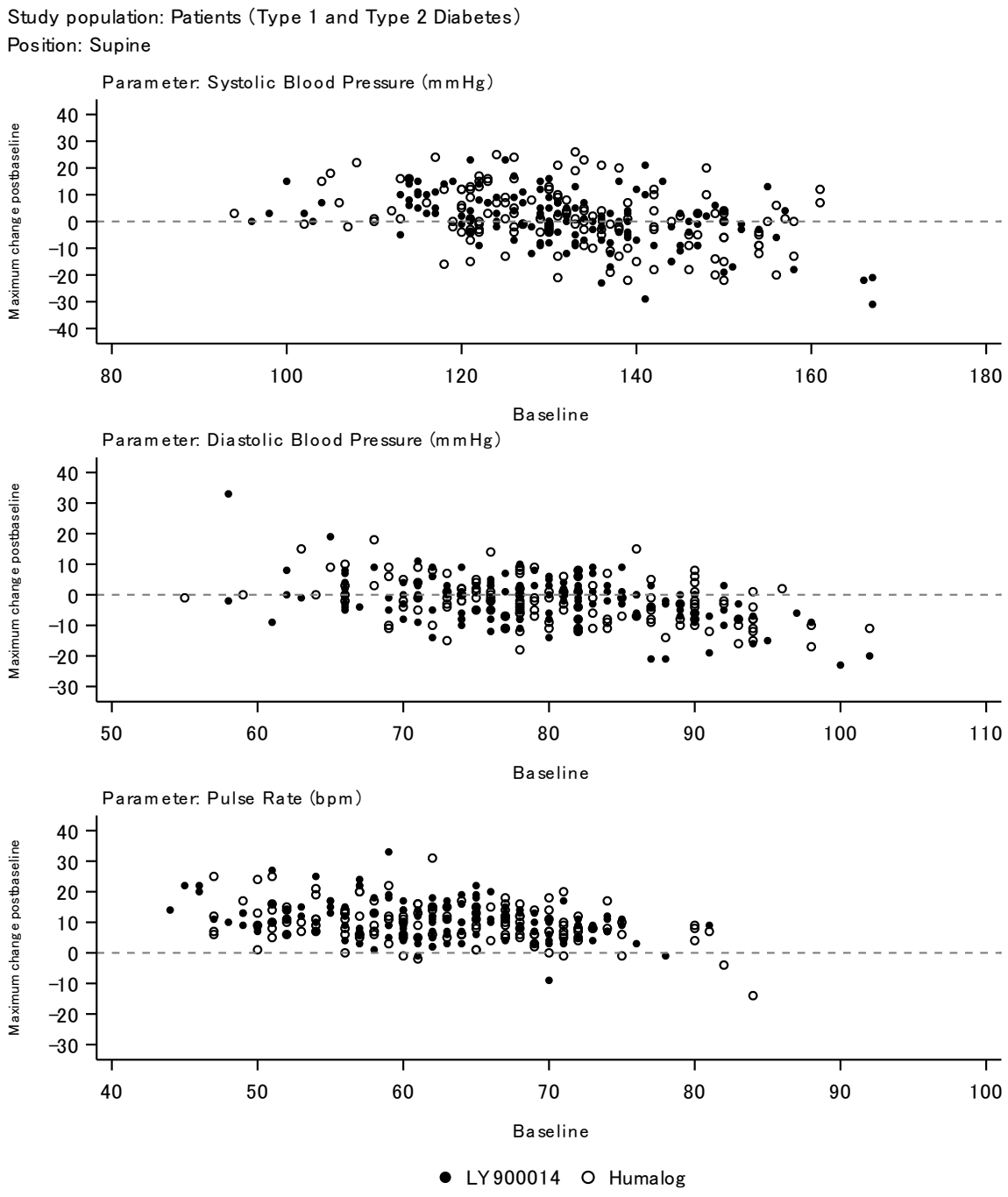
併合した MMTT 試験におけるバイタルサインの要約を表 2.7.4.7-47 に示す。

バイタルサイン測定値又はベースラインからの変化量では治験薬投与に関連した傾向は見られなかった。バイタルサインのベースライン値及びベースライン後の最大変化量の散布図を図 2.7.4.5-3 に示す。MMTT 試験において本剤又はヒューマログ投与後、バイタルサインは同様の傾向を示した。



Baseline is defined as predose for each individual study
Position of Semi-Recumbent also included in summary statistics
Healthy subjects: ITRL, ITSH
Patients (Type 1 and Type 2 Diabetes): ITRR, ITRU, ITRZ

図 2.7.4.5-2　正常血糖クランプ法を実施した臨床薬理試験における、投与後のすべての被験者集団の仰臥位バイタルサインのベースライン値及びベースライン後の最大変化量の散布図



Baseline is defined as predose for each individual study
Position of Semi-Recumbent also included in summary statistics
Patients (Type 1 and Type 2 Diabetes): ITRV, ITRW

図 2.7.4.5-3　MMTT 試験を実施した臨床薬理試験における、T1D 患者及び T2D 患者の仰臥位バイタルサインのベースライン値及びベースライン後の最大変化量の散布図

2.7.4.5.8.1.7.2　心電図

各試験のスケジュールに従い、安全性評価のために 12 誘導心電図を測定し、治験実施施設にて資格を有する医師が評価した。また、臨床的に問題となる心電図所見については治験担当医師の指示により有害事象として報告することとした。

ITRW 試験では、T2D 患者 1 例が、スクリーニング来院時に重度の洞性徐脈（重篤な有害事象）を発現して入院した（第 2.7.4.5.8.1.4.1 項参照）。臨床薬理試験の併合解析において、臨床的に問題となる心電図所見及び心電図所見に関連した有害事象は認められなかった。

2.7.4.5.8.2　製剤及び用量に関する臨床試験での安全性

本項では、安全性及び忍容性を評価するために実施した以下の臨床薬理試験について記載した。

- 添加剤トレプロスチニル及びクエン酸の評価試験
- インスリンポンプの安全性を評価する試験
- 皮下投与部位への影響を評価する試験

2.7.4.5.8.2.1　トレプロスチニルの評価試験

ITAO、ITAQ 及び ITRK 試験において、トレプロスチニルの安全性及び忍容性を評価した。

11 例の健康被験者（ITAO 試験）及び 8 例の T2D 患者（ITAQ 試験）を対象に、トレプロスチニル（4、40、120、400、1000 及び 2000 ng）の単回皮下投与を評価した。また、日本人健康被験者 8 例（ITRK 試験）を対象に、1000 ng のトレプロスチニル単回皮下投与を評価した。

本剤市販予定製剤 100 U/mL はトレプロスチニルを 1 μg/mL（1000 ng/mL）含むため、T1D 及び T2D の臨床試験の実施において、本剤のボーラスでの一般的な投与量（リスプロ 2～20 U）はトレプロスチニル 20～200 ng を含有するが、トレプロスチニルの全身曝露量は極めて低いものであった（第 2.7.1.3.1.1 項 ）。臨床薬理試験で評価したトレプロスチニルの最大用量 2000 ng は、臨床用量で想定される範囲におけるトレプロスチニルの 10～100 倍であった。

ITAO、ITAQ 及び ITRK 試験では、臨床用量の数倍のトレプロスチニルの投与でも、有害事象、心電図、血流効果又は注射部位反応における影響を及ぼさないことが確認された。これらの安全性所見から、評価した用量範囲におけるトレプロスチニル投与では全身的作用はなく、期待する局所での血管拡張作用をもたらすことが示された。以下に ITAO、ITAQ 及び ITRK 試験のトレプロスチニル投与後の安全性の結果概要を示す。

2.7.4.5.8.2.1.1　治験薬投与後の有害事象

ITAO、ITAQ、ITRK 試験（トレプロスチニル単回投与を含む）では、20 例（74.1%）の被験者で計 47 件の有害事象が発現し、このうち 14 例（51.9%）の被験者で発現した 14 件の有害事象が治験薬との因果関係が否定できないと判断された。ITAO、ITAQ、ITRK 試験において、治験薬との因果関係を問わないすべての有害事象を表 2.7.4.7-48 に、因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4.7-49 に示す。有害事象はすべての用量群で認められており、トレプロスチニルの用量増加に伴って有害事象発現割合が増加する傾向は認められなかった。

有害事象はいずれも軽度であり、心電図上の第二度房室ブロック（ITAO 試験）1 件を除いて、処置なく消失した。この事象は、対照薬（プラセボ）及びトレプロスチニルのすべての用量レベ

ルで持続的心電図モニタリング中に観察され、試験治療とは関係のない既存の症状の可能性があると考えられた。2000 ng（LY900014 200 U 相当）までのトレプロスチニル用量の増加に伴って全身作用を示唆するような有害事象（頭痛、下痢、悪心、顎痛、血管拡張、発疹、浮腫及び血圧低下等）（トレプロスト®注射液添付文書 2017）が臨床的に問題となるレベルまで増加することはなかった。

2.7.4.5.8.2.1.2　注射部位評価

肺動脈性肺高血圧症患者にトレプロスチニルを持続皮下投与したときに、最も多く見られた有害事象は注射部位疼痛であった（トレプロスト注射液添付文書 2017）。ITAO、ITAQ 及び ITRK 試験ではトレプロスチニルを皮下投与し、治験薬投与による注射部位の疼痛を、100 mm の VAS を用いて事前に規定された時点で評価した（0 mm は認知できない疼痛、100 mm は想像できる最も強い疼痛）。トレプロスチニル（4～2000 ng）投与直後に評価した VAS スコアを表 2.7.4.5-29、投与後のその他の時点の VAS スコアを表 2.7.4.7-50 に示す。

トレプロスチニル（4～2000 ng）皮下投与後の VAS スコア（中央値）は 100 mm のうち 0.0～6.0 であった。プラセボ投与後の VAS スコア（中央値）は、100 mm 中 0.0～1.0 であった。VAS スコア（中央値）は低く、注射部位疼痛のスコアが最も高かったのは投与直後であった。注射部位疼痛の強度が用量依存的に増加する傾向は認められなかった。トレプロスチニル及びプラセボ投与において、疼痛強度に臨床的に意味のある差は認められなかった。

表 2.7.4.5-29　トレプロスチニルを評価した試験における視覚的アナログスケール（VAS）で測定した投与直後の疼痛スコア

Statistic / score category	Treprostinil Dose												
	4 ng		40 ng		120 ng		400 ng		1000 ng			2000 ng	
	ITAO	ITAQ	ITAO	ITAQ	ITAO	ITAQ	ITAO	ITAQ	ITAO	ITAQ	ITRK	ITAO	ITAQ
Mean	6.8	1.1	3.6	3.1	3.1	1.5	6.3	0.0	5.9	0.0	7.6	10.2	1.4
SD	5.8	3.2	5.3	8.8	6.2	4.2	8.7	0.0	8.7	0.0	5.5	21.6	3.2
Median	6.0	0.0	3.0	0.0	0.5	0.0	2.0	0.0	1.0	0.0	5.0	1.0	0.0
Minimum	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
Maximum	16	9	16	25	18	12	23	0	24	0	18	66	9
N	8	8	8	8	8	8	8	8	9	8	8	9	8
0 mm	1 (12.5%)	7 (87.5%)	3 (37.5%)	7 (87.5%)	4 (50.0%)	7 (87.5%)	2 (25.0%)	8 (100.0%)	4 (44.4%)	8 (100.0%)	0 (0.0%)	4 (50.0%)	6 (75.0%)
1-10 mm	4 (50.0%)	1 (12.5%)	4 (50.0%)	0 (0.0%)	3 (37.5%)	0 (0.0%)	4 (50.0%)	0 (0.0%)	2 (22.2%)	0 (0.0%)	5 (62.5%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)
11-20 mm	3 (37.5%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	2 (22.2%)	0 (0.0%)	3 (37.5%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)
21-30 mm	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)
31-40 mm	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
41-50 mm	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
51-60 mm	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
≤10 mm	5 (62.5%)	8 (100.0%)	7 (87.5%)	7 (87.5%)	7 (87.5%)	7 (87.5%)	6 (75.0%)	8 (100.0%)	6 (66.7%)	8 (100.0%)	5 (62.5%)	6 (66.7%)	8 (100.0%)
≤20 mm	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	7 (87.5%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	7 (87.5%)	8 (100.0%)	8 (88.9%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (88.9%)	8 (100.0%)
≤45 mm	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	9 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	9 (100.0%)	8 (100.0%)

Abbreviations: N = number of subjects studied; SD = standard deviation.

