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

2.7.6　個々の試験のまとめ

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ 1
2.7.6.1　I8B-MC-ITRT 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.1.1.1 項） 14
2.7.6.1.1　試験方法 14
2.7.6.1.2　試験成績 16
2.7.6.1.2.1　被験者の内訳 16
2.7.6.1.2.2　人口統計学的特性 17
2.7.6.1.2.3　薬物動態 20
2.7.6.1.2.4　薬力学 22
2.7.6.1.2.5　安全性 24
2.7.6.1.2.5.1　有害事象 24
2.7.6.1.2.5.2　死亡及びその他重篤な有害事象 27
2.7.6.1.2.5.3　臨床検査値、バイタルサイン及び心電図 27
2.7.6.1.3　結論 27
2.7.6.2　I8B-MC-ITRP 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.1.2.1 項） 28
2.7.6.2.1　試験方法 28
2.7.6.2.2　試験成績 30
2.7.6.2.2.1　被験者の内訳 30
2.7.6.2.2.2　人口統計学的特性 30
2.7.6.2.2.3　薬物動態 32
2.7.6.2.2.4　薬力学 34
2.7.6.2.2.5　安全性 36
2.7.6.2.2.5.1　有害事象 36
2.7.6.2.2.5.2　死亡及びその他重篤な有害事象 40
2.7.6.2.2.5.3　臨床検査値及びバイタルサイン 40
2.7.6.2.3　結論 40
2.7.6.3　I8B-MC-ITRQ 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.1.2.2 項） 41
2.7.6.3.1　試験方法 41
2.7.6.3.2　試験成績 43
2.7.6.3.2.1　被験者の内訳 43
2.7.6.3.2.2　人口統計学的特性 43
2.7.6.3.2.3　薬物動態 46
2.7.6.3.2.4　薬力学 48
2.7.6.3.2.5　安全性 50
2.7.6.3.2.5.1　有害事象 50
2.7.6.3.2.5.2　死亡及びその他重篤な有害事象 53
2.7.6.3.2.5.3　臨床検査値、バイタルサイン及び心電図 53
2.7.6.3.3　結論 53
2.7.6.4　I8B-JE-ITRK 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.3.1.1 項） 54
2.7.6.4.1　試験方法 54
2.7.6.4.2　試験成績 57
2.7.6.4.2.1　被験者の内訳 57
2.7.6.4.2.2　人口統計学的特性 57
2.7.6.4.2.3　薬物動態 59
2.7.6.4.2.3.1　トレプロスチニル 59
2.7.6.4.2.3.2　リスプロ 59
2.7.6.4.2.4　薬力学 62
2.7.6.4.2.5　安全性 62
2.7.6.4.2.5.1　有害事象 62
2.7.6.4.2.5.2　死亡及びその他重篤な有害事象 67

2.7.6.4.2.5.3 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図 67
2.7.6.4.2.5.4 VAS を用いた疼痛評価 68
2.7.6.4.3 結論 68
2.7.6.5 H9D-MC-ITAO 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.1.2 項） 69
2.7.6.5.1 試験方法 69
2.7.6.5.2 試験成績 72
2.7.6.5.2.1 被験者の内訳 72
2.7.6.5.2.2 人口統計学的特性 72
2.7.6.5.2.3 薬物動態 75
2.7.6.5.2.3.1 トレプロスチニル 75
2.7.6.5.2.3.2 リスプロ 75
2.7.6.5.2.4 薬力学 78
2.7.6.5.2.4.1 レーザードップラーフローメトリー（LDF） 78
2.7.6.5.2.4.2 グルコース 78
2.7.6.5.2.5 安全性 82
2.7.6.5.2.5.1 有害事象 82
2.7.6.5.2.5.2 死亡及びその他重篤な有害事象 82
2.7.6.5.2.5.3 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図 82
2.7.6.5.2.5.4 VAS を用いた疼痛評価 82
2.7.6.5.3 結論 82
2.7.6.6 F3Z-FW-ITCA 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.1.3 項） 83
2.7.6.6.1 試験方法 83
2.7.6.6.2 試験成績 86
2.7.6.6.2.1 被験者の内訳 86
2.7.6.6.2.2 人口統計学的特性 86
2.7.6.6.2.3 薬物動態 88
2.7.6.6.2.4 薬力学 90
2.7.6.6.2.5 安全性 90
2.7.6.6.2.5.1 有害事象 90
2.7.6.6.2.5.2 死亡及びその他重篤な有害事象 98
2.7.6.6.2.5.3 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図 98
2.7.6.6.3 結論 98
2.7.6.7 I8B-FW-ITRA 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.1.4 項） 99
2.7.6.7.1 試験方法 99
2.7.6.7.2 試験成績 101
2.7.6.7.2.1 被験者の内訳 101
2.7.6.7.2.2 人口統計学的特性 101
2.7.6.7.2.3 薬物動態 103
2.7.6.7.2.3.1 リスプロ 103
2.7.6.7.2.3.2 トレプロスチニル 104
2.7.6.7.2.4 薬力学 105
2.7.6.7.2.5 安全性 106
2.7.6.7.2.5.1 有害事象 106
2.7.6.7.2.5.2 死亡及びその他重篤な有害事象 111
2.7.6.7.2.5.3 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図 111
2.7.6.7.2.5.4 疼痛 111
2.7.6.7.3 結論 111
2.7.6.8 I8B-FW-ITRE 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.1.5 項） 112
2.7.6.8.1 試験方法 112
2.7.6.8.2 試験成績 114
2.7.6.8.2.1 被験者の内訳 114
2.7.6.8.2.2 人口統計学的特性 114

2.7.6.8.2.3 薬物動態 116
2.7.6.8.2.4 薬力学 119
2.7.6.8.2.5 安全性 121
2.7.6.8.2.5.1 有害事象 121
2.7.6.8.2.5.2 死亡及びその他重篤な有害事象 125
2.7.6.8.2.5.3 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図 125
2.7.6.8.3 結論 125
2.7.6.9 I8B-FW-ITRJ 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.1.6 項） 126
2.7.6.9.1 試験方法 126
2.7.6.9.2 試験成績 128
2.7.6.9.2.1 被験者の内訳 128
2.7.6.9.2.2 人口統計学的特性 128
2.7.6.9.2.3 薬物動態 130
2.7.6.9.2.4 薬力学 132
2.7.6.9.2.5 安全性 133
2.7.6.9.2.5.1 有害事象 133
2.7.6.9.2.5.2 死亡及びその他重篤な有害事象 136
2.7.6.9.2.5.3 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図 136
2.7.6.9.3 結論 136
2.7.6.10 H9D-FW-ITAQ 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.2.1 項） 137
2.7.6.10.1 試験方法 137
2.7.6.10.2 試験成績 139
2.7.6.10.2.1 被験者の内訳 139
2.7.6.10.2.2 人口統計学的特性 139
2.7.6.10.2.3 薬物動態 140
2.7.6.10.2.4 薬力学 141
2.7.6.10.2.5 安全性 142
2.7.6.10.2.5.1 有害事象 142
2.7.6.10.2.5.2 死亡及びその他重篤な有害事象 143
2.7.6.10.2.5.3 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図 143
2.7.6.10.2.5.4 VAS を用いた疼痛評価 143
2.7.6.10.3 結論 144
2.7.6.11 I8B-FW-ITRF 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.2.2 項） 145
2.7.6.11.1 試験方法 145
2.7.6.11.2 試験成績 147
2.7.6.11.2.1 被験者の内訳 147
2.7.6.11.2.2 人口統計学的特性 147
2.7.6.11.2.3 薬物動態 150
2.7.6.11.2.4 薬力学 152
2.7.6.11.2.5 安全性 153
2.7.6.11.2.5.1 有害事象 153
2.7.6.11.2.5.2 死亡及びその他重篤な有害事象 156
2.7.6.11.2.5.3 低血糖 156
2.7.6.11.2.5.4 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図 156
2.7.6.11.3 結論 156
2.7.6.12 I8B-FW-ITRG 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.2.3 項） 157
2.7.6.12.1 試験方法 157
2.7.6.12.2 試験成績 160
2.7.6.12.2.1 被験者の内訳 160
2.7.6.12.2.2 人口統計学的特性 160
2.7.6.12.2.3 薬物動態 163
2.7.6.12.2.4 薬力学 166

2.7.6.12.2.5 安全性 169
2.7.6.12.2.5.1 有害事象 169
2.7.6.12.2.5.2 死亡及びその他重篤な有害事象 174
2.7.6.12.2.5.3 低血糖 174
2.7.6.12.2.5.4 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図 174
2.7.6.12.3 結論 174
2.7.6.13 I8B-FW-ITRH 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.2.4 項） 175
2.7.6.13.1 試験方法 175
2.7.6.13.2 試験成績 178
2.7.6.13.2.1 被験者の内訳 178
2.7.6.13.2.2 人口統計学的特性 178
2.7.6.13.2.3 薬物動態 181
2.7.6.13.2.4 薬力学 184
2.7.6.13.2.5 安全性 187
2.7.6.13.2.5.1 有害事象 187
2.7.6.13.2.5.2 死亡及びその他重篤な有害事象 192
2.7.6.13.2.5.3 低血糖 192
2.7.6.13.2.5.4 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図 192
2.7.6.13.3 結論 192
2.7.6.14 I8B-MC-ITRR 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.3.1 項） 193
2.7.6.14.1 試験方法 193
2.7.6.14.2 試験成績 196
2.7.6.14.2.1 被験者の内訳 196
2.7.6.14.2.2 人口統計学的特性 196
2.7.6.14.2.3 薬物動態 200
2.7.6.14.2.4 薬力学 203
2.7.6.14.2.5 安全性 205
2.7.6.14.2.5.1 有害事象 205
2.7.6.14.2.5.2 死亡及びその他重篤な有害事象 209
2.7.6.14.2.5.3 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図 209
2.7.6.14.3 結論 209
2.7.6.15 I8B-MC-ITRL 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.4.1.1 項） 210
2.7.6.15.1 試験方法 210
2.7.6.15.2 試験成績 212
2.7.6.15.2.1 被験者の内訳 212
2.7.6.15.2.2 人口統計学的特性 212
2.7.6.15.2.3 薬物動態 214
2.7.6.15.2.4 薬力学 216
2.7.6.15.2.5 安全性 216
2.7.6.15.2.5.1 有害事象 216
2.7.6.15.2.5.2 死亡及びその他重篤な有害事象 220
2.7.6.15.2.5.3 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図 220
2.7.6.15.3 結論 220
2.7.6.16 I8B-MC-ITSH 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.4.1.2 項） 221
2.7.6.16.1 試験方法 221
2.7.6.16.2 試験成績 224
2.7.6.16.2.1 被験者の内訳 224
2.7.6.16.2.2 人口統計学的特性 224
2.7.6.16.2.3 薬物動態 227
2.7.6.16.2.4 薬力学 229
2.7.6.16.2.5 安全性 232
2.7.6.16.2.5.1 有害事象 232

2.7.6.16.2.5.2 死亡及びその他重篤な有害事象 239
2.7.6.16.2.5.3 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図 239
2.7.6.16.2.5.4 注射部位 239
2.7.6.16.3 結論 239
2.7.6.17 I8B-MC-ITRZ 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.4.2.1 項） 240
2.7.6.17.1 試験方法 240
2.7.6.17.2 試験成績 243
2.7.6.17.2.1 被験者の内訳 243
2.7.6.17.2.2 人口統計学的特性 243
2.7.6.17.2.3 薬物動態 247
2.7.6.17.2.4 薬力学 253
2.7.6.17.2.5 安全性 258
2.7.6.17.2.5.1 有害事象 258
2.7.6.17.2.5.2 死亡及びその他重篤な有害事象 262
2.7.6.17.2.5.3 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図 262
2.7.6.17.2.5.4 注射部位 262
2.7.6.17.3 結論 262
2.7.6.18 I8B-MC-ITRU 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.4.2.2 項） 263
2.7.6.18.1 試験方法 263
2.7.6.18.2 試験成績 265
2.7.6.18.2.1 被験者の内訳 265
2.7.6.18.2.2 人口統計学的特性 265
2.7.6.18.2.3 薬物動態 268
2.7.6.18.2.4 薬力学 270
2.7.6.18.2.5 安全性 272
2.7.6.18.2.5.1 有害事象 272
2.7.6.18.2.5.2 死亡及びその他重篤な有害事象 275
2.7.6.18.2.5.3 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図 275
2.7.6.18.3 結論 275
2.7.6.19 I8B-MC-ITRV 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.4.2.3 項） 276
2.7.6.19.1 試験方法 276
2.7.6.19.2 試験成績 279
2.7.6.19.2.1 被験者の内訳 279
2.7.6.19.2.2 人口統計学的特性 279
2.7.6.19.2.3 薬物動態 283
2.7.6.19.2.4 薬力学 286
2.7.6.19.2.5 安全性 289
2.7.6.19.2.5.1 有害事象 289
2.7.6.19.2.5.2 死亡及びその他重篤な有害事象 292
2.7.6.19.2.5.3 低血糖 292
2.7.6.19.2.5.4 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図 292
2.7.6.19.3 結論 292
2.7.6.20 I8B-MC-ITRW 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.4.2.4 項） 293
2.7.6.20.1 試験方法 293
2.7.6.20.2 試験成績 296
2.7.6.20.2.1 被験者の内訳 296
2.7.6.20.2.2 人口統計学的特性 296
2.7.6.20.2.3 薬物動態 300
2.7.6.20.2.4 薬力学 303
2.7.6.20.2.5 安全性 306
2.7.6.20.2.5.1 有害事象 306
2.7.6.20.2.5.2 死亡及びその他重篤な有害事象 308

2.7.6.20.2.5.3 低血糖 308
2.7.6.20.2.5.4 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図 308
2.7.6.20.3 結論 308
2.7.6.21 I8B-MC-ITSC 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.4.2.5 項） 309
2.7.6.21.1 試験方法 309
2.7.6.21.2 試験成績 313
2.7.6.21.2.1 被験者の内訳 313
2.7.6.21.2.2 人口統計学的特性 313
2.7.6.21.2.3 薬物動態 318
2.7.6.21.2.4 薬力学 320
2.7.6.21.2.5 安全性 321
2.7.6.21.2.5.1 有害事象 321
2.7.6.21.2.5.2 死亡及びその他重篤な有害事象 321
2.7.6.21.2.5.3 低血糖 321
2.7.6.21.2.5.4 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図 322
2.7.6.21.3 結論 322
2.7.6.22 I8B-MC-ITRM 試験（26 週間）（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.1 項） 332
2.7.6.22.1 試験方法 332
2.7.6.22.2 試験成績 343
2.7.6.22.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 343
2.7.6.22.2.2 被験者背景 347
2.7.6.22.2.3 投与タイミングの遵守 349
2.7.6.22.2.4 有効性 349
2.7.6.22.2.4.1 主要目的及び多重性を調整した副次目的 349
2.7.6.22.2.4.1.1 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 352
2.7.6.22.2.4.2 副次的評価項目 355
2.7.6.22.2.4.2.1 混合食負荷試験（MMTT） 355
2.7.6.22.2.4.2.2 HbA1c 目標値に到達した被験者の割合 359
2.7.6.22.2.4.2.3 血糖自己測定（SMBG） 364
2.7.6.22.2.4.2.4 インスリン量 367
2.7.6.22.2.4.2.5 1,5-アンヒドログルシトール（1,5-AG） 369
2.7.6.22.2.5 安全性 369
2.7.6.22.2.5.1 治験薬の曝露状況 369
2.7.6.22.2.5.2 有害事象の要約 371
2.7.6.22.2.5.3 有害事象 373
2.7.6.22.2.5.3.1 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 373
2.7.6.22.2.5.4 死亡及びその他重篤な有害事象 373
2.7.6.22.2.5.5 その他の重要な有害事象 377
2.7.6.22.2.5.5.1 治験薬投与中止に至った有害事象 377
2.7.6.22.2.5.5.2 全身性過敏症反応 379
2.7.6.22.2.5.5.3 注射部位反応 379
2.7.6.22.2.5.5.4 肝胆道疾患 380
2.7.6.22.2.5.6 低血糖 380
2.7.6.22.2.5.6.1 重症低血糖 380
2.7.6.22.2.5.6.2 低血糖発現率 382
2.7.6.22.2.5.6.3 低血糖発現割合 384
2.7.6.22.2.5.6.4 食後低血糖の発現率 386
2.7.6.22.2.5.6.5 食後低血糖の発現割合 389
2.7.6.22.2.5.6.6 低血糖に関する部分集団解析 391
2.7.6.22.2.5.7 臨床検査値 391
2.7.6.22.2.5.8 バイタルサイン（及び体重） 391

2.7.6.22.2.5.9 免疫原性 391
2.7.6.22.3 結論 393
2.7.6.23 I8B-MC-ITRN 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.2 項） 428
2.7.6.23.1 試験方法 428
2.7.6.23.2 試験成績 438
2.7.6.23.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 438
2.7.6.23.2.2 被験者背景 441
2.7.6.23.2.3 有効性 443
2.7.6.23.2.3.1 主要目的及び多重性を調整した副次目的 443
2.7.6.23.2.3.1.1 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 446
2.7.6.23.2.3.2 副次的評価項目 448
2.7.6.23.2.3.2.1 混合食負荷試験（MMTT） 448
2.7.6.23.2.3.2.2 HbA1c 目標値を達成した被験者の割合 452
2.7.6.23.2.3.2.3 血糖自己測定（SMBG） 457
2.7.6.23.2.3.2.4 インスリン量 459
2.7.6.23.2.3.2.5 1,5-アンヒドログルシトール（1,5-AG） 461
2.7.6.23.2.4 安全性 461
2.7.6.23.2.4.1 治験薬の曝露状況 461
2.7.6.23.2.4.2 有害事象の要約 463
2.7.6.23.2.4.3 有害事象 465
2.7.6.23.2.4.3.1 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 465
2.7.6.23.2.4.4 死亡及びその他重篤な有害事象 465
2.7.6.23.2.4.5 その他の重要な有害事象 468
2.7.6.23.2.4.5.1 試験中止に至った有害事象 468
2.7.6.23.2.4.5.2 全身性過敏症反応 470
2.7.6.23.2.4.5.3 注射部位反応 470
2.7.6.23.2.4.5.4 肝胆道疾患 471
2.7.6.23.2.4.6 低血糖 471
2.7.6.23.2.4.6.1 重症低血糖 471
2.7.6.23.2.4.6.2 低血糖発現率 471
2.7.6.23.2.4.6.3 低血糖の発現割合 474
2.7.6.23.2.4.6.4 食後低血糖の発現率 476
2.7.6.23.2.4.6.5 食後低血糖の発現割合 478
2.7.6.23.2.4.6.6 低血糖に関する部分集団解析 480
2.7.6.23.2.4.7 臨床検査値 480
2.7.6.23.2.4.8 バイタルサイン（及び体重） 480
2.7.6.23.2.4.9 免疫原性 480
2.7.6.23.3 結論 482
2.7.6.24 I8B-MC-ITSI 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.3 項） 507
2.7.6.24.1 試験方法 507
2.7.6.24.2 試験成績 515
2.7.6.24.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 515
2.7.6.24.2.2 被験者背景 518
2.7.6.24.2.3 アウトカム 520
2.7.6.24.2.3.1 主要評価項目：注入セットの不具合の発現率 520
2.7.6.24.2.3.2 副次的評価項目 522
2.7.6.24.2.3.2.1 注入セットの不具合の発現割合 522
2.7.6.24.2.3.2.2 注入セットの早期交換 525
2.7.6.24.2.3.2.3 注入セット交換までの期間 527
2.7.6.24.2.3.2.4 インスリン量 528
2.7.6.24.2.3.2.5 間質液グルコース値減少率 530

2.7.6.24.2.3.2.6 重症低血糖 532
2.7.6.24.2.4 安全性 533
2.7.6.24.2.4.1 治験薬の曝露状況 533
2.7.6.24.2.4.2 有害事象の要約 537
2.7.6.24.2.4.3 有害事象 539
2.7.6.24.2.4.3.1 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 539
2.7.6.24.2.4.4 死亡及びその他重篤な有害事象 542
2.7.6.24.2.4.5 その他の重要な有害事象 544
2.7.6.24.2.4.5.1 試験中止に至った有害事象 544
2.7.6.24.2.4.5.2 注入部位反応 544
2.7.6.24.2.4.5.3 その他 545
2.7.6.24.2.4.6 臨床検査値 545
2.7.6.24.2.4.7 バイタルサイン、体重及び BMI 545
2.7.6.24.2.4.8 ケトン体 547
2.7.6.24.2.4.9 免疫原性 547
2.7.6.24.3 結論 549
2.7.6.25 I8B-MC-ITRM 試験（52 週間）（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.1.1 項） 550
2.7.6.25.1 試験方法 550
2.7.6.25.2 試験成績 554
2.7.6.25.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 554
2.7.6.25.2.2 被験者背景 557
2.7.6.25.2.3 有効性 559
2.7.6.25.2.3.1 HbA1c のベースラインから投与 52 週時の変化量 559
2.7.6.25.2.3.2 HbA1c 目標値に到達した被験者の割合 561
2.7.6.25.2.3.3 血糖自己測定（SMBG） 566
2.7.6.25.2.3.4 インスリン量 569
2.7.6.25.2.3.5 1,5-アンヒドログルシトール（1,5-AG） 570
2.7.6.25.2.4 安全性 570
2.7.6.25.2.4.1 治験薬の曝露状況 570
2.7.6.25.2.4.2 有害事象の要約 571
2.7.6.25.2.4.3 有害事象 573
2.7.6.25.2.4.3.1 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 573
2.7.6.25.2.4.4 死亡及びその他重篤な有害事象 573
2.7.6.25.2.4.5 その他の重要な有害事象 576
2.7.6.25.2.4.5.1 治験薬投与中止に至った有害事象 576
2.7.6.25.2.4.5.2 全身性過敏症反応 578
2.7.6.25.2.4.5.3 注射部位反応 578
2.7.6.25.2.4.5.4 肝胆道疾患 578
2.7.6.25.2.4.6 低血糖 579
2.7.6.25.2.4.6.1 重症低血糖 579
2.7.6.25.2.4.6.2 低血糖発現率 581
2.7.6.25.2.4.6.3 低血糖発現割合 583
2.7.6.25.2.4.6.4 食後低血糖の発現率 585
2.7.6.25.2.4.6.5 食後低血糖の発現割合 587
2.7.6.25.2.4.7 臨床検査値 589
2.7.6.25.2.4.8 バイタルサイン（及び体重） 589
2.7.6.25.2.4.9 免疫原性 589
2.7.6.25.3 結論 590

2.7.6　個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1　　全臨床試験一覧表

試験の種類（資料の取扱い）	治験実施計画書番号	試験報告書を添付した場所	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	試験の進行状況報告書の種類
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	5.3.1.1.1	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	完了 完全な報告書
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	5.3.1.2.1	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	完了 完全な報告書
参考資料	I8B-MC-ITRQ 海外試験	5.3.1.2.2	健康被験者に、LY900014 製剤 U-200 又は LY900014 製剤 U-100 を単回皮下投	第 I 相、単施設、被験者及び評価者盲検、4 投与順	被験薬： LY900014 市販予定製剤 U-200（200 U/mL）15 U	無作為化例数 49 例	健康被験者 年齢：21～70 歳	投与期間： 4 期にわたり、各製剤を単回投与	完了 完全な報告書

試験の種類（資料の取扱い）	治験実施計画書番号	試験報告書を添付した場所	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	試験の進行状況報告書の種類
			与したときの薬物動態の生物学的同等性を評価する。	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	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	投与例数 49例 完了例数 47例	体重 45 kg 以上かつ BMI：18.0～30.0 kg/m^2	各期の間に3日以上の休薬期間	
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	5.3.3.1.1	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	完了 完全な報告書
参考資料	H9D-MC-ITAO 海外試験	5.3.3.1.2	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	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A： 被験薬： トレプロスチニル 4、40、120、400、1000 又	パートA： 無作為化例数 11例 投与例数	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	完了 完全な報告書

試験の種類（資料の取扱い）	治験実施計画書番号	試験報告書を添付した場所	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	試験の進行状況報告書の種類
			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。	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	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	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		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	
参考資料	F3Z-FW-ITCA 海外試験	5.3.3.1.3	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	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	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	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	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	完了 完全な報告書

試験の種類（資料の取扱い）	治験実施計画書番号	試験報告書を添付した場所	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	試験の進行状況報告書の種類
			一定の用量範囲における薬物動態を評価する。	クロスオーバー試験	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	30例 投与例数 30例 完了例数 25例		製剤3用量を単回投与 各期の間に3日間の休薬期間	
参考資料	I8B-FW-ITRA 海外試験	5.3.3.1.4	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	完了 完全な報告書
参考資料	I8B-FW-ITRE 海外試験	5.3.3.1.5	健康被験者に、LY900014製剤3用量［インスリン	第I相、単施設、被験者盲検、無作	被験薬： LY900014試験製剤	無作為化例数 24例	健康被験者	投与期間： 5期にわたり、	完了

試験の種類（資料の取扱い）	治験実施計画書番号	試験報告書を添付した場所	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	試験の進行状況報告書の種類
			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。	為化、5 期クロスオーバー、5 時間正常血糖クランプ試験	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	投与例数 23 例 完了例数 20 例	年齢：21～65 歳 BMI：18.5～30.0 kg/m^2	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	完全な報告書
参考資料	I8B-FW-ITRJ 海外試験	5.3.3.1.6	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	完了 完全な報告書
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	5.3.3.2.1	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。	完了 完全な報告書
参考資料	I8B-FW-ITRF 海外試験	5.3.3.2.2	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	第 Ib 相、単施設、被験者及び評価者盲検、無作為化、4	被験薬： LY900014 試験製剤	無作為化例数 30 例	1 型糖尿病患者 年齢 18～65 歳、空腹時 C	導入期間：1 週間 投与期間：	完了 完全な報告書

試験の種類（資料の取扱い）	治験実施計画書番号	試験報告書を添付した場所	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	試験の進行状況報告書の種類
			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。	期反復クロスオーバー試験	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）	投与例数 30 例 完了例数 28 例	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	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	
参考資料	I8B-FW-ITRG 海外試験	5.3.3.2.3	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	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	完了 完全な報告書

試験の種類（資料の取扱い）	治験実施計画書番号	試験報告書を添付した場所	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	試験の進行状況報告書の種類
					とに設定			インスリン リスプロ市販製剤を 14 日間反復投与	
参考資料	I8B-FW-ITRH 海外試験	5.3.3.2.4	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	完了 完全な報告書
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	5.3.3.3.1	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	高齢患者群： 組入れ例数 39 例 投与例数 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	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	完了 完全な報告書

試験の種類（資料の取扱い）	治験実施計画書番号	試験報告書を添付した場所	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	試験の進行状況報告書の種類
					被験薬又は対照薬を単回皮下投与	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	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	各期の間に 3～15 日間の休薬期間	
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	5.3.4.1.1	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	完了 完全な報告書
参考資料	I8B-MC-ITSH 海外試験	5.3.4.1.2	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	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	完了 完全な報告書

試験の種類（資料の取扱い）	治験実施計画書番号	試験報告書を添付した場所	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	試験の進行状況報告書の種類
					回皮下投与				
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	5.3.4.2.1	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	完了 完全な報告書
参考資料	I8B-MC-ITRU 海外試験	5.3.4.2.2	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	完了 完全な報告書
参考資料	I8B-MC-ITRV 海外試験	5.3.4.2.3	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	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	完了 完全な報告書

試験の種類（資料の取扱い）	治験実施計画書番号	試験報告書を添付した場所	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	試験の進行状況報告書の種類
					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）			に 21 時間の休薬期間	
参考資料	I8B-MC-ITRW 海外試験	5.3.4.2.4	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	完了 完全な報告書
参考資料	I8B-MC-ITSC 海外試験	5.3.4.2.5	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	完了 完全な報告書

試験の種類（資料の取扱い）	治験実施計画書番号	試験報告書を添付した場所	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	試験の進行状況報告書の種類
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	5.3.5.1.1	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）	完了 完全な報告書
評価資料	I8B-MC-ITRN 国際共同治験	5.3.5.1.2	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	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	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	導入期間：8 週間 投与期間：26 週間	完了 完全な報告書

試験の種類（資料の取扱い）	治験実施計画書番号	試験報告書を添付した場所	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	試験の進行状況報告書の種類
			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%］。		日 3 回投与。必要に応じて食事時インスリン量を調整		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		
評価資料	I8B-MC-ITSI 海外試験	5.3.5.1.3	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	完了 完全な報告書

2.7.6.1 I8B-MC-ITRT 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.1.1.1 項）

2.7.6.1.1 試験方法

標題

健康被験者に LY900014 製剤を単回投与したときの相対的及び絶対的バイオアベイラビリティに対する注射部位の影響の評価

実施医療機関数及び実施国

1 施設（シンガポール）

試験実施期間

2017 年 8 月 14 日～2017 年 11 月 9 日

開発の相

第 I 相

目的

主要目的：

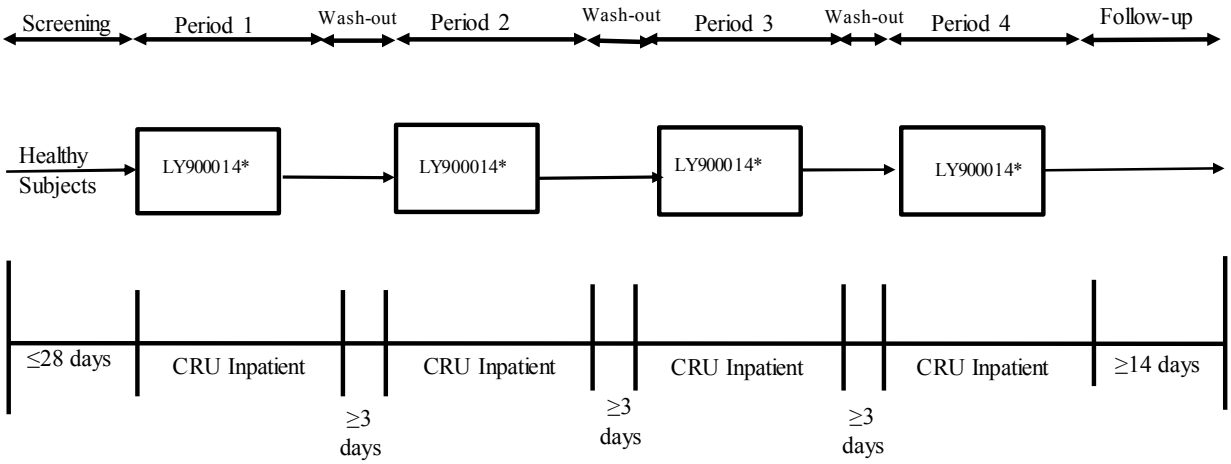
- 健康被験者に、LY900014 製剤（本剤）を腹部に単回皮下投与したときに対する大腿部及び上腕部（三角筋部）に単回皮下投与したときのインスリン リスプロ（リスプロ）の相対的バイオアベイラビリティを評価する。
- 健康被験者に、本剤を単回静脈内投与したときに対する大腿部、上腕部及び腹部に単回皮下投与したときのリスプロの絶対的バイオアベイラビリティを評価する。

副次目的：

- 健康被験者に、本剤を単回投与したときの忍容性を評価する。
- 健康被験者に、本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正常血糖クランプ時の薬力学（PD）を評価する。

試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象とした第 I 相、単施設、非盲検、無作為化、4 期クロスオーバー試験であり、本剤を異なる 3 部位に 15 U 単回皮下投与及び 15 U 単回静脈内投与した（図 2.7.6.1-1、表 2.7.6.1-1）。各期に最長 10 時間の正常血糖クランプを行った。



Abbreviations: CRU = clinical research unit; IV = intravenous; SC = subcutaneous.
*Single dose of LY900014 administered either SC in the abdomen, thigh, or deltoid, or IV.
Up to 10-hour euglycemic clamp procedure after each dose.
(Source: CSR Figure ITRT.5.1.)

図 2.7.6.1-1　試験デザイン（ITRT 試験）

表 2.7.6.1-1　投与順序（ITRT 試験）

Treatment Sequence	**Period 1**	**Period 2**	**Period 3**	**Period 4**
1	LY900014 Abdomen	LY900014 Thigh	LY900014 Deltoid	LY900014 IV
2	LY900014 Deltoid	LY900014 Abdomen	LY900014 IV	LY900014 Thigh
3	LY900014 IV	LY900014 Deltoid	LY900014 Thigh	LY900014 Abdomen
4	LY900014 Thigh	LY900014 IV	LY900014 Abdomen	LY900014 Deltoid

Abbreviation: IV = intravenous.
Note: Abdomen, deltoid, and thigh were subcutaneous injection sites.
(Source: CSR Table ITRT.5.1.)

被験者数

計画：組入れ 28 例、完了 22 例

結果：無作為化 28 例、投与 28 例、完了 24 例

主な選択基準

年齢 21～65 歳、体格指数（BMI）18.0～30.0 kg/m^2 の健康な男性及び女性

治験薬の用量、投与方法及び投与期間

被験薬：LY900014 市販予定製剤（インスリン リスプロ及びトレプロスチニルなどを含む）

対照薬：該当なし

被験薬を異なる 3 部位に 15 U 単回皮下投与及び 15 U 単回静脈内投与した。各期の間に 7 日間の休薬期間を設け、最大 4 回投与した。正常血糖クランプ法の実施中、目標血糖値が維持されるようにグルコース注入率（GIR）を調整した。

評価項目

＜生体試料分析＞

血清中リスプロ濃度：Enzyme-linked immunosorbent assay（ELISA）法

＜薬物動態＞

リスプロの最高血清中濃度（C_{max}）、最高血清中濃度到達時間（t_{max}）、0 時間から無限時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積［AUC(0-∞)］、治験薬投与から初めて血清中リスプロ濃度が定量下限値に到達するまでの時間（Onset of Appearance）、t_{max} までに C_{max} の半分の濃度に到達するまでの時間（early 50% t_{max}）、全身クリアランス（CL）、終末相の分布容積（V_z）

＜薬力学＞

グルコース注入率（GIR）、総グルコース注入量（G_{tot}）、最大 GIR（R_{max}）

＜安全性＞

有害事象、重篤な有害事象、バイタルサイン、心電図、臨床検査値

解析方法

＜薬物動態＞

血清中リスプロ濃度を用いてノンコンパートメント法でリスプロの薬物動態（PK）パラメータを算出した。

＜薬力学＞

LOESS（locally weighted scatterplot smoothing）を用いたスムージングにより、被験者ごとの経時的 GIR を平滑化し、PD パラメータを算出した。

＜安全性＞

有害事象の発現例数及び割合を示した。

2.7.6.1.2 試験成績

2.7.6.1.2.1 被験者の内訳

28 例が無作為化され、全例が少なくとも 1 回の治験薬の投与を受け、24 例が試験を完了した。試験を中止した 4 例のうち、1 例は静脈カテーテル留置部位の不快感により被験者の判断で中止し、1 例は静脈カテーテル留置部位での発赤及び腫脹の発現により医師の判断で中止し、1 例は静脈カテーテル留置の問題により医師の判断で中止し、1 例は被験者の都合により被験者の判断で中止した。

2.7.6.1.2.2　人口統計学的特性

治験薬の投与を受けた 28 例の被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.1-2 に示す。

表 2.7.6.1-2　人口統計学的特性（ITRT 試験）

		Overall
Number of subjects studied		28
Age (years)	Mean	39.8
	SD	8.6
	Median	38.0
	Minimum	24
	Maximum	63
Sex	Male	28 (100.0%)
	Female	0 (0.0%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	0 (0.0%)
	Not Hispanic or Latino	28 (100.0%)
Race	American Indian or Alaska Native	0 (0.0%)
	Asian	28 (100.0%)
	Black or African American	0 (0.0%)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0%)
	White	0 (0.0%)

[redacted]

Page 1 of 2

		Overall
Weight (kg)	Mean	70.11
	SD	10.48
	Median	67.75
	Minimum	52.9
	Maximum	90.7
Height (cm)	Mean	169.71
	SD	5.97
	Median	169.55
	Minimum	159.7
	Maximum	189.2
Body mass index (kg/m)	Mean	24.31
	SD	3.08
	Median	25.32
	Minimum	18.4
	Maximum	28.9
Hip circumference (cm)	Mean	95.61
	SD	5.55
	Median	96.20
	Minimum	86.5
	Maximum	105.6
Waist circumference (cm)	Mean	87.10
	SD	7.43
	Median	86.50
	Minimum	75.0
	Maximum	98.1

[redacted]

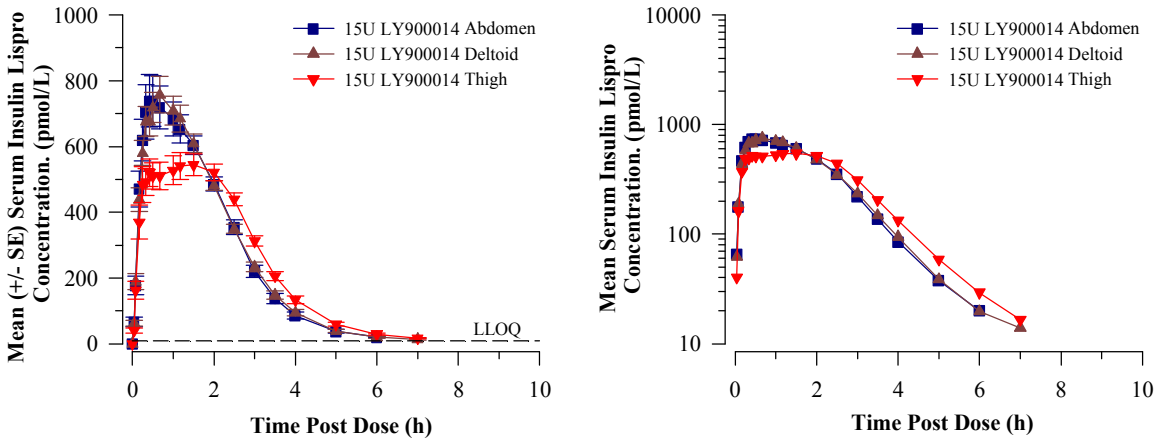
Page 2 of 2
(Source: CSR Table ITRT.6.1.)

2.7.6.1.2.3　薬物動態

本剤を腹部、上腕部及び大腿部に単回皮下投与したときのリスプロの濃度推移を図 2.7.6.1-2 に、PK パラメータを表 2.7.6.1-3 に示す。すべての皮下投与部位において本剤投与後のリスプロの濃度は、最初の PK 採取時間である投与後 2.5 分で検出された。本剤を腹部及び上腕部に単回皮下投与したときの平均血清中リスプロ濃度推移は同様であった。本剤を腹部及び上腕部に投与したときと比べて、大腿部へ投与したときの C_{max} は低かった。しかし、本剤を腹部に投与したときと大腿部又は上腕部に投与したときの AUC(0-∞)の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間は 1 を含んでおり、投与部位によって総曝露量に統計学的な有意差は見られなかった。

本剤を単回皮下投与したとき、すべての皮下投与部位で、血清中リスプロ濃度の Onset of Appearance の幾何平均値は 1 分未満と算出された。Onset of Appearance が早かった投与部位は、上腕部（中央値 0.48 分、以下同様）、次いで腹部（0.79 分）及び大腿部（1.16 分）の順であった。血清中リスプロ濃度の early 50% t_{max} は、上腕部、腹部及び大腿部で同程度（投与後約 10 分）であった。

本剤を単回静脈内投与したときの CL は 32 L/h、V_z は 34 L であった。絶対的バイオアベイラビリティはいずれの投与部位でも約 65%と同程度であった。



Abbreviations: LLOQ = lower limit of quantification; SE = standard error.
(Source: CSR Figure ITRT.7.2.)

