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）

2.7.6.14.1 試験方法

標題

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 リスプロ製剤を単回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

2 施設（ドイツ）

試験実施期間

2017 年 5 月 24 日～2017 年 11 月 18 日

開発の相

第 I 相

目的

主要目的：

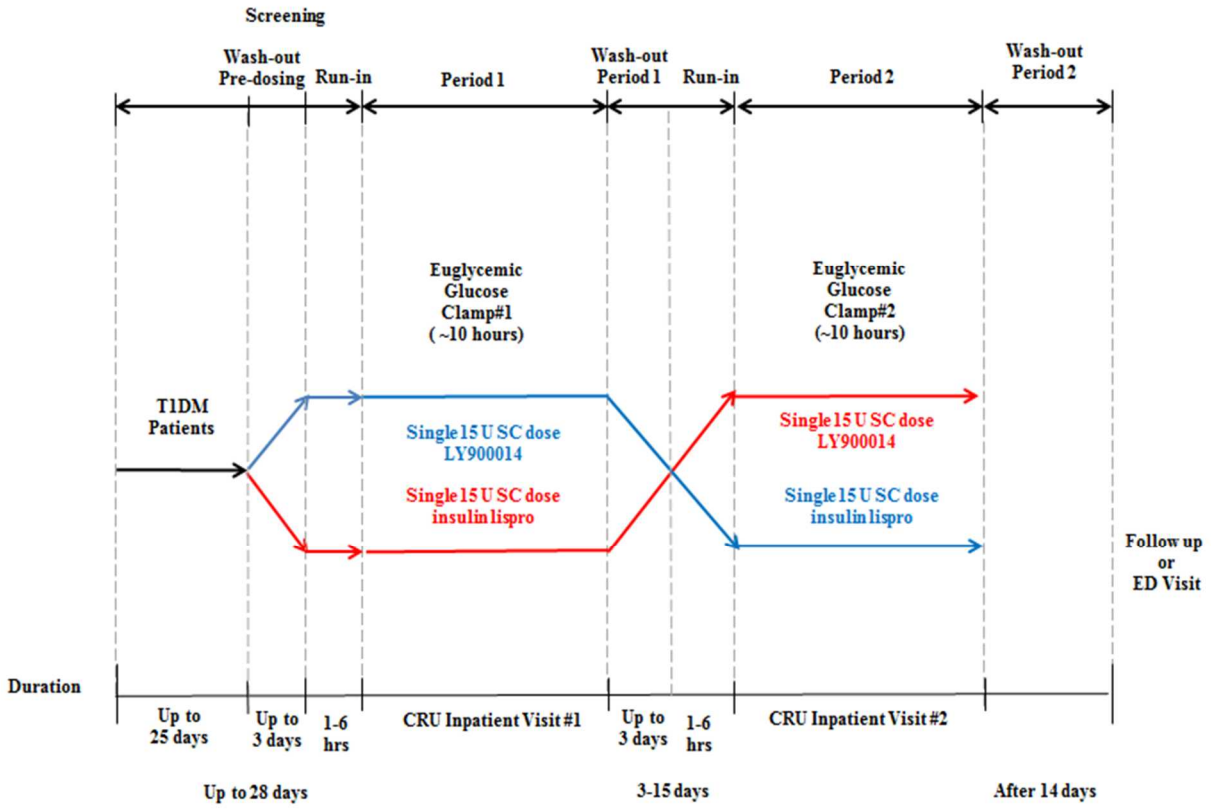
- 高齢及び非高齢の 1 型糖尿病（T1D）患者に、LY900014 市販予定製剤（本剤）又はインスリン リスプロ市販製剤（ヒューマログ®）を 15 U 単回皮下投与したときのインスリン リスプロ（リスプロ）の薬物動態（PK）を評価する。

副次目的：

- 高齢及び非高齢の T1D 患者に、本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。
- 高齢及び非高齢の T1D 患者に、本剤を 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。

試験デザイン

本試験は、インスリン頻回注射法又は持続皮下インスリン注入法を実施している高齢及び非高齢の T1D 患者を対象とした第 I 相、無作為化、被験者及び評価者盲検、2 剤 2 期クロスオーバー試験であった（図 2.7.6.14-1）。本剤又はヒューマログを 15 U 単回皮下投与した。各期に 10 時間の正常血糖クランプを行った。



Abbreviations: CRU = clinical research unit; ED = early discontinuation; SC = subcutaneous; T1DM = type 1 diabetes mellitus.
(Source: CSR Figure ITRR.5.1.)

図 2.7.6.14-1　試験デザイン（ITRR 試験）

被験者数

高齢患者群

計画：組入れ 42 例、完了 34 例

結果：組入れ 39 例、投与 38 例、完了 37 例

非高齢患者群

計画：組入れ 42 例、完了 34 例

結果：組入れ 41 例、投与 41 例、完了 38 例

主な選択基準

高齢患者群は年齢 65 歳以上、非高齢患者群は年齢 18～45 歳、体格指数（BMI）18.5～30.0 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、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、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 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：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。各期の間の休薬期間を 3～15 日間とした。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}）、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-∞)］、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）、治験薬投与から消失相において血清中リスプロ濃度が定量下限値まで低下するまでの時間（Duration）

＜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}）、クランプ実施時間の 10 時間又は少なくとも 30 分間グルコース注入せずに血糖値が 200 mg/dL を超えた時間のいずれか早い時間（$tGIR_{last}$）、インスリンの作用持続時間（T_{onset} と $tGIR_{last}$ の差）（Duration of action）

＜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 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。

2.7.6.14.2　試験成績

2.7.6.14.2.1　被験者の内訳

80 例（高齢患者群：39 例、非高齢患者群：41 例）が組入れられ、79 例（高齢患者群：38 例、非高齢患者群：41 例）が少なくとも 1 回の治験薬の投与を受け、75 例（高齢患者群：37 例、非高齢患者群：38 例）が試験を完了した。高齢患者群で試験を中止した 2 例のうち、1 例は収縮期血圧の上昇のため治験薬投与前に中止し、1 例は低血圧のため第 1 期の後に中止した。非高齢患者群で試験を中止した 3 例のうち、1 例は被験者の意思により第 1 期の後に中止し、1 例は試験手順／予想されるリスクへの懸念から第 1 期の後に中止し、1 例は低血糖（重症低血糖）のため第 1 期の後に中止した。

2.7.6.14.2.2　人口統計学的特性

組入れられた 80 例（高齢患者群：39 例、非高齢患者群：41 例）の被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.14-1 に示す。

表 2.7.6.14-1　人口統計学的特性（ITRR 試験）

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

		Elderly adults	Younger adults	Overall
Number of Patients studied		39	41	80
Age (years)	Mean	68.5	32.0	49.8
	SD	2.7	6.8	19.1
	Median	68.0	30.0	44.5
	Minimum	65	22	22
	Maximum	77	45	77
Sex	Male	22 (56.4%)	28 (68.3%)	50 (62.5%)
	Female	17 (43.6%)	13 (31.7%)	30 (37.5%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Not Hispanic or Latino	39 (100.0%)	41 (100.0%)	80 (100.0%)
Race	American Indian or Alaska Native	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Asian	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	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	39 (100.0%)	41 (100.0%)	80 (100.0%)

[redacted]

Page 1 of 3

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

		Elderly adults	Younger adults	Overall
Hip circumference (cm)	Mean	101.39	99.28	100.31
	SD	6.92	6.65	6.82
	Median	102.20	100.70	100.90
	Minimum	83.6	80.1	80.1
	Maximum	112.2	108.3	112.2
Waist circumference (cm)	Mean	95.06	89.43	92.18
	SD	11.34	9.14	10.59
	Median	96.60	91.00	92.15
	Minimum	70.7	72.2	70.7
	Maximum	114.5	112.0	114.5
Weight (kg)	Mean	76.66	78.39	77.55
	SD	12.81	10.00	11.41
	Median	77.60	79.60	77.90
	Minimum	52.4	56.0	52.4
	Maximum	101.8	100.2	101.8
Height (cm)	Mean	170.49	177.73	174.20
	SD	10.01	7.83	9.62
	Median	170.00	177.00	175.00
	Minimum	152.0	164.0	152.0
	Maximum	190.0	200.0	200.0
Body mass index (kg/m^2)	Mean	26.23	24.77	25.48
	SD	2.63	2.35	2.58
	Median	26.21	24.84	25.43
	Minimum	19.6	19.7	19.6
	Maximum	30.0	28.7	30.0

[redacted]

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

		Elderly adults	Younger adults	Overall
Screening HbA1c (%)	Mean	7.21	7.19	7.20
	SD	0.71	0.60	0.65
	Median	7.10	7.30	7.20
	Minimum	5.5	5.6	5.5
	Maximum	8.8	8.5	8.8
Duration of T1DM (years)	Mean	37.493	17.670	27.334
	SD	14.657	9.262	15.691
	Median	38.625	17.726	25.221
	Minimum	3.38	2.57	2.57
	Maximum	61.76	36.47	61.76
Previous Insulin therapy	Human Mixtard	0 (0.0%)	1 (2.4%)	1 (1.3%)
	Insulin Aspart	14 (35.9%)	21 (51.2%)	35 (43.8%)
	Insulin Degludec	0 (0.0%)	1 (2.4%)	1 (1.3%)
	Insulin Detemir	3 (7.7%)	6 (14.6%)	9 (11.3%)
	Insulin Glargine	19 (48.7%)	14 (34.1%)	33 (41.3%)
	Insulin Glulisine	2 (5.1%)	4 (9.8%)	6 (7.5%)
	Insulin Human	2 (5.1%)	0 (0.0%)	2 (2.5%)
	Insulin Human Injection, Isophane	2 (5.1%)	3 (7.3%)	5 (6.3%)
	Insulin Lispro	21 (53.8%)	15 (36.6%)	36 (45.0%)
	Insulin Lispro Protamine Suspension	5 (12.8%)	1 (2.4%)	6 (7.5%)

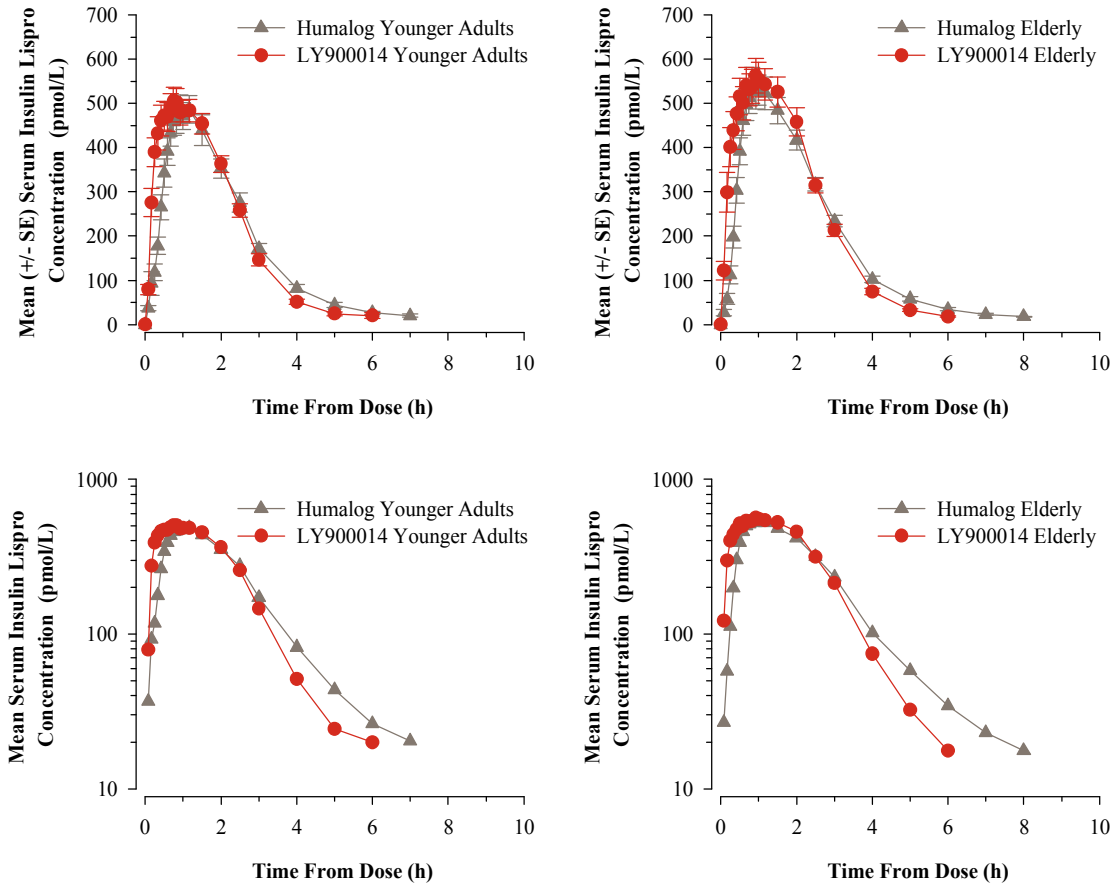
[redacted]

(Source: CSR Table ITRR.6.1.)

2.7.6.14.2.3 薬物動態

非高齢及び高齢患者に本剤又はヒューマログを投与したときの平均血清中リスプロ濃度推移を図 2.7.6.14-2 に、リスプロの PK パラメータを表 2.7.6.14-2 に示す。非高齢及び高齢患者に、本剤又はヒューマログを投与したときの PK パラメータを比較した統計解析の結果を ITRR 試験治験総括報告書（第 5.3.3.3.1 項）Table ITRR.7.2 及び Table ITRR.7.3（非高齢患者）、Table ITRR.7.4 及び Table ITRR.7.5（高齢患者）に示す。

統計解析の結果、ヒューマログと比べて本剤投与時では early 50% t_{max}（最小二乗平均値）は、非高齢患者群で 49%（14 分）短縮し、高齢患者群で 44%（12 分）短縮した。両患者群において、本剤投与時の Onset of Appearance（最小二乗平均値）は 1.3 分であり、ヒューマログと比べて 5 分以上速かった。この速やかな吸収により、両患者群で本剤投与時の AUC(0-15min)（最小二乗平均値）が約 7.2 倍、AUC(0-30min)（最小二乗平均値）が 2.4～2.7 倍に増加し、早期の曝露量が統計学的に有意に増加した。また、本剤投与時の AUC(3-10h)（最小二乗平均値）は、ヒューマログと比べて非高齢患者群で 41%減少し、高齢患者群で 39%減少した。しかし、いずれの患者群でも、本剤とヒューマログの間でリスプロの総曝露量［AUC(0-∞)］、C_{max} 又は t_{max} に有意差は認められなかった。以上のように、いずれの患者群においても、本剤を投与したとき、ヒューマログと比べて、リスプロの吸収が早期にシフトし、後期の曝露量の減少、Duration の短縮が認められた。本剤又はヒューマログを投与したときの血清中リスプロ濃度推移の違いは非高齢患者群及び高齢患者群間で同様であった。



Abbreviations: SE = standard error; T1DM = type 1 diabetes mellitus.
(Source: CSR Figure ITRR.7.1.)

図 2.7.6.14-2　非高齢（左）及び高齢（右）の T1D 患者に本剤又はヒューマログを投与したときの平均血清中リスプロ濃度推移（上：線形目盛、下：対数目盛）（ITRR 試験）

表 2.7.6.14-2 非高齢及び高齢の T1D 患者に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（ITRR 試験）

	Geometric Mean (CV% Geometric Mean)			
	Younger Adults		Elderly	
PK Parameters	**15 U Humalog**	**15 U LY900014**	**15 U Humalog**	**15 U LY900014**
N	39	40	37	37
C_{max} (pmol/L)	536 (41)	568 (39)	578 (45)	617 (45)
t_{max}[a] (hr)	0.92 (0.17-2.5)	0.83 (0.17-3.00)	0.92 (0.42-2.5)	0.92 (0.17-2.5)
Early 50% t_{max}[a] (min)	26.9[b] (9.08-65.5)	13.6[c] (7.07-54.7)	26.4 (14.3-59.7)	13.3[d] (6.47-41.2)
Late 50% t_{max}[a] (min)	151[e] (20.5-301)	138 (18.2-343)	158 (47.4-231)	162 (48.1-226)
Onset of Appearance (min)	6.49[b] (4.64-17.5)	0.734 (0.108-6.33)	5.56 (0.352-38.7)	0.781 (0.0919-7.58)
AUC(0-15min) (pmol•h/L)	5.03[b] (263)	36.4 (82)	5.41[d] (158)	37.8 (93)
AUC(0-30min) (pmol•h/L)	51.1 (96)	135 (60)	58.4[d] (73)	140 (63)
AUC(0-1h) (pmol•h/L)	257 (52)	363 (49)	276 (72)	389 (49)
AUC(0-10h) (pmol•h/L)	1170 (30)	1210 (24)	1400 (29)	1430 (26)
AUC(2-10h) (pmol•h/L)	463 (45)	358 (51)	620 (33)	500 (38)
AUC(3-10h) (pmol•h/L)	195 (79)	114 (88)	302 (50)	185 (61)
AUC(0-t_{last}) (pmol•h/L)	1160 (31)	1190 (24)	1380 (29)	1410 (26)
AUC(0-∞) (pmol•h/L)	1180 (30)	1210 (24)	1400 (28)	1430 (26)
CL/F (L/h)	76.2 (30)	74.2 (24)	63.7 (28)	62.6 (26)
Duration[a] (min)	420[e] (300-600)	360[b] (240-480)	480[f] (240-600)	420 (240-540)

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; AUC(0-15min) = AUC from time zero to 15 minutes; AUC(0-30min) = AUC from time zero to 30 minutes; AUC(0-1h) = AUC from time zero to 1 hour; AUC(0-10h) = AUC from time zero to 10 hours; AUC(2-10h) = AUC from time 2 to 10 hours; AUC(3-10h) = AUC from time 3 to 10 hours; AUC(0-t_{last}) = AUC from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; AUC(0-∞) = AUC from time zero to infinity; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after extravascular administration; C_{max} = maximum observed 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; N = number of patients; onset of appearance = time from study drug administration until the first time serum insulin lispro concentrations reached the lower limit of quantification; PK= pharmacokinetics; T1DM = type 1 diabetes mellitus; t_{max} = time of maximum observed drug concentration; duration = time from study drug administration until the serum insulin lispro concentrations reached the lower limit of quantification in the terminal phase.

[a] Median (min-max).

[b] N=38.

[c] N=39.

[d] N=36.

[e] N=37.

[f] N=33.

(Source: CSR Table ITRR.7.1.)

2.7.6.14.2.4 薬力学

非高齢及び高齢患者に本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 2.7.6.14-3 に示す。非高齢及び高齢患者に、本剤又はヒューマログを投与したときの PD パラメータを比較した統計解析の結果を ITRR 試験治験総括報告書（第 5.3.3.3.1 項）Table ITRR.7.11 及び Table ITRR.7.12（非高齢患者）、Table ITRR.7.13 及び Table ITRR.7.14（高齢患者）に示す。

統計解析の結果、両患者群において、本剤投与時ではヒューマログと比べて統計学的に有意に早くインスリン作用が発現し、T_{onset}（最小二乗平均値）は 11～12 分短縮した。さらに、ヒューマログと比べて、本剤の early 50% tR_{max}（最小二乗平均値）は非高齢患者群で 30%、高齢患者群で 21%減少した。本剤の速やかなインスリン作用発現により、正常血糖クランプによるグルコース注入量は早期に統計学的に有意に増加した。また、本剤投与の速やかなインスリン作用発現及び消失により、クランプ持続時間（Duration of action）（最小二乗平均値）は非高齢患者群で 44 分、高齢患者群で 34 分短縮した。しかし、クランプによる G_{tot} については、本剤及びヒューマログの間で統計学的な有意差は認められなかった。以上のように、本剤を投与したとき、早期のインスリン作用が速やかに発現し、後期のインスリン作用が低下し、インスリン作用の持続時間が短縮した。本剤とヒューマログの間での PD の変化の違いは、両患者群において同様であった。

表 2.7.6.14-3 非高齢及び高齢の T1D 患者に本剤又はヒューマログを投与したときの PD パラメータ（ITRR 試験）

	Geometric Mean (CV% Geometric Mean)			
	Younger Adults		Elderly	
PD Parameters	**15 U Humalog**	**15 U LY900014**	**15 U Humalog**	**15 U LY900014**
N	39	40	35	37
R_{max} (mg/kg/min)	6.23 (40)	7.18 (43)	5.43 (53)	6.24 (51)
tR_{max}[a] (min)	120 (54-228)	120 (54-198)	150 (54-276)	132 (30-210)
Early 50% tR_{max}[a] (min)	46.6 (14.4-85.2)	33.3 (16.6-63.2)	44.7 (28.2-83.2)	30.2 (11.6-101)
Late 50% tR_{max}[a] (min)	231 (134-334)	204 (108-344)	259 (170-468)	228 (89.5-303)
T_{onset}[a] (min)	31.2 (3-72)	21.6 (3-36)	31.2 (1.8-78)	19.2 (4.2-36)
G_{tot} (mg/kg)	1150 (30)	1170 (33)	1090 (43)	1140 (42)
G_{tot}(0-30min)[b] (mg/kg)	14.7 (130)	40.8 (57)	13.3 (134)	42.6 (70)
G_{tot}(0-1h)[b] (mg/kg)	108 (60)	201 (45)	110 (74)	188 (57)
G_{tot}(0-2h) (mg/kg)	408 (48)	538 (48)	342 (67)	451 (60)
G_{tot}(2h-End) (mg/kg)	711 (33)	596 (40)	722 (41)	661 (40)
G_{tot}(3h-End)[b] (mg/kg)	422 (47)	272 (58)	465 (41)	360 (41)
G_{tot}(4h-End)[b] (mg/kg)	195 (75)	89.7 (111)	224 (60)	123 (58)
Duration of Action[a] (min)	323 (180-587)	284 (143-588)	346 (218-547)	319 (208-414)

Abbreviations: CV = 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 over the duration of the clamp procedure; G_{tot}(0-30min) = total amount of glucose infused over 30 minutes; G_{tot}(0-1h) = total amount of glucose infused over 1 hour; G_{tot}(0-2h) = total amount of glucose infused over 2 hours; G_{tot}(2h-End) = total amount of glucose infused from 2 hours postdose until the end of the clamp; G_{tot}(3h-End) = total amount of glucose infused from 3 hours postdose until the end of the clamp; G_{tot}(4h-End) = total amount of glucose infused from 4 hours postdose until the end of the clamp; late 50% tR_{max} = time to half-maximal glucose infusion rate after maximum glucose infusion rate; N = number of patients; PD = pharmacodynamics; R_{max} = maximum glucose infusion rate; T1DM = type 1 diabetes mellitus; T_{onset} = time to onset of insulin action; tR_{max} = time of R_{max}.

a Median (minimum – maximum).

b Arithmetic mean (%CV).

(Source: CSR Table ITRR.7.10.)

2.7.6.14.2.5 安全性

2.7.6.14.2.5.1 有害事象

高齢患者群で治験薬を 1 回以上投与した 38 例のうち、有害事象は本剤投与後 7 例 12 件（軽度 6 件、中等度 6 件）、ヒューマログ投与後 12 例 23 件（軽度 12 件、中等度 11 件）認められた。有害事象の発現割合は本剤と比べてヒューマログで高かった。全体で発現割合が高い有害事象は、嘔吐、頭痛、悪心であった（表 2.7.6.14-4）。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤投与後 3 例 4 件（軽度 1 件、中等度 3 件）、ヒューマログ投与後に 7 例 13 件（軽度 4 件、中等度 9 件）認められた。

非高齢患者群で治験薬を 1 回以上投与した 41 例のうち、有害事象は本剤投与後 6 例 13 件（軽度 8 件、中等度 5 件）、ヒューマログ投与後 6 例 14 件（軽度 8 件、中等度 6 件）認められた。有害事象の発現割合は本剤とヒューマログで同程度であった。全体で発現割合が高い有害事象は、嘔吐、悪心、頭痛であった（表 2.7.6.14-4）。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤投与後 4 例 10 件（軽度 6 件、中等度 4 件）、ヒューマログ投与後 4 例 11 件（軽度 7 件、中等度 4 件）認められた。

表 2.7.6.14-4　治験薬との因果関係を問わない有害事象（ITRR 試験）

Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by Treatment in Order of Frequency for Study I8B-MC-ITRR

Age Group: Elderly adults

MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of patients with adverse events] LY900014 (N=37)	Humalog (N=38)	All (N=38)
Vomiting 嘔吐	4 [3]	5 [5]	9 [6]
Headache 頭痛	1 [1]	4 [4]	5 [4]
Nausea 悪心	1 [1]	2 [2]	3 [3]
Nasopharyngitis 鼻咽頭炎	2 [2]		2 [2]
Rash 発疹	1 [1]	1 [1]	2 [2]
Abdominal discomfort 腹部不快感		1 [1]	1 [1]
Blister 水疱		1 [1]	1 [1]
Bradycardia 徐脈		1 [1]	1 [1]
Catheter site extravasation カテーテル留置部位漏出		1 [1]	1 [1]
Catheter site pain カテーテル留置部位疼痛	1 [1]		1 [1]
Contusion 挫傷		1 [1]	1 [1]
Decreased vibratory sense 振動覚低下		1 [1]	1 [1]
Hypertension 高血圧		1 [1]	1 [1]
Hypotension 低血圧		1 [1]	1 [1]
Injection site pain 注射部位疼痛		1 [1]	1 [1]
Injection site pruritus 注射部位そう痒感	1 [1]		1 [1]

Age Group: Elderly adults

MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of patients with adverse events] LY900014 (N=37)	Humalog (N=38)	All (N=38)
Loss of consciousness 意識消失		1 [1]	1 [1]
Somnolence 傾眠	1 [1]		1 [1]
Urinary tract infection 尿路感染		1 [1]	1 [1]

* Adverse events with a change in severity are only counted one time at the highest severity
MedDRA version 19.1
N = Number of patients studied

[redacted]

Page 1 of 2

Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by Treatment in Order of Frequency for Study I8B-MC-ITRR

Age Group: Younger adults

MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of patients with adverse events] LY900014 (N=40)	Humalog (N=39)	All (N=41)
Vomiting 嘔吐	3 [3]	4 [4]	7 [6]
Nausea 悪心	2 [2]	4 [4]	6 [5]
Headache 頭痛	2 [2]	3 [3]	5 [4]
Hyperhidrosis 多汗症	1 [1]	1 [1]	2 [2]
Nasopharyngitis 鼻咽頭炎	1 [1]	1 [1]	2 [2]
Somnolence 傾眠	1 [1]	1 [1]	2 [2]
Back pain 背部痛	1 [1]		1 [1]
Hypoglycaemia 低血糖	1 [1]		1 [1]
Injection site urticaria 注射部位蕁麻疹	1 [1]		1 [1]

* Adverse events with a change in severity are only counted one time at the highest severity
MedDRA version 19.1
N = Number of patients studied

[redacted]

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

2.7.6.14.2.5.2 死亡及びその他重篤な有害事象

試験期間中、死亡は認められなかった。重篤な有害事象は低血糖（重症低血糖）が非高齢患者群の 1 例で認められた。本事象は本剤投与後 6 日で発現し、グルコース静注により 5 分後に回復した。治験薬との因果関係は否定された。

試験中止に至った有害事象は 3 例に認められた（高齢患者群：2 例、非高齢患者群：1 例）。高齢患者群では、1 例が収縮期血圧上昇のため治験薬投与前に試験を中止し、1 例がヒューマログ投与後に認められた低血圧のため第 1 期の後に試験を中止した。このうち、ヒューマログ投与後に認められた低血圧 1 例は、治験担当医師により治験手順と関連ありと判断された。非高齢患者群では、1 例が本剤投与後に認められた低血糖（重症低血糖）のため試験を中止した。

2.7.6.14.2.5.3 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

試験期間中、バイタルサイン、臨床検査値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。

2.7.6.14.3 結論

高齢及び非高齢の T1D 患者のいずれにおいても、本剤を投与したとき、ヒューマログと比べて、リスプロの吸収が早期にシフトし、後期の曝露量は減少し、Duration も短縮したが、リスプロの総曝露量は同程度であった。高齢及び非高齢患者のいずれにおいても、本剤を投与したとき、ヒューマログと比べて、早期のインスリン作用が速やかに発現し、後期のインスリン作用は低下し、インスリン作用の持続時間は短縮した。クランプによる G_{tot} については、本剤及びヒューマログの間で統計学的な有意差は認められなかった。本剤とヒューマログの間での PK 及び PD の違いは、高齢及び非高齢患者において同様であった。高齢及び非高齢の T1D 患者に本剤を 15 U 単回皮下投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.15 I8B-MC-ITRL 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.4.1.1 項）

2.7.6.15.1 試験方法

標題

健康被験者に LY900014 製剤又はインスリン リスプロ製剤を単回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

2016 年 11 月[redacted]日～2016 年 12 月[redacted]日

開発の相

第 I 相

目的

主要目的：

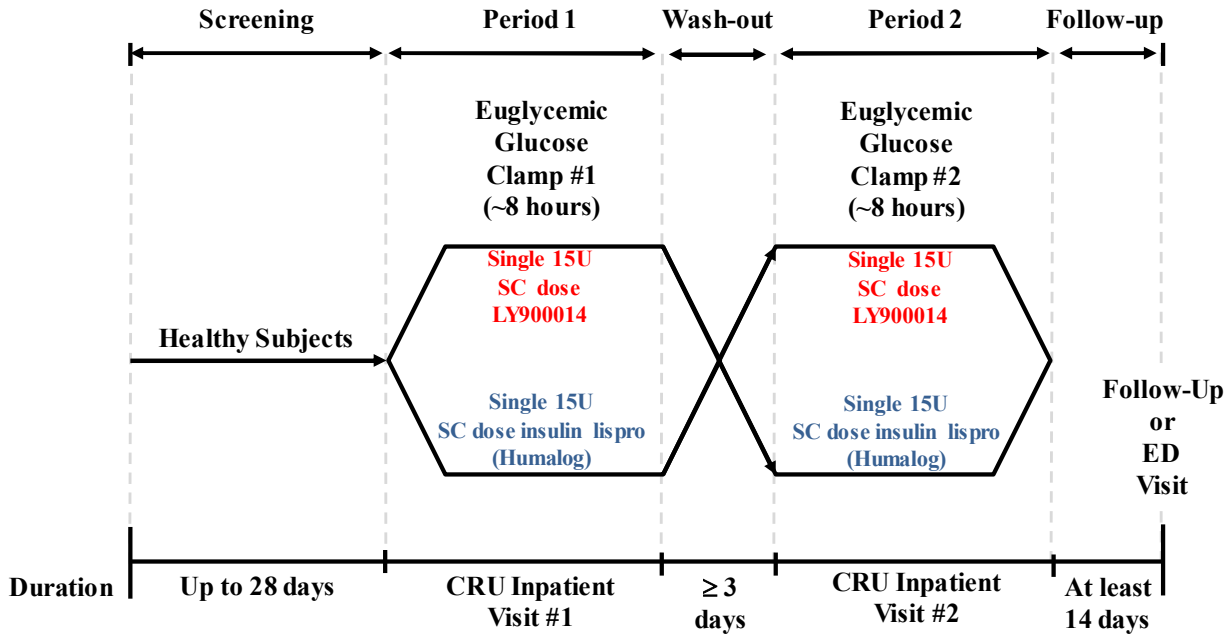
- 健康被験者に、LY900014 製剤（本剤）又はインスリン リスプロ製剤（ヒューマログ®）を 15 U 単回皮下投与したときのインスリン リスプロ（リスプロ）の薬物動態（PK）を評価する。

副次目的：

- 健康被験者に、本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。
- 健康被験者に、本剤又はヒューマログを 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。

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、被験者及び評価者盲検、2 剤 2 期クロスオーバー試験であった（図 2.7.6.15-1）。本剤又はヒューマログを 15 U 単回皮下投与した。各期に 8 時間の正常血糖クランプを行った。



Abbreviations: CRU = clinical research unit; ED = early discontinuation; SC = subcutaneous; U= unit.
(Source: CSR Figure ITRL.5.1.)

図 2.7.6.15-1　試験デザイン（ITRL 試験）

被験者数

計画：組入れ 42 例、完了 28 例

結果：無作為化 32 例、投与 32 例、完了 32 例

主な選択基準

年齢 21～70 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：インスリン リスプロ製剤（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。

各期に 8 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}）、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}）、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}）

＜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 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。

2.7.6.15.2 試験成績

2.7.6.15.2.1 被験者の内訳

32 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、32 例全例が試験を完了した。

2.7.6.15.2.2 人口統計学的特性

治験薬の投与を受けた 32 例の被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.15-1 に示す。

表 2.7.6.15-1　人口統計学的特性（ITRL 試験）

		Overall
Number of subjects studied		32
Age (years)	Mean	39.0
	SD	10.1
	Median	38.0
	Minimum	22
	Maximum	60
Sex	Male	29 (90.6%)
	Female	3 (9.4%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	0 (0.0%)
	Not Hispanic or Latino	32 (100.0%)
Race	American Indian or Alaska Native	0 (0.0%)
	Asian	32 (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	66.52
	SD	10.36
	Median	64.10
	Minimum	49.3
	Maximum	91.0
Height (cm)	Mean	168.86
	SD	7.43
	Median	168.35
	Minimum	153.2
	Maximum	189.0
Body mass index (kg/m^2)	Mean	23.27
	SD	2.86
	Median	22.94
	Minimum	18.5
	Maximum	29.9

[redacted]

Page 1 of 1
(Source: CSR Table ITRL.6.1.)

2.7.6.15.2.3　薬物動態

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 2.7.6.15-2 に示す。本剤は、ヒューマログと比べて、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、early 50% t_{max} が統計学的に有意に早く、AUC(0-∞)は同程度であった。したがって、本剤は、ヒューマログと比べて、リスプロの吸収が早期にシフトし、ヒューマログと総曝露量［AUC(0-∞)］が同程度であることが示された。

表 2.7.6.15-2 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（ITRL 試験）

	Geometric Mean (CV% Geometric Mean)	
PK Parameters	**15 U Humalog**	**15 U LY900014**
N	32	31[a]
C_{max}	692	867[b]
(pmol/L)	46	38
t_{max}[c]	1.17	1.17
(h)	(0.50 - 2.50)	(0.33 - 2.00)
$t_{1/2}$[d]	1.09	0.883
(h)	(0.492 - 2.56)	(0.538 - 1.73)
Early 50% t_{max}[c]	30.6	10.3[e]
(min)	(16.3 - 42.9)	(4.02 - 18.1)
Late 50% t_{max}[c]	198	163
(min)	(77.8 - 416)	(32.9 - 226)
AUC(0-30min)	54.3	251
(pmol•h/L)	100	53
AUC(0-1h)	304	609
(pmol•h/L)	62	47
AUC(0-2h)	885	1310
(pmol•h/L)	43	33
AUC(2-8h)	956	662
(pmol•h/L)	36	43
AUC(0-8h)	1930	2050
(pmol•h/L)	19	18
AUC(0-t_{last})	1930	2050
(pmol•h/L)	19	18
AUC(0-∞)	1990	2060
(pmol•h/L)	18	18
CL/F	45.0	43.4
(L/h)	18	18
Vz/F	70.5	55.3
(L)	45	30

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; AUC(0-30min) = AUC from time zero to 30 minutes; AUC(0-1h) = AUC from time zero to 1 hour; AUC(0-2h) = AUC from time zero to 2 hour; AUC(0-8h) = AUC from time zero to 8 hours; AUC(2-8h) = AUC from time 2 hours to 8 hours; AUC(0-t_{last}) = AUC from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; AUC(0-∞) = AUC from time zero to infinity; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after extra-vascular administration; C_{max} = maximum observed 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; N = number of subjects; PK= pharmacokinetics; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant in noncompartmental analysis; t_{max} = time of maximum observed drug concentration; Vz/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extra-vascular administration.

a Excludes one subject – very high concentration due to no absorption phase.

b N=30

c Median (minimum – maximum).

d Geometric mean (range).

e N=30

(Source: CSR Table ITRL.7.1.)

2.7.6.15.2.4 薬力学

本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 2.7.6.15-3 に示す。本剤は、ヒューマログと比べて、T_{onset}及び early 50% tR_{max}が統計学的に有意に早く、G_{tot}(0-30min)及び G_{tot}(0-1h)が統計学的に有意に増加した。ヒューマログと比べて、本剤の G_{tot} はわずかに低かったが、比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 に含まれており、R_{max} に統計学的有意差は認められなかった。ヒューマログと比べて、本剤の早期のグルコース濃度低下作用が示され、本剤とヒューマログの全体の PD 反応は同程度であった。

表 2.7.6.15-3 本剤又はヒューマログを投与したときの PD パラメータ（ITRL 試験）

	Geometric Mean (CV% Geometric Mean)	
PD Parameters	**15U Humalog**	**15U LY900014**
N	32	32
R_{max} (mg/min)	460 (34)	463 (36)
tR_{max}[a] (min)	183 (42.0 - 330)	138 (30.0-234)
Early 50% tR_{max}[a] (min)	49.4 (23.7 - 149)	25.6 (13.4 - 63.9)
Late 50% tR_{max}[a] (min)	332[b] (249 - 448)	276 (60.6 - 396)
T_{onset}[a] (min)	34.8 (19.8 - 55.2)	19.8 (10.2 - 34.8)
G_{tot} (mg)	125000 (34)	115000 (32)
G_{tot}(0-30min) (mg)	181 (734)	2490 (101)
G_{tot}(0-1h) (mg)	5590 (84)	12300 (46)

Abbreviations: CV = 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 over the duration of the clamp procedure; G_{tot}(0-30min) = total amount of glucose infused over 30 minutes; G_{tot}(0-1h) = total amount of glucose infused over 1 hour; late 50% tR_{max} = time to half-maximal glucose infusion rate after maximum glucose infusion rate; N = number of subjects; PD = pharmacodynamics; R_{max} = maximum glucose infusion rate; T_{onset} = time to onset of insulin action; tR_{max} = time of R_{max}.

a Median (minimum – maximum).

b N=31

(Source: CSR Table ITRL.7.4.)

2.7.6.15.2.5 安全性

2.7.6.15.2.5.1 有害事象

治験薬を 1 回以上投与した 32 例のうち、15 例に 28 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（注入部位内出血）であった（表 2.7.6.15-4）。有害事象の重症度は軽度 27 件、中等度 1 件であり、高度の有害事象は認められなかった。ヒューマログ投与時の頭痛を除き、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.15-4　治験薬との因果関係を問わない有害事象（ITRL 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 LY900014 (N=32)	15 U Humalog (N=32)	All (N=32)
General disorders and administration site conditions 一般・全身障害および投与部位の状態			
Infusion site bruising 注入部位内出血	1 [1] (3.1%)	2 [2] (6.3%)	3 [3] (9.4%)
Vessel puncture site swelling 血管穿刺部位腫脹		3 [2] (6.3%)	3 [2] (6.3%)
Catheter site bruise カテーテル留置部位内出血		2 [2] (6.3%)	2 [2] (6.3%)
Injection site erythema 注射部位紅斑	2 [2] (6.3%)		2 [2] (6.3%)
Injection site pain 注射部位疼痛	1 [1] (3.1%)	1 [1] (3.1%)	2 [2] (6.3%)
Vessel puncture site pain 血管穿刺部位疼痛		2 [2] (6.3%)	2 [2] (6.3%)
Catheter site pain カテーテル留置部位疼痛		1 [1] (3.1%)	1 [1] (3.1%)
Infusion site swelling 注入部位腫脹	1 [1] (3.1%)		1 [1] (3.1%)
Injection site bruising 注射部位内出血	1 [1] (3.1%)		1 [1] (3.1%)
Total	6 [4] (12.5%)	11 [6] (18.8%)	17 [10] (31.3%)
Nervous system disorders 神経系障害			
Headache 頭痛		2 [2] (6.3%)	2 [2] (6.3%)
Hypoaesthesia 感覚鈍麻	2 [1] (3.1%)		2 [1] (3.1%)
Presyncope 失神寸前の状態		1 [1] (3.1%)	1 [1] (3.1%)
Total	2 [1] (3.1%)	3 [3] (9.4%)	5 [4] (12.5%)

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 (N=32)	15 U Humalog (N=32)	All (N=32)
Gastrointestinal disorders 胃腸障害			
Faeces discoloured 変色便	1 [1] (3.1%)		1 [1] (3.1%)
Nausea 悪心		1 [1] (3.1%)	1 [1] (3.1%)
Total	1 [1] (3.1%)	1 [1] (3.1%)	2 [2] (6.3%)

*Adverse events with a change in severity are only counted one time at the highest severity
MedDRA version 19.1
N = Number of subjects studied

[redacted]

Page 1 of 2

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 (N=32)	15 U Humalog (N=32)	All (N=32)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders 呼吸器、胸郭および縦隔障害			
Cough 咳嗽	1 [1] (3.1%)		1 [1] (3.1%)
Rhinorrhoea 鼻漏		1 [1] (3.1%)	1 [1] (3.1%)
Total	1 [1] (3.1%)	1 [1] (3.1%)	2 [2] (6.3%)
Infections and infestations 感染症および寄生虫症			
Upper respiratory tract infection 上気道感染	1 [1] (3.1%)		1 [1] (3.1%)
Total	1 [1] (3.1%)		1 [1] (3.1%)
Injury, poisoning and procedural complications 傷害、中毒および処置合併症			
Contusion 挫傷		1 [1] (3.1%)	1 [1] (3.1%)
Total		1 [1] (3.1%)	1 [1] (3.1%)
Overall Total	11 [6] (18.8%)	17 [10] (31.3%)	28 [15] (46.9%)

*Adverse events with a change in severity are only counted one time at the highest severity
MedDRA version 19.1
N = Number of subjects studied

[redacted]

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

2.7.6.15.2.5.2 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。

2.7.6.15.2.5.3 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。

2.7.6.15.3 結論

本剤を投与したとき、ヒューマログと比べて、リスプロの吸収が早期にシフトし、ヒューマログと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、本剤の早期のグルコース濃度低下作用が示され、本剤とヒューマログの全体の PD 反応は同程度であった。本剤の忍容性は良好であり、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象はなかった。

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）

2.7.6.16.1 試験方法

標題

健康被験者を対象として様々な用量で LY900014 製剤又はインスリン リスプロ製剤を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

2 施設（ドイツ）

試験実施期間

2017 年 10 月[redacted]日～2018 年 2 月[redacted]日

開発の相

第 I 相

目的

主要目的：

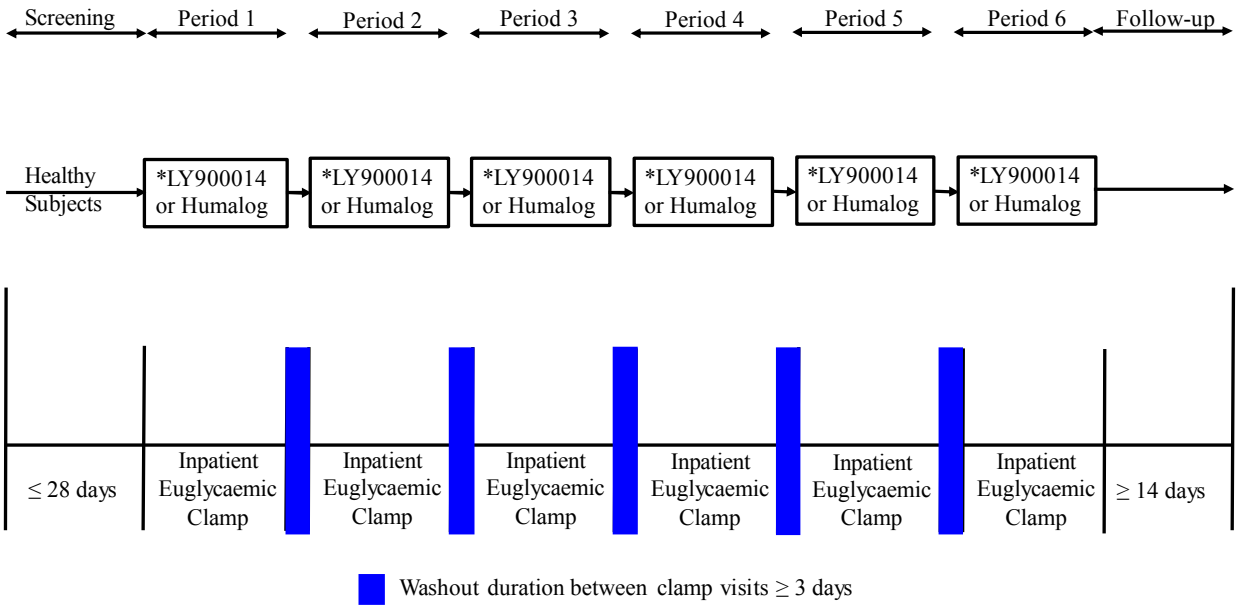
- 健康被験者に LY900014 製剤（本剤）又はインスリン リスプロ市販製剤（ヒューマログ®）3 用量［インスリン リスプロ（リスプロ）として 7、15 及び 30 U］を皮下投与したときのリスプロの薬物動態（PK）を比較する。

副次目的：

- 本剤 3 用量（7、15 及び 30 U）の PK 及び薬力学（PD）の用量比例性を評価する。
- 健康被験者に、本剤又はヒューマログ 3 用量（7、15 及び 30 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 PD を比較する。
- 健康被験者における本剤の忍容性を評価する。

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試験であった。本剤又はヒューマログを 3 用量（7、15 及び 30 U）単回皮下投与した（図 2.7.6.16-1、表 2.7.6.16-1）。



*Single dose of 7, 15, or 30 U of LY900014 or Humalog administered subcutaneously to the abdomen. Euglycaemic clamp procedure after each dose.
(Source: CSR Figure ITSH.5.1.)