Note: Intensity of pain was indicated as 0 mm = No pain and 100 mm = Worst imaginable pain.

Sources: [redacted]

2.7.4.5.8.2.1.3　心血管系の安全性

トレプロスチニルは血管拡張薬であり、持続静脈内投与又は持続皮下投与により血圧を低下させ、頻脈を引き起こすことが報告されている（トレプロスト注射液添付文書 2017、Remodulin United States Package Insert [USPI], 2018）。

2.7.4.5.8.2.1.3.1　バイタルサイン

トレプロスチニルを評価する試験において、収縮期及び拡張期血圧、並びに脈拍数を評価した。

血圧及び脈拍数は、トレプロスチニル投与によりベースラインから臨床的に意義のある変化を示さず、明らかな用量反応関係を示さなかった。また、プラセボ投与後と比較して、血圧及び脈拍数の変化に傾向は見られなかった。

バイタルサインの測定値に関する ITAQ、ITAO 及び ITRK 試験の個々の結果については、それぞれ治験総括報告書（第 5.3.3.2.1 項、第 5.3.3.1.2 項及び第 5.3.3.1.1 項）に示した。

2.7.4.5.8.2.1.3.2　心電図

ITAO、ITAQ 及び ITRK 試験では、12 誘導心電図をベースライン時及び投与 15 分後から 120 分後までの各時点で 3 回計測し、RR、QT、Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔（QT interval using Fridericia’s correction：QTcF）、QRS 間隔及び心拍数をパラメータに用いた。また、臨床的に問題となる心電図所見を有害事象として報告することとした。

2000 ng までのトレプロスチニル（LY900014 の臨床最大量 20 U の 10 倍である 200 U 相当）投与後に安全性を評価する試験では、心電図パラメータにおいて、臨床的に有意なベースラインからの変化、及び心電図所見に関する有害事象は認められなかった。

心電図パラメータに関する ITAQ、ITAO 及び ITRK 試験の個々の結果については、各試験の治験総括報告書（第 5.3.3.2.1 項、第 5.3.3.1.2 項及び第 5.3.3.1.1 項）に示した。

ITAQ、ITAO 及び ITRK 試験の QTcF 間隔の要約を表 2.7.4.5-30 に示す。

ITAQ 試験では、T2D 患者 1 例が 4、40、400、1000 及び 2000 ng のトレプロスチニル投与後に最大 QTcF 450 msec 超を示した。試験期間中、この患者の平均 QTcF 間隔は、ベースライン（投与-30 分及び 15 分）で 440.2～458.8 msec、投与後 434～465 msec の範囲であった。

ITAO 試験では、各 1 例に 400 ng 又は 1000 ng のトレプロスチニルを投与したところ、最大 QTcF450 msec 超が認められた。健康被験者（ITAO 及び ITRK 試験）又は T2D（ITAQ 試験）患者では、最大 QTcF480 msec 超、又は最大増加量である QTcF30 msec 超の増加は認められなかった。

表 2.7.4.5-30 トレプロスチニルを評価した試験における QTcF 間隔の要約

Treatment	Study	N	Range of Mean QTcF Intervals (msec) [a]	Maximum QTcF Interval (msec)[b] >450 n (%)	Maximum QTcF Interval (msec)[b] >480 n (%)	Maximum Increase in QTcF Interval (msec)[b] >30 n (%)	Maximum Increase in QTcF Interval (msec)[b] >60 n (%)
Treprostinil	ITAQ	8	418.5 to 427.3	1[c] (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ITAO	8[d]	389.1 to 408.3	2 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ITRK	8	401.8 to 409.4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Placebo	ITAQ	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	ITAO	10	389.1 to 408.3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ITRK	8	403.4 to 405.8	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Abbreviations: N = number of subjects studied; n = number of patients; NA = not applicable; QTcF = QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula.

[a] Range represents mean QTcF values across all time points for all treprostinil or placebo doses.

[b] Maximum thresholds and maximum increases are based on the mean of triplicate ECG measures.

[c] A single patient had maximum QTcF >450 msec at 5 dose levels.

[d] N = 9 for 1000 ng and 2000 ng treprostinil.

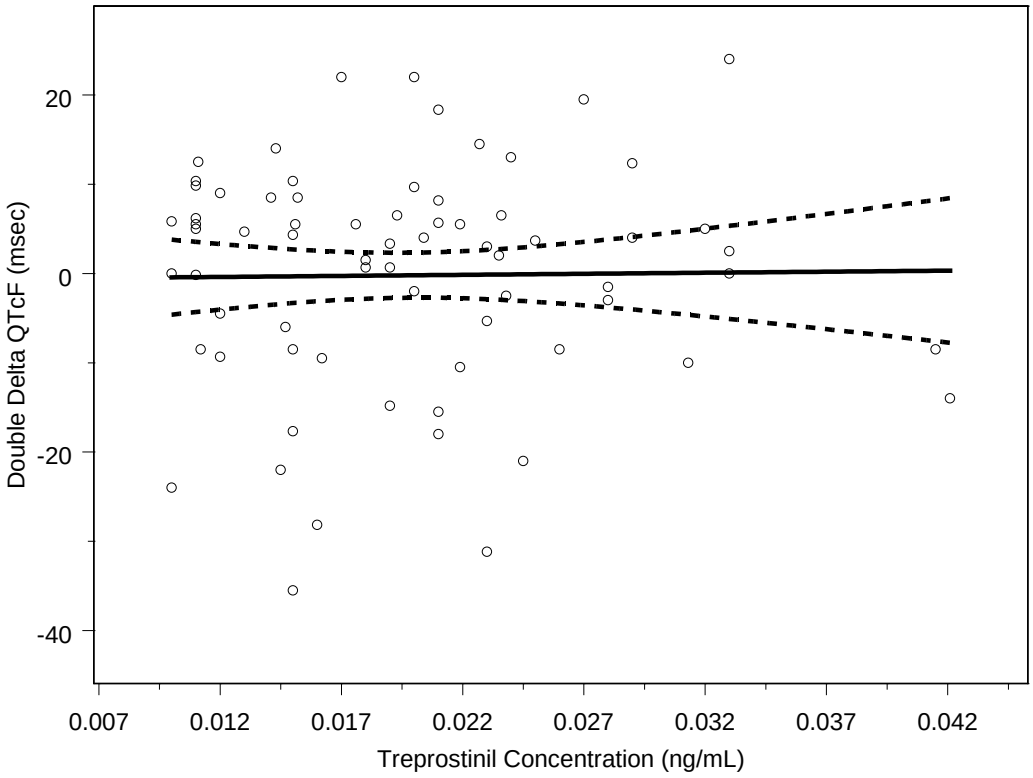
Sources: [redacted]

ITRK 及び ITAO 試験におけるトレプロスチニル濃度に関して、トレプロスチニル濃度-QTcF 解析により、ベースライン（投与-30 分及び-15 分の平均値）からの変化量、及び時間を一致させた対照補正（ダブルデルタ［ΔΔ］）QTcF からの変化量を評価した。対照のプラセボ群がなく ΔΔQTcF が算出できなかったため、ITAQ 試験は解析に含めなかった。

すべての投与後時点を含め、トレプロスチニル濃度に対して ΔΔQTcF をプロットして解析を実施した（図 2.7.4.5-4）。ΔΔQTcF 値について混合効果解析モデルを実施し、共変量としてトレプロスチニル濃度を含めた。関連する傾き及び 90%CI も示した。トレプロスチニル濃度 - ΔΔQTcF 勾配の関係は統計学的に有意ではなかった（p=0.9097）。

臨床用量での高用量 LY900014 の皮下投与は、20 U（トレプロスチニル 200 ng 相当）と推定される。50 U の LY900014（トレプロスチニル 500 ng 相当）投与後のトレプロスチニル濃度は定量下限未満であった（定量下限=0.01 ng/mL）。トレプロスチニルの 1000 ng 皮下投与後のトレプロスチニル濃度は定量可能であり、濃度-QTcF 効果関係を評価するために用いた。LY900014 では薬物動態学的な薬物相互作用が認められず、1000 ng のトレプロスチニル投与量は、臨床用量で想定される高用量（トレプロスチニル 200 ng 相当）と比較して約 5 倍のマージンをもたらすと考えられ、特別な集団ではこのマージンが更に低下する可能性がある。

トレプロスチニル 1000 ng 投与後の最高血中濃度（C_{max}）は、約 0.03 ng/mL であった。このトレプロスチニル濃度及び濃度-ΔΔQTcF 解析（図 2.7.4.5-4）に基づき、90%CI の上限は ΔΔQTc5.0 msec に相当し、10 msec の閾値を下回り、臨床的に問題とならないと考えられる。



Abbreviations: QTcF = QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula.
ΔΔQTcF= -0.666+ 23.5220*Treprostinil Concentration
P-value for slope=0.9097
Dashed line present 90% confidence intervals

図 2.7.4.5-4　血漿中トレプロスチニル濃度に対する対照補正後 QTcF における ベースラインからの平均変化量（ITAO 及び ITRK 試験）

2.7.4.5.8.2.2　クエン酸の評価試験

LY900014 市販予定製剤は 25 mM クエン酸を含有する。ITCA 試験では、ヒューマログと併用したクエン酸の安全性及び忍容性を評価した。本試験では、[redacted]～[redacted]mM のクエン酸を添加したヒューマログ市販製剤又は添加していないヒューマログ市販製剤を健康被験者に単回皮下投与した。

試験製剤の忍容性は全般的に良好で、有害事象の発現割合は 4 種の試験製剤間で大きな差はなく、有害事象による中止はなかった。注射部位疼痛に関して明らかな用量相関性は認められなかった（表 2.7.4.7-51）。注射部位の評価で紅斑又は浮腫が少数の被験者に認められたが、試験製剤間又はヒューマログ（対照薬）と比較して明らかな傾向は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図パラメータに臨床的に問題となる変化は認められなかった。ITCA 試験の結果の詳細は、治験総括報告書（第 5.3.3.1.3 項）に記載した。