図 2.7.6.1-2　本剤を腹部、上腕部及び大腿部に単回皮下投与したときの平均血清中リスプロ濃度推移（左：線形目盛、右：片対数目盛）（ITRT 試験）

表 2.7.6.1-3　本剤を腹部、上腕部及び大腿部に単回皮下投与したときのリスプロの PK パラメータ（完了例）（ITRT 試験）

Parameter	Injection site	N	Geometric least squares means	Ratio of geometric least squares means (Thigh or Deltoid vs Abdomen)	90% CI for the ratio (Lower, Upper)
AUC(0-∞) (pmol.h/L)	Abdomen	25	1757		
	Deltoid	25	1816	1.03	(0.993, 1.08)
	Thigh	25	1760	1.00	(0.962, 1.04)
Cmax (pmol/L)	Abdomen	25	737		
	Deltoid	25	774	1.05	(0.928, 1.19)
	Thigh	25	613	0.832	(0.736, 0.940)

Abbreviations: AUC(0-∞) = Area under the concentration versus time curve from zero to infinity; Cmax = Maximum observed drug concentration; CI = Confidence interval; N = Number of subjects

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

[redacted]

(Source: CSR Table ITRT.7.3.)

2.7.6.1.2.4 薬力学

本剤を腹部、上腕部及び大腿部に単回皮下投与したときの PD パラメータを表 2.7.6.1-4 に示す。上腕部及び腹部を比較した結果、本剤を単回皮下投与したときの PD パラメータ（G_{tot} 及び R_{max}）の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間は 1 を含んでおり、統計学的な有意差はなかった。大腿部及び腹部を比較した結果、R_{max} には統計学的な有意差はなく、G_{tot} には統計学的な有意差があったが、臨床的に重要ではないと考えられた。

表 2.7.6.1-4　本剤を腹部、上腕部及び大腿部に単回皮下投与したときの PD パラメータ（完了例）（ITRT 試験）

Parameter	Injection site	N	Geometric least squares means	Ratio of geometric least squares means (Thigh or Deltoid vs Abdomen)	90% CI for the ratio (Lower, Upper)
Gtot (mg/kg)	Abdomen	25	1494.82		
	Deltoid	25	1632.70	1.09	(0.99, 1.20)
	Thigh	25	1699.93	1.14	(1.04, 1.25)
Rmax (mg/kg/min)	Abdomen	25	6.42		
	Deltoid	25	6.73	1.05	(0.96, 1.15)
	Thigh	25	6.60	1.03	(0.94, 1.13)

Abbreviations: CI = Confidence interval; N = Number of subjects; Gtot = Weight-normalized total glucose infused during clamp; Rmax = Weight-normalized maximum glucose infusion rate
Model: Log(GD) = Period + Injection Site + Sequence + Subject(Sequence) + Random Error, where Subject(Sequence) is fitted as a random effect

[redacted]

(Source: CSR Table ITRT.7.7.)

2.7.6.1.2.5　安全性

2.7.6.1.2.5.1　有害事象

治験薬を 1 回以上投与した 28 例のうち、23 例に 75 件の有害事象が認められ、いずれも重症度は軽度であった。有害事象の発現割合は 3 部位の皮下投与部位と静脈内投与とで同程度であった（表 2.7.6.1-5）。全体で発現割合が高い有害事象は、カテーテル留置部位内出血、疼痛、腫脹及び適用部位紅斑など正常血糖クランプの手技に関連する事象であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 6 件認められ、皮下投与後（腹部及び上腕部）に発現した注射部位疼痛が 3 例 4 件と最も多かった。

表 2.7.6.1-5 治験薬との因果関係を問わない有害事象（ITRT 試験）

MedDRA preferred term		Number of adverse events* [number of subjects with adverse events] 15 U LY900014 Abdomen (N=25)	15 U LY900014 Thigh (N=26)	15 U LY900014 Deltoid (N=26)	15 U LY900014 IV (N=28)	All (N=28)
Catheter site bruise	カテーテル留置部位内出血	2 [2]	2 [2]	2 [2]	2 [1]	8 [6]
Catheter site pain	カテーテル留置部位疼痛	2 [1]	1 [1]	1 [1]	4 [3]	8 [5]
Infusion site pain	注入部位疼痛	4 [3]		1 [1]	1 [1]	6 [5]
Application site erythema	適用部位紅斑	1 [1]		3 [2]	2 [1]	6 [3]
Infusion site swelling	注入部位腫脹		2 [2]	2 [2]	1 [1]	5 [4]
Catheter site swelling	カテーテル留置部位腫脹		1 [1]	1 [1]	2 [2]	4 [4]
Injection site pain	注射部位疼痛	1 [1]		3 [3]		4 [3]
Catheter site erythema	カテーテル留置部位紅斑		1 [1]	2 [2]		3 [3]
Infusion site erythema	注入部位紅斑		2 [2]		1 [1]	3 [3]
Headache	頭痛	1 [1]			1 [1]	2 [2]
Vessel puncture site bruise	血管穿刺部位内出血	2 [2]				2 [2]
Vessel puncture site pain	血管穿刺部位疼痛	2 [2]				2 [2]
Application site pruritus	適用部位そう痒感			1 [1]		1 [1]
Application site rash	適用部位発疹				1 [1]	1 [1]
Catheter site pruritus	カテーテル留置部位そう痒感		1 [1]			1 [1]
Catheter site rash	カテーテル留置部位発疹		1 [1]			1 [1]
Cough	咳嗽				1 [1]	1 [1]
Erythema	紅斑		1 [1]			1 [1]

* Adverse events with a change in severity are only counted one time at the highest severity
MedDRA version 20.0
N = Number of subjects studied

[redacted]

Page 1 of 2

MedDRA preferred term		Number of adverse events* [number of subjects with adverse events] 15 U LY900014 Abdomen (N=25)	15 U LY900014 Thigh (N=26)	15 U LY900014 Deltoid (N=26)	15 U LY900014 IV (N=28)	All (N=28)
Eyelid oedema	眼瞼浮腫			1 [1]		1 [1]
Infusion site bruising	注入部位内出血	1 [1]				1 [1]
Infusion site rash	注入部位発疹	1 [1]				1 [1]
Injection site pruritus	注射部位そう痒感			1 [1]		1 [1]
Myalgia	筋肉痛		1 [1]			1 [1]
Nausea	悪心				1 [1]	1 [1]
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛				1 [1]	1 [1]
Pain	疼痛		1 [1]			1 [1]
Pruritus	そう痒症		1 [1]			1 [1]
Pyrexia	発熱		1 [1]			1 [1]
Rash	発疹	1 [1]				1 [1]
Rhinorrhoea	鼻漏				1 [1]	1 [1]
Scar	瘢痕	1 [1]				1 [1]
Upper respiratory tract infection	上気道感染		1 [1]			1 [1]
Vessel puncture site rash	血管穿刺部位発疹	1 [1]				1 [1]
Vessel puncture site swelling	血管穿刺部位腫脹	1 [1]				1 [1]

* Adverse events with a change in severity are only counted one time at the highest severity
MedDRA version 20.0
N = Number of subjects studied

[redacted]

Page 2 of 2
(Source: CSR Table ITRT.8.2.)

2.7.6.1.2.5.2 死亡及びその他重篤な有害事象

試験期間中、死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.1.2.5.3 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

試験期間中、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。

2.7.6.1.3 結論

健康被験者において、本剤の腹部投与時に対する上腕部及び大腿部投与時の総曝露量（相対的バイオアベイラビリティ）に統計学的な有意差はなかった。上腕部、大腿部又は腹部に本剤を単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約 65%であった。上腕部及び腹部で薬力学を比較した結果、G_{tot} 及び R_{max} に統計学的な有意差はなかった。腹部及び大腿部で薬力学を比較した結果、R_{max} に統計学的な有意差はなかったが、G_{tot} は大腿部でやや高かった。健康被験者に、本剤を単回皮下投与及び単回静脈内投与したときの忍容性は良好であり、単回皮下投与及び単回静脈内投与したときの有害事象の発現割合は同程度であった。

2.7.6.2 I8B-MC-ITRP 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.1.2.1 項）

2.7.6.2.1 試験方法

標題

健康被験者に LY900014 U-193 製剤又は LY900014 U-95 製剤を投与したときの薬物動態及び薬力学の比較

実施医療機関数及び実施国

1 施設（シンガポール）

試験実施期間

2016 年■月■日～2016 年■月■日

開発の相

第 I 相

目的

主要目的：

- 健康被験者に、LY900014 U-193 製剤（U-193）又は LY900014 U-95 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（リスプロ）の薬物動態（PK）を比較する。

副次目的：

- 健康被験者に、U-193 又は U-95 を 19 U 単回皮下投与したときの薬力学（PD）を比較する。
- 健康被験者に、U-193 又は U-95 を 19 U 単回皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象とした第 I 相、単施設、非盲検、2 投与順序、無作為化、4 期クロスオーバー試験であり、U-193 又は U-95 を 19 U 単回皮下投与した。4 期にわたり各製剤を 2 回ずつ異なる期に投与した（表 2.7.6.2-1）。各期に 8 時間の正常血糖クランプを行った。

表 2.7.6.2-1 投与順序（ITRP 試験）

Treatment Sequence[a]	Period 1	Period 2	Period 3	Period 4
1	Test	Reference	Test	Reference
2	Reference	Test	Reference	Test

Test is the U-193 formulation and Reference is the U-95 formulation.

[a] In each treatment period, 19 U insulin lispro and 1 μg/mL treprostinil in the LY900014 formulation will be administered.

(Source: Protocol Table ITRP.2.)

被験者数

計画：組入れ 32 例、完了 22 例

結果：無作為化 24 例、投与 24 例、完了 23 例

主な選択基準

年齢 21～65 歳、体格指数（BMI）18～30 kg/m^2 の健康な男性及び女性

治験薬の用量、投与方法及び投与期間

被験薬：LY900014 U-193 製剤［インスリン リスプロ市販製剤（ヒューマログ®）193 U/mL 及びトレプロスチニル市販製剤などにより調製］

対照薬：LY900014 U-95 製剤［インスリン リスプロ市販製剤（ヒューマログ®）95 U/mL 及びトレプロスチニル市販製剤などにより調製］

正常血糖クランプ法の実施中、グルコース注入率（GIR）は個々の被験者で目標血糖値が維持されるように手動で調整した。

投与期間：4 期にわたり各製剤を 2 回ずつ異なる期に、単回皮下投与した。各期の間の休薬期間は 3 日間以上とし、最終投与後の 7～14 日間に事後検査を行った。

評価項目

＜生体試料分析＞

血清中リスプロ濃度：Enzyme-linked immunosorbent assay（ELISA）法

＜薬物動態＞

リスプロの最高血清中濃度（C_{max}）、血清中濃度-時間曲線下面積（AUC）、0 時間から 8 時間までの AUC［AUC(0-8h)］、0 時間から最終定量可能時点（tlast）までの AUC［AUC(0-tlast)］、0 時間から無限時間まで外挿した AUC［AUC(0-∞)］

＜薬力学＞

グルコース注入率（GIR）、総グルコース注入量（G_{tot}）、最大 GIR（R_{max}）

＜安全性＞

有害事象、重篤な有害事象、バイタルサイン、血糖値、臨床検査値

解析方法

＜薬物動態＞

血清中リスプロ濃度を用いてノンコンパートメント法でリスプロの PK パラメータを算出した。

＜薬力学＞

LOESS（locally weighted scatterplot smoothing）を用いたスムージングにより、被験者ごとの経時的 GIR を平滑化し、PD パラメータを算出した。

＜安全性＞

有害事象の発現例数及び割合を示した。

2.7.6.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳

24 例が無作為化され、24 例が少なくとも 1 回の治験薬の投与を受け、23 例が試験を完了した。1 例は治験薬を投与されたが、服薬不遵守のため医師の判断により試験を中止した。

2.7.6.2.2.2 人口統計学的特性

治験薬の投与を受けた 24 例の被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.2-2 に示す。

表 2.7.6.2-2　人口統計学的特性（ITRP 試験）

		Overall
Number of subjects studied		24
Age (years)	Mean	36.7
	SD	7.2
	Median	36.0
	Minimum	25
	Maximum	51
Sex	Male	22 (91.7%)
	Female	2 (8.3%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	0 (0.0%)
	Not Hispanic or Latino	24 (100.0%)
Race	American Indian or Alaska Native	0 (0.0%)
	Asian	24 (100.0%)
	Black or African American	0 (0.0%)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0%)
	White	0 (0.0%)
Weight * (kg)	Mean	73.95
	SD	8.57
	Median	74.95
	Minimum	57.7
	Maximum	91.0
Height (cm)	Mean	172.68
	SD	7.65
	Median	173.50
	Minimum	153.3
	Maximum	188.7
Body mass index (kg/m^2)	Mean	24.78
	SD	2.30
	Median	25.24
	Minimum	20.9
	Maximum	28.9

* Weight values were collected at screening
(Source: CSR Table ITRP.6.1.)

2.7.6.2.2.3 薬物動態

U-193 及び U-95 を投与したときのリスプロの AUC(0-8h)、AUC(0-tlast)、AUC(0-∞)及び C_{max} の比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 に含まれており、両剤の PK の類似性が示された（表 2.7.6.2-3）。

表 2.7.6.2-3　U-193 製剤又は U-95 製剤を投与したときのリスプロの PK パラメータ（ITRP 試験）

Parameter	Treatment	N	n	Geometric LS means	Ratio of geometric LS means U-193 : U-95 % CI for the ratio (Lower, Upper) Ratio	90% CI	80% CI	1-sided 80% CI	P-value
AUC(0-tlast) (pmol.h/L)	U-95 (Reference)	23	46	2431					
	U-193 (Test)	24	47	2425	0.997	(0.937, 1.06)	(0.950, 1.05)		0.9452
AUC(0-∞) (pmol.h/L)	U-95 (Reference)	23	46	2449					
	U-193 (Test)	24	47	2444	0.998	(0.938, 1.06)	(0.951, 1.05)		0.9565
Cmax (pmol/L)	U-95 (Reference)	23	46	928					
	U-193 (Test)	24	47	872	0.940	(0.840, 1.05)	(0.862, 1.03)	0.888	0.3612
AUC(0-8 h) (pmol.h/L)	U-95 (Reference)	23	46	2437					
	U-193 (Test)	24	47	2431	0.997	(0.937, 1.06)	(0.950, 1.05)		0.9456

Model: Log(PK) = Sequence + Period + Treatment + Subject + Random Error, where Subject is fitted as a random effect
Abbreviations: CI = Confidence Interval; LS = Least squares; N = Number of subjects; n = Number of observations.

[redacted]

(Source: CSR Table ITRP.7.2.)

2.7.6.2.2.4 薬力学

U-193 及び U-95 を投与したときの G_{tot} 及び R_{max} の比の 80%信頼区間は 0.80～1.25 に含まれており、両剤の PD の類似性が示された（表 2.7.6.2-4）。

表 2.7.6.2-4　U-193 製剤又は U-95 製剤を投与したときの PD パラメータ（ITRP 試験）

Parameter	Treatment	N	n	Geometric LS means	Ratio of geometric LS means U-193 : U-95 % CI for the ratio (Lower, Upper) Ratio	90% CI	80% CI	P-value
Gtot (mg)	U-95 (Reference)	23	46	108405.88				
	U-193 (Test)	24	47	117799.77	1.09	(0.93, 1.27)	(0.96, 1.23)	0.3868
Rmax (mg/min)	U-95 (Reference)	23	46	421.60				
	U-193 (Test)	24	47	451.51	1.07	(0.92, 1.24)	(0.95, 1.20)	0.4483

Model: Log(GD) = Sequence + Period + Treatment + Subject + Random Error, where Subject is fitted as a random effect
Abbreviations: CI = Confidence Interval; LS = Least squares; N = Number of subjects; n = Number of observations.

[redacted]

(Source: CSR Table ITRP.7.7.)

2.7.6.2.2.5　安全性

2.7.6.2.2.5.1　有害事象

治験薬を 1 回以上投与した 24 例のうち、19 例に 58 件の有害事象が認められた（表 2.7.6.2-5）。全体で発現割合が高い有害事象は、正常血糖クランプの手技に関連する事象（血管穿刺部位内出血、注入部位腫脹）及び注射部位疼痛であった。有害事象の重症度は、軽度 57 件、中等度 1 件で、高度の有害事象は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、U-193 投与時に 3 例に 3 件（注射部位疼痛、注射部位紅斑）、U-95 投与時に 5 例に 7 件（注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位内出血）認められた。

表 2.7.6.2-5　治験薬との因果関係を問わない有害事象（ITRP 試験）

System organ class MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of subjects with adverse events] (percentage of subjects with adverse events) U-193 LY900014 (Test) (N=24)	 U-95 LY900014 (Reference) (N=23)	 All (N=24)
General disorders and administration site conditions			
一般・全身障害および投与部位の状態			
Vessel puncture site bruise	9 [5] (20.8%)	1 [1] (4.3%)	10 [6] (25.0%)
血管穿刺部位内出血			
Infusion site swelling	5 [3] (12.5%)	3 [3] (13.0%)	8 [6] (25.0%)
注入部位腫脹			
Vessel puncture site rash	5 [2] (8.3%)	2 [1] (4.3%)	7 [2] (8.3%)
血管穿刺部位発疹			
Injection site pain	2 [2] (8.3%)	3 [3] (13.0%)	5 [5] (20.8%)
注射部位疼痛			
Injection site erythema	1 [1] (4.2%)	3 [2] (8.7%)	4 [2] (8.3%)
注射部位紅斑			
Infusion site erythema	2 [2] (8.3%)		2 [2] (8.3%)
注入部位紅斑			
Oedema peripheral	2 [1] (4.2%)		2 [1] (4.2%)
末梢性浮腫			
Catheter site pain		1 [1] (4.3%)	1 [1] (4.2%)
カテーテル留置部位疼痛			
Chills		1 [1] (4.3%)	1 [1] (4.2%)
悪寒			
Hunger		1 [1] (4.3%)	1 [1] (4.2%)
空腹			
Infusion site bruising	1 [1] (4.2%)		1 [1] (4.2%)
注入部位内出血			
Infusion site rash	1 [1] (4.2%)		1 [1] (4.2%)
注入部位発疹			
Injection site bruising		1 [1] (4.3%)	1 [1] (4.2%)
注射部位内出血			
Total	28 [9] (37.5%)	16 [12] (52.2%)	44 [16] (66.7%)

*Adverse events with a change in severity are only counted one time at the highest severity
MedDRA version 18.1
N = Number of subjects studied

Frequency of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) for Study I8B-MC-ITRP

System organ class MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of subjects with adverse events] (percentage of subjects with adverse events) U-193 LY900014 (Test) (N=24)	 U-95 LY900014 (Reference) (N=23)	 All (N=24)
Nervous system disorders 神経系障害			
Headache 頭痛	2 [1] (4.2%)	1 [1] (4.3%)	3 [2] (8.3%)
Tremor 振戦		1 [1] (4.3%)	1 [1] (4.2%)
Total	2 [1] (4.2%)	2 [2] (8.7%)	4 [3] (12.5%)
Skin and subcutaneous tissue disorders 皮膚および皮下組織障害			
Rash 発疹	1 [1] (4.2%)	1 [1] (4.3%)	2 [2] (8.3%)
Pruritus generalised 全身性そう痒症	1 [1] (4.2%)		1 [1] (4.2%)
Total	2 [2] (8.3%)	1 [1] (4.3%)	3 [3] (12.5%)
Gastrointestinal disorders 胃腸障害			
Abdominal pain 腹痛	1 [1] (4.2%)		1 [1] (4.2%)
Diarrhoea 下痢	1 [1] (4.2%)		1 [1] (4.2%)
Vomiting 嘔吐	1 [1] (4.2%)		1 [1] (4.2%)
Total	3 [1] (4.2%)		3 [1] (4.2%)

*Adverse events with a change in severity are only counted one time at the highest severity
MedDRA version 18.1
N = Number of subjects studied

[redacted]

Frequency of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) for Study I8B-MC-ITRP

System organ class MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of subjects with adverse events] (percentage of subjects with adverse events) U-193 LY900014 (Test) (N=24)	 U-95 LY900014 (Reference) (N=23)	 All (N=24)
Eye disorders 眼障害			
Vision blurred 霧視	2 [1] (4.2%)		2 [1] (4.2%)
Total	2 [1] (4.2%)		2 [1] (4.2%)
Immune system disorders 免疫系障害			
Hypersensitivity 過敏症		1 [1] (4.3%)	1 [1] (4.2%)
Total		1 [1] (4.3%)	1 [1] (4.2%)
Reproductive system and breast disorders 生殖系および乳房障害			
Dysmenorrhoea 月経困難症	1 [1] (4.2%)		1 [1] (4.2%)
Total	1 [1] (4.2%)		1 [1] (4.2%)
Overall Total	38 [11] (45.8%)	20 [13] (56.5%)	58 [19] (79.2%)

*Adverse events with a change in severity are only counted one time at the highest severity
MedDRA version 18.1
N = Number of subjects studied

[redacted]

(Source: CSR Table ITRP.8.2.)

2.7.6.2.2.5.2 死亡及びその他重篤な有害事象

試験期間中、死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象はなかった。

2.7.6.2.2.5.3 臨床検査値及びバイタルサイン

試験期間中、臨床検査値及びバイタルサインに臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2.7.6.2.3 結論

健康被験者に U-193 及び U-95 を 19 U 単回皮下投与したときのリスプロの PK パラメータ及び PD プロファイルについて、両剤の類似性が示された。U-193 及び U-95 を単回皮下投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.3 I8B-MC-ITRQ 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.1.2.2 項）

2.7.6.3.1 試験方法

標題

健康被験者を対象として LY900014 U-200 製剤又は LY900014 U-100 製剤の薬物動態及び薬力学を比較する生物学的同等性試験

実施医療機関数及び実施国

1 施設（シンガポール）

試験実施期間

2017 年 12 月[redacted]日～2018 年 3 月 15 日

開発の相

第 I 相

目的

主要目的：

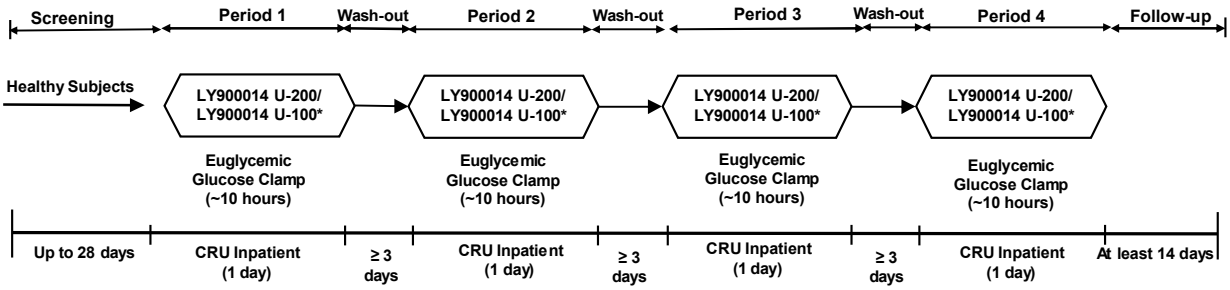
- 健康被験者を対象に、LY900014 U-200 製剤（U-200）又は LY900014 U-100 製剤（U-100）を単回皮下投与したときのインスリン リスプロ（リスプロ）の薬物動態（PK）の生物学的同等性を評価する。

副次目的：

- 健康被験者を対象に、U-200 又は U-100 を単回皮下投与したときの薬力学（PD）を比較し、更に安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象とした第 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試験であり、U-200 又は U-100 を 15 U 単回皮下投与した（図 2.7.6.3-1、表 2.7.6.3-1）。各期に 10 時間の正常血糖クランプを行った。



Abbreviation: CRU = clinical research unit.
*Single dose of LY900014 U-200 or LY900014 U-100 administered subcutaneously to the abdomen.
(Source: CSR Figure ITRQ.5.1.)

図 2.7.6.3-1　試験デザイン（ITRQ 試験）

表 2.7.6.3-1　投与順序（ITRQ 試験）

Treatment Sequence	Period 1	Period 2	Period 3	Period 4
1	LY900014 U-200	LY900014 U-100	LY900014 U-200	LY900014 U-100
2	LY900014 U-100	LY900014 U-200	LY900014 U-100	LY900014 U-200
3	LY900014 U-200	LY900014 U-100	LY900014 U-100	LY900014 U-200
4	LY900014 U-100	LY900014 U-200	LY900014 U-200	LY900014 U-100

(Source: CSR Table ITRQ.5.1.)

被験者数

計画：組入れ 60 例、完了 44 例

結果：無作為化 49 例、投与 49 例、完了 47 例

主な選択基準

年齢 21～70 歳、体重 45 kg 以上かつ体格指数（BMI）18～30 kg/m^2 の健康な男性及び女性

治験薬の用量、投与方法及び投与期間

被験薬：LY900014 U-200 市販予定製剤（インスリン リスプロ 200 U/mL 及びトレプロスチニルなどを含む）

対照薬：LY900014 U-100 市販予定製剤（インスリン リスプロ 100 U/mL 及びトレプロスチニルなどを含む）

正常血糖クランプ法の実施中、グルコース注入率（GIR）は個々の被験者で目標血糖値が維持されるように調整した。4 期にわたり各製剤を 2 回ずつ異なる期に、単回皮下投与した。各期に最長 10 時間の正常血糖クランプを行い、各期の間の休薬期間を 3 日以上とし、最終投与の 14 日以上後に事後検査を行った。

評価項目

＜生体試料分析＞

血清中リスプロ濃度：Enzyme-linked immunosorbent assay（ELISA）法

＜薬物動態＞

リスプロの最高血清中濃度（C_{max}）、血清中濃度-時間曲線下面積（AUC）、0 時間から時間 t までの AUC［AUC(0-t)］、0 時間から最終定量可能時点（t_{last}）までの AUC［AUC(0-t_{last})］、0 時間から無限時間まで外挿した AUC［AUC(0-∞)］

＜薬力学＞

グルコース注入率（GIR）、総グルコース注入量（G_{tot}）、最大 GIR（R_{max}）

＜安全性＞

有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図

解析方法

＜薬物動態＞

血清中リスプロ濃度を用いてノンコンパートメント法でリスプロの PK パラメータを算出した。

＜薬力学＞

LOESS（locally weighted scatterplot smoothing）を用いたスムージングにより、被験者ごとの経時的 GIR を平滑化し、PD パラメータを算出した。

＜安全性＞

有害事象の発現例数及び件数を示した。

2.7.6.3.2 試験成績

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳

49 例が無作為化され、49 例全例が少なくとも 1 回の治験薬の投与を受け、47 例が試験を完了した。試験中止した 2 例のうち、1 例は 2 期の後に、試験スケジュールに関連する理由のため被験者の意思により中止し、1 例は 3 期の後に、治験実施計画書からの逸脱（併用療法違反）のため医師の判断により中止した。

2.7.6.3.2.2 人口統計学的特性

治験薬の投与を受けた 49 例の被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.3-2 に示す。

表 2.7.6.3-2　人口統計学的特性（ITRQ 試験）

Summary of Demographic and Other Baseline Characteristics for Study I8B-MC-ITRQ

		Overall
Number of subjects studied		49
Age (years)	Mean	39.7
	SD	8.2
	Median	38.0
	Minimum	27
	Maximum	61
Sex	Male	44 (89.8%)
	Female	5 (10.2%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	0 (0.0%)
	Not Hispanic or Latino	49 (100.0%)
Race	American Indian or Alaska Native	0 (0.0%)
	Asian	47 (95.9%)
	Black or African American	0 (0.0%)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0%)
	White	2 (4.1%)

[redacted]

Page 1 of 2

Summary of Demographic and Other Baseline Characteristics for Study I8B-MC-ITRQ

		Overall
Weight (kg)	Mean	72.16
	SD	10.97
	Median	73.80
	Minimum	48.9
	Maximum	98.9
Height (cm)	Mean	170.52
	SD	6.77
	Median	171.40
	Minimum	152.9
	Maximum	184.9
Body mass index (kg/m^2)	Mean	24.76
	SD	3.04
	Median	24.72
	Minimum	19.7
	Maximum	30.0
Hip circumference (cm)	Mean	95.47
	SD	6.79
	Median	96.00
	Minimum	79.2
	Maximum	110.5
Waist circumference (cm)	Mean	86.23
	SD	9.01
	Median	87.00
	Minimum	68.0
	Maximum	105.6

[redacted]

Page 2 of 2
(Source: CSR Table ITRQ.6.1.)

2.7.6.3.2.3 薬物動態

試験完了例において、U-100 及び U-200 を単回皮下投与したときのリスプロの AUC(0-10h)、AUC(0-t_{last})及び AUC(0-∞)の最小二乗幾何平均値の比は 0.881～0.883 であり、それらの 90%信頼区間はいずれも 0.80～1.25 に含まれていた。一方、リスプロの C_{max} の最小二乗幾何平均値の比は 0.833 であり、その 90%信頼区間は 0.80～1.25 に含まれなかった（表 2.7.6.3-3）。

U-200 投与時にリスプロの曝露量が想定より低かった被験者が 11 例確認された（U-200 を 1 回でも投与した被験者における合計 97 回の投与のうち 11 回）。これら 11 例の PK プロファイルは、U-200 を投与したその他の被験者の PK プロファイルと同様であることから、リスプロの吸収速度及び消失速度への影響はなく、投与された薬剤量が少なかったことに起因すると考えられた。さらに、11 例の被験者に認められた低い血中濃度の原因として、U-200 製剤の 2 つの投与期のうちの 1 期において、U-200 用の KwikPen®の空打ちが不十分であった可能性が高いことが、包括的調査により示された。

表 2.7.6.3-3　U-100 又は U-200 を単回皮下投与したときのリスプロの PK パラメータ（試験完了例）（ITRQ 試験）

Statistical Analysis of the Pharmacokinetic Parameters of LY900014 for Study I8B-MC-ITRQ
The analysis only includes study completers

Parameter	Treatment	n	N	Geometric least squares means	Ratio of geometric least squares means (U-200 : U-100)	90% CI for the ratio (Lower, Upper)
Cmax (pmol/L)	15 U LY900014 U-100 SC	94	47	772		
	15 U LY900014 U-200 SC	94	47	643	0.833	(0.778, 0.891)
AUC(0-∞) (pmol.h/L)	15 U LY900014 U-100 SC	94	47	1770		
	15 U LY900014 U-200 SC	94	47	1563	0.883	(0.827, 0.943)
AUC(0-10h) (pmol.h/L)	15 U LY900014 U-100 SC	94	47	1769		
	15 U LY900014 U-200 SC	94	47	1562	0.883	(0.827, 0.943)
AUC(0-tlast) (pmol.h/L)	15 U LY900014 U-100 SC	94	47	1755		
	15 U LY900014 U-200 SC	94	47	1547	0.881	(0.824, 0.943)

Abbreviations: AUC(0-∞) = Area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-10h) = Area under the concentration versus time curve from time zero to 10 hours postdose; AUC(0-tlast) = Area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; Cmax = Maximum observed concentration;
CI = Confidence interval; N = Number of subjects; n = number of observations
Model: Log(PK) = Period + Treatment + Sequence + Subject(Sequence) + Random Error

[redacted]

(Source: CSR Table ITRQ.7.3.)

2.7.6.3.2.4　薬力学

試験完了例において、U-100 及び U-200 を単回皮下投与したときのリスプロの G_{tot} 及び R_{max} の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ 0.93 及び 0.95 であり、それらの比の 90%信頼区間はいずれも 0.80～1.25 に含まれていた（表 2.7.6.3-4）。

PK 解析で認められたように、U-200 の 2 つの投与期のうちの 1 期においてリスプロの曝露量が低かった被験者において、G_{tot} も低かった。

表 2.7.6.3-4　U-100 又は U-200 を単回皮下投与したときの PD パラメータ（試験完了例）（ITRQ 試験）

Statistical Analysis of the Glucodynamic Parameters of LY900014 for Study I8B-MC-ITRQ
The analysis only includes study completers

Parameter	Treatment	n	N	Geometric least squares means	Ratio of geometric least squares means (U-200 : U-100)	90% CI for the ratio (Lower, Upper)
Rmax (mg/kg/min)	15 U LY900014 U-100 SC	92	46	6.39		
	15 U LY900014 U-200 SC	92	46	6.09	0.95	(0.89, 1.02)
Gtot (mg/kg)	15 U LY900014 U-100 SC	92	46	1512.29		
	15 U LY900014 U-200 SC	92	46	1413.89	0.93	(0.86, 1.02)

Abbreviations: CI = Confidence interval; Gtot = Weight-normalized total glucose infused during clamp; N = Number of subjects;
n = number of observations Rmax = Weight-normalized maximum glucose infusion rate
Model: Log(GD) = Period + Treatment + Sequence + Subject(Sequence) + Random Error

[redacted]

(Source: CSR Table ITRQ.7.9.)

2.7.6.3.2.5　安全性

2.7.6.3.2.5.1　有害事象

治験薬を 1 回以上投与した 49 例のうち、41 例に 163 件の有害事象が認められた。有害事象の重症度はいずれも軽度であった。U-100 投与時と U-200 投与時の有害事象の発現割合は概して同程度であった［U-100：32 例（65.3%）89 件、U-200：36 例（73.5%）74 件］。有害事象の内訳を表 2.7.6.3-5 に示す。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、11 例に 12 件認められ、その内訳は注射部位反応（10 件）、浮動性めまい（1 件）及び頭痛（1 件）であった。

表 2.7.6.3-5　治験薬との因果関係を問わない有害事象（ITRQ 試験）

MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of subjects with adverse events] 15 U LY900014 U-100 SC (N=49)	15 U LY900014 U-200 SC (N=49)	All (N=49)
Injection site reaction 注射部位反応	30 [23]	18 [16]	48 [29]
Infusion site pain 注入部位疼痛	6 [6]	12 [10]	18 [14]
Catheter site bruise カテーテル留置部位内出血	8 [6]	9 [6]	17 [12]
Catheter site swelling カテーテル留置部位腫脹	9 [6]	3 [2]	12 [8]
Infusion site swelling 注入部位腫脹	6 [5]	4 [4]	10 [9]
Infusion site bruising 注入部位内出血	3 [3]	6 [6]	9 [8]
Catheter site pain カテーテル留置部位疼痛	5 [4]	2 [2]	7 [5]
Pyrexia 発熱	3 [3]	2 [2]	5 [5]
Headache 頭痛	4 [3]	1 [1]	5 [3]
Cough 咳嗽	1 [1]	3 [3]	4 [4]
Rhinorrhoea 鼻漏	1 [1]	3 [3]	4 [4]
Nasal congestion 鼻閉	2 [2]	1 [1]	3 [3]
Catheter site erythema カテーテル留置部位紅斑		2 [2]	2 [2]
Dizziness 浮動性めまい	1 [1]	1 [1]	2 [2]
Infusion site erythema 注入部位紅斑	2 [2]		2 [2]

* Adverse events with a change in severity are only counted one time at the highest severity
MedDRA version 20.0
N = Number of subjects studied
Page 1 of 2

MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of subjects with adverse events] 15 U LY900014 U-100 SC (N=49)	15 U LY900014 U-200 SC (N=49)	All (N=49)
Oropharyngeal pain 口腔咽頭痛	2 [2]		2 [2]
Application site erythema 適用部位紅斑		1 [1]	1 [1]
Blood glucose increased 血中ブドウ糖増加		1 [1]	1 [1]
Catheter site hypoaesthesia カテーテル留置部位知覚低下		1 [1]	1 [1]
Contusion 挫傷		1 [1]	1 [1]
Influenza インフルエンザ	1 [1]		1 [1]
Infusion site discolouration 注入部位変色	1 [1]		1 [1]
Infusion site hypoaesthesia 注入部位知覚低下		1 [1]	1 [1]
Infusion site reaction 注入部位反応		1 [1]	1 [1]
Nausea 悪心	1 [1]		1 [1]
Rash 発疹		1 [1]	1 [1]
Upper respiratory tract infection 上気道感染	1 [1]		1 [1]
Vein disorder 静脈障害	1 [1]		1 [1]
Vomiting 嘔吐	1 [1]		1 [1]

* Adverse events with a change in severity are only counted one time at the highest severity
MedDRA version 20.0
N = Number of subjects studied
Page 2 of 2
(Source: CSR Table ITRQ.11.1.)

2.7.6.3.2.5.2 死亡及びその他重篤な有害事象

試験期間中、死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.3.2.5.3 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

試験期間中、臨床検査値、バイタルサイン又は心電図に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2.7.6.3.3 結論

本試験において、一部の被験者で、U-200 用の KwikPen により投与された薬剤量が少なかったことから、U-100 及び U-200 の生物学的同等性を確認できなかった。健康被験者に U-100 及び U-200 を 15 U 単回皮下投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.4 I8B-JE-ITRK 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.3.1.1 項）

2.7.6.4.1 試験方法

標題

日本人健康被験者にトレプロスチニルを皮下投与したときの安全性及び忍容性、並びにLY900014 製剤を投与したときの薬物動態の評価

実施医療機関数及び実施国

1 施設（日本）

試験実施期間

2016 年 5 月[redacted]日～2016 年 7 月[redacted]日

開発の相

第 I 相

目的

主要目的：

- 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（本剤）を皮下投与したときのインスリン リスプロ（リスプロ）の薬物動態（PK）を評価する。

副次目的：

- パート A：トレプロスチニルを皮下投与したときの PK を評価する。
- パート B：本剤の安全性及び忍容性を評価する。

探索的目的：

- パート B：本剤を皮下投与したときの薬力学（PD）プロファイル及び、本剤を皮下投与したときのトレプロスチニルの PK を評価する。

試験デザイン

本試験は、日本人健康被験者を対象とした、単施設、無作為化、2 パート試験であった。パート A は、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で、1000 ng のトレプロスチニル又はプラセボを単回皮下投与し、トレプロスチニルの安全性及び忍容性を評価した（表 2.7.6.4-1）。パート B は、無作為化、被験者盲検、3 期クロスオーバー、用量漸増試験で、本剤に含まれる 7.5 U から 30 U の範囲内でのリスプロの PK を評価した（表 2.7.6.4-2）。各期に 5 時間の正常血糖クランプを行った。パート A とパート B は並行して実施した。

表 2.7.6.4-1 投与順序（ITRK 試験パート A）

Treatment Sequence	Period 1	Period 2
A1 (n=4)	Placebo	Treprostinil 1000 ng
A2 (n=4)	Treprostinil 1000 ng	Placebo

Abbreviations: n= number.
(Source: CSR Table ITRK.5.1.)

表 2.7.6.4-2 投与順序（ITRK 試験パート B）

Treatment Sequence[a]	Period 1	Period 2	Period 3
B1 (n=2)	Reference 15 U	LY 15 U	LY 30 U
B2 (n=2)	LY 7.5 U	Reference 15 U	LY 30 U
B3 (n=2)	LY 7.5 U	LY 15 U	Reference 15 U
B4 (n=9)	LY 7.5 U	LY 15 U	LY 30 U

Abbreviations: n= number.
LY: LY900014 formulation. Reference: Insulin lispro (Humalog®).
[a] In each treatment period, 15 U insulin lispro only (Reference) or indicated doses of the LY900014 formulation were administered.
(Source: CSR Table ITRK.5.2.)