図 2.7.6.16-1　試験デザイン（ITSH 試験）

表 2.7.6.16-1　投与順序（ITSH 試験）

Treatment Sequence	Period 1	Period 2	Period 3	Period 4	Period 5	Period 6
1	LY 7 U	LY 15 U	H 30 U	LY 30 U	H 15 U	H 7 U
2	LY 15 U	LY 30 U	LY 7 U	H 7 U	H 30 U	H 15 U
3	LY 30 U	H 7 U	LY 15 U	H 15 U	LY 7 U	H 30 U
4	H 7 U	H 15 U	LY 30 U	H 30 U	LY 15 U	LY 7 U
5	H 15 U	H 30 U	H 7 U	LY 7 U	LY 30 U	LY 15 U
6	H 30 U	LY 7 U	H 15 U	LY 15 U	H 7 U	LY 30 U

Abbreviations: H = Humalog; LY = LY900014.
(Source: CSR Table ITSH.5.1.)

被験者数

計画：組入れ 42 例、完了 34 例

結果：無作為化 42 例、投与 42 例、完了 39 例

主な選択基準

年齢 18～65 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：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 3 用量（7、15 及び 30 U）を単回皮下投与した。

各期に 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 日間以上とし、最終投与後の 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）、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)］、0 時間から無限時間まで外挿した AUC［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）、治験薬投与から消失相において血清中リスプロ濃度が定量下限値まで低下するまでの時間（Duration）

＜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}）、総グルコース注入量（G_{tot}）、0 時間から時間 t までの総グルコース注入量［$G_{tot}(0\text{-}t)$］、GIR が治験薬投与後 9～10 時間の全被験者の GIR 平均値を少なくとも 30 分間下回った時間（$tGIR_{last}$）、最大 GIR（R_{max}）、最大 GIR 到達時間（tR_{max}）、tR_{max} 後に最大 GIR の 50%に低下するまでの時間（late 50% tR_{max}）、インスリンの作用持続時間（T_{onset} と $tGIR_{last}$ の差）（Duration of action）

＜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割合を示した。

2.7.6.16.2　試験成績

2.7.6.16.2.1　被験者の内訳

42 例が無作為化され、42 例全例が少なくとも 1 回の治験薬の投与を受け、39 例が試験を完了した。試験を中止した 3 例のうち、1 例は 1 期の投与の後に被験者の意思により中止、1 例は 2 期の投与の後に被験者の意思により中止、1 例は 5 期の投与の後に有害事象発現により中止した。

2.7.6.16.2.2　人口統計学的特性

治験薬の投与を受けた 42 例の被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.16-2 に示す。

表 2.7.6.16-2　人口統計学的特性（ITSH 試験）

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

		Overall
Number of subjects studied		42
Age (years)	Mean	41.9
	SD	11.6
	Median	43.0
	Minimum	18
	Maximum	60
Sex	Male	27 (64.3%)
	Female	15 (35.7%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	2 (4.8%)
	Not Hispanic or Latino	40 (95.2%)
Race	American Indian or Alaska Native	2 (4.8%)
	Asian	0 (0.0%)
	Black or African American	0 (0.0%)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0%)
	White	40 (95.2%)
Site ID	401	20 (47.6%)
	402	22 (52.4%)

[redacted]

Page 1 of 2

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

		Overall
Weight (kg)	Mean	77.08
	SD	13.44
	Median	76.15
	Minimum	57.2
	Maximum	114.9
Height (cm)	Mean	175.81
	SD	10.56
	Median	175.50
	Minimum	155.0
	Maximum	202.0
Hip circumference (cm)	Mean	98.20
	SD	6.83
	Median	97.40
	Minimum	82.5
	Maximum	112.2
Waist circumference (cm)	Mean	87.97
	SD	9.46
	Median	86.15
	Minimum	69.4
	Maximum	110.3
Body mass index (kg/m^2)	Mean	24.80
	SD	2.57
	Median	24.43
	Minimum	19.4
	Maximum	29.8

[redacted]

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

2.7.6.16.2.3　薬物動態

本剤又はヒューマログ 3 用量（7、15 及び 30 U）を単回皮下投与したときのリスプロの PK パラメータを表 2.7.6.16-3 に示す。本剤又はヒューマログを投与したときの PK パラメータを比較した統計解析の結果を ITSH 試験治験総括報告書（第 5.3.4.1.2 項）Table ITSH.7.2 及び Table ITSH.7.3 に示す。

統計解析の結果、本剤投与時の血清中リスプロ濃度の Onset of Appearance 推定値（最小二乗平均値）は、ヒューマログと比べて約 2.1～4.6 分早かった。同様に、本剤投与時の early 50% t_{max}（最小二乗平均値）はヒューマログと比べて 51%～55%（11～17 分）短縮した。この速やかな吸収により、本剤投与時の AUC(0-15min)（最小二乗平均値）はヒューマログと比べて 6～7.9 倍増加した。一方、本剤投与時の late 50% t_{max}（最小二乗平均値）はヒューマログと比べて 18～26 分短縮し、AUC(3-10h)（最小二乗平均値）は 45%～52%減少し、リスプロの後期の曝露量は減少した。本剤投与時の Duration（最小二乗平均値）はヒューマログと比べて 60 分超短縮したが、総曝露量［AUC(0-∞)］は、いずれの用量（7、15 又は 30 U）においても本剤とヒューマログの間に統計学的な有意差は見られなかった。7、15 又は 30 U の用量において、本剤ではヒューマログと比べて、リスプロの吸収が早期にシフトし、後期の曝露量が減少し、Duration が短縮した。

本剤 3 用量（7、15 又は 30 U）において、C_{max} 及び AUC(0-∞)は用量増加に伴って増加した。統計解析の結果、C_{max} 及び AUC(0-∞)の傾きは、それぞれ 0.96（95%信頼区間：0.910～1.01）及び 1.08（95%信頼区間：1.05～1.10）であり、C_{max} 及び AUC(0-∞)はほぼ用量に比例することが示された。

表 2.7.6.16-3 本剤又はヒューマログ 3 用量（7、15 及び 30 U）を単回皮下投与したときのリスプロの PK パラメータ（ITSH 試験）

	Geometric Mean (CV% Geometric Mean)					
PK Parameters	**7 U**		**15 U**		**30 U**	
	Humalog	**LY900014**	**Humalog**	**LY900014**	**Humalog**	**LY900014**
N	40	40	41	40	40	41
C_{max} (pmol/L)	270 (31)	305 (33)	517 (32)	591 (30)	1040 (35)	1240 (32)
t_{max}[a] (h)	0.83 (0.42 - 1.5)	0.83 (0.17 - 2.00)	1.00 (0.67 - 2.00)	1.17 (0.25 - 2.50)	1.17 (0.58 - 2.50)	1.17 (0.25 - 2.50)
Early 50% t_{max}[a] (min)	22.9 (11.2 - 33.5)	9.92[c] (2.77 - 25.7)	27.5 (14.5 - 42.3)	11 (5.95 -55.6)	29.6 (16.0 - 45.9)	11.3 (6.83 - 39.2)
Late 50% t_{max}[a] (min)	156 (93.3 - 293)	140 (72.9 - 217)	178 (115 - 258)	156 (86.1 - 232)	194 (48.5 - 399)	161 (116 - 252)
Onset of Appearance[a] (min)	4.77 (0.455 - 14.3)	0.778 (0.0726 - 5.73)	3.72 (0.538 - 12.9)	0.403[b] (0.0704 - 5.5)	1.94 (0.176 - 9.75)	0.286 (0.057 - 1.07)
AUC(0-15min) (pmol•h/L)	4.34 (134)	26.4 (69)	5.55 (101)	43.1 (63)	11.4 (95)	90.3 (61)
AUC(0-30min) (pmol•h/L)	37.2 (63)	86 (47)	48 (71)	147 (48)	85.8 (71)	310 (48)
AUC(0-1h) (pmol•h/L)	160 (36)	220 (36)	261 (44)	394 (41)	492 (44)	811 (43)
AUC(2-10h) (pmol•h/L)	251 (36)	177 (41)	641 (31)	507 (35)	1560 (22)	1190 (30)
AUC(3-10h) (pmol•h/L)	111 (61)	53.1 (73)	322 (56)	181 (60)	846 (35)	446 (49)
AUC(0-10h) (pmol•h/L)	649 (16)	656 (17)	1400 (19)	1450 (17)	3050 (18)	3180 (20)
AUC(0-tlast) (pmol•h/L)	632 (16)	643 (17)	1380 (19)	1440 (17)	3040 (18)	3170 (20)
AUC(0-∞) (pmol•h/L)	650 (16)	657 (17)	1400 (19)	1450 (17)	3070 (17)	3180 (20)
Duration[a] (min)	390 (300 - 540)	300 (240 - 420)	480[b] (300 - 600)	420 (360 - 600)	540[c] (480 - 600)	480 (360 - 600)

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; AUC(0-15min) = AUC from time zero to 15 minutes; AUC(0-30min) = AUC from time zero to 30 minutes; AUC(0-1h) = AUC from time zero to 1 hour; AUC(0-10h) = AUC from time zero to 10 hours; AUC(2-10h) = AUC from time 2 hours to 10 hours; AUC(3-10h) = AUC from time 3 hours to 10 hours; AUC(0-tlast) = AUC from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; AUC(0-∞) = AUC from time zero to infinity; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; Duration = Time from study drug administration until the serum insulin lispro concentrations reached the lower limit of quantification; early 50% t_{max} = time to early half-maximal drug concentration; late 50% t_{max} = time to late half-maximal drug concentration; N = number of subjects; Onset of Appearance = time from study drug administration until the first time serum insulin lispro concentrations reached the lower limit of quantification ;PK= pharmacokinetics; t_{max} = time to maximum observed drug concentration.

a Median (min-max).
b N=39.
c N=26.
(Source: CSR Table ITSH.7.1.)

2.7.6.16.2.4 薬力学

本剤又はヒューマログ 3 用量（7、15 及び 30 U）を単回皮下投与したときの PD パラメータを表 2.7.6.16-4 に示す。本剤又はヒューマログを投与したときの PD パラメータを比較した統計解析の結果を ITSH 試験治験総括報告書（第 5.3.4.1.2 項）Table ITSH.7.9 及び Table ITSH.7.11 に示す。

統計解析の結果、PK と同様に、3 用量において本剤ではヒューマログと比べてインスリン作用（T_{onset}）（最小二乗平均値）が早く発現し、その差は約 7～9 分であった。さらに、本剤ではヒューマログと比べて early 50% tR_{max} が 23%～31%短縮した。この本剤の速やかなインスリン作用発現により、正常血糖クランプによる早期のグルコース注入量である G_{tot}(0-30min)（最小二乗平均値）は、ヒューマログと比べて統計学的に有意に増加（2.5～3.2 倍）した。本剤のインスリン作用発現の早期へのシフトにより、後期のインスリン作用が減少した。本剤ではヒューマログと比べて late 50% tR_{max} は短縮し、G_{tot}(4h-End)（最小二乗平均値）は 32%～45%減少した。本剤ではインスリン作用が速やかに発現及び消失し、ヒューマログと比べて Duration of action（最小二乗平均値）が 47 分超短縮したが、いずれの用量でも G_{tot} には本剤とヒューマログの間に統計学的な有意差は見られなかった。

本剤投与後の R_{max} 及び G_{tot} は、用量増加に伴って増加したが、用量には比例しなかった。統計解析の結果から、R_{max} 及び G_{tot} の増加は、用量の増加よりも小さく、用量比例性は示されなかった。本剤 30 U では、用量で補正した R_{max} 及び G_{tot} の幾何平均値は、本剤 7 U 時と比べてそれぞれ約 50%及び 30%減少した。この結果は 7～30 U の範囲でヒューマログの結果と同様であった。

表 2.7.6.16-4　本剤又はヒューマログ 3 用量（7、15 及び 30 U）を単回皮下投与したときの PD パラメータ（ITSH 試験）

	Geometric Mean (CV% Geometric Mean)					
Dose	**7 U**		**15 U**		**30 U**	
PD Parameters	**LY900014**	**Humalog**	**LY900014**	**Humalog**	**LY900014**	**Humalog**
N	40	40	40	41	41	40
R_{max} (mg/kg/min)	5.93 (57)	5.23 (60)	8.55 (43)	7.81 (44)	11.7 (36)	11.1 (36)
tR_{max}[a] (min)	120 (36 – 240)	111 (60 – 228)	138 (54 – 228)	162 (90 – 252)	174 (66 – 246)	195 (72 – 342)
Early 50% tR_{max}[a] (min)	33.8 (20.2 – 74.9)	47.2 (19.8 – 88.7)	35.3 (20.6 – 85.5)	52.3 (29.7 – 70.7)	31.7 (15.6 – 119)	45.7 (20.7 – 101)
Late 50% tR_{max}[a] (min)	206 (94.3 – 476)	223 (114 – 511)	254 (156 – 415)	292 (173 – 399)	292 (215 – 369)	345 (277 – 495)
T_{onset}[a] (min)	16.8 (9 – 28.8)	26.4 (1.8 – 55.8)	16.8 (9 – 25.2)	22.2 (7.2 – 57)	15 (4.8 – 28.8)	22.8 (10.2 – 48)
G_{tot} (mg/kg)	1080 (60)	1120 (53)	1860 (45)	1970 (44)	3030 (36)	3290 (32)
G_{tot}(0-30min)[b] (mg/kg)	39.1 (73)	12.2 (95)	50.6 (59)	17.4 (86)	81.4 (50)	32.5 (72)
G_{tot}(0-1h) (mg/kg)	144 (75)	77.8 (88)	190 (65)	109 (73)	294 (54)	181 (50)
G_{tot}(0-2h) (mg/kg)	446 (67)	334 (69)	607 (54)	481 (53)	857 (48)	698 (43)
G_{tot}(2h-End) (mg/kg)	559 (136)	746 (62)	1220 (50)	1460 (47)	2140 (36)	2580 (31)
G_{tot}(3h-End)[b] (mg/kg)	379 (63)	552 (57)	828 (40)	1140 (50)	1610 (38)	2070 (29)
G_{tot}(4h-End)[b] (mg/kg)	198 (85)	351 (68)	431 (55)	719 (61)	969 (46)	1430 (31)

	Geometric Mean (CV% Geometric Mean)					
Dose	**7 U**		**15 U**		**30 U**	
PD Parameters	**LY900014**	**Humalog**	**LY900014**	**Humalog**	**LY900014**	**Humalog**
Duration of Action[a] (min)	278 (87 – 582)	351 (106 – 598)	373 (169 – 587)	451 (255 – 589)	440 (317 – 594)	525 (383 – 587)

Abbreviations: CV = 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 over the duration of the clamp procedure; G_{tot}(0-30min) = total amount of glucose infused over 30 minutes; G_{tot}(0-1h) = total amount of glucose infused over 1 hour; G_{tot}(0-2h) = total amount of glucose infused over 2 hours; G_{tot}(2h-End) = total amount of glucose infused from 2 hours postdose until the end of the clamp; G_{tot}(3h-End) = total amount of glucose infused from 3 hours postdose until the end of the clamp; G_{tot}(4h-End) = total amount of glucose infused from 4 hours postdose until the end of the clamp; late 50% tR_{max} = time to half-maximal glucose infusion rate after maximum glucose infusion rate; N = number of patients; PD = pharmacodynamics; R_{max} = maximum glucose infusion rate; T_{onset} = time to onset of insulin action; tR_{max} = time of R_{max}

a Median (minimum – maximum).

b Arithmetic mean (%CV).

(Source: CSR Table ITSH.7.8.)

2.7.6.16.2.5　安全性

2.7.6.16.2.5.1　有害事象

治験薬を 1 回以上投与した 42 例のうち、29 例に 76 件（本剤 24 例 45 件、ヒューマログ 18 例 31 件）の有害事象が認められた（表 2.7.6.16-5）。発現割合が高かった有害事象は、頭痛（本剤 11 例 16 件、ヒューマログ 10 例 14 件）及び注射部位反応（本剤 7 例 8 件、ヒューマログ 2 例 2 件）であった。有害事象の重症度は、軽度 52 件（本剤 30 件、ヒューマログ 22 件）又は中等度 24 件（本剤 15 件、ヒューマログ 9 件）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、19 例に 34 件（本剤 15 例 25 件、ヒューマログ 8 例 9 件）認められた。そのうち 2 例以上で認められた事象は、頭痛（本剤 6 例 9 件、ヒューマログ 4 例 5 件）、注射部位反応（本剤 7 例 8 件、ヒューマログ 2 例 2 件）、悪心（本剤 3 例 4 件）であった。

表 2.7.6.16-5 治験薬との因果関係を問わない有害事象（ITSH 試験）

System organ class MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of subjects with adverse events] (percentage of subjects with adverse events) 7 U LY900014 SC (N=40)	15 U LY900014 SC (N=40)	30 U LY900014 SC (N=41)	Total LY900014 (N=41)
Nervous system disorders 神経系障害				
Headache 頭痛	6 [6] (15.0%)	4 [4] (10.0%)	6 [6] (14.6%)	16 [11] (26.8%)
Drug withdrawal headache 薬物離脱性頭痛		1 [1] (2.5%)		1 [1] (2.4%)
Somnolence 傾眠	1 [1] (2.5%)	1 [1] (2.5%)		2 [1] (2.4%)
Dizziness 浮動性めまい	1 [1] (2.5%)			1 [1] (2.4%)
Total	8 [7] (17.5%)	6 [6] (15.0%)	6 [6] (14.6%)	20 [13] (31.7%)
Gastrointestinal disorders 胃腸障害				
Nausea 悪心	1 [1] (2.5%)	2 [2] (5.0%)	3 [3] (7.3%)	6 [5] (12.2%)
Vomiting 嘔吐	2 [2] (5.0%)		1 [1] (2.4%)	3 [2] (4.9%)
Abdominal pain 腹痛		1 [1] (2.5%)	1 [1] (2.4%)	2 [1] (2.4%)
Toothache 歯痛				
Total	3 [2] (5.0%)	3 [3] (7.5%)	5 [4] (9.8%)	11 [6] (14.6%)
General disorders and administration site conditions 一般・全身障害および投与部位の状態				
Injection site reaction 注射部位反応	1 [1] (2.5%)	1 [1] (2.5%)	6 [6] (14.6%)	8 [7] (17.1%)

* 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 6

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

System organ class MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of subjects with adverse events] (percentage of subjects with adverse events) 7 U Humalog SC (N=40)	15 U Humalog SC (N=41)	30 U Humalog SC (N=40)	Total Humalog (N=41)	Overall (N=42)
Nervous system disorders 神経系障害					
Headache 頭痛	8 [8] (20.0%)	3 [3] (7.3%)	3 [3] (7.5%)	14 [10] (24.4%)	30 [13] (31.0%)
Drug withdrawal headache 薬物離脱性頭痛		1 [1] (2.4%)		1 [1] (2.4%)	2 [1] (2.4%)
Somnolence 傾眠					2 [1] (2.4%)
Dizziness 浮動性めまい					1 [1] (2.4%)
Total	8 [8] (20.0%)	4 [4] (9.8%)	3 [3] (7.5%)	15 [11] (26.8%)	35 [15] (35.7%)
Gastrointestinal disorders 胃腸障害					
Nausea 悪心	1 [1] (2.5%)	1 [1] (2.4%)	2 [2] (5.0%)	4 [2] (4.9%)	10 [6] (14.3%)
Vomiting 嘔吐	1 [1] (2.5%)	1 [1] (2.4%)	1 [1] (2.5%)	3 [2] (4.9%)	6 [3] (7.1%)
Abdominal pain 腹痛					2 [1] (2.4%)
Toothache 歯痛		1 [1] (2.4%)		1 [1] (2.4%)	1 [1] (2.4%)
Total	2 [1] (2.5%)	3 [2] (4.9%)	3 [2] (5.0%)	8 [3] (7.3%)	19 [8] (19.0%)
General disorders and administration site conditions 一般・全身障害および投与部位の状態					
Injection site reaction 注射部位反応		2 [2] (4.9%)		2 [2] (4.9%)	10 [9] (21.4%)

* 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 6

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

System organ class MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of subjects with adverse events] (percentage of subjects with adverse events) 7 U LY900014 SC (N=40)	15 U LY900014 SC (N=40)	30 U LY900014 SC (N=41)	Total LY900014 (N=41)
General disorders and administration site conditions 一般・全身障害および投与部位の状態				
Extravasation 溢出				
Injection site haematoma 注射部位血腫				
Total	1 [1] (2.5%)	1 [1] (2.5%)	6 [6] (14.6%)	8 [7] (17.1%)
Infections and infestations 感染症および寄生虫症				
Viral upper respiratory tract infection ウイルス性上気道感染	2 [2] (5.0%)	1 [1] (2.5%)	1 [1] (2.4%)	4 [4] (9.8%)
Gastroenteritis 胃腸炎				
Total	2 [2] (5.0%)	1 [1] (2.5%)	1 [1] (2.4%)	4 [4] (9.8%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders 筋骨格系および結合組織障害				
Muscle spasms 筋痙縮				
Neck pain 頚部痛				
Total				
Ear and labyrinth disorders 耳および迷路障害				
Vertigo 回転性めまい				
Total				

* 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]

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

System organ class MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of subjects with adverse events] (percentage of subjects with adverse events) 7 U Humalog SC (N=40)	15 U Humalog SC (N=41)	30 U Humalog SC (N=40)	Total Humalog (N=41)	Overall (N=42)
General disorders and administration site conditions 一般・全身障害および投与部位の状態					
Extravasation 溢出		1 [1] (2.4%)		1 [1] (2.4%)	1 [1] (2.4%)
Injection site haematoma 注射部位血腫		1 [1] (2.4%)		1 [1] (2.4%)	1 [1] (2.4%)
Total		4 [4] (9.8%)		4 [4] (9.8%)	12 [11] (26.2%)
Infections and infestations 感染症および寄生虫症					
Viral upper respiratory tract infection ウイルス性上気道感染					4 [4] (9.5%)
Gastroenteritis 胃腸炎	1 [1] (2.5%)			1 [1] (2.4%)	1 [1] (2.4%)
Total	1 [1] (2.5%)			1 [1] (2.4%)	5 [5] (11.9%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders 筋骨格系および結合組織障害					
Muscle spasms 筋痙縮		1 [1] (2.4%)		1 [1] (2.4%)	1 [1] (2.4%)
Neck pain 頚部痛			1 [1] (2.5%)	1 [1] (2.4%)	1 [1] (2.4%)
Total		1 [1] (2.4%)	1 [1] (2.5%)	2 [2] (4.9%)	2 [2] (4.8%)
Ear and labyrinth disorders 耳および迷路障害					
Vertigo 回転性めまい			1 [1] (2.5%)	1 [1] (2.4%)	1 [1] (2.4%)
Total			1 [1] (2.5%)	1 [1] (2.4%)	1 [1] (2.4%)

* 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]

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

System organ class MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of subjects with adverse events] (percentage of subjects with adverse events) 7 U LY900014 SC (N=40)	15 U LY900014 SC (N=40)	30 U LY900014 SC (N=41)	Total LY900014 (N=41)
Injury, poisoning and procedural complications 傷害、中毒および処置合併症				
Wound 創傷	1 [1] (2.5%)			1 [1] (2.4%)
Total	1 [1] (2.5%)			1 [1] (2.4%)
Renal and urinary disorders 腎および尿路障害				
Pollakiuria 頻尿		1 [1] (2.5%)		1 [1] (2.4%)
Total		1 [1] (2.5%)		1 [1] (2.4%)
Overall Total	15 [12] (30.0%)	12 [7] (17.5%)	18 [16] (39.0%)	45 [24] (58.5%)

* 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]

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

System organ class MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of subjects with adverse events] (percentage of subjects with adverse events) 7 U Humalog SC (N=40)	15 U Humalog SC (N=41)	30 U Humalog SC (N=40)	Total Humalog (N=41)	Overall (N=42)
Injury, poisoning and procedural complications 傷害、中毒および処置合併症					
Wound 創傷					1 [1] (2.4%)
Total					1 [1] (2.4%)
Renal and urinary disorders 腎および尿路障害					
Pollakiuria 頻尿					1 [1] (2.4%)
Total					1 [1] (2.4%)
Overall Total	11 [9] (22.5%)	12 [10] (24.4%)	8 [7] (17.5%)	31 [18] (43.9%)	76 [29] (69.0%)

* 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 6 of 6
(Source: CSR Table ITSH.11.1.)

2.7.6.16.2.5.2　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。1 例がウイルス性上気道感染のため試験を中止したが、治験薬との因果関係は否定された。

2.7.6.16.2.5.3　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。

2.7.6.16.2.5.4　注射部位

注射部位反応の発現割合は、ヒューマログと比べて本剤で高く、本剤 30 U 投与時に紅斑が多く（6 件）認められた。注射部位反応はいずれも一過性であった。

2.7.6.16.3　結論

7、15 及び 30 U の用量において、本剤ではヒューマログと比べて、リスプロの吸収が早期にシフトし、後期の曝露量が減少し、Duration が短縮したが、総曝露量は同程度であった。本剤投与後、C_{max} 及び AUC(0-∞)は用量に比例して増加した。正常血糖クランプ法実施下の R_{max} 及び G_{tot} は、本剤の用量増加に伴って増加したが、用量には比例しなかった。この結果はヒューマログの結果と同様であった。7、15 及び 30 U の用量において、本剤ではヒューマログと比べて、インスリン作用が速やかに発現及び消失し、Duration of action が短縮したが、G_{tot} には本剤とヒューマログの間に統計学的な有意差は見られなかった。7、15 及び 30 U の用量で本剤を皮下投与したときの忍容性は良好であった。

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）

2.7.6.17.1 試験方法

標題

日本人 1 型糖尿病患者に LY900014 製剤又はインスリン リスプロ製剤を単回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（日本）

試験実施期間

2018 年 2 月 17 日～2018 年 7 月 12 日

開発の相

第 I 相

目的

主要目的：

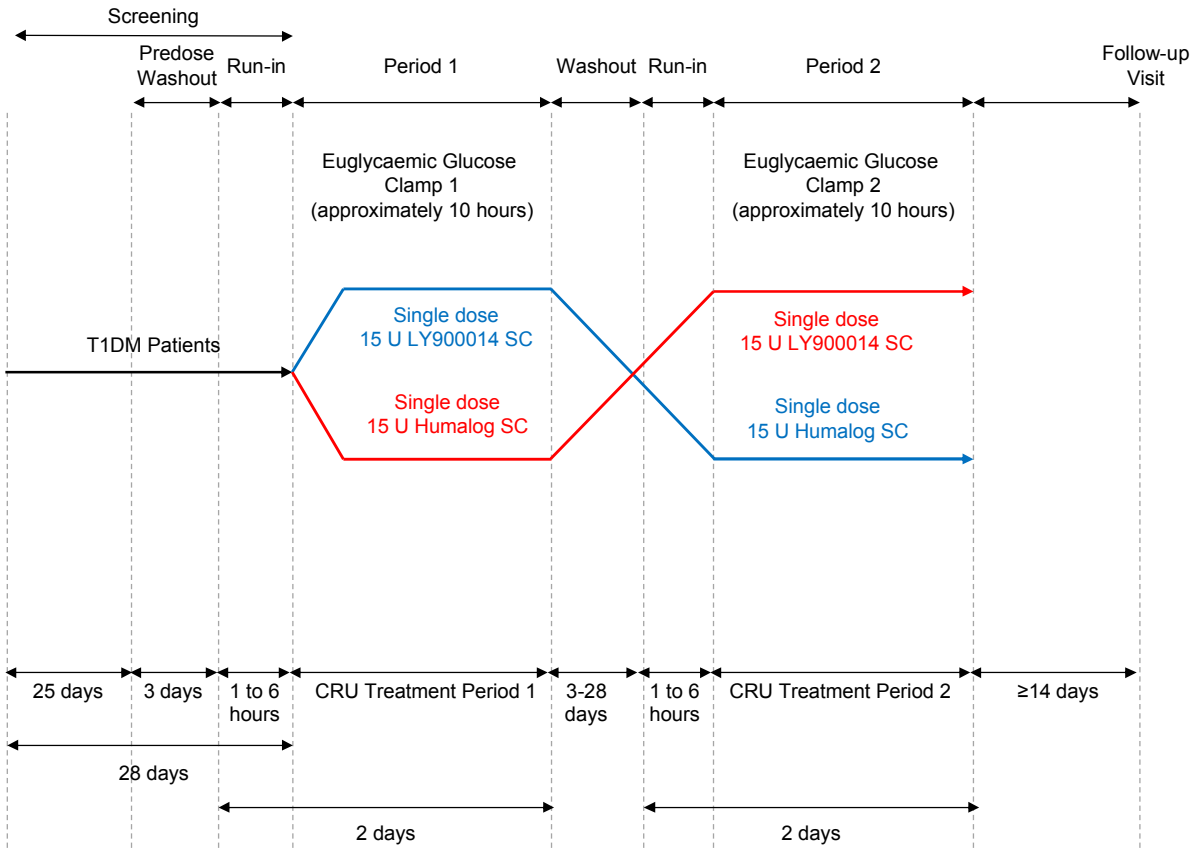
- 日本人 1 型糖尿病（T1D）患者に、LY900014 市販予定製剤（本剤）又はインスリン リスプロ市販製剤（ヒューマログ®）を 15 U 単回皮下投与したときのインスリン リスプロ（リスプロ）の薬物動態（PK）を比較する。

副次目的：

- 日本人 T1D 患者に、本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。
- 本剤の安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、日本人 T1D 患者を対象とした、単施設、無作為化、被験者及び評価者盲検、2 剤 2 期クロスオーバー試験であった（図 2.7.6.17-1）。本剤又はヒューマログを 15 U 単回皮下投与した。各期に 10 時間の正常血糖クランプを行った。



Abbreviations: CRU = clinical research unit; SC = subcutaneous; T1DM = type 1 diabetes mellitus.
Note: Prior to each dosing visit, patients discontinued their basal insulin during a washout period of up to 3 days. In both periods, patients were to be discharged from CRU after 1 day at the discretion of the investigator and after all assessments were completed.
(Source: CSR Figure ITRZ.5.1.)

図 2.7.6.17-1　試験デザイン（ITRZ 試験）

被験者数

計画：組入れ 40 例、完了 28 例

結果：無作為化 31 例、投与 31 例、完了 30 例

主な選択基準

年齢 18 歳以上、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 年以上前に T1D と診断されている日本人男性又は女性患者

治験薬の用量、投与方法及び投与期間

被験薬：LY900014 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：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。1 期と 2 期の間の休薬期間を 3～28 日間とした。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

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＞

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-∞)］、治験薬投与から消失相において血清中リスプロ濃度が定量下限値まで低下するまでの時間（Duration）

＜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}）、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}）、tR_{max} 後に最大 GIR の 50%に低下するまでの時間（late 50% tR_{max}）、クランプ実施時間の 10 時間、又は少なくとも 30 分間グルコース注入せずに血糖値が 200 mg/dL を超えた時間のいずれか早い時間（$tGIR_{last}$）、インスリンの作用持続時間（T_{onset} と $tGIR_{last}$ の差）（Duration of action）

＜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。

なお、本項にはパラメータを算出したすべての被験者の PK 又は PD 結果を示す。

＜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。

2.7.6.17.2　試験成績

2.7.6.17.2.1　被験者の内訳

31 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、30 例が試験を完了した。試験を中止した 1 例は、1 期の本剤投与後に試験スケジュールに関連する理由のため同意を撤回し、試験を中止した。

2.7.6.17.2.2　人口統計学的特性

治験薬の投与を受けた 31 例の被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.17-1 に示す。

表 2.7.6.17-1　人口統計学的特性（ITRZ 試験）

		Overall
Number of patients studied		31
Age (years)	Mean	39.5
	SD	11.3
	Median	41.0
	Minimum	18
	Maximum	56
Sex	Male	13 (41.9%)
	Female	18 (58.1%)
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	31 (100.0%)
	Hispanic or Latino	0 (0.0%)
Race	American Indian or Alaska Native	0 (0.0%)
	Asian	31 (100.0%)
	Black or African American	0 (0.0%)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0%)
	White	0 (0.0%)
Subrace	Japanese	31 (100.0%)

[redacted]

Page 1 of 3

		Overall
Weight	Mean	59.62
(kg)	SD	8.29
	Median	59.90
	Minimum	44.0
	Maximum	76.0
Height	Mean	161.35
(cm)	SD	7.44
	Median	161.90
	Minimum	146.6
	Maximum	175.4
Hip circumference	Mean	95.36
(cm)	SD	5.97
	Median	94.80
	Minimum	86.0
	Maximum	106.2
Waist circumference	Mean	78.10
(cm)	SD	9.00
	Median	78.00
	Minimum	62.4
	Maximum	94.3
Body mass index	Mean	22.85
(kg/m²)	SD	2.44
	Median	23.14
	Minimum	18.8
	Maximum	27.0

[redacted]

		Overall
Duration of T1DM (years)	Mean	17.925
	SD	11.953
	Median	15.912
	Minimum	2.12
	Maximum	49.24
HbA1c (%)	Mean	7.55
	SD	0.76
	Median	7.60
	Minimum	6.1
	Maximum	8.7

[redacted]

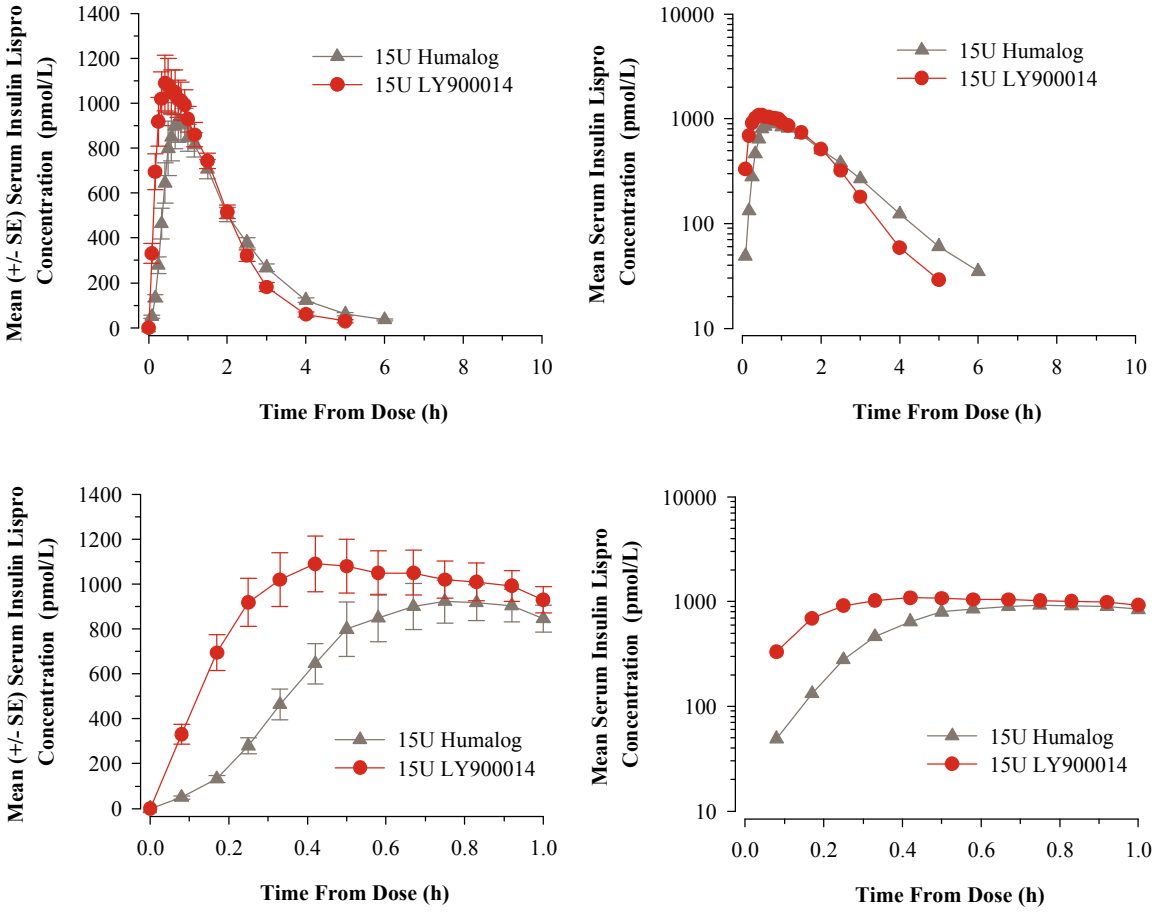
Page 3 of 3
(Source: CSR Table ITRZ.6.1.)

2.7.6.17.2.3 薬物動態

日本人 T1D 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平均血清中リスプロ濃度推移を図 2.7.6.17-2、リスプロの PK パラメータを表 2.7.6.17-2、PK パラメータの統計解析の結果を表 2.7.6.17-3 に示す。

統計解析の結果、ヒューマログと比べて本剤投与時では early 50% t_{max} は、56%（13.0 分）短縮した。この速やかな吸収により、ヒューマログと比べて、本剤投与時で AUC(0-15min)が 4.80 倍に増加し、リスプロの早期の曝露量の統計学的に有意な増加が示された。また、この速やかな吸収に加え、ヒューマログと比べて、本剤投与時で AUC(2-10h)は 47.5%減少、AUC(3-10h)は 66.4%減少し、リスプロの後期の曝露量が減少した。Duration は、ヒューマログと比べて本剤投与時で 88 分短縮した。しかし、本剤とヒューマログの間でリスプロの総曝露量［AUC(0-∞)］に統計学的な有意差は認められなかった。以上から、日本人 T1D 患者において、本剤を投与したとき、ヒューマログと比べてリスプロの吸収が早期にシフトし、後期の曝露量の減少、Duration の短縮が示された。

また、本剤の投与後 2 時間まで血漿検体 124 本を採取したが、トレプロスチニルはいずれの検体でも検出されなかった。



(Source: CSR Figure ITRZ.7.1.)

図 2.7.6.17-2　本剤又はヒューマログを単回皮下投与したときの平均血清中リスプロ濃度推移
（上：正常血糖クランプ実施期間中、下：最初の 1 時間、左：線形目盛、右：対数目盛）
（ITRZ 試験）

表 2.7.6.17-2 日本人 T1D 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リスプロの PK パラメータ（ITRZ 試験）

	Geometric Mean (CV% Geometric Mean)	
PK Parameters	**15 U Humalog**	**15 U LY900014**
N	30	31
C_{max} (pmol/L)	920 (53)	1090 (54)
t_{max}[a] (hr)	0.92 (0.5-2.5)	0.83 (0.25-2.0)
Early 50% t_{max}[a] (min)	21.3[b] (15.9-44.5)	9.67 (3.83-29.1)
Late 50% t_{max}[a] (min)	147 (54.9-247)	125 (25.5-201)
AUC(0-15min) (pmol•h/L)	21.3 (80)	102 (71)
AUC(0-30min) (pmol•h/L)	131 (76)	321 (67)
AUC(0-1h) (pmol•h/L)	522 (59)	774 (64)
AUC(0-10h) (pmol•h/L)	1980 (20)	1930 (59)
AUC(2-10h) (pmol•h/L)	651 (60)	344 (222)
AUC(3-10h) (pmol•h/L)	280 (99)	94.5 (398)
AUC(0-t_{last}) (pmol•h/L)	1960 (20)	1910 (60)
AUC(0-∞) (pmol•h/L)	1980 (20)	1930 (59)
Duration[a] (min)	480 (240-600)	360 (90-540)

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; AUC(0-15min) = AUC from time zero to 15 minutes; AUC(0-30min) = AUC from time zero to 30 minutes; AUC(0-1h) = AUC from time zero to 1 hour; AUC(0-10h) = AUC from time zero to 10 hours; AUC(2-10h) = AUC from time 2 to 10 hours; AUC(3-10h) = AUC from time 3 to 10 hours; AUC(0-t_{last}) = AUC from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; AUC(0-∞) = AUC from time zero to infinity; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; duration = time from study drug administration until the serum insulin lispro concentrations reached the lower limit of quantification in the terminal phase; early 50% t_{max} = time to early half-maximal drug concentration; late 50% t_{max} = time to late half-maximal drug concentration; N = number of patients; PK= pharmacokinetics; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.

[a] Median (min-max).

[b] N=29.

(Source: CSR Table ITRZ.7.1.)