以上より、クエン酸の安全性及び忍容性は、本試験でのクエン酸濃度の範囲で同様であった。

2.7.4.5.8.2.3　インスリンポンプの安全性を評価する試験

ITRF 及び ITSC 試験において、インスリンポンプを用いた CSII を用いた T1D 患者に対するヒューマログ投与と比較した本剤の安全性及び忍容性を評価した。インスリン量（本剤又はヒューマログ）は、食事の炭水化物含量に対応して患者ごとに設定した。

本剤とヒューマログとの間で、有害事象の発現割合又は重症度に臨床的に問題となる差は認められなかった。本剤投与後の有害事象が 74 件（因果関係が否定できない有害事象は 58 件）、ヒューマログ投与後の有害事象が 71 件（因果関係が否定できない有害事象は 60 件）であり、大多数の有害事象は軽度で、本剤及びヒューマログ投与後に最も多く見られた有害事象はいずれも頭痛であった。

低血糖の発現割合は本剤とヒューマログで同様であり、治験薬投与期間中に重度の低血糖の発現は認められなかった。重症低血糖（重篤な有害事象）が 2 件発現した。

- ヒューマログ投与開始後、ITRF 試験の導入期間に 1 件発現した。意識を消失して入院し、ブドウ糖を静脈注射して回復した。本事象は導入期間中に使用したヒューマログとの因果関係が否定できないとされたが、治験薬又は治験実施計画書の手順に関連したものではなかった。
- ITSC 試験の後観察期間に 1 件発現した。インスリン（インスリン アスパルト）投与後に意識を消失して入院し、ブドウ糖を静脈注射して回復した。治験薬との因果関係は否定された。

重症低血糖を発現した被験者の詳細な記述は各試験の治験総括報告書［第 5.3.3.2.2 項（ITRF 試験）及び第 5.3.4.2.5 項（ITSC 試験）］に示した。

局所忍容性は本剤及びヒューマログ投与群間で同様であった。カテーテル挿入部位の評価において、少数の被験者に注入部位における軽度の発疹及びごく軽度の紅斑が認められた。試験中に報告された早期のカテーテル交換の数は、ヒューマログと比較して本剤で低いか、同程度であり、注入遮断は検出されなかった。本剤とヒューマログ投与群において、投与直後から投与 300 分後の評価の中で、投与直後（0 分）から 20 分後に、VAS による注入部位疼痛のスコアが最も高かった。本剤はヒューマログと比較して VAS スコア（中央値）がわずかに高かったが、両投与群の VAS スコアの 93%～100%は 45 mm（第 2.5.5 項参照）以下であった。さらに、ITSC 試験において患者評価によるインスリンポンプを用いた注入の全体的な許容度が本剤及びヒューマログで類似していたことから（第 2.7.6.21 項参照）、ヒューマログと比較して本剤でわずかに VAS スコアが高いことは、患者の観点では臨床的に問題ではないと考えられた。

臨床検査値、バイタルサイン又は心電図における評価項目に臨床的に問題となる変化又は特異的な傾向は認められなかった。

2.7.4.5.8.2.4　皮下投与部位への影響を評価する試験

ITRT 試験では、健康被験者を対象とし、異なる 3 部位［腹部、上腕部（三角筋部）、大腿部］に本剤 15 U を単回皮下投与したときの忍容性を評価した。3 部位すべての皮下投与部位で良好な忍容性が認められた。有害事象の発現割合及び重症度は、3 部位間で同程度であった（表 2.7.4.5-31）。発現割合が高い有害事象（適用部位紅斑、カテーテル留置部位内出血、疼痛、腫脹）

は、正常血糖クランプの手技と関連していた。重症度はいずれも軽度であった。低血糖の有害事象は認められなかった。

3 部位への皮下投与の忍容性はおおむね良好であった。異なる皮下投与部位での注射部位反応に臨床的に重要な違いはなく、臨床的に問題となると考えられる違い又は傾向も認められなかった。注射部位の評価では、一過性の軽度の疼痛（腹部及び上腕部）が 3 例、軽度の掻痒（上腕部）が 1 例に認められた。浮腫、紅斑、硬結の発現はなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

表 2.7.4.5-31　治験薬の皮下投与後に発現した有害事象（因果関係を問わない）（ITRT 試験）

Treatment	Number of subjects	Number of subjects [%] with adverse events	Number of adverse events and severity[a]	
15 U LY900014 Abdomen	25	9 [36.0%]	Mild	21
			Moderate	0
			Severe	0
			Total	21
15 U LY900014 Thigh	26	9 [34.6%]	Mild	17
			Moderate	0
			Severe	0
			Total	17
15 U LY900014 Deltoid	26	13 [50.0%]	Mild	18
			Moderate	0
			Severe	0
			Total	18

[a] Only the maximum severity of each adverse event is reported

Source: [redacted]

2.7.4.5.9　薬物乱用

本剤及びヒューマログ、又はヒトインスリン（薬理学的分類）のいずれでも、薬物乱用に関する既知の情報はない。本剤の臨床試験で薬物乱用は認められなかった。

2.7.4.5.10　離脱症状及び反跳現象

糖尿病患者を対象とした本剤の離脱症状及び反跳現象を系統的には検討しなかった。

2.7.4.5.11　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作を行う能力、並びに精神機能に及ぼす本剤の影響を特別に探索する試験は実施しなかった。

本剤を使用する場合、低血糖の潜在的リスクがあるため、運転中又は機械類の使用中に低血糖を避けるための予防措置を講じるよう患者に助言すべきである。

2.7.4.5.12　長期投与の安全性評価（ITRM 試験：52 週間）

2.7.4.5.12.1　全体集団における結果

本項では、ITRM 試験の全体集団のうち、投与期間を 52 週間に設定した二重盲検下の本剤食直前群及びヒューマログ食直前群を中心に述べる。

被験者の内訳を図 2.7.6.25-3 に、被験者の内訳の要約を表 2.7.6.25-1 に示す。全体集団では、893 例が本剤食直前群及びヒューマログ食直前群に無作為割付され（本剤食直前群 451 例、ヒューマログ食直前群 442 例）、無作為割付後、75 例［本剤食直前群 37 例（8.2%）、ヒューマログ食直前群 38 例（8.6%）］が治験薬投与を中止し、67 例［本剤食直前群 33 例（7.3%）、ヒューマログ食直前群 34 例（7.7%）］が試験を中止した。治験薬投与中止及び試験中止の症例数及び中止理由について、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

安全性の解析には、治験薬を少なくとも 1 回投与された 893 例を安全性解析対象集団（食直前群）（本剤食直前群 451 例、ヒューマログ食直前群 442 例）として用いた。

被験者背景の詳細は第 2.7.6.25.2.2 項に記載した。

2.7.4.5.12.1.1　全般的な曝露状況

無作為割付時から投与 52 週時までの治験薬の曝露状況を表 2.7.6.25-6 に示す。

治験薬の曝露期間の平均値は、本剤食直前群が 349.6 日及びヒューマログ食直前群が 346.8 日であり、総曝露量は、本剤食直前群が 431.6 人年及びヒューマログ食直前群が 419.7 人年であった。

2.7.4.5.12.1.2　有害事象の要約

無作為割付時から後観察期間までに発現した有害事象の要約を表 2.7.6.25-7 に示す。

本剤食直前群で治験薬を投与された 451 例のうち、有害事象は 306 例（67.8%）、重篤な有害事象は 54 例（12.0%）に発現した。ヒューマログ食直前群で治験薬を投与された 442 例のうち、有害事象は 298 例（67.4%）、重篤な有害事象は 68 例（15.4%）に発現した。試験中止に至った有害事象は、本剤食直前群で 5 例（1.1%）、ヒューマログ食直前群で 2 例（0.5%）に発現した。無作為割付時から後観察期間までに本剤食直前群及びヒューマログ食直前群の各 1 例（0.2%）が死亡した。

2.7.4.5.12.1.3　有害事象

2.7.4.5.12.1.3.1　有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象

無作為割付時から後観察期間までに、治験薬投与後に新たに発現した、又はベースライン時より悪化した有害事象（因果関係を問わない／因果関係が否定できない）の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.25-15 に示す。

1 件以上の有害事象が発現した被験者の割合は、本剤食直前群 67.8%（306 例）及びヒューマログ食直前群 67.4%（298 例）で同様であった。

1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現した被験者の割合は、本剤食直前群 9.5%（43 例）及びヒューマログ食直前群 8.6%（38 例）であった。

無作為割付時から後観察期間までに、いずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した有害事象を時期別に表 2.7.4.5-32 に示す。

全体集団において、初発の有害事象が最も多く発現した時期は、いずれの投与群も「3 ヵ月まで」であり、次いでいずれの投与群も「4～6 ヵ月」であった。長期投与により、初発の有害事象で発現例数が顕著に増加した事象はなく、新たな安全性の問題は認められなかった。

表 2.7.4.5-32　全体集団においていずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した有害事象：時期別
［安全性解析対象集団（食直前群）］（ITRM 試験 52 週：無作為割付時から後観察期間まで）

		LY900014				HUMALOG			
基本語	Preferred Term	～3months (N=451) n (%)	4～6months (N=449) n (%)	7～9months (N=440) n (%)	10～months (N=428) n (%)	～3months (N=442) n (%)	4～6months (N=434) n (%)	7～9months (N=425) n (%)	10～months (N=413) n (%)
	Death	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SAE	22 (4.9)	24 (5.3)	13 (3.0)	14 (3.3)	29 (6.6)	17 (3.9)	18 (4.2)	22 (5.3)
	Discontinuation from study drug	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Patients with >=1 TEAE	201 (44.6)	138 (30.7)	94 (21.4)	120 (28.0)	196 (44.3)	132 (30.4)	101 (23.8)	120 (29.1)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	42 (9.3)	28 (6.2)	12 (2.7)	23 (5.4)	46 (10.4)	19 (4.4)	6 (1.4)	27 (6.5)
低血糖	Hypoglycaemia	12 (2.7)	13 (2.9)	4 (0.9)	8 (1.9)	17 (3.8)	13 (3.0)	11 (2.6)	10 (2.4)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	18 (4.0)	3 (0.7)	6 (1.4)	2 (0.5)	17 (3.8)	10 (2.3)	5 (1.2)	5 (1.2)
インフルエンザ	Influenza	16 (3.5)	3 (0.7)	3 (0.7)	3 (0.7)	15 (3.4)	4 (0.9)	1 (0.2)	4 (1.0)
背部痛	Back pain	5 (1.1)	4 (0.9)	4 (0.9)	3 (0.7)	4 (0.9)	2 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.7)
気管支炎	Bronchitis	8 (1.8)	4 (0.9)	2 (0.5)	3 (0.7)	6 (1.4)	7 (1.6)	5 (1.2)	0 (0.0)
高血圧	Hypertension	6 (1.3)	3 (0.7)	1 (0.2)	4 (0.9)	5 (1.1)	2 (0.5)	1 (0.2)	5 (1.2)
副鼻腔炎	Sinusitis	5 (1.1)	4 (0.9)	1 (0.2)	2 (0.5)	5 (1.1)	5 (1.2)	2 (0.5)	1 (0.2)
尿路感染	Urinary tract infection	4 (0.9)	4 (0.9)	4 (0.9)	2 (0.5)	5 (1.1)	4 (0.9)	1 (0.2)	1 (0.2)
嘔吐	Vomiting	5 (1.1)	2 (0.4)	3 (0.7)	1 (0.2)	3 (0.7)	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.2)
胃腸炎	Gastroenteritis	4 (0.9)	2 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.7)	7 (1.6)	3 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.5)
悪心	Nausea	3 (0.7)	1 (0.2)	3 (0.7)	1 (0.2)	5 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.5)	4 (1.0)