被験者数

パート A

計画：組入れ及び無作為化 12 例、完了 8 例

結果：無作為化 8 例、投与 8 例、完了 8 例

パート B

計画：組入れ及び無作為化 19 例、完了 15 例

結果：無作為化 16 例、投与 15 例、完了 15 例

主な選択基準

年齢 20～65 歳、BMI が 18.5～25 kg/m2 の日本人男女健康被験者。

治験薬の用量、投与方法及び投与期間

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した。

スクリーニング期間：28 日間

投与期間（計 2 期）：各期の入院期間を 2 日間、各期の間の休薬期間を 3 日間とし、最終投与後の 7～14 日間に事後検査を行った。

パート B

被験薬：LY900014 製剤［インスリン リスプロ市販製剤（ヒューマログ®）、トレプロスチニル市販製剤などにより調製］

対照薬：インスリン リスプロ市販製剤（ヒューマログ）

本剤 3 用量（7.5、15 及び 30 U）又はヒューマログ（15 U）を単回皮下投与した。正常血糖クランプの実施中、グルコース注入率（GIR）は個々の被験者で目標血糖値が維持されるように調整した。

スクリーニング期間：28 日間

投与期間（計 3 期）：各期の入院期間を 3 日間、各期の間の休薬期間を 3 日間とし、最終投与後の 7～14 日間に事後検査を行った。

評価項目

＜生体試料分析＞

血漿中トレプロスチニル濃度：液体クロマトグラフータンデム型質量分析法

血清中リスプロ濃度：Enzyme-linked immunosorbent assay（ELISA）法

＜薬物動態＞

リスプロの最高血清中濃度（C_{max}）、最高血清中濃度到達時間（t_{max}）、血清中濃度-時間曲線下面積（AUC）、t_{max} までに C_{max} の半分の濃度に到達するまでの時間（early 50% t_{max}）（トレプロスチニルについては血漿中濃度を用いて算出した）

＜薬力学＞

グルコース注入率（GIR）、総グルコース注入量（G_{tot}）、最大 GIR（R_{max}）（パート B）

＜安全性＞

有害事象、重篤な有害事象、バイタルサイン、心電図、臨床検査値、100 mm の Visual analog scale（VAS）を用いた疼痛スコア

解析方法

＜解析対象集団＞

安全性：治験薬が 1 回以上投与されているすべての被験者

PK：治験薬が 1 回以上投与され、PK パラメータを算出したすべての被験者

PD：治験薬が 1 回以上投与され、PD パラメータを算出したすべての被験者

＜薬物動態＞

血清中リスプロ濃度及び血漿中トレプロスチニル濃度を用いて、ノンコンパートメント法でリスプロ及びトレプロスチニルの PK パラメータを算出した。

＜薬力学＞

LOESS（locally weighted scatterplot smoothing）を用いたスムージングにより、被験者ごとの経時的 GIR を平滑化し、PD パラメータを算出した。

＜安全性＞

有害事象の発現例数及び割合を示した。VAS の要約統計量を示した。

2.7.6.4.2 試験成績

2.7.6.4.2.1 被験者の内訳

パート A では 8 例が無作為化され、8 例全例が少なくとも 1 回の治験薬の投与を受け、試験を完了した。

パート B では 16 例が無作為化され、15 例が少なくとも 1 回の治験薬の投与を受け、試験を完了した。1 例は無作為化されたが、正常血糖クランプ実施日の空腹時血糖が 75 mg/dL 未満であったため、治験薬が投与されなかった。

2.7.6.4.2.2 人口統計学的特性

治験薬の投与を受けた 23 例の被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.4-3 に示す。

表 2.7.6.4-3　人口統計学的特性（ITRK 試験）

		Part A	Part B	Overall
Number of subjects studied		8	15	23
Age (years)	Mean	26.3	26.1	26.2
	SD	4.4	5.4	5.0
	Median	28.0	25.0	26.0
	Minimum	20	20	20
	Maximum	31	40	40
Sex	Male	8 (100.0%)	15 (100.0%)	23 (100.0%)
	Female	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Not Hispanic or Latino	8 (100.0%)	15 (100.0%)	23 (100.0%)
Race	American Indian or Alaska Native	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Asian	8 (100.0%)	15 (100.0%)	23 (100.0%)
	Black or African American	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	White	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Subrace	Japanese	8 (100.0%)	15 (100.0%)	23 (100.0%)
Weight (kg)	Mean	64.51	63.79	64.04
	SD	7.70	7.04	7.11
	Median	63.80	62.30	62.70
	Minimum	54.8	53.5	53.5
	Maximum	76.4	74.5	76.4
Height (cm)	Mean	168.94	170.54	169.98
	SD	6.24	4.57	5.13
	Median	170.40	170.60	170.60
	Minimum	160.0	159.4	159.4
	Maximum	175.3	179.4	179.4
Body mass index (kg/m^2)	Mean	22.57	21.93	22.15
	SD	2.00	2.19	2.10
	Median	21.96	22.23	22.13
	Minimum	19.3	18.5	18.5
	Maximum	24.9	24.7	24.9

(Source: CSR Table ITRK.6.1.)

2.7.6.4.2.3 薬物動態

2.7.6.4.2.3.1 トレプロスチニル

パート A でトレプロスチニル 1000 ng を単回皮下投与したときのトレプロスチニルの PK パラメータを表 2.7.6.4-4 に示す。すべての被験者で、投与 1 時間後まで血漿中トレプロスチニル濃度が定量可能であったが、投与 2 時間後で定量可能であった被験者は 8 例中 1 例のみであった。トレプロスチニルは速やかに吸収され、消失することが示された。

表 2.7.6.4-4 トレプロスチニルを投与したときの
トレプロスチニルの PK パラメータ（ITRK 試験パート A）

	C_{max} ng/mL	t_{max} hr	$t_{1/2}$ hr	CL/F L/hr	V_z/F L	AUC(0-1h) ng•hr/mL	AUC(0-t_{last}) ng•hr/mL
N	8	8	8	8	8	8	8
Geometric Mean	0.0271	0.25[a]	1.21	19.3	33.6	0.0192	0.0205
CV%	36	0.25, 0.50[b]	0.482, 4.17[b]	66	40	25	32

Abbreviations: AUC(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve from time zero to the last recorded time; AUC(0-1h) = area under the concentration versus time curve from time zero to 1 hour; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after extravascular administration; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV% = percent coefficient of variation; hr = hour; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant in noncompartmental analysis; t_{max} = time of maximum observed drug concentration; V_z/F = apparent volume of distribution after extravascular administration.

a Median.

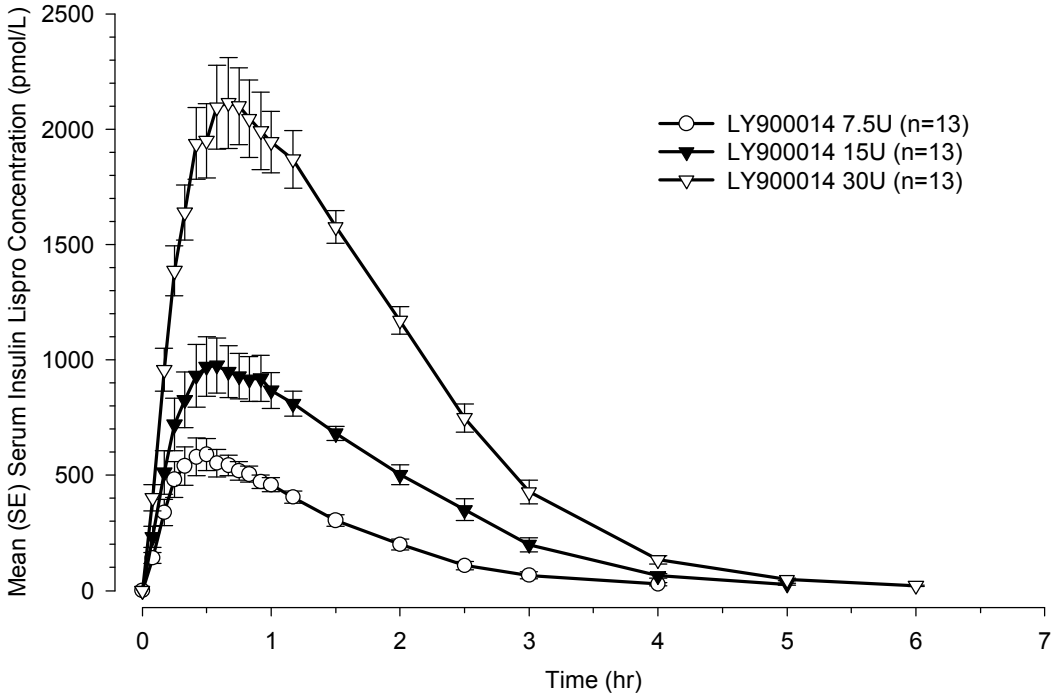
b Minimum, maximum.

(Source: CSR Table ITRK.7.1.)

パート B で本剤を単回皮下投与したときのトレプロスチニルの曝露量は非常に低かった。7.5 及び 15 U の本剤（トレプロスチニルとして、[redacted]及び[redacted]ng）投与後にはトレプロスチニルは検出されず、トレプロスチニル[redacted]ng を含む 30 U 投与後、T_{max} 付近の 0.25 時間後に 2 例のみで定量可能であった。定量可能であった 2 例のトレプロスチニル濃度は、定量下限（0.010 ng/mL）をわずかに上回る程度であった。

2.7.6.4.2.3.2 リスプロ

パート B で 7.5、15 及び 30 U の本剤を単回皮下投与したときの平均血清中リスプロ濃度推移及び PK パラメータを図 2.7.6.4-1 及び表 2.7.6.4-5 に示す。本剤を 7.5～30 U 単回皮下投与したときのリスプロの曝露量（C_{max} 及び AUC）は、用量に比例して増加し、パワーモデルの評価により用量比例性が確認された。本剤投与後のリスプロの early 50% t_{max} の中央値は各用量で約 10 分であった。これらの時間に関連した PK パラメータから、本剤投与後のリスプロが速やかに吸収されることが示唆された。



(Source: CSR Figure ITRK.7.2.)

図 2.7.6.4-1　　本剤 3 用量（7.5、15 及び 30 U）を投与したときの
平均血清中リスプロ濃度推移（ITRK 試験パート B）

表 2.7.6.4-5 本剤 3 用量（7.5、15 及び 30 U）を投与したときの
リスプロの PK パラメータ［幾何平均値（CV%）］（ITRK 試験パート B）

	LY900014–7.5U	LY900014–15U	LY900014–30U
N	13	13	13
C_{max}	582	956	2170
(pmol/L)	42	41	30
t_{max}[a]	0.50	0.75	0.75
(hr)	(0.42-1.17)	(0.42-1.50)	(0.58-1.50)
Early 50% t_{max}[a]	10.4	10.8	11.6
(min)	(6.79-14.98)	(8.08-15.11)	(6.67-17.36)
Late 50% t_{max}[a]	109	137	132
(min)	(44.6-207.34)	(70.20-183.29)	(84.71-199.89)
AUC(0-30min)	174	273	585
(pmol•hr/L)	57	51	31
AUC(0-1h)	426	712	1570
(pmol•hr/L)	43	44	30
AUC(3-4h)	26.6	88.8	229
(pmol•hr/L)	128	110	50
AUC(4-5h)	6.87	25.1	74.5
(pmol•hr/L)	212	154	53
AUC(3-5h)	33.9	114	303
(pmol•hr/L)	140	117	50
AUC(0-5h)	931	1940	4270
(pmol•hr/L)	14	10	11
AUC(0-t_{last})	927	1950	4310
(pmol•hr/L)	13	10	11
AUC(0-∞)	939	1960	4330
(pmol•hr/L)	13	10	11
$t_{1/2}$[b]	0.534	0.603	0.748
(hr)	(0.353-0.935)	(0.356-1.07)	(0.514-1.08)
CL/F	47.7	45.6	41.4
(L/hr)	13	10	11
V_z/F	36.7	39.7	44.6
(L)	34	36	26

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; AUC(0-∞) = AUC from time zero to infinity; AUC(0-30min) = AUC from time zero to 30 minutes; AUC(0-1h) = AUC from time zero to 1 hour; AUC(0-5h) = AUC from time zero to 5 hours; AUC(3-4h) = AUC from 3 to 4 hours; AUC(3-5h) = AUC from 3 to 5 hours; AUC(4-5h) = AUC from 4 to 5 hours; AUC(0-t_{last}) = AUC from time zero to the last recorded time; CL/F = apparent total body clearance of drug after extravascular administration; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV% = percent coefficient of variation; early 50% t_{max} = time to early half-maximal concentration; late 50% t_{max} = time to late half-maximal concentration; N = total number of PK profiles; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant in noncompartmental analysis; t_{max} = time of maximum observed drug concentration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extravascular administration.

a Median (minimum-maximum).

b Geometric mean (range).

(Source: CSR Table ITRK.7.2.)

2.7.6.4.2.4 薬力学

7、15 及び 30 U の本剤を単回皮下投与したときの PD パラメータを表 2.7.6.4-6 に示す。パワーモデルで評価した結果、本剤の皮下投与後の PD 作用は 15～30 U の範囲でプラトーに達すると考えられた。G_{tot} 及び R_{max} の増加は、7.5～30 U の範囲では用量比例から期待されるよりも小さかった。

表 2.7.6.4-6 本剤 3 用量（7.5、15 及び 30 U）を投与したときの PD パラメータ［幾何平均値（CV%）］（ITRK 試験パート B）

	LY900014—7.5U	LY900014—15U	LY900014—30U
N	13	13	13
G_{tot} (mg)	46900 36	96500 31	129000 38
G_{tot}(0-30min) (mg)	1250 101	2310 71	3810 48
G_{tot}(0-1h) (mg)	7390 52	11700 49	15700 50
R_{max} (mg/min)	314 40	504 32	569 39
tR_{max}[a] (min)	108 (66-180)	132 (66-210)	168 (84-204)
Early 50% tR_{max}[a] (min)	32.2 (26.8-60.6)	30.8 (21.5-53.0)	28.8 (22.0-36.7)
Late 50% tR_{max}[a] (min)	184 (131-271)	247[b] (180-272)	279[c] (239-293)
T_{onset}[a] (min)	18.0 (10.2-40.8)	18.0 (7.8-28.8)	15.0 (4.8-25.2)

Abbreviations: CV% = percent coefficient of variation; early 50% tR_{max} = time to half-maximal glucose infusion rate before maximum glucose infusion rate; G_{tot} = total amount of glucose infused; G_{tot}(0-30min) = total amount of glucose infused over 30 minutes; G_{tot}(0-1h) = total amount of glucose infused over 1 hour; late 50% tR_{max} = time to half-maximal glucose infusion rate after maximum glucose infusion rate; N = total number of glucodynamic profiles; R_{max} = maximum glucose infusion rate; T_{onset} = time to first change of glucose infusion rate postdose; tR_{max} = time to maximum glucose infusion rate.

[a] Median (minimum-maximum).

[b] N=12.

[c] N=9.

(Source: CSR Table ITRK.7.5.)

2.7.6.4.2.5 安全性

2.7.6.4.2.5.1 有害事象

パート A では、治験薬の投与を 1 回以上受けた 8 例のうち、5 例に 5 件の有害事象が認められ、すべてトレプロスチニル投与時に発現した注射部位紅斑（報告事象名：注射部位発赤）であった（表 2.7.6.4-7）。すべて治験薬との因果関係が否定できない有害事象であった。重症度はすべて軽度であり無治療で回復した。トレプロスチニルの全身作用に関連すると考えられる有害事象は認められなかった。

パート B では、治験薬の投与を 1 回以上受けた 15 例のうち、11 例に 20 件の有害事象が認められ、その内訳は、11 例に 17 件の注射部位紅斑、2 例に 3 件の注入部位静脈炎であった（表 2.7.6.4-8）。また、11 例に 17 件の治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた（表 2.7.6.4-9）。すべて注射部位紅斑（報告事象名：注射部位発赤）であり、軽度で無治療で回復した。ヒューマログと比較して本剤で臨床的に問題となる有害事象の増加は認められなかった。また、本剤の用量依存的な有害事象の増加も認められなかった。トレプロスチニルの全身作用に関連すると考えられる有害事象についても認められなかった。

表 2.7.6.4-7　治験薬との因果関係を問わない有害事象（ITRK 試験パート A）

MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of subjects with adverse events] Placebo (N=8)	1000 ng Treprostinil (N=8)	All (N=8)
Injection site erythema 注射部位紅斑		5 [5]	5 [5]

*Adverse events with a change of severity are only counted one time at the highest severity
MedDRA version 18.1
N = Number of subjects studied
(Source: CSR Table ITRK.8.1.)

表 2.7.6.4-8　治験薬との因果関係を問わない有害事象（ITRK 試験パート B）

MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of subjects with adverse events]				
	15 U Humalog (N=6)	7.5 U LY900014 (N=13)	15 U LY900014 (N=13)	30 U LY900014 (N=13)	All (N=15)
Injection site erythema 注射部位紅斑	3 [3]	7 [7]	6 [6]	1 [1]	17 [11]
Infusion site phlebitis 注入部位静脈炎			2 [2]	1 [1]	3 [2]

*Adverse events with a change of severity are only counted one time at the highest severity
MedDRA version 18.1
N = Number of subjects studied
(Source: CSR Table ITRK.8.2.)

表 2.7.6.4-9　治験薬との因果関係を否定できない有害事象（ITRK 試験パート B）

MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of subjects with adverse events]				
	15 U Humalog (N=6)	7.5 U LY900014 (N=13)	15 U LY900014 (N=13)	30 U LY900014 (N=13)	All (N=15)
Injection site erythema 注射部位紅斑	3 [3]	7 [7]	6 [6]	1 [1]	17 [11]

*Adverse events with a change of severity are only counted one time at the highest severity
MedDRA version 18.1
N = Number of subjects studied
(Source: CSR Table ITRK.8.3.)

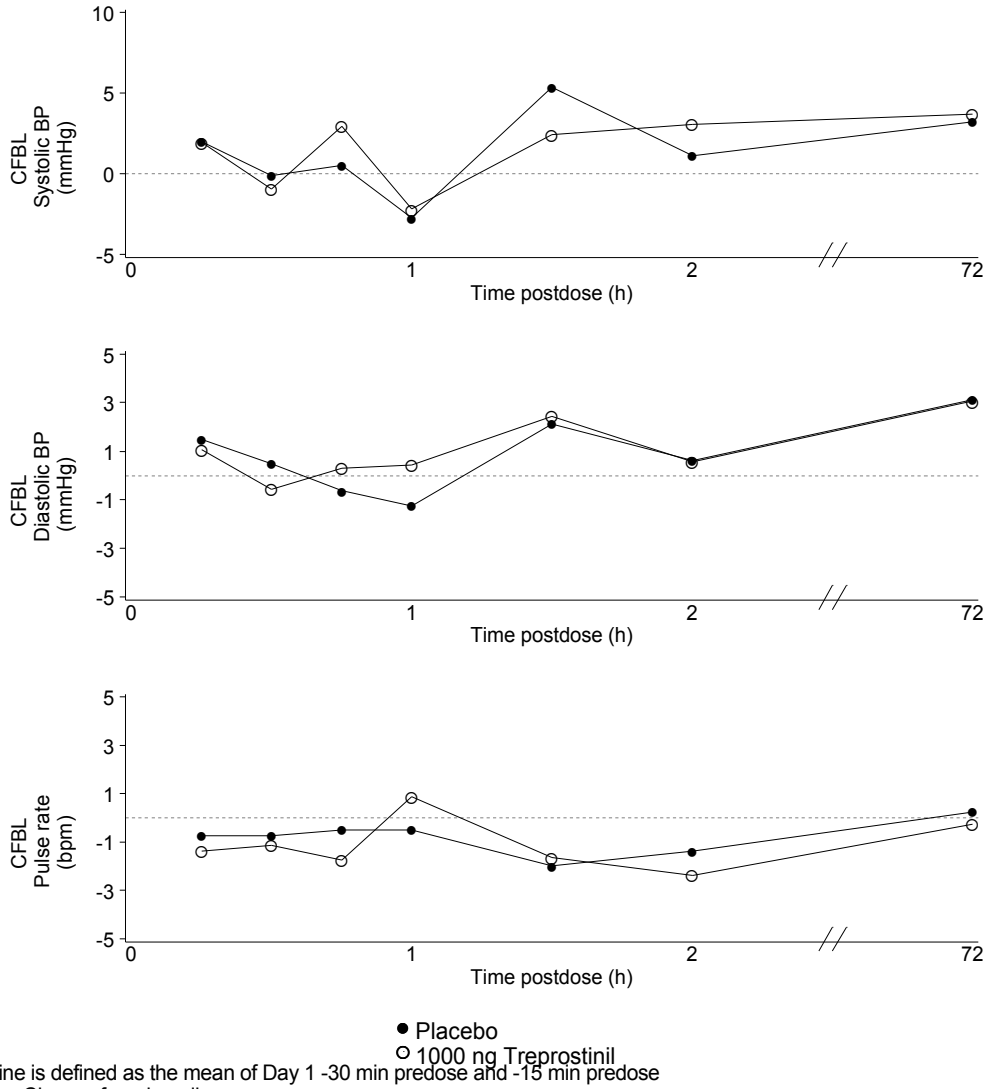
2.7.6.4.2.5.2 死亡及びその他重篤な有害事象

試験期間中、死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.4.2.5.3 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

パート A の試験期間中、臨床的に問題となるバイタルサインの変化は認められなかった（図 2.7.6.4-2）。心電図において、Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔（QTcF）値のベースラインからの変化量が 30 msec 以上の被験者や QTcF 間隔が 450 msec を超えた被験者はおらず、臨床的に問題となる変化は認められなかった。臨床的に問題となる臨床検査値の変化も認められなかった。

パート B の試験期間中も、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。



Baseline is defined as the mean of Day 1 -30 min predose and -15 min predose
CFBL = Change from baseline

(Source: CSR Figure ITRK.8.2)

図 2.7.6.4-2 収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数のベースラインからの変化量の平均値推移（ITRK 試験パート A）

2.7.6.4.2.5.4　VAS を用いた疼痛評価

疼痛用の 100 mm VAS を用いて疼痛を評価した（最小値 0、最大値 100）。

パート A では、トレプロスチニル及びプラセボ共に VAS スコアの最大値は注射直後（注射後 1 分）に認められ、20 分後にはほぼ消失した。投与 1 分後の VAS スコアの最小二乗平均値はプラセボで 2.98、トレプロスチニル 1000 ng で 7.26 であった。トレプロスチニルとプラセボで平均 VAS スコアに明らかな差は認められなかった。注射部位の痛みを治療するための鎮痛剤を使用した被験者はいなかった。

パート B では、VAS スコアの最大値は本剤 30 U の注射直後（注射後 1 分）に認められ、20 分後にはほぼ消失した。投与 1 分後の VAS スコアの最小二乗平均値はヒューマログ 15 U で 1.89、本剤 7.5 U で 1.02、15 U で 5.73、30 U で 2.97 であった。ヒューマログと本剤で平均 VAS スコアに明らかな差は認められなかった。注射部位の痛みを治療するための鎮痛剤を使用した被験者はいなかった。

2.7.6.4.3　結論

パート A

トレプロスチニル 1000 ng を日本人健康被験者に単回皮下投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。トレプロスチニルは速やかに吸収され、消失することが示された。

パート B

本剤を単回皮下投与したとき、7.5～30 U の用量範囲でリスプロの曝露量は用量に比例して増加した。健康被験者に本剤を投与したときの PD 作用（G_{tot} 及び R_{max}）の増加は 7.5～30 U の用量範囲で用量比例から期待されるよりも小さかった。本剤を皮下投与したときのトレプロスチニルの曝露量は非常に低かった。本剤（7.5、15 及び 30 U）を日本人健康被験者に単回皮下投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。また、VAS スコアやバイタルサイン、心電図、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。

2.7.6.5 H9D-MC-ITAO 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.1.2 項）

2.7.6.5.1 試験方法

標題

健康被験者にトレプロスチニルを皮下投与したときの安全性及び忍容性、並びにトレプロスチニルを添加したインスリン リスプロ製剤を皮下投与したときの薬物動態及び薬力学の評価

実施医療機関数及び実施国

1 施設（シンガポール）

試験実施期間

20■■年■月■■日～20■■年■■月■■日

開発の相

第 I 相

目的

主要目的：

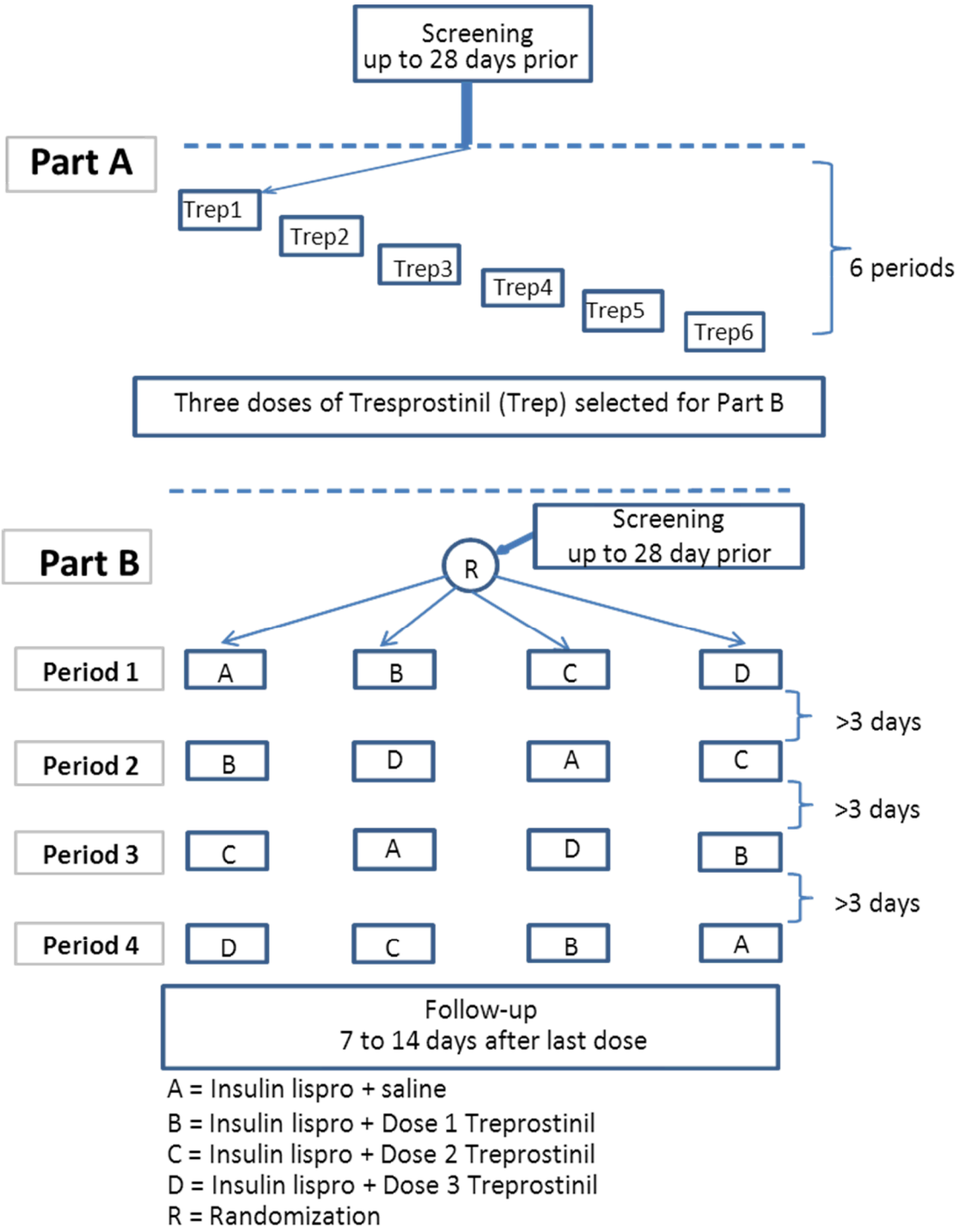
- パート A：健康被験者に、トレプロスチニルを皮下投与したときの安全性及び忍容性が認められる用量範囲を特定する。
- パート B：トレプロスチニル 3 用量又はプラセボを添加したインスリン リスプロ製剤を皮下投与したときのインスリン リスプロ（リスプロ）の薬物動態（PK）を比較する。

試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象とした単施設、無作為化、プラセボ対照、被験者及び評価者盲検、2 パートからなる試験であった（図 2.7.6.5-1）。

パート A では、各被験者にトレプロスチニル 5 用量を漸増投与、及びプラセボを 1 回投与したときの安全性及び忍容性を評価した。

パート B では、4 期完全クロスオーバーで、パート A から選択したトレプロスチニル 3 用量を添加したインスリン リスプロ製剤を投与したときのリスプロの PK 及び薬力学（PD）を正常血糖クランプ法で比較した。



(Source: CSR Figure ITAO.5.1.)

図 2.7.6.5-1　　試験デザイン（ITAO 試験）

被験者数

パート A

計画：組入れ及び無作為化 16 例、完了 10 例

結果：無作為化 11 例、投与 11 例、完了 10 例

パート B

計画：組入れ及び無作為化 18 例、完了 12 例

結果：無作為化 16 例、投与 15 例、完了 13 例

主な選択基準

年齢 21～65 歳、体格指数（BMI）18.5～30 kg/m^2 の健康な男性及び女性

治験薬の用量、投与方法及び投与期間

パート A

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

被験薬又は対照薬を単回皮下投与した。

各期の入院期間を 2 日間、各期の間の休薬期間を 72 時間以上とし、最終投与後の 7～14 日間に事後検査を行った。

すべての被験者に治験薬（トレプロスチニル又はプラセボ）を腹部に注射する際、ほぼ同時刻に注射部位の反対側の腹部に生理食塩水を同様に注射した。

パート B

被験薬：40、400 又は 2000 ng のトレプロスチニルを添加した 15 U のインスリン リスプロ製剤［インスリン リスプロ市販製剤（ヒューマログ®）及びトレプロスチニル市販製剤により調製］

対照薬：プラセボ（0.9%生理食塩水）を添加した 15 U のインスリン リスプロ製剤［インスリン リスプロ市販製剤（ヒューマログ）及び生理食塩水により調製］

被験薬又は対照薬を単回皮下投与した。

各期の入院期間を 2 日間、各期の間の休薬期間を 3 日間以上とし、最終投与後の 7～14 日間に事後検査を行った。

正常血糖クランプ法の実施中、グルコース注入率（GIR）は個々の被験者で目標血糖値が維持されるように手動で調整した。

評価項目

＜生体試料分析＞

血清中リスプロ濃度：ラジオイムノアッセイ法

血漿中トレプロスチニル濃度：液体クロマトグラフータンデム型質量分析法

＜薬物動態＞

最高血清中濃度（C_{max}）、最高血清中濃度到達時間（T_{max}）、血清中濃度-時間曲線下面積（AUC）、T_{max} までに C_{max} の半分の濃度に到達するまでの時間（Half T_{max}）、0 時間から時間 t までの AUC［AUC(0-t)］（トレプロスチニルは血漿中濃度を用いて算出した）

＜薬力学＞

グルコース注入率（GIR）、総グルコース注入量（G_{tot}）、インスリン作用発現時間（T_{onset}）、最大 GIR 到達時間（tR_{max}）、tR_{max} までに最大 GIR の 50%に到達するまでの時間（early 50% tR_{max}）

レーザードップラーフローメトリー（Laser Doppler flowmetry：LDF）を用いた血流の変化による皮膚の血管拡張作用（パート A のみ）

＜安全性＞

有害事象、重篤な有害事象、バイタルサイン、心電図、臨床検査値、100 mm の Visual analog scale（VAS）を用いた疼痛スコア

解析方法

＜薬物動態＞

血清中リスプロ濃度及び血漿中トレプロスチニル濃度を用いてノンコンパートメント法でリスプロ及びトレプロスチニルの PK パラメータを算出した。

＜薬力学＞

グルコースについては、LOESS（locally weighted scatterplot smoothing）を用いたスムージングにより、被験者ごとの経時的 GIR を平滑化し、PD パラメータを算出した。

LDF については、LOESS を用いたスムージングにより、被験者ごとの血流を平滑化した。

＜安全性＞

有害事象の発現例数及び割合を示した。VAS の要約統計量を示した。

2.7.6.5.2 試験成績

2.7.6.5.2.1 被験者の内訳

パート A では、11 例が無作為化され、11 例が少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた。9 例がすべての投与を完了した。1 例が 4 回の投与を受けた後、被験者の意思により試験を中止し、補充された別の 1 例が残りの 2 回の投与を受けた。結果、10 例が試験を完了した。

パート B では、16 例が無作為化され、15 例が少なくとも 1 回の治験薬の投与を受け、13 例が試験を完了した。試験を中止した 3 例のうち、1 例は治験薬投与前に被験者の意思により中止し、2 例は治験薬を投与されたが 1 例は被験者の意思により中止、1 例は有害事象により中止した。

2.7.6.5.2.2 人口統計学的特性

試験に参加した 27 例の被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.5-1 に示す。

表 2.7.6.5-1　人口統計学的特性（ITAO 試験）

	All Subjects	
	Part A	Part B
Number of subjects studied	11	16
Age (years)		
Mean	33.64	32.06
SD	6.90	8.10
Median	34	31
Min	25	23
Max	47	54
Sex		
Male	11 (100.0%)	16 (100.0%)
Race		
Asian	11 (100.0%)	16 (100.0%)
Weight (kg)		
Mean	69.73	68.34
SD	10.98	8.54
Median	70.6	68.5
Min	52.1	49.0
Max	87.6	85.7
Height (cm)		
Mean	169.45	172.55
SD	5.80	6.83
Median	168.0	174.0
Min	162.0	160.0
Max	179.8	187.8
Body mass index (kg/m^2)		
Mean	24.20	22.94
SD	2.95	2.55

[redacted]

(Page 1 of 2)

	All Subjects	
	Part A	Part B
Median	24.70	22.20
Min	19.90	19.10
Max	28.20	28.50

[redacted]

(Page 2 of 2)
(Source: CSR Table ITAO.6.1.)

2.7.6.5.2.3 薬物動態

2.7.6.5.2.3.1 トレプロスチニル

パート A で各用量のトレプロスチニルを投与したときのトレプロスチニルの PK パラメータを表 2.7.6.5-2 に示す。トレプロスチニル濃度は、400、1000 及び 2000 ng を投与したとき定量可能、4 及び 120 ng を投与したときは定量下限（0.010 ng/mL）未満、40 ng を投与したときは 1 点を除き定量下限未満であった（表 2.7.6.5-2）。

パート B では、トレプロスチニル濃度は、投与後 0.5 時間のみで測定し、トレプロスチニル 400 及び 2000 ng を投与したとき定量可能であり、2000 ng 投与時のトレプロスチニル濃度の幾何平均値は 0.037 ng/mL であった。

表 2.7.6.5-2 各用量のトレプロスチニルを投与したときのトレプロスチニルの PK パラメータ（ITAO 試験パート A）

Period #	Dose (ng)		Half-life (h)	Tmax (h)	Cmax (ng/ml)	CL (L/hr)	$AUC_{(0\text{-inf})}$ (ng*h/ml)	V (L)
1	4	N	-	-	-	-	-	-
		Geometric mean	-	-	-	-	-	-
		% CV Geometric Mean	-	-	-	-	-	-
2	40	N	-	1	1	-	-	-
		Geometric mean	-	0.5	0.011	-	-	-
		% CV Geometric Mean	-	-	-	-	-	-
3	120	N	-	-	-	-	-	-
		Geometric mean	-	-	-	-	-	-
		% CV Geometric Mean	-	-	-	-	-	-
4	400	N	-	2	2	-	-	-
		Geometric mean	-	0.25	0.0148	-	-	-
		% CV Geometric Mean	-	0	44.2	-	-	-
5	1000	N	4	8	8	4	4	4
		Geometric mean	0.837	0.424	0.018	24.7	0.0408	29.9
		% CV Geometric Mean	175	66.7	89.8	18.8	17.6	169
6	2000	N	8	8	8	8	8	8
		Geometric mean	2.12	0.5	0.033	19.7	0.0957	60.3
		% CV Geometric Mean	37.3	85.5	70	32.1	37.6	41.9

Abbreviations: # = number; AUC(0-inf) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; CL = clearance; Cmax = maximum concentration; CV = coefficient of variation; Tmax = time to maximum concentration; V = volume of distribution.
(Source: CSR Table ITAO.7.2.)

2.7.6.5.2.3.2 リスプロ

パート B でいずれの用量のトレプロスチニル（40、400 又は 2000 ng）を添加したインスリン リスプロ製剤を投与した場合でも、プラセボを添加したインスリン リスプロ製剤を投与したときと比較して、リスプロの AUC(0-0.5h)は統計学的に有意に増加した（表 2.7.6.5-3）。Half T_{max}

は、プラセボを添加したときと比較して、トレプロスチニルの添加により短縮し、トレプロスチニル 2000 ng を添加したときのみ、プラセボを添加したときと比較して統計学的に有意な差が認められた。

表 2.7.6.5-3　プラセボ又はトレプロスチニルを添加したインスリン リスプロ製剤を投与したときのリスプロの PK パラメータの比較（ITAO 試験パート B）

Parameter	Treatment	N	Geometric Least Square Means	Ratio of Geometric Least Square Means	90% CI for the ratio (Lower, Upper)	P-Value
AUC(0-0.5) (h*pmol/L)	Lispro	13	78.47			
	Lispro + 40ng	13	126.44	1.61	(1.29, 2.01)	0.001
	Lispro + 400ng	13	113.81	1.45	(1.16, 1.81)	0.007
	Lispro + 2000ng	13	150.82	1.92	(1.55, 2.39)	0.000
AUC(0-1) (h*pmol/L)	Lispro	13	390.43			
	Lispro + 40ng	13	452.34	1.16	(1.01, 1.33)	0.085
	Lispro + 400ng	13	405.88	1.04	(0.90, 1.20)	0.643
	Lispro + 2000ng	13	482.09	1.23	(1.08, 1.42)	0.015
AUC(0-tlast) (h*pmol/L)	Lispro	13	1508.55			
	Lispro + 40ng	13	1624.05	1.08	(1.01, 1.15)	0.058
	Lispro + 400ng	13	1586.14	1.05	(0.99, 1.12)	0.191
	Lispro + 2000ng	13	1721.87	1.14	(1.07, 1.22)	0.001
Cmax (pmol/L)	Lispro	13	734			
	Lispro + 40ng	13	795	1.08	(0.97, 1.21)	0.241
	Lispro + 400ng	13	728	0.99	(0.89, 1.11)	0.891
	Lispro + 2000ng	13	795	1.08	(0.97, 1.21)	0.241
Half Tmax (min)	Lispro	13	24.49			
	Lispro + 40ng	13	20.55	0.84	(0.72, 0.97)	0.056
	Lispro + 400ng	13	21.26	0.87	(0.75, 1.01)	0.119
	Lispro + 2000ng	13	18.13	0.74	(0.64, 0.86)	0.002
Tmax (hr)	Lispro	13	0.94			
	Lispro + 40ng	13	1.02	1.09	(0.88, 1.34)	0.506
	Lispro + 400ng	13	1.13	1.21	(0.98, 1.50)	0.133
	Lispro + 2000ng	13	1.00	1.07	(0.87, 1.32)	0.570

N represents the number of completers subjects
Model: Log(PK) = SUBJECT(SEQUENCE) + SEQUENCE + TREATMENT + PERIOD + RANDOM ERROR

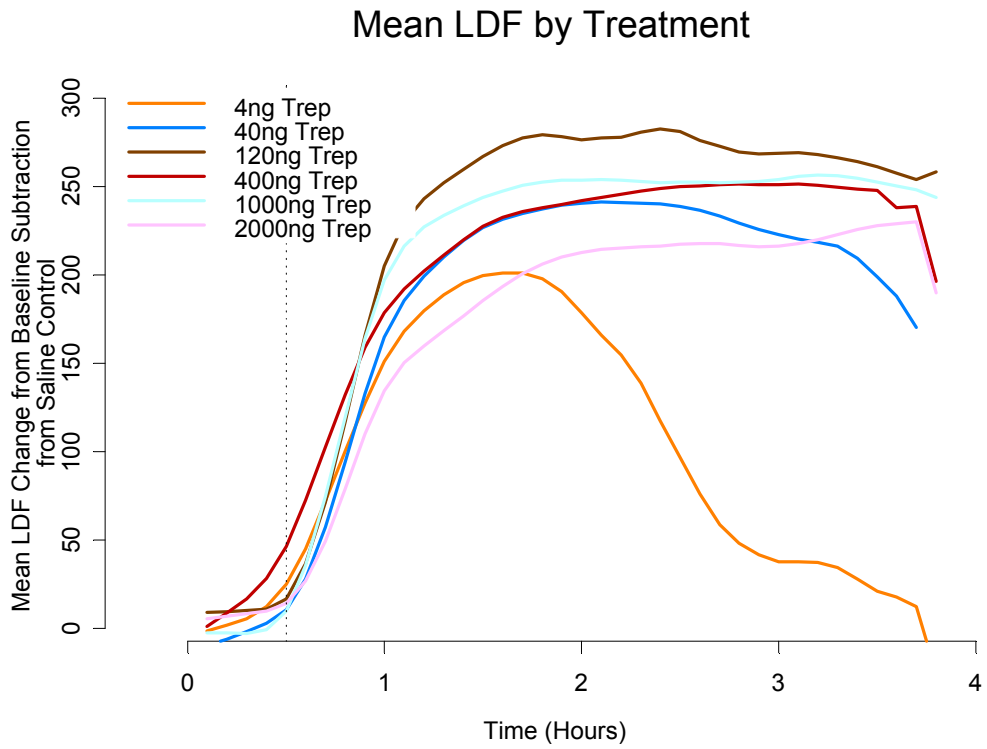
[redacted]

Note: Half•T_{max} refers to early half T_{max}
(Source: CSR Table ITAO.7.1.)