表 2.7.6.17-3 日本人 T1D 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リスプロの PK パラメータの統計解析（ITRZ 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric least squares means	Ratio of geometric least squares means (LY900014 vs Humalog)	95% CI for the ratio (Lower, Upper)	P-value
Cmax (pmol/L)	Humalog	30	930			
	LY900014	31	1091	1.17	(1.00, 1.37)	0.0478
AUC(0-∞) (pmol.h/L)	Humalog	30	1990			
	LY900014	31	1921	0.966	(0.802, 1.16)	0.7040
AUC(0-15min) (pmol.h/L)	Humalog	30	21.2			
	LY900014	31	102	4.80	(3.58, 6.43)	<.0001
AUC(0-30min) (pmol.h/L)	Humalog	30	132			
	LY900014	31	319	2.43	(1.92, 3.07)	<.0001
AUC(0-1h) (pmol.h/L)	Humalog	30	526			
	LY900014	31	770	1.46	(1.19, 1.80)	0.0009

Abbreviations: AUC(0-∞) = Area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-15min) = Area under the concentration versus time curve from time zero to 15 minutes postdose; AUC(0-30min) = Area under the concentration versus time curve from time zero to 30 minutes postdose; AUC(0-1h) = Area under the concentration versus time curve from time zero to 1 hour postdose; Cmax = Maximum observed drug concentration; CI = Confidence interval; N = Number of patients
Model: Log(PK) = Period + Treatment + Sequence + Patient(Sequence) + Random Error, where Patient(Sequence) is fitted as a random effect

[redacted]

Parameter	Treatment	N	Geometric least squares means	Ratio of geometric least squares means (LY900014 vs Humalog)	95% CI for the ratio (Lower, Upper)	P-value
AUC(0-10h) (pmol.h/L)	Humalog	30	1987			
	LY900014	31	1922	0.967	(0.803, 1.17)	0.7177
AUC(0-tlast) (pmol.h/L)	Humalog	30	1972			
	LY900014	31	1908	0.968	(0.802, 1.17)	0.7260
AUC(2-10h) (pmol.h/L)	Humalog	30	655			
	LY900014	31	344	0.525	(0.341, 0.810)	0.0050
AUC(3-10h) (pmol.h/L)	Humalog	30	281			
	LY900014	31	94.6	0.336	(0.191, 0.591)	0.0005

Abbreviations: 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; AUC(0-10h) = Area under the concentration versus time curve from time zero to 10 hours postdose; AUC(2-10h) = Area under the concentration versus time curve from time 2 to 10 hours postdose; AUC(3-10h) = Area under the concentration versus time curve from time 3 to 10 hours postdose; CI = Confidence interval; N = Number of patients
Model: Log(PK) = Period + Treatment + Sequence + Patient(Sequence) + Random Error, where Patient(Sequence) is fitted as a random effect

[redacted]

Parameter	Treatment	LS mean (N)	Difference in LS means (LY900014 - Humalog)	95% CI for the difference (Lower, Upper)	P-value	Ratio of LS means (LY900014 : Humalog)	95% CI for the ratio (Lower, Upper)
tmax (h)	Humalog	0.980 (30)					
	LY900014	0.781 (31)	-0.199	(-0.383, -0.014)	0.0351	0.797	(0.632, 0.981)
Early 50% tmax (min)	Humalog	23.3 (29)					
	LY900014	10.2 (31)	-13.0	(-15.6, -10.5)	<.0001	0.439	(0.365, 0.518)
Late 50% tmax (min)	Humalog	148 (30)					
	LY900014	120 (31)	-27.6	(-41.2, -14.1)	0.0003	0.813	(0.731, 0.899)
Duration (min)	Humalog	461 (30)					
	LY900014	373 (31)	-88.2	(-116, -60.0)	<.0001	0.809	(0.754, 0.866)

Abbreviations: CI = Confidence interval; Duration = Time from study drug administration until the serum insulin lispro concentrations reached the lower limit of quantification; Early 50% tmax = Time to early half-maximal drug concentration; Late 50% tmax = Time to late half-maximal drug concentration; LS = Least squares; N = Number of patients; tmax = time of maximum observed drug concentration
Model: PK = Period + Treatment + Sequence + Patient(Sequence) + Random Error, where Patient(Sequence) is fitted as a random effect
The CIs for the ratio were calculated using the Fieller's theorem. P-value is for the test of the mean difference.

[redacted]

(Source: CSR Table ITRZ.7.2., Table ITRZ.7.4.)

2.7.6.17.2.4 薬力学

日本人 T1D 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 PD パラメータを表 2.7.6.17-4 に、PD パラメータの統計解析の結果を表 2.7.6.17-5 に示す。

統計解析の結果、本剤ではヒューマログと比べて T_{onset} が有意に短縮した。さらに、本剤ではヒューマログと比べて early 50% tR_{max} が 26%短縮した。本剤の速やかなインスリン作用発現により、正常血糖クランプによる早期のグルコース注入量は統計学的に有意に増加し、G_{tot}(0-30min)はヒューマログと比べて本剤で 2.16 倍増加した。また、本剤の速やかなインスリン作用発現により、late 50% tR_{max} が短縮し、ヒューマログと比べて後期のインスリン作用が低下した。また、本剤の G_{tot}(4h-END)は、ヒューマログと比べて 58%減少した。本剤の速やかなインスリン作用発現及び消失により、Duration of action が 68 分短縮した。しかし、クランプによる G_{tot} については、本剤とヒューマログの間に統計学的な有意差は認められなかった。以上から、PK と同様に、日本人 T1D 患者において、本剤を投与したとき、早期のインスリン作用が速やかに発現し、後期のインスリン作用が低下し、インスリン作用の持続時間の短縮が示された。

表 2.7.6.17-4 日本人 T1D 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 PD パラメータ（ITRZ 試験）

	Geometric Mean (CV% Geometric Mean)	
PD Parameters	**15 U Humalog**	**15 U LY900014**
N	30	31
R_{max} (mg/kg/min)	5.87 (39)	6.85 (37)
tR_{max}[a] (min)	129 (54-222)	102 (42-186)
Early 50% tR_{max}[a] (min)	36.9 (27.9-98.1)	28.4 (21.9-47.7)
Late 50% tR_{max}[a] (min)	265 (150-335)	214 (64.8-302)
T_{onset}[a] (min)	22.2 (9.0-46.2)	16.2 (10.2-28.8)
G_{tot} (mg/kg)	1250 (34)	1190 (54)
G_{tot}(0-30min)[b] (mg/kg)	19.2 (68)	42.7 (51)
G_{tot}(0-1h) (mg/kg)	121 (44)	192 (40)
G_{tot}(0-2h) (mg/kg)	429 (39)	556 (45)
G_{tot}(2h-End)[b] (mg/kg)	862 (41)	696 (45)
G_{tot}(3h-End)[b] (mg/kg)	537 (51)	333 (62)
G_{tot}(4h-End)[b] (mg/kg)	286 (65)	119 (94)
Duration of Action[a] (min)	358 (194-572)	298 (81-499)

Abbreviations: CV = 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 over the duration of the clamp procedure; G_{tot}(0-30min) = total amount of glucose infused over 30 minutes; G_{tot}(0-1h) = total amount of glucose infused over 1 hour; G_{tot}(0-2h) = total amount of glucose infused over 2 hours; G_{tot}(2h-End) = total amount of glucose infused from 2 hours postdose until the end of the clamp; G_{tot}(3h-End) = total amount of glucose infused from 3 hours postdose until the end of the clamp; G_{tot}(4h-End) = total amount of glucose infused from 4 hours postdose until the end of the clamp; late 50% tR_{max} = time to half-maximal glucose infusion rate after maximum glucose infusion rate; N = number of patients; PD = pharmacodynamics; R_{max} = maximum glucose infusion rate; T_{onset} = time to onset of insulin action; tR_{max} = time of R_{max}.

a Median (minimum – maximum).

b Arithmetic mean (%CV).

(Source: CSR Table ITRZ.7.6.)

表 2.7.6.17-5　日本人 T1D 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 PD パラメータの統計解析（ITRZ 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric least squares means	Ratio of geometric least squares means (LY900014 vs Humalog)	95% CI for the ratio (Lower, Upper)	P-value
Rmax (mg/kg/min)	Humalog	30	5.97			
	LY900014	31	6.85	1.15	(1.02, 1.29)	0.0262
Gtot (mg/kg)	Humalog	30	1275.54			
	LY900014	31	1186.84	0.93	(0.79, 1.09)	0.3652
Gtot(0-1h) (mg/kg)	Humalog	30	122.12			
	LY900014	31	191.84	1.57	(1.34, 1.83)	<.0001
Gtot(0-2h) (mg/kg)	Humalog	30	434.90			
	LY900014	31	555.88	1.28	(1.09, 1.49)	0.0033

Abbreviations: CI = Confidence interval; Gtot = Weight-normalized total glucose infused during clamp; Gtot(0-1h) = Weight-normalized glucose infused between time zero and 1 hours; Gtot(0-2h) = Weight-normalized glucose infused between time zero and 2 hours; N = Number of patients; Rmax = Weight-normalized maximum glucose infusion rate
Model: Log(GD) = Period + Treatment + Sequence + Patient(Sequence) + Random Error, where Patient(Sequence) is fitted as a random effect

Parameter	Treatment	LS mean (N)	Ratio of LS means (LY900014 : Humalog)	95% CI for the ratio (Lower, Upper)
Gtot(0-30min) (mg/kg)	Humalog	19.76 (30)		
	LY900014	42.77 (31)	2.16	(1.68, 2.86)
Gtot(2h-END) (mg/kg)	Humalog	873.57 (30)		
	LY900014	698.30 (31)	0.80	(0.72, 0.88)
Gtot(3h-END) (mg/kg)	Humalog	541.15 (30)		
	LY900014	334.32 (31)	0.62	(0.53, 0.70)
Gtot(4h-END) (mg/kg)	Humalog	287.60 (30)		
	LY900014	119.48 (31)	0.42	(0.31, 0.51)

Abbreviations: CI = Confidence interval; Gtot(0-30min) = Weight-normalized glucose infused between time zero and 30 minutes; Gtot(2h-END) = Weight-normalized glucose infused between time 2 hours and the end of the clamp; Gtot(3h-END) = Weight-normalized glucose infused between time 3 hours and the end of the clamp; Gtot(4h-END) = Weight-normalized glucose infused between time 4 hours and the end of the clamp; LS = Least squares; N = Number of patients
Model: GD = Period + Treatment + Sequence + Patient(Sequence) + Random Error, where Patient(Sequence) is fitted as a random effect
The CIs for the ratio were calculated using the Fieller's theorem.

[redacted]

Parameter	Treatment	LS mean (N)	Difference in LS means (LY900014 - Humalog)	95% CI for the difference (Lower, Upper)	P-value	Ratio of LS means (LY900014 : Humalog)	95% CI for the ratio (Lower, Upper)
tRmax (min)	Humalog	122.59 (30)					
	LY900014	102.86 (31)	-19.73	(-33.94, -5.52)	0.0082	0.84	(0.74, 0.95)
Duration of Action (min)	Humalog	371.21 (30)					
	LY900014	302.77 (31)	-68.44	(-97.88, -39.01)	<.0001	0.82	(0.75, 0.89)
Early 50% tRmax (min)	Humalog	40.45 (30)					
	LY900014	29.85 (31)	-10.60	(-13.98, -7.21)	<.0001	0.74	(0.68, 0.80)
Late 50% tRmax (min)	Humalog	261.96 (30)					
	LY900014	211.81 (31)	-50.15	(-66.93, -33.38)	<.0001	0.81	(0.75, 0.87)
Tonset (min)	Humalog	23.20 (30)					
	LY900014	16.83 (31)	-6.37	(-9.71, -3.03)	0.0003	0.73	(0.62, 0.86)

Abbreviations: CI = Confidence interval; Early 50% tRmax = Time prior to tRmax when glucose infusion rate is half the maximum glucose infusion rate; Late 50% tRmax = Time after tRmax when glucose infusion rate is half the maximum glucose infusion rate; LS = Least squares; N = Number of patients; Tonset = Time of first positive glucose infusion rate; tRmax = Time of the maximum glucose infusion rate
Model: GD = Period + Treatment + Sequence + Patient(Sequence) + Random Error, where Patient(Sequence) is fitted as a random effect
The CIs for the ratio were calculated using the Fieller's theorem. P-value is for the test of the mean difference.

[redacted]

(Source: CSR Table ITRZ.7.7., Table ITRZ.7.9.)

2.7.6.17.2.5　安全性

2.7.6.17.2.5.1　有害事象

治験薬を 1 回以上投与した 31 例のうち、10 例に 25 件の有害事象が認められた。有害事象の重症度は、軽度 22 件、中等度 3 件であった。有害事象の発現割合は、本剤投与時で 31 例中 7 例（22.6%）、ヒューマログ投与時で 30 例中 8 例（26.7%）であり、同程度であった。2 例以上に認められた有害事象は、本剤投与時では頭痛及び悪心が各 3 例、嘔吐が 2 例、ヒューマログ投与時では頭痛が 4 例、嘔吐及び背部痛が各 2 例であった（表 2.7.6.17-6）。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤投与後に 1 件（注射部位紅斑）認められた（表 2.7.6.17-7）。

表 2.7.6.17-6　治験薬との因果関係を問わない有害事象（ITRZ 試験）

System organ class MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of patients with adverse events] (percentage of patients with adverse events) LY900014 (N=31)	Humalog (N=30)	All (N=31)
Gastrointestinal disorders 胃腸障害			
Nausea 悪心	3 [3] (9.7%)	1 [1] (3.3%)	4 [3] (9.7%)
Vomiting 嘔吐	2 [2] (6.5%)	2 [2] (6.7%)	4 [2] (6.5%)
Abdominal pain lower 下腹部痛		1 [1] (3.3%)	1 [1] (3.2%)
Toothache 歯痛		1 [1] (3.3%)	1 [1] (3.2%)
Total	5 [3] (9.7%)	5 [4] (13.3%)	10 [5] (16.1%)
Nervous system disorders 神経系障害			
Headache 頭痛	4 [3] (9.7%)	4 [4] (13.3%)	8 [4] (12.9%)
Total	4 [3] (9.7%)	4 [4] (13.3%)	8 [4] (12.9%)
Infections and infestations 感染症および寄生虫症			
Bronchitis 気管支炎		1 [1] (3.3%)	1 [1] (3.2%)
Cystitis 膀胱炎		1 [1] (3.3%)	1 [1] (3.2%)
Nasopharyngitis 上咽頭炎		1 [1] (3.3%)	1 [1] (3.2%)
Total		3 [2] (6.7%)	3 [2] (6.5%)

* Adverse events with a change in severity are only counted one time at the highest severity
MedDRA version 20.1
N = Number of patients studied

Page 1 of 2

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

System organ class MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of patients with adverse events] (percentage of patients with adverse events) LY900014 (N=31)	Humalog (N=30)	All (N=31)
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] (3.2%)	2 [2] (6.7%)	3 [2] (6.5%)
Total	1 [1] (3.2%)	2 [2] (6.7%)	3 [2] (6.5%)
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] (3.2%)		1 [1] (3.2%)
Total	1 [1] (3.2%)		1 [1] (3.2%)
Overall Total	11 [7] (22.6%)	14 [8] (26.7%)	25 [10] (32.3%)

* Adverse events with a change in severity are only counted one time at the highest severity
MedDRA version 20.1
N = Number of patients studied

Page 2 of 2
(Source: CSR Table ITRZ.11.1.)

表 2.7.6.17-7　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（ITRZ 試験）

System organ class MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of patients with adverse events] (percentage of patients with adverse events) LY900014 (N=31)	Humalog (N=30)	All (N=31)
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] (3.2%)		1 [1] (3.2%)
Total	1 [1] (3.2%)		1 [1] (3.2%)
Overall Total	1 [1] (3.2%)	0 [0] (0.0%)	1 [1] (3.2%)

* Adverse events with a change in severity are only counted one time at the highest severity
MedDRA version 20.1
N = Number of patients studied

[redacted]

Page 1 of 1
(Source: CSR Table ITRZ.11.2.)

2.7.6.17.2.5.2 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。

2.7.6.17.2.5.3 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。

2.7.6.17.2.5.4 注射部位

本剤及びヒューマログ投与後の注射部位の評価に明らかな違いは認められなかった。いずれの薬剤においても注射部位疼痛、そう痒感、硬結又は浮腫は認められなかった。本剤投与後に 1 例で軽度の紅斑が認められた。

VAS を用いて、本剤又はヒューマログを皮下投与したときの痛みを評価した。疼痛スコアの最大値は本剤又はヒューマログの投与直後に認められ、その大部分は 100 mm のうち 10 mm 以下であり、投与 60 分後までに疼痛スコアはそれぞれ中央値 1.0 mm まで低下した。本剤又はヒューマログの投与直後の疼痛スコアの中央値は、それぞれ 4.50 mm 又は 3.00 mm であり、薬剤間には統計学的な有意差が認められた（p=0.0436）。この差（1.50 mm）は、疼痛スコアの最大値が 100 mm であることを考慮すると非常に小さく、臨床的に問題とならないと考えられた。

2.7.6.17.3 結論

日本人 T1D 患者において、本剤を投与したとき、ヒューマログと比べて、リスプロの吸収が早期にシフトし、後期の曝露量の減少、Duration の短縮が認められたが、リスプロの総曝露量は同程度であった。また、日本人 T1D 患者において、本剤を投与したとき、早期のインスリン作用が速やかに発現し、後期のインスリン作用が低下し、インスリン作用の持続時間が短縮した。クランプによる G_{tot} については、本剤とヒューマログの間に統計学的な有意差は認められなかった。日本人 T1D 患者に本剤を単回皮下投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.18 I8B-MC-ITRU 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.4.2.2 項）

2.7.6.18.1 試験方法

標題

2 型糖尿病患者を対象に LY900014 製剤又はインスリン リスプロ製剤を単回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（ドイツ）

試験実施期間

2017 年 10 月[redacted]日～2017 年 12 月 14 日

開発の相

第 I 相

目的

主要目的：

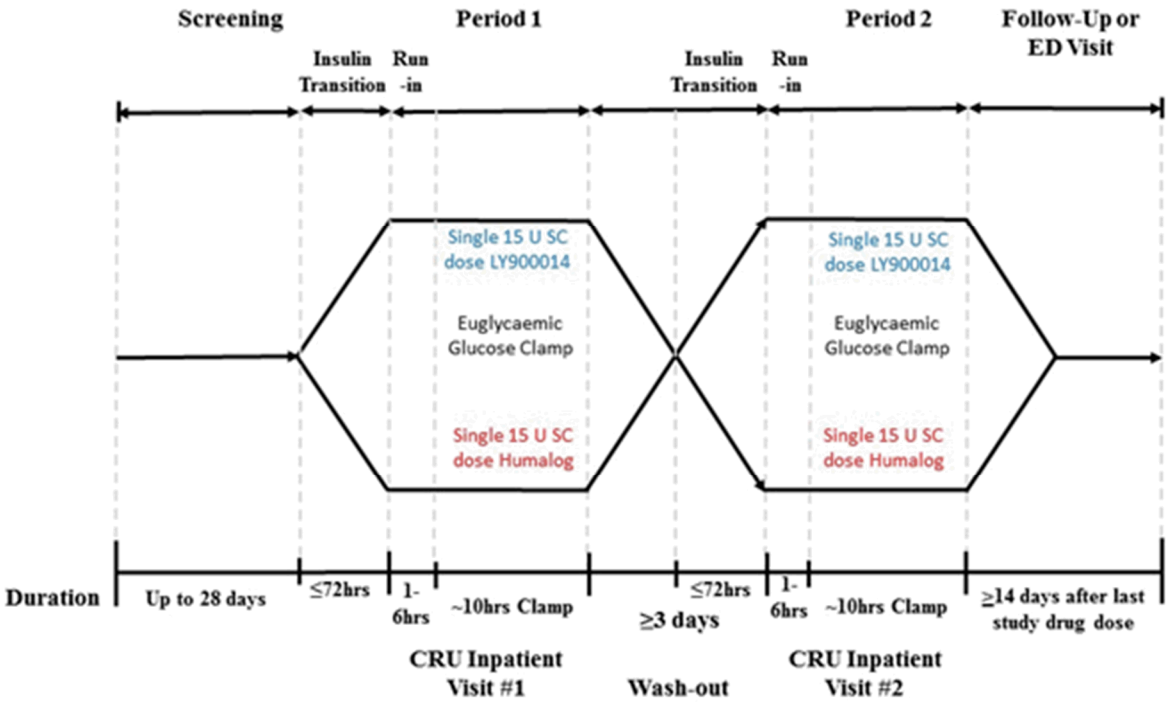
- 2 型糖尿病（T2D）患者に、LY900014 市販予定製剤（本剤）又はインスリン リスプロ市販製剤（ヒューマログ®）を 15 U 単回皮下投与したときのインスリン リスプロ（リスプロ）の薬物動態（PK）を評価する。

副次目的：

- T2D 患者に、本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し、更に本剤の忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、第 I 相、無作為化、被験者及び評価者盲検、2 剤 2 期クロスオーバー試験であった（図 2.7.6.18-1）。本剤又はヒューマログを 15 U 単回皮下投与した。各期に 10 時間の正常血糖クランプを行った。



Abbreviations: CRU = clinical research unit; SC = subcutaneous.
(Source: CSR Figure ITRU.5.1.)

図 2.7.6.18-1　試験デザイン（ITRU 試験）

被験者数

計画：組入れ 42 例、完了 34 例

結果：無作為化 38 例、投与 38 例、完了 38 例

主な選択基準

年齢 18～70 歳、空腹時 C ペプチドが 1.0 nmol/L 以下、体格指数（BMI）18.5～35.0 kg/m^2、スクリーニング時のヘモグロビン 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、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、1 年以上前に T2D と診断されている男性及び女性患者

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：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、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。

各期に 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 日間以上、最終投与後の 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）、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 時間から無限時間まで外挿した AUC［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）、治験薬投与から消失相において血清中リスプロ濃度が定量下限値まで低下するまでの時間（Duration）

＜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}）、0 時間から時間 t までの G_{tot}［G_{tot}(0-t)］、最大 GIR（R_{max}）、GIR が治験薬投与後 9～10 時間の全被験者の GIR 平均値を少なくとも 30 分間下回った時間（$tGIR_{last}$）、インスリンの作用持続時間（T_{onset} と $tGIR_{last}$ の差）（Duration of action）

＜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 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。

2.7.6.18.2 試験成績

2.7.6.18.2.1 被験者の内訳

38 例が無作為に割付られ、38 例全例が治験薬の投与を受け、試験を完了した。

2.7.6.18.2.2 人口統計学的特性

治験薬の投与を受けた 38 例の被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.18-1 に示す。

表 2.7.6.18-1 人口統計学的特性（ITRU 試験）

		Overall
Number of patients studied		38
Age (years)	Mean	60.0
	SD	7.9
	Median	61.0
	Minimum	38
	Maximum	70
Sex	Male	35 (92.1%)
	Female	3 (7.9%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	0 (0.0%)
	Not Hispanic or Latino	38 (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	38 (100.0%)
Weight (kg)	Mean	93.32
	SD	13.03
	Median	95.20
	Minimum	63.0
	Maximum	116.7

[redacted]

Page 1 of 3

		Overall
Height (cm)	Mean	176.11
	SD	8.70
	Median	176.50
	Minimum	153.0
	Maximum	198.0
Hip circumference (cm)	Mean	105.15
	SD	7.28
	Median	106.10
	Minimum	88.1
	Maximum	117.2
Waist circumference (cm)	Mean	107.19
	SD	10.65
	Median	107.70
	Minimum	81.6
	Maximum	126.5
Body mass index (kg/m^2)	Mean	30.02
	SD	2.97
	Median	30.28
	Minimum	22.3
	Maximum	35.0

[redacted]

		Overall
Duration of T2DM (years)	Mean	17.408
	SD	7.654
	Median	15.823
	Minimum	4.53
	Maximum	41.82
HbA1c (%)	Mean	7.41
	SD	0.80
	Median	7.40
	Minimum	6.0
	Maximum	8.8
Fasting blood glucose (mg/dL)	Mean	162.6
	SD	37.9
	Median	155.0
	Minimum	101
	Maximum	279

[redacted]

Page 3 of 3
(Source: CSR Table ITRU.6.1.)

2.7.6.18.2.3 薬物動態

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 2.7.6.18-2 に示す。本剤又はヒューマログを投与したときの PK パラメータを比較した統計解析の結果を ITRU 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.2 項）Table ITRU.7.2 及び Table ITRU.7.3 に示す。

統計解析の結果、T2D 患者において、本剤投与時の血清中リスプロ濃度の Onset of Appearance（最小二乗平均値）は 1.97 分であり、ヒューマログと比べて 5.3 分早かった。また、ヒューマログと比べて本剤投与時では early 50% t_{max}（最小二乗平均値）が 37%（11 分）短縮した。この速やかな吸収により、本剤投与時の AUC(0-15min)（最小二乗平均値）がヒューマログと比べて 6.38 倍に増加し、早期の曝露量が統計学的に有意に増加した。また、本剤投与時の AUC(3-10h)（最小二乗平均値）は、ヒューマログと比べて 26%減少し、後期の曝露量が減少した。本剤投与時の曝露の Duration（最小二乗平均値）は、ヒューマログと比べて約 51 分短縮した。以上のように、本剤を投与したとき、ヒューマログと比べて、リスプロの吸収が早期にシフトし、後期の曝露量の減少、Duration の短縮が認められた。しかし、本剤とヒューマログの間でリスプロの総曝露量［AUC(0-∞)］及び t_{max} に統計学的に有意な差は見られなかった。

表 2.7.6.18-2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（ITRU 試験）

	Geometric Mean (CV% Geometric Mean)	
PK Parameters	**15 U Humalog**	**15 U LY900014**
N	38	38
C_{max} (pmol/L)	370 (38)	442 (35)
t_{max}[a] (h)	1.09 (0.58 - 2.5)	2.00 (0.25 - 3.00)
Early 50% t_{max}[a] (min)	28.9 (13.6 - 52)	15.2 (7.87 - 43.6)
Late 50% t_{max}[a] (min)	217 (90.3 - 418)	207 (106 - 272)
Onset of Appearance[a] (min)	7.22[b] (0.797 - 28.4)	1.09[b] (0.341 - 18.1)
AUC(0-15min) (pmol•h/L)	3.85[c] (134)	24.5[c] (51)
AUC(0-30min) (pmol•h/L)	29.5 (125)	86.5 (60)
AUC(0-1h) (pmol•h/L)	170 (51)	248 (48)
AUC(0-10h) (pmol•h/L)	1280 (24)	1380 (22)
AUC(2-10h) (pmol•h/L)	775 (29)	721 (32)
AUC(3-10h) (pmol•h/L)	498 (41)	368 (58)
AUC(0-t_{last}) (pmol•h/L)	1280 (24)	1370 (22)
AUC(0-∞) (pmol•h/L)	1320 (24)	1390 (22)
Duration[a] (min)	570[d] (420 - 600)	540[e] (300 - 600)

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; AUC(0-15min) = AUC from time zero to 15 minutes; AUC(0-30min) = AUC from time zero to 30 minutes; AUC(0-1h) = AUC from time zero to 1 hour; AUC(0-10h) = AUC from time zero to 10 hours; AUC(2-10h) = AUC from time 2 to 10 hours; AUC(3-10h) = AUC from time 3 to 10 hours; AUC(0-t_{last}) = AUC from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; AUC(0-∞) = AUC from time zero to infinity; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; duration = time from study drug administration until the serum insulin lispro concentrations reached the lower limit of quantification in the terminal phase; early 50% t_{max} = time to early half-maximal drug concentration; late 50% t_{max} = time to late half-maximal drug concentration; N = number of patients; onset of appearance = time from study drug administration until the first time serum insulin lispro concentrations reached the lower limit of quantification; PK= pharmacokinetics; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.

a Median (minimum-maximum).

b N=33.

c N=37.

d N=31.

e N=18.

(Source: CSR Table ITRU.7.1.)

2.7.6.18.2.4　薬力学

本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 2.7.6.18-3 に示す。本剤又はヒューマログを投与したときの PD パラメータを比較した統計解析の結果を ITRU 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.2 項）Table ITRU.7.6 及び Table ITRU.7.7 に示す。

本剤を投与したとき、PK の特徴と同様に、早期のインスリン作用が速やかに発現し、後期のインスリン作用が低下した。統計解析の結果、本剤を投与したとき、ヒューマログと比べて、統計学的に有意に早くインスリン作用（T_{onset}）（最小二乗平均値）が発現し、その差は 12.7 分であった。本剤を投与したとき、ヒューマログと比べて、G_{tot}(0-30min)（最小二乗平均値）は 4.3 倍に増加し、本剤の速やかなインスリン作用発現により、正常血糖クランプによるグルコース注入量は早期に増加することが示された。本剤のインスリン作用発現が早いことから、ヒューマログに比べて、本剤投与時の G_{tot}(4h-End)（最小二乗平均値）が 19%減少した。早期及び後期のインスリン作用がシフトすることにより、本剤投与時の R_{max}（最小二乗平均値）はヒューマログに比べて 27%高かった。本剤投与時の G_{tot} はヒューマログに比べてわずかに高かったが、本剤及びヒューマログの両方のデータが得られた被験者で解析した場合、統計学的に有意な差は見られなかった。

表 2.7.6.18-3 本剤又はヒューマログを投与したときの PD パラメータ（ITRU 試験）

	Geometric Mean (CV% Geometric Mean)	
PD Parameters	**15 U Humalog**	**15 U LY900014**
N	38	37
R_{max} (mg/kg/min)	2.82 (59)	3.66 (54)
tR_{max}[a] (min)	144[c] (54.0 – 324)	168 (66.0 – 228)
Early 50% tR_{max}[a] (min)	52.7[c] (33.6 – 124)	46.3 (23.3 – 135)
Late 50% tR_{max}[a] (min)	252[c] (86.5 – 559)	246 (88.4 – 366)
T_{onset}[a] (min)	38.4 (19.8 – 85.2)	28.8 (18.0 – 60.0)
G_{tot} (mg/kg)	647 (70)	749 (59)
G_{tot}(0-30min)[b] (mg/kg)	2.72 (205)	12.0 (110)
G_{tot}(0-1h)[b] (mg/kg)	41.3 (107)	73.3 (72)
G_{tot}(0-2h) (mg/kg)	153 (73)	204 (65)
G_{tot}(2h-End) (mg/kg)	476 (80)	530 (63)
G_{tot}(3h-End) (mg/kg)	331 (100)	335 (80)
G_{tot}(4h-End)[b] (mg/kg)	280 (73)	230 (71)
Duration of Action[a] (min)	406 (164 - 580)	332 (156 - 582)

Abbreviations: CV = 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 over the duration of the clamp procedure; $G_{tot(0\text{-}30min)}$ = total amount of glucose infused over 30 minutes; $G_{tot(0\text{-}1h)}$ = total amount of glucose infused over 1 hour; $G_{tot(0\text{-}2h)}$ = total amount of glucose infused over 2 hours; $G_{tot(2h\text{-}End)}$ = total amount of glucose infused from 2 hours postdose until the end of the clamp; $G_{tot(3h\text{-}End)}$ = total amount of glucose infused from 3 hours postdose until the end of the clamp; $G_{tot(4h\text{-}End)}$ = total amount of glucose infused from 4 hours postdose until the end of the clamp; late 50% tR_{max} = time to half-maximal glucose infusion rate after maximum glucose infusion rate; N = number of patients; PD = pharmacodynamics; R_{max} = maximum glucose infusion rate; T2DM = type 2 diabetes mellitus; T_{onset} = time to onset of insulin action; tR_{max} = time to R_{max}.

a Median (minimum – maximum).

b Mean (%CV).

c N=37.

(Source: CSR Table ITRU.7.5.)

2.7.6.18.2.5 安全性

2.7.6.18.2.5.1 有害事象

治験薬を 1 回以上投与した 38 例のうち、全体で 11 例 14 件（本剤投与後 6 例 6 件、ヒューマログ投与後 6 例 8 件）の有害事象が認められた。このうち本剤投与後に認められた注射部位紅斑 1 件は、治験担当医師により本剤との因果関係が否定できない有害事象と判断された。全体で発現割合が高い有害事象（2 例以上）は、頭痛［3 例（7.9%）4 件：本剤投与後 2 例 2 件、ヒューマログ投与後 2 例 2 件］、血管穿刺部位血栓［2 例（5.3%）2 件：本剤投与後 2 例 2 件］であった（表 2.7.6.18-4）。有害事象の重症度は、軽度 7 件（本剤投与後 5 件、ヒューマログ投与後 2 件）、中等度 6 件（本剤投与後 1 件、ヒューマログ投与後 5 件）、高度 1 件（ヒューマログ投与後）であった。

表 2.7.6.18-4　治験薬との因果関係を問わない有害事象（ITRU 試験）

System organ class MedDRA preferred term	15 U LY900014 SC (N=38)	15 U Humalog SC (N=38)	All (N=38)
	Number of adverse events* [number of patients with adverse events] (percentage of patients with adverse events)		
Nervous system disorders 神経系障害			
Headache 頭痛	2 [2] (5.3%)	2 [2] (5.3%)	4 [3] (7.9%)
Total	2 [2] (5.3%)	2 [2] (5.3%)	4 [3] (7.9%)
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 thrombosis 血管穿刺部位血栓	2 [2] (5.3%)		2 [2] (5.3%)
Injection site erythema 注射部位紅斑	1 [1] (2.6%)		1 [1] (2.6%)
Total	3 [3] (7.9%)		3 [3] (7.9%)
Infections and infestations 感染症および寄生虫症			
Rhinitis 鼻炎	1 [1] (2.6%)		1 [1] (2.6%)
Viral upper respiratory tract infection ウイルス性上気道感染		1 [1] (2.6%)	1 [1] (2.6%)
Total	1 [1] (2.6%)	1 [1] (2.6%)	2 [2] (5.3%)
Cardiac disorders 心臓障害			
Arteriosclerosis coronary artery 冠動脈硬化症		1 [1] (2.6%)	1 [1] (2.6%)
Coronary artery stenosis 冠動脈狭窄		1 [1] (2.6%)	1 [1] (2.6%)
Total		2 [1] (2.6%)	2 [1] (2.6%)
Ear and labyrinth disorders 耳および迷路障害			
Vertigo 回転性めまい		1 [1] (2.6%)	1 [1] (2.6%)
Total		1 [1] (2.6%)	1 [1] (2.6%)

System organ class MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of patients with adverse events] (percentage of patients with adverse events) 15 U LY900014 SC (N=38)	15 U Humalog SC (N=38)	All (N=38)
Gastrointestinal disorders 胃腸障害			
Umbilical hernia 臍ヘルニア		1 [1] (2.6%)	1 [1] (2.6%)
Total		1 [1] (2.6%)	1 [1] (2.6%)
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] (2.6%)	1 [1] (2.6%)
Total		1 [1] (2.6%)	1 [1] (2.6%)
Overall Total	6 [6] (15.8%)	8 [6] (15.8%)	14 [11] (28.9%)

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

[redacted]

Page 2 of 2
(Source: CSR Table ITRU.11.1.)

2.7.6.18.2.5.2 死亡及びその他重篤な有害事象

試験期間中、死亡は認められなかった。また、試験中止に至った有害事象は認められなかった。第 1 期の本剤投与 20 日後及び第 2 期のヒューマログ投与 13 日後に、重篤な有害事象として冠動脈狭窄が 1 件報告されたが、本剤との因果関係は否定された。

2.7.6.18.2.5.3 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。

2.7.6.18.3 結論

T2D 患者に本剤を投与したとき、ヒューマログと比べて、リスプロの吸収が早期にシフトし、後期の曝露量は減少し、Duration も短縮したが、リスプロの総曝露量は同程度であった。また、T2D 患者に本剤を投与したとき、ヒューマログと比べて、早期のインスリン作用が速やかに発現し、後期のインスリン作用は低下した。T2D 患者に本剤を単回皮下投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.19　I8B-MC-ITRV 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.4.2.3 項）

2.7.6.19.1　試験方法

標題

1 型糖尿病患者に LY900014 製剤又はインスリン リスプロ製剤を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

2 施設（ドイツ）

試験実施期間

2017 年 11 月 13 日～2018 年 4 月 3 日

開発の相

第 I 相

目的

主要目的：

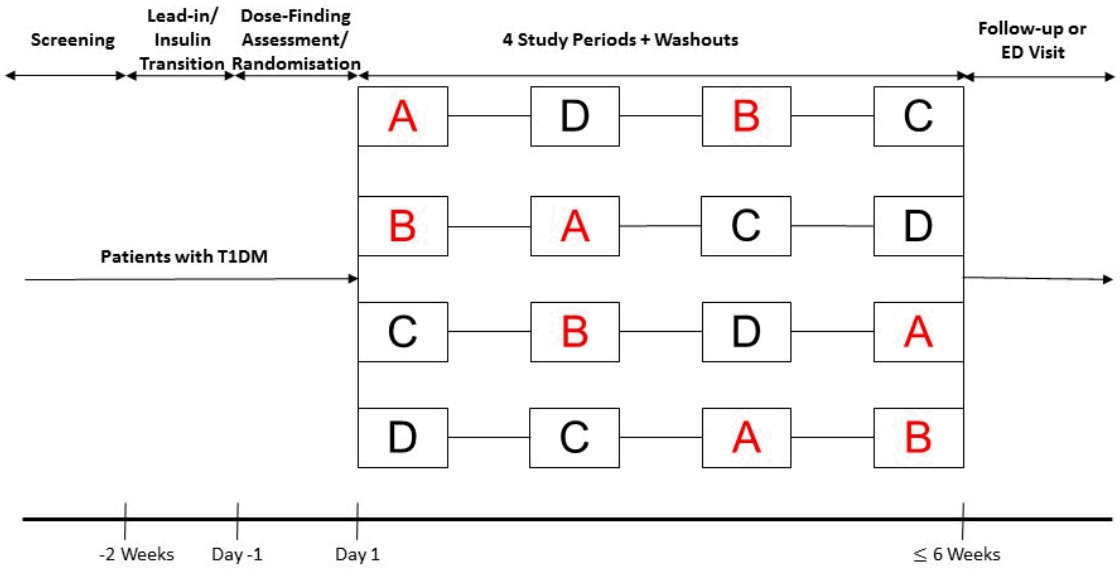
- 1 型糖尿病（T1D）患者に、LY900014 製剤（本剤）又はインスリン リスプロ市販製剤（ヒューマログ®）を単回皮下投与したときのインスリン リスプロ（リスプロ）の薬物動態（PK）を比較する。

副次目的：

- 混合食負荷試験（MMTT）下で、食事に対する本剤又はヒューマログの投与タイミング（食直前及び食事開始 20 分後）の薬力学（PD）反応に及ぼす影響を比較し、更に本剤の忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、T1D を対象とした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であった。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（食直前、食事開始 20 分後）で単回皮下投与した（図 2.7.6.19-1）。



Treatment	LY900014 or Humalog	Dose Timing Relative to Meal (minute)*
A	LY900014	0
B	LY900014	+20
C	Humalog	0
D	Humalog	+20

* Time 0 is immediately before test meal

Abbreviations: ED = early discontinuation; T1DM = type 1 diabetes mellitus.
(Source: CSR Figure ITRV.5.1.)

図 2.7.6.19-1　試験デザイン（ITRV 試験）

被験者数

計画：組入れ 36 例、完了 30 例

結果：無作為化 36 例、投与 36 例、完了 35 例

主な選択基準

年齢 18～70 歳、スクリーニング時点のヘモグロビン A1c（HbA1c）9.0%以下、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及び基礎インスリンを総インスリン量として 1.5 U/kg/day 以下投与している、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

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：インスリン リスプロ市販製剤（ヒューマログ）

被験者は入院の少なくとも 2 週間前に、治験実施施設で提供されたインスリン グラルギン及びヒューマログに変更した。1 期の入院時に MMTT 中に各被験者に投与する本剤及びヒューマログの適切な用量を決定するための用量設定評価を行った。試験期間中は基礎インスリンの投与レジメンは一定とした。MMTT 時に本剤又はヒューマログを単回皮下投与した。

治療期間は 4 期全体で 6 週間以内とし、来院 4 回（1～4 期）、MMTT と MMTT の間を少なくとも 21 時間とした。

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}）、0 時間から時間 t までの AUC［AUC(0-t)］、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）、治験薬投与から消失相において血清中リスプロ濃度が定量下限値まで低下するまでの時間（Duration）

＜薬力学＞

食事開始時から時間 t までのベースラインで補正したグルコースの濃度 - 時間曲線下面積［BGΔAUC(0-t)］

＜安全性＞

有害事象、重篤な有害事象、低血糖、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 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。BGΔAUC は、ベースラインで補正したグルコース濃度を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件数を示した。

2.7.6.19.2　試験成績

2.7.6.19.2.1　被験者の内訳

36 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、35 例が試験を完了した。試験を中止した 1 例は、対照薬のヒューマログ 1 回投与後に有害事象発現により中止した。

2.7.6.19.2.2　人口統計学的特性

治験薬の投与を受けた 36 例の被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.19-1 に示す。

表 2.7.6.19-1　人口統計学的特性（ITRV 試験）

		Overall
Number of patients studied		36
Age (years)	Mean	45.4
	SD	11.3
	Median	47.0
	Minimum	23
	Maximum	69
Sex	Male	27 (75.0%)
	Female	9 (25.0%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	0 (0.0%)
	Not Hispanic or Latino	36 (100.0%)
Race	American Indian or Alaska Native	0 (0.0%)
	Asian	0 (0.0%)
	Black or African American	0 (0.0%)
	Multiple	1 (2.8%)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0%)
	White	35 (97.2%)

[redacted]

Page 1 of 3

		Overall
Weight (kg)	Mean	80.56
	SD	12.56
	Median	79.25
	Minimum	51.1
	Maximum	105.8
Height (cm)	Mean	177.83
	SD	9.75
	Median	178.50
	Minimum	155.0
	Maximum	197.0
Body mass index (kg/m^2)	Mean	25.39
	SD	2.80
	Median	25.26
	Minimum	19.0
	Maximum	32.8
Hip circumference (period 1) (cm)	Mean	98.44
	SD	10.08
	Median	98.90
	Minimum	70.6
	Maximum	113.0

[redacted]

		Overall
Waist circumference (period 1) (cm)	Mean	92.90
	SD	8.62
	Median	94.15
	Minimum	70.3
	Maximum	111.5
Screening HbA1c (%)	Mean	7.26
	SD	0.72
	Median	7.30
	Minimum	6.0
	Maximum	8.7
Screening Fasting Blood Glucose (mmol/L)	Mean	7.55
	SD	2.73
	Median	6.80
	Minimum	3.8
	Maximum	13.8
Screening Fasting C-peptide* (nmol/L)	Mean	0.0644
	SD	0.0638
	Median	0.0350
	Minimum	0.035
	Maximum	0.300
Duration of T1DM (years)	Mean	21.41
	SD	13.60
	Median	18.79
	Minimum	1.9
	Maximum	48.0

* For results that are BLQ, half BLQ has been used

[redacted]

Page 3 of 3
(Source: CSR Table ITRV.6.1.)