事象名：MedDRA ver21.1

2.7.4.5.12.1.4　死亡及びその他重篤な有害事象

無作為割付時から後観察期間までの重篤な有害事象の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.25-8 に示す。無作為割付時から後観察期間までに 2 例（本剤食直前群及びヒューマログ食直前群で各 1 例）が死亡した。これら 2 例は、投与 26 週時までに死亡例として報告された症例であり、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された（詳細は第 2.7.6.22.2.5.4 項参照）。

全体で 1 件以上の重篤な有害事象を発現した被験者は 122 例（13.7%）［本剤食直前群 54 例（12.0%）、ヒューマログ食直前群 68 例（15.4%）］で、発現割合は投与群間で同様であった。全体で、最も多く見られた重篤な有害事象は低血糖（治験担当医師により確認され、神経学的障害のために介助を必要とする）（72 例、8.1%）［本剤食直前群 33 例（7.3%）、ヒューマログ食直前群 39 例（8.8%）］であった。

2.7.4.5.12.1.5　その他の重要な有害事象

2.7.4.5.12.1.5.1　治験薬投与中止に至った有害事象

無作為割付時から投与 52 週時までに治験薬投与中止に至った有害事象の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.25-9 に、試験中止に至った有害事象の発現例数及び発現割合を ITRM 試験 52 週治験総括報告書（第 5.3.5.1.1.1 項）Table ITRM.14.29 に示す。

治験薬投与中止に至った有害事象は 12 例（本剤食直前群 7 例、ヒューマログ食直前群 5 例）に認められ、試験中止に至った有害事象は 7 例（本剤食直前群 5 例、ヒューマログ食直前群 2 例）に認められた。

2.7.4.5.12.1.5.2　全身性過敏症反応

無作為割付時から後観察期間までの全身性過敏症反応に関連する事象の発現例数及び発現割合を ITRM 試験 52 週治験総括報告書（第 5.3.5.1.1.1 項）Table ITRM.14.39 に、治験薬との因果関係が否定できない全身性過敏症反応に関連する事象の発現例数及び発現割合を ITRM 試験 52 週治験総括報告書（第 5.3.5.1.1.1 項）Table ITRM.14.40 に示す。

全身性過敏症反応に関連する事象の発現割合は広域検索が 72 例（8.1%）［本剤食直前群 39 例（8.6%）、ヒューマログ食直前群 33 例（7.5%）］、狭域検索が 36 例（4.0%）［本剤食直前群 18 例（4.0%）、ヒューマログ食直前群 18 例（4.1%）］であった。狭域検索による治験薬との因果関係が否定できない全身性過敏症反応に関連する事象を 1 件以上発現した被験者は 2 例（0.2%）（本剤食直前群及びヒューマログ食直前群で各 1 例）で、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。広域検索で新たに観察された症例はいなかった。

2.7.4.5.12.1.5.3　注射部位反応

無作為割付時から後観察期間までの注射部位反応に関連する事象の発現例数及び発現割合を ITRM 試験 52 週治験総括報告書（第 5.3.5.1.1.1 項）Table ITRM.12.10 に、治験薬との因果関係が否定できない注射部位反応に関連する事象の発現例数及び発現割合を ITRM 試験 52 週治験総括報告書（第 5.3.5.1.1.1 項）Table ITRM.14.30 に示す。

全体で、1 件以上の注射部位反応に関連する事象を発現した被験者は 19 例（2.1%）で、計 31 件の注射部位反応に関連する事象の重症度は、軽度 28 件、中等度 3 件であった。注射部位反応に

関連する事象の発現割合は、本剤食直前群［15 例（3.3%）］でヒューマログ食直前群［4 例（0.9%）］と比較して、統計学的に有意に高かった。

2.7.4.5.12.1.5.4 肝胆道疾患

無作為割付時から後観察期間までの肝胆道疾患に関連する事象の発現例数及び発現割合をITRM 試験 52 週治験総括報告書（第 5.3.5.1.1.1 項）Table ITRM.12.11 に示す。

肝胆道疾患に関連する事象の発現割合［広域及び狭域検索共に本剤食直前群 5 例（1.1%）、ヒューマログ食直前群 6 例（1.4%）］では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

2.7.4.5.12.1.5.5 低血糖

2.7.4.5.12.1.5.5.1 重症低血糖

導入期間、投与 26 週から投与 52 週時まで、及び無作為割付時から投与 52 週時までの重症低血糖の発現率及び発現割合を表 2.7.6.25-10 に示す。

導入期間、投与 26 週から投与 52 週時まで、及び無作為割付時から投与 52 週時までの重症低血糖の発現率及び発現割合について、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

重篤な有害事象から重症低血糖の可能性がある事象を MedDRA にて抽出した結果を ITRM 試験 52 週治験総括報告書（第 5.3.5.1.1.1 項）Table ITRM.12.13 に示す。

1 件以上の重症低血糖の可能性がある事象を発現した被験者は 71 例［本剤食直前群 33 例（7.3%）、ヒューマログ食直前群 38 例（8.6%）］であり、重症低血糖と同じ発現例数であった。

食後重症低血糖の発現率及び発現割合に関する詳細を ITRM 試験 52 週治験総括報告書（第 5.3.5.1.1.1 項）Table ITRM.14.45、Table ITRM.14.46 及び Table ITRM.14.47 に示す。

無作為割付時から投与 52 週時までにおいて、食後 4 時間以内及び食後 4 時間超の食後重症低血糖の発現率及び発現割合は、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

2.7.4.5.12.1.5.5.2 低血糖発現率及び発現割合

無作為割付時から投与 52 週時までの低血糖発現率（1 年あたりに調整）及び発現割合を表 2.7.6.25-11 及び表 2.7.6.25-12 に、ベースライン及び 0～52 週時における低血糖の発現率及び発現割合を ITRM 試験 52 週治験総括報告書（第 5.3.5.1.1.1 項）Figure ITRM.12.1（血糖値 70 mg/dL 以下）及び Figure ITRM.12.2（血糖値 54 mg/dL 未満）に示す。

血糖値が確認された症候性低血糖、すべての血糖値が確認された低血糖、非夜間低血糖及び夜間低血糖（それぞれ、血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満）の発現率及び発現割合では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

2.7.4.5.12.1.5.5.3 食後低血糖の発現率及び発現割合

無作為割付時から投与 52 週時までの血糖値が確認された症候性食後低血糖の発現率（血糖値 70 mg/dL 以下）を表 2.7.6.25-13 に、発現例数及び発現割合（血糖値 70 mg/dL 以下）を表 2.7.6.25-14 に示す。

血糖値が確認された症候性食後低血糖、並びに血糖値が確認された症候性及び無症候性食後低血糖（それぞれ、血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満）の食後 4 時間超の発現率では、

本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して統計学的に有意に低かったが、食後 0.5 時間以内、食後 1 時間以内、食後 2 時間以内、食後 4 時間以内、食後 1 時間超 2 時間以内、食後 2 時間超 4 時間以内のいずれの発現率においても、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。また、血糖値が確認された症候性食後低血糖、並びに血糖値が確認された症候性及び無症候性食後低血糖（いずれも血糖値 54 mg/dL 未満）では、食後 1 時間以内の発現割合は本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して統計学的に有意に高かったが、それ以外の時間帯では投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

2.7.4.5.12.1.6　臨床検査値

無作為割付時から投与 52 週時（LOCF）までに、いずれの投与群においても臨床検査値に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2.7.4.5.12.1.7　バイタルサイン（及び体重）

無作為割付時から後観察期間（LOCF）までに、血圧、脈拍数、体重又は BMI では、各投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

2.7.4.5.12.2　日本人集団における結果

T1D 患者を対象とした ITRM 試験の日本人集団では、167 例が治験薬投与群に無作為割付された（本剤食直前群 62 例、ヒューマログ食直前群 59 例、本剤食事開始後群 46 例）。ITRM 試験の日本人集団の投与 52 週時までの中止の内訳を ITRM 試験 52 週治験総括報告書 日本補遺（第 5.3.5.1.1.1 項）Table ITRM.4.1 に示す。

52 週の試験を完了した被験者は、163 例であった（本剤食直前群 60 例、ヒューマログ食直前群 59 例、本剤食事開始後群 44 例）。

安全性の解析には、治験薬を少なくとも 1 回投与された 167 例を日本人安全性解析対象集団（本剤食直前群 62 例、ヒューマログ食直前群 59 例、本剤食事開始後群 46 例）として用いた。

2.7.4.5.12.2.1　有害事象の要約

無作為割付時から後観察期間までに発現した有害事象の要約（日本人／全体集団）を表 2.7.4.5-33 に示す。

日本人集団において、本剤食直前群、ヒューマログ食直前群、本剤食事開始後群で、それぞれ 62 例、59 例、46 例に治験薬が投与された。有害事象は、それぞれ 51 例（82.3%）、43 例（72.9%）、37 例（80.4%）、重篤な有害事象は、それぞれ 3 例（4.8%）、8 例（13.6%）、6 例（13.0%）に発現した。因果関係が否定できない有害事象は、本剤食直前群、ヒューマログ食直前群、本剤食事開始後群で、それぞれ 9 例（14.5%）、6 例（10.2%）、5 例（10.9%）に発現し、治験薬投与中止に至った有害事象は、本剤食事開始後群で 2 例に発現した。死亡及び試験中止に至った有害事象は、本剤食事開始後群で各 1 例に発現した。

表 2.7.4.5-33　有害事象の要約［安全性解析対象集団（食直前群）／日本人安全性解析対象集団］
（ITRM 試験 52 週：無作為割付時から後観察期間まで）

	Japanese										Overall				
	Humalog (N=59)		LY900014 (N=62)		LY900014 Postmeal (N=46)		p-values				Humalog (N=442)		LY900014 (N=451)		p-values
								Pairwise*e							
Number of Subjects*a	n (%)		n (%)		n (%)		Overall *d	Trt A vs. Trt B	Trt A vs. Trt C	Trt B vs. Trt C	n (%)		n (%)		Pairwise *e
Deaths*b	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0.275	-	0.438	0.426	1	(0.2)	1	(0.2)	>0.999
Serious Adverse Events	8	(13.6)	3	(4.8)	6	(13.0)	0.197	0.120	>0.999	0.166	68	(15.4)	54	(12.0)	0.145
Discontinuations from Study due to an Adverse Event	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0.275	-	0.438	0.426	2	(0.5)	5	(1.1)	0.451
Discontinuations from Study Treatment due to an Adverse Event	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.3)	0.075	-	0.190	0.179	5	(1.1)	7	(1.6)	0.773
Treatment-Emergent Adverse Events	43	(72.9)	51	(82.3)	37	(80.4)	0.442	0.276	0.489	0.808	298	(67.4)	306	(67.8)	0.943
Treatment-Emergent Adverse Events Related to Study Treatment*c	6	(10.2)	9	(14.5)	5	(10.9)	0.795	0.584	>0.999	0.773	38	(8.6)	43	(9.5)	0.643

Abbreviations: N = number of subjects in analysis population; n = number of subjects with at least one adverse event per event type; - = not applicable;

Trt A=Humalog; Trt B=LY900014; Trt C=LY900014 Postmeal.