2.7.6.5.2.4　薬力学

2.7.6.5.2.4.1　レーザードップラーフローメトリー（LDF）

パート A で各用量のトレプロスチニルを投与したときの血流のベースライン（t=0）からの平均変化量の経時推移（生理食塩水投与時のデータとの差）を図 2.7.6.5-2 に示す。血流が投与後約 3 時間でベースライン値に戻った 4 ng の用量を除き、その他のすべての用量で、評価期間中（4 時間）、局所血流量のベースライン値からの増加は持続した。すべてのトレプロスチニルの用量で被験者内の血流の変化は同程度であった。



Abbreviations: LDF = Laser Doppler Flowmetry; Trep = treprostinil.
Note: Dotted line roughly represents the timing of injection.
(Source: CSR Figure ITAO.7.7.)

図 2.7.6.5-2　各用量のトレプロスチニルを投与したときの血流のベースラインからの平均変化量の経時推移（ITAO 試験パート A）

2.7.6.5.2.4.2　グルコース

パート B でプラセボを添加したインスリン リスプロ製剤を投与したときの G_{tot} は、トレプロスチニルを添加したインスリン リスプロ製剤を投与したときと同程度であった（表 2.7.6.5-4）。T_{onset} はトレプロスチニルの用量の増加に伴って短縮傾向が認められ、プラセボを添加したインスリン リスプロ製剤を投与したときと比べて、トレプロスチニル 400 及び 2000 ng を添加したインスリン リスプロ製剤を投与したときに統計学的に有意な差が認められた。トレプロスチニルを添加したインスリン リスプロ製剤を投与したときの early 50% tR_{max} は、いずれのトレプロスチニルの用量でも短縮が認められ、プラセボを添加したインスリン リスプロ製剤を投与したと

きと比較してトレプロスチニル 2000 ng を添加したインスリン リスプロ製剤を投与したときに統計学的に有意な差が認められた。

表 2.7.6.5-4　プラセボ又はトレプロスチニルを添加したインスリン リスプロ製剤を投与したときの PD パラメータの比較（ITAO 試験パート B）

Parameter	Treatment	N	Geometric Least Square Means	Ratio of Geometric Least Square Means	90% CI for the ratio (Lower, Upper)	P-Value
Early 50% tRmax (min)	Lispro	14	40.42			
	Lispro + 40ng	14	37.60	0.93	(0.78, 1.11)	0.484
	Lispro + 400ng	14	35.09	0.87	(0.73, 1.03)	0.165
	Lispro + 2000ng	14	33.20	0.82	(0.69, 0.97)	0.056
Gtot (mg)	Lispro	14	100835			
	Lispro + 40ng	14	97027	0.96	(0.80, 1.16)	0.732
	Lispro + 400ng	14	115020	1.14	(0.95, 1.37)	0.237
	Lispro + 2000ng	14	98702	0.98	(0.81, 1.18)	0.846
Gtot 60mins (mg)	Lispro	14	9339			
	Lispro + 40ng	14	9747	1.04	(0.85, 1.29)	0.734
	Lispro + 400ng	14	12561	1.34	(1.10, 1.65)	0.020
	Lispro + 2000ng	14	11204	1.20	(0.98, 1.47)	0.140
Late 50% tRmax (min)	Lispro	14	252.87			
	Lispro + 40ng	14	251.18	0.99	(0.90, 1.09)	0.904
	Lispro + 400ng	14	239.65	0.95	(0.86, 1.05)	0.361
	Lispro + 2000ng	14	242.61	0.96	(0.86, 1.07)	0.506
Rmax (mg/min)	Lispro	14	549.53			
	Lispro + 40ng	14	518.06	0.94	(0.78, 1.14)	0.609
	Lispro + 400ng	14	614.08	1.12	(0.92, 1.35)	0.330
	Lispro + 2000ng	14	524.83	0.96	(0.79, 1.15)	0.683
tRmax (min)	Lispro	14	106.78			
	Lispro + 40ng	14	128.02	1.20	(0.94, 1.54)	0.224
	Lispro + 400ng	14	130.36	1.22	(0.96, 1.56)	0.175
	Lispro + 2000ng	14	124.41	1.17	(0.91, 1.48)	0.294

N represents the number of observations
Model: Log(PD) = SUBJECT(SEQUENCE) + SEQUENCE + TREATMENT + PERIOD + RANDOM ERROR

[redacted]

(Page 1 of 2)

Statistical Analysis of the Glucodynamic Parameters for Study H9D-MC-ITAO

Parameter	Treatment	N	Geometric Least Square Means	Ratio of Geometric Least Square Means	90% CI for the ratio (Lower, Upper)	P-Value
tonset (min)	Lispro	14	28.12			
	Lispro + 40ng	14	25.11	0.89	(0.77, 1.03)	0.200
	Lispro + 400ng	14	22.32	0.79	(0.69, 0.92)	0.010
	Lispro + 2000ng	14	19.97	0.71	(0.62, 0.82)	0.000

N represents the number of observations
Model: Log(PD) = SUBJECT(SEQUENCE) + SEQUENCE + TREATMENT + PERIOD + RANDOM ERROR

[redacted]

(Page 2 of 2)
(Source: CSR Table ITAO.7.3.)

2.7.6.5.2.5 安全性

2.7.6.5.2.5.1 有害事象

パート A では、治験薬を 1 回以上投与した 11 例のうち、10 例に 32 件の有害事象が認められた。4 例で発現した 12 件の有害事象は試験手順との因果関係が否定できず、5 例で発現した 9 件の有害事象は治験薬との因果関係が否定できなかった。有害事象の重症度はいずれも軽度であった。

いずれの用量のトレプロスチニルでも、有害事象の発現割合及び重症度に差は認められず、忍容性は良好であった。したがって、リスプロの PK への最大効果を確認するため、パート B では高用量のトレプロスチニルを選択した。

パート B では、治験薬を 1 回以上投与した 15 例のうち、13 例に 36 件の有害事象が認められた。9 例で発現した 23 件の有害事象は試験手順との因果関係が否定できず、2 例で発現した 3 件の有害事象は治験薬との因果関係が否定できなかった。有害事象の重症度はいずれも軽度であった。

2.7.6.5.2.5.2 死亡及びその他重篤な有害事象

試験期間中、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。パート A では試験中止に至った有害事象はなく、パート B で 1 例がトレプロスチニル 40 ng を添加したインスリン リスプロ製剤を投与時に 2 件の有害事象［左手首間欠痛及び左前腕内出血（どちらもカニューレ挿入部位）］により試験を中止した。

2.7.6.5.2.5.3 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

試験期間中、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。

2.7.6.5.2.5.4 VAS を用いた疼痛評価

パート A では VAS を用いてトレプロスチニル及びプラセボを皮下投与したときの痛みの評価を行った。疼痛スコアが最も高かったのは投与直後（1 分後）であった。概して、トレプロスチニル及びプラセボの皮下投与に対する忍容性は良好であり、トレプロスチニル 2000 ng 投与時を除き、いずれの用量のトレプロスチニル投与時においても、プラセボ投与時と比較して最小二乗平均値に大きな差は認められなかった。トレプロスチニル 2000 ng 投与時の疼痛スコアの最小二乗平均値は、投与後 1 分で最も高く、100 ポイント中 11.32 であった。

2.7.6.5.3 結論

パート A では 4、40、120、400、1000 及び 2000 ng のトレプロスチニルを単回皮下投与したときの忍容性は良好であった。パート B ではいずれの用量のトレプロスチニル（40、400 又は 2000 ng）を添加したインスリン リスプロ製剤を投与した場合でも、プラセボを添加したインスリン リスプロ製剤を投与したときと比較して、リスプロの AUC(0-0.5h)は統計学的に有意に増加した。T_{onset} はトレプロスチニルの用量の増加に伴って短縮傾向が認められ、プラセボを添加したインスリン リスプロ製剤を投与したときと比べてトレプロスチニル 400 及び 2000 ng を添加したインスリン リスプロ製剤を投与したときに統計学的に有意な差が認められた。

2.7.6.6 F3Z-FW-ITCA 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.1.3 項）

2.7.6.6.1 試験方法

標題

インスリン リスプロの複数の試験製剤を投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態の評価

実施医療機関数及び実施国

1 施設（シンガポール）

試験実施期間

2014 年 12 月[redacted]日～2015 年 9 月[redacted]日

開発の相

第 I 相

目的

主要目的：

- パート A：健康被験者に、インスリン リスプロを用いた 4 種類の試験製剤又はインスリン リスプロ市販製剤（ヒューマログ®）を単回皮下投与したときの薬物動態（PK）を比較する。
- パート B：健康被験者に、パート A から選択した試験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 PK を評価する。

副次目的：

- パート B：パート A から選択した試験製剤を単回皮下投与したときの PK の被験者内及び被験者間変動を評価する。
- パート A 及びパート B：インスリン リスプロを用いた 4 種類の試験製剤を単回皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象とした、単施設、2 パート、無作為化、クロスオーバー試験であった。

パート A は、被験者及び評価者盲検、5 期クロスオーバー試験であり、試験製剤 A、B、C、D 及びヒューマログを単回皮下投与した（表 2.7.6.6-1）。

パート B は、被験者盲検、4 期クロスオーバー試験であり、パート A から選択した試験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 PK 特性の評価、及び PK の被験者内及び被験者間変動を評価した（表 2.7.6.6-2）。パート A の PK、薬力学（PD）、安全性及び忍容性データに基づき、パート B で使用する試験製剤を選択した。また、各試験製剤の技術的特性（安定性）も検討した。

表 2.7.6.6-1　投与順序（ITCA 試験パート A）

Treatment Sequence[a]	Period 1	Period 2	Period 3	Period 4	Period 5
1	Test A	Test D	Test C	Reference	Test B
2	Test B	Test A	Reference	Test C	Test D
3	Reference	Test C	Test B	Test D	Test A

[a] In each treatment period, 7 U insulin lispro (Reference) or 7.28-U doses of 4 different test insulin lispro formulations (Tests A through D) will be administered.
(Source: CSR Table ITCA.5.1.)

表 2.7.6.6-2　投与順序（ITCA 試験パート B）

Treatment Sequence	Period 1	Period 2	Period 3	Period 4[a]
1	30.03 U	7.28U	15.47 U	7.28 U
2	7.28 U	15.47 U	30.03 U	15.47 U
3	15.47 U	30.03 U	7.28 U	30.03 U

[a] To assess the variability of subcutaneous administration.
(Source: CSR Table ITCA.5.2.)

被験者数

計画（パート A）：組入れ及び無作為化 36 例、完了 24 例
（パート B）：組入れ及び無作為化 45 例、完了 24 例
結果（パート A）：無作為化 24 例、投与 24 例、完了 24 例
（パート B）：無作為化 30 例、投与 30 例、完了 25 例

主な選択基準

年齢 21～65 歳、体格指数（BMI）18.5～30 kg/m^2 の健康な男性及び女性

治験薬の用量、投与方法及び投与期間

パート A

被験薬：4 種類の試験製剤 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 リスプロ製剤で、インスリン リスプロ市販製剤（ヒューマログ）により調製］
対照薬：インスリン リスプロ市販製剤（ヒューマログ）
試験製剤の成分を表 2.7.6.6-3 に示す。
被験薬を各 7.28 U 又は対照薬を 7 U 単回皮下投与した。各期の入院／外来期間を 2 日間、各期の間の休薬期間を 3 日間とし、最終投与後の 7～14 日間に事後検査を行った。治験薬を各期の投与日のほぼ同時刻に投与し、試験食を治験薬投与後直ちに摂取した。

表 2.7.6.6-3 試験製剤の成分（ITCA 試験）

		Excipients		
Formulations	**Insulin Lispro**	**Sodium Citrate**	**Sodium Chloride**	**Magnesium Chloride**
Test A/LY275585.A	90 U/mL	■mM	■mM	■mM
Test B/LY275585.B	90 U/mL	■mM	■mM	■mM
Test C/LY275585.C	90 U/mL	■mM	■mM	■mM
Test D/LY275585.D	90 U/mL	■mM	■mM	--
Reference/LY275585.R	100 U/mL	--	--	--

LY275585=insulin lispro (Humalog)
(Source: CSR Table ITCA.5.3.)

パート B

被験薬：3 用量の試験製剤 B

被験薬は 7.28 U、15.47 U 及び 30.03 U を単回皮下投与した。各期の入院期間を 2 日間、各期の間の休薬期間を 3 日間とし、最終投与後の 7～14 日間に事後検査を行った。治験薬を各期の投与日のほぼ同時刻に投与し、試験食を治験薬投与後直ちに摂取した。

評価項目

＜生体試料分析＞

血清中インスリン リスプロ（リスプロ）濃度：Enzyme-linked immunosorbent assay（ELISA）法

＜薬物動態＞

リスプロの最高血清中濃度（C_{max}）、最高血清中濃度到達時間（t_{max}）、血清中濃度-時間曲線下面積（AUC）、t_{max} までに C_{max} の半分の濃度に到達する時間（early 50% t_{max}）、0 時間から時間 t までの AUC［AUC(0-t)］、0 時間から最終定量可能時点（t_{last}）まで外挿した AUC［AUC(0-t_{last})］、0 時間から無限時間まで外挿した AUC［AUC(0-∞)］、見かけのクリアランス（CL/F）

＜薬力学＞

0 時間から時間 t までのグルコース AUC［AUC(0-t)］、0 時間から時間 t までの C ペプチド AUC［AUC(0-t)］（パート A のみ）

＜安全性＞

有害事象、重篤な有害事象、バイタルサイン、心電図、血糖値、臨床検査値

解析方法

＜薬物動態＞

血清中リスプロ濃度を用いてノンコンパートメント法でリスプロの PK パラメータを算出した。

＜薬力学＞

血中グルコース及び C ペプチド濃度から PD パラメータを算出した。グルコース AUC 及び C ペプチド AUC は線形台形法により算出した。

＜安全性＞

有害事象の発現例数及び割合を示した。

2.7.6.6.2　試験成績

2.7.6.6.2.1　被験者の内訳

54 例（パート A：24 例、パート B：30 例）が無作為に割り付けられ、少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた。パート A の全例、パート B の 30 例のうち 25 例が試験を完了した。パート B の 5 例は、来院スケジュールが調整できなかったため同意を撤回し、試験を中止した。

2.7.6.6.2.2　人口統計学的特性

治験薬の投与を受けた 54 例の被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.6-4 に示す。

表 2.7.6.6-4　人口統計学的特性（ITCA 試験）

		Part A	Part B	Overall
Number of subjects studied		24	30	54
Age (years)	Mean	37.7	36.8	37.2
	SD	11.5	9.1	10.2
	Median	36.0	34.5	35.5
	Minimum	22	23	22
	Maximum	64	57	64
Sex	Male	24 (100.0%)	30 (100.0%)	54 (100.0%)
	Female	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Not Hispanic or Latino	24 (100.0%)	30 (100.0%)	54 (100.0%)
Race	American Indian or Alaska Native	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Asian	24 (100.0%)	27 (90.0%)	51 (94.4%)
	Black or African American	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	White	0 (0.0%)	3 (10.0%)	3 (5.6%)
Weight (kg)	Mean	72.17	73.66	73.00
	SD	8.18	9.00	8.60
	Median	70.00	74.05	71.30
	Minimum	61.5	61.1	61.1
	Maximum	93.0	89.8	93.0
Height (cm)	Mean	171.84	171.68	171.75
	SD	4.64	5.99	5.38
	Median	171.65	170.95	171.10
	Minimum	161.6	162.5	161.6
	Maximum	181.8	192.2	192.2
Body mass index (kg/m^2)	Mean	24.45	24.98	24.75
	SD	2.70	2.71	2.69
	Median	24.12	24.98	24.42
	Minimum	20.0	20.3	20.0
	Maximum	29.9	29.9	29.9

(Source: CSR Table ITCA.6.1.)

2.7.6.6.2.3　薬物動態

パート A で、試験製剤 A、B、C、D 又はヒューマログを投与したときのリスプロの PK パラメータを表 2.7.6.6-5 に示す。様々な量のクエン酸及び塩化マグネシウムを添加した試験製剤において、ヒューマログと比べて、血清中リスプロの early 50% t_{max} が統計学的に有意に短縮し、AUC(0-30min)及び AUC(0-60min)が統計学的に有意に増加したことから、リスプロの吸収が早期にシフトすることが示された。塩化マグネシウムを添加した試験製剤（A、B、C）において、early 50% t_{max} にクエン酸濃度に依存した変化が認められた。

パート B で、試験製剤 B の PK を 7.28～30.03 U の用量範囲で検討した結果、血清中リスプロの CL/F は用量に依存せず、曝露量（AUC 及び C_{max}）は用量に比例した増加が認められたことから、PK の線形性が示された。リスプロの PK のばらつきは小さく、AUC(0-∞)及び CL/F の変動係数（coefficient of variation : CV）は 20%未満であった。また、AUC(0-∞)及び AUC(0-t_{last})の被験者内及び被験者間変動は小さく（CV は約 11%～14%）、被験者内及び被験者間変動の大きさは同程度であった。

表 2.7.6.6-5 ヒューマログ又は試験製剤 A、B、C、D を単回皮下投与したときのリスプロの PK パラメータ（ITCA 試験パート A）

	Geometric Mean (CV%)				
PK Parameters	**7 U Reference**	**7.28 U Test A**	**7.28 U Test B**	**7.28 U Test C**	**7.28 U Test D**
N	24	24	24	24	24
C_{max}	441	507	539	501	524
(pmol/L)	36	30	26	25	21
t_{max}[a]	0.83	0.67	0.75	0.75	0.58
(hr)	(0.50 - 1.50)	(0.08 - 1.17)	(0.33 - 1.17)	(0.50 - 1.50)	(0.33 - 1.17)
early 50% t_{max}[a]	24.3	11.0	14.2	17.8	14.4
(min)	(11.2 - 41.1)	(2.70 - 22.7)	(4.67 - 26.8)	(7.61 - 31.8)	(3.39 - 24.9)
late 50% t_{max}[a]	135	123	111	112	115
(min)	(69.8 - 191)	(61.8 - 154)	(75.1 - 167)	(69.8 - 166)	(49.6 - 151)
AUC(0-30min)	53.1	138	130	98.0	135
(pmol•hr/L)	80	46	35	49	43
AUC(0-60min)	240	354	367	323	362
(pmol•hr/L)	46	29	27	29	25
AUC(0-t_{last})	859	920	980	936	937
(pmol•hr/L)	24	21	22	21	22
AUC(0-∞)	916	957	1020	972	971
(pmol•hr/L)	21	22	22	21	23
$t_{1/2}$[b]	0.974	0.926	0.864	0.873	0.923
(hr)	(0.455 - 2.26)	(0.602 - 1.64)	(0.485 - 1.39)	(0.545 - 1.30)	(0.661 - 1.68)
CL/F	45.6	45.4	42.7	44.7	44.7
(L/hr)	21	22	22	21	23
V_z/F	64.1	60.6	53.2	56.3	59.5
(L)	47	26	34	29	29

Note: Reference = 7.0 U Insulin Lipro
Test A = 7.28 U Insulin Lipro,[redacted]mM Sodium Citrate,[redacted]mM Sodium Chloride,[redacted]mM Magnesium Chloride;
Test B = 7.28 U Insulin Lipro,[redacted]mM Sodium Citrate,[redacted]mM Sodium Chloride,[redacted]mM Magnesium Chloride;
Test C = 7.28 U Insulin Lipro,[redacted]mM Sodium Citrate,[redacted]mM Sodium Chloride,[redacted]mM Magnesium Chloride;
Test D = 7.28 U Insulin Lipro,[redacted]mM Sodium Citrate,[redacted]mM Sodium Chloride.
Abbreviations: AUC(0-30min) = area under the concentration versus time curve from time zero to 30 minutes;AUC(0-60min) = area under the concentration versus time curve from time zero to 60 minutes; AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve from time zero to t_{last}, where t_{last} is the last time point with a measurable concentration; C_{max} = maximum observed drug concentration; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after extravascular administration; CV% = coefficient of variation; early 50% t_{max} = time to early half-maximal plasma concentration; late 50% t_{max} = time to late half-maximal plasma concentration; N= number of subjects; PK=pharmacokinetic; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant in noncompartmental analysis; t_{max} =time of maximum observed drug concentration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extravascular administration.
[a] Median (range).
[b] Geometric mean (range).
(Source: CSR Table ITCA.7.1.)

2.7.6.6.2.4 薬力学

パート A で、ヒューマログと比べて、試験製剤はいずれも初期の食後血中グルコースの平均値がわずかに低下した。ヒューマログと比べて、クエン酸ナトリウムを添加したいずれの試験製剤でも投与後の C ペプチドの変化は認められなかった。なお、これらは試験の探索的目的であったため、統計学的な有意差を検出するのに十分な検出力がなかった。

2.7.6.6.2.5 安全性

2.7.6.6.2.5.1 有害事象

パート A では、治験薬を 1 回以上投与した 24 例のうち 19 例に有害事象が認められた。このうち、4 例は試験製剤との因果関係が否定されなかった。パート A 全体で発現割合が高い有害事象は、カテーテル留置部位関連反応、口腔咽頭痛、鼻閉、鼻漏及び呼吸困難であった（表 2.7.6.6-6）。すべての有害事象の重症度はすべて軽度であった。食事負荷試験に関連する有害事象が 2 例に発現した。1 例は嘔吐を 3 件発現し、1 例は頭部ふらふら感（浮動性めまい）及び腹部膨満を発現した。

パート B では、治験薬を 1 回以上投与した 30 例のうち 22 例に有害事象が認められた。このうち、試験製剤との因果関係が否定されない有害事象は 3 例に発現した。パート B 全体で発現割合が高い有害事象は、カテーテル留置部位関連反応、嘔吐及びカテーテル留置部位疼痛であった（表 2.7.6.6-7）。有害事象の重症度は 1 件を除き、軽度であった。1 例で中等度の上腹部痛が発現したが、本事象は治験薬との因果関係がないと判断された。

表 2.7.6.6-6　治験薬との因果関係を問わない有害事象（ITCA 試験パート A）

MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of subjects with adverse events]		
	7 U insulin lispro - Reference (N=24)	7.28 U insulin lispro - Test A (N=24)	7.28 U insulin lispro - Test B (N=24)
Catheter site related reaction カテーテル留置部位関連反応	6 [3]	3 [2]	4 [4]
Oropharyngeal pain 口腔咽頭痛		1 [1]	
Nasal congestion 鼻閉			
Rhinorrhoea 鼻漏			
Dyspnoea 呼吸困難	1 [1]		
Abdominal discomfort 腹部不快感		1 [1]	
Animal scratch 動物による引っかき傷	1 [1]		
Catheter site pain カテーテル留置部位疼痛		1 [1]	
Cough 咳嗽	1 [1]		
Dermatitis contact 接触性皮膚炎	1 [1]		
Excoriation 擦過傷			1 [1]
Fall 転倒			1 [1]
Headache 頭痛			
Injection site bruising 注射部位内出血	1 [1]		

MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of subjects with adverse events] 7 U insulin lispro - Reference (N=24)	7.28 U insulin lispro - Test A (N=24)	7.28 U insulin lispro - Test B (N=24)
Injection site pruritus 注射部位そう痒感			1 [1]
Lethargy 嗜眠		1 [1]	
Mouth ulceration 口腔内潰瘍形成			
Nausea 悪心		1 [1]	
Peripheral coldness 末梢冷感			
Procedural site reaction 処置部位反応			1 [1]
Rash maculo-papular 斑状丘疹状皮疹			
Salivary duct inflammation 唾液管の炎症			
Salivary gland calculus 唾液腺結石			

*Adverse events with a change of severity are only counted one time at the highest severity
MedDRA version 17.0
N = Number of subjects studied

[redacted]

MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of subjects with adverse events] 7.28 U insulin lispro - Test C (N=24)	7.28 U insulin lispro - Test D (N=24)	All (N=24)
Catheter site related reaction カテーテル留置部位関連反応	3 [2]		16 [8]
Oropharyngeal pain 口腔咽頭痛	2 [2]	1 [1]	4 [4]
Nasal congestion 鼻閉		2 [2]	2 [2]
Rhinorrhoea 鼻漏	1 [1]	1 [1]	2 [2]
Dyspnoea 呼吸困難	1 [1]		2 [1]
Abdominal discomfort 腹部不快感			1 [1]
Animal scratch 動物による引っかき傷			1 [1]
Catheter site pain カテーテル留置部位疼痛			1 [1]
Cough 咳嗽			1 [1]
Dermatitis contact 接触性皮膚炎			1 [1]
Excoriation 擦過傷			1 [1]
Fall 転倒			1 [1]
Headache 頭痛	1 [1]		1 [1]
Injection site bruising 注射部位内出血			1 [1]
Injection site pruritus 注射部位そう痒感			1 [1]
Lethargy 嗜眠			1 [1]

MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of subjects with adverse events] 7.28 U insulin lispro - Test C (N=24)	7.28 U insulin lispro - Test D (N=24)	All (N=24)
Mouth ulceration 口腔内潰瘍形成		1 [1]	1 [1]
Nausea 悪心			1 [1]
Peripheral coldness 末梢冷感		1 [1]	1 [1]
Procedural site reaction 処置部位反応			1 [1]
Rash maculo-papular 斑状丘疹状皮疹	1 [1]		1 [1]
Salivary duct inflammation 唾液管の炎症	1 [1]		1 [1]
Salivary gland calculus 唾液腺結石	1 [1]		1 [1]

*Adverse events with a change of severity are only counted one time at the highest severity
MedDRA version 17.0
N = Number of subjects studied

[redacted]

Page 2 of 2
(Source: CSR Table ITCA.8.3.)

表 2.7.6.6-7　治験薬との因果関係を問わない有害事象（ITCA 試験パート B）

MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of subjects with adverse events] 7.28 U insulin lispro - Test B (N=28)	15.47 U insulin lispro - Test B (N=28)	30.03 U insulin lispro - Test B (N=29)	All (N=30)
Catheter site related reaction カテーテル留置部位関連反応	5 [5]	3 [2]	4 [4]	12 [9]
Vomiting 嘔吐	5 [2]			5 [2]
Catheter site pain カテーテル留置部位疼痛		2 [2]	2 [2]	4 [4]
Abdominal distension 腹部膨満	1 [1]		1 [1]	2 [2]
Cough 咳嗽			2 [2]	2 [2]
Diarrhoea 下痢	1 [1]	1 [1]		2 [2]
Dizziness 浮動性めまい		1 [1]	1 [1]	2 [2]
Pyrexia 発熱		1 [1]	1 [1]	2 [2]
Abdominal pain upper 上腹部痛	2 [1]			2 [1]
Headache 頭痛	1 [1]	1 [1]		2 [1]
Rash 発疹		2 [1]		2 [1]
Abdominal pain 腹痛	1 [1]			1 [1]
Contusion 挫傷		1 [1]		1 [1]

MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of subjects with adverse events] 7.28 U insulin lispro - Test B (N=28)	15.47 U insulin lispro - Test B (N=28)	30.03 U insulin lispro - Test B (N=29)	All (N=30)
Dermatitis contact 接触性皮膚炎			1 [1]	1 [1]
Erythema of eyelid 眼瞼紅斑		1 [1]		1 [1]
Eyelid oedema 眼瞼浮腫		1 [1]		1 [1]
Fatigue 疲労		1 [1]		1 [1]
Influenza インフルエンザ			1 [1]	1 [1]
Infusion site bruising 注入部位内出血		1 [1]		1 [1]
Injection site bruising 注射部位内出血			1 [1]	1 [1]
Injection site irritation 注射部位刺激感			1 [1]	1 [1]
Ligament sprain 靭帯捻挫		1 [1]		1 [1]
Nasal congestion 鼻閉			1 [1]	1 [1]
Oropharyngeal pain 口腔咽頭痛			1 [1]	1 [1]
Sensory disturbance 感覚障害			1 [1]	1 [1]
Urticaria 蕁麻疹		1 [1]		1 [1]

*Adverse events with a change of severity are only counted one time at the highest severity
MedDRA version 17.0
N = Number of subjects studied

MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of subjects with adverse events] 7.28 U insulin lispro - Test B (N=28)	15.47 U insulin lispro - Test B (N=28)	30.03 U insulin lispro - Test B (N=29)	All (N=30)
Vessel puncture site bruise 血管穿刺部位内出血			1 [1]	1 [1]

*Adverse events with a change of severity are only counted one time at the highest severity
MedDRA version 17.0
N = Number of subjects studied

[redacted]

(Source: CSR Table ITCA.8.6.)

2.7.6.6.2.5.2　　死亡及びその他重篤な有害事象

試験期間中、死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.6.2.5.3　　臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

試験期間中、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。

2.7.6.6.3　　結論

ヒューマログと比べて、試験製剤はいずれも血清中リスプロの early 50% t_{max} が統計学的に有意に短縮し、AUC(0-30min)及び AUC(0-60min)が統計学的に有意に増加したことから、リスプロの吸収が早期にシフトすることが示された。試験製剤 B の PK を 7.28～30.03 U の用量範囲で検討した結果、血清中リスプロの CL/F は用量に依存せず、曝露量（AUC 及び C_{max}）は用量に比例して増加したことから、PK の線形性が示された。試験製剤 B の AUC(0-∞)及び AUC(0-t_{last})の被験者内及び被験者間変動は小さく（CV は約 11%～14%）、被験者内及び被験者間変動の大きさは同程度であった。

本試験中に死亡例はなく、有害事象の発現割合及び重症度に投与群間で明らかな差はなかった。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。

2.7.6.7　I8B-FW-ITRA 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.1.4 項）

2.7.6.7.1　試験方法

標題

複数の LY900014 製剤を投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の評価

実施医療機関数及び実施国

1 施設（シンガポール）

試験実施期間

2015 年 1 月[redacted]日～2015 年 9 月[redacted]日

開発の相

第 I 相

目的

主要目的：

- パート A：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（ヒューマログ®）を 15 U 単回皮下投与したときのインスリン リスプロ（リスプロ）の薬物動態（PK）を比較する。
- パート B：パート A で選択した LY900014 製剤を用い、3 用量の LY900014 製剤の PK を評価する。

副次目的：

- パート A：健康被験者に、4 種類の LY900014 製剤を 15 U 単回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 A：健康被験者に、4 種類の LY900014 製剤又はヒューマログを 15 U 単回皮下投与したときの薬力学（PD）を正常血糖クランプ法で比較する。
- パート B：パート A で選択した LY900014 製剤を用い、3 用量の LY900014 製剤の被験者内及び被験者間の PK と PD のばらつきを評価する。

試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象とした単施設、無作為化、クロスオーバー、2 パートの試験であった。

パート A は、被験者及び評価者盲検、5 期クロスオーバー試験であり、4 種類の LY900014 製剤（A、B、C 及び D：4、40、400 又は 1000 ng のトレプロスチニルを添加した 15 U のヒューマログ）及び 15 U のヒューマログを単回皮下投与した。各期に 5 時間の正常血糖クランプを行った。各被験者に 5 期にわたり各製剤を 1 回ずつ異なる期に投与した（表 2.7.6.7-1）。

表 2.7.6.7-1 投与順序（ITRA 試験パート A）

Treatment Sequence	Period 1	Period 2	Period 3	Period 4	Period 5
1	Test B	Test C	Test A	Test D	Reference
2	Test C	Test D	Test B	Reference	Test A
3	Test A	Test B	Reference	Test C	Test D
4	Test D	Reference	Test C	Test A	Test B
5	Reference	Test A	Test D	Test B	Test C

Test A = LY900014 Test A (15 U of insulin lispro with 4 ng of treprostinil).
Test B = LY900014 Test B (15 U of insulin lispro with 40 ng of treprostinil).
Test C = LY900014 Test C (15 U of insulin lispro with 400 ng of treprostinil).
Test D = LY900014 Test D (15 U of insulin lispro with 1000 ng of treprostinil).
Reference = 15 U of insulin lispro.
(Source: CSR Table ITRA.5.1., CSR Table ITRA.11.1.)

パート B は、被験者盲検、4 期クロスオーバー試験であり、LY900014 製剤の用量間の PK 特性の評価、及び LY900014 製剤の被験者内及び被験者間の PK と PD のばらつきを評価するデザインであった。被験者は、パート A で選択された濃度のトレプロスチニルを添加した 3 用量の LY900014 製剤（7、15 及び 30 U）に割付られる予定であった。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。

被験者数

計画（パート A 及び B）：組入れ及び無作為化 36 例、完了 24 例
結果（パート A）：無作為化 29 例、投与 28 例、完了 27 例
パート B は実施しなかった。

主な選択基準

年齢 21～65 歳、体格指数（BMI）18.5～30 kg/m^2 の健康な男性及び女性

治験薬の用量、投与方法及び投与期間

パート A

被験薬：4 種類の LY900014 製剤（A、B、C、D）［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 リスプロ製剤で、トレプロスチニル市販製剤及びインスリン リスプロ市販製剤（ヒューマログ）により調製］
対照薬：インスリン リスプロ市販製剤（ヒューマログ）

被験薬又は対照薬を 15 U 単回皮下投与した。正常血糖クランプ法の実施中、グルコース注入率（GIR）は個々の被験者で目標血糖値が維持されるように手動で調整した。各期の入院期間を 2 日間、各期の間の休薬期間を 3 日間とし、最終投与の 7～14 日後に事後検査を行った。

評価項目

＜生体試料分析＞

血清中リスプロ濃度：Enzyme-linked immunosorbent assay（ELISA）法
血漿中トレプロスチニル濃度：液体クロマトグラフータンデム型質量分析法

＜薬物動態＞
最高血清中濃度（C_{max}）、最高血清中濃度到達時間（t_{max}）、血清中濃度-時間曲線下面積（AUC）、t_{max} までに C_{max} の半分の濃度に到達する時間（early 50% t_{max}）、0 時間から時間 t までの AUC［$AUC_{(0-t)}$］、0 時間から最終定量可能時点（t_{last}）までの AUC［$AUC(0-t_{last})$］（トレプロスチニルは血漿中濃度を用いて算出した）

＜薬力学＞
グルコース注入率（GIR）、インスリン作用発現時間（T_{onset}）

＜安全性＞
有害事象、重篤な有害事象、バイタルサイン、心電図、臨床検査値、100 mm の Visual analog scale（VAS）を用いた疼痛スコア

解析方法
＜薬物動態＞
血清中リスプロ濃度及び血漿中トレプロスチニル濃度を用いてノンコンパートメント法でリスプロ及びトレプロスチニルの PK パラメータを算出した。

＜薬力学＞
LOESS（locally weighted scatterplot smoothing）を用いたスムージングにより、被験者ごとの経時的 GIR を平滑化し、PD パラメータを算出した。

＜安全性＞
有害事象の発現例数及び割合を示した。VAS の要約統計量を示した。

2.7.6.7.2 試験成績
パート A の結果を以下に示す。

2.7.6.7.2.1 被験者の内訳
29 例が試験に組み入れられ、28 例が無作為化され少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた。このうち、27 例が試験を完了した。試験を中止した 2 例のうち、1 例は治験薬投与前に医師の判断で中止し、1 例は治験薬を投与後に被験者の意思により中止した。

2.7.6.7.2.2 人口統計学的特性
治験薬の投与を受けた 28 例の被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.7-2 に示す。

表 2.7.6.7-2　人口統計学的特性（ITRA 試験パート A）

		Part A
Number of subjects studied		28
Age (years)	Mean	38.5
	SD	10.8
	Median	38.0
	Minimum	23
	Maximum	64
Sex	Male	27 (96.4%)
	Female	1 (3.6%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	0 (0.0%)
	Not Hispanic or Latino	28 (100.0%)
Race	American Indian or Alaska Native	0 (0.0%)
	Asian	27 (96.4%)
	Black or African American	0 (0.0%)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0%)
	White	1 (3.6%)
Weight (kg)	Mean	72.60
	SD	9.07
	Median	73.70
	Minimum	50.9
	Maximum	91.5
Height (cm)	Mean	172.20
	SD	7.22
	Median	171.75
	Minimum	151.7
	Maximum	189.5
Body mass index (kg/m^2)	Mean	24.43
	SD	2.21
	Median	24.18
	Minimum	20.5
	Maximum	28.9

(Source: CSR Table ITRA.6.1.)