2.7.6.19.2.3　薬物動態

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 パラメータを表 2.7.6.19-2 に示す。さらに、本剤又はヒューマログを投与したときの食事に対する投与タイミング別の PK パラメータを表 A 2.7.6.19-1 に示す。本剤又はヒューマログを投与したときの PK パラメータを比較した統計解析の結果を ITRV 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.3 項）Table ITRV.7.2 及び Table ITRV.7.3 に示す。

統計解析の結果、本剤投与時の血清中リスプロ濃度の Onset of Appearance 推定値（最小二乗平均値）は約 1 分であり、ヒューマログと比べて 3.69 分早かった。同様に、本剤投与時の early 50% t_{max}（最小二乗平均値）は、ヒューマログと比べて 46%（11.9 分）短縮した。本剤投与時の AUC(0-15min)（最小二乗平均値）は、ヒューマログと比べて 4.49 倍に増加し、早期のリスプロの曝露量の統計学的に有意な増加が示された。また、本剤投与時の AUC(2-7h)及び AUC(3-7h)（最小二乗平均値）は、ヒューマログと比べてそれぞれ 28%及び 44%減少し、後期の曝露量が減少した。本剤投与時の Duration は、ヒューマログと比べて 49 分短縮した。しかし、本剤とヒューマログの間でリスプロの総曝露量、C_{max} 及び t_{max} に統計学的な有意差は見られなかった。T1D 患者において、本剤はヒューマログと比較して、リスプロの吸収が早期にシフトし、後期の曝露量の減少、Duration の短縮が認められた。

リスプロの C_{max} 及び AUC(0-∞)の被験者間及び被験者内の変動について統計解析した結果（外れ値が認められた 1 例を除く）、本剤とヒューマログで同程度であった。

表 2.7.6.19-2　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（ITRV 試験）

	Geometric Mean (CV% Geometric Mean)	
Pharmacokinetic Parameters	**Humalog**	**LY900014**
N	35	35
n	69	69
Dose[a] **(U)**	12.4 (6.00 - 34.0)	12.4 (6.00 - 34.0)
Dose[a] **(U/kg)**	0.155 (0.0764 - 0.38)	0.155 (0.0764 - 0.38)
C_{max} (pmol/L)	457 (49)	494 (48)
t_{max}[b] **(h)**	0.875 (0.585 - 1.75)	0.75 (0.375 - 1.59)
Early 50% t_{max}[b] **(min)**	25.6 (17.7 - 39.8)	14.1 (5.78 - 32.5)
Late 50% t_{max}[b] **(min)**	142 (64.8 - 211)	140 (51.8 - 194)
Onset of Appearance[b] **(min)**	3.65 (0.57 - 14.7)	0.899 (0.125 - 3.95)
AUC(0-15min) (pmol•h/L)	7.12 (94)	31.1 (58)
AUC(0-30min) (pmol•h/L)	51.9 (59)	119 (49)
AUC(0-1h) (pmol•h/L)	241 (49)	325 (47)
AUC(2-7h) (pmol•h/L)	357 (88)	261 (109)
AUC(3-7h) (pmol•h/L)	160 (113)	91.7 (146)
AUC(0-7h) (pmol•h/L)	968 (56)	970 (57)
AUC(0-t_{last}) (pmol•h/L)	960 (57)	957 (58)
AUC(0-∞) (pmol•h/L)	984 (57)	975 (57)
Duration[b] **(min)**	390[c] (240 - 420)	360[d] (210 - 425)

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; AUC(0-15min) = AUC from time 0 to 15 minutes; AUC(0-30min) = AUC from time 0 to 30 minutes; AUC(0-1h) = AUC from time 0 to 1 hour; AUC(0-7h) = AUC from 0 to 7 hours; AUC(2-7h) = AUC from 2 to 7 hours; AUC(3-7h) = AUC from 3 to 7 hours; AUC(0-t_{last}) = AUC from time 0 to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; AUC(0-∞) = AUC from time 0 to infinity; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; early 50%; Duration = time from study drug administration until the serum insulin lispro concentrations reached the lower limit of quantification; t_{max} = time to early half-maximal drug concentration; late 50% t_{max} = time to late half-maximal drug concentration; n= number of observations; N = number of patients; onset of appearance = time from study drug administration until the first time serum insulin lispro concentrations reached the lower limit of quantification; t_{max} = time to maximum observed drug

concentration.
[a] Geometric Mean (minimum - maximum).
[b] Median (minimum - maximum).
[c] N = 20.
[d] N = 30.
(Source: CSR Table ITRV.7.1.)

表 A 2.7.6.19-1 本剤又はヒューマログを食直前と食事開始 20 分後に単回皮下投与したときのリスプロの PK パラメータ（ITRV 試験）

	Geometric Mean (CV% Geometric Mean)			
PK Parameters	**Premeal**		**20 min post meal**	
	Humalog	**LY900014**	**Humalog**	**LY900014**
N	33	33	35	35
Dose[a] (U)	12.3 (6.00 - 34.0)	12.3 (6.00 – 34.0)	12.4 (6.00 – 34.0)	12.4 (6.00 - 34.0)
Dose[a] (U/kg)	0.153 (0.0800 - 0.380)	0.153 (0.0800 – 0.380)	0.155 (0.0764 – 0.380)	0.155 (0.0764 - 0.380)
C_{max} (pmol/L)	458 (49)	490 (48)	441 (56)	471 (56)
t_{max}[b] (h)	0.92 (0.5 – 2.5)	0.83 (0.33 – 2.5)	0.92 (0.5 – 2.0)	0.75 (0.25 - 1.17)
Early 50% t_{max}[b] (min)	26.9 (15.9 – 51.6)	13.9 (4.41 – 31.9)	25.5 (12.2 – 35.9)	13.6 [g] (5.5 – 33.2)
Late 50% t_{max}[b] (min)	129 (71.7 - 224)	133 (51.8 – 211)	139 [e] (57.8 – 216)	142 [e] (65.9 - 181)
Onset of Appearance[b] (min)	2.65 (0.35 – 19.0)	0.62 (0.06 – 3.21)	3.80 [e] (0.785 – 17.5)	0.865 (0.194 – 5.61)
AUC(0-15min) (pmol•h/L)	7.56 (86)	29.1 (71)	6.1 [e] (143)	30.3 (59)
AUC(0-30min) (pmol•h/L)	46.0 (75)	113 (55)	51.0 (76)	115 (56)
AUC(0-1h) (pmol•h/L)	231 (49)	317 (47)	240 (55)	311 (56)
AUC(2-7h) (pmol•h/L)	357 (87)	242 (119)	345 (95)	265 (120)
AUC(3-7h) (pmol•h/L)	153 (112)	79.0 (176)	158 (127)	95.8 (154)
AUC(0-7h) (pmol•h/L)	966 (56)	957 (55)	955 (59)	940 (67)
AUC(0-t_{last}) (pmol•h/L)	958 (57)	946 (56)	947 (60)	926 (68)
AUC(0-∞) (pmol•h/L)	981 (57)	960 (55)	972 (59)	948 (67)
Duration[b] (min)	390 [c] (240 - 420)	360 [d] (240 – 430)	360 [f] (240 – 420)	360 [d] (180 – 424)

NOTE: As PK is dose dependent, this table includes those patients who received both study treatments with the same insulin dose for each dose timing relative to the meal.

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; AUC(0-15min) = AUC from time 0 to 15 minutes; AUC(0-30min) = AUC from time 0 to 30 minutes; AUC(0-1h) = AUC from time 0 to 1 hour; AUC(0-7h) = AUC from 0 to 7 hours; AUC(2-7h) = AUC from 2 to 7 hours; AUC(3-7h) = AUC from 3 to 7 hours; AUC(0-t_{last}) = AUC from time 0 to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; AUC(0-∞) = AUC from time 0 to infinity; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; Duration = time from study drug administration until the serum insulin lispro concentrations reached the lower limit of quantification; early 50% t_{max} = time to early half-maximal drug concentration; late 50% t_{max} = time to late half-maximal drug concentration; N = number of patients; onset of appearance = time from study drug administration until the first time serum insulin lispro concentrations reached the lower limit of quantification; t_{max} = time to maximum observed drug concentration.

[a] Geometric Mean (minimum - maximum).
[b] Median (minimum - maximum).
[c] N = 18.
[d] N = 28.
[e] N = 34.
[f] N = 15.
[g] N = 33.

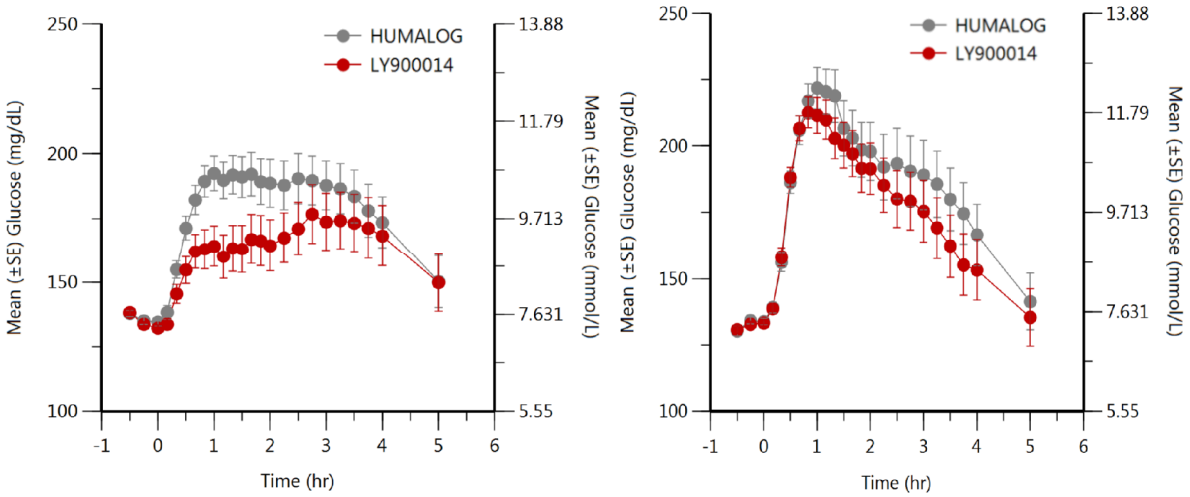
2.7.6.19.2.4 薬力学

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皮下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 2.7.6.19-2、表 2.7.6.19-3 及び表 2.7.6.19-4 に示す。本剤又はヒューマログを投与したときの PD パラメータを比較した統計解析の結果を ITRV 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.3 項）Table ITRV.7.10 及び Table ITRV.7.11 に示す。

統計解析の結果、本剤及びヒューマログを食直前に投与したとき、本剤ではヒューマログと比べて、MMTT 時の BGΔAUC(0-30min)、BGΔAUC(0-1h)、BGΔAUC(0-2h)、BGΔAUC(0-3h)及び BGΔAUC(0-4h)（最小二乗平均値）は、統計学的に有意に低下した。BGΔAUC(0-4h)（最小二乗平均値）は、ヒューマログと比べて、本剤で 35%（65.83 mg•h/dL）低下した。さらに、ΔBG1h 及びΔBG2h（最小二乗平均値）は、ヒューマログと比べて、本剤でそれぞれ 27.30 mg/dL 及び 21.89 mg/dL 低下し、統計学的に有意な差が見られた。MMTT 時の BGΔAUC(0-5h)（最小二乗平均値）は、ヒューマログと比べて本剤で 32%（67.51 mg•h/dL）低下したが、統計学的な有意差は見られなかった。

本剤及びヒューマログを食事開始 20 分後に投与したとき、本剤ではヒューマログと比べて、早期及び全体的な食後グルコース濃度が低下する傾向が見られた。MMTT 時の BGΔAUC(0-5h)（最小二乗平均値）は、ヒューマログと比べて本剤で 18%（44.63 mg•h/dL）低下したが、統計学的な有意差は見られなかった。

本剤を食直前に投与したとき、ヒューマログと比べて、早期の食後グルコース濃度の低下作用が統計学的に有意に大きかった。さらに、本剤を食直前及び食事開始 20 分後に投与したとき、ヒューマログと比べて、5 時間の MMTT 期間を通して各時点の BGΔAUC が低下する傾向が示された。



Abbreviation: SE = standard error; LOCF = last observation carried forward.
(Source: CSR Figure ITRV.7.3.)

図 2.7.6.19-2　食直前（左）及び食事開始 20 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（LOCF）（ITRV 試験）

表 2.7.6.19-3　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 PD パラメータ（治療介入後のデータを除く）（ITRV 試験）

	Arithmetic Mean (SD)			
PD Parameters	**Humalog**		**LY900014**	
Minutes	0	+20	0	+20
N	35	35	35	35
ΔBG_{max} (mg/dL)	89.6 (42.5)	115 (47.2)	79.2 (50.7)	104 (42.7)
ΔBG_{1h} (mg/dL)	56.7 (36.7)	89.1 (44.7)	29.6 (45.1)	79.3 (38.0)
ΔBG_{2h} (mg/dL)	52.9 (53.0)	65.2 (64.4)	32.9[a] (55.7)	59.1 (56.6)
BGΔAUC(0-30min) (mg•h/dL)	6.56 (6.06)	9.20 (6.39)	3.35 (7.00)	10.0 (5.83)
BGΔAUC(0-1h) (mg•h/dL)	30.9 (19.8)	47.7 (21.3)	16.8 (25.2)	47.0 (18.4)
BGΔAUC(0-2h) (mg•h/dL)	85.9 (59.8)	125 (73.6)	50.8[a] (71.6)	115 (59.1)
BGΔAUC(0-3h) (mg•h/dL)	139 (107)	207[b] (125)	103[b] (113)	165 (114)
BGΔAUC(0-4h) (mg•h/dL)	205[c] (131)	275[d] (170)	161[d] (149)	225[d] (157)
BGΔAUC(0-5h) (mg•h/dL)	227[b] (163)	327[e] (212)	207[f] (189)	264[e] (205)
BGΔAUC(2-5h) (mg•h/dL)	132[b] (125)	184[e] (168)	147[f] (145)	140[e] (164)

Abbreviations: BGΔAUC(0-30min) = change from baseline glucose area under the concentration versus time curve from time zero to 30 minutes postmeal; BGΔAUC(0-1h) = change from baseline glucose area under the concentration versus time curve from time zero to 1 hour postmeal; BGΔAUC(0-2h) = change from baseline glucose area under the concentration versus time curve from time zero to 2 hours postmeal; BGΔAUC(0-3h) = change from baseline glucose area under the concentration versus time curve from time zero to 3 hours postmeal; BGΔAUC(0-4h) = change from baseline glucose area under the concentration versus time curve from time zero to 4 hours postmeal; BGΔAUC(0-5h) = change from baseline glucose area under the concentration versus time curve from time zero to 5 hours postmeal; BGΔAUC(2-5h) = change from baseline glucose area under the concentration versus time curve from time 2 to 5 hours postmeal; ΔBG_{1h} = change from baseline glucose at 1 hour; ΔBG_{2h} = change from baseline glucose at 2 hours; ΔBG_{max} = maximum change from baseline glucose value; N = number of patients; PD = pharmacodynamics; SD = standard deviation.

[a] N = 34.
[b] N = 32.
[c] N = 33.
[d] N = 31.
[e] N = 29.
[f] N = 30.

(Source: CSR Table ITRV.7.8.)

表 2.7.6.19-4　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 PD パラメータ（LOCF）（ITRV 試験）

	Arithmetic Mean (SD)			
PD Parameters	**Humalog**		**LY900014**	
Minutes	0	+20	0	+20
N	35	35	35	35
BGΔAUC(0-30min) (mg•h/dL)	6.56 (6.06)	9.20 (6.39)	3.35 (7.00)	10.0 (5.83)
BGΔAUC(0-1h) (mg•h/dL)	30.9 (19.8)	47.7 (21.3)	16.8 (25.2)	47.0 (18.4)
BGΔAUC(0-2h) (mg•h/dL)	85.9 (59.8)	125 (73.6)	46.1 (75.8)	115 (59.1)
BGΔAUC(0-3h) (mg•h/dL)	139 (107)	184 (141)	82.5 (129)	165 (114)
BGΔAUC(0-4h) (mg•h/dL)	186 (150)	231 (204)	120 (182)	195 (172)
BGΔAUC(0-5h) (mg•h/dL)	212 (194)	252 (259)	145 (236)	207 (229)
BGΔAUC(2-5h) (mg•h/dL)	126 (154)	128 (199)	98.6 (180)	91.9 (184)

Abbreviations: BGΔAUC(0-30min) = change from baseline glucose area under the concentration versus time curve from time zero to 30 minutes postdose; BGΔAUC(0-1h) = change from baseline glucose area under the concentration versus time curve from time zero to 1 hour postmeal; BGΔAUC(0-2h) = change from baseline glucose area under the concentration versus time curve from time zero to 2 hours postmeal; BGΔAUC(0-3h) = change from baseline glucose area under the concentration versus time curve from time zero to 3 hours postmeal; BGΔAUC(0-4h) = change from baseline glucose area under the concentration versus time curve from time zero to 4 hours postmeal; BGΔAUC(0-5h) = change from baseline glucose area under the concentration versus time curve from time zero to 5 hours postmeal; BGΔAUC(2-5h) = change from baseline glucose area under the concentration versus time curve from time 2 to 5 hours postmeal; N = number of patients; PD = pharmacodynamics; SD = standard deviation.
(Source: CSR Table ITRV.7.9.)

2.7.6.19.2.5　安全性

2.7.6.19.2.5.1　有害事象

治験薬を 1 回以上投与した 36 例のうち、17 例に 27 件の有害事象が認められた。このうち 12 例 18 件は MMTT 期間外（導入/移行期、用量設定又は休薬期間）に報告された有害事象であり、9 例 9 件は MMTT 中の本剤又はヒューマログ投与後に認められた有害事象であった。2 例以上で認められた有害事象は、ウイルス性上気道感染、頭痛、注射部位反応及び高血糖であった（表 2.7.6.19-5）。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 6 例 6 件認められ、注射部位反応 4 例 4 件、高血糖 2 例 2 件であった。有害事象の重症度は、軽度が 16 件、中等度が 11 件であった。

表 2.7.6.19-5　治験薬との因果関係を問わない有害事象（ITRV 試験）

Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) by Treatment in Order of Frequency for Study I8B-MC-ITRV

	Number of adverse events* [number of patients with adverse events]					
MedDRA preferred term	LY900014 (0 min) (N=35)	LY900014 (+20 min) (N=35)	Humalog (0 min) (N=36)	Humalog (+20 min) (N=35)	Non-MMTT Humalog (N=36)	All (N=36)
Viral upper respiratory tract infection ウイルス性上気道感染		1 [1]			6 [6]	7 [7]
Headache 頭痛	1 [1]	1 [1]			4 [3]	6 [5]
Injection site reaction 注射部位反応		3 [3]	1 [1]			4 [4]
Hyperglycaemia 高血糖			2 [2]			2 [2]
Catheter site erythema カテーテル留置部位紅斑					1 [1]	1 [1]
Catheter site extravasation カテーテル留置部位漏出					1 [1]	1 [1]
Conjunctivitis 結膜炎					1 [1]	1 [1]
Contusion 挫傷					1 [1]	1 [1]
Dry mouth 口内乾燥					1 [1]	1 [1]
Pharyngitis 咽頭炎					1 [1]	1 [1]
Rhinitis 鼻炎					1 [1]	1 [1]
Vomiting 嘔吐					1 [1]	1 [1]

	Number of adverse events* [number of patients with adverse events]					
MedDRA preferred term	LY900014 (0 min) (N=35)	LY900014 (+20 min) (N=35)	Humalog (0 min) (N=36)	Humalog (+20 min) (N=35)	Non-MMTT Humalog (N=36)	All (N=36)

TEAEs that occurred after dosing with IP and prior to the next dose of non-MMTT Humalog will be assigned to the IP.
TEAEs that occurred during Lead in, dose finding, wash out, and follow-up will be assigned to non-MMTT Humalog.
* Adverse events with a change in severity are only counted one time at the highest severity
Non-MMTT includes lead-in/transition, dose-finding and washout periods
N = Number of patients studied
MedDRA version 20.0

[redacted]

Page 1 of 1
(Source: CSR Table ITRV.11.1)

2.7.6.19.2.5.2　死亡及びその他重篤な有害事象

試験期間中、死亡、重篤な有害事象は認められなかった。1 例の被験者が MMTT 前のヒューマログ投与後に認められた有害事象（高血糖）により試験を中止した。

2.7.6.19.2.5.3　低血糖

試験期間中、重症低血糖は認められなかった。

MMTT 中に本剤投与後に認められた低血糖は、食直前投与時で 5 例 7 件、食事開始 20 分後投与時で 7 例 7 件と同程度であった。MMTT 中にヒューマログ投与後に認められた低血糖は、食直前投与時で 2 例 2 件、食事開始 20 分後投与時で 8 例 11 件であった。介助を受けた被験者もいたが、いずれも自ら処置を行うことができる状況であった。

2.7.6.19.2.5.4　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。

2.7.6.19.3　結論

ヒューマログと比較して、本剤ではリスプロの吸収が早期にシフトし、後期の曝露量が減少、Duration の短縮が認められたが、リスプロの総曝露量は本剤とヒューマログで同程度であった。リスプロの C_{max} 及び AUC(0-∞)の被験者間及び被験者内の変動は、本剤とヒューマログで同程度であった。食直前投与では、本剤又はヒューマログを投与したとき、MMTT 時の食後 4 時間までの各時点の BGΔAUC は、ヒューマログと比べて本剤で統計学的に有意に低下した。MMTT 時の BGΔAUC(0-5h)は、ヒューマログと比べて本剤で低下したが、統計学的な有意差は見られなかった。食事開始 20 分後投与では、MMTT 時の BGΔAUC(0-5h)は、ヒューマログと比べて本剤で低下したが、統計学的な有意差は見られなかった。T1D 患者に本剤を単回皮下投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.20 I8B-MC-ITRW 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.4.2.4 項）

2.7.6.20.1 試験方法

標題

2 型糖尿病患者を対象に LY900014 製剤又はインスリン リスプロ製剤を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

2 施設（ドイツ）

試験実施期間

2017 年 11 月 13 日～2018 年 3 月 31 日

開発の相

第 I 相

目的

主要目的：

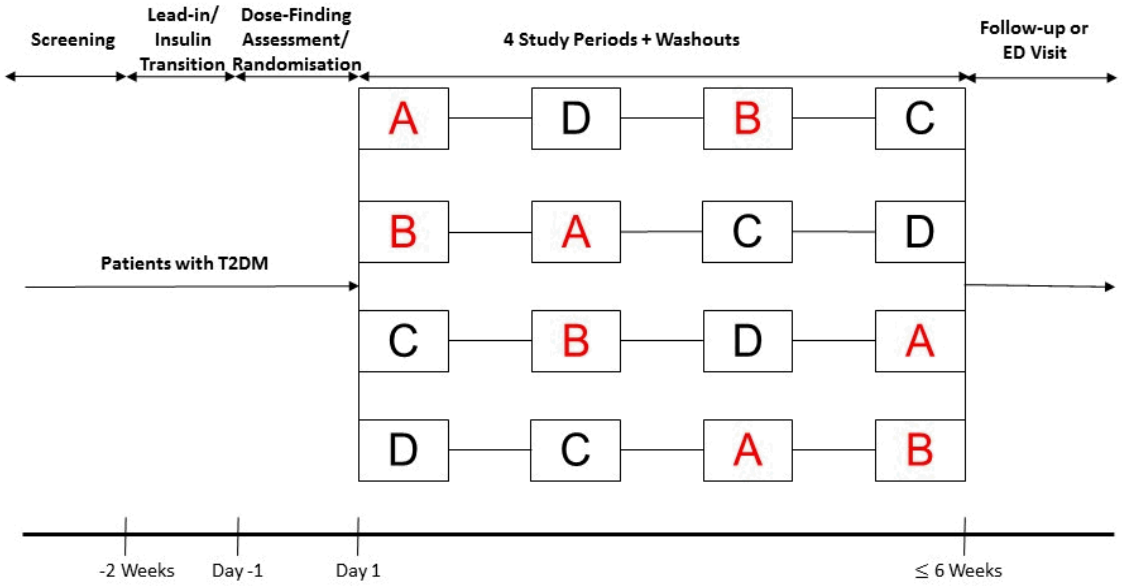
- 2 型糖尿病（T2D）患者に、LY900014 製剤（本剤）又はインスリン リスプロ市販製剤（ヒューマログ®）を単回皮下投与したときのインスリン リスプロ（リスプロ）の薬物動態（PK）を比較する。

副次目的：

- 混合食負荷試験（MMTT）下で、食事に対する本剤又はヒューマログの投与タイミング（食直前及び食事開始 20 分後）の薬力学（PD）反応に及ぼす影響を比較する。
- 本剤の忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、T2D 患者を対象とした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であった。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（食直前及び食事開始 20 分後）で単回皮下投与した（図 2.7.6.20-1）。



Treatment	LY900014 or Humalog	Dose Timing Relative to Meal (minute)*
A	LY900014	0
B	LY900014	+20
C	Humalog	0
D	Humalog	+20

* Time 0 is immediately before test meal

Abbreviations: ED = early discontinuation; T2DM = type 2 diabetes mellitus
(Source: CSR Figure ITRW.5.1.)

図 2.7.6.20-1　試験デザイン（ITRW 試験）

被験者数

計画：組入れ 36 例、完了 30 例

結果：無作為化 36 例、投与 36 例、完了 35 例

主な選択基準

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、ヘモグロビン A1c（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、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及び基礎インスリンを総インスリン量として 1.2 U/kg/day 以下投与している、1 年以上前に T2D と診断されている男性及び女性患者

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：インスリン リスプロ市販製剤（ヒューマログ）

被験者は入院の少なくとも 2 週間前に、治験実施施設で提供されたインスリン グラルギン及びヒューマログに変更した。1 期の入院時に MMTT 中に各被験者に投与する本剤及びヒューマログの適切な用量を決定するための用量設定評価を行った。試験期間中は基礎インスリンの投与レジメンは一定とした。MMTT 時に本剤又はヒューマログを単回皮下投与した。

治療期間は 4 期全体で 6 週間以内とし、来院 4 回（1～4 期）、MMTT と MMTT の間は少なくとも 21 時間とした。

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}）、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-∞)］、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）

＜薬力学＞

ベースラインで補正したグルコースの最大値（ΔBG_{max}）、食事開始時から時間 t までのベースラインで補正したグルコースの濃度-時間曲線下面積［BGΔAUC(0-t)］、食事開始時から t 時間後のベースラインで補正したグルコース値（ΔBGt）

＜安全性＞

有害事象、重篤な有害事象、低血糖、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＞

血中グルコース濃度から PD パラメータを算出した。BGΔAUC は、ベースラインで補正したグルコース濃度を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件数を示した。

2.7.6.20.2　試験成績

2.7.6.20.2.1　被験者の内訳

36 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、35 例が試験を完了した。試験を中止した 1 例は、治験薬（本剤）を 1 回投与された後、被験者の意思により中止した。

2.7.6.20.2.2　人口統計学的特性

治験薬の投与を受けた 36 例の被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.20-1 に示す。

表 2.7.6.20-1　人口統計学的特性（ITRW 試験）

		Overall
Number of patients studied		36
Age (years)	Mean	60.8
	SD	6.6
	Median	63.0
	Minimum	48
	Maximum	70
Sex	Male	31 (86.1%)
	Female	5 (13.9%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	0 (0.0%)
	Not Hispanic or Latino	36 (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	36 (100.0%)
Site ID	401	18 (50.0%)
	402	18 (50.0%)

[redacted]

Page 1 of 3

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

		Overall
Weight (kg)	Mean	96.33
	SD	15.19
	Median	96.50
	Minimum	72.2
	Maximum	140.8
Height (cm)	Mean	176.33
	SD	7.53
	Median	175.50
	Minimum	165.0
	Maximum	195.0
Body mass index (kg/m^2)	Mean	30.91
	SD	3.86
	Median	30.37
	Minimum	24.1
	Maximum	40.0
Hip circumference (period 1) (cm)	Mean	106.66
	SD	8.42
	Median	107.90
	Minimum	93.5
	Maximum	127.1

[redacted]

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

		Overall
Waist circumference (period 1) (cm)	Mean	110.38
	SD	10.09
	Median	112.65
	Minimum	89.7
	Maximum	134.2
Screening HbA1c (%)	Mean	7.40
	SD	0.68
	Median	7.30
	Minimum	6.1
	Maximum	8.9
Screening Fasting Blood Glucose (mg/dL)	Mean	8.81
	SD	1.99
	Median	8.80
	Minimum	4.8
	Maximum	13.0
Screening Fasting C-peptide (nmol/L)	Mean	0.594
	SD	0.233
	Median	0.585
	Minimum	0.13
	Maximum	1.01
Duration of T2DM (years)	Mean	16.704
	SD	8.957
	Median	15.959
	Minimum	3.21
	Maximum	42.07

[redacted]

Page 3 of 3
(Source: CSR Table ITRW.6.1.)

2.7.6.20.2.3 薬物動態

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 パラメータを表 2.7.6.20-2 に示す。さらに、本剤又はヒューマログを投与したときの食事に対する投与タイミング別の PK パラメータを表 A 2.7.6.20-1 に示す。本剤又はヒューマログを投与したときの PK パラメータを比較した統計解析の結果を ITRW 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.4 項）Table ITRW.7.2 及び Table ITRW.7.3 に示す。

統計解析の結果、本剤投与時の血清中リスプロ濃度の Onset of Appearance 推定値（最小二乗平均値）は 1.7 分であり、ヒューマログと比べて 5.52 分早かった。同様に、本剤投与時の early 50% t_{max}（最小二乗平均値）はヒューマログと比べて 47%（14.7 分）短縮した。本剤投与時の AUC(0-15min)（最小二乗平均値）は、ヒューマログと比べて 4.79 倍に増加し、早期のリスプロの曝露量の統計学的に有意な増加が示された。また、この速やかな吸収に加え、本剤投与時の AUC(3-7h)（最小二乗平均値）は、ヒューマログと比べて 33.4%減少し、後期のリスプロの曝露量が減少した。本剤では早期及び後期のリスプロの曝露量がシフトした結果、C_{max} がヒューマログと比べて増加した。しかし、本剤とヒューマログの間で総曝露量［AUC(0-∞)］及び t_{max} に統計学的な有意差は見られなかった。T2D 患者において、本剤ではヒューマログと比べてリスプロの吸収が早期にシフトし、後期の曝露量の減少、Duration の短縮が認められた。

リスプロの C_{max} 及び AUC(0-∞)の被験者間及び被験者内の変動は、本剤とヒューマログで同程度であった。

表 2.7.6.20-2 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（ITRW 試験）

	Geometric Mean (CV% Geometric Mean)	
Pharmacokinetic Parameters	**Humalog**	**LY900014**
N	35	35
n	70	70
Dose [a] **(U)**	14.3 (5 - 40)	14.3 (5 - 40)
Dose [a] **(U/Kg)**	0.15 (0.0587 - 0.365)	0.15 (0.0587 - 0.365)
C_{max} (pmol/L)	430 (65)	496 (61)
t_{max} [b] **(h)**	1.09 (0.54 - 2.75)	1.07 (0.54 - 2.5)
Early 50% t_{max} [b] **(min)**	28.9 (17.5 - 50.8)	15.0 (9.72 - 47.2)
Late 50% t_{max} [b] **(min)**	195 (123 - 304)	174 (98.3 - 252)
Onset of Appearance[b] **(min)**	4.36 [c] (0.738 - 28.9)	1.14 [d] (0.251- 9.8)
AUC(0-15min) (pmol•h/L)	5.68[e] (145)	24.9 (85)
AUC(0-30min) (pmol•h/L)	32.2 (168)	108 (68)
AUC(0-1h) (pmol•h/L)	194 (87)	317 (65)
AUC(2-7h) (pmol•h/L)	668 (73)	567 (75)
AUC(3-7h) (pmol•h/L)	386 (84)	258 (96)
AUC(0-t_{last}) (pmol•h/L)	1240 (68)	1320 (63)
AUC(0-∞) (pmol•h/L)	1310 (68)	1340 (62)
Duration[b] **(min)**	420[f] (360 - 420)	420[g] (270 - 422)

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(0-15min) = AUC from time 0 to 15 minutes postdose; AUC(0-30min) = AUC from time 0 to 30 minutes postdose; AUC(3-7h) = AUC from time 3 to 7 hours postdose; AUC(2-7h) = AUC from time 2 to 7 hours postdose; AUC(0-t_{last}) = AUC from time 0 to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; 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 observations; N = number of patients; t_{max} = time of maximum concentration.

[a] Geometric Mean (minimum – maximum)

[b] Median (minimum – maximum)

[c] N=33, [d] N=34, [e] N=32, [f] N=8, [g] N=20,

(Source: CSR Table ITRW.7.1.)

表 A 2.7.6.20-1 本剤又はヒューマログを食直前と食事開始 20 分後に単回皮下投与したときのリスプロの PK パラメータ（ITRW 試験）

	Geometric Mean (CV% Geometric Mean)			
PK Parameters	**Premeal**		**20 min post meal**	
	Humalog	**LY900014**	**Humalog**	**LY900014**
N	35	35	35	35
Dose[a] (U)	14.3 (5.00 - 40.0)	14.3 (5.00 - 40.0)	14.3 (5.00 - 40.0)	14.3 (5.00 - 40.0)
Dose[a] (U/kg)	0.15 (0.0587 - 0.365)	0.15 (0.0587 - 0.365)	0.15 (0.0587 - 0.365)	0.15 (0.0587 - 0.365)
C_{max} (pmol/L)	432 (65)	480 (62)	420 (70)	499 (65)
t_{max}[b] (h)	0.92 (0.5 – 3.0)	1.17 (0.42 – 2.5)	1.0 (0.50 – 2.5)	0.92 (0.25 – 2.5)
Early 50% t_{max}[b] (min)	28.0 (13.6 – 59.9)	17.6 (8.95 – 37.8)	31.9 (17.0 – 48.1)	13.6 (7.77 – 56.7)
Late 50% t_{max}[b] (min)	183 (97.8 – 293)	171 (85.5 – 252)	202 [h] (106 – 345)	176 (94.6 – 276)
Onset of Appearance[b] (min)	3.41 [c] (0.584 – 28.4)	1.03 [f] (0.169 – 7.04)	4.32 [i] (0.838 – 32.4)	0.864 [h] (0.202 – 12.6)
AUC(0-15min) (pmol•h/L)	6.75 [d] (146)	23.1 (79)	4.42 [j] (151)	24.3 (123)
AUC(0-30min) (pmol•h/L)	35.7 (176)	101 (65)	26.8 [h] (182)	112 (80)
AUC(0-1h) (pmol•h/L)	205 (93)	300 (64)	175 (94)	327 (71)
AUC(2-7h) (pmol•h/L)	661 (72)	566 (74)	663 (78)	557 (80)
AUC(3-7h) (pmol•h/L)	382 (85)	260 (95)	380 (89)	247 (106)
AUC(0-t_{last}) (pmol•h/L)	1240 (67)	1300 (62)	1220 (71)	1330 (66)
AUC(0-∞) (pmol•h/L)	1320 (67)	1320 (61)	1290 (72)	1350 (65)
Duration[b] (min)	420 [e] (360 – 420)	420 [g] (240 – 424)	420 [k] (360 – 420)	360 [l] (300 – 420)

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; AUC(0-15min) = AUC from time 0 to 15 minutes; AUC(0-30min) = AUC from time 0 to 30 minutes; AUC(0-1h) = AUC from time 0 to 1 hour; AUC(2-7h) = AUC from 2 to 7 hours; AUC(3-7h) = AUC from 3 to 7 hours; AUC(0-t_{last}) = AUC from time 0 to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; AUC(0-∞) = AUC from time 0 to infinity; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; Duration = time from study drug administration until the serum insulin lispro concentrations reached the lower limit of quantification; early 50% t_{max} = time to early half-maximal drug concentration; late 50% t_{max} = time to late half-maximal drug concentration; N = number of patients; onset of appearance = time from study drug administration until the first time serum insulin lispro concentrations reached the lower limit of quantification; t_{max} = time to maximum observed drug concentration.

[a] Geometric Mean (minimum - maximum).

[b] Median (minimum - maximum).
[c] N = 29.
[d] N = 31.
[e] N = 7.
[f] N = 32.
[g] N = 18.
[h] N = 34.
[i] N = 33.
[j] N = 30.
[k] N = 4.
[l] N = 12.

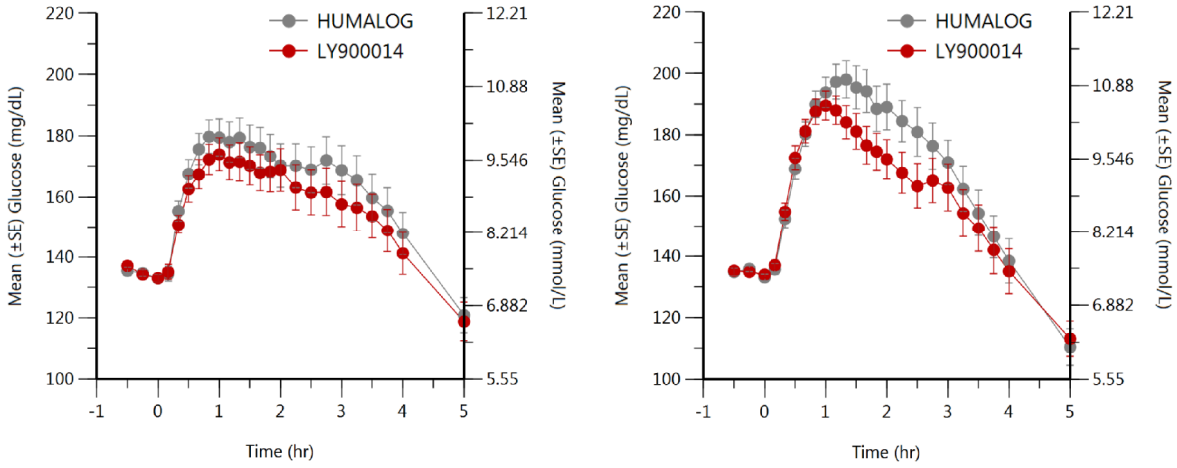
2.7.6.20.2.4 薬力学

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皮下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 2.7.6.20-2、表 2.7.6.20-3 及び表 2.7.6.20-4 に示す。本剤又はヒューマログを投与したときの PD パラメータを比較した統計解析の結果を ITRW 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.4 項）Table ITRW.7.9 及び Table ITRW.7.10 に示す。

統計解析の結果、本剤及びヒューマログを食直前に投与したとき、本剤ではヒューマログと比べて、ΔBG_{max}（最小二乗平均値）は 12.53 mg/dL 低下し、統計学的に有意な差が見られた。MMTT 時の BGΔAUC(0-5h)（最小二乗平均値）は、本剤ではヒューマログと比べて 25%（34.08 mg·h/dL）低下し、5 時間の MMTT 中の各時点の BGΔAUC が低下する傾向が認められたが、統計学的な有意差は見られなかった。

本剤及びヒューマログを食事開始 20 分後に投与したとき、本剤ではヒューマログと比べて、ΔBG_{max} 及びΔBG2h（最小二乗平均値）は、それぞれ 10.63 mg/dL 及び 17.44 mg/dL 低下し、統計学的に有意な差が見られた。さらに、MMTT 時の BGΔAUC(0-3h)（最小二乗平均値）は、ヒューマログと比べて本剤で 21%（28.17 mg·h/dL）低下し、統計学的に有意な差が見られた。食直前投与と同様に、MMTT 時の BGΔAUC(0-5h)（最小二乗平均値）は、ヒューマログと比べて本剤で 26%（40.18 mg·h/dL）低下し、5 時間の MMTT 中の各時点の BGΔAUC が低下する傾向が認められたが、BGΔAUC(0-3h)を除き、統計学的な有意差は見られなかった。

本剤を食直前又は食事開始 20 分後に投与したとき、ヒューマログと比べて、早期のグルコース濃度の低下作用が示され、5 時間の MMTT 期間を通して各時点の BGΔAUC が低下する傾向が認められた。



Abbreviations: SC = subcutaneous; SE = standard error; LOCF = last observation carried forward.
(Source: CSR Figure ITRW.7.3.)

図 2.7.6.20-2　食直前（左）及び食事開始 20 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（LOCF）（ITRW 試験）

表 2.7.6.20-3 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 PD パラメータ（治療介入後のデータを除く）（ITRW 試験）

	Arithmetic Mean (SD)			
PD Parameters	**Humalog**		**LY900014**	
Minutes	0	+20	0	+20
N	35	35	35	35
ΔBG $_{max}$ (mg/dL)	67.3 (33.3)	79.6 (29.0)	54.8 (30.5)	69.2 (27.6)
ΔBG$_{1h}$ (mg/dL)	45.0 (34.4)	59.2 (27.8)	39.1 (29.6)	54.9 (26.4)
ΔBG$_{2h}$ (mg/dL)	36.1[a] (38.6)	54.5 (43.0)	34.0 (38.4)	37.3 (35.6)
BGΔAUC(0-30min) (mg•h/dL)	6.27 (6.87)	6.03 (5.04)	5.06 (5.62)	6.90 (5.51)
BGΔAUC(0-1h) (mg•h/dL)	27.2 (20.0)	30.7 (14.4)	22.3 (17.7)	31.2 (15.5)
BGΔAUC(0-2h) (mg•h/dL)	68.7 (52.7)	90.2 (48.6)	57.6 (48.4)	77.3 (42.1)
BGΔAUC(0-3h) (mg•h/dL)	105 (91.5)	136 (86.9)	85.3 (86.9)	109 (76.5)
BGΔAUC(0-4h) (mg•h/dL)	135[b] (127)	156 (122)	110[b] (118)	123 (112)
BGΔAUC(0-5h) (mg•h/dL)	138[b] (151)	152[a] (151)	107[b] (148)	112 (139)
BGΔAUC(2-5h) (mg•h/dL)	69.0[b] (106)	60.0[a] (111)	46.6[b] (109)	34.6 (109)

Abbreviations: BGΔAUC(0-30min) = change from baseline glucose area under the concentration versus time curve from time zero to 30 minutes postmeal; BGΔAUC(0-1h) = change from baseline glucose area under the concentration versus time curve from time zero to 1 hour postmeal; BGΔAUC(0-2h) = change from baseline glucose area under the concentration versus time curve from time zero to 2 hours postmeal; BGΔAUC(0-3h) = change from baseline glucose area under the concentration versus time curve from time zero to 3 hours postmeal; BGΔAUC(0-4h) = change from baseline glucose area under the concentration versus time curve from time zero to 4 hours postmeal; BGΔAUC(0-5h) = change from baseline glucose area under the concentration versus time curve from time zero to 5 hours postmeal; BGΔAUC(2-5h) = change from baseline glucose area under the concentration versus time curve from time 2 to 5 hours postmeal; ΔBG1h = change from baseline glucose at 1 hour; ΔBG2h = change from baseline glucose at 2 hours; ΔBGmax = maximum change from baseline glucose value; SD = standard deviation; N = number of patients; PD = pharmacodynamics.

[a] N = 33.

[b] N = 34.

(Source: CSR Table ITRW.7.7.)

表 2.7.6.20-4　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 PD パラメータ（LOCF）（ITRW 試験）

	Arithmetic Mean (SD)			
PD Parameters	**Humalog**		**LY900014**	
Minutes	0	+20	0	+20
N	35	35	35	35
BGΔAUC(0-30min) (mg•h/dL)	6.27 (6.87)	6.03 (5.04)	5.06 (5.62)	6.90 (5.51)
BGΔAUC(0-1h) (mg•h/dL)	27.2 (20)	30.7 (14.4)	22.3 (17.7)	31.2 (15.5)
BGΔAUC(0-2h) (mg•h/dL)	68.7 (52.7)	90.2 (48.6)	57.6 (48.4)	77.3 (42.1)
BGΔAUC(0-3h) (mg•h/dL)	105 (91.5)	136 (86.9)	85.3 (86.9)	109 (76.5)
BGΔAUC(0-4h) (mg•h/dL)	131 (128)	156 (122)	103 (124)	123 (112)
BGΔAUC(0-5h) (mg•h/dL)	131 (155)	146 (150)	97.8 (155)	112 (139)
BGΔAUC(2-5h) (mg•h/dL)	62.1 (112)	55.5 (111)	40.1 (114)	34.6 (109)

Abbreviations: BGΔAUC(0-30min) = change from baseline glucose area under the concentration versus time curve from time zero to 30 minutes postmeal; BGΔAUC(0-1h) = change from baseline glucose area under the concentration versus time curve from time zero to 1 hour postmeal; BGΔAUC(0-2h) = change from baseline glucose area under the concentration versus time curve from time zero to 2 hours postmeal; BGΔAUC(0-3h) = change from baseline glucose area under the concentration versus time curve from time zero to 3 hours postmeal; BGΔAUC(0-4h) = change from baseline glucose area under the concentration versus time curve from time zero to 4 hours postmeal; BGΔAUC(0-5h) = change from baseline glucose area under the concentration versus time curve from time zero to 5 hours postmeal; BGΔAUC(2-5h) = change from baseline glucose area under the concentration versus time curve from time 2 to 5 hours postmeal; LOCF = last observation carried forward; SD = standard deviation; N = number of patients; PD = pharmacodynamics.
(Source: CSR Table ITRW.7.8.)