*a - Subjects may be counted in more than one category.

*b - Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.

*c - Includes events that were considered related to study treatment as judged by the investigator.

*d - p-value for overall treatment effect were computed using Fisher's exact test.

*e - p-values for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's exact test.

2.7.4.5.12.2.2　有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治験薬投与後に新たに発現した事象、又はベースライン時に比べ重症度が悪化した有害事象のうち、全体集団においていずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び発現割合（日本人／全体集団）を表 2.7.4.5-34 に、すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び発現割合（日本人／全体集団）を表 2.7.4.7-52 に示す。

日本人集団のいずれかの群で 5%以上の発現割合が見られた有害事象（SOC）は、感染症および寄生虫症（本剤食直前群 54.8%、ヒューマログ食直前群 44.1%、本剤食事開始後群 50.0%、以下同順）、皮膚および皮下組織障害（17.7%、8.5%、8.7%）、筋骨格系および結合組織障害（16.1%、10.2%、15.2%）、胃腸障害（14.5%、18.6%、17.4%）、傷害、中毒および処置合併症（12.9%、5.1%、15.2%）、眼障害（12.9%、6.8%、10.9%）、神経系障害（9.7%、5.1%、6.5%）、一般・全身障害および投与部位の状態（8.1%、3.4%、8.7%）、代謝および栄養障害（6.5%、10.2%、8.7%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（6.5%、8.5%、2.2%）、血管障害（4.8%、8.5%、6.5%）、並びに臨床検査（3.2%、5.1%、8.7%）であった。

日本人集団において本剤食直前群又は本剤食事開始後群で 2 例以上に見られた有害事象（PT）は、上咽頭炎［本剤食直前群 20 例（32.3%）、ヒューマログ食直前群 15 例（25.4%）、本剤食事開始後群 13 例（28.3%）、以下同順］、インフルエンザ［5 例（8.1%）、7 例（11.9%）、5 例（10.9%）］、胃腸炎［3 例（4.8%）、2 例（3.4%）、4 例（8.7%）］、気管支炎［3 例（4.8%）、2 例（3.4%）、0 例（0.0%）］、皮膚裂傷［3 例（4.8%）、0 例（0.0%）、0 例（0.0%）］、低血糖［2 例（3.2%）、5 例（8.5%）、2 例（4.3%）］、白内障［2 例（3.2%）、1 例（1.7%）、1 例（2.2%）］、背部痛及び下痢［各 2 例（3.2%）、各 0 例（0.0%）、各 1 例（2.2%）］、慢性胃炎及び上気道の炎症［各 2 例（3.2%）、各 1 例（1.7%）、各 0 例（0.0%）］、咽頭炎、接触皮膚炎、皮膚炎及び頚髄神経根障害［各 2 例（3.2%）、各 0 例（0.0%）、各 0 例（0.0%）］、湿疹［1 例（1.6%）、2 例（3.4%）、3 例（6.5%）］、腎結石症［1 例（1.6%）、0 例（0.0%）、2 例（4.3%）］、感覚鈍麻［0 例（0.0%）、2 例（3.4%）、2 例（4.3%）］、並びに皮膚擦過傷及び脂質異常症［各 0 例（0.0%）、各 0 例（0.0%）、各 2 例（4.3%）］であった。

また、日本人集団で見られた治験薬との因果関係が否定できない有害事象（PT）は、低血糖［本剤食直前群 2 例（3.2%）、ヒューマログ食直前群 5 例（8.5%）、本剤食事開始後群 1 例（2.2%）、以下同順］、注射部位反応、注射部位疼痛及び頻脈［各 1 例（1.6%）、各 0 例（0.0%）、各 1 例（2.2%）］、注射部位内出血、注射部位硬結、糖尿病網膜症及び体重増加［各 1 例（1.6%）、各 0 例（0.0%）、各 0 例（0.0%）］、網膜出血［0 例（0.0%）、0 例（0.0%）、1 例（2.2%）］及び脂肪肝［0 例（0.0%）、1 例（1.7%）、0 例（0.0%）］であった。

低血糖については、症例報告書で別途データ収集を行い評価している。その結果を第 2.7.4.5.12.2.4.2 項に示す。

表 2.7.4.5-34　全体集団においていずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び発現割合［安全性解析対象集団（食直前群）／日本人安全性解析対象集団］（ITRM 試験 52 週：無作為割付時から後観察期間まで）

		因果関係を問わない TEAE					因果関係を否定できない TEAE				
		日本人			全体		日本人			全体	
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	HUMALOG (N=59) n (%)	LY900014 (N=62) n (%)	LY900014 Postmeal (N=46) n (%)	HUMALOG (N=442) n (%)	LY900014 (N=451) n (%)	HUMALOG (N=59) n (%)	LY900014 (N=62) n (%)	LY900014 Postmeal (N=46) n (%)	HUMALOG (N=442) n (%)	LY900014 (N=451) n (%)
有害事象発現例数（%）		43 (72.9)	51 (82.3)	37 (80.4)	298 (67.4)	306 (67.8)	6 (10.2)	9 (14.5)	5 (10.9)	38 (8.6)	43 (9.5)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	26 (44.1)	34 (54.8)	23 (50.0)	191 (43.2)	202 (44.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	15 (25.4)	20 (32.3)	13 (28.3)	78 (17.6)	85 (18.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (2.2)	30 (6.8)	25 (5.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	Influenza	7 (11.9)	5 (8.1)	5 (10.9)	24 (5.4)	24 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	Bronchitis	2 (3.4)	3 (4.8)	0 (0.0)	18 (4.1)	16 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	Sinusitis	2 (3.4)	0 (0.0)	1 (2.2)	12 (2.7)	12 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	Urinary tract infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (2.3)	12 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	Gastroenteritis	2 (3.4)	3 (4.8)	4 (8.7)	13 (2.9)	9 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	6 (10.2)	10 (16.1)	7 (15.2)	55 (12.4)	55 (12.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	Back pain	0 (0.0)	2 (3.2)	1 (2.2)	9 (2.0)	16 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	11 (18.6)	9 (14.5)	8 (17.4)	46 (10.4)	49 (10.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	Vomiting	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	6 (1.4)	11 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	Nausea	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (2.3)	8 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	6 (10.2)	4 (6.5)	4 (8.7)	52 (11.8)	39 (8.6)	5 (8.5)	2 (3.2)	1 (2.2)	32 (7.2)	22 (4.9)
低血糖	Hypoglycaemia	5 (8.5)	2 (3.2)	2 (4.3)	39 (8.8)	29 (6.4)	5 (8.5)	2 (3.2)	1 (2.2)	27 (6.1)	20 (4.4)

		因果関係を問わない TEAE					因果関係を否定できない TEAE				
		日本人			全体		日本人			全体	
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	HUMALOG (N=59) n (%)	LY900014 (N=62) n (%)	LY900014 Postmeal (N=46) n (%)	HUMALOG (N=442) n (%)	LY900014 (N=451) n (%)	HUMALOG (N=59) n (%)	LY900014 (N=62) n (%)	LY900014 Postmeal (N=46) n (%)	HUMALOG (N=442) n (%)	LY900014 (N=451) n (%)
血管障害	Vascular disorders	5 (8.5)	3 (4.8)	3 (6.5)	20 (4.5)	21 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	Hypertension	2 (3.4)	1 (1.6)	0 (0.0)	12 (2.7)	14 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in safety population; n = number of subjects in the specific category.
事象名：MedDRA ver21.1
Preferred term: 全体集団での因果関係を問わない TEAE で、2%以上に発現している事象
System Organ Class: 当該 SOC 下で発現したすべての PT を含む例数（%）

日本人集団においていずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した有害事象を時期別に表 2.7.4.5-35 に示す。

日本人集団において、初発の有害事象が最も多く発現した時期は、本剤食直前群では「3 ヵ月まで」、本剤食事開始後群では「4～6 ヵ月」、ヒューマログ食直前群では「10 ヵ月以降」であった。次いで本剤食直前群では「10 ヵ月以降」、本剤食事開始後群では「3 ヵ月まで」、ヒューマログ食直前群では「3 ヵ月まで」であった。長期投与により、初発の有害事象で発現例数が顕著に増加した事象はなく、新たな安全性の問題は認められなかった。

表 2.7.4.5-35　日本人集団においていずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した有害事象：時期別
（日本人安全性解析対象集団）（ITRM 試験 52 週：無作為割付時から後観察期間まで）

		LY900014				LY900014 Postmeal				HUMALOG			
基本語	Preferred Term	～3months (N=62) n (%)	4～6months (N=62) n (%)	7～9months (N=61) n (%)	10～months (N=61) n (%)	～3months (N=46) n (%)	4～6months (N=46) n (%)	7～9months (N=46) n (%)	10～months (N=45) n (%)	～3months (N=59) n (%)	4～6months (N=59) n (%)	7～9months (N=59) n (%)	10～months (N=59) n (%)
	Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SAE	2 (3.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (2.2)	3 (6.5)	2 (4.4)	3 (5.1)	2 (3.4)	3 (5.1)	1 (1.7)
	Discontinuation from study drug	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Patients with >=1 TEAE	31 (50.0)	25 (40.3)	18 (29.5)	25 (41.0)	20 (43.5)	22 (47.8)	17 (37.0)	18 (40.0)	24 (40.7)	17 (28.8)	18 (30.5)	25 (42.4)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	10 (16.1)	10 (16.1)	4 (6.6)	7 (11.5)	7 (15.2)	3 (6.5)	2 (4.3)	3 (6.7)	5 (8.5)	5 (8.5)	3 (5.1)	9 (15.3)
インフルエンザ	Influenza	4 (6.5)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (8.7)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (2.2)	6 (10.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
気管支炎	Bronchitis	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
胃腸炎	Gastroenteritis	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (4.3)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
背部痛	Back pain	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血糖	Hypoglycaemia	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.7)	2 (3.4)	2 (3.4)	1 (1.7)
高血圧	Hypertension	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	Vomiting	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	Sinusitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA ver21.1

2.7.4.5.12.2.3　死亡及びその他重篤な有害事象

日本人集団において、26 週のデータカットオフ後の本剤食事開始後群に 1 例（[redacted]による）の死亡が認められたが、治験薬との因果関係を否定された。詳細は第 2.7.4.5.1.1.3 項に示す。