2.7.6.7.2.3 薬物動態

2.7.6.7.2.3.1 リスプロ

LY900014 製剤又はヒューマログを投与したときのリスプロの PK パラメータを表 2.7.6.7-3 に示す。4～1000 ng のトレプロスチニルを添加した LY900014 製剤はいずれも、ヒューマログと比べて、血清中リスプロの $AUC_{(0\text{-}30min)}$が統計学的に有意に増加し、$AUC(0\text{-}t_{last})$は同程度であった。40～1000 ng のトレプロスチニルを添加した LY900014 製剤では、ヒューマログと比べて、血清中リスプロの early 50% t_{max} が統計学的に有意に早かったが、4 ng のトレプロスチニルを添加した LY900014 製剤では統計学的に有意な差は見られなかった。40～1000 ng のトレプロスチニルを添加した LY900014 製剤はいずれも、ヒューマログと比べて、リスプロの吸収速度が統計学的に有意に増加することが示された。

表 2.7.6.7-3 4 種類の LY900014 製剤又はヒューマログを投与したときのリスプロの PK パラメータ（ITRA 試験パート A）

	Geometric Mean (CV%)				
PK Parameters	**Reference**	**Test A**	**Test B**	**Test C**	**Test D**
N	27	27	27	28	27
C_{max}	663	715	724	725	706
(pmol/L)	38	37	27	34	32
t_{max}[a]	0.92	1.17	1.00	1.17	1.17
(hr)	(0.42 - 3.00)	(0.67 - 2.00)	(0.58 - 2.50)	(0.58 - 3.00)	(0.42 - 2.00)
early 50% t_{max}[a]	26.0	24.9	20.3	22.5	18.4
(min)	(13.9 - 34.6)	(14.2 - 35.6)	(13.1 - 31.5)	(14.4 - 33.9)	(13.4 - 25.2)
late 50% t_{max}[a]	179	171	163	172	177
(min)	(66.3 - 291)	(103 - 279)	(67.9 - 261)	(89.6 - 249)	(86.7 - 269)
$AUC_{(0\text{-}30min)}$	71.2	90.3	118	115	136
(pmol•h/L)	68	54	43	50	38
$AUC_{(0\text{-}60min)}$	354	379	421	411	437
(pmol•h/L)	45	45	37	43	35
$AUC(0\text{-}t_{last})$	1690	1720	1740	1810	1750
(pmol•h/L)	19	20	17	21	19
$AUC_{(0\text{-}\infty)}$	1990	1840	1810	1900	1830
(pmol•h/L)	20	18	17	19	18
$t_{1/2}$[b]	1.33	0.927	0.785	0.772	0.770
(h)	(0.661 - 3.78)	(0.544 - 1.59)	(0.555 - 1.66)	(0.516 - 1.43)	(0.508 - 1.31)
CL/F	45.0	48.6	49.3	47.1	48.8
(L/h)	20	18	17	19	18
V_z/F	86.6	64.9	55.8	52.4	54.2
(L)	45	38	29	37	34

Notes: Reference = 15 U of insulin lispro.
Test A = LY900014 Test A (15 U of insulin lispro with 4 ng of treprostinil).
Test B = LY900014 Test B (15 U of insulin lispro with 40 ng of treprostinil).
Test C = LY900014 Test C (15 U of insulin lispro with 400 ng of treprostinil).
Test D = LY900014 Test D (15 U of insulin lispro with 1000 ng of treprostinil).

Abbreviations: AUC = area under the concentration-versus-time curve; AUC) from time zero to 30 minutes; $AUC_{(0\text{-}60min)}$ = AUC from time zero to 60 minutes; $AUC(0\text{-}t_{last})$ = AUC from time zero to last measurable concentration; $AUC_{(0\text{-}\infty)}$ = AUC from time zero to infinity; C_{max} = maximum observed drug concentration; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after extravascular administration; CV% = percent coefficient of variation; early 50% t_{max}= time to early half-maximal concentration; late 50% t_{max}=time to late half-maximal concentration; N=total number of subjects; PK = pharmacokinetic; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant in noncompartmental analysis; t_{max} = time of maximum observed drug concentration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extravascular administration.

[a] Median (range).

[b] Geometric mean (range)

(Source: CSR Table ITRA.7.1.)

2.7.6.7.2.3.2 トレプロスチニル

トレプロスチニル曝露量は非常に低く、400 及び 1000 ng のトレプロスチニルを皮下投与したとき血漿中トレプロスチニルが定量可能であった（表 2.7.6.7-4）。LY900014 製剤を投与したとき、トレプロスチニルは速やかに吸収され、消失した。

表 2.7.6.7-4 400 及び 1000 ng のトレプロスチニルを添加した LY900014 製剤又はヒューマログを投与したときのトレプロスチニルの PK パラメータ（ITRA 試験パート A）

Treprostinil Dose	PK parameters	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC(0\text{-}t_{last})$ (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
400 ng	n	10	10	6	6	6	6
(LY900014 Test C)	Geometric mean	-	0.0145	0.00561	0.620	23.7	21.2
	CV% Geometric Mean	-	22.1	16.8	-	30.1	22.0
	Median	0.250	-	-	-	-	-
	Range	(0.250-0.250)	-	-	(0.351-0.974)	-	-
1000 ng	n	27	27	27	27	27	27
(LY900014 Test D)	Geometric mean	-	0.0310	0.0185	0.672	29.7	28.7
	CV% Geometric Mean	-	29.0	56.6	-	49.6	32.4
	Median	0.250	-	-	-	-	-
	Range	(0.250-0.500)	-	-	(0.222-2.26)	-	-

Abbreviations: AUC(0-t_{last}) = area under the concentration-versus-time curve from time zero to last measurable concentration; C_{max} = maximum observed drug concentration; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after extravascular administration; CV% = percent coefficient of variation; N = total number of subjects who were dosed; n = number of subjects with detectable treprostinil concentrations to support calculation of PK parameter; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant in noncompartmental analysis; t_{max} = time of maximum observed drug concentration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extravascular administration.
Note: A dash (-) indicates not applicable.
(Source: CSR Table ITRA.7.4.)

2.7.6.7.2.4 薬力学

LY900014 製剤又はヒューマログを投与したときの PD パラメータを表 2.7.6.7-5 に示す。4～1000 ng のトレプロスチニルを添加した LY900014 製剤はいずれも、ヒューマログと比べて、T_{onset} が統計学的に有意に早かったが、4 ng のトレプロスチニルの場合はヒューマログとの数値の差はわずかであった。40～1000 ng のトレプロスチニルを添加した LY900014 製剤を投与したときの T_{onset} が同程度であったことから、40 ng のトレプロスチニルを添加した LY900014 製剤を投与したときに T_{onset} が最大効果に達すると考えられた。

表 2.7.6.7-5 4 種類の LY900014 製剤又はヒューマログを投与したときの PD パラメータ（ITRA 試験パート A）

	Geometric Mean (CV%)				
GIR Parameters	**Reference**	**Test A**	**Test B**	**Test C**	**Test D**
N	27	27	27	28	27
G_{tot} (mg)	75571 (37)	78372 (29)	81776 (41)	82365 (35)	80186 (34)
G_{tot}(0-30min) (mg)	195[b] (303)	345 (251)	620 (168)	566 (260)	857 (124)
G_{tot}(0-60min) (mg)	5731 (59)	6300 (48)	7872 (52)	7561 (56)	8436 (46)
R_{max} (mg/min)	381 (38)	402 (30)	430 (38)	423 (34)	409 (34)
tR_{max}[a] (min)	174 (36 - 246)	132 (24 - 255)	132 (42 - 216)	171 (36 - 234)	144 (42 - 300)
early 50% tR_{max}[a] (min)	43.3 (22.9 - 64.2)	41.3 (15.4 - 70.2)	39.0 (21.8 - 119)	38.9 (22.0 - 113)	34.6 (23.3 - 86.8)
late 50% tR_{max} (min)	265[c] (56.3 - 296)	264[d] (30.4 - 296)	259[e] (101 - 291)	275[e] (62.4 - 300)	262[f] (62.4 - 295)
T_{onset}[a] (min)	35 (18 - 45)	30 (20 - 40)	28 (18 - 35)	25 (15 - 40)	25 (18 - 35)
tR_{last}[a] (min)	300 (300 - 305)	300 (300 - 300)	300 (300 - 300)	300 (300 - 303)	300 (280 - 300)

Notes: Reference = 15 U of insulin lispro.
Test A = LY900014 Test A (15 U of insulin lispro with 4 ng of treprostinil).
Test B = LY900014 Test B (15 U of insulin lispro with 40 ng of treprostinil).

Test C = LY900014 Test C (15 U of insulin lispro with 400 ng of treprostinil).
Test D = LY900014 Test D (15 U of insulin lispro with 1000 ng of treprostinil).

Abbreviations: CV% = percent coefficient of variation; early 50% tR_{max} = time to half-maximal glucose infusion rate before maximum glucose infusion rate; GIR = glucose infusion rate; G_{tot} = total amount of glucose infused; G_{tot}(0-30min) = total amount of glucose over 30 minutes; G_{tot}(0-60min) = total amount of glucose over 1 hour; late 50% tR_{max} time to half-maximal glucose infusion rate after maximum glucose infusion rate; N = total number of subjects; R_{max} = maximum glucose infusion rate; tR_{max} = time of maximum GIR; T_{onset} = time to first change of glucose infusion rate; tR_{last} = time to last measurable glucose infusion rate

[a] Median (min-max).
[b] n = 24 G_{tot}(0-30min) values which were zero were excluded from summary stats calculations).
[c] n = 12.
[d] n = 20.
[e] n = 24.
[f] n = 21.

(Source: CSR Table ITRA.7.5.)

2.7.6.7.2.5 安全性

2.7.6.7.2.5.1 有害事象

治験薬を 1 回以上投与した 28 例のうち、17 例に 37 件の有害事象が認められた（表 2.7.6.7-6）。全体で発現割合が高い有害事象は、正常血糖クランプの手技に関連する事象（カテーテル留置部位関連反応）であった。すべての有害事象の重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.7-6　治験薬との因果関係を問わない有害事象（ITRA 試験パート A）

System organ class MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of subjects with adverse events] (percentage of subjects with adverse events) 15 U insulin lispro [Reference] (N=27)	15 U insulin lispro -treprostinil 4 ng [Test A] (N=27)	15 U insulin lispro -treprostinil 40 ng [Test B] (N=27)
General disorders and administration site conditions 一般・全身障害および投与部位の状態			
Catheter site related reaction カテーテル留置部位関連反応	2 [2] (7.4%)	5 [5] (18.5%)	6 [5] (18.5%)
Infusion site bruising 注入部位内出血	1 [1] (3.7%)		
Catheter site pain カテーテル留置部位疼痛		1 [1] (3.7%)	
Injection site erythema 注射部位紅斑			
Vessel puncture site bruise 血管穿刺部位内出血	1 [1] (3.7%)		
Total	4 [3] (11.1%)	6 [6] (22.2%)	6 [5] (18.5%)
Skin and subcutaneous tissue disorders 皮膚および皮下組織障害			
Dermatitis contact 接触性皮膚炎	1 [1] (3.7%)	1 [1] (3.7%)	
Urticaria 蕁麻疹			
Erythema 紅斑		1 [1] (3.7%)	
Rash maculo-papular 斑状丘疹状皮疹			1 [1] (3.7%)
Total	1 [1] (3.7%)	2 [2] (7.4%)	1 [1] (3.7%)

System organ class MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of subjects with adverse events] (percentage of subjects with adverse events) 15 U insulin lispro -treprostinil 400 ng [Test C] (N=28)	15 U insulin lispro -treprostinil 1000 ng [Test D] (N=27)	All (N=28)
General disorders and administration site conditions 一般・全身障害および投与部位の状態			
Catheter site related reaction カテーテル留置部位関連反応	2 [2] (7.1%)	6 [6] (22.2%)	21 [11] (39.3%)
Infusion site bruising 注入部位内出血	1 [1] (3.6%)		2 [2] (7.1%)
Catheter site pain カテーテル留置部位疼痛			1 [1] (3.6%)
Injection site erythema 注射部位紅斑		1 [1] (3.7%)	1 [1] (3.6%)
Vessel puncture site bruise 血管穿刺部位内出血			1 [1] (3.6%)
Total	3 [3] (10.7%)	7 [7] (25.9%)	26 [15] (53.6%)
Skin and subcutaneous tissue disorders 皮膚および皮下組織障害			
Dermatitis contact 接触性皮膚炎			2 [1] (3.6%)
Urticaria 蕁麻疹	2 [1] (3.6%)		2 [1] (3.6%)
Erythema 紅斑			1 [1] (3.6%)
Rash maculo-papular 斑状丘疹状皮疹			1 [1] (3.6%)
Total	2 [1] (3.6%)		6 [3] (10.7%)

System organ class MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of subjects with adverse events] (percentage of subjects with adverse events) 15 U insulin lispro [Reference] (N=27)	15 U insulin lispro -treprostinil 4 ng [Test A] (N=27)	15 U insulin lispro -treprostinil 40 ng [Test B] (N=27)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders 呼吸器、胸郭および縦隔障害			
Cough 咳嗽			
Oropharyngeal pain 口腔咽頭痛	1 [1] (3.7%)		
Rhinorrhoea 鼻漏		1 [1] (3.7%)	
Total	1 [1] (3.7%)	1 [1] (3.7%)	
Injury, poisoning and procedural complications 傷害、中毒および処置合併症			
Injury 損傷	1 [1] (3.7%)		
Total	1 [1] (3.7%)		
Overall Total	7 [6] (22.2%)	9 [9] (33.3%)	7 [5] (18.5%)

*Adverse events with a change in severity are only counted one time at the highest severity
MedDRA version 17.1
N = Number of subjects studied

System organ class MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of subjects with adverse events] (percentage of subjects with adverse events) 15 U insulin lispro -treprostinil 400 ng [Test C] (N=28)	15 U insulin lispro -treprostinil 1000 ng [Test D] (N=27)	All (N=28)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders 呼吸器、胸郭および縦隔障害			
Cough 咳嗽		1 [1] (3.7%)	1 [1] (3.6%)
Oropharyngeal pain 口腔咽頭痛			1 [1] (3.6%)
Rhinorrhoea 鼻漏			1 [1] (3.6%)
Total		1 [1] (3.7%)	3 [2] (7.1%)
Injury, poisoning and procedural complications 傷害、中毒および処置合併症			
Injury 損傷	1 [1] (3.6%)		2 [2] (7.1%)
Total	1 [1] (3.6%)		2 [2] (7.1%)
Overall Total	6 [5] (17.9%)	8 [8] (29.6%)	37 [17] (60.7%)

*Adverse events with a change in severity are only counted one time at the highest severity
MedDRA version 17.1
N = Number of subjects studied
(Source: CSR Table ITRA.8.1.)

2.7.6.7.2.5.2 死亡及びその他重篤な有害事象

試験期間中、死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象はなかった。

2.7.6.7.2.5.3 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

試験期間中、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。

2.7.6.7.2.5.4 疼痛

投与開始後 1 分、20 分、1 時間及び投与終了時に VAS を測定した結果、すべての製剤で疼痛スコアが最も高かったのは、概して投与直後（1 分）であった（各製剤の 1 分後の平均値は 0.1～2.1 mm）。すべての製剤で注射の忍容性は良好であり、LY900014 製剤とヒューマログでは VAS スコアに大きな差は見られなかった。

2.7.6.7.3 結論

40～1000 ng のトレプロスチニルを添加した LY900014 製剤はいずれも、ヒューマログと比べて、リスプロの吸収速度が統計学的に有意に増加した。LY900014 製剤は統計学的に有意にインスリンの作用発現時間を早め、40 ng のトレプロスチニルを添加した LY900014 製剤を投与したとき、T_{onset} が最大効果に達すると考えられた。LY900014 製剤を単回投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.8 I8B-FW-ITRE 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.1.5 項）

2.7.6.8.1 試験方法

標題

LY900014 製剤を投与したときの薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性の評価

実施医療機関数及び実施国

1 施設（シンガポール）

試験実施期間

2015 年 8 月[redacted]日～2015 年 10 月[redacted]日

開発の相

第 I 相

目的

主要目的：

- 健康被験者に LY900014 製剤（本剤）3 用量［インスリン リスプロ（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（PK）をインスリン リスプロ市販製剤（ヒューマログ®）（15 U）と比較し評価する。

副次目的：

- 本剤の安全性及び忍容性を評価する。
- 本剤 3 用量（7.5、15 及び 30 U）並びに対照薬としてヒューマログ（15 U）を皮下投与したときの正常血糖クランプ法実施下での薬力学（PD）を評価する。
- 本剤の PK 及び PD の個体内及び個体間変動を評価する。
- 本剤 3 用量の PK 及び PD の用量比例性を評価する。

試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象とした単施設、被験者盲検、無作為化、5 期クロスオーバー試験である。5 期にわたり本剤 3 用量（7.5、15 及び 30 U）又はヒューマログ（15 U）を投与した（表 2.7.6.8-1）。各期に 5 時間の正常血糖クランプを行った。本剤に含まれるリスプロの用量範囲内での PK 及び PD プロファイルを評価し、また PK 及び PD の個体内及び個体間変動を評価した。本剤の PK をヒューマログと比較した。

表 2.7.6.8-1　投与順序（ITRE 試験）

Treatment Sequence[a]	Period 1	Period 2	Period 3	Period 4	Period 5
1	30 U	15 U	7.5 U	Reference	30 U
2	7.5 U	30 U	Reference	15 U	7.5 U
3	15 U	Reference	30 U	7.5 U	15 U
4	Reference	7.5 U	15 U	30 U	Reference

Note: Dose specified refers to the dose of insulin lispro administered in the LY900014 formulation.
[a] In each treatment period, 15 U insulin lispro only (Reference) and 7.5 U, 15 U, and 30 U of the LY900014 formulation were administered.
Reference = ヒューマログ
(Source: CSR Table ITRE.5.1.)

被験者数

計画：組入れ及び無作為化 36 例、完了 24 例

結果：無作為化 24 例、投与 23 例、完了 20 例

主な選択基準

年齢 21～65 歳、体格指数（BMI）18.5～30 kg/m^2 の健康な男性及び女性

治験薬の用量、投与方法及び投与期間

被験薬：LY900014 製剤［インスリン リスプロ市販製剤（ヒューマログ）及びトレプロスチニル市販製剤などにより調製］

対照薬：インスリン リスプロ市販製剤（ヒューマログ）

本剤 3 用量（7.5、15 及び 30 U）又はヒューマログ（15 U）を単回皮下投与した。正常血糖クランプ法の実施中、グルコース注入率（GIR）は個々の被験者で目標血糖値が維持されるように手動で調整した。

投与期間（計 5 期）：1 期あたり入院 2 日間、休薬 3 日間

事後検査：最終投与後の 7～14 日間

評価項目

＜生体試料分析＞

血清中リスプロ濃度：Enzyme-linked immunosorbent assay（ELISA）法

＜薬物動態＞

リスプロの最高血清中濃度（C_{max}）、最高血清中濃度到達時間（t_{max}）、血清中濃度-時間曲線下面積（AUC）、t_{max} までに C_{max} の半分の濃度に到達するまでの時間（early 50% t_{max}）、0 時間から時間 t までの AUC［AUC(0-t)］、0 時間から無限時間まで外挿した AUC［AUC(0-∞)］

＜薬力学＞

グルコース注入率（GIR）、総グルコース注入量（G_{tot}）、0 時間から時間 t までの G_{tot}［G_{tot}(0-t)］、最大 GIR（R_{max}）、最大 GIR 到達時間（tR_{max}）、tR_{max} までに最大 GIR の 50%に到達するまでの時間（early 50% tR_{max}）、インスリン作用発現時間（T_{onset}）、

＜安全性＞

有害事象、重篤な有害事象、バイタルサイン、心電図、血糖値、臨床検査値

解析方法

＜薬物動態＞

血清中リスプロ濃度を用いてノンコンパートメント法でリスプロの PK パラメータを算出した。

＜薬力学＞

LOESS（locally weighted scatterplot smoothing）を用いたスムージングにより、被験者ごとの経時的 GIR を平滑化し、PD パラメータを算出した。

＜安全性＞

有害事象の発現例数及び割合を示した。

2.7.6.8.2 試験成績

2.7.6.8.2.1 被験者の内訳

24 例が無作為化され、23 例が少なくとも 1 回の治験薬の投与を受け、20 例が試験を完了した。試験を中止した 4 例のうち、2 例は有害事象（上気道感染及び嘔吐各 1 例）で、1 例は試験スケジュールに関連する理由のため被験者の判断で、1 例は試験スケジュールに関連する理由のため医師の判断で中止した。なお、上気道感染で中止した 1 例は治験薬の投与前に中止した。

2.7.6.8.2.2 人口統計学的特性

治験薬の投与を受けた 23 例の被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.8-2 に示す。

表 2.7.6.8-2　人口統計学的特性（ITRE 試験）

		Overall
Number of subjects studied		23
Age (years)	Mean	35.9
	SD	9.7
	Median	33.0
	Minimum	23
	Maximum	56
Sex	Male	19 (82.6%)
	Female	4 (17.4%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	0 (0.0%)
	Not Hispanic or Latino	23 (100.0%)
Race	American Indian or Alaska Native	0 (0.0%)
	Asian	22 (95.7%)
	Black or African American	0 (0.0%)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0%)
	White	1 (4.3%)
Weight (kg)	Mean	73.67
	SD	12.08
	Median	72.70
	Minimum	55.3
	Maximum	104.6
Height (cm)	Mean	170.30
	SD	7.61
	Median	170.90
	Minimum	153.1
	Maximum	190.1
Body mass index (kg/m^2)	Mean	25.23
	SD	2.27
	Median	24.93
	Minimum	21.1
	Maximum	29.8

(Source: CSR Table ITRE.6.1.)

2.7.6.8.2.3 薬物動態

15 U の本剤又はヒューマログを投与したときのリスプロの PK パラメータを表 2.7.6.8-3 に示す。ヒューマログ 15 U と比べて、本剤 15 U では血清中リスプロの early 50% t_{max} が統計学的に有意に早く、AUC(0-30min)及び AUC(0-1h)が統計学的に有意に増加した。ヒューマログ 15 U と比べて、本剤 15 U ではリスプロの吸収が早期にシフトし、消失は速かったが、リスプロの総曝露量［AUC(0-∞)］及び t_{max} には統計学的な差は見られなかった。

本剤 3 用量（7、15 及び 30 U）を投与したときのリスプロの PK パラメータを表 2.7.6.8-4 に示す。リスプロの吸収の早期へのシフトは、検討した 7.5～30 U の用量範囲で維持された。ヒューマログ 15 U と比べて、本剤 3 用量とも血清中リスプロの early 50% t_{max} が約 50%～60%統計学的に有意に早くなった。ヒューマログと比べて、本剤 3 用量とも用量で補正した血清中リスプロの AUC(0-30min)及び AUC(0-1h)が統計学的に有意に増加した。本剤投与後の血清中リスプロの曝露量（AUC 及び C_{max}）は 7.5～30 U の用量範囲で用量に比例して増加した。

表 2.7.6.8-3 15 U の本剤又はヒューマログを投与したときの
リスプロの PK パラメータ（ITRE 試験）

	Geometric Mean (CV% Geometric Mean)	
	15 U Reference	**15 U LY900014**
N	29	27
C_{max} (pmol/L)	619 31	759 35
t_{max}[a] (hr)	1.00 (0.58 - 2.00)	0.83 (0.17 - 2.00)
Early 50% t_{max}[a] (min)	26.9 (13.5 - 41.3)	10.5 (5.70 - 22.4)
Late 50% t_{max}[a] (min)	188 (102 - 297)	159 (67.9 - 228)
AUC(0-30min) (pmol•h/L)	62.4 89	210 42
AUC(0-1h) (pmol•hr/L)	313 47	542 35
AUC(3-4h) (pmol•h/L)	219 36	168 42
AUC(4-5h) (pmol•h/L)	121 56	60.6 67
AUC(3-5h) (pmol•h/L)	343 41	230 48
AUC(0-5h) (pmol•h/L)	1580 17	1830 20
AUC(0-t_{last}) (pmol•h/L)	1700 15	1870 19
AUC(0-∞) (pmol•h/L)	1790 14	1890 19
$t_{1/2}$[b] (hr)	1.17 (0.641 - 3.19)	0.779 (0.456 - 1.29)
CL/F (L/h)	50.1 14	47.5 19
V_z/F (L)	84.9 41	53.3 37

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; AUC(0-∞) = AUC from time zero to infinite time; AUC(0-30min) = AUC from time zero to 30 minutes; AUC(0-1h) = AUC from time zero to 1 hour; AUC(0-5h) = AUC from time zero to 5 hours; AUC(3-4h) = AUC from 3 to 4 hours; AUC(3-5h) = AUC from 3 to 5 hours; AUC(4-5h) = AUC from 4 to 5 hours; AUC(0-t_{last}) = AUC from time zero to the last recorded time; CL/F = apparent total body clearance of drug after extra-vascular administration; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV% = percent coefficient of variation; early 50% t_{max} = time to early half-maximal concentration; late 50% t_{max} = time to late half-maximal concentration; N = total number of PK profiles; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant in noncompartmental analysis; t_{max} = time of maximum observed drug concentration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extravascular administration.

a Median (minimum – maximum).

b Geometric mean (range).

Reference = ヒューマログ

(Source: CSR Table ITRE.7.1.)

表 2.7.6.8-4 本剤 3 用量（7.5、15 及び 30 U）を投与したときのリスプロの PK パラメータ（ITRE 試験）

	Geometric Mean (CV% Geometric Mean)		
	7.5 U LY900014	**15 U LY900014**	**30 U LY900014**
N	27	27	28
C_{max} (pmol/L)	378 25	759 35	1450 23
t_{max}[a] (h)	0.58 (0.25 - 2.00)	0.83 (0.17 - 2.00)	0.79 (0.33 - 2.50)
Early 50% t_{max}[a] (min)	10.7 (8.51 - 18.4)	10.5 (5.70 – 22.4)	13.6 (7.72- 22.7)
Late 50% t_{max}[a] (min)	157 (30.8 - 209)	159 (67.8 - 228)	172 (118 - 223)
AUC(0-30min) (pmol•h/L)	108 34	210 42	384 32
AUC(0-1h) (pmol•h/L)	268 27	542 35	1010 27
AUC(3-4h) (pmol•h/L)	80.3 54	168 42	406 33
AUC(4-5h) (pmol•h/L)	27.3 74	60.6 67	172 48
AUC(3-5h) (pmol•h/L)	108 58	230 48	580 37
AUC(0-5h) (pmol•h/L)	877 17	1830 20	3800 15
AUC(0-t_{last}) (pmol•h/L)	886 17	1870 19	3930 15
AUC(0-∞) (pmol•h/L)	901 17	1890 19	3970 15
$t_{1/2}$[b] (hr)	0.708 (0.448- 1.41)	0.779 (0.456- 1.29)	0.871 (0.586- 1.51)
CL/F (L/h)	49.7 17	47.5 19	45.1 15
V_z/F (L)	50.8 31	53.3 37	56.7 27

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; AUC(0-∞) = AUC from time zero to infinite time; AUC(0-30min) = AUC from time zero to 30 minutes; AUC(0-1h) = AUC from time zero to 1 hour; AUC(0-5h) = AUC from time zero to 5 hours; AUC(3-4h) = AUC from 3 to 4 hours; AUC(3-5h) = AUC from 3 to 5 hours; AUC(4-5h) = AUC from 4 to 5 hours; AUC(0-t_{last}) = AUC from time zero to the last recorded time; CL/F = apparent total body clearance of drug after extra-vascular administration; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV% = percent coefficient of variation; early 50% t_{max} = time to early half-maximal concentration; late 50% t_{max} = time to late half-maximal concentration; N = total number of PK profiles; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant in noncompartmental analysis; t_{max} = time of maximum observed drug concentration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extravascular administration.

a Median (minimum – maximum).

b Geometric mean (range).

(Source: CSR Table ITRE.7.3.)

2.7.6.8.2.4　　薬力学

本剤 3 用量（7.5、15 及び 30 U）又はヒューマログ（15 U）を投与したときの PD パラメータを表 2.7.6.8-5 に示す。ヒューマログ 15 U と比べて、本剤 15 U では G_{tot}(0-30min)及び G_{tot}(0-1h)が統計学的に有意に増加し、T_{onset}、early 50% tR_{max} が統計学的に有意に早かった。本剤を皮下投与したとき、R_{max} 及び G_{tot} は用量の増加に伴い増加した。しかし、R_{max} 及び G_{tot} の増加は 7.5～30 U の範囲で用量の増加より小さく、用量比例性は示されなかった。

表 2.7.6.8-5 本剤 3 用量（7.5、15 及び 30 U）又はヒューマログを投与したときの PD パラメータ（ITRE 試験）

	Geometric Mean (CV%)			
GIR Parameters	**15 U Reference**	**7.5 U LY900014**	**15 U LY900014**	**30 U LY900014**
N	27	27	27	28
G_{tot}	70700	42900[g]	82200[g]	122000[h]
(mg)	48	67	41	35
G_{tot}(0-30min)	256[b]	631[b,h]	1600	2720[j]
(mg)	438	241	150	92
G_{tot}(0-1h)	5470[f]	5970[b,i]	9990	14000[j]
(mg)	96	88	50	53
R_{max}	354	257[g]	412[g]	555[h]
(mg/min)	49	67	38	34
tR_{max}[a]	138	99[g]	120[g]	162[h]
(min)	54 - 300	36 - 240	30 - 234	30 - 300
Early 50% tR_{max}[a]	40.6	32.1[g]	26.8[g]	24.0[h]
(min)	26.6 - 120	18.1 - 144	18.7 - 95.8	18.7 - 79.9
Late 50% tR_{max}[a]	261[c]	228[d]	243[e]	287[c]
(min)	71.0 - 298	58.6 - 280	55.3 - 299	250- 296
T_{onset}[a]	34.8[f]	22.8	19.8	17.4[j]
(min)	12.6 - 45.0	7.80 - 79.8	15.0 - 34.8	12.6 - 30.0

Abbreviations: CV% = percent coefficient of variation; early 50% tR_{max} = time to half-maximal glucose infusion rate before maximum glucose infusion rate; GIR = glucose infusion rate; G_{tot} = total amount of glucose infused; G_{tot}(0-30min) = total amount of glucose infused over 30 minutes; G_{tot}(0-1h) = total amount of glucose infused over 1 hour; late 50% tR_{max} = time to half-maximal glucose infusion rate after maximum glucose infusion rate; N = total number of GD profiles; R_{max} = maximum glucose infusion rate; T_{onset} = time to first change of glucose infusion rate postdose; tR_{max} = time to maximum glucose infusion rate.

a Median (minimum - maximum).
b Zero values were excluded from summary statistical calculations.
c N=14.
d N=22.
e N=20.
f N=29.
g N=24.
h N=25.
i N=26.
j N=27.

Reference = ヒューマログ
(Source: CSR Table ITRE.7.9.)

2.7.6.8.2.5　安全性

2.7.6.8.2.5.1　有害事象

1 回以上治験薬の投与を受けた 23 例のうち、16 例に 45 件の有害事象が認められた。全体で発現割合が高い有害事象は、正常血糖クランプ法の手技に関連する事象（注入部位疼痛、注入部位腫脹及び血管穿刺部位内出血）、静脈内カニューレ留置に関連する事象、下痢、頭痛及び腹部不快感であった（表 2.7.6.8-6）。報告された有害事象はすべて軽度であった。

表 2.7.6.8-6　治験薬との因果関係を問わない有害事象（ITRE 試験）

System organ class MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of subjects with adverse events] (percentage of subjects with adverse events) 15 U Insulin lispro (Reference) (N=23)	7.5 U LY900014 (N=22)	15 U LY900014 (N=22)	30 U LY900014 (N=23)	All (N=23)
General disorders and administration site conditions					
一般・全身障害および投与部位の状態					
Infusion site pain	3 [3] (13.0%)		2 [2] (9.1%)	1 [1] (4.3%)	6 [5] (21.7%)
注入部位疼痛					
Catheter site related reaction		2 [2] (9.1%)	2 [2] (9.1%)		4 [3] (13.0%)
カテーテル留置部位関連反応					
Infusion site haematoma	1 [1] (4.3%)			2 [2] (8.7%)	3 [3] (13.0%)
注入部位血腫					
Infusion site reaction		1 [1] (4.5%)	2 [2] (9.1%)		3 [3] (13.0%)
注入部位反応					
Infusion site swelling	1 [1] (4.3%)	1 [1] (4.5%)			2 [2] (8.7%)
注入部位腫脹					
Vessel puncture site bruise	1 [1] (4.3%)			1 [1] (4.3%)	2 [2] (8.7%)
血管穿刺部位内出血					
Injection site pruritus			1 [1] (4.5%)		1 [1] (4.3%)
注射部位そう痒感					
Pain			1 [1] (4.5%)		1 [1] (4.3%)
疼痛					
Pyrexia	1 [1] (4.3%)				1 [1] (4.3%)
発熱					
Thirst	1 [1] (4.3%)				1 [1] (4.3%)
口渇					
Vessel puncture site pain				1 [1] (4.3%)	1 [1] (4.3%)
血管穿刺部位疼痛					
Total	8 [6] (26.1%)	4 [4] (18.2%)	8 [6] (27.3%)	5 [4] (17.4%)	25 [14] (60.9%)

System organ class MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of subjects with adverse events] (percentage of subjects with adverse events) 15 U Insulin lispro (Reference) (N=23)	7.5 U LY900014 (N=22)	15 U LY900014 (N=22)	30 U LY900014 (N=23)	All (N=23)
Gastrointestinal disorders					
胃腸障害					
Diarrhoea	1 [1] (4.3%)	2 [1] (4.5%)			3 [2] (8.7%)
下痢					
Abdominal discomfort	1 [1] (4.3%)	1 [1] (4.5%)			2 [2] (8.7%)
腹部不快感					
Abdominal distension	1 [1] (4.3%)				1 [1] (4.3%)
腹部膨満					
Vomiting	1 [1] (4.3%)				1 [1] (4.3%)
嘔吐					
Total	4 [2] (8.7%)	3 [1] (4.5%)			7 [3] (13.0%)
Nervous system disorders					
神経系障害					
Headache	2 [1] (4.3%)		1 [1] (4.5%)		3 [1] (4.3%)
頭痛					
Dizziness			1 [1] (4.5%)		1 [1] (4.3%)
浮動性めまい					
Total	2 [1] (4.3%)		2 [1] (4.5%)		4 [1] (4.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders					
筋骨格系および結合組織障害					
Pain in extremity	1 [1] (4.3%)	1 [1] (4.5%)			2 [2] (8.7%)
四肢痛					
Arthralgia	1 [1] (4.3%)				1 [1] (4.3%)
関節痛					
Total	2 [2] (8.7%)	1 [1] (4.5%)			3 [3] (13.0%)

System organ class MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of subjects with adverse events] (percentage of subjects with adverse events) 15 U Insulin lispro (Reference) (N=23)	7.5 U LY900014 (N=22)	15 U LY900014 (N=22)	30 U LY900014 (N=23)	All (N=23)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders					
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
Cough	1 [1] (4.3%)				1 [1] (4.3%)
咳嗽					
Oropharyngeal pain			1 [1] (4.5%)		1 [1] (4.3%)
口腔咽頭痛					
Rhinorrhoea		1 [1] (4.5%)			1 [1] (4.3%)
鼻漏					
Total	1 [1] (4.3%)	1 [1] (4.5%)	1 [1] (4.5%)		3 [3] (13.0%)
Infections and infestations					
感染症および寄生虫症					
Upper respiratory tract infection	1 [1] (4.3%)				1 [1] (4.3%)
上気道感染					
Total	1 [1] (4.3%)				1 [1] (4.3%)
Injury, poisoning and procedural complications					
傷害、中毒および処置合併症					
Ligament sprain			1 [1] (4.5%)		1 [1] (4.3%)
靱帯捻挫					
Total			1 [1] (4.5%)		1 [1] (4.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders					
皮膚および皮下組織障害					
Acne			1 [1] (4.5%)		1 [1] (4.3%)
ざ瘡					
Total			1 [1] (4.5%)		1 [1] (4.3%)
Overall Total	18 [9] (39.1%)	9 [6] (27.3%)	13 [9] (40.9%)	5 [4] (17.4%)	45 [16] (69.6%)

*Adverse events with a change in severity are only counted one time at the highest severity
MedDRA version 18.0
Subjects are scheduled to receive a second dose of the assigned period 1 treatment in period 5
N = Number of subjects studied
Insulin lispro (Reference) = ヒューマログ
(Source: CSR Table ITRE.8.3.)

2.7.6.8.2.5.2 死亡及びその他重篤な有害事象

試験期間中、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。2 例が有害事象のため治験を中止したが（そのうち 1 例は治験薬の投与前の中止例）、有害事象と治験薬との因果関係は否定された。

2.7.6.8.2.5.3 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

試験期間中、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。

2.7.6.8.3 結論

ヒューマログと比べて、本剤ではリスプロの吸収が早期にシフトし、消失が速かったが、リスプロの総曝露量は同程度であった。さらに、ヒューマログと比べて、本剤では早期にグルコース濃度低下作用が示され、これはリスプロの吸収が速かったことと一致していた。本剤の忍容性は良好であった。

2.7.6.9　I8B-FW-ITRJ 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.1.6 項）

2.7.6.9.1　試験方法

標題

複数の LY900014 製剤を投与したときの薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性の評価

実施医療機関数及び実施国

1 施設（シンガポール）

試験実施期間

2015 年 12 月[redacted]日～2016 年 2 月[redacted]日

開発の相

第 I 相

目的

主要目的：

- 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（ヒューマログ®）を 15 U 単回皮下投与したときのインスリン リスプロ（リスプロ）の薬物動態（PK）を比較する。

副次目的：

- 健康被験者に、4 種類の LY900014 製剤を 15 U 単回皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- 健康被験者に、4 種類の LY900014 製剤又はヒューマログを 15 U 単回皮下投与したときの薬力学（PD）を正常血糖クランプ法で比較する。

試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象とした単施設、被験者盲検、無作為化、5 期クロスオーバー試験であり、4 種類の LY900014 製剤（A、B、C、D）又はヒューマログを 15 U 単回皮下投与した（表 2.7.6.9-1）。各期に 5 時間の正常血糖クランプを行った。

表 2.7.6.9-1 投与順序（ITRJ 試験）

Treatment Sequence	Period 1	Period 2	Period 3	Period 4	Period 5
1	Test B	Test D	Test C	Test A	Reference
2	Test A	Test D	Test C	Reference	Test B
3	Test A	Test D	Reference	Test C	Test B
4	Test B	Reference	Test D	Test A	Test C
5	Reference	Test A	Test D	Test C	Test B

Note: In each treatment period, 15 U insulin lispro will be administered, either alone (Reference), or as a mixture with different concentrations of treprostinil (Test A, Test B, Test C or Test D).
(Source: Protocol Table ITRJ.7.1.)

被験者数

計画：組入れ及び無作為化 36 例、完了 24 例
結果：無作為化 26 例、投与 24 例、完了 23 例

主な選択基準

年齢 21～65 歳、体格指数（BMI）18.5～30 kg/m^2 の健康な男性及び女性

治験薬の用量、投与方法及び投与期間

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 製剤 A、B、C、D［インスリン リスプロ市販製剤（ヒューマログ）及びトレプロスチニル市販製剤などにより調製］
対照薬：インスリン リスプロ市販製剤（ヒューマログ）

被験薬又は対照薬 15 U を単回皮下投与した。正常血糖クランプ法の実施中、グルコース注入率（GIR）は個々の被験者で目標血糖値が維持されるように手動で調整した。
各期の入院期間を 2 日間、各期の間の休薬期間を 3 日間とし、最終投与後の 7～14 日間に事後検査を行った。

評価項目

＜生体試料分析＞
血清中リスプロ濃度：Enzyme-linked immunosorbent assay（ELISA）法

＜薬物動態＞
リスプロの最高血清中濃度（C_{max}）、最高血清中濃度到達時間（t_{max}）、血清中濃度-時間曲線下面積（AUC）、消失半減期（$t_{1/2}$）、t_{max} までに C_{max} の半分の濃度に到達するまでの時間（early 50% t_{max}）、0 時間から時間 t までの AUC［AUC(0-t)］、0 時間から無限時間まで外挿した AUC［AUC(0-∞)］

＜薬力学＞

グルコース注入率（GIR）、0 時間から時間 t までの総グルコース注入量［$G_{tot}(0\text{-}t)$］、最大 GIR 到達時間（tR_{max}）、tR_{max} までに最大 GIR の 50%に到達するまでの時間（early 50% tR_{max}）

＜安全性＞
有害事象、重篤な有害事象、バイタルサイン、身体所見、心電図、血糖値、臨床検査値

解析方法

＜薬物動態＞
血清中リスプロ濃度を用いてノンコンパートメント法でリスプロの PK パラメータを算出した。

＜薬力学＞
LOESS（locally weighted scatterplot smoothing）を用いたスムージングにより、被験者ごとの経時的 GIR を平滑化し、PD パラメータを算出した。

＜安全性＞
有害事象の発現例数及び割合を示した。

2.7.6.9.2 試験成績

2.7.6.9.2.1 被験者の内訳

26 例が無作為化され、24 例が少なくとも 1 回の治験薬の投与を受け、23 例が試験を完了した。試験を中止した 3 例のうち、2 例が治験薬投与前に医師の判断で中止し、1 例は治験薬を投与されたが、甲状腺機能亢進症により医師の判断で中止した。

2.7.6.9.2.2 人口統計学的特性

治験薬の投与を受けた 24 例の被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.9-2 に示す。

表 2.7.6.9-2　人口統計学的特性（ITRJ 試験）

		Overall
Number of subjects studied		24
Age (years)	Mean	40.8
	SD	11.3
	Median	40.0
	Minimum	21
	Maximum	59
Sex	Male	24 (100.0%)
	Female	0 (0.0%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	0 (0.0%)
	Not Hispanic or Latino	24 (100.0%)
Race	American Indian or Alaska Native	0 (0.0%)
	Asian	24 (100.0%)
	Black or African American	0 (0.0%)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0%)
	White	0 (0.0%)
Weight (kg)	Mean	68.56
	SD	11.88
	Median	67.90
	Minimum	49.3
	Maximum	92.2
Height (cm)	Mean	168.99
	SD	5.53
	Median	168.05
	Minimum	157.6
	Maximum	178.1
Body mass index (kg/m^2)	Mean	23.91
	SD	3.33
	Median	23.60
	Minimum	18.9
	Maximum	30.0

Weight values shown were collected at Screening. (Source: CSR Table ITRJ.6.1.)