2.7.6.20.2.5　安全性

2.7.6.20.2.5.1　有害事象

治験薬を 1 回以上投与した 36 例のうち、17 例に 21 件の有害事象が認められた。このうち 12 例 14 件は MMTT 期間外（導入/移行期、用量設定又は休薬期間）に報告された有害事象であり、7 例 7 件は MMTT 中の本剤又はヒューマログ投与後に認められた有害事象であった。2 例以上で認められた有害事象は、注射部位反応、背部痛、ウイルス性上気道感染及び頭痛であり、注射部位反応は MMTT 中に 2 例以上の発現が認められた（表 2.7.6.20-5）。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 8 例 8 件認められ、2 例以上に認められた事象は注射部位反応であった。有害事象の発現割合には、本剤とヒューマログの間に臨床的に意味のある差は認められなかった。有害事象の重症度は、軽度 14 件、中等度 7 件であった。

表 2.7.6.20-5 治験薬との因果関係を問わない有害事象（ITRW 試験）

MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of patients with adverse events] LY900014 (0 min) (N=35)	LY900014 (+20 min) (N=36)	Humalog (0 min) (N=35)	Humalog (+20 min) (N=35)	Non-MMTT Humalog (N=36)	All (N=36)
Injection site reaction 注射部位反応	1 [1]	2 [2]	1 [1]			4 [4]
Back pain 背部痛					3 [3]	3 [3]
Viral upper respiratory tract infection ウイルス性上気道感染					3 [2]	3 [2]
Headache 頭痛					2 [2]	2 [2]
Asymptomatic bacteriuria 無症候性細菌尿					1 [1]	1 [1]
Cough 咳嗽		1 [1]				1 [1]
Injection site erythema 注射部位紅斑	1 [1]					1 [1]
Injection site haematoma 注射部位血腫	1 [1]					1 [1]
Musculoskeletal pain 筋骨格痛					1 [1]	1 [1]
Presyncope 失神寸前の状態					1 [1]	1 [1]
Procedural headache 処置による頭痛					1 [1]	1 [1]
Toothache 歯痛					1 [1]	1 [1]
Visual impairment 視力障害					1 [1]	1 [1]

TEAEs that occurred after dosing with IP and prior to the next dose of non-MMTT Humalog will be assigned to the IP.
TEAEs that occurred during Lead in, dose finding, wash out, and follow-up will be assigned to non-MMTT Humalog.
* Adverse events with a change in severity are only counted one time at the highest severity
Non-MMTT includes lead-in/transition, dose-finding and washout periods
N = Number of patients studied
MedDRA version 20.0
(Source: CSR Table ITRW.11.1.)

2.7.6.20.2.5.2 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。

2.7.6.20.2.5.3 低血糖

試験期間中、重症低血糖は認められなかった。

MMTT 中に本剤投与時で認められた低血糖は、食直前投与時で 3 例 4 件、食事開始 20 分後投与時で 2 例 2 件であった。MMTT 中にヒューマログ投与時で認められた低血糖は、食直前投与時で 2 例 2 件、食事開始 20 分後投与時で 4 例 4 件であった。

2.7.6.20.2.5.4 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。

2.7.6.20.3 結論

ヒューマログと比較して、本剤ではリスプロの吸収が早期にシフトし、後期の曝露量の減少、Duration の短縮が認められたが、リスプロの総曝露量は本剤とヒューマログで同程度であった。リスプロの C_{max} 及び AUC(0-∞)の被験者間及び被験者内の変動は、本剤とヒューマログで同程度であった。本剤又はヒューマログを食直前と食事開始 20 分後に投与したとき、5 時間の MMTT 期間全体を通して各時点の BGΔAUC が低下する傾向が認められたが、食事開始 20 分後投与時の BGΔAUC(0-3h)を除き、統計学的な有意差は見られなかった。T2D 患者に本剤を単回皮下投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.21 I8B-MC-ITSC 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.4.2.5 項）

2.7.6.21.1 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

2017 年 2 月 23 日～2017 年 6 月 19 日

開発の相

第 I 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異なるボーラス投与モードで LY900014 製剤（本剤）又はインスリン リスプロ製剤（ヒューマログ®）を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）の差を朝食時の混合食負荷試験（MMTT）下で評価する。

副次目的：

T1D 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本剤又はヒューマログを 3 日間投与したとき、以下の項目について朝食時の MMTT 下で評価する。

- 両剤のリスプロの PK の差の維持
- 薬力学（PD）の差
- 両剤の PD 作用の維持

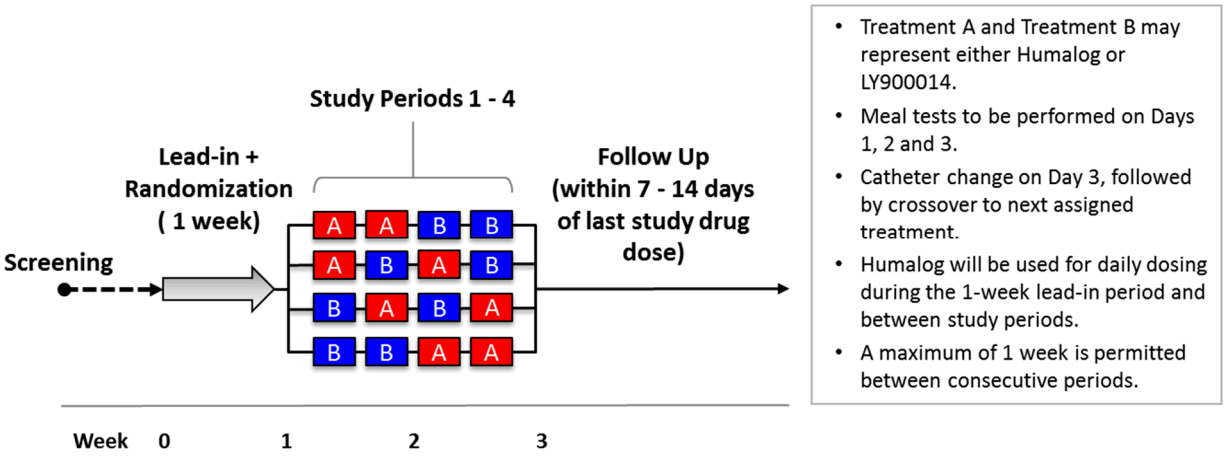
試験デザイン

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、無作為化、4 期クロスオーバー試験である（図 2.7.6.21-1）。インスリンポンプ（MiniMed® 640G、Medtronic 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。

被験者は、4 つの投与順序グループに無作為に割付けられ、食事毎に以下の 4 つのボーラス投与モードのいずれかで投与を受けた（表 2.7.6.21-1）。

- 標準デュアルウェーブ（SD）ボーラス［用量の 50%を標準ボーラス（1.5 U/分）、残りの 50%をスクエアウェーブで 3 時間かけて投与］

- 標準シングルウェーブ（SS）ボーラス（1.5 U/分）
- 急速シングルウェーブ（RS）ボーラス（15 U/分）
- 急速デュアルウェーブ（RD）ボーラス［用量の 50%を急速ボーラス（15 U/分）、残りの 50%をスクエアウェーブで 3 時間かけて投与］



Note: Patients were randomized to 1 of 4 treatment sequences; each sequence had 4 periods. Each period comprised dosing with assigned treatment (Humalog or LY900014) over Days 1 to 3.
(Source: CSR Figure ITSC.5.1.)

図 2.7.6.21-1　試験デザイン（ITSC 試験）

表 2.7.6.21-1　投与順序（ITSC 試験）

Treatment Sequence	Meal	Period 1			Period 2			Period 3			Period 4		
		Days			Days			Days			Days		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1		Treatment A			Treatment A			Treatment B			Treatment B		
	Breakfast	SD	RS	SD	SS	SS	SS	SD	RS	SD	SS	SS	SS
	Lunch	RD	RD	RD	SD	SD	SD	RD	RD	RD	SD	SD	SD
	Dinner	SS	SS		RS	RS		SS	SS		RS	RS	
2		Treatment A			Treatment B			Treatment A			Treatment B		
	Breakfast	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SD	RS	SD	SD	RS	SD
	Lunch	SD	SD	SD	SD	SD	SD	RD	RD	RD	RD	RD	RD
	Dinner	RS	RS		RS	RS		SS	SS		SS	SS	
3		Treatment B			Treatment A			Treatment B			Treatment A		
	Breakfast	SD	RS	SD	SD	RS	SD	SS	SS	SS	SS	SS	SS
	Lunch	RD	RD	RD	RD	RD	RD	SD	SD	SD	SD	SD	SD
	Dinner	SS	SS		SS	SS		RS	RS		RS	RS	
4		Treatment B			Treatment B			Treatment A			Treatment A		
	Breakfast	SS	SS	SS	SD	RS	SD	SS	SS	SS	SD	RS	SD
	Lunch	SD	SD	SD	RD	RD	RD	SD	SD	SD	RD	RD	RD
	Dinner	RS	RS		SS	SS		RS	RS		SS	SS	

Note: Patients were randomized to 1 of 4 treatment sequences, each comprising different administration modes for the prandial bolus dose for the breakfast, lunch, and dinner meals on Days 1 through 3 in each of the 4 periods.
"Treatment A" and "Treatment B" represent Humalog and LY900014, respectively. Patients were assigned a treatment sequence according to the actual randomization schedule provided to the site.
Bolus dose administration modes: RD = rapid dual-wave; RS = rapid single-wave; SD = standard dual-wave; SS = standard single-wave.
(Source: CSR Table ITSC.5.1.)

被験者数

計画：組入れ 24 例、完了 20 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 18～70 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 を継続中であり、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 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：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長 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 MMTT、2 日目朝食時には高グリセミック・インデックス食試験を実施）、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）は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、食事の炭水化物含量に基づき被験者ごとに設定し、MMTT 中一定に維持した。

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}）、0 時間から無限時間まで外挿した AUC［AUC(0-∞)］

＜薬力学＞

グルコース濃度

＜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

＜解析対象集団＞

安全性：少なくとも 1 回の治験薬投与を受け、少なくとも 1 回の安全性評価を受けた被験者

PK：血清中リスプロ濃度が測定され、各ボーラス投与モードでの本剤及びヒューマログ投与時の MMTT を完了した被験者

PD：評価可能なグルコース濃度が測定され、各ボーラス投与モードでの本剤及びヒューマログ投与時の MMTT を完了した被験者

＜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。

＜安全性＞

有害事象の発現例数及び割合を示した。

2.7.6.21.2　試験成績

2.7.6.21.2.1　被験者の内訳

24 例が無作為化され、24 例全例が少なくとも 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 1 例は、第 3 期の後、治験実施計画書からの逸脱により中止した。

2.7.6.21.2.2　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 2.7.6.21-2 に示す。

表 2.7.6.21-2 人口統計学的特性（ITSC 試験）

		Overall
Number of patients studied		24
Age (years)	Mean	48.6
	S.D.	11.4
	Median	50.0
	Minimum	22
	Maximum	68
Sex	Male	18 (75.0%)
	Female	6 (25.0%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	0 (0.0%)
	Not Hispanic or Latino	24 (100.0%)
Race	American Indian or Alaska Native	0 (0.0%)
	Asian	0 (0.0%)
	Black or African American	0 (0.0%)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0%)
	White	24 (100.0%)
Weight (kg)	Mean	83.70
	S.D.	12.11
	Median	84.05
	Minimum	66.0
	Maximum	110.6
Height (cm)	Mean	176.21
	S.D.	9.56
	Median	176.50
	Minimum	160.0
	Maximum	198.0

		Overall
Body mass index (kg/m²)	Mean	26.88
	S.D.	2.49
	Median	26.67
	Minimum	21.8
	Maximum	31.8
Screening HbA1c (%)	Mean	7.04
	S.D.	0.79
	Median	7.00
	Minimum	5.4
	Maximum	8.4
Screening fasting blood glucose (mmol/L)	Mean	7.152
	S.D.	2.121
	Median	7.090
	Minimum	3.67
	Maximum	11.34
Screening fasting blood glucose (mg/dL)	Mean	128.75
	S.D.	38.16
	Median	127.65
	Minimum	66.1
	Maximum	204.1

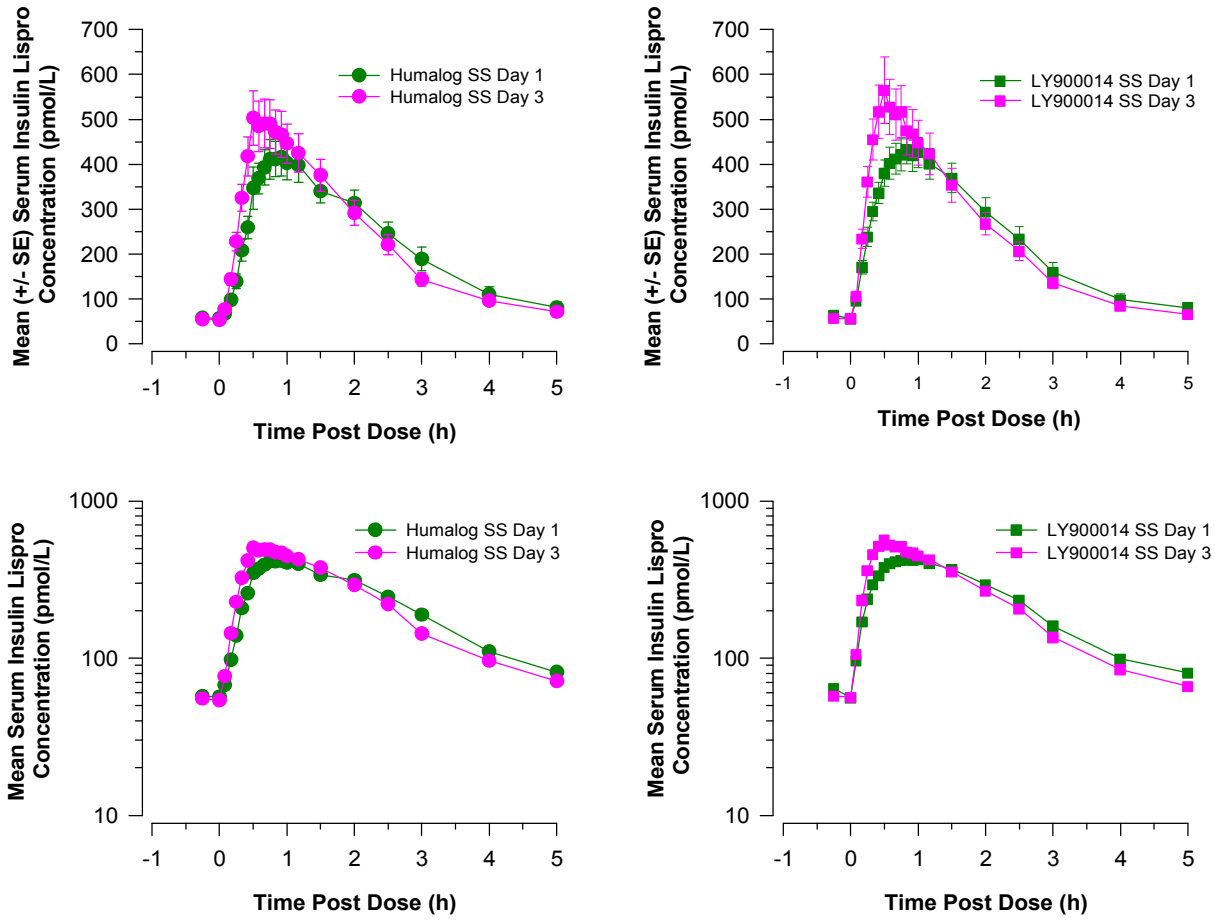
		Overall
Prandial dose at screening (U/24 h)	Mean	24.000
	S.D.	12.392
	Median	21.500
	Minimum	9.00
	Maximum	70.00
Prandial dose at screening (U/kg/24 h)	Mean	0.288
	S.D.	0.149
	Median	0.250
	Minimum	0.10
	Maximum	0.81
Basal dose at screening (U/24 h)	Mean	22.644
	S.D.	6.286
	Median	20.225
	Minimum	15.00
	Maximum	36.65
Basal dose at screening (U/kg/24 h)	Mean	0.268
	S.D.	0.048
	Median	0.256
	Minimum	0.20
	Maximum	0.37

		Overall
Total daily insulin dose at screening (U/24 h)	Mean	46.644
	S.D.	14.687
	Median	45.200
	Minimum	28.58
	Maximum	91.00
Total daily insulin dose at screening (U/kg/24 h)	Mean	0.556
	S.D.	0.153
	Median	0.520
	Minimum	0.33
	Maximum	1.05
Fasting C-peptide* (nmol/L)	>0.30	0 (0.0%)
	<=0.30	24 (100.0%)
	<0.07	24 (100.0%)
Duration of T1DM (years)	Mean	28.8
	S.D.	12.4
	Median	25.9
	Minimum	5
	Maximum	54

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

2.7.6.21.2.3　薬物動態

本剤又はヒューマログを標準シングルウェーブでボーラス投与したときの平均リスプロ濃度推移及び PK パラメータを図 2.7.6.21-2 及び表 2.7.6.21-3 に示す。朝食時の MMTT において標準シングルウェーブでボーラス投与したとき、投与 1 日目及び 3 日目において、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た。また、投与 1 日目及び 3 日目に、ヒューマログと比べて本剤で early 50% t_{max} がわずかに短縮した。投与 1 日目及び 3 日目の比較、本剤及びヒューマログの比較において、リスプロの総曝露量［AUC(0-∞)］に差はなかった。両剤で、投与 1 日目に比べて投与 3 日目でリスプロの吸収が速いことが示された。標準デュアルウェーブでボーラス投与したときも同様の結果が得られた。



Abbreviations: SE = standard error; SS = standard single-wave.
(Source: CSR Figure ITSC.7.2.)

図 2.7.6.21-2　本剤又はヒューマログを標準シングルウェーブでボーラス投与したときの平均リスプロ濃度推移（上図：実測、下図：対数、左図：ヒューマログ、右図：本剤）（ITSC 試験）

表 2.7.6.21-3　本剤又はヒューマログを標準シングルウェーブでボーラス投与したときのリスプロの PK パラメータ（ITSC 試験）

	Geometric Mean (CV% Geometric Mean)			
PK Parameters	**Humalog SS**	**LY900014 SS**	**Humalog SS**	**LY900014 SS**
Day	1	1	3	3
N	24	24	24	24
Dose (U)[a]	11.3	11.3	11.3	11.3
C_{max} (pmol/L)	457 (47)	451 (40)	491 (57)	513 (61)
t_{max}[b] **(h)**	0.83 (0.33 - 3.00)	0.92 (0.25 - 2.00)	0.625 (0.33 - 2.00)	0.625 (0.33 - 1.50)
early 50% t_{max}[b] **(minutes)**	23.9 (5.66 - 35.4)	16.0 (5.85 - 31.4)	17.3 (6.61 - 26.6)	11.7 (5.74 - 21.9)
late 50% t_{max}[b] **(minutes)**	160 (33.9 - 264)	142 (61.6 - 239)	128 (68.3 - 239)	117 (55.1- 230)
AUC(0-15min) (pmol•h/L)	19.7 (46)	31.1 (51)	27.3 (48)	41.2 (50)
AUC(0-30min) (pmol•h/L)	71.8 (52)	104 (45)	108 (56)	146 (57)
AUC(0-1h) (pmol•h/L)	255 (45)	299 (42)	319 (56)	365 (57)
AUC(0-5h) (pmol•h/L)	1040 (43)	1040 (42)	1040 (48)	1050 (47)
AUC(0-t_{last}) (pmol•h/L)	1040 (43)	1040 (42)	1040 (49)	1050 (47)
AUC(0-∞) (pmol•h/L)	1200 (45)	1190 (44)	1160 (51)	1190 (45)
$t_{1/2}$[c] **(h)**	1.40 (0.587 - 4.87)	1.48 (0.51 - 4.1)	1.37 (0.708 - 2.39)	1.59 (0.637 - 2.96)
CL/F (L/h)	51.4 (36)	51.7 (28)	53.2 (32)	51.8 (27)
V_z/F (L)	104 (38)	111 (40)	105 (19)	119 (43)
CFBL AUC(0-5h) (pmol•h/L)	759 (48)	742 (50)	772 (54)	759[d] (56)
CFBL AUC(0-∞) (pmol•h/L)	788 (49)	772 (50)	791 (54)	778[d] (56)
CFBL $t_{1/2}$[c] **(h)**	0.664 (0.318 - 1.51)	0.714 (0.209 - 1.83)	0.638 (0.295 - 1.39)	0.641[d] (0.343 - 1.71)

	Geometric Mean (CV% Geometric Mean)			
PK Parameters	**Humalog SS**	**LY900014 SS**	**Humalog SS**	**LY900014 SS**
CFBL CL/F (L/h)	78.4 (25)	80 (24)	78.1 (28)	79.5[d] (25)
CFBL V_z/F (L)	75.1 (44)	82.5 (58)	71.8 (31)	73.5[d] (44)

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; AUC(0-15min) = AUC from time 0 to 15 minutes postdose; AUC(0-30min) = AUC from time 0 to 30 minutes postdose; AUC(0-1h) = AUC from time 0 to 1 hour postdose; AUC(0-5h) = AUC from time 0 to 5 hours postdose; AUC(0-t_{last}) = AUC time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; AUC(0-∞) = AUC from time zero to infinity; CFBL = change from baseline; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after extravascular administration; C_{max} = maximum observed drug concentration; CSII = continuous subcutaneous insulin infusion; 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; PK = pharmacokinetics; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant in noncompartmental analysis; T1DM = type 1 diabetes mellitus; t_{max} = time of maximum observed drug concentration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extravascular administration.

a Arithmetic mean.

b Median (minimum – maximum).

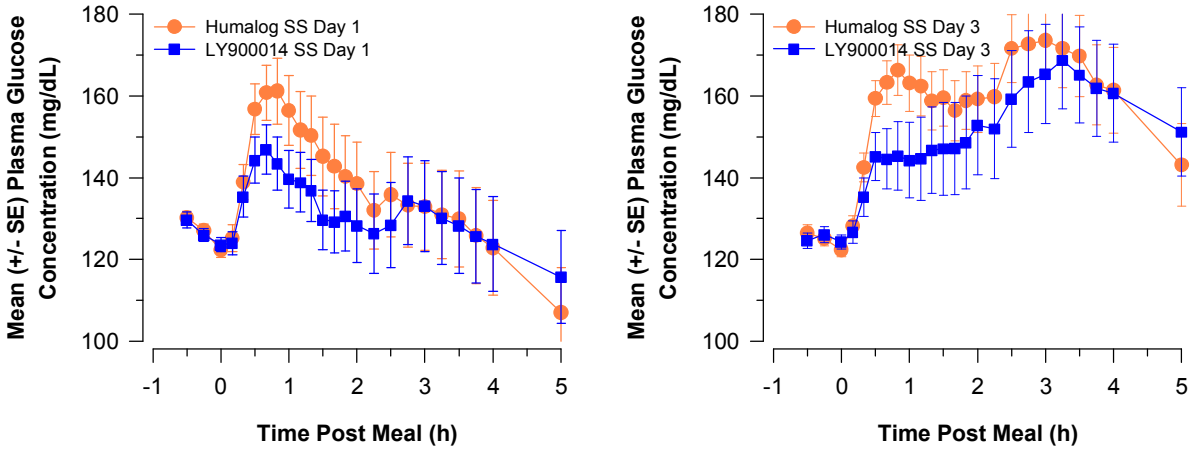
c Geometric mean (range).

d N=23.

(Source: CSR Table ITSC.7.1.)

2.7.6.21.2.4 薬力学

本剤又はヒューマログを標準シングルウェーブでボーラス投与したときの平均グルコース濃度推移を図 2.7.6.21-3 に示す。朝食時の MMTT において標準シングルウェーブでボーラス投与したとき、投与 1 日目及び 3 日目において、ヒューマログと比べて本剤で、MMTT 後早期の食後グルコース濃度は低下し、MMTT 全体の 5 時間で食後グルコース濃度上昇は低下する傾向が見られた。標準デュアルウェーブでボーラス投与したときも同様の結果が得られた。これらの結果は、リスプロの吸収が速かったことと一致していた。



Abbreviations: LOCF = last observation carried forward; SE = standard error; SS = standard single-wave.
(Source: CSR Figure ITSC.7.7.)

図 2.7.6.21-3　本剤又はヒューマログを標準シングルウェーブでボーラス投与したときの平均グルコース濃度推移（左図：Day 1、右図：Day 3）（ITSC 試験）

2.7.6.21.2.5　安全性

2.7.6.21.2.5.1　有害事象

治験薬を 1 回以上投与した 24 例のうち、本剤投与後 19 例に 65 件、ヒューマログ（対照薬）投与後 18 例に 66 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、頭痛［本剤：10 例 23 件、ヒューマログ（対照薬）：9 例 15 件］であった（表 2.7.6.21-4）。有害事象の重症度は軽度［計 119 件、本剤：58 件、ヒューマログ（対照薬）：61 件］又は中等度［計 12 件、本剤：7 件、ヒューマログ（対照薬）：5 件］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、治験薬を 1 回以上投与した 24 例のうち、本剤投与後 17 例に 56 件、ヒューマログ（対照薬）投与後 17 例に 59 件認められ、全体で発現割合が高い治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、頭痛［本剤：8 例 19 件、ヒューマログ（対照薬）：8 例 12 件］であった（表 2.7.6.21-5）。有害事象の重症度は軽度［計 107 件、本剤：52 件、ヒューマログ（対照薬）：55 件］又は中等度［計 8 件、本剤：4 件、ヒューマログ（対照薬）：4 件］であった。

2.7.6.21.2.5.2　死亡及びその他重篤な有害事象

事後検査期間中、重篤な有害事象（重症低血糖）が 1 件報告されたが、治験薬から以前使用していたインスリンに切り替えた後に発現した事象であり、治験薬との因果関係は否定された。その他、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。

2.7.6.21.2.5.3　低血糖

低血糖の発現件数は各食事（朝食、昼食及び夕食）や各ボーラス投与モード（標準シングルウェーブ、標準デュアルウェーブ、急速シングルウェーブ、急速デュアルウェーブ）で異なっていたが、食間に発現した総低血糖（低血糖症状がある又は血糖値が 70 mg/dL 以下）が本剤で 24 例

177 件、ヒューマログ（対照薬）で 24 例 176 件、血糖値が確認された低血糖（血糖値が 70 mg/dL 以下）が本剤で 24 例 177 件、ヒューマログ（対照薬）で 24 例 174 件と、本剤とヒューマログで同程度であった。投与 1 日目及び 3 日目の朝食時の MMTT では、本剤及びヒューマログ（対照薬）ともに標準シングルウェーブと比べて標準デュアルウェーブで低血糖の発現件数が多かった。標準シングルウェーブでは、投与 1 日目及び 3 日目ともに血糖値が確認された低血糖の発現件数が本剤及びヒューマログ（対照薬）で概して同程度であった。また、ボーラス投与モードにかかわらず、本剤及びヒューマログ（対照薬）ともに投与 1 日目に比べて投与 3 日目で低血糖の発現件数は少なかった。重症低血糖は治験薬投与期間中には発現しなかった。

2.7.6.21.2.5.4　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。

2.7.6.21.3　結論

投与 1 日目及び 3 日目において、標準シングルウェーブ及び標準デュアルウェーブのいずれの投与モードでも、ヒューマログと比べて、本剤でリスプロの吸収が早期にシフトしたが、リスプロの総曝露量に差はなかった。標準シングルウェーブ及び標準デュアルウェーブのいずれでも、本剤及びヒューマログで、投与 1 日目に比べて投与 3 日目に、より速いリスプロの吸収が見られた。標準シングルウェーブ及び標準デュアルウェーブのいずれでも、ヒューマログと比べて本剤で、MMTT 後早期の食後グルコース濃度は低下し、MMTT 全体の 5 時間で食後グルコース濃度上昇は低下する傾向が見られた。有害事象の発現割合や重症度に本剤とヒューマログで大きな差は認められなかった。低血糖の件数は本剤とヒューマログで同程度であり、重症低血糖は治験薬投与期間中には発現しなかった。

2.7.6.21.4　付録

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）

ITRM 試験は、52 週間投与の試験デザインであるが、本項は、26 週時までの中間データに基づいて記載する。

2.7.6.22.1 試験方法

標題

1 型糖尿病患者を対象に、インスリン グラルギン又はインスリン デグルデク併用下で、LY900014 製剤食直前群とインスリン リスプロ製剤食直前群を二重盲検下、LY900014 製剤食事開始後群を非盲検下で比較する前向き無作為化試験（PRONTO-T1D）

実施医療機関数及び実施国

166 施設（米国、日本、ポーランド、ルーマニア、スペイン、ギリシャ、ドイツ、アルゼンチン、台湾、インド、オーストラリア、ロシア、ニュージーランド、オーストリア、イタリア、メキシコ、スロバキア、スウェーデン及びプエルトリコ）

試験実施期間

2017 年 7 月 17 日～2018 年 9 月 6 日

開発の相

第 III 相

目的

本試験の目的及び評価項目を表 2.7.6.22-1 に示す。副次目的の投与 52 週時の評価項目は LY900014 市販予定製剤（本剤）及びインスリン リスプロ市販製剤（ヒューマログ®）の二重盲検群にのみ適用した。

表 2.7.6.22-1 試験の目的及び評価項目

試験の目的	評価項目
主要目的	
1. 1型糖尿病（T1D）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本剤又はヒューマログを食直前（2分以内）に26週間投与したとき、血糖コントロールに関して、本剤のヒューマログに対する非劣性を検証する［非劣性マージンはヘモグロビンA1c（HbA1c）について0.4%］	1. 本剤食直前群とヒューマログ食直前群のHbA1cのベースラインから投与26週時の変化量の差
多重性を調整する目的	
2. 食後1時間血糖値の上昇幅のコントロールに関して、食直前（2分以内）に投与した本剤のヒューマログに対する優越性を検証する	2. 本剤食直前群とヒューマログ食直前群の投与26週時における混合食負荷試験（mixed-meal tolerance test：MMTT）から1時間後の食後血糖値の上昇幅（食事開始から1時間後の血糖値から空腹時血糖値を差し引いた値）の差

試験の目的	評価項目
3. 食後2時間血糖値の上昇幅のコントロールに関して、食直前（2分以内）に投与した本剤のヒューマログに対する優越性を検証する	3. 本剤食直前群とヒューマログ食直前群の投与26週時におけるMMTTから2時間後の食後血糖値の上昇幅（食事開始から2時間後の血糖値から空腹時血糖値を差し引いた値）の差
4. 血糖コントロールの改善に関して、食直前（2分以内）に投与した本剤のヒューマログに対する優越性を検証する	4. 本剤食直前群とヒューマログ食直前群のHbA1cのベースラインから投与26週時の変化量の差
5. 本剤を食事開始後20分に投与したとき（本剤食事開始後群）、血糖コントロールに関して食直前（2分以内）に投与したヒューマログに対し非劣性を検証する（非劣性マージンはHbA1cについて0.4%）	5. 本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群のHbA1cのベースラインから投与26週時の変化量の差
その他の副次目的	
6. 食後1時間及び2時間血糖値の上昇幅に関して、本剤食事開始後群をヒューマログ食直前群及び本剤食直前群と比較する	6. 投与26週時におけるMMTTから1時間及び2時間後の食後血糖値の上昇幅
7. 本剤食直前群と本剤食事開始後群での血糖コントロールを比較する	7. HbA1cのベースラインから投与26週時の変化量
8. 重症低血糖の発現率に関して、本剤食直前群、本剤食事開始後群、及びヒューマログ食直前群を比較する	8. ベースラインから投与26週間及び投与52週間の重症低血糖の発現率（件/人/100年）
9. 血糖値が確認された食後の症候性低血糖の発現割合及び発現率に関して、本剤食直前群、本剤食事開始後群、及びヒューマログ食直前群を比較する	9. 投与12週時から投与26週時の期間、投与0週時から投与26週時の期間、投与26週時から投与52週時の期間及び投与0週時から投与52週時の期間における、食事開始から1時間及び2時間以内に認められた血糖値が確認された食後の症候性低血糖の発現率（件/人/年、及び／又は件/人/30日）及び発現割合（発現が認められた被験者の割合）
10. 血糖値が確認された症候性低血糖の発現割合及び発現率に関して、本剤食直前群、本剤食事開始後群、及びヒューマログ食直前群を比較する	10. 投与12週時から投与26週時の期間、投与0週時から投与26週時の期間、投与26週時から投与52週時の期間及び投与0週時から投与52週時の期間における血糖値が確認された症候性低血糖の発現率（件/人/年、及び/又は件/人/30日）及び発現割合（発現が認められた被験者の割合）
11. 1,5-アンヒドログルシトール（1,5-AG）に関して、本剤食直前群、本剤食事開始後群、及びヒューマログ食直前群を比較する	11. 1,5-AG値のベースラインから投与26週時及び投与52週時の変化量
12. 10ポイント血糖自己測定（SMBG）プロファイルに関して、本剤食直前群、本剤食事開始後群、及びヒューマログ食直前群を比較する	12. 10ポイントSMBGで得られた血糖値のベースラインから投与26週時及び投与52週時の変化量
13. 総インスリン量、基礎インスリン量、及び食事時インスリン量に関して、本剤食直前群、本剤食事開始後群、及びヒューマログ食直前群を比較する	13. 食事時インスリン/総インスリン量比のベースラインから投与26週時及び投与52週時の変化量
14. インスリン治療満足度アンケート（ITSQ）を用いて評価する糖尿病治療満足度に関して、本剤食直前群、本剤食事開始後群、及びヒューマログ食直前群を比較する	14. ITSQにおける投与計画の不便さ及び生活習慣の柔軟性のドメインスコアのベースラインから投与26週時及び投与52週時の変化量

試験の目的	評価項目
15. HbA1c目標値に到達した被験者の割合に関して、本剤食直前群、本剤食事開始後群、及びヒューマログ食直前群を比較する	15. 投与26週時及び投与52週時に関してHbA1cが7%未満及び6.5%以下に到達した被験者の割合
16. 本剤食直前群とヒューマログ食直前群での血糖コントロールを比較する	16. HbA1cの投与52週時における実測値及びベースラインから投与52週時の変化量
探索的目的	
17. 安全性に関して、本剤食直前群、本剤食事開始後群、及びヒューマログ食直前群を比較する	17. 有害事象、バイタルサイン、生化学検査、及び血液学的検査の評価
18. 治験薬の投与開始後に発現した抗インスリンリスプロ（リスプロ）抗体陽性の発現割合に関して、本剤食直前群、本剤食事開始後群、及びヒューマログ食直前群を比較する	18. 治験薬の投与開始後に発現した抗リスプロ抗体の発現割合
19. European Quality of Life‐5 Dimensions 5 Level（EQ-5D-5L）の評価によるクオリティ・オブ・ライフに関して、本剤食直前群、本剤食事開始後群、及びヒューマログ食直前群を比較する	19. EQ-5D-5L UK-国民ベース健康状態効用値及びEuroQol visual analog scale（EQ-VAS）スコアのベースラインから投与26週時及び投与52週時の変化量
20. 仕事の生産性及び活動障害に関する質問票（WPAI-GH）の評価による糖尿病が仕事や日常の諸活動を行う能力に及ぼす影響に関して、本剤食直前群、本剤食事開始後群、及びヒューマログ食直前群を比較する	20. WPAI-GHの項目スコアのベースラインから投与26週時及び投与52週時の変化量
21. 体重の変化量に関して、本剤食直前群、本剤食事開始後群、及びヒューマログ食直前群を比較する	21. 体重（kg）のベースラインから投与26週時及び投与52週時の変化量
22. HbA1c目標値におけるベースラインからの改善に到達した被験者の割合に関して、本剤食直前群、本剤食事開始後群、及びヒューマログ食直前群を比較する	22. 投与26週時及び投与52週時に関して、HbA1cがベースラインから8%未満及び9%以下、並びに9%超に変化した被験者の割合
23. 血糖変動に関して、本剤食直前群、本剤食事開始後群、及びヒューマログ食直前群を比較する	23. 10ポイントSMBGプロファイルの標準偏差（SD）及び変動係数により評価する血糖の日内変動及び日間変動

Note: MMTT 実施時の血糖値は血清を用いて中央測定機関で測定した。

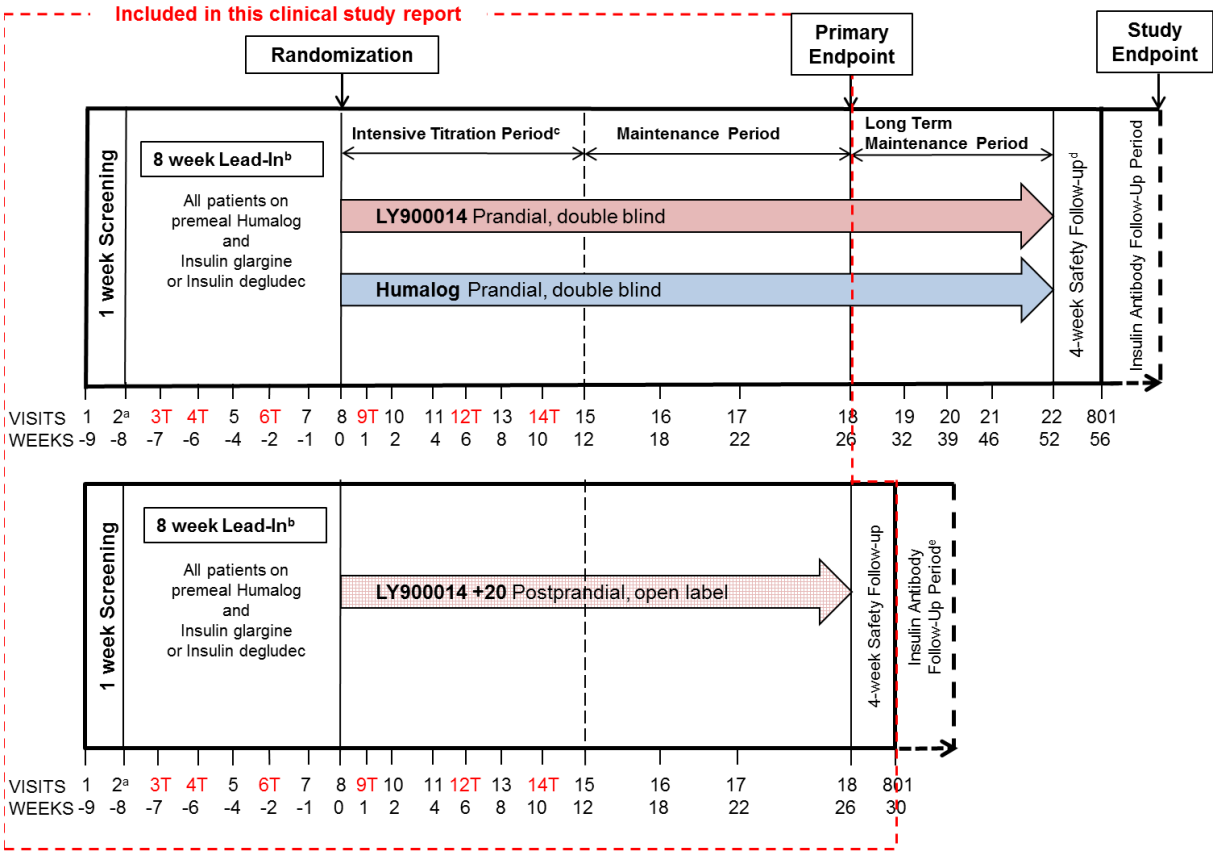
試験デザイン

本試験は、頻回注射法（MDI）を用いている T1D 患者を対象に実施する第 III 相、前向き、無作為化、二重盲検／非盲検、通院、国際共同多施設、3 投与群、実薬対照、並行群間試験であった（図 2.7.6.22-1）。

本剤食直前群及びヒューマログ食直前群では、本剤又はヒューマログを二重盲検下で各食事の直前（2 分以内）に投与した。本剤食事開始後群では、本剤を非盲検下で食事開始後 20 分に投与した。二重盲検下の本剤食直前群又はヒューマログ食直前群の被験者においては、1 週間のスクリーニング期間及び 8 週間の導入期間、その後の 52 週間の投与期間及び 4 週間の後観察期間を設定した。非盲検下の本剤食事開始後群の被験者については、投与期間は 26 週間で終了し、その後に 4 週間の後観察期間を設定した。日本での被験者については、本剤食事開始後群でも投与期間を 26 週間延長することにより、52 週間とした（図 2.7.6.22-2）。

Visit 8 において、被験者は本剤食直前群、ヒューマログ食直前群、本剤食事開始後群へ 4：4：3 の割付比で無作為割付された［層別因子：国、HbA1c（Visit 7 において 7.5%以下、7.5%超）、

導入期間中の基礎インスリンの種類（グラルギン 100 U/mL、デグルデク 100 U/mL）、無作為割付来院時の食事時インスリン用量調整法（カーボカウント法、パターン調整法）］。



Abbreviation: T = telephone visit.

a At Visit 2, patients on insulin glulisine or insulin aspart were transferred to Humalog. The patients' basal insulin regimen was switched to insulin glargine U-100 (once or twice daily) or to insulin degludec U-100 once daily. At Visit 8, patients were randomized to either premeal (0-2 minutes before the start of the meal) Humalog, premeal LY900014, or LY900014+20 and continued their basal insulin regimen.

b Titrate basal insulin.

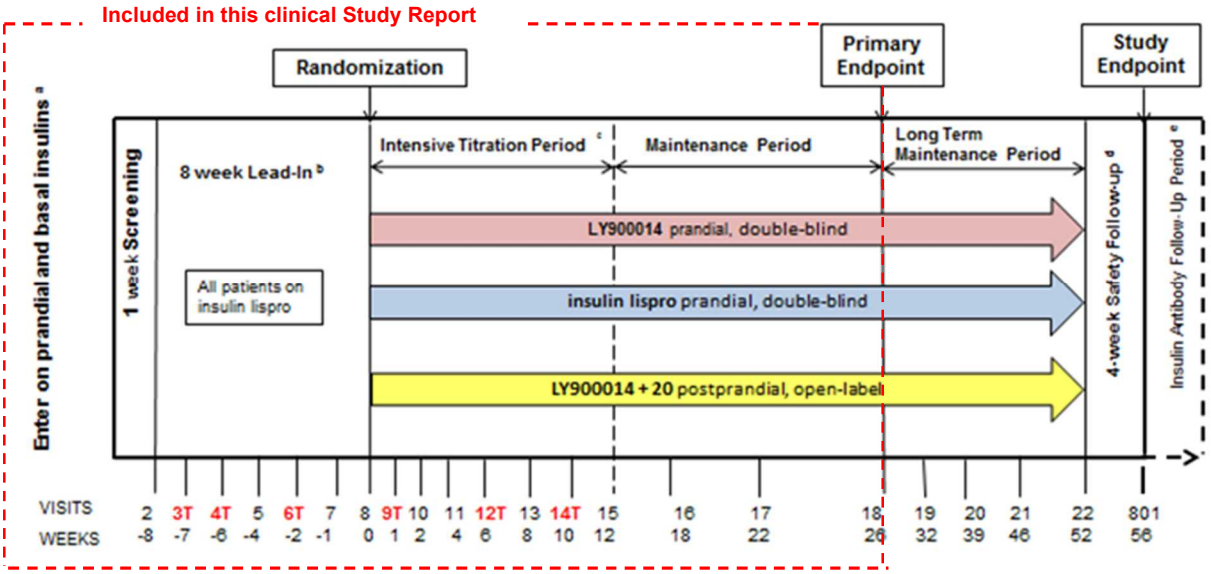
c Titrate prandial insulin (Humalog or LY900014).

d Patients discontinued study insulins at Week 26 for the LY900014+20 open-label treatment group or will discontinue study insulins at Week 52 for the 2 blinded treatment groups and the LY900014 open-label treatment group in Japan.

e Eligible patients had visits at approximately 3-month intervals for up to 26 weeks after Visit 801 for follow-up of insulin lispro antibody levels.

(Source: CSR Figure ITRM.9.1.)