重篤な有害事象の発現例数及び発現割合（日本人／全体集団）を表 2.7.4.5-36 に示す。

日本人集団において、重篤な有害事象は全体で 17 例（10.2%）に認められた［本剤食直前群 3 例（4.8%）、ヒューマログ食直前群 8 例（13.6%）、本剤食事開始後群 6 例（13.0%）］。PT 別の重篤な有害事象の発現割合では、全体で 2 例以上に見られた重篤な有害事象は低血糖のみで、本剤食直前群 2 例（3.2%）、ヒューマログ食直前群 5 例（8.5%）、本剤食事開始後群 2 例（4.3%）であった。

日本人集団で認められた重篤な有害事象のうち、本剤食直前群 2 例、ヒューマログ食直前群 5 例及び本剤食事開始後群 1 例で発現した低血糖は治験薬との因果関係が否定されなかったが、その他の事象は治験薬との因果関係が否定された。

表 2.7.4.5-36　重篤な有害事象の発現例数及び発現割合［安全性解析対象集団（食直前群）／日本人安全性解析対象集団］
（ITRM 試験 52 週：無作為割付時から後観察期間まで）

		日本人			全体	
基本語	Preferred Term	HUMALOG (N=59) n (%)	LY900014 (N=62) n (%)	LY900014 Postmeal (N=46) n (%)	HUMALOG (N=442) n (%)	LY900014 (N=451) n (%)
有害事象発現例数（%）		8 (13.6)	3 (4.8)	6 (13.0)	68 (15.4)	54 (12.0)
低血糖	Hypoglycaemia	5 (8.5)	2 (3.2)	2 (4.3)	39 (8.8)	33 (7.3)
異所性妊娠*b	Ectopic pregnancy*b	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
子宮ポリープ*b	Uterine polyp*b	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
低血糖性意識消失	Hypoglycaemic unconsciousness	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
橈骨骨折	Radius fracture	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
狭心症	Angina pectoris	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
虫垂炎	Appendicitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
膀胱損傷	Bladder injury	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
結腸癌	Colon cancer	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
難聴	Deafness	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
浮動性めまい	Dizziness	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
丹毒	Erysipelas	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃腸炎	Gastroenteritis	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
頭痛	Headache	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
低血糖性痙攣	Hypoglycaemic seizure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃排出不全	Impaired gastric emptying	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
乳管内増殖性病変	Intraductal proliferative breast lesion	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
虚血性脳卒中	Ischaemic stroke	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
関節強直	Joint ankylosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

		日本人			全体	
基本語	Preferred Term	HUMALOG (N=59) n (%)	LY900014 (N=62) n (%)	LY900014 Postmeal (N=46) n (%)	HUMALOG (N=442) n (%)	LY900014 (N=451) n (%)
関節脱臼	Joint dislocation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
角膜炎	Keratitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
限局性感染	Localised infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
肺障害	Lung disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
多発性外傷	Multiple injuries	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
骨髄炎	Osteomyelitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
動悸	Palpitations	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
骨盤骨折	Pelvic fracture	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
心膜炎	Pericarditis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
扁桃周囲膿瘍	Peritonsillar abscess	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
肺炎	Pneumonia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
気胸	Pneumothorax	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
無脈性電気活動	Pulseless electrical activity	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
肋骨骨折	Rib fracture	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
睡眠障害	Sleep disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
耳鳴	Tinnitus	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
鼓室形成	Tympanoplasty	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
ウイルス性心膜炎	Viral pericarditis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
手首関節骨折	Wrist fracture	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
稽留流産*b	Abortion missed*b	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性心筋梗塞	Acute myocardial infarction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
足関節部骨折	Ankle fracture	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)
大動脈狭窄	Aortic stenosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)

		日本人			全体	
基本語	Preferred Term	HUMALOG (N=59) n (%)	LY900014 (N=62) n (%)	LY900014 Postmeal (N=46) n (%)	HUMALOG (N=442) n (%)	LY900014 (N=451) n (%)
徐脈	Bradycardia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
蜂巣炎	Cellulitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
子宮頚部上皮異形成*b	Cervical dysplasia*b	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
冠動脈疾患	Coronary artery disease	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
死亡	Death	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
うつ病	Depression	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
コントロール不良の糖尿病	Diabetes mellitus inadequate control	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
糖尿病性ケトアシドーシス	Diabetic ketoacidosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
薬物過敏症	Drug hypersensitivity	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
硬膜動静脈瘻	Dural arteriovenous fistula	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳室上衣細胞腫	Ependymoma	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
精巣上体炎*a	Epididymitis*a	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
大腿骨頚部骨折	Femoral neck fracture	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
大腿骨骨折	Femur fracture	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
足骨折	Foot fracture	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
不全片麻痺	Hemiparesis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
損傷	Injury	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
脂肪腫切除	Lipoma excision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
医療機器除去	Medical device removal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
多発性硬化症	Multiple sclerosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
心筋梗塞	Myocardial infarction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
腎結石症	Nephrolithiasis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
レンサ球菌性肺炎	Pneumonia streptococcal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)

		日本人			全体	
基本語	Preferred Term	HUMALOG (N=59) n (%)	LY900014 (N=62) n (%)	LY900014 Postmeal (N=46) n (%)	HUMALOG (N=442) n (%)	LY900014 (N=451) n (%)
子癇前症*b	Pre-eclampsia*b	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
脊椎圧迫骨折	Spinal compression fracture	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
熱傷	Thermal burn	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
一過性脳虚血発作	Transient ischaemic attack	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)
上肢骨折	Upper limb fracture	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
泌尿生殖器細菌感染	Urogenital infection bacterial	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in safety population; n = number of subjects in the specific category.
*a: 男性特異的な事象に対する分母：N=29(HUMALOG 日本人), N=33(LY900014 日本人), N=23(LY900014 Postmeal 日本人), N=256(HUMALOG 全体), N=250(LY900014 全体).
*b: 女性特異的な事象に対する分母：N=30(HUMALOG 日本人), N=29(LY900014 日本人), N=23(LY900014 Postmeal 日本人), N=186(HUMALOG 全体), N=201(LY900014 全体).
事象名：MedDRA ver21.1

[redacted]

2.7.4.5.12.2.4　その他の重要な有害事象

2.7.4.5.12.2.4.1　治験薬投与中止に至った有害事象

無作為割付時から投与 52 週時までに、日本人集団で治験薬投与中止に至った有害事象は、本剤食事開始後群で 2 例に認められた。1 例は妊娠前の母体の曝露の症例であり、詳細は第 2.7.4.5.1.1.4.1 項に示す。もう 1 例は集中豪雨による死亡で治験薬投与及び試験を中止した症例であり、詳細は第 2.7.4.5.1.1.3 項に示す。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

2.7.4.5.12.2.4.2　低血糖

2.7.4.5.12.2.4.2.1　重症低血糖

無作為割付時から投与 26 週時まで、投与 26 週から投与 52 週時まで、及び無作為割付時から投与 52 週時までに認められた重症低血糖の発現率及び発現割合（日本人／全体集団）を表 2.7.4.5-37 に示す。

日本人集団において、無作為割付時から投与 52 週時までに重症低血糖は本剤食直前群 2 例（3.2%）、ヒューマログ食直前群 5 例（8.5%）、本剤食事開始後群 2 例（4.4%）に認められ、重症低血糖の発現率及び発現割合は、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

本剤食直前群の投与 26 週から投与 52 週時までの重症低血糖の発現率はヒューマログ食直前群に比較して統計学的に有意に低かった。

表 2.7.4.5-37 重症低血糖の発現率及び発現割合［安全性解析対象集団（食直前群）／日本人安全性解析対象集団］（ITRM 試験 52 週）

Treatment	Rate		Incidence		
	Aggregated Rate Per 100 Years (SE)[a]	p-value[b]	Patients with Severe Hypoglycemia n (%)	Number of Episodes	p-value[c]
Randomization to Week 26					
Overall					
Humalog (n=442)	18.34 (4.91)	0.764[d]	25 (5.66)	40	0.941[d]
LY900014 (n=451)	16.49 (3.79)		25 (5.54)	37	
Japanese					
Humalog (n=59)	6.75 (4.73)	0.972[d]	2 (3.39)	2	0.956[d]
LY900014 (n=62)	6.51 (4.57)	0.725[e]	2 (3.23)	2	0.794[e]
LY900014+20 (n=46)	4.39 (4.39)	0.746[f]	1 (2.17)	1	0.831[f]
Week 26 to Week 52					
Overall					
Humalog (n=412)	13.40 (3.56)	0.160[d]	18 (4.37)	27	0.318[d]
LY900014 (n=427)	7.72 (2.23)		13 (3.04)	16	
Japanese					
Humalog (n=59)	24.02 (14.75)	0.042[d]	4 (6.78)	7	0.132[d]
LY900014 (n=60)	0.00 (0.00)	0.156[e]	0 (0.00)	0	0.368[e]
LY900014+20 (n=45)	4.55 (4.55)	0.256[f]	1 (2.22)	1	0.397[f]
Randomization to Week 52					
Overall					
Humalog (n=442)	15.96 (3.62)	0.386[d]	38 (8.60)	67	0.483[d]
LY900014 (n=451)	12.28 (2.46)		33 (7.32)	53	
Japanese					
Humalog (n=59)	15.31 (9.02)	0.094[d]	5 (8.47)	9	0.259[d]
LY900014 (n=62)	3.30 (2.32)	0.178[e]	2 (3.23)	2	0.462[e]
LY900014+20 (n=46)	4.47 (3.12)	0.760[f]	2 (4.35)	2	0.740[f]

Abbreviations: SE = standard error.
a. The aggregate rate was calculated using the total number of severe hypoglycemia episodes divided by the cumulative days on treatment from all patients within a treatment group, times 36525 (for rate per 100 years).
b. p-value is from empirical variance estimation for the event rate, and is for comparison of aggregate rates.
c. p-value is from logistic regression model with term for treatment.
d. LY900014 vs Humalog
e. LY900014+20 vs Humalog
f. LY900014+20 vs LY900014

2.7.4.5.12.2.4.2.2 低血糖発現率

無作為割付時から投与 52 週時までの低血糖発現率（1 年あたりに調整）（日本人／全体集団）を表 2.7.4.5-38 に示す。

日本人集団において、本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して、血糖値が確認された症候性低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満）、すべての血糖値が確認された低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満）、非夜間低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下

及び血糖値 54 mg/dL 未満）、夜間低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満）の発現率は、統計学的に有意に低かった。夜間低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下）の発現率では、本剤食直前群とヒューマログ食直前群の間に統計学的に有意な差は見られなかった。

低血糖の発現率において、本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間に統計学的に有意な差は見られなかった。

表 2.7.4.5-38　無作為割付時から投与 52 週時までの低血糖発現率［安全性解析対象集団（食直前群）／日本人安全性解析対象集団］
（ITRM 試験 52 週）