2.7.6.9.2.3 薬物動態

4 種類の LY900014 製剤又はヒューマログを投与したときのリスプロの PK パラメータを表 2.7.6.9-3 に示す。ヒューマログと比べて、LY900014 製剤ではいずれも血清中リスプロの early 50% t_{max} が統計学的に有意に早く、AUC(0-30min)及び AUC(0-1h)が統計学的に有意に増加し、$t_{1/2}$ が統計学的に有意に短縮したが、AUC(0-∞)は同程度であった。したがって、ヒューマログと比べて、LY900014 製剤ではいずれもリスプロの吸収が早期にシフトし、消失が速く、総曝露量［AUC(0-∞)］が同程度であることが示された。

表 2.7.6.9-3 4 種類の LY900014 製剤又はヒューマログを投与したときの
リスプロの PK パラメータ（ITRJ 試験）

	Geometric Mean (CV% Geometric Mean)				
	15 U Reference	**15 U Test A**	**15 U Test B**	**15 U Test C**	**15 U Test D**
N	24	24	24	23	24
C_{max}	784	881	971	858	822
(pmol/L)	54	53	47	44	44
t_{max}[a]	0.83	0.79	0.71	0.92	0.92
(hr)	(0.42 - 2.00)	(0.33 - 3.00)	(0.25 - 2.50)	(0.25 - 3.00)	(0.25 - 2.50)
early 50% t_{max}[a]	19.9	4.92	8.35	10.8	7.78
(min)	(11.9 - 40.6)	(10.9 - 19.8)	(3.89 - 19.4)	(4.62 - 16.5)	(3.3 - 17.5)
late 50% t_{max}[a]	162	147	136	144	156
(min)	(63.5 - 270)	(45.6 - 339)	(53.3 - 231)	(63.1 - 253)	(70.4 - 259)
AUC(0-30min)	120	245	295	251	253
(pmol•h/L)	101	65	54	45	56
AUC(0-1h)	460	619	695	617	596
(pmol•h/L)	63	57	48	43	52
AUC(0-2h)	1020	1240	1370	1230	1210
(pmol•h/L)	43	43	34	33	37
AUC(0-5h)	1720	1860	1980	1840	1860
(pmol•h/L)	21	21	20	18	18
AUC(3-7h)	345	209	195	210	225
(pmol•h/L)	85	101	96	79	101
AUC(0-t_{last})	1840	1910	2020	1870	1910
(pmol•h/L)	17	18	19	17	17
AUC(0-∞)	1940	1940	2030	1890	1930
(pmol•h/L)	13	16	18	16	16
$t_{1/2}$[b]	1.13	0.750	0.765	0.761	0.797
(hr)	(0.43 - 4.07)	(0.45 -2.01)	(0.40 - 1.19)	(0.43 - 1.10)	(0.43 - 1.66)
CL/F	46.1	46.1	44.0	47.5	46.4
(L/hr)	13	16	18	16	16
V_z/F	75.0	49.8	48.6	52.1	53.4
(L)	63	46	39	33	40

Note: Test A = 15 U of insulin lispro with [redacted] mM citrate, [redacted] mM MgCl, [redacted] mM zinc, and 1 µg/mL treprostinil; Test B = 15 U of insulin lispro with [redacted] mM citrate, [redacted] mM MgCl, [redacted] mM zinc, and 1 µg/mL treprostinil; Test C = 15 U of insulin lispro with [redacted] mM citrate, [redacted] mM zinc, and 1 µg/mL treprostinil; Test D = 15 U of insulin lispro with [redacted] mM citrate, [redacted] mM MgCl, [redacted] mM zinc, and 2 µg/mL treprostinil; Reference = 15 U of insulin lispro.

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; AUC(0-∞) = AUC from time 0 to infinite time; AUC(0-1h) = AUC from time 0 to 1 hour; AUC(0-2h) = AUC from time 0 to 2 hours; AUC(0-30min) = AUC from time 0 to 30 minutes; AUC(0-5h) = AUC from time 0 to 5 hours; AUC(3-7h) = AUC from 3 to 7 hours postdose; AUC(0-t_{last}) = AUC from time 0 to the last recorded time; CL/F = apparent total body clearance of drug after extravascular administration; C_{max} = maximum drug concentration; CV = coefficient of variation; early 50% t_{max} = time to early half-maximal drug concentration; late 50% t_{max} = time to late half-maximal drug concentration; $t_{1/2}$ = half-life; t_{max} = time to maximum drug concentration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extravascular administration.

a Median (minimum – maximum).

b Geometric mean (range).

(Source: CSR Table ITRJ.7.1.)

2.7.6.9.2.4 薬力学

4 種類の LY900014 製剤又はヒューマログを投与したときの PD パラメータを表 2.7.6.9-4 に示す。ヒューマログと比べて、LY900014 製剤ではいずれも G_{tot}(0-30min)及び G_{tot}(0-1h)が統計学的に有意に増加し、early 50% tR_{max} が統計学的に有意に早かった。ヒューマログと比べて、LY900014 製剤では早期のグルコース濃度低下作用が示され、これはリスプロの吸収が速かったことと一致していた。

表 2.7.6.9-4 4 種類の LY900014 製剤又はヒューマログを投与したときの PD パラメータ（ITRJ 試験）

	Geometric Mean (CV% Geometric Mean)				
GIR Parameters	**15 U Reference**	**15 U Test A**	**15 U Test B**	**15 U Test C**	**15 U Test D**
N	24	23[b]	24	23	24
R_{max}[a] (mg/min)	406 (277 - 777)	466 (261 - 673)	457 (223 - 970)	504 (253 - 704)	493 (288 - 892)
tR_{max}[a] (min)	111 (36.0 - 300)	114 (48.0 - 246)	117 (30.0 - 258)	114 (48.0 - 204)	99 (30.0 - 234)
early 50% tR_{max}[a] (min)	36.1 (19.8 - 82.2)	25.5 (18.7 - 173)	24.6 (19.1 - 61.2)	26.4 (17.0 - 88.4)	24.8 (17.3 - 125)
late 50% tR_{max}[a] (min)	265[d] (196 - 292)	236[e] (93.9 - 292)	262[f] (156 - 299)	258[g] (188 - 283)	243[h] (93.6 - 288)
tR_{onset}[a] (pmol•h/L)	22.8 (7.80 - 45.0)	17.4 (4.80 - 40.2)	16.2 (2.40 - 34.8)	17.4 (10.2 - 27.6)	17.4 (4.80 - 30.0)
G_{tot} (mg)	85400 (32)	84300 (35)	91100 (35)	91300 (27)	88700 (34)
G_{tot}(0-30min) (mg)	1010[c,f] (215)	2070 (171)	2490 (125)	2490 (71)	2570 (112)
G_{tot}(0-1h) (mg)	7780 (102)	10600 (68)	12300 (56)	11800 (46)	11700 (58)

Note: Test A = 15 U of insulin lispro with [redacted] mM citrate, [redacted] mM MgCl, [redacted] mM zinc, and 1 µg/mL treprostinil; Test B = 15 U of insulin lispro with [redacted] mM citrate, [redacted] mM MgCl, [redacted] mM zinc, and 1 µg/mL treprostinil; Test C = 15 U of insulin lispro with [redacted] mM citrate, [redacted] mM zinc, and 1 µg/mL treprostinil; Test D = 15 U of insulin lispro with [redacted] mM citrate, [redacted] mM MgCl, [redacted] mM zinc, and 2 µg/mL treprostinil; Reference = 15 U of insulin lispro.

Abbreviations: CV = coefficient of variation; early 50% tR_{max} = time to 50% of maximum glucose infusion rate before maximum glucose infusion rate; GIR = glucose infusion rate; G_{tot} = total amount of glucose infused; G_{tot}(0-30min) = G_{tot} over 30 minutes; G_{tot}(0-1h) = G_{tot} over 1 hour; late 50% tR_{max} = time of 50% of maximum glucose infusion rate after maximum glucose infusion rate; N = number of observations; R_{max} = maximum glucose infusion rate; tR_{max} = time to maximum glucose infusion rate; tR_{onset} = time to first change of glucose infusion rate postdose.

a Median (minimum - maximum).

b Excludes Subject [redacted].

c Zero values were excluded from summary statistical calculations.

d N=14.

e N=20.

f N=22.

g N=19.

h N=21.

(Source: CSR Table ITRJ.7.3.)

2.7.6.9.2.5　安全性

2.7.6.9.2.5.1　有害事象

治験薬を 1 回以上投与した 24 例のうち、9 例に 16 件の有害事象が認められ、全体で発現割合が高い有害事象は、正常血糖クランプの手技に関連する事象（カテーテル留置部位関連反応、カテーテル留置部位疼痛、注入部位知覚低下、注入部位腫脹、血管穿刺部位内出血）であった（表 2.7.6.9-5）。他の有害事象は、接触性皮膚炎、甲状腺機能亢進症及び頭痛であった。すべての有害事象の重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.9-5　治験薬との因果関係を問わない有害事象（ITRJ 試験）

System organ class MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of subjects with adverse events] (percentage of subjects with adverse events) 15 U Insulin Lispro (Reference) (N=24)	15 U LY900014 (Test A) (N=24)	15 U LY900014 (Test B) (N=24)
General disorders and administration site conditions 一般・全身障害および投与部位の状態			
Catheter site related reaction カテーテル留置部位関連反応	1 [1] (4.2%)		2 [2] (8.3%)
Catheter site pain カテーテル留置部位疼痛			
Infusion site hypoaesthesia 注入部位知覚低下	1 [1] (4.2%)		
Infusion site swelling 注入部位腫脹		1 [1] (4.2%)	
Vessel puncture site bruise 血管穿刺部位内出血			
Total	2 [2] (8.3%)	1 [1] (4.2%)	2 [2] (8.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders 皮膚および皮下組織障害			
Dermatitis contact 接触性皮膚炎			1 [1] (4.2%)
Total			1 [1] (4.2%)
Endocrine disorders 内分泌障害			
Hyperthyroidism 甲状腺機能亢進症		1 [1] (4.2%)	
Total		1 [1] (4.2%)	
Nervous system disorders 神経系障害			
Headache 頭痛			1 [1] (4.2%)
Total			1 [1] (4.2%)
Overall Total	2 [2] (8.3%)	2 [2] (8.3%)	4 [4] (16.7%)

System organ class MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of subjects with adverse events] (percentage of subjects with adverse events) 15 U LY900014 (Test C) (N=23)	15 U LY900014 (Test D) (N=24)	All (N=24)
General disorders and administration site conditions			
一般・全身障害および投与部位の状態			
Catheter site related reaction	1 [1] (4.3%)	4 [3] (12.5%)	8 [5] (20.8%)
カテーテル留置部位関連反応			
Catheter site pain		1 [1] (4.2%)	1 [1] (4.2%)
カテーテル留置部位疼痛			
Infusion site hypoaesthesia			1 [1] (4.2%)
注入部位知覚低下			
Infusion site swelling			1 [1] (4.2%)
注入部位腫脹			
Vessel puncture site bruise	1 [1] (4.3%)		1 [1] (4.2%)
血管穿刺部位内出血			
Total	2 [1] (4.3%)	5 [3] (12.5%)	12 [7] (29.2%)
Skin and subcutaneous tissue disorders			
皮膚および皮下組織障害			
Dermatitis contact		1 [1] (4.2%)	2 [1] (4.2%)
接触性皮膚炎			
Total		1 [1] (4.2%)	2 [1] (4.2%)
Endocrine disorders			
内分泌障害			
Hyperthyroidism			1 [1] (4.2%)
甲状腺機能亢進症			
Total			1 [1] (4.2%)
Nervous system disorders			
神経系障害			
Headache			1 [1] (4.2%)
頭痛			
Total			1 [1] (4.2%)
Overall Total	2 [1] (4.3%)	6 [3] (12.5%)	16 [9] (37.5%)

*Adverse events with a change in severity are only counted one time at the highest severity
MedDRA version 18.1
N = Number of subjects studied. (Source: CSR Table ITRJ.8.1.)

2.7.6.9.2.5.2 死亡及びその他重篤な有害事象

試験期間中、死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.9.2.5.3 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

試験期間中、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。

2.7.6.9.3 結論

ヒューマログと比べて、LY900014 製剤ではいずれもリスプロの吸収が早期にシフトし、消失が速く、総曝露量が同程度であった。さらに、ヒューマログと比べて、LY900014 製剤では早期のグルコース濃度低下作用が示され、これはリスプロの吸収が速かったことと一致していた。すべての投与で忍容性は良好であった。

2.7.6.10 H9D-FW-ITAQ 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.2.1 項）

2.7.6.10.1 試験方法

標題

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、忍容性、薬物動態及び薬力学の評価

実施医療機関数及び実施国

1 施設（シンガポール）

試験実施期間

20■■年■月■■■日～20■■年■■月■■■日

開発の相

第 I 相

目的

主要目的：

- 2 型糖尿病（T2D）患者にトレプロスチニルを皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的：

- T2D 患者にトレプロスチニルを皮下投与したときの薬物動態（PK）を評価する。
- T2D 患者にトレプロスチニルを皮下投与したときの血管拡張作用を評価する。

試験デザイン

本試験は、T2D 患者を対象とした単施設、無作為化、プラセボ対照、被験者盲検、探索的試験であった。6 用量のトレプロスチニルを 6 期クロスオーバーで皮下投与した（表 2.7.6.10-1）。トレプロスチニルを腹部に注射する際、ほぼ同時刻に臍を中心とした腹部の反対側にプラセボを注射した。また、各期でトレプロスチニル及びプラセボを上腹部又は下腹部に交互に投与した。

表 2.7.6.10-1 投与順序（ITAQ 試験）

	Sequence 1	Sequence 2	Sequence 3	Sequence 4	Sequence 5	Sequence 6
Dose 1	4	40	120	400	1000	2000
Dose 2	40	120	400	1000	2000	4
Dose 3	120	400	1000	2000	4	40
Dose 4	400	1000	2000	4	40	120
Dose 5	1000	2000	4	40	120	400
Dose 6	2000	4	40	120	400	1000

Note: Treprostinil doses in nanograms (ng)
(Source: Protocol Table ITAQ.6.1.)

被験者数

計画：組入れ 12 例、完了 8 例

結果：無作為化 8 例、投与 8 例、完了 8 例

主な選択基準

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、ヘモグロビン A1c（HbA1c）が 6.0%～11.0%、体格指数（BMI）18.5～40.0 kg/m^2 の T2D と診断されている男性又は女性患者

治験薬の用量、投与方法及び投与期間

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（生理食塩水）

被験薬及び対照薬を単回皮下投与した。

各期 3～6 日間とし、最終投与後の 7～14 日間に事後検査を行った。

評価項目

＜生体試料分析＞

血漿中トレプロスチニル濃度：液体クロマトグラフータンデム型質量分析法

＜薬物動態＞

トレプロスチニルの最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）、消失半減期（$t_{1/2}$）、0 時間から最終定量可能時点（t_{last}）までの AUC［AUC(0-t_{last})］、見かけのクリアランス（CL/F）、見かけの分布容積（V_z/F）

＜薬力学＞

レーザードップラーフローメトリー（Laser Doppler flowmetry：LDF）を用いた血流の変化による皮膚の血管拡張作用

＜安全性＞

有害事象、重篤な有害事象、バイタルサイン、心電図、臨床検査値、100 mm の Visual analog scale（VAS）を用いた疼痛スコア

解析方法

＜薬物動態＞

血漿中トレプロスチニル濃度を用いてノンコンパートメント法でトレプロスチニルの PK パラメータを算出した。

＜薬力学＞

LOESS（locally weighted scatterplot smoothing）を用いたスムージングにより、被験者ごとの経時的な血流を平滑化した。

＜安全性＞

有害事象の発現例数及び割合を示した。VAS の要約統計量を示した。

2.7.6.10.2　試験成績

2.7.6.10.2.1　被験者の内訳

T2D 患者 8 例が無作為化され、少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた。8 例全例が試験を完了した。

2.7.6.10.2.2　人口統計学的特性

治験薬の投与を受けた 8 例の被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.10-2 に示す。

表 2.7.6.10-2 人口統計学的特性（ITAQ 試験）

Characteristic	Number of Subjects (N=8)	
Age (years)	Mean	56.88
	Standard deviation	10.06
	Median	59
	Minimum	42
	Maximum	69
Sex	Male	7 (87.5%)
	Female	1 (12.5%)
Race	Asian	8 (100.0%)
Weight (kg)	Mean	76.68
	Standard deviation	11.67
	Median	77.9
	Minimum	60.0
	Maximum	94.0
Height (cm)	Mean	170.91
	Standard deviation	6.73
	Median	171.7
	Minimum	160.4
	Maximum	183.3
Body mass index (kg/m^2)	Mean	26.19
	Standard deviation	3.22
	Median	27.3
	Minimum	21.6
	Maximum	29.8
Abdominal circumference (cm)	Mean	95.19
	Standard deviation	6.84
	Median	94.5
	Minimum	87.5
	Maximum	106.0
Skinfold thickness (cm)	Mean	26.21
	Standard deviation	7.38
	Median	25.1
	Minimum	14.0
	Maximum	38.7
HbA1c (%)	Mean	7.89
	Standard deviation	1.23
	Median	7.5
	Minimum	6.7
	Maximum	10.0
Fasting blood glucose (mg/dL)	Mean	8.38
	Standard deviation	2.79
	Median	7.9
	Minimum	5.3
	Maximum	13.4

Abbreviations: HbA1c = hemoglobin A1c; N = Number of subjects studied.
(Source: Synopsis Table ITAQ.3.1.)

2.7.6.10.2.3 薬物動態

トレプロスチニルを皮下投与したときのトレプロスチニルの PK パラメータを表 2.7.6.10-3 に示す。

トレプロスチニルを皮下投与したときの血漿中トレプロスチニル濃度は、1000 及び 2000 ng の用量でのみ定量可能であり、4 ng から 400 ng の用量範囲では定量下限（0.010 ng/mL）未満であった。

表 2.7.6.10-3 各用量のトレプロスチニルを皮下投与したときのトレプロスチニルの PK パラメータ（ITAQ 試験）

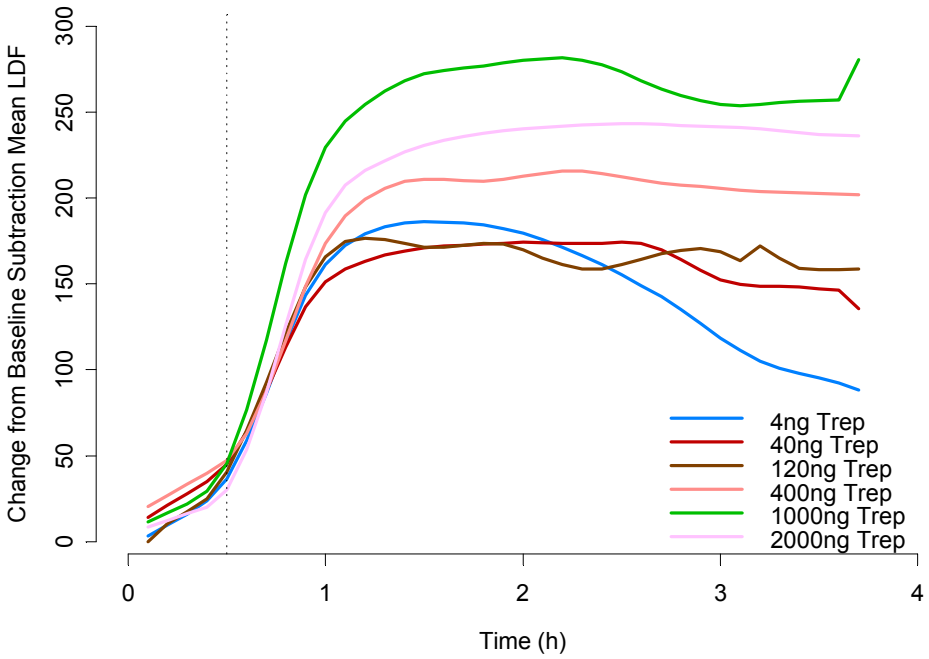
Dose (ng)		$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)	C_{max} (ng/mL)	AUC(0-t_{last}) (ng*h/mL)
1000	n	3	5	3	3	5	5
	Geometric mean	1.52	-	21.5	47.0	0.0167	0.0112
	%CV geometric mean	-	-	66.2	20.1	33.2	114
	Median	-	0.50	-	-	-	-
	Range	(0.651-2.65)	(0.25-1.00)	-	-	-	-
2000	n	5	7	5	5	7	7
	Geometric mean	2.13	-	18.7	57.6	0.0239	0.0228
	%CV geometric mean	-	-	46.7	27.3	50.4	211
	Median	-	0.25	-	-	-	-
	Range	(0.973-4.12)	(0.25-1.00)	-	-	-	-

Abbreviations: AUC(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; C_{max} = maximum observed serum concentration; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after extra-vascular administration; %CV = coefficient of variation; n = number of subjects with detectable treprostinil concentrations to support calculation of PK parameter; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant in non-compartmental analysis; t_{max} = time of C_{max}; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extra-vascular administration.

(Source: Synopsis Table ITAQ.3.9.)

2.7.6.10.2.4 薬力学

各用量のトレプロスチニルを皮下投与したときの血流のベースライン（t=0）からの平均変化量の経時推移（生理食塩水投与時のデータとの差）を図 2.7.6.10-1 に示す。4 ng 投与では、投与後約 3 時間で局所血流量はベースライン値付近まで低下する傾向を示したが、その他の用量では、4 時間の評価期間中、局所血流量のベースライン値からの増加は持続した。検討した用量において、トレプロスチニル投与後の血流変化の程度は、被験者内で同程度であった。



Abbreviations: LDF = Laser Doppler Flowmetry; Trep = treprostinil.
Note: Dotted line roughly represents the timing of injection.
(Source: Synopsis Figure ITAQ.3.4.)

図 2.7.6.10-1 各用量のトレプロスチニルを皮下投与したときの血流のベースラインからの平均変化量の経時推移（ITAQ 試験）

2.7.6.10.2.5 安全性

2.7.6.10.2.5.1 有害事象

治験薬を 1 回以上投与した被験者 8 例を対象に評価した結果、計 10 件の有害事象が認められた（表 2.7.6.10-4）。有害事象の重症度はいずれも軽度であった。

表 2.7.6.10-4 重症度別の治験薬との因果関係を問わない有害事象（ITAQ 試験）

Treatment	Adverse Event Term	Number of Adverse Events* [Number of Subjects with Adverse Event] (Percentage of Subjects with Adverse Event) Mild	Moderate	Severe
Trep 4 ng (N=8)	Injection site bruise 注射部位内出血	1 [1] (12.5%)	0	0
	Injection site redness 注射部位発赤	1 [1] (12.5%)	0	0
Trep 40 ng (N=8)	Itchiness over left lower limb around ankle region 左下肢足関節周辺のそう痒感	1 [1] (12.5%)	0	0
	Loose stools ゆるい便	1 [1] (12.5%)	0	0
	Redness at cannulation site カニュレーション部位発赤	1 [1] (12.5%)	0	0
	Redness at ECG site 心電図電極部位発赤	1 [1] (12.5%)	0	0
Trep 400 ng (N=8)	Redness at cannulation site カニュレーション部位発赤	1 [1] (12.5%)	0	0
	Broken skin at ECG site 心電図電極部位の皮膚の損傷	1 [1] (12.5%)	0	0
Trep 2000 ng (N=8)	Injection site bruise 注射部位内出血	1 [1] (12.5%)	0	0
	Muscle cramp 筋痙攣	1 [1] (12.5%)	0	0

*Only the maximum severity of each adverse event is reported.
Abbreviations: ECG = electrocardiogram; N = Number of subjects studied; Trep = treprostinil.
(Source: Synopsis Table ITAQ.3.2.)

2.7.6.10.2.5.2 死亡及びその他重篤な有害事象

試験期間中、死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.10.2.5.3 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

試験期間中、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。

2.7.6.10.2.5.4 VAS を用いた疼痛評価

VAS を用いて、トレプロスチニル及びプラセボを皮下投与したときの痛みを評価した。概して、トレプロスチニル及びプラセボ皮下投与に対する忍容性は良好であった。トレプロスチニル 40 ng 投与時の疼痛スコア（最小二乗平均値）はプラセボと比べてわずかに高い値を示したが、その他の用量では、トレプロスチニル投与時とプラセボ投与時で疼痛スコアに明らかな差は認められなかった。

2.7.6.10.3　結論

トレプロスチニルを単回皮下投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。トレプロスチニル濃度は、1000 及び 2000 ng を投与したときのみ定量可能であった。局所血流量については、4 ng 投与では投与後約 3 時間でベースライン値付近まで低下したが、その他の用量では 4 時間の評価期間中、ベースライン値からの増加が持続した。検討した用量において、トレプロスチニル投与後の血流変化の程度は、被験者内で同程度であった。

2.7.6.11 I8B-FW-ITRF 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.2.2 項）

2.7.6.11.1 試験方法

標題

持続皮下インスリン注入療法を実施している 1 型糖尿病患者に LY900014 製剤を投与したときの薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性の評価

実施医療機関数及び実施国

1 施設（ドイツ）

試験実施期間

2016 年 3 月[redacted]日～2016 年 8 月[redacted]日

開発の相

第 Ib 相

目的

主要目的：

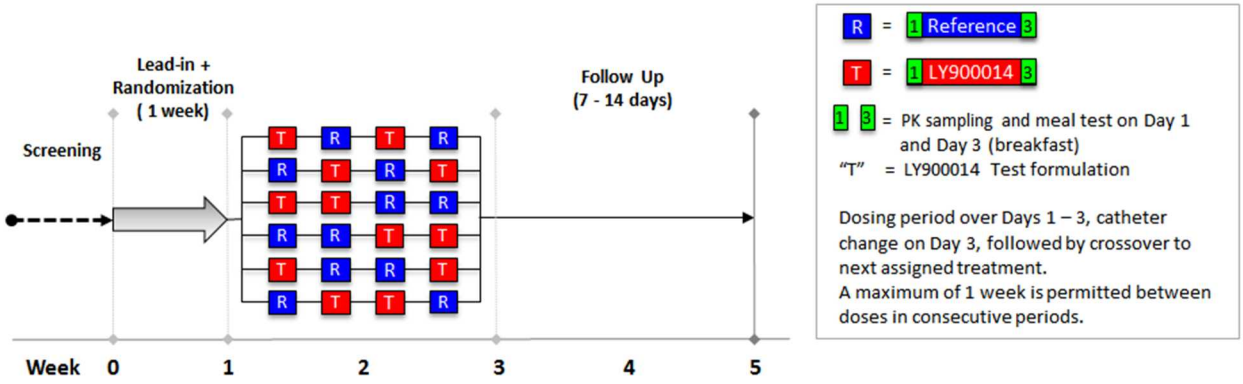
- 1 型糖尿病（T1D）患者に、インスリンポンプを用いて、LY900014 製剤（本剤）又はインスリン リスプロ市販製剤（ヒューマログ®）をボーラス投与したときのインスリン リスプロ（リスプロ）の薬物動態（PK）の差を評価する。
- T1D 患者に、インスリンポンプを用いて、本剤又はヒューマログを 3 日間ボーラス投与したときの両剤のリスプロの PK の差が維持されるかを評価する。

副次目的：

- T1D 患者に、インスリンポンプを用いて、本剤又はヒューマログを 3 日間投与したときの薬力学（PD）の差を評価する。
- T1D 患者に、インスリンポンプを用いて、本剤又はヒューマログを 3 日間投与したときの両剤の PD 作用が維持されるかを評価する。

試験デザイン

本試験は、T1D 患者を対象とした単施設、被験者及び評価者盲検、4 期、無作為化、反復クロスオーバー試験である（図 2.7.6.11-1）。インスリンポンプ（Accu-Chek®Spirit/Combo pump、Roche 社）を用いて、3 日間の持続皮下インスリン注入法（CSII）にて、本剤又はヒューマログを投与したときのリスプロの PK 及び PD を比較した。



Abbreviation: PK = pharmacokinetics.
(Source: CSR Figure ITRF.5.1.)

図 2.7.6.11-1　試験デザイン（ITRF 試験）

被験者数

計画：組入れ 30 例、完了 24 例

結果：無作為化 30 例、投与 30 例、完了 28 例

主な選択基準

年齢 18～65 歳、空腹時 C ペプチドが 0.30 nmol/L 以下、体格指数（BMI）18.5～33.0 kg/m^2、スクリーニング時点のヘモグロビン A1c（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 CSII を継続中又は過去 18 ヵ月以内に実施した、1 年以上前に T1D と診断されている男性又は女性患者

治験薬の用量、投与方法及び投与期間

被験薬：LY900014 製剤［インスリン リスプロ市販製剤（ヒューマログ）及びトレプロスチニル市販製剤などにより調製］

対照薬：インスリン リスプロ市販製剤（ヒューマログ）

スクリーニング期間：導入期間開始前に最大 21 日間

導入期間：ヒューマログを 7 日間投与、ヒューマログ以外の速効型インスリンを投与していた被験者はヒューマログに切り替え

投与期間（計 4 期）：各期にインスリンポンプを用いた CSII により本剤又はヒューマログを 3 日間投与［各期の 1 日目及び 3 日目朝食時に混合食負荷試験（MMTT）を実施］、各期の間に最長 7 日間の治験薬の休薬期間をおき、休薬期間（次回の MMTT 前日の夕方まで）にヒューマログを投与

事後検査：最終投与後の 7～14 日間

本剤又はヒューマログ中の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し、MMTT 中の投与量は一定に維持した。

評価項目

＜生体試料分析＞

血清中リスプロ濃度：Enzyme-linked immunosorbent assay（ELISA）法

＜薬物動態＞

リスプロの最高血清中濃度（C_{max}）、最高血清中濃度到達時間（t_{max}）、血清中濃度-時間曲線下面積（AUC）、t_{max} までに C_{max} の半分の濃度に到達するまでの時間（early 50% t_{max}）、t_{max} 後に C_{max} の半分の濃度に低下するまでの時間（late 50% t_{max}）、0 時間から時間 t までの AUC［AUC(0-t)］

＜薬力学＞

グルコース（グルコース濃度、グルコース AUC）

＜安全性＞

有害事象、重篤な有害事象、バイタルサイン、心電図、低血糖、臨床検査値

解析方法

＜薬物動態＞

血清中リスプロ濃度を用いてノンコンパートメント法でリスプロの PK パラメータを算出した。

＜薬力学＞

血中グルコース濃度から PD パラメータを算出した。グルコース AUC は線形台形法により算出した。

＜安全性＞

有害事象の発現例数及び割合を示した。

2.7.6.11.2 試験成績

2.7.6.11.2.1 被験者の内訳

30 例が無作為化され、30 例が少なくとも 1 回の治験薬の投与を受け、28 例が試験を完了した。2 例は試験スケジュールに関連する理由で試験を中止した。

2.7.6.11.2.2 人口統計学的特性

治験薬の投与を受けた 30 例の被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.11-1 に示す。

表 2.7.6.11-1　人口統計学的特性（ITRF 試験）

		Overall
Number of patients studied		30
Age (years)	Mean	42.6
	SD	12.8
	Median	44.0
	Minimum	20
	Maximum	64
Sex	Male	17 (56.7%)
	Female	13 (43.3%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	0 (0.0%)
	Not Hispanic or Latino	30 (100.0%)
Race	American Indian or Alaska Native	0 (0.0%)
	Asian	0 (0.0%)
	Black or African American	0 (0.0%)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0%)
	White	30 (100.0%)
Weight (kg)	Mean	78.97
	SD	9.66
	Median	77.60
	Minimum	64.1
	Maximum	111.7
Height (cm)	Mean	176.20
	SD	7.64
	Median	177.50
	Minimum	163.0
	Maximum	190.0
Body mass index (kg/m^2)	Mean	25.45
	SD	2.72
	Median	24.63
	Minimum	21.9
	Maximum	33.0

Summary of Demographic and Other Baseline Characteristics for Study I8B-FW-ITRF

		Overall
HbA1c (%)	Mean	7.44
	SD	0.87
	Median	7.55
	Minimum	5.9
	Maximum	8.9
Fasting C-peptide* (nmol/L)	>0.30	0 (0.0%)
	<=0.30	30 (100.0%)
	<0.07	27 (90.0%)
Fasting blood glucose (mmol/L)	Mean	8.80
	SD	2.43
	Median	8.60
	Minimum	5.3
	Maximum	14.6
Duration of T1DM (years)	Mean	24.1
	SD	12.2
	Median	22.0
	Minimum	4
	Maximum	53

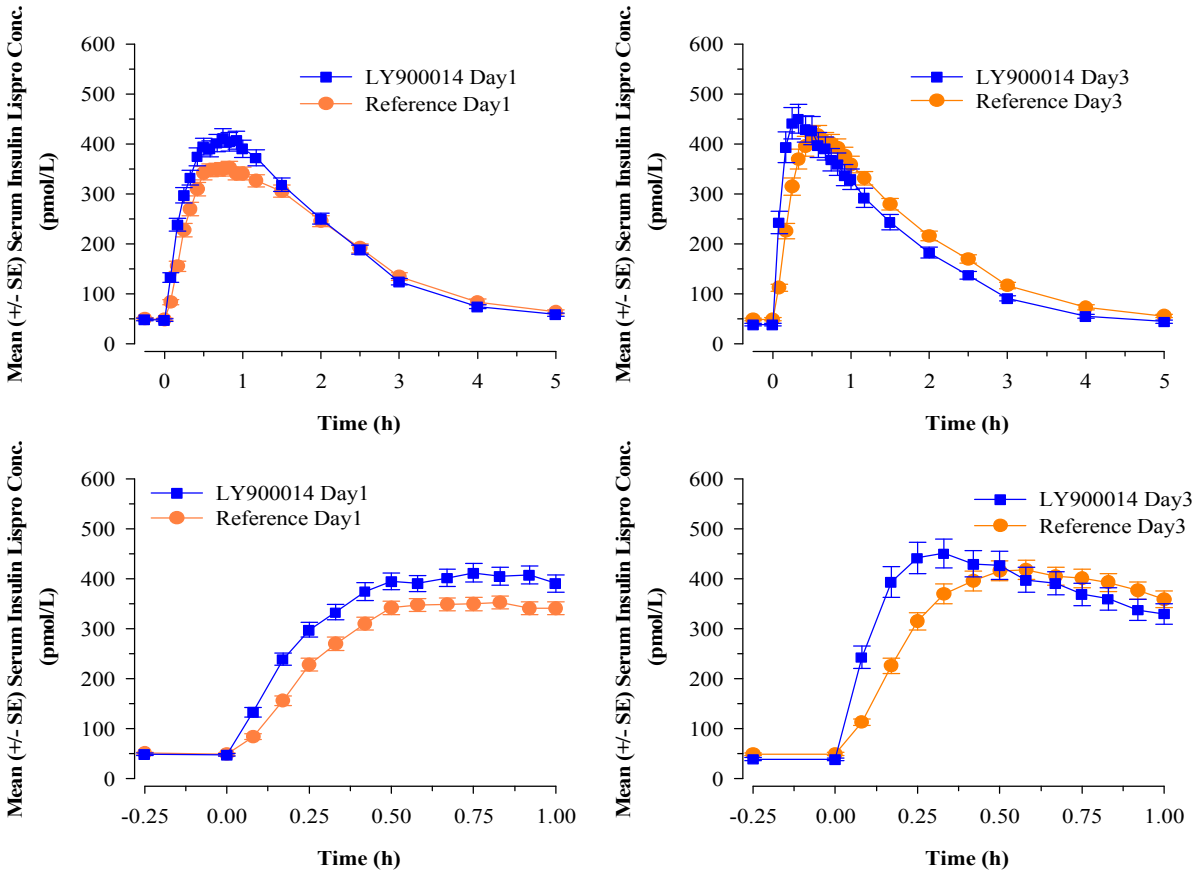
*<=0.3 is the protocol inclusion criteria, <0.07 is the lab BQL. These 3 categories are not distinct. The category <=0.30 include those pts with <0.07.

[redacted]

Page 2 of 2
(Source: CSR Table ITRF.6.1.)

2.7.6.11.2.3　薬物動態

本剤又はヒューマログを皮下投与したときのリスプロの濃度推移及び PK パラメータを図 2.7.6.11-2 及び表 2.7.6.11-2 に示す。投与 1 日目及び 3 日目に、ヒューマログと比べて、本剤では血清中リスプロの early 50% t_{max} が統計学的に有意に短く、AUC(0-15min)及び AUC(0-30min)が統計学的に有意に増加した。また、投与 3 日目に、ヒューマログと比べて、本剤では late 50% t_{max} 及び t_{max} が統計学的に有意に早かった。したがって、投与 1 日目及び 3 日目に、ヒューマログと比べて、本剤ではリスプロの吸収が早期にシフトした。さらに、投与 1 日目に比べ 3 日目に、ヒューマログと比べて、本剤ではよりリスプロの吸収が早期にシフトし、速い消失が認められた。



(Source: CSR Figure ITRF.7.1.)