図 2.7.6.22-1　試験デザイン（ITRM 試験）



Abbreviation: T=telephone visits.

a　At Visit 2, patients on insulin glulisine or insulin aspart will be transferred to insulin lispro. The patients' basal insulin regimen will be switched to insulin glargine U-100 (once or twice daily) or insulin degludec U-100 once daily. At Visit 8, patients will be randomized to either premeal insulin lispro, premeal LY900014, or LY900014 +20, and continue their basal insulin regimen.

b　Titrate basal insulin.

c　Titrate prandial insulin (insulin lispro or LY900014).

d　Patients will discontinue study insulins at Week 52 for all treatment groups.

e　Eligible patients will have visits for follow-up of insulin lispro antibody levels as described in the main protocol.

(Source: Protocol Addendum Figure ITRM (3).1.)

図 2.7.6.22-2　日本での試験デザイン（ITRM 試験）

被験者数

計画：無作為化 1199 例（日本人 144 例）、26 週投与完了 1020 例（日本人 120 例）、52 週投与完了 646 例

結果：無作為化 1222 例（日本人 167 例）、26 週時試験継続例 1185 例（第 2.7.6.22.2.1 項参照）（日本人 166 例）

主な選択基準

［1］　世界保健機関（WHO）分類の疾患診断基準で T1D と診断された男女。

［2］　スクリーニング時に糖尿病の罹患期間が 1 年以上である。

［3］　スクリーニング時に 1 年以上インスリンを継続して使用している。

［4］　スクリーニング時に 18 歳以上である。

［5］　90 日以上にわたり超速効型インスリンアナログ（インスリン リスプロ 100 U/mL、インスリン アスパルト、インスリン グルリジン）を含む MDI 治療を受けている。

［6］ スクリーニング前 30 日以上にわたり以下のいずれかの治療を受けている。
a）インスリン グラルギン 100 U/mL 又は 300 U/mL
b）インスリン デテミル 100 U/mL
c）インスリン デグルデク 100 U/mL 又は 200 U/mL（国内未承認）
d）NPH
［7］ スクリーニング時に BMI が 35.0 kg/m^2 以下である。
［8］ 妊娠可能な女性患者は、授乳中又は妊娠中ではなく、今後妊娠を予定しておらず、試験期間中効果の高い避妊法を用いることに同意している。

主な除外基準

［9］ 治験担当医師が無自覚性低血糖であると判断した。
［10］ スクリーニング前 6 ヵ月以内に重症低血糖が 2 回以上認められた。
［11］ 血糖コントロール不良（高血糖又は糖尿病性ケトアシドーシス）のためにスクリーニング前 6 ヵ月以内に救急外来受診又は入院が 2 回以上あった。
［12］ 肝疾患が認められた、腎移植の既往がある、又は現在腎透析を受けている。
［13］ 臨床的に問題となる心血管疾患、消化管疾患が認められた。
［14］ 悪性腫瘍が認められた、又は過去 5 年以内に悪性腫瘍（基底細胞癌及び皮膚有棘細胞癌を除く）の既往がある。
［15］ スクリーニング前 90 日間に輸血を行った、又は高度の出血があった、もしくは HbA1c 測定に影響する異常ヘモグロビン症、貧血、又はその他の特徴を有している。
［16］ スクリーニング時の 1 日総インスリン量が 1.5 U/kg を超える、過度のインスリン抵抗性である。
［17］ 全身性糖質コルチコイド療法（静脈内、筋肉内、皮下又は経口投与。ただし、外用、眼球内、鼻腔内、関節内又は吸入剤を除く）を慢性的に受けている（連続 14 日間を超える）、又はスクリーニング直前 8 週間以内に同様の糖質コルチコイド療法を受けていた（副腎機能不全のための補充療法は除く）。
［18］ スクリーニング前 90 日間に速効型ヒトインスリン又は混合型インスリンなどの治療を受けていた。
［19］ スクリーニング前 90 日間にインスリン以外の糖尿病治療を適応とする経口剤又は注射剤を投与されている。

治験薬の用量及び投与方法

本治験では、本剤及びヒューマログの食直前（2 分以内）投与を、52 週間行った。また、本剤の食事開始後投与（食事開始後 20 分）を 26 週間行った（日本人は 52 週間）。

スクリーニング時にインスリン アスパルト又はインスリン グルリジンのいずれかを使用している被験者については、Visit 2 でヒューマログへと切り替えて、導入期間中に全被験者がヒューマログを使用した。食事時インスリン量又はインスリンカーボ比（insulin to carbohydrate ratio：ICR）及びインスリン効果値（correction factor：CF）を導入期間中に変更してはならないことと

したが、安全性の理由（低血糖又は顕著な高血糖）がある場合又は基礎インスリンの最適化を図る場合は例外とした。

Visit 8 での無作為割付後の最初の 12 週間（インスリン量集中調整期間）において、目標血糖値（表 2.7.6.22-2）に到達するために必要に応じて食事時インスリン量を調整した（パターン調整法又はカーボカウント法）。パターン調整法を採用した被験者では、食事時インスリン量は週に 1 又は 2 回評価して必要に応じて調整し、CF は週 1 回評価して必要に応じて調整した。カーボカウント法を採用した被験者では、少なくとも週 1 回 ICR 及び CF を評価し、必要に応じて調整した。食事時投与の最適化を図るため又は低血糖もしくは顕著な高血糖などの安全性の理由のために必要である場合、前の週の低血糖の発現及び直近 3 日間の空腹時血糖値に基づいて基礎インスリン量を調整できることとした。その後、インスリン量維持期間（投与 12 週時から投与 26 週時の投与期間）は、血糖コントロールを維持するため又は低血糖もしくは顕著な高血糖などの安全性上の理由がある場合に食事時インスリン量及び基礎インスリン量を調整することとした。

26 週間長期用量維持期間（二重盲検群である 2 つの投与群）へと継続する被験者については、食事時インスリン及び基礎インスリンの調整はいずれも、血糖コントロールを維持するため又は更に最適化するために必要に応じて行うものとした。

表 2.7.6.22-2　インスリン療法の調整のための目標血糖値（ITRM 試験）

目標血糖値測定時間	血糖自己測定（SMBG）目標値（範囲）
空腹時又は朝食前	目標値：100 mg/dL 範囲：80 から 110 mg/dL 未満
昼食前	目標値：100 mg/dL 範囲：80 から 110 mg/dL 未満
夕食前	目標値：100 mg/dL 範囲：80 から 110 mg/dL 未満
就寝前	範囲：90 から 130 mg/dL
食後 1～2 時間	目標値：140 mg/dL 未満

(Source: CSR Table ITRM.9.2.)

投与期間

本剤食直前群では本剤を 1 日 3 回 52 週間、ヒューマログ食直前群ではヒューマログを 1 日 3 回 52 週間投与した。本剤食事開始後群では本剤を 1 日 3 回 26 週間投与した（日本人は 52 週間）。有効性の主要評価項目は 26 週時に評価した。

評価項目

＜有効性＞

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

副次的評価項目：

- MMTT 時に血清を用いて中央測定機関にて測定した空腹時及び食後血糖値
  - 食後 1 時間及び 2 時間血糖値の上昇幅

- o 食後 0 分から 30 分、0 時間から 1 時間、0 時間から 2 時間、0 時間から 3 時間及び 0 時間から 4 時間までの食事開始時の血糖値で補正した血糖値 - 時間曲線下面積（iAUC）、並びに食後最高血糖値
- o 変動係数及び SD により測定する血糖値の変動

- 1,5-AG
- 10 ポイント SMBG プロファイル（空腹時、朝食後 1 時間、朝食後 2 時間、昼食前、昼食後 1 時間、昼食後 2 時間、夕食前、夕食後 1 時間、夕食後 2 時間、就寝時）
  - o 食後 1 時間及び 2 時間血糖値の上昇幅
  - o 変動係数及び SD により測定する血糖値の日内変動及び日間変動
- HbA1c が 6.5%以下又は 7.0%未満である被験者の割合
- 食事時インスリン、基礎インスリン及び総インスリンの量（U/day 及び U/kg/day）、並びに食事時インスリン/総インスリン量比

＜安全性＞

有害事象、重篤な有害事象、低血糖、重症低血糖、心電図、バイタルサイン、臨床検査値及び免疫原性

＜低血糖の定義＞

被験者は、症状の発現もしくは食事摂取や身体活動又は不注意／不規則なインスリン投与から低血糖が疑われた時点で、SMBG を測定した。すべての被験者に対し、血糖値 70 mg/dL 以下を低血糖と扱った。低血糖は以下の定義を用いた。

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

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

解析方法

有効性の解析には無作為割付集団を用いた。無作為割付集団は、Visit 8 で治験薬投与群に無作為割付されたすべての被験者とした。治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）は、無作為割付例のうち、投与 26 週時の来院までに治験薬投与の中止及び主要目的に重大な影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱がなく、投与26週時の治験薬投与を完了した被験者とした。

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

他に指定しない限り、治療効果に関するすべての検定は、両側有意水準 5%で実施し、すべての投与群間の差の信頼区間（CI）は両側 95%で算出した。投与群とその他の因子の交互作用のすべての検定は、両側有意水準10%で実施した。

非盲検群（本剤食事開始後群）は、日本人被験者（52 週間）とそれ以外の被験者（26 週間）とで治験薬投与期間が異なるため、26 週間の投与期間のデータベース固定では、二重盲検群及び日本での非盲検群に関しては、投与 26 週時（Visit 18）までのデータのみが含まれ、後観察来院時（Visit 801）に収集した試験中止の情報は含まれない。

＜有効性＞

有効性の主要評価項目は、HbA1c のベースラインから投与 26 週時の変化量とした。主要な比較は、本剤のヒューマログに対する非劣性を非劣性マージン+0.4%で比較することであった。

日本を含む米国食品医薬品局（FDA）以外の申請では、投与 26 週時までの期間で治験薬の永続的な投与中止前に収集されたデータを対象とする Efficacy Estimand に関し、繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed-effects model for repeated measures：MMRM）を用いた解析を行った。固定効果を投与群、層別因子［プールした国、基礎インスリンの種類、及び食事時インスリン用量調整法］、来院、及び投与群と来院の交互作用とし、共変量をベースラインの HbA1c とした。

FDA の申請では、copy reference 法を用いて、パターン混合モデルを適用した多重代入法に基づき欠測値を補完することとした。これは ITT Estimand に対応する解析で、治験薬の投与を問わず投与26週時までに収集されたすべてのデータを含めることとした。参照（reference）は、同一の投与群に無作為割付され、治験薬投与を中止し、欠測値のない治験完了例から得られたすべてのデータとした。欠測値の補完後、共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）を用いた解析

を行うこととした。固定効果を投与群、層別因子（プールした国、基礎インスリンの種類、及び食事時インスリン用調整法）とし、共変量をベースラインの HbA1c とした。

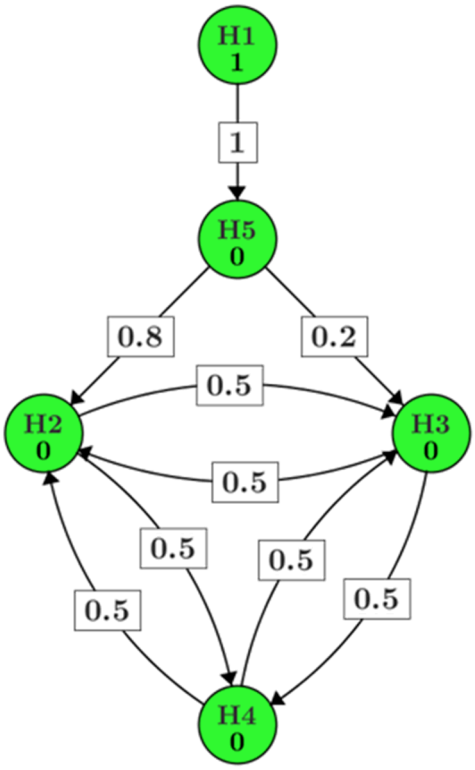
上記のように参照の被験者数が限られていた（欠測値のない記録の数が欠測値のある記録の数より少なかった）ことを考慮して、投与 26 週時の HbA1c 値の欠測は、被験者レベルで観察されたベースライン値に、何らかの潜在的な治療効果のウォッシュアウト（すなわち「ベースラインに回復」）を想定したノイズを加えたもので補完された。このノイズは正規分布に従い、投与 26 週時の個々の欠測していない HbA1c 値から投与 26 週時の HbA1c の平均値を差し引くことによって算出された「ウォッシュアウト HbA1c データ」から推定された変動を示した。

本剤食直前がヒューマログ食直前に対して非劣性が示されたと判断する基準は、いずれの主要解析方法でも、HbA1c のベースラインからの変化量における最小二乗平均値の差（本剤食直前群－ヒューマログ食直前群）の両側 95% CI の上限が+0.4%未満である場合とした。さらに、非劣性マージンを+0.3%とした際の結果も示した。ANCOVA 及び MMRM 解析には 3 投与群すべてから得られるデータを含めるが、本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群及び本剤食直前群と本剤食事開始後群の比較は、有効性の主要解析の比較には含めないこととした。

主要目的に加え、HbA1c のコントロールにおける本剤食直前のヒューマログ食直前に対する優越性を評価した。本剤食直前がヒューマログ食直前に対して優越性が示されたと判断する基準は、この優越性仮説に割り当てられたグラフィカル・アプローチの有意水準よりも p 値が小さい場合とした。

また、PPS 及び完了例の集団を対象として、MMRM 主要解析モデル解析を実施し、解析の感度を確認した。HbA1c のベースラインから投与 26 週時の変化量については、ANCOVA を Efficacy Estimand の副次解析モデルとした。欠測している評価項目は、ベースライン後のデータのみを用いる、最終観測値の代入（last observation carried forward : LOCF）法により補完することとした。

多重比較のためのグラフィカル・アプローチを用いて、主要目的及び多重性を調整した目的に対する治療効果を検定するための全体的な第 I 種の過誤（両側有意水準 5%）の制御を保証した。本試験のグラフィカル・アプローチを図 2.7.6.22-3 に、主要目的及び多重性を調整した目的を表 2.7.6.22-3 に示す。



(Source: CSR Figure ITRM.9.2.)

図 2.7.6.22-3　グラフィカル・アプローチ（ITRM 試験）

表 2.7.6.22-3　主要目的及び多重性を調整した目的（ITRM 試験）

H1	血糖コントロール（HbA1c のベースラインから 26 週時の変化量）に関して、食直前（2 分以内）に投与した本剤のヒューマログに対する非劣性
H2	食後 1 時間血糖値の上昇幅のコントロールに関して、食直前（2 分以内）に投与した本剤のヒューマログに対する優越性（26 週時、MMTT）
H3	食後 2 時間血糖値の上昇幅のコントロールに関して、食直前（2 分以内）に投与した本剤のヒューマログに対する優越性（26 週時、MMTT）
H4	血糖コントロール（HbA1c のベースラインから 26 週時の変化量）に関して、食直前（2 分以内）に投与した本剤のヒューマログに対する優越性
H5	血糖コントロール（HbA1c のベースラインから 26 週時の変化量）に関して、食事開始後 20 分に投与した本剤の食直前（2 分以内）に投与したヒューマログに対する非劣性

最初に主要評価項目（H1）について両側有意水準 5%で検定した。H1 が棄却された場合には、有意水準をすべて H5 に割り当てた。H5 が棄却された場合には、その他の多重性を調整する評価項目に対して図 2.7.6.22-3 に記載した有意水準の割り当て用の重みに基づいて再分配した。割り当てられた有意水準において少なくとも 1 つの帰無仮説が棄却される限り有意水準が再分配され、検定が続けられることとした。該当する有意水準で棄却できる仮説がなくなるまで、又はすべての多重性を調整する評価項目が検定されるまで繰り返した。

＜安全性＞

有害事象の評価にはICH国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）Ver. 21.0を用い、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に有害事象を要約した。発現例数及び発現割合を示し、Fisherの直接確率計算又はPearsonのカイ 2乗検定を用いて投与群間で比較した。

低血糖発現率は、30日間、1年間及び100年間（重症低血糖のみ）で要約した。100年あたりの重症低血糖発現率は、経験的手法を用いて投与群間で比較した。低血糖の他のカテゴリーのそれぞれについて、無作為割付後のある特定の期間における低血糖事象の回数（発現率）を負の二項回帰モデルを用いて解析した。1年間（又は30日間）あたりの低血糖発現率を推定するために、特定の期間における治験薬曝露（日数）を365.25日（又は30日）で除した値の対数変換値として定義されるオフセットをモデルに含めた。無作為割付後のある特定の期間中に各カテゴリーで少なくとも1回低血糖を発現した被験者の割合（発現割合）は、投与群を共変量としたロジスティック回帰分析を用いて投与群間で比較した。

安全性の連続変数、及び安全性の連続変数のベースラインからの変化量は、MMRM又はANCOVAモデルを用いて解析した。カテゴリー・データについては、他に指定しない限り、Fisherの直接確率計算又はPearsonのカイ 2乗検定を用いて投与群間で比較した。

＜症例数の設定根拠＞

HbA1cのベースラインから投与 26週時の変化量について、非劣性マージンを 0.4%、食直前（2分以内）に投与する両投与群間の真の差を0%、SDを1.1%と仮定したとき、99%以上の検出力で本剤のヒューマログに対する非劣性を両側 95% CI（本剤－ヒューマログ）の上限で示すために、完了例として二重盲検下の各食直前投与群で合計371例が必要であった。26週時の脱落率を 15%、割付比を 4：4：3（本剤食直前群、ヒューマログ食直前群及び本剤食事開始後群）と想定した場合、無作為化には約 1199例が必要であった。非劣性マージンを 0.3%とすると、同じ被験者数で検出力は95%であった。

また、有効性の主要評価項目に関する本剤とヒューマログの比較について、全体集団と日本人集団の間で一貫性の検討に必要な日本人被験者数として、3群合計の26週間完了例120例が必要であった。そのために無作為化には約 144例の日本人被験者が必要であった。この被験者数により一貫性の基準を達成する確率は、本剤食直前群とヒューマログ食直前群の比較については82%、本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群の比較については80%であった。

2.7.6.22.2 試験成績

本項では全体集団の試験成績を示す。なお、日本人集団での試験成績は、被験者の内訳、有効性に関しては第2.7.3.3.4.1項、安全性に関しては第2.7.4.5.1項に示す。

2.7.6.22.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

被験者の内訳を図2.7.6.22-4に、被験者の内訳の要約を表2.7.6.22-4に示す。

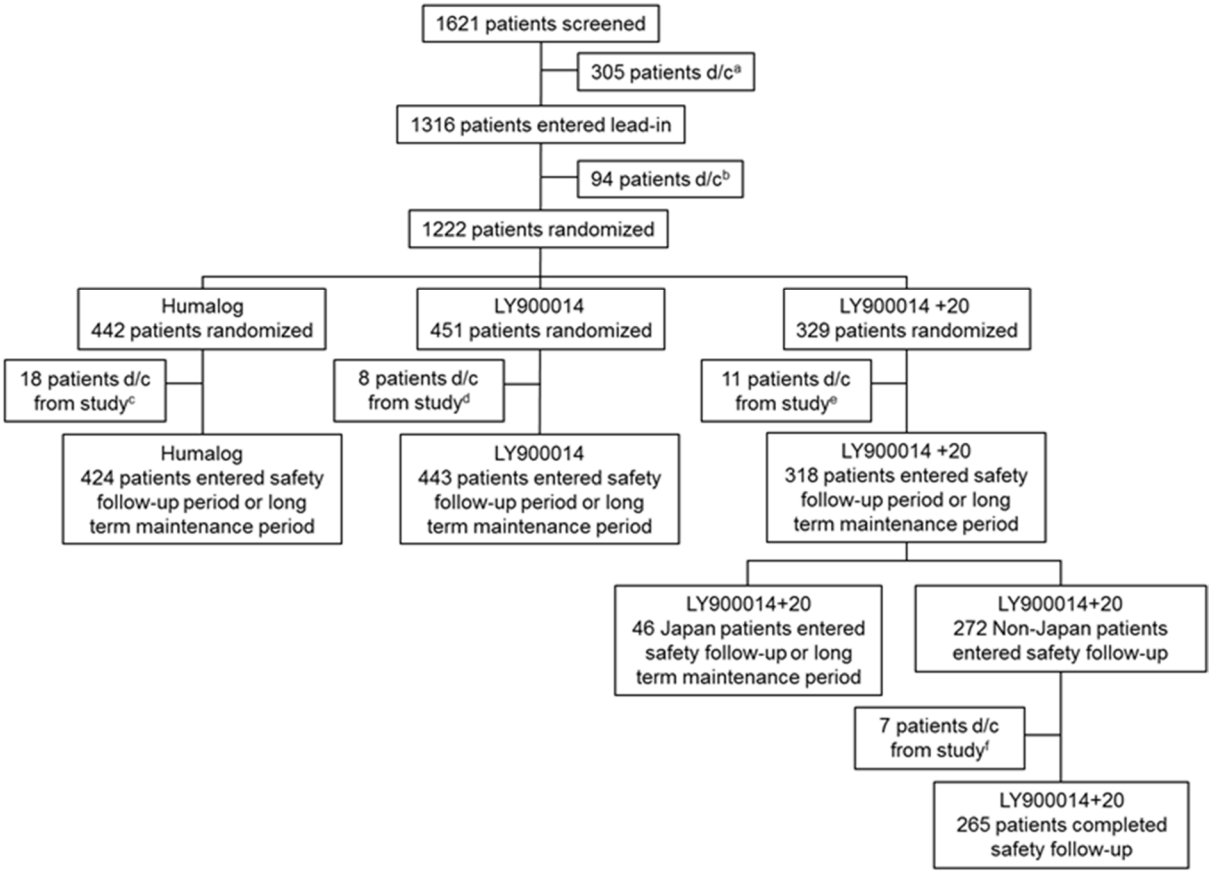
被験者の内訳では、試験全体に関する内訳と治験薬投与に関する内訳を示した。本試験では、試験完了前に治験薬投与を中止した被験者は、試験参加の継続又は中止を選択することができる

ようにデータ収集の方法を含めて設計されており、試験中止の情報は、後観察来院（Visit 801）又は中止時来院で収集することとした。26 週間の投与期間のデータベース固定では、二重盲検群及び日本での非盲検群に関しては、投与 26 週時（Visit 18）までのデータのみが含まれ、後観察来院時（Visit 801）に収集した試験中止の情報は含まれない。このため、表 2.7.6.22-4 では、後観察来院時に試験中止の情報を収集した被験者については、試験継続としてカウントされている。

1621 例がスクリーニングを受け、1316 例が導入期間に組み入れられ、1222 例が治験薬投与群に無作為割付された（本剤食直前群 451 例、ヒューマログ食直前群 442 例、本剤食事開始後群 329 例）。無作為割付後、69 例［本剤食直前群 22 例（4.9%）、ヒューマログ食直前群 27 例（6.1%）、本剤食事開始後群 20 例（6.1%）］が治験薬投与を中止した。各投与群で最も多い治験薬投与中止の理由は、被験者の意思であった［本剤食直前群 14 例（3.1%）、ヒューマログ食直前群 17 例（3.8%）、本剤食事開始後群 12 例（3.6%）］。治験薬投与中止症例数及び中止理由では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

治験薬投与を中止した 69 例のうち、2 例は試験完了前に試験を中止したが、試験中止の理由として誤って「完了」を選択したため表 2.7.6.22-4 では「試験完了」としてカウントされている。35 例が試験完了前に試験を中止し［本剤食直前群 8 例（1.8%）、ヒューマログ食直前群 16 例（3.6%）、本剤食事開始後群 11 例（3.3%）］、表 2.7.6.22-4 でも「試験中止」としてカウントされている。各投与群で最も多い試験中止の理由は、被験者の意思であった［本剤食直前群 7 例（1.6%）、ヒューマログ食直前群 12 例（2.7%）、本剤食事開始後群 9 例（2.7%）］。試験中止症例数及び中止理由について、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。残りの 32 例は投与を中止したが試験参加を継続した被験者又は試験完了前に試験を中止したが後観察来院時（Visit 801）に試験中止の情報を収集した被験者であり、表 2.7.6.22-4 では「試験継続」としてカウントされている。「試験継続」としてカウントされた被験者は、これら 32 例を含めて 1185 例であった（本剤食直前群 443 例、ヒューマログ食直前群 424 例、本剤食事開始後群 318 例）。

有効性の解析には第 0 週（Visit 8）で治験薬投与群に無作為割付された 1222 例を無作為割付集団として用いた。無作為割付集団のうち、22 例は PPS の基準に合致しなかったため、PPS は 1200 例であった。安全性の解析には、治験薬を少なくとも 1 回投与された 1222 例を安全性解析対象集団として用いた。



Abbreviation: d/c = discontinued.

[a] Reasons for discontinuation: screen failure (279 patients), withdrawal by patient (22 patients), adverse event (1 patient) lost to follow-up (1 patient), physician decision (1 patient), not captured (1 patient).

[b] Reasons for discontinuation: adverse event (3 patients), lost to follow-up (12 patients), other (11 patients), physician decision (12 patients), protocol deviation (5 patients), withdrawal by patient (50 patients), not captured (1 patient).

[c] Reasons for discontinuation: death (1 patient), lost to follow-up (3 patients), withdrawal by patient (12 patients). Two (2) patients discontinued the study early, but incorrectly chose “completed” as the reason for study discontinuation.

[d] Reasons for discontinuation: adverse event (1 patient), withdrawal by patient (7 patients).

[e] Reasons for discontinuation: adverse event (1 patient), lost to follow-up (1 patient), withdrawal by patient (9 patients).

[f] Reasons for discontinuation: adverse event (pregnancy, 1 patient), lost to follow-up (1 patient), withdrawal by patient (5 patients).

Sources: [redacted]

(Source: CSR Figure ITRM.10.1.)

図 2.7.6.22-4　被験者の内訳（ITRM 試験）

表 2.7.6.22-4　無作為割付時から投与 26 週時までの被験者の内訳の要約（無作為割付集団）（ITRM 試験）

	Humalog (N=442)		LY900014 (N=451)		LY900014 Postmeal (N=329)		Total (N=1222)		p-values			
										Pairwise*b		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	Overall *a	Trt A vs. Trt B	Trt A vs. Trt C	Trt B vs. Trt C
Study Disposition:												
Completed	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0.203	0.245	0.510	-
Discontinued	16	(3.6)	8	(1.8)	11	(3.3)	35	(2.9)	0.198	0.100	1.000	0.167
Continuing Study	424	(95.9)	443	(98.2)	318	(96.7)	1185	(97.0)				
Reasons for Study Discontinuation:												
Adverse Event	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.3)	2	(0.2)	0.733	1.000	0.427	1.000
Death	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0.631	0.495	1.000	-
Lost To Follow-Up	3	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)	4	(0.3)	0.148	0.121	0.640	0.422
Withdrawal By Subject	12	(2.7)	7	(1.6)	9	(2.7)	28	(2.3)	0.414	0.254	1.000	0.309
Treatment Disposition:												
Discontinued	27	(6.1)	22	(4.9)	20	(6.1)	69	(5.6)	0.672	0.464	1.000	0.521
Reasons for Treatment Discontinuation:												
Adverse Event	4	(0.9)	6	(1.3)	5	(1.5)	15	(1.2)	0.723	0.753	0.507	1.000
Death	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0.631	0.495	1.000	-
Lost To Follow-Up	3	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0.067	0.121	0.265	-
Other	2	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.3)	4	(0.3)	0.840	0.621	1.000	1.000
Physician Decision	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)	0.269	-	0.427	0.422
Protocol Deviation	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.3)	2	(0.2)	0.733	1.000	0.427	1.000
Withdrawal By Subject	17	(3.8)	14	(3.1)	12	(3.6)	43	(3.5)	0.819	0.587	1.000	0.691

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

[redacted]

(Source: CSR Table ITRM.10.1.)

2.7.6.22.2.2　被験者背景

無作為割付された 1222 例の被験者背景を表 2.7.6.22-5 に示す。

3 投与群の人口統計学的特性は同様で、ベースラインにおける特性において、統計学的に有意な差は見られなかった。

全体の年齢の平均値は 44.36 歳で、65 歳未満は 92.0%（1124 例）であった。全体の被験者の 56.3%（688 例）が男性であり、白人は 77.3%（944 例）、ヒスパニック系又はラテン系は 8.4%（103 例）であった。組み入れられた被験者数は、米国（29.3%、358 例）が最も多く、次いで日本（13.7%、167 例）、ポーランド（10.1%、123 例）であった。T1D の罹患期間の平均値は 18.9 年であった。BMI の平均値は 26.55 kg/m^2、体重の平均値は 77.37 kg であり、77.6%（948 例）の被験者の BMI は 30 kg/m^2 未満であった。

試験開始前に被験者が使用していた基礎インスリンは、インスリン グラルギン（57.8%）、インスリン デグルデク（30.9%）、インスリン デテミル（8.9%）及び NPH インスリン（2.4%）であった。試験開始前に被験者が使用していた食事時インスリンは、インスリン アスパルト（48.9%）、インスリン リスプロ（38.4%）及びインスリン グルリジン（12.8%）であった。導入期間に被験者が使用していた基礎インスリンは、インスリン グラルギン（55.9%）及びインスリン デグルデク（44.1%）であった。本試験では 2 種類のインスリン用量調整法が用いられ、パターン調整法は 54.7%（668 例）、カーボカウント法は 45.3%（554 例）であった。試験期間中の持続グルコース測定器（continuous glucose monitoring：CGM）／フラッシュグルコース測定器（flash glucose monitoring：FGM）の使用は、11.6%（142 例）であった。スクリーニング時（Visit 1、-9 週時）の HbA1c の平均値は 8.03%であった。ベースライン時では HbA1c の平均値は 7.34%に低下した。組入れ時（Visit 2、-8 週時）の空腹時血糖値の平均値は 174.13 mg/dL であった。ベースライン時では空腹時血糖値の平均値は 127.11 mg/dL に低下した。

表 2.7.6.22-5 被験者背景（無作為割付集団）（ITRM 試験）

Parameter	Humalog (N=442)	LY900014 (N=451)	LY900014+20 (N=329)	Total (N=1222)	p-Value[a]
Sex, n (%)					
Female	186 (42.1)	201 (44.6)	147 (44.7)	534 (43.7)	0.692
Male	256 (57.9)	250 (55.4)	182 (55.3)	688 (56.3)	
Age (years)					
Mean (SD)	44.50 (13.62)	44.09 (13.71)	44.54 (14.26)	44.36 (13.82)	0.875
Minimum, Maximum	18, 78	18, 80	18, 84	18, 84	
Age Group, n (%)					
<65 years	407 (92.1)	415 (92.0)	302 (91.8)	1124 (92.0)	0.989
≥65 years	35 (7.9)	36 (8.0)	27 (8.2)	98 (8.0)	
Race, n (%)					
Asian	78 (17.6)	86 (19.1)	63 (19.1)	227 (18.6)	0.799
Black or African American	9 (2.0)	7 (1.6)	5 (1.5)	21 (1.7)	
White	344 (77.8)	346 (76.7)	254 (77.2)	944 (77.3)	
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino	33 (7.5)	35 (7.8)	35 (10.6)	103 (8.4)	0.447
Not Hispanic or Latino	397 (89.8)	399 (88.5)	283 (86.0)	1079 (88.3)	
BMI (kg/m^2)					
Mean (SD)	26.39 (4.33)	26.61 (4.23)	26.68 (4.55)	26.55 (4.35)	0.626
Minimum, Maximum	17.10, 41.90	17.70, 40.00	15.50, 37.30	15.50, 41.90	
Duration of Diabetes (years)					
Mean (SD)	19.13 (12.04)	18.76 (12.26)	18.77 (11.70)	18.90 (12.02)	0.879
Minimum, Maximum	1.23, 59.23	1.07, 63.27	1.11, 64.18	1.07, 64.18	
HbA1c, Mean (SD)					
Screening (%)	8.02 (0.67)	8.04 (0.65)	8.03 (0.61)	8.03 (0.65)	0.880
Screening (mmol/mol)	64.17 (7.31)	64.40 (7.05)	64.24 (6.71)	64.27 (7.05)	
Baseline (%)	7.33 (0.67)	7.34 (0.65)	7.36 (0.64)	7.34 (0.65)	0.840
Baseline (mmol/mol)	56.65 (7.27)	56.68 (7.08)	56.94 (7.00)	56.74 (7.12)	
FSG, Mean (SD)					
Study Entry (mg/dL)	176.05 (72.53)	171. 61 (75.29)	175.00 (75.25)	174.13 (74.26)	0.654
Study Entry (mmol/L)	9.77 (4.03)	9.53 (4.18)	9.71 (4.18)	9.67 (4.12)	
Baseline (mg/dL)	126.19 (41.56)	126.29 (41.98)	129.51 (44.67)	127.11 (42.55)	0.507
Baseline (mmol/L)	7.01 (2.31)	7.01 (2.33)	7.19 (2.48)	7.06 (2.36)	
Pre-study Bolus Insulin, n (%)					
Insulin Aspart	216 (48.9)	218 (48.3)	163 (49.5)	597 (48.9)	0.540
Insulin Glulisine	65 (14.7)	51 (11.3)	40 (12.2)	156 (12.8)	
Insulin Lispro	161 (36.4)	182 (40.4)	126 (38.3)	469 (38.4)	
Pre-study Basal Insulin, n (%)					
Insulin glargine	262 (59.3)	257 (56.9)	187 (56.9)	706 (57.8)	0.938
NPH	8 (1.8)	12 (2.7)	9 (2.7)	29 (2.4)	
Insulin degludec	127 (28.7)	142 (31.5)	109 (33.1)	378 (30.9)	
Insulin detemir	45 (10.2)	40 (8.9)	24 (7.3)	109 (8.9)	

Parameter	Humalog (N=442)	LY900014 (N=451)	LY900014+20 (N=329)	Total (N=1222)	p-value[a]
Lead-in Basal Insulin, n (%)					
Insulin glargine	249 (56.3)	254 (56.3)	180 (54.7)	683 (55.9)	0.880
Insulin degludec	193 (43.7)	197 (43.7)	149 (45.3)	539 (44.1)	
Personal CGM/FGM Use, n (%)					
Yes	51 (11.5)	45 (10.0)	46 (14.0)	142 (11.6)	0.226

Abbreviations: BMI = body mass index; CGM = continuous glucose monitoring; FGM = flash glucose monitoring; FSG = fasting serum glucose; HbA1c = hemoglobin A1c; N = total number of subjects in population; n = number of subjects; NPH = neutral protamine Hagedorn; SD = standard deviation.

a p-Value for overall treatment effect.

Source: [redacted]

(Source: CSR Table ITRM.11.1)

2.7.6.22.2.3 投与タイミングの遵守

食事開始時刻に対する食事時インスリンの投与タイミング（食直前及び食事開始後）の遵守について評価するため、被験者は食事時インスリン投与時刻及び食事開始時刻を記録した。食事開始時刻に対する食事時インスリンの投与タイミングの概略は、ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table ITRM.14.7 に示す。食事開始時刻と投与時刻の差の平均が、規定した時間の前後 5 分以内（食直前群：食事開始 7 分前～5 分後、食事開始後群：食事開始 15～25 分後）であった被験者の割合を投与群ごとに示した。投与群間の統計学的な比較は行わなかった。なお、投与時刻及び食事開始時刻の両方の記録がある被験者は全体の 45%程度であった。そのうち、投与 26 週時の朝食時の投与で、食事開始時刻と投与時刻の差の平均が規定した時間内であった被験者の割合は、本剤食直前群 153 例（86.9%）、ヒューマログ食直前群 138 例（78.4%）及び本剤食事開始後群 87 例（69.0%）であった。ベースライン後の来院を含むすべての朝食時の食事開始時刻と投与時刻の差の平均が規定した時間内であった被験者の割合は、本剤食直前群 179 例（90.9%）、ヒューマログ食直前群 174 例（84.1%）及び本剤食事開始後群 96 例（64.9%）であった。投与 26 週時並びにすべての昼食時及び夕食時の食事開始時刻と投与時刻の差の平均についても、規定した時間内であった被験者の割合は、朝食時の割合と同様であった。

2.7.6.22.2.4 有効性

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

主要目的及び多重性を調整した副次目的（H1 から H5）についてグラフィカル・アプローチを用いた解析結果を表 2.7.6.22-6 に示す。

各目的に対し、Efficacy Estimand 及び ITT Estimand に対応した解析方法を用いた。Efficacy Estimand は無作為割付から投与 26 週時までの治験薬の永続的な投与中止前に収集されたすべてのデータを対象とし、ITT Estimand は治験薬の投与を問わず投与 26 週時までに収集されたすべてのデータを対象とした。

主要目的（H1）：血糖コントロール（HbA1c のベースラインから投与 26 週時の変化量）

- H1 は達成された。
  - 本剤食直前群は、血糖コントロールについて、ヒューマログ食直前群に対して非劣性を示した。
    - HbA1c の変化量の差（本剤食直前群－ヒューマログ食直前群）の両側 95% CI の上限は、Efficacy Estimand 及び ITT Estimand において、非劣性マージン 0.4%を下回った。
    - HbA1c の変化量の差（本剤食直前群－ヒューマログ食直前群）の両側 95% CI の上限は、Efficacy Estimand 及び ITT Estimand において、非劣性マージン 0.3%を下回った。

多重性を調整した副次目的（H5）：血糖コントロール（HbA1c のベースラインから投与 26 週時の変化量）

- H5 は達成された。
  - 本剤食事開始後群は、血糖コントロールについて、ヒューマログ食直前群に対して非劣性を示した。
    - HbA1c の変化量の差（本剤食事開始後群－ヒューマログ食直前群）の両側 95% CI の上限は、Efficacy Estimand 及び ITT Estimand において、非劣性マージン 0.4%を下回った。
    - HbA1c の変化量の差（本剤食事開始後群－ヒューマログ食直前群）の両側 95% CI の上限は、Efficacy Estimand 及び ITT Estimand において、非劣性マージン 0.3%を下回った。

多重性を調整した副次目的（H2 及び H3）：食後血糖値の上昇幅

- H2 及び H3 は達成された。
  - 本剤食直前群は、食後 1 時間及び食後 2 時間の血糖値の上昇幅のコントロールについて、Efficacy Estimand 及び ITT Estimand において、ヒューマログ食直前群に対して優越性を示した。

多重性を調整した副次目的（H4）：血糖コントロール（HbA1c のベースラインから投与 26 週時の変化量）

- H4 は Efficacy Estimand 及び ITT Estimand において一貫していなかった。
  - 本剤食直前群は、血糖コントロールについて、Efficacy Estimand においてヒューマログ食直前群に対する優越性を示さなかったが、ITT Estimand においてはヒューマログ食直前群に対して優越性を示した。

表 2.7.6.22-6　グラフィカル・アプローチを用いた有効性の解析結果（ITRM 試験）

	Test	LSM (SE)		LSM Diff (95% CI)	p-value	NIM	Objective Met?
		Humalog	LY900014				
Primary Objective (Efficacy Estimand)							
(H1) Change in HbA1c (%)	NI	-0.05 (0.031)	-0.13 (0.031)	-0.08 (-0.16, 0.00)		0.4%, 0.3%	Yes
Primary Objective (ITT Estimand)							
(H1) Change in HbA1c (%)	NI	-0.09 (0.04)	-0.18 (0.04)	-0.08 (-0.161, -0.003)		0.4%, 0.3%	Yes
Multiplicity-Adjusted Objectives (Efficacy Estimand)							
		Humalog	**LY900014+20**				
(H5) Change in HbA1c (%)	NI	-0.05 (0.031)	0.08 (0.035)	0.13 (0.04, 0.22)		0.4%, 0.3%	Yes
		Humalog	**LY900014**				
(H2) 1-hour PPG excursion (mg/dL)	SUP	74.3 (3.34)	46.4 (3.33)	-27.9 (-35.3, -20.6)	<0.001		Yes
(H3) 2-hour PPG excursion (mg/dL)	SUP	103.9 (4.51)	72.7 (4.50)	-31.2 (-41.1, -21.2)	<0.001		Yes
(H4) Change in HbA1c (%)	SUP	-0.05 (0.031)	-0.13 (0.031)	-0.08 (-0.16, 0.00)	0.060		No
Multiplicity-Adjusted Objectives (ITT Estimand)							
		Humalog	**LY900014+20**				
(H5) Change in HbA1c (%)	NI	-0.09 (0.04)	0.05 (0.04)	0.14 (0.053, 0.226)		0.4%, 0.3%	Yes
		Humalog	**LY900014**				
(H2) 1-hour PPG excursion (mg/dL)	SUP	74.4 (3.35)	46.7 (3.34)	-27.6 (-35.0, -20.3)	<0.001		Yes
(H3) 2-hour PPG excursion (mg/dL)	SUP	103.8 (4.51)	73.4 (4.50)	-30.5 (-40.4, -20.6)	<0.001		Yes
(H4) Change in HbA1c (%)	SUP	-0.09 (0.04)	-0.18 (0.04)	-0.08 (-0.161, -0.003)	0.041		Yes

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

Sources: [redacted]

(Source: CSR Table ITRM.11.2.)