	Japanese				Overall		
Category/Subcategory of Hypoglycemia	**N**	**1 Year LSM (SE) [a]**	**p-value[a] vs Humalog**	**p-value[a] vs LY900014**	**N**	**1 Year LSM (SE) [a]**	**p-value[a] vs Humalog**
Documented symptomatic hypoglycemia with BG ≤70 mg/dL							
Humalog	59	62.31 (10.38)			442	49.75 (2.70)	
LY900014	62	36.38 (5.10)	0.015		451	46.76 (2.39)	0.405
LY900014 +20	46	61.91 (8.14)	0.976	0.006	-	-	-
All documented hypoglycemia with BG ≤70 mg/dL							
Humalog	59	86.62 (10.10)			442	84.45 (2.98)	
LY900014	62	49.13 (5.16)	<0.001		451	78.05 (2.80)	0.117
LY900014 +20	46	93.91 (8.25)	0.580	<0.001	-	-	-
Non-nocturnal hypoglycemia with BG ≤70 mg/dL							
Humalog	59	69.67 (7.33)			442	57.64 (2.50)	
LY900014	62	39.14 (4.34)	<0.001		451	51.25 (2.27)	0.058
LY900014 +20	46	77.02 (7.44)	0.483	<0.001	-	-	-
Nocturnal hypoglycemia with BG ≤70 mg/dL							
Humalog	59	12.05 (4.83)			442	12.01 (0.98)	
LY900014	62	5.84 (1.39)	0.122		451	11.24 (0.77)	0.537
LY900014 +20	46	11.00 (2.47)	0.843	0.054	-	-	-

Category/Subcategory of Hypoglycemia	Japanese N	Japanese 1 Year LSM (SE) [a]	Japanese p-value[a] vs Humalog	Japanese p-value[a] vs LY900014	Overall N	Overall 1 Year LSM (SE) [a]	Overall p-value[a] vs Humalog
Documented symptomatic hypoglycemia with BG <54 mg/dL							
Humalog	59	9.65 (2.31)			442	5.18 (0.44)	
LY900014	62	4.24 (0.79)	0.007		451	4.84 (0.33)	0.527
LY900014 +20	46	8.67 (1.51)	0.719	0.006	-	-	-
All documented hypoglycemia with BG <54 mg/dL							
Humalog	59	14.04 (2.36)			442	10.30 (0.55)	
LY900014	62	7.03 (0.89)	0.001		451	9.97 (0.63)	0.696
LY900014 +20	46	15.21 (1.91)	0.702	<0.001	-	-	-
Non-nocturnal hypoglycemia with BG <54 mg/dL							
Humalog	59	10.53 (1.49)			442	6.57 (0.41)	
LY900014	62	5.42 (0.82)	0.002		451	6.03 (0.40)	0.351
LY900014 +20	46	11.63 (1.48)	0.602	<0.001	-	-	-
Nocturnal hypoglycemia with BG <54 mg/dL							
Humalog	59	2.25 (1.37)			442	1.25 (0.21)	
LY900014	62	0.52 (0.12)	0.026		451	1.02 (0.10)	0.297
LY900014 +20	46	1.51 (0.52)	0.569	0.011	-	-	-

Abbreviations: BG = blood glucose; LSM = least squares mean; SE = standard error ; N = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point;
- = not applicable.

Note 1: Only subjects with non-missing baseline value and at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in analysis.

a - Negative binomial model for post-baseline comparisons between treatment and control groups: Number of episodes = Treatment, with log (exposure in days/365.25) as an offset variable.

2.7.4.5.12.2.4.2.3　低血糖発現割合

無作為割付時から投与 52 週時までの低血糖の発現例数及び発現割合（日本人／全体集団）を表 2.7.4.5-39 に示す。

日本人集団において、血糖値が確認された症候性低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満）、すべての血糖値が確認された低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満）、非夜間低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満）及び夜間低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満）の発現割合では、本剤食直前群及び本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。すべての血糖値が確認された低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下）及び非夜間低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下）はすべての投与群で全例に認められた。

表 2.7.4.5-39　低血糖の発現例数及び発現割合［安全性解析対象集団（食直前群）／日本人安全性解析対象集団］（ITRM 試験 52 週）

	Japanese					Overall			
Category/Subcategory of Hypoglycemia	**N**	**Patients with Hypoglycemia n (%)**	**Number of Episodes**	**p-value[a] vs Humalog**	**p-value[a] vs LY900014**	**N**	**Patients with Hypoglycemia n (%)**	**Number of Episodes**	**p-value[a] vs Humalog**
Documented symptomatic hypoglycemia with BG ≤70 mg/dL									
Humalog	59	55 (93.22)	3656			442	411 (92.99)	20952	
LY900014	62	61 (98.39)	2213	0.215		451	419 (92.90)	20134	0.963
LY900014+20	46	46 (100.00)	2743	0.184	0.622	-	-	-	-
All documented hypoglycemia with BG ≤70 mg/dL									
Humalog	59	59 (100.00)	5087			442	440 (99.55)	35634	
LY900014	62	62 (100.00)	2998	NC		451	449 (99.56)	33771	0.982
LY900014 +20	46	46 (100.00)	4103	NC	NC	-	-	-	-
Non-nocturnal hypoglycemia with BG ≤70 mg/dL									
Humalog	59	59 (100.00)	4095			442	423 (95.70)	24346	
LY900014	62	62 (100.00)	2381	NC		451	437 (96.90)	22157	0.353
LY900014 +20	46	46 (100.00)	3370	NC	NC	-	-	-	-
Nocturnal hypoglycemia with BG ≤70 mg/dL									
Humalog	59	44 (74.58)	704			442	355 (80.32)	5072	
LY900014	62	41 (66.13)	359	0.321		451	364 (80.71)	4877	0.882
LY900014 +20	46	40 (86.96)	473	0.137	0.020	-	-	-	-

	Japanese					Overall			
Category/Subcategory of Hypoglycemia	**N**	**Patients with Hypoglycemia n (%)**	**Number of Episodes**	**p-value[a] vs Humalog**	**p-value[a] vs LY900014**	**N**	**Patients with Hypoglycemia n (%)**	**Number of Episodes**	**p-value[a] vs Humalog**
Documented symptomatic hypoglycemia with BG <54 mg/dL									
Humalog	59	44 (74.58)	566			442	309 (69.91)	2180	
LY900014	62	46 (74.19)	256	0.964		451	322 (71.40)	2072	0.626
LY900014 +20	46	40 (86.96)	372	0.137	0.124	-	-	-	-
All documented hypoglycemia with BG <54 mg/dL									
Humalog	59	57 (96.61)	824			442	413 (93.44)	4335	
LY900014	62	60 (96.77)	427	0.956		451	417 (92.46)	4289	0.573
LY900014 +20	46	46 (100.00)	664	0.376	0.393	-	-	-	-
Non-nocturnal hypoglycemia with BG <54 mg/dL									
Humalog	59	55 (93.22)	619			442	351 (79.41)	2767	
LY900014	62	54 (87.10)	328	0.290		451	361 (80.04)	2591	0.814
LY900014+20	46	46 (100.00)	506	0.184	0.072	-	-	-	-
Nocturnal hypoglycemia with BG <54 mg/dL									
Humalog	59	25 (42.37)	131			442	172 (38.91)	527	
LY900014	62	19 (30.65)	32	0.189		451	172 (38.14)	439	0.811
LY900014 +20	46	19 (41.30)	66	0.917	0.259	-	-	-	-

Abbreviations: BG = blood glucose; N = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; n = number of subjects with hypoglycemia; NC = not calculable; - = not applicable.

Note 1: Only subjects with non-missing baseline value and at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in analysis.

[a] Logistic regressions model for postbaseline comparisons between treatment and control groups: Incidence = Treatment.

2.7.4.5.12.2.4.2.4　食後低血糖の発現率

無作為割付時から投与 52 週時までの血糖値が確認された症候性食後低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下）の発現率（日本人／全体集団）を表 2.7.4.5-40 に示す。

日本人集団において、食後 2 時間以内及び食後 2 時間超 4 時間以内の発現率では、本剤食直前群及び本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群で統計学的に有意な差は見られなかった。

食後 4 時間超の発現率は、本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して統計学的に有意に低かった［15.99 件/年及び 38.92 件/年（p=0.003）］。本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群で統計学的に有意な差は見られなかった。

表 2.7.4.5-40　無作為割付時から投与 52 週時までの食後低血糖の発現率［安全性解析対象集団（食直前群）／日本人安全性解析対象集団］
（ITRM 試験 52 週）

	Japanese				Overall		
Documented symptomatic postmeal hypoglycemia with BG ≤70 mg/dL	**N**	**1 Year LSM (SE) [a]**	**p-value[a] vs Humalog**	**p-value[a] vs LY900014**	**N**	**1 Year LSM (SE) [a]**	**p-value[a] vs Humalog**
≤2 hours after start of meal							
Humalog	59	8.99 (2.26)			442	12.92 (1.00)	
LY900014	62	8.21 (1.46)	0.769		451	14.98 (1.11)	0.168
LY900014+20	46	10.80 (2.88)	0.616	0.393	-	-	-
>2 to ≤4 hours after start of meal							
Humalog	59	14.40 (2.48)			442	14.76 (0.98)	
LY900014	62	12.20 (1.86)	0.471		451	14.99 (0.97)	0.866
LY900014+20	46	18.90 (2.91)	0.240	0.045	-	-	-
>4 hours after start of meal							
Humalog	59	38.92 (7.98)			442	22.02 (1.72)	
LY900014	62	15.99 (3.38)	0.003		451	16.75 (1.17)	0.009
LY900014+20	46	32.16 (6.05)	0.494	0.014	-	-	-

Abbreviations: BG = blood glucose; N = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; LSM = least squares mean; SE = standard error;
- = not applicable.

a - Negative binomial model for post-baseline comparisons between treatment and control groups: Number of episodes = Treatment, with log (exposure in days/365.25) as an offset variable.

Note 1: Only subjects with non-missing baseline value and at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in analysis.