図 2.7.6.11-2　本剤又はヒューマログを単回投与（Day 1）又は反復投与（Day 3）したときの最終採血時点まで（上図）及び投与後 1 時間まで（下図）の平均リスプロ濃度推移（ITRF 試験）

表 2.7.6.11-2　本剤又はヒューマログを皮下投与したときの
リスプロの PK パラメータ（ITRF 試験）

	Geometric Mean (CV% Geometric Mean)			
PK Parameters	**Insulin lispro (Reference)[a]**		**LY900014 (Test)**	
Day	1	3	1	3
N	29	29	29	29
Dose (U)	9.5	9.5	9.5	9.5
C_{max} (pmol/L)	392 (23)	438 (32)	445 (29)	475 (42)
t_{max}[b] (h)	0.75 (0.38 - 1.34)	0.55 (0.38 - 1.38)	0.79 (0.38 - 1.25)	0.42 (0.17 - 0.84)
early 50% t_{max}[b] (min)	14.4 (6.73 - 24.8)	10.2 (5.52 - 15.8)	10.5 (4.46 - 23.1)	5.55 (2.94 - 11.7)
late 50% t_{max}[b] (min)	143 (69.2 - 219)	117 (57.2 - 200)	133 (67.0 - 162)	85.5 (54.9 - 150)
AUC(0-∞) (pmol•h/L)	1010 (31)	987 (31)	1050 (28)	877 (37)
AUC(0-15min) (pmol•h/L)	29.7 (38)	41.0 (35)	43.0 (45)	68.0 (41)
AUC(0-30min) (pmol•h/L)	99.6 (30)	131 (33)	128 (31)	172 (39)
AUC(0-1h) (pmol•hr/L)	270 (24)	321 (31)	322 (29)	348 (38)
AUC(0-5h) (pmol•h/L)	918 (26)	906 (30)	970 (28)	824 (37)
AUC(0-t_{last}) (pmol•h/L)	918 (26)	906 (30)	969 (28)	824 (37)
$t_{1/2}$[c] (hr)	1.25 (0.824 - 2.28)	1.26 (0.816 - 2.04)	1.22 (0.696 - 2.15)	1.20 (0.886 - 1.64)
CL/F (L/hr)	56.4 (26)	57.9 (22)	54.1 (23)	67.9 (32)
V_z/F (L)	102 (36)	105 (19)	94.7 (29)	119 (40)
CFBL AUC(0-5h) (pmol•h/L)	670 (29)	661 (34)	723 (33)	642 (39)
CFBL AUC(0-∞) (pmol•h/L)	690 (30)	675 (34)	743 (32)	655 (38)

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; AUC(0-∞) = AUC from time 0 to infinity; AUC(0-15min) = AUC from time 0 to 15 minutes postdose; AUC(0-30min) = AUC from time 0 to 30 minutes postdose; AUC(0-1h) = AUC from time 0 to 1 hours postdose; AUC(0-5h) = AUC from time 0 to 5 hours postdose; AUC(0-t_{last}) = AUC from time 0 to the last recorded time; CFBL = change in drug exposure from time of bolus administration from pump; CFBL AUC(0-∞) = change from baseline AUC from time 0 to infinity; CFBL AUC(0-5h) = change from baseline AUC from time 0 to 5 hours postdose; CL/F = apparent total body clearance of drug after extravascular administration; C_{max} = maximum concentration; CV = coefficient of variation; early 50% t_{max} = time to early half-maximal concentration; late 50% t_{max} = time to late half-maximal concentration; N = number of patients; $t_{1/2}$ = half-life; t_{max} = time to maximum concentration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extravascular administration..

[a] Reference = Humalog.

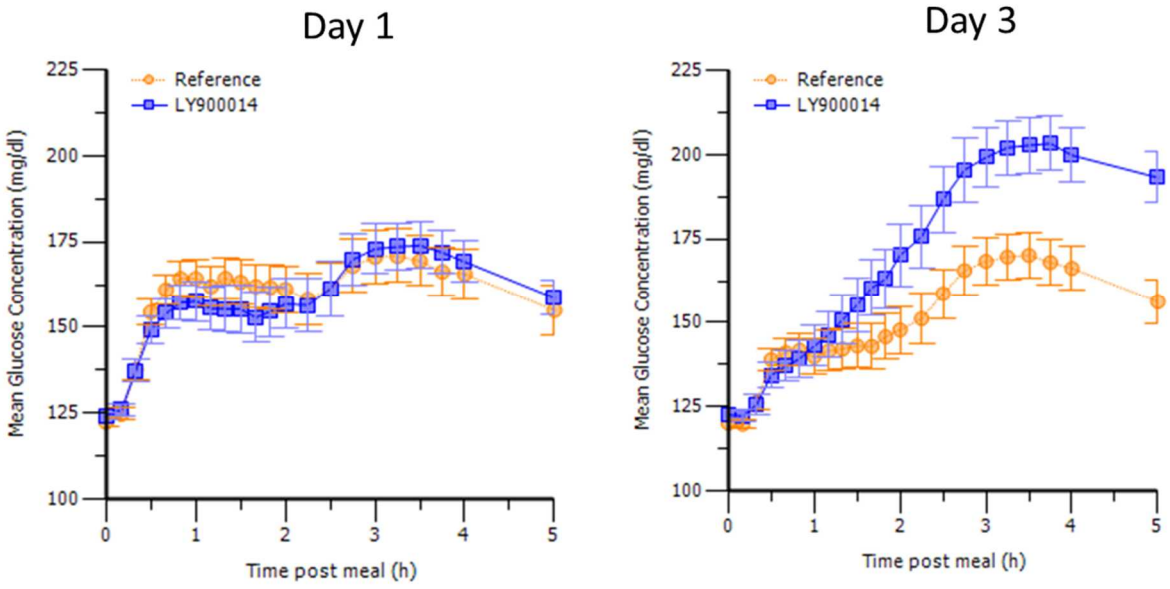
[b] Median (minimum – maximum).

[c] Geometric mean (range).

(Source: CSR Table ITRF.7.1.)

2.7.6.11.2.4 薬力学

本剤又はヒューマログを皮下投与したときのグルコースの濃度推移を図 2.7.6.11-3 に示す。投与 1 日目に、ヒューマログと比べて、本剤では早期にグルコース低下傾向が認められたが、統計学的に有意な差はみられなかった。投与 3 日目に、ヒューマログと比べて、本剤では 2.5～5 時間後の食後グルコース濃度が高かった。



(Source: CSR Figure ITRF.7.3.)

図 2.7.6.11-3 本剤又はヒューマログを投与したときの Day 1（左）及び Day 3（右）の平均グルコース濃度（±標準誤差）（ITRF 試験）

2.7.6.11.2.5　安全性

2.7.6.11.2.5.1　有害事象

治験薬を 1 回以上投与した 30 例のうち、9 例に 14 件の有害事象が認められ、本剤投与時に発現割合が最も高い有害事象は頭痛であった（表 2.7.6.11-3）。有害事象の重症度は軽度 12 件、中等度 2 件であった。3 例に 3 件の治験薬との関連が否定できない軽度の頭痛が認められた（本剤 2 例中 2 件、ヒューマログ 1 例中 1 件）。

表 2.7.6.11-3　治験薬との因果関係を問わない有害事象（ITRF 試験）

System organ class MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of patients with adverse events] (percentage of patients with adverse events) Insulin lispro (Reference) (N=29)	LY900014 (Test) (N=30)	Humalog (N=30)	All (N=30)
Nervous system disorders 神経系障害				
Headache 頭痛	4 [4] (13.8%)	4 [3] (10.0%)		8 [6] (20.0%)
Disturbance in attention 注意力障害		1 [1] (3.3%)		1 [1] (3.3%)
Dizziness 浮動性めまい		1 [1] (3.3%)		1 [1] (3.3%)
Total	4 [4] (13.8%)	6 [5] (16.7%)		10 [8] (26.7%)
General disorders and administration site conditions 一般・全身障害および投与部位の状態				
Injection site erythema 注射部位紅斑		1 [1] (3.3%)		1 [1] (3.3%)
Injection site oedema 注射部位浮腫		1 [1] (3.3%)		1 [1] (3.3%)
Total		2 [1] (3.3%)		2 [1] (3.3%)
Gastrointestinal disorders 胃腸障害				
Abdominal pain 腹痛		1 [1] (3.3%)		1 [1] (3.3%)
Total		1 [1] (3.3%)		1 [1] (3.3%)
Vascular disorders 血管障害				
Phlebitis 静脈炎	1 [1] (3.4%)			1 [1] (3.3%)
Total	1 [1] (3.4%)			1 [1] (3.3%)
Overall Total	5 [5] (17.2%)	9 [6] (20.0%)	0 [0] (0.0%)	14 [9] (30.0%)

Insulin lispro (Reference)= ヒューマログ（対照薬）
Humalog = ヒューマログ（治験薬投与期間外）
***Adverse events with a change in severity are only counted one time at the highest severity**
MedDRA version 18.1
N = Number of patients studied
For TEAEs (after first dose of IP) that were recorded as 'related to study treatment', if occurred between the dose start time for the MMTT on day 1, and the next dose of Humalog or the dose start time for the next MMTT on day 1 or the end of the trial for the last period (whichever comes first), they will be derived as being related to study IP. Others will be derived as being related to Humalog.
[redacted]
[redacted]
Page 1 of 1
(Source: CSR Table ITRF.8.2.)

2.7.6.11.2.5.2　死亡及びその他重篤な有害事象

試験期間中、死亡又は試験中止に至った有害事象はなかった。治験薬投与期間中、重篤な有害事象はなかった。導入期の 5 日目にヒューマログ投与中の 1 例の被験者が重症低血糖のため入院した。本事象は同日に回復し、治験担当医師はヒューマログとの因果関係ありと判断した。

2.7.6.11.2.5.3　低血糖

3 日間の治験薬投与期間を通して、血糖値が確認された低血糖（血糖値が 70 mg/dL 以下）及び総低血糖（低血糖症状がある又は血糖値が 70 mg/dL 以下）の件数は、本剤とヒューマログで、概して同程度であった。

2.7.6.11.2.5.4　臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

試験期間中、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。

2.7.6.11.3　結論

T1D 患者にインスリンポンプを用いた CSII を行ったとき、投与 1 日目及び 3 日目に、ヒューマログと比べて、本剤ではリスプロの吸収が有意に早期にシフトした。さらに、投与 1 日目に比べ 3 日目に、ヒューマログと比べて、本剤ではよりリスプロの吸収が早期にシフトし、速い消失が認められた。投与 1 日目に、ヒューマログと比べて、本剤では早期にグルコース低下傾向が認められたが、統計学的に有意な差はみられなかった。すべての投与において良好な忍容性が示された。

2.7.6.12 I8B-FW-ITRG 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.2.3 項）

2.7.6.12.1 試験方法

標題

インスリン頻回注射法を実施している 1 型糖尿病患者に LY900014 製剤を投与したときの薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性の評価

実施医療機関数及び実施国

1 施設（ドイツ）

試験実施期間

2016 年 3 月[redacted]日～2016 年 7 月[redacted]日

開発の相

第 Ib 相

目的

主要目的：

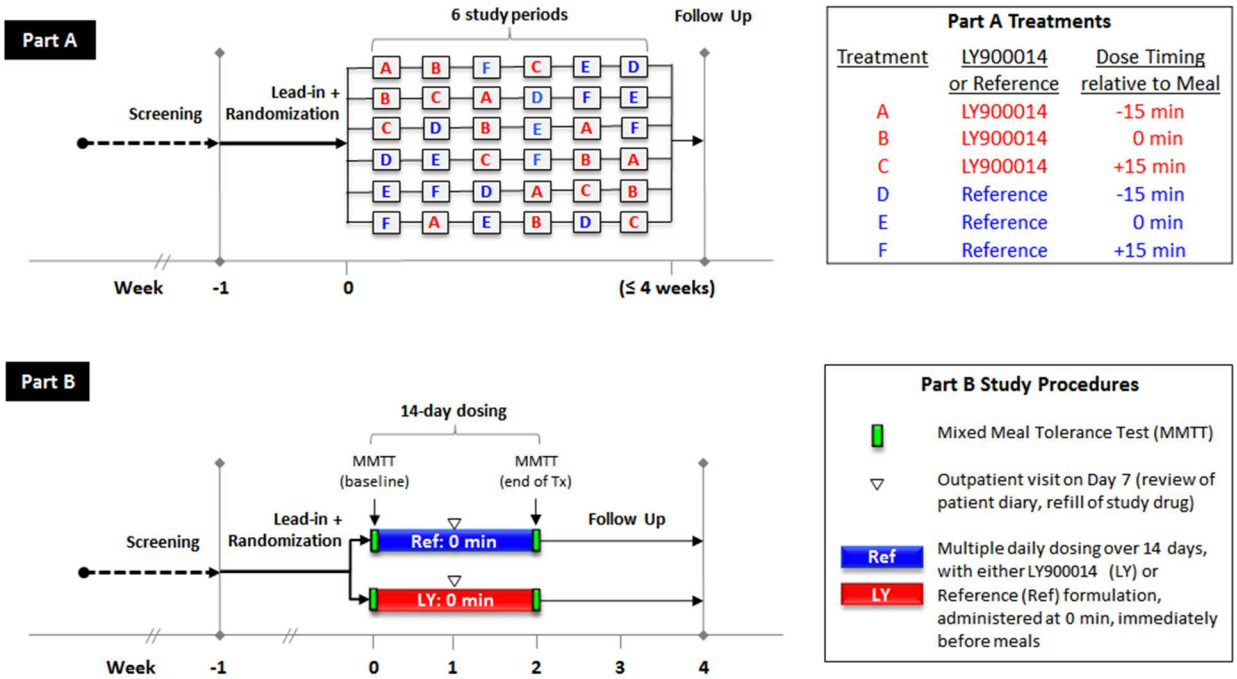
- パート A：1 型糖尿病（T1D）患者に、LY900014 製剤（本剤）又はインスリン リスプロ市販製剤（ヒューマログ®）を単回皮下投与したときのインスリン リスプロ（リスプロ）の薬物動態（PK）を比較する。
- パート B：T1D 患者に本剤又はヒューマログを 2 週間反復皮下投与したときの両剤のリスプロの PK の差が 2 週間にわたって維持されるかを評価する。

副次目的：

- パート A：T1D 患者に本剤又はヒューマログを投与したときの薬力学（PD）を、混合食負荷試験（MMTT）下で比較する。
- パート B：2 週間反復皮下投与開始時及び終了時に MMTT 下で PD を評価することにより、T1D 患者に本剤又はヒューマログを投与したときに 2 週間にわたって PD 作用が維持されるかを評価する。

試験デザイン

本試験は、T1D 患者を対象とした 2 パートからなる単施設で実施した試験である。パート A は、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であり、パート B は、被験者及び評価者盲検、反復投与、並行群間比較試験である。パート A のすべての期間を終了した患者のみパート B に移行する。パート A では本剤又はヒューマログを食事に対して異なるタイミング［食事開始 15 分前、食直前（0 分）、食事開始 15 分後］で単回皮下投与して両剤の PK 及び PD を比較し、パート B では本剤又はヒューマログを 2 週間食直前に反復皮下投与して PK 及び PD を比較した（図 2.7.6.12-1）。



Abbreviations: MMTT = Mixed Meal Tolerance Test; Tx = treatment.
Note: In Part B, screening (with dose-finding assessment) and lead-in periods would have been applicable to patients who were rescreened from Part A, or were newly enrolled and participated in Part B only.
(Source: CSR Figure ITRG.5.1.)

図 2.7.6.12-1　試験デザイン（ITRG 試験）

被験者数

パート A

計画：組入れ約 30 例、完了約 24 例

結果：無作為化 30 例、投与 30 例、完了 30 例

パート B

計画：組入れ約 30 例、完了約 24 例

結果：無作為化 30 例（各 15 例を本剤又はヒューマログに割付）、投与 30 例、完了 30 例

主な選択基準

年齢 18～65 歳、空腹時 C ペプチドが 0.30 nmol/L 以下、体格指数（BMI）18.5～33.0 kg/m^2、スクリーニング時点のヘモグロビン A1c（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、1 年以上前に T1D と診断されている男性又は女性患者

治験薬の用量、投与方法及び投与期間

治験薬

被験薬：LY900014 製剤［インスリン リスプロ市販製剤（ヒューマログ）及びトレプロスチニル市販製剤などにより調製］

対照薬：インスリン リスプロ市販製剤（ヒューマログ）

本剤又はヒューマログ中の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した。被験者は、基礎インスリン投与を MMTT の期間も含めて治療期間中継続した。

投与方法及び投与期間

パート A

スクリーニング期間：3 週間

導入期間：1 週間（ヒューマログを投与）

治療期間（計 6 期、最長 4 週間）：本剤又はヒューマログを、各 MMTT 実施時に食事に対して異なるタイミング［食事開始 15 分前、食直前（0 分）、食事開始 15 分後］で単回皮下投与した。6 期クロスオーバーで、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（図 2.7.6.12-1）。各 MMTT の間の期間はヒューマログを投与した。

事後検査：パート B に移行しない場合、最終投与後の 1～2 週間

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

治療期間（14 日間）：本剤又はヒューマログを、1 日 3 回毎食直前に 14 日間反復皮下投与した（Day 1 及び Day 14 に MMTT を実施）。

事後検査：最終投与後の 1～2 週間

評価項目

＜生体試料分析＞

血清中リスプロ濃度：Enzyme-linked immunosorbent assay（ELISA）法

＜薬物動態＞

リスプロの最高血清中濃度（C_{max}）、最高血清中濃度到達時間（t_{max}）、血清中濃度-時間曲線下面積（AUC）、消失半減期（$t_{1/2}$）、t_{max} までに C_{max} の半分の濃度に到達するまでの時間（early 50% t_{max}）、0 時間から時間 t までの AUC［AUC(0-t)］

＜薬力学＞

グルコース（グルコース濃度、グルコース AUC）

＜安全性＞

有害事象、重篤な有害事象、バイタルサイン、心電図、低血糖、臨床検査値

解析方法

＜薬物動態＞

血清中リスプロ濃度を用いてノンコンパートメント法でリスプロの PK パラメータを算出した。

＜薬力学＞
血中グルコース濃度から PD パラメータを算出した。グルコース AUC は線形台形法により算出した。

＜安全性＞
有害事象の発現例数及び割合を示した。

2.7.6.12.2　試験成績

2.7.6.12.2.1　被験者の内訳

組み入れられた 30 例全例がパート A 及びパート B で無作為に割付られて治験薬の投与を受け、全例が試験を完了した。

2.7.6.12.2.2　人口統計学的特性

治験薬の投与を受けた 30 例の被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.12-1 に示す。

表 2.7.6.12-1 人口統計学的特性（ITRG 試験）

		Part A	Part B		Overall
			Insulin lispro	LY900014	(Parts A & B)
Number of patients studied		30	15	15	30
Age	Mean	42.2	39.8	44.7	42.2
(years)	SD	12.8	13.7	11.8	12.8
	Median	43.0	37.0	43.0	43.0
	Minimum	22	22	25	22
	Maximum	64	57	64	64
Sex	Male	24 (80.0%)	11 (73.3%)	13 (86.7%)	24 (80.0%)
	Female	6 (20.0%)	4 (26.7%)	2 (13.3%)	6 (20.0%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Not Hispanic or Latino	30 (100.0%)	15 (100.0%)	15 (100.0%)	30 (100.0%)
Race	American Indian or Alaska Native	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Asian	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Black or African American	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	White	30 (100.0%)	15 (100.0%)	15 (100.0%)	30 (100.0%)
Weight	Mean	79.92	79.32	80.53	79.92
(kg)	SD	11.15	11.85	10.78	11.15
	Median	81.50	82.20	80.80	81.50
	Minimum	56.0	61.4	56.0	56.0
	Maximum	97.6	94.3	97.6	97.6
Height	Mean	177.77	176.40	179.13	177.77
(cm)	SD	7.93	8.55	7.30	7.93
	Median	177.50	176.00	180.00	177.50
	Minimum	158.0	158.0	165.0	158.0
	Maximum	192.0	188.0	192.0	192.0
Body mass index	Mean	25.24	25.38	25.09	25.24
(kg/m^2)	SD	2.73	2.37	3.13	2.73
	Median	24.91	24.60	25.18	24.91
	Minimum	20.3	21.5	20.3	20.3
	Maximum	30.3	29.4	30.3	30.3

Summary of Demographic and Other Baseline Characteristics for Study I8B-FW-ITRG

		Part A	Part B		Overall
			Insulin lispro	LY900014	(Parts A & B)
HbA1c	Mean	7.08	7.05	7.11	7.08
(%)	SD	0.81	0.82	0.82	0.81
	Median	7.10	7.10	7.30	7.10
	Minimum	5.6	5.6	5.9	5.6
	Maximum	8.6	8.5	8.6	8.6
Fasting blood glucose	Mean	9.50	9.10	9.90	9.50
(mmol/L)	SD	4.13	4.25	4.11	4.13
	Median	8.20	7.70	8.60	8.20
	Minimum	3.5	3.5	4.4	3.5
	Maximum	20.6	17.4	20.6	20.6
Fasting C-peptide*	>0.30	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
(nmol/L)	=<0.30	30 (100.0%)	15 (100.0%)	15 (100.0%)	30 (100.0%)
	<0.07	26 (86.7%)	13 (86.7%)	13 (86.7%)	26 (86.7%)
Duration of T1DM	Mean	21.97	17.13	26.80	21.97
(years)	SD	14.71	12.52	15.54	14.71
	Median	18.50	12.00	29.00	18.50
	Minimum	2.0	2.0	2.0	2.0
	Maximum	54.0	45.0	54.0	54.0

*<=0.3 is the protocol inclusion criteria, <0.07 is the lab BQL. These 3 categories are not distinct.
The category <=0.30 include those pts with <0.07.
(Source: CSR Table ITRG.6.1.)

2.7.6.12.2.3　薬物動態

本剤又はヒューマログを単回及び反復皮下投与したときのリスプロの PK パラメータを表 2.7.6.12-2 及び表 2.7.6.12-3 に示す。ヒューマログと比べて、本剤では血清中リスプロの early 50% t_{max} が統計学的に有意に早く、AUC(0-30min)及び AUC(0-1h)が有意に増加し、吸収が早期にシフトすることが示された。また、ヒューマログと比べて、本剤では血清中リスプロの $t_{1/2}$ が統計学的に有意に短く、速い消失が示された。本剤でのリスプロの吸収の早期へのシフト及び速い消失は、14 日間の反復投与後も維持されていた（表 2.7.6.12-3）。

表 2.7.6.12-2 本剤又はヒューマログを単回皮下投与したときのリスプロの PK パラメータ（Day 1）（ITRG 試験パート A）

	Geometric Mean (CV% Geometric Mean)	
Pharmacokinetic Parameters	**Insulin Lispro (Reference) [a]**	**LY900014 (Test) [b]**
N	30	30
Mean Dose (U)	12	12
C_{max} (pmol/L)	371 (47)	414 (44)
t_{max}[c] (h)	0.93 (0.583 - 1.33)	0.89 (0.46 - 2.17)
early 50% t_{max}[c] (min)	25.4 (16.1 - 42.0)	14.2 (8.48 - 27.4)
late 50% t_{max}[c] (min)	134 (69.5 - 217)	124 (84.5 - 229)
AUC(0-t_{last}) (pmol•h/L)	715 (52)	776 (52)
AUC(0-∞) (pmol•h/L)	760 (55)	795 (52)
AUC(0-30min) (pmol•h/L)	42.5 (70)	91.2 (49)
AUC(0-1h) (pmol•h/L)	196 (51)	267 (43)
AUC(0-2h) (pmol•h/L)	467 (47)	558 (43)
AUC(0-5h) (pmol•h/L)	719 (52)	783 (51)
AUC(3-5h) (pmol•h/L)	87.6 (105)	65.3 (107)
$t_{1/2}$[d] (h)	0.875 (0.497 - 1.79)	0.632 (0.459 - 1.17)
CL/F (L/h)	87.4 (37)	81.6 (27)
V_z/F (L)	110 (47)	74.6 (33)

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; AUC(0-∞) = AUC from time 0 to infinite time; AUC(0-1h) = AUC from time 0 to 1 hour postdose; AUC(0-2h) = AUC from time 0 to 2 hour postdose; AUC(0-30min) = AUC from time 0 to 30 minutes postdose; AUC(0-5h) = AUC from time 0 to 5 hours postdose; AUC(3-5h) = AUC from 3 to 5 hours postdose; AUC(0-t_{last}) = AUC from time 0 to the last recorded time; CL/F = apparent total body clearance of drug after extravascular administration; C_{max} = maximum concentration; CV = coefficient of variation; early 50% t_{max} = time to early half-maximal concentration; late 50% t_{max} = time to late half-maximal concentration; N = number of patients; $t_{1/2}$ = half-life; t_{max} = time to maximum concentration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extravascular administration.

[a] Reference=Humalog

[b] Subject [redacted] Part A period 3 insulin lispro PK profile after LY900014 was excluded from the mean PK analysis as there was no absorption phase observed for this period.

[c] Median (minimum – maximum)

[d] Geometric mean (range)

(Source: CSR Table ITRG.7.1.)

表 2.7.6.12-3　本剤又はヒューマログを反復皮下投与したときのリスプロの PK パラメータ（Day 1 及び Day 14）（ITRG 試験パート B）

	Geometric Mean (CV% Geometric Mean)			
PK Parameters	**Insulin Lispro (Reference)[a] Day 1**	**Insulin Lispro (Reference)[a] Day 14**	**LY900014 (Test) Day 1**	**LY900014 (Test) Day 14**
N	15	15	15	15
Mean dose (U)	11.2	11.2	12.9	12.9
C_{max} (pmol/L)	379 (40)	388 (39)	393 (63)	379 (54)
t_{max}[a] (h)	0.75 (0.42 - 2.00)	0.92 (0.58 - 1.17)	0.83 (0.50 - 1.50)	0.83 (0.58 - 1.50)
early 50% t_{max}[b] (min)	22.3 (11.6 - 44.8)	22.2 (15.2 - 41.6)	13.2 (9.91 - 24.5)	15.0 (10.5 - 22.8)
late 50% t_{max}[b] (min)	135 (54.9 - 268)	135 (66.8 - 184)	135 (88.6 - 189)	131 (89.5 - 185)
AUC(0-t_{last}) (pmol•h/L)	747 (40)	713 (50)	771 (64)	763 (62)
AUC(0-∞) (pmol•h/L)	793 (44)	755 (54)	791 (63)	780 (62)
AUC(0-30min) (pmol•h/L)	42.1 (125)	45.0 (76)	90.1 (65)	86.2 (45)
AUC(0-1h) (pmol•h/L)	198 (60)	214 (41)	264 (64)	254 (48)
AUC(0-2h) (pmol•h/L)	473 (38)	490 (41)	561 (61)	546 (54)
AUC(0-5h) (pmol•h/L)	751 (40)	718 (50)	780 (63)	771 (61)
AUC(3-5h) (pmol•h/L)	91.3 (112)	71.3 (151)	60.3 (97)	63.4 (103)
$t_{1/2}$[c] (h)	0.848 (0.512 - 2.01)	0.840 (0.431 - 2.55)	0.640 (0.486 - 0.936)	0.617 (0.425 - 0.833)
CL/F (L/h)	78.5 (30)	82.4 (27)	82.5 (22)	83.7 (23)
V_z/F (L)	96.0 (43)	99.9 (40)	76.2 (32)	74.5 (28)

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; AUC(0-∞) = AUC from time 0 to infinity; AUC(0-1h) = AUC from time 0 to 1 hour postdose; AUC(0-2h) = AUC from time 0 to 2 hour postdose; AUC(0-30min) = AUC from time 0 to 30 minutes postdose; AUC(0-5h) = AUC from time 0 to 5 hours postdose; AUC(3-5h) = AUC from 3 to 5 hours postdose; AUC(0-t_{last}) = AUC from time 0 to the last recorded time; CL/F = apparent total body clearance of drug after extravascular administration; C_{max} = maximum concentration; CV = coefficient of variation; early 50% t_{max} = time to early half-maximal concentration; late 50% t_{max} = time to late half-maximal concentration; N = number of patients; $t_{1/2}$ = half-life; t_{max} = time to maximum concentration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extravascular administration.

[a] Reference=Humalog

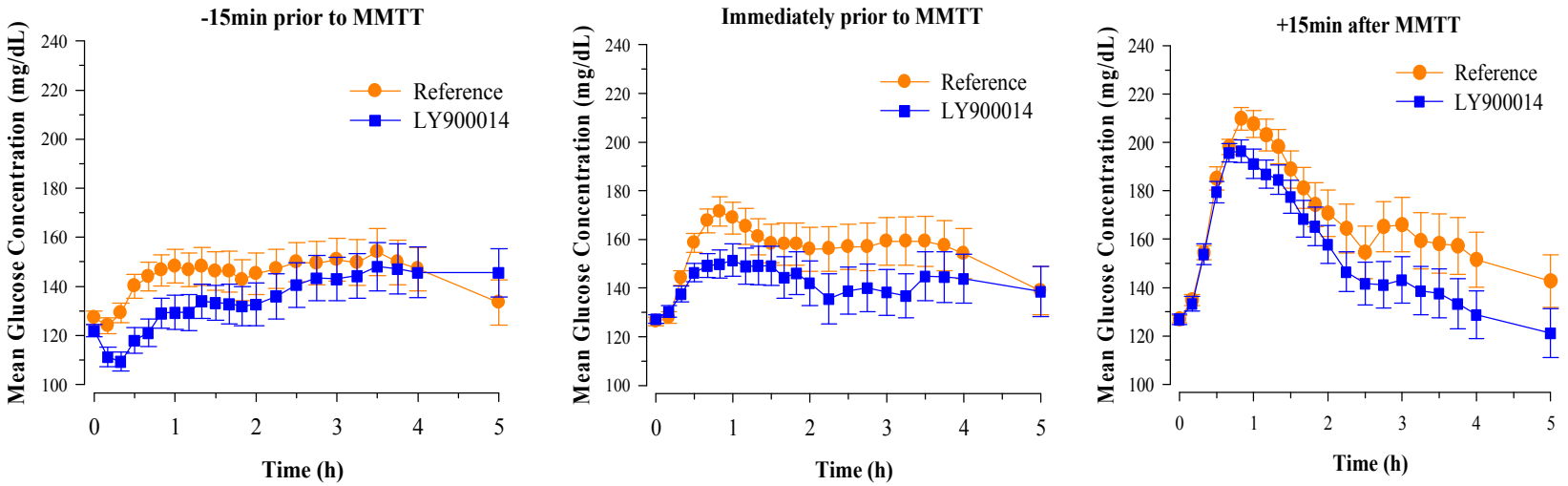
[b] Median (minimum – maximum)

[c] Geometric mean (range)

(Source: CSR Table ITRG.7.3.)

2.7.6.12.2.4　薬力学

食事に対して異なるタイミングで本剤又はヒューマログを単回投与したときのグルコース濃度推移及び PD パラメータを図 2.7.6.12-2 及び表 2.7.6.12-4 に示す。食事に対するすべての投与タイミング［食事開始 15 分前、食直前（0 分）、食事開始 15 分後］で、ヒューマログと比べて、本剤では食後グルコース濃度の低下が認められた。食事に対して同じタイミングで投与した場合、ヒューマログと比べて、本剤では MMTT 期間の 5 時間にわたって食後グルコース濃度の約 40%の低下が認められたが、両薬剤を食事開始 15 分前に投与した場合には、統計学的に有意な差は認められなかった。また、この食後グルコース濃度の低下の差は、14 日間の反復皮下投与後も維持されていた（図 2.7.6.12-3）。



Abbreviations: MMTT = Mixed meal tolerance test; SE = standard error.
Reference=Humalog
(Source: CSR Figure ITRG.7.3.)

図 2.7.6.12-2　食事開始 15 分前（左）、食直前（0 分）（中央）及び食事開始 15 分後（右）に本剤又はヒューマログを単回皮下投与したときの平均グルコース濃度（±SE）（ITRG 試験パート A）

表 2.7.6.12-4　食事に対して異なるタイミングで本剤又はヒューマログを単回皮下投与したときのリスプロの PD パラメータ（ITRG 試験パート A）

	Arithmetic Mean (SD)					
PD Parameters	**Insulin Lispro (Reference) [a]**			**LY900014 (Test)**		
Minutes	-15	0	+15	-15	0	+15
N	30	30	30	30	30	29
BG_{max} (mg/dL)	53.0 (38.5)	69.8 (38.4)	96.6 (30.1)	45.9 (44.5)	50.3 (38.7)	79.8 (21.3)
BG_{1h} (mg/dL)	20.5 (35.2)	41.3 (36)	79.5 (30.3)	3.04 (38.6)	23.8 (35.3)	63.5 [c] (29.9)
BG_{2h} (mg/dL)	17.4 (43.7)	28.4 (49.5)	42.6 (50.4)	6.29 [b] (49.3)	14.1 [b] (47.9)	28.1 (37.3)
$BGAUC_{(0\text{-}30min)}$ (mg•h/dL)	0.594 (6.15)	5.33 (6.00)	10.3 (5.11)	-6.01 (7.32)	3.81 (5.63)	9.75 (6.19)
$BGAUC_{(0\text{-}1h)}$ (mg•h/dL)	9.08 (20.1)	25.3 (19.1)	46.7 (14.8)	-6.86 (21.2)	14.6 (17.9)	42.1 (15.2)
$BGAUC_{(0\text{-}2h)}$ (mg•h/dL)	27.4 (57.7)	58.1 (58.1)	108 (49.9)	0.46 [b] (58.5)	35.8 [b] (57.3)	89.7 (44.3)
$BGAUC_{(0\text{-}3h)}$ (mg•h/dL)	48.2 (93.9)	93.7 [b] (96.9)	149 [b] (91.8)	17.3 [c] (101)	46.4 [b] (102)	103 (76.3)
$BGAUC_{(0\text{-}4h)}$ (mg•h/dL)	75.8 [b] (129)	123 [b] (141)	177 [b] (144)	37.4 [c] (144)	73.4 [d] (133)	106 (107)
$BGAUC_{(0\text{-}5h)}$ (mg•h/dL)	95.5 [c] (160)	140 [b] (179)	191 [b] (188)	63.8 [d] (186)	86.2 [d] (172)	98.8 (134)
$BGAUC_{(2\text{-}5h)}$ (mg•h/dL)	62.9 [c] (121)	78.2 [b] (140)	78.9 [b] (155)	59.4 [d] (145)	44.2 [d] (130)	9.16 (106)

Abbreviations: BGAUC(0-30min) = Change from Baseline Glucose Area under the concentration-vs time curve from time zero to 30 minutes postdose; BGAUC(0-1h) = Change from Baseline Glucose Area under the concentration-vs time curve from time zero to 1 hour postdose; BGAUC(0-2h) = Change from Baseline Glucose Area under the concentration-vs time curve from time zero to 2 hours postdose; BGAUC(0-3h) = Change from Baseline Glucose Area under the concentration-vs time curve from time zero to 3 hours postdose; BGAUC(0-4h) = Change from Baseline Glucose Area under the concentration-vs time curve from time zero to 4 hours postdose; BGAUC(0-5h) = Change from Baseline Glucose Area under the concentration-vs time curve from time zero to 5 hours postdose; BGAUC(2-5h) = Change from Baseline Glucose Area under the concentration-vs time curve from time 2 to 5 hours postdose; BG1h = change from baseline glucose at 1 hour; BG2h = change from baseline glucose at 2 hours; BGmax = maximum change from baseline glucose value; SD = Standard deviation; N = number of patients;PD = pharmacodynamics.

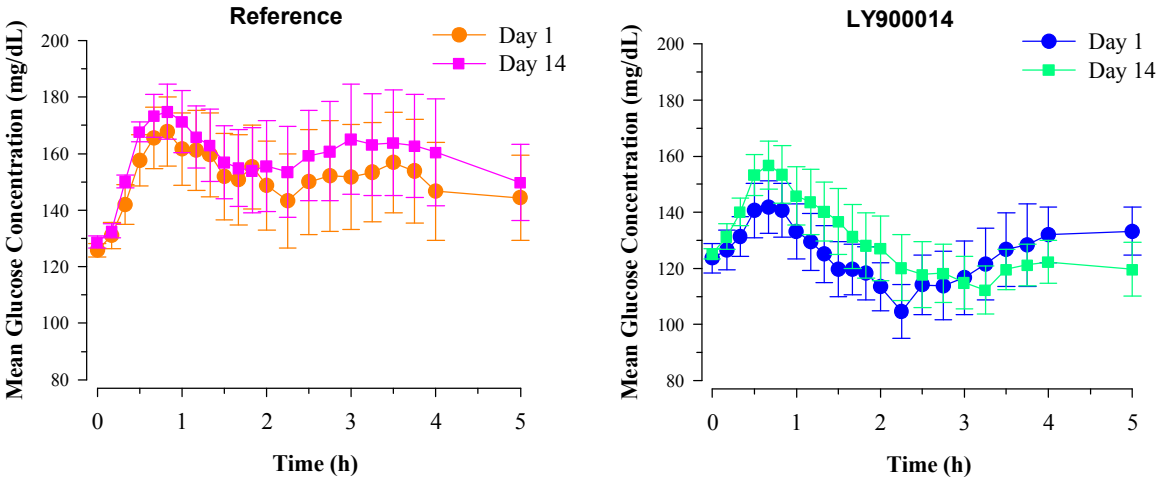
a Reference=Humalog

b N= 29

c N= 28

d N=27

(Source: CSR Table ITRG.7.7.)



Abbreviation: SE = standard error. Reference=Humalog
(Source: CSR Figure ITRG.7.4.)

図 2.7.6.12-3　本剤又はヒューマログを反復皮下投与したときの 1 日目及び 14 日目の平均グルコース濃度（±SE）（左：ヒューマログ、右：本剤）（ITRG 試験パート B）

2.7.6.12.2.5　安全性

2.7.6.12.2.5.1　有害事象

有害事象はパート A では 3 例（本剤投与時 1 例、ヒューマログ投与時 2 例）、パート B では 5 例（本剤群 2 例、ヒューマログ群 3 例）に認められた。パート A 及びパート B 共に発現割合の高い有害事象は頭痛であった（表 2.7.6.12-5 及び表 2.7.6.12-6）。有害事象の重症度は、パート A ではすべて軽度、パート B では軽度 5 件、中等度 2 件であった。パート A でヒューマログを投与されていた患者に発現した 1 件を除いて、すべて治験薬との関連が否定できない有害事象であった。本剤及びヒューマログの食事に対する投与タイミング［食事開始 15 分前、食直前（0 分）、食事開始 15 分後］と有害事象の発現割合に関連性は認められなかった。

表 2.7.6.12-5　治験薬との因果関係を問わない有害事象（ITRG 試験パート A）

System organ class MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of patients with adverse events] (percentage of patients with adverse events) LY900014 (Test -15 min) (N=30)	 LY900014 (Test 0 min) (N=30)	 LY900014 (Test +15 min) (N=30)
Nervous system disorders **神経系障害**			
Headache **頭痛**			1 [1] (3.3%)
Total			1 [1] (3.3%)
Gastrointestinal disorders **胃腸障害**			
Diarrhoea **下痢**			
Total			
General disorders and administration site conditions **一般・全身障害および投与部位の状態**			
Vessel puncture site phlebitis **血管穿刺部位静脈炎**			
Total			
Overall Total	0 [0] (0.0%)	0 [0] (0.0%)	1 [1] (3.3%)

Frequency of Patients with Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) for Study I8B-FW-ITRG - Part A

System organ class MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of patients with adverse events] (percentage of patients with adverse events) Insulin lispro (Reference -15 min) (N=30)	Insulin lispro (Reference 0 min) (N=30)	Insulin lispro (Reference +15 min) (N=30)
Nervous system disorders **神経系障害**			
Headache **頭痛**		1 [1] (3.3%)	
Total		1 [1] (3.3%)	
Gastrointestinal disorders **胃腸障害**			
Diarrhoea **下痢**			
Total			
General disorders and administration site conditions **一般・全身障害および投与部位の状態**			
Vessel puncture site phlebitis **血管穿刺部位静脈炎**		1 [1] (3.3%)	
Total		1 [1] (3.3%)	
Overall Total	0 [0] (0.0%)	2 [2] (6.7%)	0 [0] (0.0%)

Frequency of Patients with Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) for Study I8B-FW-ITRG - Part A

System organ class MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of patients with adverse events] (percentage of patients with adverse events) Humalog (N=30)	 All (N=30)
Nervous system disorders **神経系障害**		
Headache **頭痛**	1 [1] (3.3%)	3 [3] (10.0%)
Total	1 [1] (3.3%)	3 [3] (10.0%)
Gastrointestinal disorders **胃腸障害**		
Diarrhoea **下痢**	1 [1] (3.3%)	1 [1] (3.3%)
Total	1 [1] (3.3%)	1 [1] (3.3%)
General disorders and administration site conditions **一般・全身障害および投与部位の状態**		
Vessel puncture site phlebitis **血管穿刺部位静脈炎**		1 [1] (3.3%)
Total		1 [1] (3.3%)
Overall Total	2 [2] (6.7%)	5 [5] (16.7%)

Humalog：**ヒューマログ（治験薬投与期間外）**
Insulin lispro (Reference)：**ヒューマログ（対照薬）**
*Adverse events with a change in severity are only counted one time at the highest severity
MedDRA version 18.1
N = Number of patients studied
For TEAEs that occurred after first dose of IP, if occurred between the IP dose start time for the MMTT, and the next dose of Humalog or the IP dose start time for the next MMTT or the end of the trial for the last period (whichever comes first), they will be derived as being related to the corresponding IP. Others will be derived as being related to Humalog.
(Source: CSR Table ITRG.8.2.)