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

HbA1c のベースラインから投与 26 週時の変化量を表 2.7.6.22-7 に示す。主要目的（H1）に関して、HbA1c のベースラインから投与 26 週時の変化量における最小二乗平均値の差（本剤食直前群－ヒューマログ食直前群）の両側 95% CI の上限が非劣性マージン 0.4%を下回ったことから、Efficacy Estimand において、本剤食直前群のヒューマログ食直前群に対する非劣性が示された［表 2.7.6.22-7 及び ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項） Table ITRM.14.13］。また、ITT Estimand においても同様の結果が見られた［表 2.7.6.22-7 及び ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table ITRM.14.14］。Efficacy Estimand 及び ITT Estimand において、HbA1c のベースラインから投与 26 週時の変化量における最小二乗平均値の差（本剤食直前群－ヒューマログ食直前群）の両側 95% CI の上限は非劣性マージン 0.3%も下回った。

多重性を調整した副次目的（H5）に関しても、HbA1c のベースラインから投与 26 週時の変化量における最小二乗平均値の差（本剤食事開始後群－ヒューマログ食直前群）の両側 95% CI の上限が非劣性マージン 0.4%を下回ったことから、Efficacy Estimand において、本剤食事開始後群のヒューマログ食直前群に対する非劣性が示された［表 2.7.6.22-7 及び ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table ITRM.14.13］。また、ITT Estimand においても同様の結果が見られた［表 2.7.6.22-7 及び ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table ITRM.14.14］。

Efficacy Estimand における導入期間及び無作為割付時から投与 26 週時までの HbA1c 値の経時的推移を図 2.7.6.22-5 に示す。HbA1c 値は、導入期間中、すべての投与群で統計学的に有意に改善した。無作為割付時から投与 26 週時まで、本剤食直前群ではベースラインから統計学的に有意に減少し、本剤食事開始後群ではベースラインから統計学的に有意に増加した。本剤食直前群とヒューマログ食直前群の間に、導入期間及び無作為割付時から投与 26 週時までのいずれの測定時点でも統計学的に有意な差は見られなかった。本剤食事開始後群では、本剤食直前群及びヒューマログ食直前群と比較して 4 週、8 週、12 週及び 26 週時において、HbA1c 値が統計学的に有意に高かった。

表 2.7.6.22-7　HbA1c のベースラインから投与 26 週時の変化量（無作為割付集団）（ITRM 試験）

Treatment Group	HbA1c, LSM (SE)			LSM Diff at Week 26 A: LY900014 versus Humalog (95% CI), p-value B: LY900014+20 versus Humalog (95% CI), p-value C: LY900014+20 versus LY900014 (95% CI), p-value
	Baseline	Week 26	Change from Baseline at Week 26	
Efficacy Estimand, HbA1c (%)[a]				
Humalog	7.33 (0.03)	7.29 (0.03)	-0.05 (0.03)	A: -0.08 (-0.16, 0.00), p=0.060
LY900014	7.34 (0.03)	7.21 (0.03)	-0.13 (0.03)	B: 0.13 (0.04, 0.22), p=0.003
LY900014+20	7.36 (0.04)	7.42 (0.04)	0.08 (0.04)	C: 0.21 (0.12, 0.29), p<0.001
ITT Estimand, HbA1c (%)[b]				
Humalog	7.33 (0.03)	7.25 (0.04)	-0.09 (0.04)	A: -0.08 (-0.161, -0.003), p=0.041
LY900014	7.34 (0.03)	7.16 (0.04)	-0.18 (0.04)	B: 0.14 (0.053, 0.226), p=0.002
LY900014+20	7.36 (0.04)	7.38 (0.04)	0.05 (0.04)	C: 0.22 (0.136, 0.307), p<0.001
Efficacy Estimand, HbA1c (mmol/mol)[a]				
Humalog	56.7 (0.34)	56.1 (0.34)	-0.6 (0.34)	A: -0.8 (-1.7, 0.0), p=0.060
LY900014	56.7 (0.34)	55.3 (0.33)	-1.4 (0.33)	B: 1.4 (0.5, 2.4), p=0.003
LY900014+20	56.9 (0.40)	57.6 (0.39)	0.8 (0.39)	C: 2.3 (1.3, 3.2), p<0.001
ITT Estimand, HbA1c (mmol/mol)[b]				
Humalog	56.7 (0.34)	55.7 (0.39)	-1.01 (0.39)	A: -0.90 (-1.764, -0.035), p=0.041
LY900014	56.7 (0.34)	54.8 (0.39)	-1.91 (0.39)	B: 1.52 (0.576, 2.470), p=0.002
LY900014+20	56.9 (0.40)	57.2 (0.43)	0.51 (0.43)	C: 2.42 (1.489, 3.356) , p<0.001

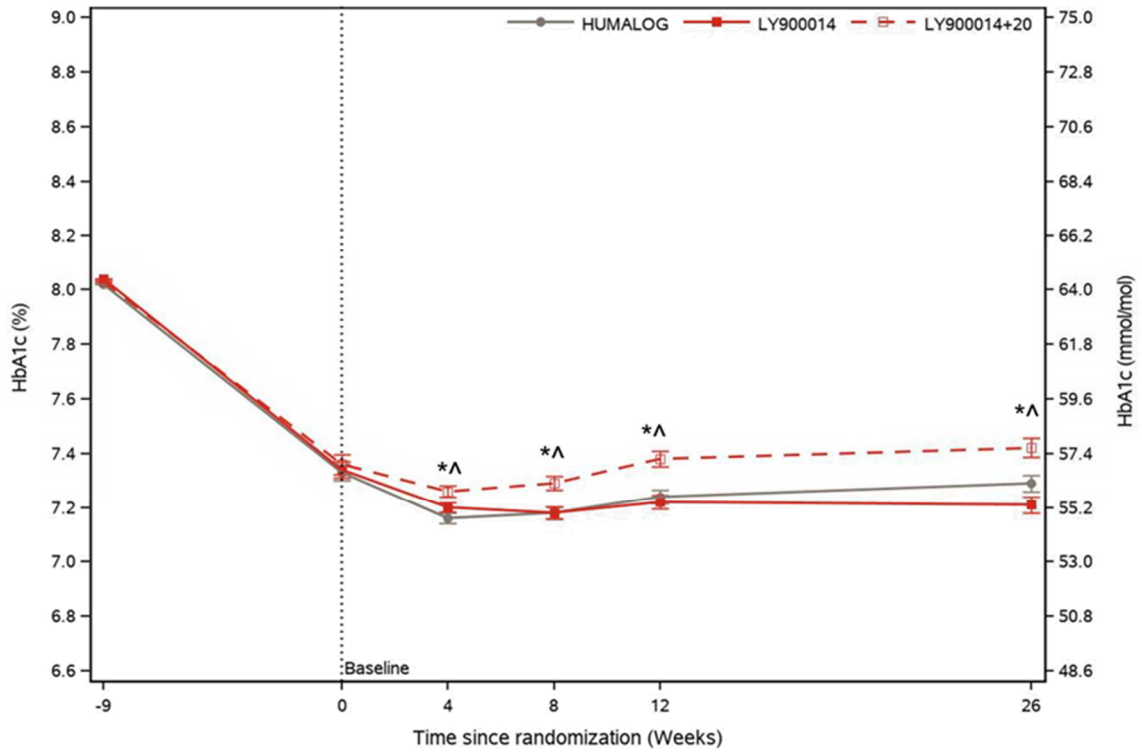
Abbreviations: CI = confidence interval; HbA1c = hemoglobin A1c; LSM = least-squares mean; SE = standard error.

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

[b] ANCOVA model for endpoint measures: Variable = baseline + pooled country + type of basal insulin during lead-in + prandial insulin dosing plan + treatment (Type III sum of squares).

Sources: [redacted]

(Source: CSR Table ITRM.11.4)



Abbreviations: HbA1c = hemoglobin A1c; IP = investigational product; LSM = least squares mean; MMRM = mixed-effects model for repeated measures; SE = standard error.
Data are mean at study entry and LSM (SE) at other visits
*p<0.05 for pairwise comparison of LY900014+20 versus Humalog
^p<0.05 for pairwise comparison of LY900014+20 versus LY900014
Sources: [redacted]
(Source: CSR Figure ITRM.11.1.)

図 2.7.6.22-5　導入期間及び無作為割付時から投与 26 週時（治験薬投与中止前）までの MMRM を用いた HbA1c 値の経時的推移（Efficacy Estimand）（無作為割付集団）（ITRM 試験）

2.7.6.22.2.4.2　副次的評価項目

2.7.6.22.2.4.2.1　混合食負荷試験（MMTT）

MMTT 時の食後血糖値の上昇幅

ベースライン時及び投与 26 週時における MMTT 時の食後血糖値の上昇幅の推移を図 2.7.6.22-6 に、投与 26 週時における MMTT 時の本剤食直前群、ヒューマログ食直前群及び本剤食事開始後群の食後血糖値の上昇幅の差の概要を表 2.7.6.22-8 に示す。

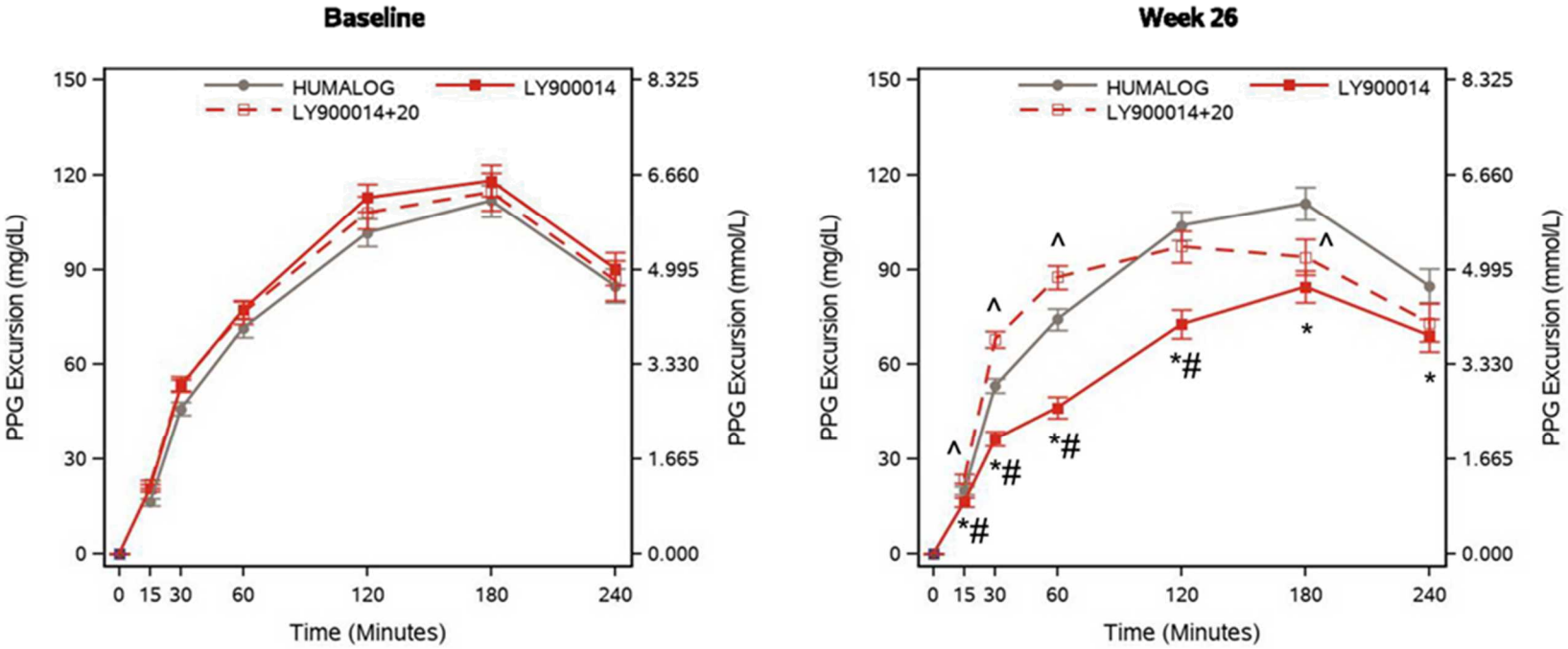
また、ベースライン時及び投与 26 週時における MMTT 時の血糖値の推移を ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Figure ITRM.14.3 に、投与 26 週時における MMTT 時の各投与群での食後血糖値の上昇幅の差を ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table ITRM.14.41（Efficacy Estimand）及び Table ITRM.14.42（ITT Estimand）に示す。

- 投与 26 週時における食後血糖値の上昇幅（平均値）はすべての投与群で食事開始時から増加し、180 分後に減少した（図 2.7.6.22-6）。
- Efficacy Estimand では、投与 26 週時における食後血糖値の上昇幅（平均値）は、本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して、食後 15 分から食後 4 時間までのすべての測定時点で、統計学的に有意に小さかった。本剤食事開始後群ではヒューマログ食直前群と比較して、食後 15 分、30 分及び 1 時間の測定時点で統計学的に有意に大きく、食後 2 時間及び 4 時間の測定時点では同様であり、食後 3 時間の測定時点では統計学的に有意に小さかった。本剤食事開始後群で本剤食直前群と比較して、食後 15 分、30 分、1 時間及び 2 時間の測定時点で、統計学的に有意に大きく、食後 3 時間及び 4 時間の測定時点では同様であった［表 2.7.6.22-8 及び ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table ITRM.14.41］。

  Efficacy Estimand と同様の結果が ITT Estimand でも認められた［表 2.7.6.22-8 及び ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table ITRM.14.42］。
- 本剤食直前群は、食後 1 時間及び食後 2 時間の血糖値の上昇幅のコントロールについて、Efficacy Estimand 及び ITT Estimand において、ヒューマログ食直前群に対して優越性を示した。
- 投与 26 週時における MMTT 時の食事時インスリン量は、以下に示すとおりいずれの投与群でも同様であった［ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table ITRM.14.43］。

	U (mean, SD, median)	U/kg (mean, SD, median)
Humalog	12.51, 7.56, 10.00	0.16, 0.08, 0.14
LY900014	12.91, 7.19, 10.00	0.17, 0.08, 0.15
LY900014+20	13.04, 6.90, 11.00	0.17, 0.08, 0.15

Abbreviation: SD = standard deviation.



Abbreviation: LSM = least squares mean; min = minutes; PPG = postprandial glucose; SE = standard error.
Data are LSM (SE)
*p<0.05 for pairwise comparison of LY900014 versus Humalog
^p<0.05 for pairwise comparison of LY900014+20 versus Humalog
#p<0.05 for pairwise comparison of LY900014+20 versus LY900014
Sources: [redacted]
(Source: CSR Figure ITRM.11.2.)

図 2.7.6.22-6　ベースライン時及び投与 26 週時（治験薬投与中止前）における MMTT 時の食後血糖値の上昇幅の推移
（左図：ベースライン時、右図：投与 26 週時）（無作為割付集団）（ITRM 試験）

表 2.7.6.22-8　投与 26 週時における MMTT 時の食後血糖値の上昇幅の差（無作為割付集団）（ITRM 試験）

Time after meal	LSM Difference LY900014 minus Humalog mg/dl [mmol/L]	p-value[a]	LSM Difference LY900014+20 minus Humalog mg/dl [mmol/L]	p-value[a]	LSM Difference LY900014+20 minus LY900014 mg/dl [mmol/L]	p-value[a]
Efficacy Estimand						
15 minutes	-3.6 [-0.20]	0.024	3.7 [0.21]	0.039	7.3 [0.41]	<0.001
30 minutes	-16.8 [-0.93]	<0.001	14.7 [0.82]	<0.001	31.5 [1.75]	<0.001
1 hour	-27.9 [-1.55]	<0.001	13.2 [0.73]	0.002	41.1 [2.28]	<0.001
2 hours	-31.2 [-1.73]	<0.001	-6.7 [-0.37]	0.235	24.5 [1.36]	<0.001
3 hours	-26.3 [-1.46]	<0.001	-16.9 [-0.94]	0.008	9.4 [0.52]	0.138
4 hours	-15.5 [-0.86]	0.009	-11.5 [-0.64]	0.082	4.0 [0.22]	0.541
ITT Estimand						
15 minutes	-3.6 [-0.20]	0.024	3.4 [0.19]	0.057	7.0 [0.39]	<0.001
30 minutes	-16.6 [-0.92]	<0.001	14.2 [0.79]	<0.001	30.8 [1.71]	<0.001
1 hour	-27.6 [-1.53]	<0.001	12.2 [0.68]	0.003	39.8 [2.21]	<0.001
2 hours	-30.5 [-1.69]	<0.001	-7.9 [-0.44]	0.153	22.6 [1.25]	<0.001
3 hours	-25.8 [-1.43]	<0.001	-16.6 [-0.92]	0.008	9.2 [0.51]	0.141
4 hours	-15.3 [-0.85]	0.010	-10.7 [-0.59]	0.102	4.6 [0.26]	0.476

Abbreviations: HbA1c = hemoglobin A1c; LSM = least-squares mean.

[a] ANCOVA model for endpoint measures: Variable = Baseline + Pooled Country + Type of Basal Insulin During Lead-in + Prandial Insulin Dosing Plan + Baseline HbA1c Stratum + Treatment (Type III sum of squares).

Sources: [redacted]

(Source: CSR Table ITRM 11 5.)

MMTT 時の血糖値

ベースライン時及び投与 26 週時における MMTT 時の空腹時血糖値及び食後血糖値を ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table ITRM.14.44 に示す。

- 投与 26 週時における MMTT 時の空腹時血糖値（最小二乗平均値）は、本剤食直前群（125.8 mg/dL）及び本剤食事開始後群（126.5 mg/dL）でヒューマログ食直前群（133.5 mg/dL）と比較して、統計学的に有意に低かった（それぞれ p=0.007 及び p=0.029）。本剤食直前群及び本剤食事開始後群では同様であった。

Comparison	LSM Diff mg/dL	p-value
LY900014 versus Humalog	-7.8	0.007
LY900014+20 versus Humalog	-7.1	0.029
LY900014+20 versus LY900014	0.7	0.825

Abbreviation: Diff = difference; LSM = least squares means.

- 投与 26 週時における MMTT 時の食後血糖値の平均値は、本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して、食後 15 分から 4 時間までのすべての測定時点で、統計学的に有意に低かった。本剤食事開始後群ではヒューマログ食直前群と比較して、食後 2 時間、3 時間及び 4 時間の測定時点で統計学的に有意に低く、食後 15 分、30 分及び 1 時間の測定時点では同様であった。本剤食事開始後群で本剤食直前群と比較して、食後 15 分、30 分、1 時間及び 2 時間の測定時点で統計学的に有意に高く、食後 3 時間及び 4 時間の測定時点では同様であった。
- 投与 26 週時における MMTT 時の食後最高血糖値（最小二乗平均値）は、本剤食直前群及び本剤食事開始後群でヒューマログ食直前群と比較して統計学的に有意に低かった［本剤食直前群：246.0 mg/dL、ヒューマログ食直前群：279.0 mg/dL（p<0.001）、本剤食事開始後群：264.1 mg/dL、ヒューマログ食直前群：279.0 mg/dL（p=0.014）］。また、本剤食事開始後群で本剤食直前群と比較して統計学的に有意に高かった［264.1 mg/dL 及び 246.0 mg/dL（p=0.002）］。

MMTT 時の iAUC

MMTT 時の食事開始時の血糖値で補正した血糖値 - 時間曲線下面積（iAUC）を ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table ITRM.14.46 に示す。

投与 26 週時において、本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して、すべての測定時点まで（0～30 分、0～1 時間、0～2 時間、0～3 時間及び 0～4 時間）の iAUC が統計学的に有意に小さかった。本剤食事開始後群ではヒューマログ食直前群と比較して、0～30 分及び 0～1 時間の測定時点までの iAUC は統計学的に有意に大きかったが、0～2 時間、0～3 時間及び 0～4 時間の測定時点までの iAUC は同様であった。また、本剤食事開始後群では本剤食直前群と比較して、すべての測定時点までの iAUC が統計学的に有意に大きかった。

MMTT 時の血糖変動

MMTT 時の血糖変動を ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table ITRM.14.47 に示す。

投与 26 週時における MMTT 時の血糖値の SD（最小二乗平均値）は、本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して、統計学的に有意に小さかった［53.6 mg/dL 及び 61.2 mg/dL（p<0.001）］。本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群では同様であった（57.8 mg/dL 及び 61.2 mg/dL）。本剤食事開始後群では本剤食直前群と比較して、統計学的に有意に大きかった［57.8 mg/dL 及び 53.6 mg/dL（p=0.027）］。

投与 26 週時における MMTT 時の血糖の変動係数では、各投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

2.7.6.22.2.4.2.2　HbA1c 目標値に到達した被験者の割合

HbA1c 目標値（6.5%以下及び 7%未満）に到達した被験者の割合を表 2.7.6.22-9 に示す。

投与 26 週時に HbA1c 目標値（6.5%以下及び 7%未満）に到達した被験者の割合では、本剤食直前群ではヒューマログ食直前群と比較して、統計学的に有意な差は見られなかった。また、本剤食事開始後群ではヒューマログ食直前群と比較して、統計学的に有意に低く［6.5%以下及び 7%未満（以下同様）：p=0.046 及び p=0.014］、本剤食事開始後群では本剤食直前群と比較しても統計学的に有意に低かった（p=0.009 及び p<0.001）。

表 2.7.6.22-9　無作為割付時から投与 26 週時までに HbA1c 目標値に到達した被験者の割合（無作為割付集団）（ITRM 試験）

Variable Analyzed: HbA1c <= 6.5%

Time Point Treatment	N	n	(%)	Treatment Comparison	Odds Ratio (Treatment/Control) *a*b*c	(95% CI) *a*b*c	Between Treatment p-value *a*b*c
Baseline							
Humalog	442	46	10.41	LY900014 vs Humalog	1.03	(0.67, 1.57)	0.901
LY900014	450	48	10.67	LY900014 Postmeal vs Humalog	0.67	(0.40, 1.12)	0.129
LY900014 Postmeal	322	23	7.14	LY900014 Postmeal vs LY900014	0.65	(0.39, 1.09)	0.103
Total	1214	117	9.64				
Week 4 (Visit 11)							
Humalog	439	76	17.31	LY900014 vs Humalog	0.84	(0.52, 1.38)	0.501
LY900014	449	67	14.92	LY900014 Postmeal vs Humalog	0.66	(0.37, 1.19)	0.171
LY900014 Postmeal	318	36	11.32	LY900014 Postmeal vs LY900014	0.79	(0.43, 1.43)	0.433
Week 8 (Visit 13)							
Humalog	434	72	16.59	LY900014 vs Humalog	1.18	(0.77, 1.79)	0.447
LY900014	443	78	17.61	LY900014 Postmeal vs Humalog	0.59	(0.35, 0.98)	0.043
LY900014 Postmeal	320	33	10.31	LY900014 Postmeal vs LY900014	0.50	(0.30, 0.83)	0.008

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the and post-baseline value at the specified time point; n = number of subjects in the specified category.

Note 1: Only subjects with non-missing baseline value and at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in analysis.
Note 2: Odds Ratio calculated based on LSMean.

***a - Odds ratio, CI, and p-value for post-baseline measures are from longitudinal logistic regression model with Baseline value, Treatment, Time, Baseline value-by-time interaction and Treatment-by-time interaction as factors.**
Variance-Covariance structure for HbA1c <= 6.5%: Unstructured.
Variance-Covariance structure for HbA1c < 7%: Unstructured.
***b - Odds ratio, CI, and p-value for baseline measures are from logistic regression model with Treatment as factor.**
***c - Odds ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from logistic regression model with Baseline value, Treatment as factors.**

Proportion of Patients Achieving HbA1c Targets **Page 2 of 4**
Longitudinal Logistic Regression and Logistic Regression
From Randomization to Week 26 Prior to Discontinuation of Investigational Product (IP) **PDPM**
All Randomized Patients
I8B-MC-ITRM

Variable Analyzed: HbA1c <= 6.5%

Time Point Treatment	N	n	(%)	Treatment Comparison	Odds Ratio (Treatment/Control) *a*b*c	(95% CI) *a*b*c	Between Treatment p-value *a*b*c
Week 12 (Visit 15)							
Humalog	430	58	13.49	LY900014 vs Humalog	1.41	(0.91, 2.18)	0.124
LY900014	444	71	15.99	LY900014 Postmeal vs Humalog	0.82	(0.48, 1.39)	0.461
LY900014 Postmeal	313	32	10.22	LY900014 Postmeal vs LY900014	0.58	(0.34, 0.98)	0.042
Week 26 (Visit 18)							
Humalog	417	65	15.59	LY900014 vs Humalog	1.16	(0.75, 1.78)	0.508
LY900014	428	72	16.82	LY900014 Postmeal vs Humalog	0.60	(0.36, 0.99)	0.046
LY900014 Postmeal	309	31	10.03	LY900014 Postmeal vs LY900014	0.52	(0.32, 0.85)	0.009
Endpoint (Week 26 BF TRT DC)							
Humalog	442	70	15.84	LY900014 vs Humalog	1.09	(0.72, 1.65)	0.692
LY900014	450	72	16.00	LY900014 Postmeal vs Humalog	0.59	(0.36, 0.98)	0.044
LY900014 Postmeal	322	31	9.63	LY900014 Postmeal vs LY900014	0.55	(0.33, 0.90)	0.018

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the and post-baseline value at the specified time point; n = number of subjects in the specified category.

Note 1: Only subjects with non-missing baseline value and at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in analysis.
Note 2: Odds Ratio calculated based on LSMean.

***a - Odds ratio, CI, and p-value for post-baseline measures are from longitudinal logistic regression model with Baseline value, Treatment, Time, Baseline value-by-time interaction and Treatment-by-time interaction as factors.**
Variance-Covariance structure for HbA1c <= 6.5%: Unstructured.
Variance-Covariance structure for HbA1c < 7%: Unstructured.
***b - Odds ratio, CI, and p-value for baseline measures are from logistic regression model with Treatment as factor.**
***c - Odds ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from logistic regression model with Baseline value, Treatment as factors.**

Proportion of Patients Achieving HbA1c Targets **Page 3 of 4**
Longitudinal Logistic Regression and Logistic Regression
From Randomization to Week 26 Prior to Discontinuation of Investigational Product (IP) **PDPM**
All Randomized Patients
I8B-MC-ITRM

Variable Analyzed: HbA1c < 7%

Time Point Treatment	N	n	(%)	Treatment Comparison	Odds Ratio (Treatment/Control) *a*b*c	(95% CI) *a*b*c	Between Treatment p-value *a*b*c
Baseline							
Humalog	442	137	31.00	LY900014 vs Humalog	0.93	(0.70, 1.24)	0.641
LY900014	450	133	29.56	LY900014 Postmeal vs Humalog	0.73	(0.52, 1.00)	0.052
LY900014 Postmeal	322	79	24.53	LY900014 Postmeal vs LY900014	0.78	(0.56, 1.07)	0.126
Total	1214	349	28.75				
Week 4 (Visit 11)							
Humalog	439	167	38.04	LY900014 vs Humalog	0.93	(0.61, 1.42)	0.737
LY900014	449	165	36.75	LY900014 Postmeal vs Humalog	0.58	(0.37, 0.91)	0.017
LY900014 Postmeal	318	96	30.19	LY900014 Postmeal vs LY900014	0.62	(0.41, 0.96)	0.032
Week 8 (Visit 13)							
Humalog	434	155	35.71	LY900014 vs Humalog	1.13	(0.79, 1.61)	0.499
LY900014	443	163	36.79	LY900014 Postmeal vs Humalog	0.72	(0.49, 1.05)	0.086
LY900014 Postmeal	320	93	29.06	LY900014 Postmeal vs LY900014	0.63	(0.43, 0.93)	0.019

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the and post-baseline value at the specified time point; n = number of subjects in the specified category.

Note 1: Only subjects with non-missing baseline value and at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in analysis.
Note 2: Odds Ratio calculated based on LSMean.

***a - Odds ratio, CI, and p-value for post-baseline measures are from longitudinal logistic regression model with Baseline value, Treatment, Time, Baseline value-by-time interaction and Treatment-by-time interaction as factors.**
Variance-Covariance structure for HbA1c <= 6.5%: Unstructured.
Variance-Covariance structure for HbA1c < 7%: Unstructured.
***b - Odds ratio, CI, and p-value for baseline measures are from logistic regression model with Treatment as factor.**
***c - Odds ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from logistic regression model with Baseline value, Treatment as factors.**

Proportion of Patients Achieving HbA1c Targets **Page 4 of 4**
Longitudinal Logistic Regression and Logistic Regression
From Randomization to Week 26 Prior to Discontinuation of Investigational Product (IP) **PDPM**
All Randomized Patients
I8B-MC-ITRM

Variable Analyzed: HbA1c < 7%

Time Point Treatment	N	n	(%)	Treatment Comparison	Odds Ratio (Treatment/Control) *a*b*c	(95% CI) *a*b*c	Between Treatment p-value *a*b*c
Week 12 (Visit 15)							
Humalog	430	152	35.35	LY900014 vs Humalog	1.20	(0.85, 1.69)	0.297
LY900014	444	168	37.84	LY900014 Postmeal vs Humalog	0.54	(0.36, 0.79)	0.001
LY900014 Postmeal	313	78	24.92	LY900014 Postmeal vs LY900014	0.45	(0.30, 0.65)	<.001
Week 26 (Visit 18)							
Humalog	417	140	33.57	LY900014 vs Humalog	1.23	(0.88, 1.73)	0.222
LY900014	428	160	37.38	LY900014 Postmeal vs Humalog	0.63	(0.44, 0.91)	0.014
LY900014 Postmeal	309	79	25.57	LY900014 Postmeal vs LY900014	0.51	(0.35, 0.74)	<.001
Endpoint (Week 26 BF TRT DC)							
Humalog	442	150	33.94	LY900014 vs Humalog	1.17	(0.85, 1.63)	0.337
LY900014	450	162	36.00	LY900014 Postmeal vs Humalog	0.61	(0.42, 0.89)	0.009
LY900014 Postmeal	322	80	24.84	LY900014 Postmeal vs LY900014	0.52	(0.36, 0.75)	0.001

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the and post-baseline value at the specified time point; n = number of subjects in the specified category.

Note 1: Only subjects with non-missing baseline value and at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in analysis.
Note 2: Odds Ratio calculated based on LSMean.

***a - Odds ratio, CI, and p-value for post-baseline measures are from longitudinal logistic regression model with Baseline value, Treatment, Time, Baseline value-by-time interaction and Treatment-by-time interaction as factors.**
Variance-Covariance structure for HbA1c <= 6.5%: Unstructured.
Variance-Covariance structure for HbA1c < 7%: Unstructured.
***b - Odds ratio, CI, and p-value for baseline measures are from logistic regression model with Treatment as factor.**
***c - Odds ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from logistic regression model with Baseline value, Treatment as factors.**

[redacted]

(Source: CSR Table ITRM.11.6.)

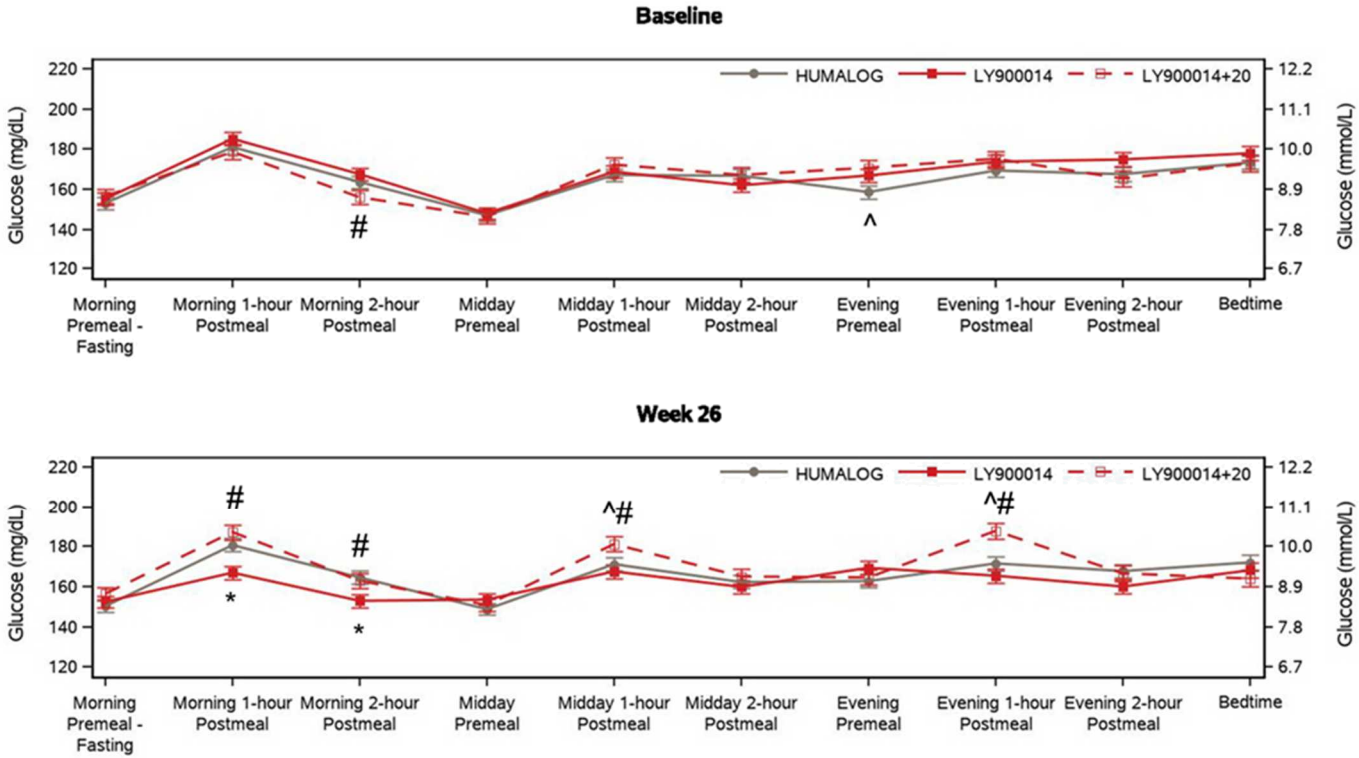
2.7.6.22.2.4.2.3　血糖自己測定（SMBG）

10 ポイント SMBG プロファイル

ベースライン時及び投与 26 週時における、10 ポイント SMBG で得られた各測定時点での平均血糖値を図 2.7.6.22-7 に、Visit 別の 10 ポイント SMBG で得られた平均血糖値を ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table ITRM.14.50 に示す。

投与 26 週時の 10 ポイント SMBG で得られた血糖値（投与 26 週時の測定数範囲：本剤食直前群 276～314、ヒューマログ食直前群 272～300、本剤食事開始後群 196～230）

- 本剤食直前群ではヒューマログ食直前群と比較して、朝食後 1 時間及び朝食後 2 時間で統計学的に有意に低かった［朝食後 1 時間：166.9 mg/dL 及び 180.6 mg/dL（p<0.001）、朝食後 2 時間：152.9 mg/dL 及び 164.5 mg/dL（p=0.005）］。
- 本剤食事開始後群ではヒューマログ食直前群と比較して、昼食後 1 時間及び夕食後 1 時間で統計学的に有意に高かった［昼食後 1 時間：181.1 mg/dL 及び 171.1 mg/dL（p=0.033）、夕食後 1 時間：187.7 mg/dL 及び 171.5 mg/dL（p<0.001）］。
- 本剤食事開始後群では本剤食直前群と比較して、朝食後 1 時間、朝食後 2 時間、昼食後 1 時間及び夕食後 1 時間で統計学的に有意に高かった［朝食後 1 時間：187.1 mg/dL 及び 166.9 mg/dL（p<0.001）、朝食後 2 時間：162.9 mg/dL 及び 152.9 mg/dL（p=0.024）、昼食後 1 時間：181.1 mg/dL 及び 167.5 mg/dL（p=0.003）、夕食後 1 時間：187.7 mg/dL 及び 165.4 mg/dL（p<0.001）］。



Abbreviation: LSM = least squares mean; SE = standard error.
Data are LSM (SE)
*p<0.05 for pairwise comparison of LY900014 versus Humalog
^p<0.05 for pairwise comparison of LY900014+20 versus Humalog
#p<0.05 for pairwise comparison of LY900014+20 versus LY900014
Sources: [redacted]
(Source: CSR Figure ITRM.11.3.)

図 2.7.6.22-7　ベースライン時及び投与 26 週時における 10 ポイント SMBG プロファイル
（上図：ベースライン時、下図：投与 26 週時）（無作為割付集団）（ITRM 試験）

10 ポイント SMBG から算出した 1 日平均血糖値

投与 26 週時の 1 日平均血糖値

- 本剤食直前群では本剤食事開始後群と比較して、統計学的に有意に低かった［160.8 mg/dL 及び 167.0 mg/dL（p=0.011）］。

投与 26 週時における 1 日の食事開始前の平均血糖値

- 各投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

投与 26 週時における 1 日の食後 1 時間の平均血糖値

- 本剤食直前群ではヒューマログ食直前群と比較して、統計学的に有意に低かった［165.7 mg/dL 及び 174.4 mg/dL（p=0.004）］。
- 本剤食事開始後群ではヒューマログ食直前群と比較して、統計学的に有意に高かった［184.3 mg/dL 及び 174.4 mg/dL（p=0.002）］。
- 本剤食直前群では本剤食事開始後群と比較して、統計学的に有意に低かった［165.7 mg/dL 及び 184.3 mg/dL（p<0.001）］。

投与 26 週時における 1 日の食後 2 時間の平均血糖値

- 本剤食直前群ではヒューマログ食直前群と比較して、統計学的に有意に低かった［156.3 mg/dL 及び 165.0 mg/dL（p=0.003）］。
- 本剤食直前群では本剤食事開始後群と比較して、統計学的に有意に低かった［156.3 mg/dL 及び 164.0 mg/dL（p=0.014）］。

10 ポイント SMBG による食後血糖値の上昇幅

Visit 別の 10 ポイント SMBG による食後血糖値の上昇幅を ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table ITRM.14.51 に示す。

投与 26 週時における食後血糖値の上昇幅

- 本剤食直前群ではヒューマログ食直前群と比較して、以下の測定時点で統計学的に有意に小さかった。
  - 朝食前から朝食後 1 時間：-15.8 mg/dL、p<0.001
  - 朝食前から朝食後 2 時間：-11.8 mg/dL、p=0.016
  - 昼食前から昼食後 1 時間：-8.5 mg/dL、p=0.037
  - 夕食前から夕食後 1 時間：-15.1 mg/dL、p<0.001
  - 夕食前から夕食後 2 時間：-16.7 mg/dL、p=0.001
  - 食前から食後 1 時間の 1 日平均：-14.5 mg/dL、p<0.001
  - 食前から食後 2 時間の 1 日平均：-13.1 mg/dL、p<0.001

- 本剤食事開始後群ではヒューマログ食直前群と比較して、以下の測定時点で統計学的に有意に大きかった。
  - 夕食前から夕食後 1 時間：11.5 mg/dL、p=0.016
  - 食前から食後 1 時間の 1 日平均：6.5 mg/dL、p=0.045
- 本剤食事開始後群では本剤食直前群と比較して、以下の測定時点で統計学的に有意に大きかった。
  - 朝食前から朝食後 1 時間：14.8 mg/dL、p=0.001
  - 昼食前から昼食後 1 時間：16.4 mg/dL、p<0.001
  - 夕食前から夕食後 1 時間：26.6 mg/dL、p<0.001
  - 夕食前から夕食後 2 時間：12.2 mg/dL、p=0.027
  - 食前から食後 1 時間の 1 日平均：21.0 mg/dL、p<0.001
  - 食前から食後 2 時間の 1 日平均：8.9 mg/dL、p=0.008

10 ポイント SMBG による血糖値の変動

Visit 別の 10 ポイント SMBG プロファイルの日間変動を ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table ITRM.14.52 に、日内変動を ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table ITRM.14.53 に示す。

本剤食直前群とヒューマログ食直前群、本剤食事開始後群とヒューマログ食直前群では、投与 26 週時における日間及び日内変動（変動係数及び SD）に統計学的に有意な差は見られなかった。

本剤食事開始後群では本剤食直前群と比較して、投与 26 週時における日内変動（SD、最小二乗平均値）が、統計学的に有意に大きかった［61.1 mg/dL 及び 57.3 mg/dL（p=0.006）］。

2.7.6.22.2.4.2.4　インスリン量

ベースライン時及び投与 26 週時における基礎インスリン、食事時インスリン及び総インスリン量を表 2.7.6.22-10 に、Visit 別の基礎インスリン、食事時インスリン及び総インスリン量並びに食事時インスリン/総インスリン量比を ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table ITRM.14.38 に示す。

基礎インスリン量は、インスリン デグルデク及びインスリン グラルギンの基礎インスリンの種類を問わない解析及び種類別での解析の両方でそれぞれ解析したとき、投与 26 週時において各投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。食事時インスリン量では、体重で調整した場合、投与 26 週時において各投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。総インスリン量では、投与 26 週時において、各投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。食事時インスリン/総インスリン量比では、投与 26 週時において、各投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった（本剤食直前群 52.1%、ヒューマログ食直前群 51.7%、本剤食事開始後群 51.3%）［ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table ITRM.14.38］。

表 2.7.6.22-10 ベースライン時及び投与 26 週時における基礎インスリン、食事時インスリン及び総インスリン量（U/day 及び U/kg/day）（無作為割付集団）（ITRM 試験）

Timepoint		Treatment Group	n	LSM (SE)	LSM Diff at Week 26 A: LY900014 versus Humalog (95% CI), p-value B: LY900014+20 versus Humalog (95% CI), p-value C: LY900014+20 versus LY900014 (95% CI), p-value
Basal					
Baseline	U/day	Humalog	421	28.5 (0.78)	A: 1.0 (-1.1, 3.1), p=0.359
		LY900014	434	29.5 (0.76)	B: 1.2 (-1.1, 3.5), p=0.316
		LY900014+20	319	29.7 (0.89)	C: 0.2 (-2.1, 2.5), p=0.873
	U/kg/day	Humalog	421	0.36 (0.01)	A: 0.01 (-0.01, 0.03), p=0.287
		LY900014	434	0.37 (0.01)	B: 0.01 (-0.01, 0.04), p=0.254
		LY900014+20	319	0.38 (0.01)	C: 0.00 (-0.02, 0.03), p=0.872
Week 26	U/day	Humalog	371	29.9 (0.29)	A: 0.1 (-0.7, 0.8), p=0.846
		LY900014	390	30.0 (0.28)	B: 0.3 (-0.5, 1.1), p=0.441
		LY900014+20	283	30.2 (0.33)	C: 0.2 (-0.6, 1.1), p=0.550
	U/kg/day	Humalog	371	0.37 (0.00)	A: 0.00 (-0.01, 0.01), p=0.597
		LY900014	390	0.38 (0.00)	B: 0.01 (0.00, 0.02), p=0.305
		LY900014+20	283	0.38 (0.00)	C: 0.00 (-0.01, 0.01), p=0.585
Bolus					
Baseline	U/day	Humalog	433	31.4 (0.89)	A: -1.0 (-3.5, 1.4), p=0.410
		LY900014	442	30.3 (0.88)	B: 1.5 (-1.1, 4.2), p=0.255
		LY900014+20	325	32.9 (1.02)	C: 2.6 (-0.1, 5.2), p=0.057
	U/kg/day	Humalog	433	0.40 (0.01)	A: -0.01 (-0.04, 0.02), p=0.525
		LY900014	442	0.39 (0.01)	B: 0.02 (-0.01, 0.05), p=0.158
		LY900014+20	325	0.42 (0.01)	C: 0.03 (0.00, 0.06), p=0.045
Week 26	U/day	Humalog	379	32.5 (0.60)	A: 0.6 (-0.9, 2.1), p=0.455
		LY900014	400	33.1 (0.59)	B: 0.0 (-1.6, 1.7), p=0.956
		LY900014+20	285	32.6 (0.68)	C: -0.5 (-2.2, 1.1), p=0.526
	U/kg/day	Humalog	379	0.41 (0.01)	A: 0.02 (0.00, 0.03), p=0.108
		LY900014	400	0.43 (0.01)	B: 0.00 (-0.02, 0.02), p=0.705
		LY900014+20	285	0.42 (0.01)	C: -0.01 (-0.03, 0.01), p=0.272
Total					
Baseline	U/day	Humalog	418	60.0 (1.41)	A: -0.1 (-4.0, 3.7), p=0.950
		LY900014	433	59.8 (1.38)	B: 3.0 (-1.2, 7.2), p=0.163
		LY900014+20	316	62.9 (1.62)	C: 3.1 (-1.1, 7.3), p=0.144
	U/kg/day	Humalog	418	0.76 (0.01)	A: 0.00 (-0.04, 0.04), p=0.972
		LY900014	433	0.76 (0.01)	B: 0.04 (0.00, 0.08), p=0.069
		LY900014+20	316	0.80 (0.02)	C: 0.04 (0.00, 0.08), p=0.072
Week 26	U/day	Humalog	367	62.5 (0.73)	A: 0.9 (-0.9, 2.8), p=0.323
		LY900014	388	63.4 (0.72)	B: 0.2 (-1.8, 2.3), p=0.832
		LY900014+20	278	62.7 (0.83)	C: -0.7 (-2.7, 1.3), p=0.485
	U/kg/day	Humalog	367	0.79 (0.01)	A: 0.02 (0.00, 0.04), p=0.071
		LY900014	388	0.81 (0.01)	B: 0.01 (-0.02, 0.03), p=0.602
		LY900014+20	278	0.80 (0.01)	C: -0.01 (-0.04, 0.01), p=0.253

Abbreviations: CI = confidence interval; Diff = difference; LSM = least squares mean; n = number of subjects; SE = standard error.

Source: [redacted]

(Source: CSR Table ITRM.11.7.)