2.7.4.5.12.2.5　バイタルサイン（及び体重）

無作為割付時から後観察期間までのバイタルサインの変化量の要約を表 2.7.4.7-53 に示す。

無作為割付時から後観察期間（LOCF）までに、血圧、脈拍数、体重又は BMI では、各投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

2.7.4.5.12.2.6　日本人集団における結果の要約及び全体集団との比較

日本人集団において、投与 52 週時における有害事象、重篤な有害事象、低血糖及びバイタルサインを評価した結果、本剤食直前群及び本剤食事開始後群ではヒューマログ食直前群と比較して大きな差は見られなかった。

- 1 件以上の有害事象を発現した被験者の割合は日本人集団で本剤食直前群が 82.3%、ヒューマログ食直前群が 72.9%（以下同順）、全体集団で 67.8%、67.4%、因果関係が否定できない有害事象の発現割合は日本人集団で 14.5%、10.2%、全体集団で 9.5%、8.6%であり、いずれも日本人集団での発現割合が全体集団に比較してやや高かった。報告された有害事象において、日本人に特異的な有害事象の発現は認められなかった。日本人集団の本剤食事開始後群において、1 件以上の有害事象を発現した被験者の割合は 80.4%、因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 10.9%であった。
- 日本人集団において、26 週のデータカットオフ後の本剤食事開始後群に 1 例の死亡が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。全体集団では、前述の症例以外に 2 例の死亡が投与 26 週時までに報告され、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。
- 重篤な有害事象は、日本人集団において本剤食直前群及びヒューマログ食直前群で、3 例（4.8%）及び 8 例（13.6%）に認められ、その発現割合は全体集団と比べて低かった（全体集団：12.0%、15.4%）（表 2.7.4.5-36）。日本人集団の本剤食事開始後群において、重篤な有害事象は 6 例（13.0%）に認められた。日本人集団で 2 例以上に見られた重篤な有害事象は低血糖のみ［本剤食直前群 2 例（3.2%）、ヒューマログ食直前群 5 例（8.5%）、本剤食事開始後群 2 例（4.3%）］であった。日本人集団で認められた重篤な有害事象のうち、本剤食直前群 2 例、ヒューマログ食直前群 5 例及び本剤食事開始後群 1 例で発現した低血糖は治験薬との因果関係が否定されなかったが、その他の事象は治験薬との因果関係が否定された。
- 治験薬投与中止に至った有害事象は、日本人集団において本剤食事開始後群でのみ 2 例（4.3%）に認められた。全体集団では、本剤食直前群 7 例（1.6%）、ヒューマログ食直前群 5 例（1.1%）に認められた（表 2.7.4.5-33）。日本人集団でのみ特異的に認められた治験薬投与中止に至った有害事象はなかった。
- 重症低血糖は、日本人集団において本剤食直前群及びヒューマログ食直前群で、2 例（3.2%）及び 5 例（8.5%）に認められ、重症低血糖の発現率及び発現割合は、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。本剤食直前群の投与 26 週から投与 52 週時までの重症低血糖の発現率はヒューマログ食直前群に比較して統計学的に有意に低かった。無作為割付時から投与 52 週時の重症低血糖を全体集団と比較すると、日本人集団の本剤食直前群の発現率及び発現割合が全体集団に比較して低かった（日本人集団：3.3、3.2%、全体集団：12.3、7.3%）（表 2.7.4.5-37）。日本人集団の本剤食事開始後群で、重症低血糖は 2 例（4.4%）に認められた。

- すべての血糖値が確認された低血糖の発現率に関して、血糖値 70 mg/dL 以下では日本人集団が本剤食直前群で 49.13 件/年、ヒューマログ食直前群で 86.62 件/年、本剤食事開始後群で 93.91 件/年、全体集団が本剤食直前群で 78.05 件/年、ヒューマログ食直前群で 84.45 件/年であり、血糖値 54 mg/dL 未満では日本人集団が本剤食直前群で 7.03 件/年、ヒューマログ食直前群で 14.04 件/年、本剤食事開始後群で 15.21 件/年、全体集団が本剤食直前群で 9.97 件/年、ヒューマログ食直前群で 10.30 件/年であった（表 2.7.4.5-38）。血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満のすべての血糖値が確認された低血糖の発現率に関して、全体集団では本剤食直前群とヒューマログ食直前群の間に統計学的に有意な差は見られず、日本人集団では本剤食直前群がヒューマログ食直前群と比較して統計学的に有意に低かった。
- すべての血糖値が確認された低血糖の発現割合に関して、血糖値 70 mg/dL 以下では日本人集団がすべての群で 100%、全体集団が本剤食直前群で 99.56%、ヒューマログ食直前群で 99.55%であり、血糖値 54 mg/dL 未満では日本人集団が本剤食直前群で 96.77%、ヒューマログ食直前群で 96.61%、本剤食事開始後群で 100%、全体集団が本剤食直前群で 92.46%、ヒューマログ食直前群で 93.44%であった（表 2.7.4.5-39）。血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満のすべての血糖値が確認された低血糖の発現割合に関して、全体集団及び日本人集団では、本剤食直前群とヒューマログ食直前群の間に統計学的に有意な差は見られなかった。
- 血糖値 70 mg/dL 以下の血糖値が確認された症候性食後低血糖の発現率に関して、食後 2 時間以内では日本人集団が本剤食直前群で 8.21 件/年、ヒューマログ食直前群で 8.99 件/年、本剤食事開始後群で 10.80 件/年、全体集団が本剤食直前群で 14.98 件/年、ヒューマログ食直前群で 12.92 件/年であった。食後 2 時間超 4 時間以内では日本人集団が本剤食直前群で 12.20 件/年、ヒューマログ食直前群で 14.40 件/年、本剤食事開始後群 18.90 件/年、全体集団が本剤食直前群で 14.99 件/年、ヒューマログ食直前群で 14.76 件/年であった。食後 4 時間超では日本人集団が本剤食直前群で 15.99 件/年、ヒューマログ食直前群で 38.92 件/年、本剤食事開始後群で 32.16 件/年、全体集団が本剤食直前群で 16.75 件/年、ヒューマログ食直前群で 22.02 件/年であった（表 2.7.4.5-40）。発現率に関して、投与群によらず食後 2 時間までは日本人集団が全体集団に比べて低い傾向にあり、食後 4 時間超ではヒューマログ食直前群で日本人集団が全体集団に比べて高い傾向にあったが、日本人集団の食後 4 時間超において本剤食直前群の発現率はヒューマログ食直前群に比べて統計学的に有意に低く、その結果は全体集団と同様であった。食後 2 時間超 4 時間以内の発現割合は全体集団と日本人集団で同様であった。

これらのことから T1D 患者を対象とした ITRM 試験 52 週時までの日本人集団と全体集団の安全性の結果を比較した結果、日本人集団に特異的な安全性上の懸念は認められなかった。よって、全体集団の結果に基づいて日本人集団における安全性の評価を行うことは可能であると判断した。

2.7.4.6　市販後データ

本剤はいずれの国でも承認されておらず、市販されていない。したがって、市販後データはない。本剤の有効成分であるインスリンリスプロはヒューマログ注として 2001 年に製造販売承認を取得し、多くの市販後データが得られている。本剤の安全性の参考として、ヒューマログ注の市販後データを記載する。

ヒューマログにおける安全性プロファイルは、T1D 患者又は T2D 患者を対象とした臨床試験及び臨床研究において確認されている。また、小児及び妊産婦を含む特別な背景を有する患者を対象としたヒューマログの特定使用成績調査において、これらの患者における安全性に問題点は認められなかった（第 5.3.6 項参照）。また、ヒューマログ注の特定使用成績調査及びヒューマログミックス注・N 注の特定使用成績調査においてそれぞれ抗体産生状況を検討した結果、安全性の懸念は認められなかった（第 5.3.6 項参照）。

国内市販後におけるヒューマログの安全性情報に関して、再審査期間中（平成■■年■月■■日から平成■■年■月■■日）に国内規制当局へ報告した「使用上の注意」から予測できないヒューマログの重篤な副作用を表 2.7.4.6-1 に、「使用上の注意」から予測できるヒューマログの重篤な副作用を表 2.7.4.6-2 に示す。

表 2.7.4.6-1「使用上の注意」から予測できないヒューマログの重篤な副作用一覧

副作用の種類		報告症例数
器官別大分類	基本語	
感染症および寄生虫症	蜂巣炎	1
	糖尿病性足感染	1
	C 型肝炎	1
良性、悪性および詳細不明の新生物	膵癌第 4 期	1
（嚢胞およびポリープを含む）	骨髄増殖性疾患	1
	肝の悪性新生物	1
	転移性肺癌	1
血液およびリンパ系障害	貧血	1
	赤血球増加症	1
	好中球減少症	1
内分泌障害	副腎皮質刺激ホルモン単独欠損症	1
代謝および栄養障害	インスリン抵抗性	2
	新生児低血糖症	2
神経系障害	脳幹梗塞	1
	視神経炎	1
	頭痛	1
	意識レベルの低下	1
	意識消失 注1）	3
	浮動性めまい	1
	痙攣	1
	強直性痙攣	1
眼障害	硝子体出血	1
	網膜出血	2

副作用の種類		報告症例数
器官別大分類	基本語	
	糖尿病性網膜症	2
耳および迷路障害	突発難聴	1
心臓障害	心肺停止	1
血管障害	リンパ浮腫	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	乳児無呼吸発作	1
	低酸素症	1
胃腸障害	急性膵炎	1
	おくび	1
	嘔吐[注2)]	3
肝胆道系障害	胆石症	1
	脂肪肝	1
皮膚および皮下組織障害	ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	1
	皮下出血	1
筋骨格系および結合組織障害	横紋筋融解	1
腎および尿路障害	腎不全	1
	腎機能障害	1
	蛋白尿	1
妊娠、産褥および周産期の状態	子癇前症	1
	新生児黄疸	1
先天性、家族性および遺伝性障害	髄膜瘤	1
	大脳形成異常	1
	尿道下裂	1
全身障害および投与局所様態	死亡	3
臨床検査	血小板数減少	1
	抗インスリン抗体陽性	11
	抗インスリン抗体増加	6
	薬物特異性抗体陽性	1
傷害、中毒および処置合併症	皮下血腫	1
	転倒・転落	2
	硬膜下血腫	1
合計		79

注 1）低血糖による意識消失であることから、「使用上の注意」から予測できると判断した 1 症例を含む。
注 2）高血糖による嘔吐であることから、「使用上の注意」から予測できると判断した 1 症例を含む。

表 2.7.4.6-2「使用上の注意」から予測できるヒューマログの重篤な副作用一覧

副作用の種類		報告症例数
器官別大分類	基本語	
免疫系障害	薬物過敏症	8
	アナフィラキシー反応	3
	1 型過敏症	1
代謝および栄養障害	ケトアシドーシス	2
	ケトーシス	2
	糖尿病性ケトアシドーシス	3
	コントロール不良の糖尿病	4
	高血糖	22
	低血糖症	71
	無自覚性低血糖	1
	低血糖性痙攣	1
	低血糖性意識消失	1
神経系障害	意識変容状態	1
	低血糖昏睡	15
肝胆道系障害	肝機能異常	16
	肝障害	9
	肝損傷	2
皮膚および皮下組織障害	蕁麻疹	3
	丘疹	1
	発疹	1
全身障害および投与局所様態	注射部位紅斑	1
	注射部位血腫	1
	全身性浮腫	1
	末梢性浮腫	1
臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1
	肝機能検査異常	1
	血中ブドウ糖増加	3
	グリコヘモグロビン増加	3
	尿中ケトン体陽性	1
合計		181

【参考文献】

Remodulin [USPI]. Research Triangle Park, NC: United Therapeutics Corporation; 2018. Available at: https://www.remodulin.com/downloads/remodulin-prescribinginformation.pdf. Accessed Mar 5, 2019.

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

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

2.7.5　参考文献

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.5　参考文献..... 1

2.7.5　参考文献

（1）2.7.1 で引用した文献

第 2.7.1 項【参考文献】参照

（2）2.7.2 で引用した文献

第 2.7.2 項【参考文献】参照

（3）2.7.3 で引用した文献

第 2.7.3 項【参考文献】参照

（4）2.7.4 で引用した文献

第 2.7.4 項【参考文献】参照

（5）2.7.6 で引用した文献

なし