表 2.7.6.12-6 治験薬との因果関係を問わない有害事象（ITRG 試験パート B）

System organ class MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of patients with adverse events] (percentage of patients with adverse events) LY900014 (Test) (N=15)	Insulin lispro (Reference) (N=15)	Humalog (N=30)	All (N=30)
Nervous system disorders **神経系障害**				
Headache **頭痛**		2 [2] (13.3%)		2 [2] (6.7%)
Total		2 [2] (13.3%)		2 [2] (6.7%)
General disorders and administration site conditions **一般・全身障害および投与部位の状態**				
Asthenia **無力症**		1 [1] (6.7%)		1 [1] (3.3%)
Pyrexia **発熱**		1 [1] (6.7%)		1 [1] (3.3%)
Total		2 [1] (6.7%)		2 [1] (3.3%)
Infections and infestations **感染症および寄生虫症**				
Sinusitis **副鼻腔炎**		1 [1] (6.7%)		1 [1] (3.3%)
Total		1 [1] (6.7%)		1 [1] (3.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders **筋骨格系および結合組織障害**				
Back pain **背部痛**	1 [1] (6.7%)			1 [1] (3.3%)
Total	1 [1] (6.7%)			1 [1] (3.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders **呼吸器、胸郭および縦隔障害**				
Dry throat **咽喉乾燥**	1 [1] (6.7%)			1 [1] (3.3%)
Total	1 [1] (6.7%)			1 [1] (3.3%)
Overall Total	2 [2] (13.3%)	5 [3] (20.0%)	0 [0] (0.0%)	7 [5] (16.7%)

Humalog：**ヒューマログ（治験薬投与期間外）**、Insulin lispro (Reference)：**ヒューマログ（対照薬）**
*Adverse events with a change in severity are only counted one time at the highest severity
MedDRA version 18.1
N = Number of patients studied
For TEAEs that occurred after first dose of IP, if occurred between the IP dose start time for the MMTT, and the next dose of Humalog or the IP dose start time for the next MMTT or the end of the trial for the last period (whichever comes first), they will be derived as being related to the corresponding IP. Others will be derived as being related to Humalog. (Source: CSR Table ITRG.8.4.)

2.7.6.12.2.5.2 死亡及びその他重篤な有害事象

試験期間中、死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は報告されなかった。

2.7.6.12.2.5.3 低血糖

MMTT 期間及び通院期間を通して、低血糖の発現割合は、本剤群とヒューマログ群で概して同程度であった。パート A の MMTT 中、食後 2 時間超から 4 時間までの血糖値が確認された低血糖（血糖値が 70 mg/dL 以下）の件数は、食直前投与の場合では本剤群の方がヒューマログ群に比べて増加していた。しかし、同じ食直前投与であってもパート B の MMTT では同様の群間差は認められなかった。パート B では、通院期間では総低血糖（低血糖症状がある又は血糖値が 70 mg/dL 以下）、通院期間及び MMTT 期間を通しては血糖値が確認された低血糖の件数が、本剤群でヒューマログ群よりも少なかった。

2.7.6.12.2.5.4 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

試験期間中、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。

2.7.6.12.3 結論

インスリン頻回注射法を実施している T1D 患者において、ヒューマログと比べて、本剤ではリスプロの吸収が早期にシフトし、速い消失が認められた。また、14 日間反復皮下投与したときもリスプロの PK の差は維持された。食事に対するすべての投与タイミングで、ヒューマログと比べて、本剤では食後グルコース濃度の低下が認められた。また、両剤の PD 作用は、14 日間の反復皮下投与後も維持された。

2.7.6.13 I8B-FW-ITRH 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.2.4 項）

2.7.6.13.1 試験方法

標題

インスリン頻回注射法を実施している 2 型糖尿病患者に LY900014 製剤を投与したときの薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性の評価

実施医療機関数及び実施国

1 施設（ドイツ）

試験実施期間

2016 年 3 月[redacted]日～2016 年 8 月[redacted]日

開発の相

第 Ib 相

目的

主要目的：

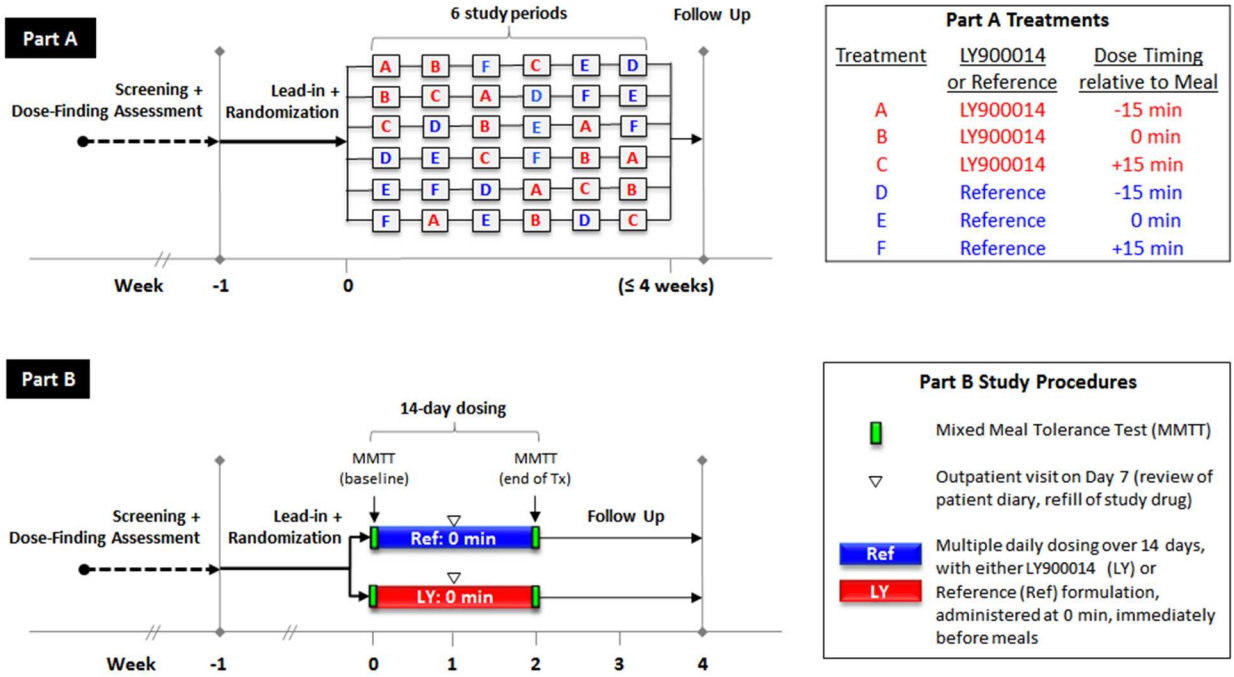
- パート A：2 型糖尿病（T2D）患者に、LY900014 製剤（本剤）又はインスリン リスプロ市販製剤（ヒューマログ®）を単回皮下投与したときのインスリン リスプロ（リスプロ）の薬物動態（PK）を比較する。
- パート B：T2D 患者に本剤又はヒューマログを 2 週間反復皮下投与したときの両剤のリスプロの PK の差が 2 週間にわたって維持されるかを評価する。

副次目的：

- パート A：T2D 患者に本剤又はヒューマログを単回皮下投与したときの薬力学（PD）を、混合食負荷試験（MMTT）を用いて比較する。
- パート B：2 週間反復皮下投与開始時及び終了時に PD を MMTT 下で評価することにより、T2D 患者に本剤又はヒューマログを投与したときに 2 週間にわたって PD 作用が維持されるかを評価する。

試験デザイン

本試験は、2 パートからなる、T2D 患者を対象とした単施設で実施した試験であった。パート A は、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 は被験者及び評価者盲検、反復投与、無作為化、並行群間比較試験であった。パート A のすべての期間を終了した患者のみパート B に移行した。パート A では本剤又はヒューマログを食事に対して異なるタイミング［食事開始 15 分前、食直前（0 分）、食事開始 15 分後］で単回皮下投与して両剤の PK 及び PD を比較し、パート B では本剤又はヒューマログを食直前に 2 週間反復皮下投与して PK 及び PD を比較した（図 2.7.6.13-1）。



Abbreviation: Tx = treatment.
Note: In Part B, screening (with dose-finding assessment) and lead-in periods are applicable to patients who are rescreened from Part A or are newly enrolled and participating in Part B only.
(Source: CSR Figure ITRH.5.1.)

図 2.7.6.13-1　試験デザイン（ITRH 試験）

被験者数

パート A

計画：組入れ及び無作為化約 30 例、完了約 24 例

結果：無作為化 30 例、投与 30 例、完了 29 例

パート B

計画：組入れ及び無作為化約 30 例、完了約 24 例

結果：無作為化 29 例、投与 29 例、完了 29 例

主な選択基準

年齢 18～70 歳、体格指数（BMI）35 kg/m^2 以下、スクリーニング時点のヘモグロビン A1c（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、1 年以上前に T2D と診断されている男性又は女性患者

治験薬の用量、投与方法及び投与期間

治験薬

被験薬：LY900014 製剤［インスリン リスプロ市販製剤（ヒューマログ）及びトレプロスチニル市販製剤などにより調製］

対照薬：インスリン リスプロ市販製剤（ヒューマログ）

本剤又はヒューマログ中の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した。被験者は、基礎インスリン投与を MMTT の期間も含めて治療期間中継続した。

投与方法及び投与期間

パート A

スクリーニング期間：約 3 週間

導入期間：1 週間（ヒューマログを投与）

治療期間（計 6 期、最長 4 週間）：本剤又はヒューマログを、各 MMTT 実施時に食事に対して異なるタイミング［食事開始 15 分前、食直前（0 分）、食事開始 15 分後］で単回皮下投与した。6 期クロスオーバーで、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（図 2.7.6.13-1）。各 MMTT の間の期間はヒューマログを投与した。

事後検査：パート B に移行しない場合、最終投与後の 1～2 週間

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

治療期間（14 日間）：本剤又はヒューマログを、1 日 3 回毎食直前に 14 日間反復皮下投与した（Day 1 及び Day 14 に MMTT を実施）。

事後検査：最終投与後の 1～2 週間

評価項目

＜生体試料分析＞

血清中リスプロ濃度：Enzyme-linked immunosorbent assay（ELISA）法

＜薬物動態＞

リスプロの最高血清中濃度（C_{max}）、最高血清中濃度到達時間（t_{max}）、血清中濃度-時間曲線下面積（AUC）、消失半減期（$t_{1/2}$）、t_{max} までに C_{max} の半分の濃度に到達する時間（early 50% t_{max}）、0 時間から時間 t までの AUC［AUC(0-t)］

＜薬力学＞

グルコース（グルコース濃度、グルコース AUC）

＜安全性＞

有害事象、重篤な有害事象、バイタルサイン、心電図、血糖値、低血糖、臨床検査値

解析方法

＜薬物動態＞

血清中リスプロ濃度を用いてノンコンパートメント法でリスプロの PK パラメータを算出した。

＜薬力学＞

血中グルコース濃度から PD パラメータを算出した。線形台形法によりグルコース AUC を算出した。

＜安全性＞

有害事象の発現例数及び割合を示した。

2.7.6.13.2 試験成績

2.7.6.13.2.1 被験者の内訳

組み入れられた 30 例全例がパート A で無作為に割付られ、少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた。1 例がパート A 第 1 期のヒューマログ 1 回投与後 MMTT 開始前に、患者都合により中止した。パート B では 29 例が無作為に割付られ、中止した患者はいなかった。29 例がパート A 及びパート B を完了した。

2.7.6.13.2.2 人口統計学的特性

治験薬の投与を受けた 30 例の被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.13-1 に示す。

表 2.7.6.13-1　人口統計学的特性（ITRH 試験）

		Part A	Part B			Overall (Parts A & B)
			Insulin lispro	LY900014	Overall	
Number of patients studied		30	14	15	29	30
Age (years)	Mean	58.9	61.0	56.8	58.8	58.9
	SD	7.5	6.4	8.4	7.7	7.5
	Median	61.0	63.0	56.0	61.0	61.0
	Minimum	36	51	36	36	36
	Maximum	68	67	68	68	68
Sex	Male	28 (93.3%)	12 (85.7%)	15 (100.0%)	27 (93.1%)	28 (93.3%)
	Female	2 (6.7%)	2 (14.3%)	0 (0.0%)	2 (6.9%)	2 (6.7%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Not Hispanic or Latino	30 (100.0%)	14 (100.0%)	15 (100.0%)	29 (100.0%)	30 (100.0%)
Race	American Indian or Alaska Native	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Asian	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Black or African American	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	White	30 (100.0%)	14 (100.0%)	15 (100.0%)	29 (100.0%)	30 (100.0%)
Weight (kg)	Mean	91.86	87.26	96.01	91.79	91.86
	SD	12.88	9.87	14.61	13.10	12.88
	Median	92.90	84.60	97.40	91.90	92.90
	Minimum	67.7	68.5	67.7	67.7	67.7
	Maximum	119.8	105.3	119.8	119.8	119.8
Height (cm)	Mean	175.23	172.64	177.13	174.97	175.23
	SD	7.54	6.46	8.00	7.52	7.54
	Median	174.50	173.50	178.00	174.00	174.50
	Minimum	163.0	163.0	165.0	163.0	163.0
	Maximum	190.0	183.0	190.0	190.0	190.0
Body mass index (kg/m^2)	Mean	29.85	29.28	30.49	29.91	29.85
	SD	3.16	2.92	3.42	3.19	3.16
	Median	29.89	29.84	30.97	29.90	29.89
	Minimum	23.4	24.0	23.4	23.4	23.4
	Maximum	34.9	34.0	34.9	34.9	34.9

Summary of Demographic and Other Baseline Characteristics for Study I8B-FW-ITRH

		Part A	Part B			Overall (Parts A & B)
			Insulin lispro	LY900014	Overall	
HbA1c (%)	Mean	7.40	7.39	7.42	7.41	7.40
	SD	0.61	0.49	0.75	0.63	0.61
	Median	7.30	7.35	7.20	7.30	7.30
	Minimum	6.3	6.4	6.3	6.3	6.3
	Maximum	8.7	8.1	8.7	8.7	8.7
Fasting blood glucose (mmol/L)	Mean	8.52	7.96	9.04	8.52	8.52
	SD	2.02	2.04	1.99	2.05	2.02
	Median	8.15	7.50	9.20	7.90	8.15
	Minimum	5.2	5.5	5.2	5.2	5.2
	Maximum	12.1	12.0	12.1	12.1	12.1
Duration of T2DM (years)	Mean	16.17	16.43	16.20	16.31	16.17
	SD	6.94	5.85	8.17	7.02	6.94
	Median	14.00	15.50	14.00	14.00	14.00
	Minimum	3.0	8.0	3.0	3.0	3.0
	Maximum	40.0	26.0	40.0	40.0	40.0

(Source: CSR Table ITRH.6.1.)

2.7.6.13.2.3　薬物動態

パート A 及びパート B の結果をそれぞれ表 2.7.6.13-2 及び表 2.7.6.13-3 に示す。

パート A で、ヒューマログと比べて、本剤では血清中リスプロの early 50% t_{max} が統計学的に有意に短縮し、AUC(0-30min)及び AUC(0-1h)が有意に増加したことから、リスプロの吸収が早期にシフトすることが示された。また、ヒューマログと比べて、本剤では血清中リスプロの $t_{1/2}$ が統計学的に有意に短縮し、消失が早くなることが示された。

パート B で、本剤でのリスプロの吸収の早期へのシフト及び速い消失は、14 日間の反復投与後も維持されていた。

表 2.7.6.13-2 本剤又はヒューマログを単回皮下投与したときのリスプロの PK パラメータ（Day 1）（ITRH 試験パート A）

	Geometric Mean (CV% Geometric Mean)	
Pharmacokinetic Parameters	**Insulin Lispro (Reference)[a,b]**	**LY900014 (Test)[c]**
N	29	29
Mean Dose (U)	21	21
C_{max} (pmol/L)	568 (61)	688 (65)
t_{max}[d] (h)	1.06 (0.64 – 2.00)	1.39 (0.61 - 2.33)
early 50% t_{max}[d] (min)	25.8 (19.6- 42.8)	19.9 (11.5 - 40.8)
late 50% t_{max}[d] (min)	194 (127 - 267)	195 (114 - 249)
AUC(0-t_{last}) (pmol•h/L)	1520 (62)	1830 (68)
AUC(0-∞) (pmol•h/L)	1830 (66)	1960 (70)
AUC(0-30min) (pmol•h/L)	61.1 (89)	123 (70)
AUC(0-1h) (pmol•h/L)	287 (66)	387 (69)
AUC(0-2h) (pmol•h/L)	756 (52)	971 (66)
AUC(0-5h) (pmol•h/L)	1520 (62)	1830 (68)
AUC(3-5h) (pmol•h/L)	380 (79)	362 (98)
$t_{1/2}$[e] (h)	1.48 (0.827 - 4.02)	0.912 (0.615 - 1.60)
CL/F (L/h)	70.7 (25)	64.6 (26)
V_z/F (L)	149 (44)	84.5 (36)

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; AUC(0-∞) = AUC from time 0 to infinite time; AUC(0-1h) = AUC from time 0 to 1 hour postdose; AUC(0-2h) = AUC from time 0 to 2 hour postdose; AUC(0-30min) = AUC from time 0 to 30 minutes postdose; AUC(0-5h) = AUC from time 0 to 5 hours postdose; AUC(3-5h) = AUC from 3 to 5 hours postdose; AUC(0-t_{last}) = AUC from time 0 to the last recorded time; CL/F = apparent total body clearance of drug after extravascular administration; C_{max} = maximum concentration; CV = coefficient of variation; early 50% t_{max} = time to early half-maximal concentration; late 50% t_{max} = time to late half-maximal concentration; N = number of patients; $t_{1/2}$ = half-life; t_{max} = time to maximum concentration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extravascular administration.

[a] Reference=Humalog

[b] Subject [redacted] did not receive LY900014 dosing and was excluded from the mean analysis.

[c] Subject [redacted] Part A period 2 insulin lispro PK profile after LY900014 was excluded from the mean PK analysis as there was no absorption phase observed for this period.

[d] Median (minimum – maximum).

[e] Geometric mean (range).

(Source: CSR Table ITRH.7.1.)

表 2.7.6.13-3 本剤又はヒューマログを反復皮下投与したときのリスプロの PK パラメータ（Day 1 及び Day 14）（ITRH 試験パート B）

	Geometric Mean (CV% Geometric Mean)			
Pharmacokinetic Parameters	**Insulin Lispro (Reference)[a] Day 1**	**Insulin Lispro (Reference)[a] Day 14**	**LY900014 (Test) Day1**	**LY900014 (Test) Day14**
N	14	14	15	15
Mean Dose (U)	18.7	18.7	23.5	23.5
C_{max} (pmol/L)	599 100	537 83	665 56	658 64
t_{max}[b] (h)	0.79 (0.50 - 2.50)	0.92 (0.58 - 1.50)	1.50 (0.58 - 2.50)	2.00 (0.67 - 3.00)
early 50% t_{max}[b] (min)	22.0[c] (13.1 - 45.1)	26.9 (14.6 - 36.7)	18.5 (13.3 - 33.4)	22.0 (16.7 - 39.2)
late 50% t_{max}[b] (min)	147 (67.7 - 233)	181[c] (129 - 244)	207 (126 - 228)	204 (136 - 248)
AUC(0-t_{last}) (pmol•h/L)	1380 85	1450 76	1900 59	1930 69
AUC(0-∞) (pmol•h/L)	1560 83	1670 78	2040 58	2070 70
AUC(0-30min) (pmol•h/L)	69.8 230	55.6 138	114 60	110 65
AUC(0-1h) (pmol•h/L)	316 130	279 100	366 55	364 63
AUC(0-2h) (pmol•h/L)	760 104	728 85	972 55	959 63
AUC(0-5h) (pmol•h/L)	1390 86	1450 76	1900 59	1930 69
AUC(3-5h) (pmol•h/L)	289 73	358 71	407 78	426 93
$t_{1/2}$[d] (h)	1.25 (0.783 - 2.31)	1.34 (0.853 - 2.50)	0.943 (0.715 - 1.38)	0.953 (0.800 - 1.21)
CL/F (L/h)	71.5 26	64.5 25	68.9 20	67.8 24
V_z/F (L)	129 42	124 47	93.8 23	93.3 24

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; AUC(0-∞) = AUC from time 0 to infinite time; AUC(0-1h) = AUC from time 0 to 1 hour postdose; AUC(0-2h) = AUC from time 0 to 2 hour postdose; AUC(0-30min) = AUC from time 0 to 30 minutes postdose; AUC(0-5h) = AUC from time 0 to 5 hours postdose; AUC(3-5h) = AUC from 3 to 5 hours postdose; AUC(0-t_{last}) = AUC from time 0 to the last recorded time; CL/F = apparent total body clearance of drug after extravascular administration; C_{max} = maximum concentration; CV = coefficient of variation; early 50% t_{max} = time to early half-maximal concentration; late 50% t_{max} = time to late half-maximal concentration; N = number of patients; $t_{1/2}$ = half-life; t_{max} = time to maximum concentration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extravascular administration.

[a] Reference=Humalog.

[b] Median (minimum – maximum).

[c] N=13.

[d] Geometric mean (range).

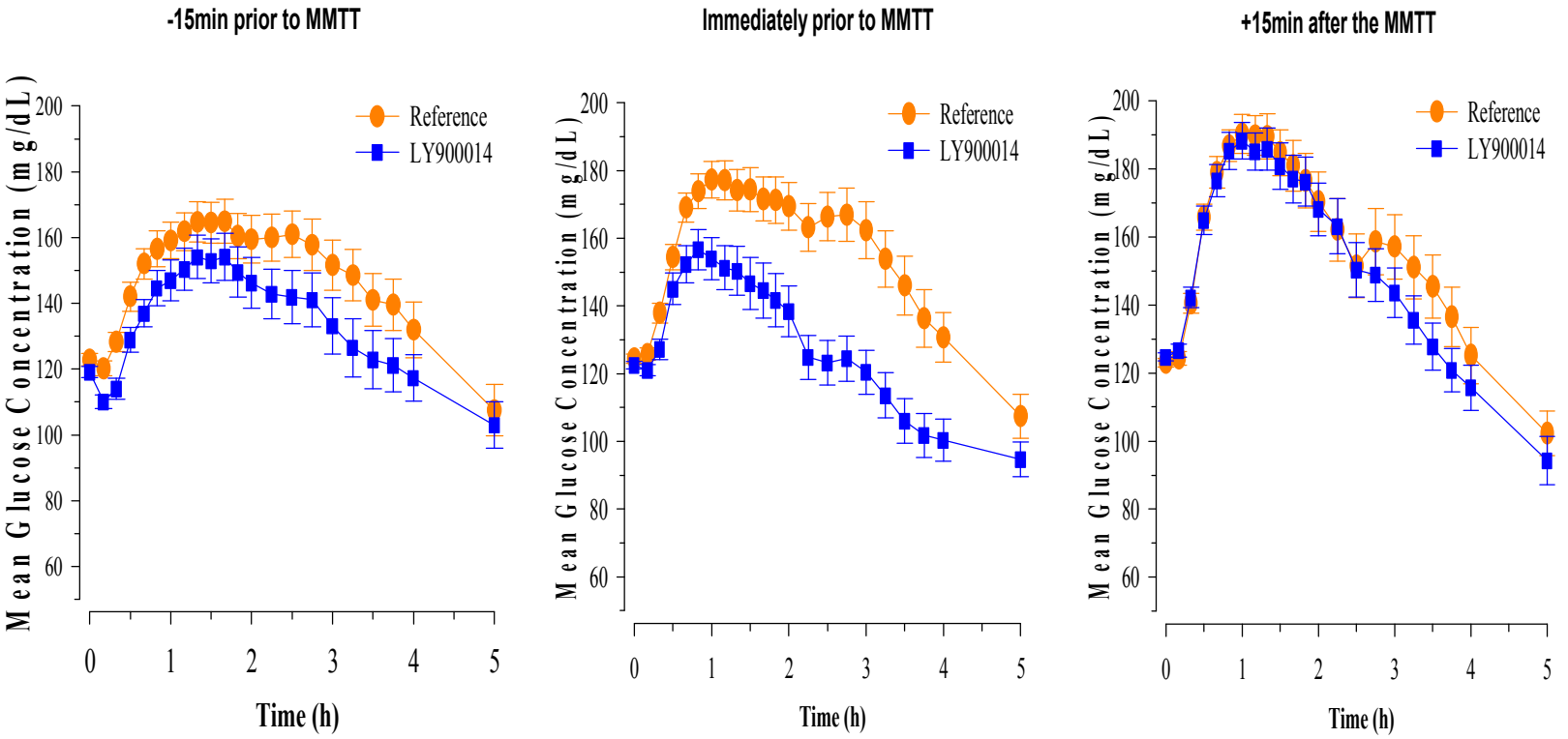
(Source: CSR Table ITRH.7.4.)

2.7.6.13.2.4　薬力学

パート A の結果を図 2.7.6.13-2 及び表 2.7.6.13-4 に、パート B の結果を図 2.7.6.13-3 に示す。

パート A では、食事に対するすべての投与タイミング［食事開始 15 分前、食直前（0 分）、食後開始 15 分後］で、ヒューマログと比べて、本剤で平均グルコース濃度の低下が認められた。ヒューマログと比べたときの本剤投与時の食後グルコース濃度の低下は、食直前投与で最も大きかった。

パート B では、本剤及びヒューマログ共に Day 1 と Day 14 で食後グルコース濃度に統計学的に有意な差はなく、PD 作用は、14 日間の反復皮下投与後も維持されていた。



Abbreviations: MMTT = Mixed meal tolerance test;
Reference = Humalog
(Source: CSR Figure ITRH.7.3.)

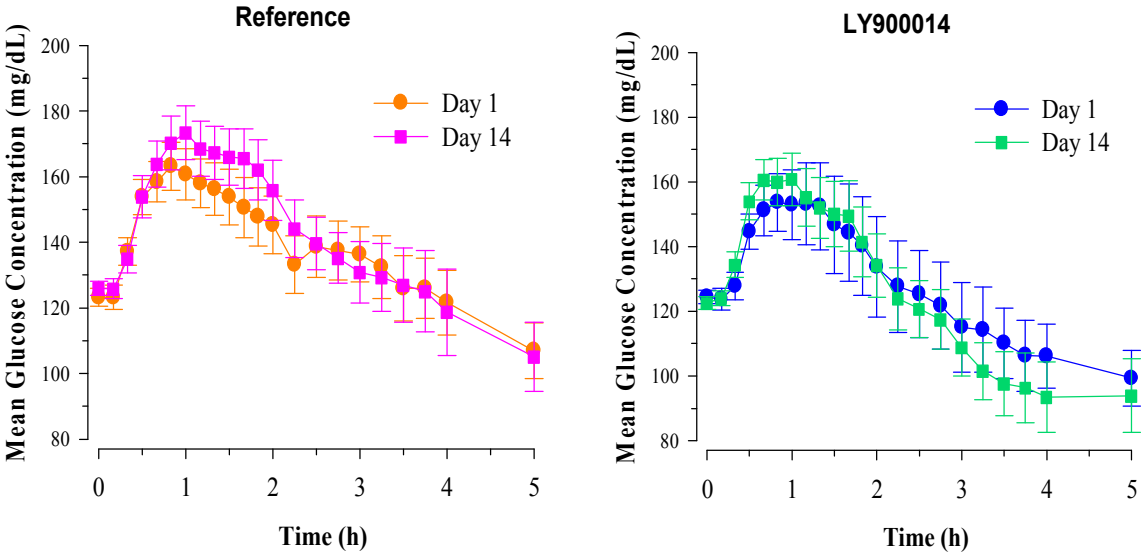
図 2.7.6.13-2　本剤又はヒューマログを単回皮下投与したときの
平均グルコース濃度推移（±標準誤差）（ITRH 試験パート A）

表 2.7.6.13-4 本剤又はヒューマログを単回皮下投与したときの PD パラメータ
（ITRH 試験パート A）

	Arithmetic Mean (SD)					
GD Parameters	**Insulin Lispro (Reference)[a]**			**LY900014 (Test)**		
Minutes	-15	0	+15	-15	0	+15
N	29	29	29	29	29	29
BG_{max} (mg/dL)	57 (31.3)	68.5 (32.6)	79.7 (34.3)	46.4 (35.5)	46.6 (32.1)	72.4 (30.9)
BG_{1h} (mg/dL)	33.7 (28.1)	51.6 (27.4)	65.1 (29.5)	23.6 (31.2)	30.2 (33.8)	63.3 (29)
BG_{2h} (mg/dL)	34.1 (37.4)	43.7 (36.3)	45.1 (46.1)	22.9 (38.5)	14.6 (40.3)	43.1 (41.7)
$BGAUC_{(0-30min)}$ (mg•h/dL)	1.18 (5.33)	4.47 (4.5)	5.82 (5.02)	-3.3 (4.73)	2.09 (5.58)	6.5 (5.5)
$BGAUC_{(0-1h)}$ (mg•h/dL)	15 (17.9)	26.5 (15.5)	33.8 (16.1)	4.88 (16)	16.6 (19.9)	33.7 (17.8)
$BGAUC_{(0-2h)}$ (mg•h/dL)	52.4 (47.3)	74.4 (44.7)	92 (49.8)	32.7 (48.4)	39.4 (57.1)	88.6 (49.3)
$BGAUC_{(0-3h)}$ (mg•h/dL)	85.3 (79)	114 (78.3)	126 (93.8)	50.6 (85.1)	40.7 (86.5)	118 (85.6)
$BGAUC_{(0-4h)}$ (mg•h/dL)	102 (108)	134 (115)	144 (136)	63.9[b] (114)	26.9[c] (107)	121 (111)
$BGAUC_{(0-5h)}$ (mg•h/dL)	93.8 (135)	125 (143)	142[c] (161)	58.9[d] (130)	1.47[c] (118)	101 (131)
$BGAUC_{(2-5h)}$ (mg•h/dL)	24.2 (90.9)	30.7 (95.1)	27.7[c] (103)	5.37[d] (83.1)	-40.8[c] (67.1)	-5.87 (81.8)

Abbreviations: BGAUC(0-30min) = Change from Baseline Glucose Area under the concentration-vs time curve from time zero to 30 minutes postdose; BGAUC(0-1h) = Change from Baseline Glucose Area under the concentration-vs time curve from time zero to 1 hour postdose; BGAUC(0-2h) = Change from Baseline Glucose Area under the concentration-vs time curve from time zero to 2 hours postdose; BGAUC(0-3h) = Change from Baseline Glucose Area under the concentration-vs time curve from time zero to 3 hours postdose; BGAUC(0-4h) = Change from Baseline Glucose Area under the concentration-vs time curve from time zero to 4 hours postdose; BGAUC(0-5h) = Change from Baseline Glucose Area under the concentration-vs time curve from time zero to 5 hours postdose; BGAUC(2-5h) = Change from Baseline Glucose Area under the concentration-vs time curve from time 2 to 5 hours postdose; BG1h = change from baseline glucose at 1 hour; BG2h = change from baseline glucose at 2 hours; BG_{max} = maximum change from baseline glucose value; SD = Standard deviation;
N = number of subjects; PD = pharmacodynamics.

[a] Reference=Humalog.
[b] N = 27.
[c] N = 28.
[d] N = 26.
(Source: CSR Table ITRH.7.8.)



Abbreviation: Reference=Humalog
(Source: CSR Figure ITRH.7.4.)

図 2.7.6.13-3　本剤又はヒューマログを反復投与したときの Day 1 及び Day 14 での平均グルコース濃度推移（±標準誤差）（ITRH 試験パート B）

2.7.6.13.2.5　安全性

2.7.6.13.2.5.1　有害事象

パート A

有害事象は少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた 30 例のうち 7 例（本剤 5 例、ヒューマログ 2 例）に認められた。比較的発現割合の高い有害事象は、血栓性静脈炎（5 件）であった（表 2.7.6.13-5）。有害事象の重症度は軽度 6 件、中等度 1 件であり、治験薬との因果関係は否定された。本剤及びヒューマログの食事に対する投与タイミング［食事開始 15 分前、食直前（0 分）、食事開始 15 分後］と有害事象の発現割合にあきらかな関連は認められなかった。

パート B

有害事象は少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた 29 例のうち 2 例（本剤 1 例、ヒューマログ 1 例）に認められた。比較的発現割合の高い有害事象は、頭痛及び発熱（各 1 件）であった（表 2.7.6.13-6）。有害事象の重症度は軽度又は中等度（各 1 件）であり、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.13-5　治験薬との因果関係を問わない有害事象（ITRH 試験パート A）

System organ class MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of patients with adverse events] (percentage of patients with adverse events) LY900014 (Test -15 min) (N=29)	 LY900014 (Test 0 min) (N=29)	 LY900014 (Test +15 min) (N=29)
Musculoskeletal and connective tissue disorders 筋骨格系および結合組織障害			
Back pain 背部痛			
Pain in extremity 四肢痛			
Total			
Vascular disorders 血管障害			
Thrombophlebitis 血栓性静脈炎	2 [2] (6.9%)	3 [3] (10.3%)	
Thrombophlebitis superficial 表在性血栓性静脈炎			
Total	2 [2] (6.9%)	3 [3] (10.3%)	
Nervous system disorders 神経系障害			
Headache 頭痛			
Total			
Infections and infestations 感染症および寄生虫症			
Nasopharyngitis 鼻咽頭炎			
Total			
Overall Total	2 [2] (6.9%)	3 [3] (10.3%)	0 [0] (0.0%)

Frequency of Patients with Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) for Study I8B-FW-ITRH - Part A

System organ class MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of patients with adverse events] (percentage of patients with adverse events) Insulin lispro (Reference -15 min) (N=29)	 Insulin lispro (Reference 0 min) (N=30)	 Insulin lispro (Reference +15 min) (N=29)
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
筋骨格系および結合組織障害			
Back pain			
背部痛			
Pain in extremity			
四肢痛			
Total			
Vascular disorders			
血管障害			
Thrombophlebitis			
血栓性静脈炎			
Thrombophlebitis superficial	1 [1] (3.4%)		
表在性血栓性静脈炎			
Total	1 [1] (3.4%)		
Nervous system disorders			
神経系障害			
Headache			1 [1] (3.4%)
頭痛			
Total			1 [1] (3.4%)
Infections and infestations			
感染症および寄生虫症			
Nasopharyngitis			
鼻咽頭炎			
Total			
Overall Total	1 [1] (3.4%)	0 [0] (0.0%)	1 [1] (3.4%)

Frequency of Patients with Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) for Study I8B-FW-ITRH - Part A

System organ class MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of patients with adverse events] (percentage of patients with adverse events) Humalog (N=30)	 All (N=30)
Musculoskeletal and connective tissue disorders 筋骨格系および結合組織障害		
Back pain 背部痛	5 [4] (13.3%)	5 [4] (13.3%)
Pain in extremity 四肢痛	1 [1] (3.3%)	1 [1] (3.3%)
Total	6 [5] (16.7%)	6 [5] (16.7%)
Vascular disorders 血管障害		
Thrombophlebitis 血栓性静脈炎		5 [4] (13.3%)
Thrombophlebitis superficial 表在性血栓性静脈炎		1 [1] (3.3%)
Total		6 [5] (16.7%)
Nervous system disorders 神経系障害		
Headache 頭痛	3 [2] (6.7%)	4 [3] (10.0%)
Total	3 [2] (6.7%)	4 [3] (10.0%)
Infections and infestations 感染症および寄生虫症		
Nasopharyngitis 鼻咽頭炎	1 [1] (3.3%)	1 [1] (3.3%)
Total	1 [1] (3.3%)	1 [1] (3.3%)
Overall Total	10 [8] (26.7%)	17 [11] (36.7%)

Humalog：ヒューマログ（治験薬投与期間外）、Insulin lispro (Reference)：ヒューマログ（対照薬）
*Adverse events with a change in severity are only counted one time at the highest severity
MedDRA version 18.1
N = Number of patients studied
For TEAEs that occurred after first dose of IP, if occurred between the IP dose start time for the MMTT, and the next dose of Humalog or the IP dose start time for the next MMTT or the end of the trial for the last period (whichever comes first), they will be derived as being related to the corresponding IP. Others will be derived as being related to Humalog
(Source: CSR Table ITRH.8.2.)

表 2.7.6.13-6 治験薬との因果関係を問わない有害事象（ITRH 試験パート B）

System organ class MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of patients with adverse events] (percentage of patients with adverse events) LY900014 (Test) (N=15)	Insulin lispro (Reference) (N=14)	Humalog (N=27)	All (N=29)
Ear and labyrinth disorders 耳および迷路障害				
Vertigo 回転性めまい			1 [1] (3.7%)	1 [1] (3.4%)
Total			1 [1] (3.7%)	1 [1] (3.4%)
General disorders and administration site conditions 一般・全身障害および投与部位の状態				
Pyrexia 発熱		1 [1] (7.1%)		1 [1] (3.4%)
Total		1 [1] (7.1%)		1 [1] (3.4%)
Nervous system disorders 神経系障害				
Headache 頭痛	1 [1] (6.7%)			1 [1] (3.4%)
Total	1 [1] (6.7%)			1 [1] (3.4%)
Overall Total	1 [1] (6.7%)	1 [1] (7.1%)	1 [1] (3.7%)	3 [3] (10.3%)

Humalog：ヒューマログ（治験薬投与期間外）、Insulin lispro (Reference)：ヒューマログ（対照薬）
*Adverse events with a change in severity are only counted one time at the highest severity
MedDRA version 18.1
N = Number of patients studied
For TEAEs that occurred after first dose of IP, if occurred between the IP dose start time for the MMTT, and the next dose of Humalog or the IP dose start time for the next MMTT or the end of the trial for the last period (whichever comes first), they will be derived as being related to the corresponding IP. Others will be derived as being related to Humalog
(Source: CSR Table ITRH.8.4.)

2.7.6.13.2.5.2 死亡及びその他重篤な有害事象

試験期間中、死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.13.2.5.3 低血糖

ほとんどの低血糖は MMTT の期間中に発現した。パート A 及びパート B の MMTT 期間中、食後 2 時間超から 4 時間までの血糖値が確認された低血糖（血糖値が 70 mg/dL 以下）の件数は、食直前投与の場合では本剤の方がヒューマログに比べて増加していた。パート A の食事 15 分前投与でも同様の件数の増加が認められた。

2.7.6.13.2.5.4 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

試験期間中、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。

2.7.6.13.3 結論

インスリン頻回注射法を実施している T2D 患者において、ヒューマログと比べて、本剤ではリスプロの吸収が早期にシフトし、速い消失が認められた。また、2 週間反復皮下投与したときもリスプロの PK の差は維持された。食事に対するすべての投与タイミングで、ヒューマログと比べて、本剤で食後グルコース濃度の低下が認められた。また、両剤の PD 作用は、14 日間の反復皮下投与後も維持されていた。