2.7.6.22.2.4.2.5　1,5-アンヒドログルシトール（1,5-AG）

Visit 別の 1,5-AG 値を ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table ITRM.14.54 に示す。

1,5-AG 値はベースラインから投与 26 週時まで本剤食直前群で増加（改善）したが、ヒューマログ食直前群及び本剤食事開始後群では減少した［投与 26 週時における変化量（最小二乗平均値）：本剤食直前群 0.19 mg/L、ヒューマログ食直前群 -0.22 mg/L、本剤食事開始後群-0.38 mg/L］。

投与 26 週時における 1,5-AG 値（最小二乗平均値）は、本剤食直前群でヒューマログ食直前群及び本剤食事開始後群と比較して、統計学的に有意に高かった［本剤食直前群：5.04 mg/L、ヒューマログ食直前群：4.64 mg/L（p=0.003）、本剤食事開始後群 4.48 mg/L（p<0.001）］。

2.7.6.22.2.5　安全性

2.7.6.22.2.5.1　治験薬の曝露状況

無作為割付時から投与 26 週時までの治験薬の曝露状況を表 2.7.6.22-11 に示す。

治験薬の曝露期間の平均値は、本剤食直前群が 181.9 日、ヒューマログ食直前群が 180.5 日及び本剤食事開始後群が 179.2 日であり、約 82%の被験者が 180 日以上治験薬を投与された。総曝露量は本剤食直前群が 224.6 人年、ヒューマログ食直前群が 218.5 人年及び本剤食事開始後群が 161.4 人年であった。

表 2.7.6.22-11　治験薬の曝露状況（無作為割付集団）（ITRM 試験）

	HUMALOG (N=442) n (%)	LY900014 (N=451) n (%)	LY900014 Postmeal (N=329) n (%)	Total (N=1222) n (%)
Days of exposure				
> 0 to < 30	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (1.2)	5 (0.4)
>= 30 to < 90	11 (2.5)	6 (1.3)	10 (3.0)	27 (2.2)
>= 90 to < 180	65 (14.7)	79 (17.5)	41 (12.5)	185 (15.1)
>= 180	365 (82.6)	366 (81.2)	274 (83.3)	1005 (82.2)
Patient days of exposure				
Number of patients	442	451	329	1222
Mean	180.5	181.9	179.2	180.7
SD	23.45	18.39	31.27	24.23
Minimum	23	32	4	4
Q1	182	182	181	182
Median	183.0	183.0	183.0	183.0
Q3	188	188	188	188
Maximum	251	260	252	260
Total patient-year[1]	218.5	224.6	161.4	604.5

Notes: N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; SD = standard deviation
Duration of exposure is calculated as: date of last dose in treatment period − date of first dose + 1. For patients who discontinued treatment due to lost to follow-up, the date of the second last visit is used for this calculation.
[1] Total patient-year is calculated as sum of duration of exposure in days for all patients in dosing regimen / 365.25.

[redacted]

(Source: CSR Table ITRM.12.1.)

2.7.6.22.2.5.2　有害事象の要約

無作為割付時から投与 26 週時までに発現した有害事象の要約を表 2.7.6.22-12 に示す。

本剤食直前群で治験薬を投与された 451 例のうち、有害事象は 264 例（58.5%）、重篤な有害事象は 36 例（8.0%）に発現した。ヒューマログ食直前群で治験薬を投与された 442 例のうち、有害事象は 251 例（56.8%）、重篤な有害事象は 40 例（9.0%）に発現した。本剤食事開始後群で治験薬を投与された 329 例のうち、有害事象は 181 例（55.0%）、重篤な有害事象は 24 例（7.3%）に発現した。試験中止に至った有害事象は、本剤食直前群で 1 例（0.2%）、ヒューマログ食直前群で 1 例（0.2%）、本剤食事開始後群で 1 例（0.3%）に発現した。無作為割付時から投与 26 週時までに本剤食直前群の 1 例（0.2%）及びヒューマログ食直前群の 1 例（0.2%）が死亡した。

表 2.7.6.22-12 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（ITRM 試験）

					p-values			
	Humalog N=(442)	LY900014 N=(451)	LY900014 Postmeal N=(329)	Total N=(1222)		Pairwise*e		
Number of Subjects*a	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	Overall *d	Trt A vs. Trt B	Trt A vs. Trt C	Trt B vs. Trt C
Deaths*b	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)	1.000	1.000	1.000	1.000
Serious Adverse Events	40 (9.0)	36 (8.0)	24 (7.3)	100 (8.2)	0.683	0.632	0.430	0.786
Discontinuations from Study due to an Adverse Event	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	3 (0.2)	1.000	1.000	1.000	1.000
Discontinuations from Study Treatment due to an Adverse Event	5 (1.1)	6 (1.3)	5 (1.5)	16 (1.3)	0.949	1.000	0.751	1.000
Treatment-emergent Adverse Events	251 (56.8)	264 (58.5)	181 (55.0)	696 (57.0)	0.618	0.635	0.660	0.342
Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment*c	27 (6.1)	36 (8.0)	19 (5.8)	82 (6.7)	0.408	0.297	0.879	0.259

Abbreviations: N = number of subjects in analysis population; n = number of subjects with at least one adverse event per event type;
- = not calculable; Trt A = Humalog; Trt B = LY900014; Trt C = LY900014 Postmeal.
*a - Subjects may be counted in more than one category.
*b - Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.
*c - Includes events that were considered related to study treatment as judged by the investigator.
*d - p-value for overall treatment effect were computed using Fisher's exact test.
*e - p-values for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's exact test.

[redacted]

(Source: CSR Table ITRM.12.3.)

2.7.6.22.2.5.3　有害事象

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

無作為割付時から投与 26 週時までで、治験薬投与後に新たに発現した、又はベースライン時より悪化した有害事象（因果関係を問わない／因果関係が否定できない）の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.22-20 に示す。

1 件以上の有害事象が発現した被験者の割合は、本剤食直前群 58.5%（264 例）、ヒューマログ食直前群 56.8%（251 例）及び本剤食事開始後群 55.0%（181 例）で同様であった。全体で、最も多く見られた有害事象は上咽頭炎（14.3%）であった。

1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現した被験者の割合は、本剤食直前群 8.0%（36 例）、ヒューマログ食直前群 6.1%（27 例）、及び本剤食事開始後群 5.8%（19 例）であった。そのうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象を発現割合順に見ると、低血糖（3.4%）［本剤食直前群 16 例（3.5%）、ヒューマログ食直前群 19 例（4.3%）、本剤食事開始後群 7 例（2.1%）］、次いで注射部位反応（0.9%）［本剤食直前群 7 例（1.6%）、ヒューマログ食直前群 0 例（0%）、本剤食事開始後群 4 例（1.2%）］であった。低血糖に関する評価は第 2.7.6.22.2.5.6 項に示す。

2.7.6.22.2.5.4　死亡及びその他重篤な有害事象

無作為割付時から投与 26 週時までに 2 例が死亡した。ヒューマログ食直前群の 1 例は、治験薬投与開始から約 3 ヵ月後に、死亡に至る重篤な有害事象として[redacted]を発現し、死亡に至った。本剤食直前群の 1 例は、治験薬投与開始から約 4 ヵ月後に、重篤な有害事象として[redacted]を発現し、死亡に至った。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

無作為割付時から投与 26 週時までの重篤な有害事象の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.22-13 に示す。

全体で 1 件以上の重篤な有害事象を発現した被験者は 100 例（8.2%）で、発現割合は 3 投与群で同様であった。PT 別の重篤な有害事象の発現割合では、各投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。全体で、最も多く見られた重篤な有害事象は低血糖（治験担当医師により確認され、神経学的障害のために介助を必要とする）（63 例、5.2%）［本剤食直前群 24 例（5.3%）、ヒューマログ食直前群 25 例（5.7%）、本剤食事開始後群 14 例（4.3%）］であった。

死亡例及び重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.22-21（付録）及び表 2.7.6.22-22（付録）に示し、症例の経過を第 5.3.5.1.1 項に添付した。

表 2.7.6.22-13 無作為割付時から投与 26 週時までの重篤な有害事象の発現例数及び発現割合（安全性解析対象集団）（ITRM 試験）

基本語	Preferred Term	HUMALOG (N=442) n (%)	LY900014 (N=451) n (%)	LY900014 Postmeal (N=329) n (%)
有害事象発現例数（%）		40 (9.0)	36 (8.0)	24 (7.3)
低血糖	Hypoglycaemia	25 (5.7)	24 (5.3)	14 (4.3)
橈骨骨折	Radius fracture	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)
膀胱損傷	Bladder injury	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
結腸癌	Colon cancer	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
丹毒	Erysipelas	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
胃腸炎	Gastroenteritis	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)
低血糖性痙攣	Hypoglycaemic seizure	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
低血糖性意識消失	Hypoglycaemic unconsciousness	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
虚血性脳卒中	Ischaemic stroke	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
関節強直	Joint ankylosis	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
限局性感染	Localised infection	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
肺障害	Lung disorder	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
多発性外傷	Multiple injuries	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
肺炎	Pneumonia	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)
気胸	Pneumothorax	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
無脈性電気活動	Pulseless electrical activity	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
肋骨骨折	Rib fracture	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
睡眠障害	Sleep disorder	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
鼓室形成	Tympanoplasty	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
手首関節骨折	Wrist fracture	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)

基本語	Preferred Term	HUMALOG (N=442) n (%)	LY900014 (N=451) n (%)	LY900014 Postmeal (N=329) n (%)
稽留流産*	Abortion missed*	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
自然流産*	Abortion spontaneous*	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
急性心筋梗塞	Acute myocardial infarction	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
不安定狭心症	Angina unstable	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
足関節部骨折	Ankle fracture	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
大動脈狭窄	Aortic stenosis	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
虫垂炎	Appendicitis	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	Cellulitis	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
子宮頚部上皮異形成*	Cervical dysplasia*	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
冠動脈疾患	Coronary artery disease	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
うつ病	Depression	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
硬膜動静脈瘻	Dural arteriovenous fistula	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
大腿骨頚部骨折	Femoral neck fracture	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腿骨骨折	Femur fracture	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰部ヘルペス	Genital herpes	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
低血糖昏睡	Hypoglycaemic coma	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
インフルエンザ	Influenza	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
ケトアシドーシス	Ketoacidosis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
心筋梗塞	Myocardial infarction	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃周囲膿瘍	Peritonsillar abscess	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
レンサ球菌性肺炎	Pneumonia streptococcal	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎仙痛	Renal colic	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
横紋筋融解症	Rhabdomyolysis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
脊椎圧迫骨折	Spinal compression fracture	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

基本語	Preferred Term	HUMALOG (N=442) n (%)	LY900014 (N=451) n (%)	LY900014 Postmeal (N=329) n (%)
失神	Syncope	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
一過性脳虚血発作	Transient ischaemic attack	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
１型糖尿病	Type 1 diabetes mellitus	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
上肢骨折	Upper limb fracture	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
泌尿生殖器細菌感染	Urogenital infection bacterial	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

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

2.7.6.22.2.5.5　その他の重要な有害事象

2.7.6.22.2.5.5.1　治験薬投与中止に至った有害事象

無作為割付時から投与 26 週時までに治験薬投与中止に至った有害事象の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.22-14 に示す。

治験薬投与中止に至った有害事象は全体で 16 例（本剤食直前群 6 例、ヒューマログ食直前群及び本剤食事開始後群で各 5 例）認められた。その内訳は、本剤食直前群で 6 例（妊娠前の母体の曝露、貧血、結腸癌、限局性感染、多発性外傷及び睡眠障害が各 1 例）、ヒューマログ食直前群で 5 例（妊娠前の母体の曝露が 2 例、大動脈狭窄、錯乱状態及び斑性皮疹が各 1 例）、本剤食事開始後群で 5 例（妊娠前の母体の曝露が 3 例、斑状出血及び重症低血糖が各 1 例）であった。妊娠前の母体の曝露を除き、2 例以上に見られた治験薬投与中止に至った有害事象はなかった。

無作為割付時から投与 26 週時までに試験中止に至った有害事象の発現例数及び発現割合を ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table ITRM.14.85 に示す。

試験中止に至った有害事象は全体で 3 例認められ、本剤食直前群で 1 例（多発性外傷）、ヒューマログ食直前群で 1 例（大動脈狭窄）、本剤食事開始後群で 1 例（斑状出血）であった。

表 2.7.6.22-14 治験薬投与中止に至った有害事象の発現例数及び発現割合（安全性解析対象集団）（ITRM 試験）

Preferred Term		Humalog (N=442) n	(%)	LY900014 (N=451) n	(%)	LY900014 Postmeal (N=329) n	(%)	Total (N=1222) n	(%)	p-values Overall*b	Pairwise*c Trt A vs. Trt B	Trt A vs. Trt C	Trt B vs. Trt C
Subjects with >=1 Event		5	(1.1)	6	(1.3)	5	(1.5)	16	(1.3)	0.949	1.000	0.751	1.000
妊娠前の母体の曝露	Maternal Exposure Before Pregnancy*a	2	(1.1)	1	(0.5)	3	(2.0)	6	(1.1)	0.397	0.610	0.658	0.315
貧血	Anaemia	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	1.000	1.000	-	1.000
大動脈狭窄	Aortic Stenosis	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0.631	0.495	1.000	-
結腸癌	Colon Cancer	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	1.000	1.000	-	1.000
錯乱状態	Confusional State	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0.631	0.495	1.000	-
斑状出血	Ecchymosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)	0.269	-	0.427	0.422
低血糖	Hypoglycaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)	0.269	-	0.427	0.422
限局性感染	Localised Infection	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	1.000	1.000	-	1.000
多発性外傷	Multiple Injuries	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	1.000	1.000	-	1.000
斑状皮疹	Rash Macular	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0.631	0.495	1.000	-
睡眠障害	Sleep Disorder	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	1.000	1.000	-	1.000

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria;
- = Not Calculated;
Trt A = Humalog; Trt B = LY900014; Trt C = LY900014 Postmeal

*a - Denominator adjusted because gender-specific event for females: N=186(Humalog), N=201(LY900014), N=147(LY900014 Postmeal).
*b - p value for overall treatment effect were computed using Fisher's Exact test.
*c - p value for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's Exact test.
MedDRA Version 21.0

[redacted]

(Source: CSR Table ITRM.12.6.)

2.7.6.22.2.5.5.2 全身性過敏症反応

全身性過敏症反応に関連する事象をアナフィラキシー反応、血管浮腫及び過敏症のそれぞれのMedDRA 標準検索式（Standardised MedDRA Queries：SMQ）を用いて抽出した。アナフィラキシー反応（SMQ）は、狭域及び広域用語に加えて、以下のアルゴリズムを適用し、各カテゴリーで1 件以上発現した被験者を抽出した。

- 「カテゴリーA」
- 「カテゴリーB」かつ「カテゴリーC」
- 「カテゴリーD」かつ「カテゴリーB 又は C」

全身性過敏症反応に関連する事象では特に以下 4 通りによる抽出を実施した。

（1）3 つの SMQ でいずれか 1 つの狭域又はアルゴリズムによる用語
（2）各 SMQ の狭域用語（すなわち、狭域検索）
（3）各 SMQ の狭域及び広域用語（すなわち、広域検索）
（4）各 SMQ の狭域用語の PT によるサブカテゴリー

無作為割付時から投与 26 週時までの全身性過敏症反応に関連する事象の発現例数及び発現割合を ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table ITRM.12.7 に示す。

全体で、広域検索による全身性過敏症反応に関連する事象を 1 件以上発現した被験者は 69 例（5.6%）、狭域検索による全身性過敏症反応に関連する事象を 1 件以上発現した被験者は 30 例（2.5%）であった。広域検索による全身性過敏症反応に関連する事象の発現割合は、本剤食事開始後群［25 例（7.6%）］でヒューマログ食直前群［17 例（3.8%）］と比較して、統計学的に有意に高かった（p=0.025）。アナフィラキシー反応（SMQ）の発現割合は、本剤食事開始後群［15 例（4.6%）］がヒューマログ食直前群［5 例（1.1%）］と比較して、統計学的に有意に高かった（p=0.005）。また、血管浮腫（SMQ）の発現割合は、本剤食事開始後群［4 例（1.2%）］がヒューマログ食直前群（0 例）に比較して、統計学的に有意に高かった（p=0.033）。

無作為割付時から投与 26 週時までの治験薬との因果関係が否定できない全身性過敏症反応に関連する事象の発現例数及び発現割合を ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table ITRM.12.8 に示す。

全体で、広域検索による治験薬との因果関係が否定できない全身性過敏症反応に関連する事象を 1 件以上発現した被験者は 2 例（本剤食直前群及びヒューマログ食直前群で各 1 例）、及び狭域検索による治験薬との因果関係が否定できない全身性過敏症反応に関連する事象を 1 件以上発現した被験者は 2 例（本剤食直前群及びヒューマログ食直前群で各 1 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない全身性過敏症反応に関連する事象の発現割合では、各投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

2.7.6.22.2.5.5.3 注射部位反応

無作為割付時から投与 26 週時までの注射部位反応に関連する事象の発現例数及び発現割合を ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table ITRM.12.9 に示す。

全体で、1 件以上の注射部位反応に関連する事象を発現した被験者は 22 例（1.8%）で、計 38 件の注射部位反応に関連する事象の重症度は、軽度 35 件、中等度 3 件であった。注射部位反応に関連する事象の発現割合は、本剤食直前群［13 例（2.9%）、p=0.002］及び本剤食事開始後群

［8 例（2.4%）、p=0.006］がヒューマログ食直前群［1 例（0.2%）］と比較して、統計学的に有意に高かった。最も多く見られた事象は、注射部位反応（12 例）であった。

治験薬との因果関係が否定できない注射部位反応に関連する事象の発現例数及び発現割合を ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table ITRM.14.81 に示す。

2.7.6.22.2.5.5.4　肝胆道疾患

肝胆道疾患に関連する事象を以下の MedDRA SMQ（サブ SMQ）を用いて抽出した。

- 肝臓関連臨床検査、徴候および症状（SMQ）（コード：20000008）
- 肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（SMQ）（コード：20000009）
- 非感染性肝炎（SMQ）（コード：20000010）
- 肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（SMQ）（コード：20000013）
- 肝臓に関連する凝固および出血障害（SMQ）（コード：20000015）

無作為割付時から投与 26 週時までの肝胆道疾患に関連する事象の発現例数及び発現割合を ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table ITRM.12.10 に示す。

全体で、広域検索による肝胆道疾患に関連する事象を 1 件以上発現した被験者は 5 例（0.4%）及び狭域検索による肝胆道疾患に関連する事象を 1 件以上発現した被験者は 5 例（0.4%）であった。肝胆道疾患に関連する事象の発現割合では、各投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

2.7.6.22.2.5.6　低血糖

2.7.6.22.2.5.6.1　重症低血糖

導入期間及び無作為割付時から投与 26 週時までの重症低血糖の発現率及び発現割合を表 2.7.6.22-15 に示す。

導入期間及び無作為割付時から投与 26 週時までの重症低血糖の発現率及び発現割合について、各投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

表 2.7.6.22-15 重症低血糖の発現率及び発現割合（安全性解析対象集団）（ITRM 試験）

	Rate			Incidence		
Treatment	**Mean (SD)**	**Aggregate Rate/100 Years**	**p-value[a]**	**n (%)**	**Episodes**	**p-value[b]**
Lead-in Period (all patients treated with Humalog)						
Humalog (n=442)	13.69 (130.42)	14.37 (6.71)	0.888[c]	7 (1.58)	10	0.504[c]
LY900014 (n=451)	14.72 (99.55)	15.56 (5.05)	0.391[d]	10 (2.22)	11	0.120[d]
LY900014+20 (n=329)	36.47 (327.97)	23.20 (7.13)	0.372[e]	11 (3.34)	12	0.336[e]
Randomization to Week 26						
Humalog (n=442)	18.48 (103.90)	18.34	0.764[c]	25 (5.66)	40	0.941[c]
LY900014 (n=451)	17.04 (84.34)	16.50	0.454[d]	25 (5.54)	37	0.517[d]
LY900014+20 (n=329)	21.15 (168.38)	13.70	0.610[e]	15 (4.56)	22	0.559[e]

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

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

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

[c] LY900014 vs Humalog

[d] LY900014+20 vs Humalog

[e] LY900014+20 vs LY900014

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

Sources: [redacted]

(Source: CSR Table ITRM.12.11.)

重篤な有害事象から重症低血糖の可能性がある事象を MedDRA にて抽出した結果を ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table ITRM.12.12 に示す。

無作為割付時から投与 26 週時までに、1 件以上の重症低血糖の可能性がある事象を発現した被験者は 65 例［本剤食直前群 25 例（5.5%)、ヒューマログ食直前群 25 例（5.7%）、本剤食事開始後群 15 例（4.6%）］であり、重症低血糖と同じ発現例数であった。

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

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

2.7.6.22.2.5.6.2　低血糖発現率

無作為割付時から投与 26 週時までの低血糖発現率（1 年あたりに調整）を表 2.7.6.22-16、ベースライン及び 0～26 週時における低血糖の発現率及び発現割合を ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Figure ITRM.12.1（血糖値 70 mg/dL 以下）及び Figure ITRM.12.2（血糖値 54 mg/dL 未満）に示す。

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

非夜間低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満）の発現率は、本剤食事開始後群で本剤食直前群と比較して統計学的に有意に高かった（それぞれ p=0.042、p=0.045）。ヒューマログ食直前群と本剤食直前群及びヒューマログ食直前群と本剤食事開始後群の間で統計学的に有意な差は見られなかった。

表 2.7.6.22-16 無作為割付時から投与 26 週時までの低血糖発現率（1 年あたりに調整）（安全性解析対象集団）（ITRM 試験）

Category/Subcategory of Hypoglycemia	Rate Per Year LSM (SE)	Relative Rate A: LY900014/Humalog (95% CI), p-value[a] B: LY900014+20/Humalog (95% CI), p-value[a] C: LY900014+20/LY900014 (95% CI), p-value[a]
BG ≤70 mg/dL		
Documented symptomatic hypoglycemia		
Humalog (N=442)	60.20 (3.18)	A: 0.95 (0.82, 1.10), p=0.478
LY900014 (N=451)	57.17 (2.88)	B: 1.00 (0.86, 1.16), p=0.967
LY900014+20 (N=329)	60.02 (3.24)	C: 1.05 (0.91, 1.21), p=0.511
All documented hypoglycemia		
Humalog (N=442)	99.11 (3.47)	A: 0.93 (0.84, 1.02), p=0.121
LY900014 (N=451)	91.78 (3.23)	B: 1.00 (0.91, 1.11), p=0.955
LY900014+20 (N=329)	99.40 (3.83)	C: 1.08 (0.98, 1.20), p=0.126
Non-nocturnal hypoglycemia		
Humalog (N=442)	69.95 (2.98)	A: 0.90 (0.80, 1.02), p=0.100
LY900014 (N=451)	63.28 (2.75)	B: 1.03 (0.91, 1.17), p=0.639
LY900014+20 (N=329)	72.06 (3.36)	C: 1.14 (1.00, 1.29), p=0.042
Nocturnal hypoglycemia		
Humalog (N=442)	14.10 (1.12)	A: 0.96 (0.78, 1.19), p=0.716
LY900014 (N=451)	13.55 (0.98)	B: 0.89 (0.72, 1.10), p=0.286
LY900014+20 (N=329)	12.56 (0.91)	C: 0.93 (0.76, 1.13), p=0.459
BG <54 mg/dL		
Documented symptomatic hypoglycemia		
Humalog (N=442)	7.35 (0.70)	A: 0.91 (0.72, 1.15), p=0.445
LY900014 (N=451)	6.71 (0.48)	B: 1.05 (0.83, 1.34), p=0.660
LY900014+20 (N=329)	7.75 (0.58)	C: 1.15 (0.94, 1.41), p=0.165
All documented hypoglycemia		
Humalog (N=442)	13.48 (0.82)	A: 0.92 (0.78, 1.09), p=0.363
LY900014 (N=451)	12.46 (0.75)	B: 1.06 (0.90, 1.25), p=0.514
LY900014+20 (N=329)	14.24 (0.82)	C: 1.14 (0.97, 1.35), p=0.112
Non-nocturnal hypoglycemia		
Humalog (N=442)	8.88 (0.60)	A: 0.92 (0.77, 1.10), p=0.341
LY900014 (N=451)	8.13 (0.51)	B: 1.11 (0.92, 1.34), p=0.290
LY900014+20 (N=329)	9.85 (0.70)	C: 1.21 (1.00, 1.46), p=0.045
Nocturnal hypoglycemia		
Humalog (N=442)	1.75 (0.36)	A: 0.71 (0.46, 1.12), p=0.139
LY900014 (N=451)	1.25 (0.12)	B: 0.71 (0.44, 1.13), p=0.150
LY900014+20 (N=329)	1.24 (0.15)	C: 0.99 (0.73, 1.35), p=0.973

Abbreviations: BG = blood glucose; CI = confidence interval; LSM = least squares mean; N = number of subjects; SE = standard error.

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

Sources: [redacted]

(Source: CSR Table ITRM.12.13.)

2.7.6.22.2.5.6.3　低血糖発現割合

無作為割付時から投与 26 週時までの低血糖の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.22-17 に、ベースライン及び 0～26 週時における低血糖の発現率及び発現割合を ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Figure ITRM.12.1（血糖値 70 mg/dL 以下）及び Figure ITRM.12.2（血糖値 54 mg/dL 未満）に示す。

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

表 2.7.6.22-17 無作為割付時から投与 26 週時までの低血糖の発現例数及び発現割合
（安全性解析対象集団）（ITRM 試験）

Category/Subcategory of Hypoglycemia	Humalog (N=442)	LY900014 (N=451)	LY900014+20 (N=329)	p-value[a,b]	p-value[a,c]	p-value[a,d]
BG ≤70 mg/dL						
Documented symptomatic hypoglycemia						
Patients with hypoglycemia, n (%)	404 (91.40)	414 (91.80)	293 (89.06)	0.833	0.272	0.194
Number of events	13137	12818	9657			
All documented hypoglycemia						
Patients with hypoglycemia, n (%)	440 (99.55)	449 (99.56)	325 (98.78)	0.982	0.262	0.251
Number of events	21688	20613	16046			
Non-nocturnal hypoglycemia						
Patients with hypoglycemia, n (%)	421 (95.25)	433 (96.01)	311 (94.53)	0.583	0.641	0.327
Number of events	15293	14198	11645			
Nocturnal hypoglycemia						
Patients with hypoglycemia, n (%)	328 (74.21)	344 (76.27)	251 (76.29)	0.475	0.514	0.999
Number of events	3091	3048	1999			
BG <54 mg/dL						
Documented symptomatic hypoglycemia						
Patients with hypoglycemia, n (%)	290 (65.61)	298 (66.08)	229 (69.60)	0.884	0.245	0.302
Number of events	1601	1508	1224			
All documented hypoglycemia						
Patients with hypoglycemia, n (%)	400 (90.50)	398 (88.25)	298 (90.58)	0.280	0.982	0.311
Number of events	2942	2799	2269			
Non-nocturnal hypoglycemia						
Patients with hypoglycemia, n (%)	329 (74.43)	339 (75.17)	257 (78.12)	0.801	0.241	0.344
Number of events	1937	1826	1563			
Nocturnal hypoglycemia						
Patients with hypoglycemia, n (%)	145 (32.81)	142 (31.49)	100 (30.40)	0.673	0.481	0.749
Number of events	380	279	200			

Abbreviations: BG = blood glucose; LSM = least squares mean; N = number of subjects; SE = standard error.

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

[b] LY900014 vs Humalog

[c] LY900014+20 vs Humalog

[d] LY900014+20 vs LY900014

Sources: [redacted]

(Source: CSR Table ITRM.12.15.)

2.7.6.22.2.5.6.4　食後低血糖の発現率

無作為割付時から投与 26 週時までの血糖値が確認された症候性食後低血糖の発現率（血糖値 70 mg/dL 以下）を表 2.7.6.22-18 に、その他の食後低血糖の発現率を以下の表に示す。

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

血糖値が確認された症候性食後低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下）

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

血糖値が確認された症候性食後低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満）

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

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

食後 0.5 時間以内、食後 1 時間以内、食後 2 時間以内、食後 4 時間以内、食後 2 時間超 4 時間以内の発現率では、各投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。食後 1 時間超 2 時間以内の発現率では、ヒューマログ食直前群と本剤食直前群及びヒューマログ食直前群と本剤食事開

始後群の間で統計学的に有意な差は見られなかったが、本剤食直前群で本剤食事開始後群と比較して統計学的に有意に高かった。食後 4 時間超の発現率では、ヒューマログ食直前群と本剤食事開始後群の間で統計学的に有意な差は見られなかったが、本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して統計学的に有意に低く、本剤食事開始後群で本剤食直前群と比較して統計学的に有意に高かった。

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

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

表 2.7.6.22-18 無作為割付時から投与 26 週時における血糖値が確認された症候性食後低血糖の発現率（安全性解析対象集団）（ITRM 試験）

Category/Subcategory of Hypoglycemia	Rate Per Year LSM (SE)	Relative Rate A: LY900014/Humalog (95% CI), p-value[a] B: LY900014+20/Humalog (95% CI), p-value[a] C: LY900014+20/LY900014 (95% CI), p-value[a]
BG ≤70 mg/dL		
Documented symptomatic hypoglycemia ≤0.5 hours after start of meal		
Humalog (N=442)	5.19 (0.75)	A: 1.06 (0.71, 1.57), p=0.788
LY900014 (N=451)	5.48 (0.78)	B: 1.43 (0.93, 2.21), p=0.107
LY900014+20 (N=329)	7.42 (1.24)	C: 1.35 (0.88, 2.08), p=0.167
Documented symptomatic hypoglycemia ≤1 hour after start of meal		
Humalog (N=442)	7.57 (0.84)	A: 1.11 (0.82, 1.50), p=0.486
LY900014 (N=451)	8.42 (0.90)	B: 1.24 (0.87, 1.76), p=0.232
LY900014+20 (N=329)	9.37 (1.31)	C: 1.11 (0.79, 1.57), p=0.545
Documented symptomatic hypoglycemia ≤2 hours after start of meal		
Humalog (N=442)	16.67 (1.25)	A: 1.14 (0.93, 1.40), p=0.192
LY900014 (N=451)	19.07 (1.35)	B: 1.06 (0.85, 1.32), p=0.624
LY900014+20 (N=329)	17.62 (1.50)	C: 0.92 (0.74, 1.15), p=0.476
Documented symptomatic hypoglycemia ≤4 hours after start of meal		
Humalog (N=442)	34.17 (1.90)	A: 1.09 (0.94, 1.27), p=0.265
LY900014 (N=451)	37.26 (2.02)	B: 1.11 (0.95, 1.30), p=0.200
LY900014+20 (N=329)	37.93 (2.25)	C: 1.02 (0.87, 1.19), p=0.825
Documented symptomatic hypoglycemia >1 to ≤2 hours after start of meal		
Humalog (N=442)	9.10 (0.79)	A: 1.17 (0.92, 1.49), p=0.198
LY900014 (N=451)	10.64 (0.91)	B: 0.91 (0.71, 1.16), p=0.431
LY900014+20 (N=329)	8.25 (0.72)	C: 0.78 (0.61, 0.99), p=0.038
Documented symptomatic hypoglycemia >2 to ≤4 hours after start of meal		
Humalog (N=442)	17.49 (1.10)	A: 1.04 (0.87, 1.24), p=0.670
LY900014 (N=451)	18.19 (1.20)	B: 1.16 (0.96, 1.41), p=0.128
LY900014+20 (N=329)	20.30 (1.52)	C: 1.12 (0.92, 1.36), p=0.270
Documented symptomatic hypoglycemia >4 hours after start of meal		
Humalog (N=442)	26.00 (1.94)	A: 0.76 (0.63, 0.93), p=0.009
LY900014 (N=451)	19.89 (1.38)	B: 0.85 (0.69, 1.05), p=0.133
LY900014+20 (N=329)	22.11 (1.73)	C: 1.11 (0.91, 1.36), p=0.311

Abbreviations: BG = blood glucose; CI = confidence interval; LSM = least squares mean; N = number of subjects; SE = standard error.

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

Sources: [redacted]

(Source: CSR Table ITRM.12.17.)

2.7.6.22.2.5.6.5　食後低血糖の発現割合

無作為割付時から投与 26 週時までの血糖値が確認された症候性食後低血糖の発現例数及び発現割合（血糖値 70 mg/dL 以下）を表 2.7.6.22-19 に、その他の食後低血糖の発現割合を以下の表に示す。

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

食後低血糖（血糖値が確認された症候性食後低血糖／血糖値が確認された症候性及び無症候性食後低血糖）の発現割合（血糖値 70 mg/dL 以下又は 54 mg/dL 未満）では、食後 4 時間以内の事前に定められた間隔及び食後 4 時間超において、下記以外では、各投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

血糖値が確認された症候性食後低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満）では、食後 1 時間以内の発現割合は、本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して統計学的に有意に高かった。食後 4 時間以内の発現割合は、本剤食事開始後群でヒューマログ食直前群と比較して統計学的に有意に高かった。

表 2.7.6.22-19 無作為割付時から投与 26 週時までの血糖値が確認された症候性食後低血糖の発現例数及び発現割合（安全性解析対象集団）

（ITRM 試験）

Category/Subcategory of Hypoglycemia	Humalog (N=442)	LY900014 (N=451)	LY900014+20 (N=329)	p-value[a,b]	p-value[a,c]	p-value[a,d]
BG ≤70 mg/dL						
Documented symptomatic hypoglycemia						
≤0.5 hours after start of meal						
Patients with hypoglycemia	163 (36.88)	169 (37.47)	110 (33.43)	0.855	0.326	0.248
Number of events	1109	1242	1151			
Documented symptomatic hypoglycemia						
≤1 hour after start of meal						
Patients with hypoglycemia	229 (51.81)	249 (55.21)	163 (49.54)	0.309	0.535	0.118
Number of events	1633	1906	1463			
Documented symptomatic hypoglycemia						
≤2 hours after start of meal						
Patients with hypoglycemia	332 (75.11)	351 (77.83)	259 (78.72)	0.341	0.246	0.771
Number of events	3618	4286	2786			
Documented symptomatic hypoglycemia						
≤4 hours after start of meal						
Patients with hypoglycemia	380 (85.97)	398 (88.25)	285 (86.63)	0.313	0.804	0.492
Number of events	7420	8373	6058			
Documented symptomatic hypoglycemia						
>1 to ≤2 hours after start of meal						
Patients with hypoglycemia	276 (62.44)	295 (65.41)	208 (63.22)	0.357	0.828	0.527
Number of events	1985	2380	1323			
Documented symptomatic hypoglycemia						
>2 to ≤4 hours after start of meal						
Patients with hypoglycemia	329 (74.43)	333 (73.84)	235 (71.43)	0.839	0.351	0.454
Number of events	3802	4087	3272			
Documented symptomatic hypoglycemia						
>4 hours after start of meal						
Patients with hypoglycemia	326 (73.76)	331 (73.39)	234 (71.12)	0.903	0.416	0.482
Number of events	5712	4442	3597			

Abbreviations: BG = blood glucose; N = number of subjects.

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

b LY900014 vs Humalog

c LY900014+20 vs Humalog

d LY900014+20 vs LY900014

Sources: [redacted]
(Source: CSR Table ITRM.12.19.)

2.7.6.22.2.5.6.6　低血糖に関する部分集団解析

血糖値が確認された症候性低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下）に関して、Efficacy Estimand を用いて、部分集団解析［年齢（40 歳未満、40 歳以上）、HbA1c（7.5%以下、7.5%超）、地域、導入期間に使用した基礎インスリン（インスリン グラルギン 100 U、インスリン デグルデク 100 U）食事時インスリン投与プラン（カーボカウント法、パターン調整法）及び CGM／FGM 使用（使用、不使用）］を実施した。本事象の発現率及び発現割合は、ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table ITRM.9.8 に示す同じモデルに、部分集団、及び投与群と部分集団の 2 次の交互作用を要因として加えて解析した。2 次の交互作用を用いて、投与群と部分集団の交互作用を評価した。

低血糖の部分集団解析結果を ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table ITRM.12.21 に示す。

ベースラインから投与 26 週時のいずれの部分集団解析においても、統計学的に有意な投与群と部分集団の交互作用は見られなかった。

2.7.6.22.2.5.7　臨床検査値

無作為割付時から投与 26 週時までにおいて、いずれの投与群においても臨床検査値に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2.7.6.22.2.5.8　バイタルサイン（及び体重）

無作為割付時から投与 26 週時までにおいて、血圧、脈拍数、体重又は BMI では、各投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

2.7.6.22.2.5.9　免疫原性

本剤食直前群及びヒューマログ食直前群は投与 26 週時までのデータ、本剤食事開始後群は後観察来院時までのデータを示す（実施中の非盲検の日本人データを除く）。

ベースライン時に抗リスプロ抗体（anti-insulin lispro antibody：ADA）及びヒトインスリンに交差反応を示す抗体が認められた被験者数を、ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table ITRM.14.217 に示す。

ベースライン時に ADA が認められた被験者数は、本剤食直前群 215 例（47.8%）、ヒューマログ食直前群 195 例（44.2%）及び本剤食事開始後群 163 例（49.8%）で同様であった。ヒトインスリンに交差反応を示す抗体が認められた被験者数は、各群で同様であった。

Treatment-emergent anti-insulin lispro antibody（TEADA）が認められた被験者数及び割合を ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table ITRM.12.22 に示す。

TEADA が認められた被験者数は、無作為割付時から投与 26 週時（全体）までに 396 例（32.5%）、投与 26 週時では 214 例（18.5%）であり、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

また、TEADA 及びヒトインスリンに交差反応を示す抗体が認められた被験者数、ベースライン時に ADA が認められず、治験薬投与後に ADA が認められた（treatment-induced ADA）被験者数及びベースライン時に ADA が認められ、治験薬投与後にΔ%B/T（delta percentage binding over

total counts）がベースライン時の値から 57%以上増加した（treatment-boosted ADA）被験者数でも、全体及び投与 26 週時において、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

無作為割付時及び投与 2 週時では、TEADA が認められた被験者数は、本剤食直前群と比較してヒューマログ食直前群で統計学的に有意に多く、投与 2 週時では、treatment-boosted ADA の被験者数は、本剤食直前群と比較してヒューマログ食直前群で統計学的に有意に多かった。

本剤食事開始後群で後観察来院時まで継続した被験者のうち、TEADA が認められ、後観察来院時にΔ%B/T がベースライン時の値に戻った被験者数は 52 例（55.9%）であった。

導入期間から投与 26 週時（LOCF）における、TEADA が認められた被験者のΔ%B/T の要約を ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Figure ITRM.12.7 に、Δ%B/T を ITRM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table ITRM.14.218 に示す。

Δ%B/T の平均値は、いずれの投与群でも導入期間及び治験薬投与開始後の数週間はわずかに増加したが、導入期間及び 26 週間の治療期間は低い値を維持した。無作為割付後の早期の測定時点でΔ%B/T（最小二乗平均値）では統計学的に有意な差が見られた。

- 0 週時：本剤食事開始後群で本剤食直前群と比較して、統計学的に有意に高かった（本剤食事開始後群 1.69%、本剤食直前群 1.05%、p=0.042）。
- 2 週時：ヒューマログ食直前群で本剤食直前群と比較して、統計学的に有意に高かった（ヒューマログ食直前群 1.71%、本剤食直前群 1.03%、p=0.019）。
- 4 週時：ヒューマログ食直前群で本剤食直前群と比較して、統計学的に有意に高かった（ヒューマログ食直前群 1.96%、本剤食直前群 1.24%、p=0.025）。

HbA1c、インスリン量及び総低血糖の発現率では、統計学的に有意な TEADA の有無と投与群の交互作用は見られなかった。

MMTT 時の食後血糖値の上昇幅では、無作為割付時から投与 26 週時において、食後 1 時間以内では統計学的に有意な TEADA の有無と投与群の交互作用が見られたが、食後 2 時間以内では見られなかった。

全身性過敏症反応に関連する事象及び注射部位反応に関連する事象は、事象数が少なく、解析に用いたロジスティック回帰モデルが収束しなかったため、TEADA の有無と投与群の交互作用は評価が出来なかった。1 件以上の全身性過敏症反応に関連する事象及び注射部位反応に関連する事象を発現した被験者割合は TEADA が認められた被験者及び TEADA が認められなかった被験者の間で大きな差は見られなかった。

2.7.6.22.3　結論

導入期間及び治験薬投与期間での基礎インスリン最適化の結果として、ITRM 試験で観察された HbA1c の改善は、試験の多国籍性を考慮すると非常に良好であり、MDI 治療を行っている T1D 患者を対象に実施された他の臨床試験で観察された結果と一貫していた。T1D 患者に基礎インスリン（インスリン グラルギン又はインスリン デグルデク）併用下で食事時インスリンとして本剤又はヒューマログを 26 週間投与した際、HbA1c の変化量に関して、本剤食直前群はヒューマログ食直前群に対して非劣性を示した。また、MMTT 時の食後 1 時間及び食後 2 時間の血糖値の上昇幅のコントロールに関して、本剤食直前群はヒューマログ食直前群に対して優越性を示した。以上のように、本剤食直前群ではヒューマログ食直前群と比較して、総体的に血糖コントロールが良好であった。なお、血糖コントロールは改善していたが、1 日を通して、又は食後 4 時間以内の低血糖のリスクは増加せず、食後 4 時間以降の低血糖のリスクは軽減していた。HbA1c 及び食後血糖値の上昇幅におけるこの群間差は、食事時インスリン、基礎インスリン及び総インスリンの量の違いによるものではないと考えられた。 HbA1c のベースラインから投与 26 週までの変化量において、本剤食事開始後群は、ヒューマログ食直前群に対して非劣性を示した。本剤食事開始後群は、本剤食直前群又はヒューマログ食直前群と比較して統計学的に有意に HbA1c 値が高く、本剤食直前群と比較して食後血糖値の上昇幅が大きい傾向を示した。全体的な安全性プロファイルは、各投与群で同様であった。注射部位反応に関連する事象は、発現件数が少なかったものの、本剤食直前群及び本剤食事開始後群でヒューマログ食直前群と比較して多かった。

以上から、T1D 患者に基礎インスリン併用下で食直前又は食事開始後 20 分以内に投与する食事時インスリンとして、本剤を投与した際の血糖コントロールは良好であり、安全性プロファイルは許容できるものであった。

2.7.6.22.4　付録

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）

2.7.6.23.1 試験方法

標題

2 型糖尿病患者を対象に、インスリン グラルギン又はインスリン デグルデク併用下で、LY900014 製剤食直前群とインスリン リスプロ製剤食直前群を二重盲検下で比較する前向き無作為化試験（PRONTO-T2D）

実施医療機関数及び実施国

131 施設（米国、日本、アルゼンチン、メキシコ、ドイツ、チェコ、韓国、スペイン、ハンガリー、スロバキア、ロシア、プエルトリコ、インド、オーストラリア、台湾及びイタリア）

試験実施期間

2017 年 7 月 14 日～2018 年 8 月 14 日

開発の相

第 III 相

目的

本試験の目的及び評価項目を表 2.7.6.23-1 に示す。

表 2.7.6.23-1 試験の目的及び評価項目（ITRN 試験）

試験の目的	評価項目
主要目的	
1. 2型糖尿病（T2D）患者を対象に、基礎インスリンのインスリン グラルギン又はインスリン デグルデクの併用下でLY900014市販予定製剤（本剤）又はインスリン リスプロ製剤（ヒューマログ®）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、本剤のヒューマログに対する非劣性を検証する［非劣性マージンはヘモグロビンA1c（HbA1c）について0.4%］	1. 本剤食直前群とヒューマログ食直前群のHbA1cのベースラインから投与26週時の変化量の差
多重性を調整する副次目的	
2. 食後1時間血糖値の上昇幅のコントロールに関して、食直前（2分以内）に投与した本剤のヒューマログに対する優越性を検証する	2. 本剤食直前群とヒューマログ食直前群の投与26週時における混合食負荷試験（mixed-meal tolerance test：MMTT）から1時間後の食後血糖値の上昇幅（食事開始から1時間後の血糖値から空腹時血糖値を差し引いた値）の差
3. 食後2時間血糖値の上昇幅のコントロールに関して、食直前（2分以内）に投与した本剤のヒューマログに対する優越性を検証する	3. 本剤食直前群とヒューマログ食直前群の投与26週時におけるMMTTから2時間後の食後血糖値の上昇幅（食事開始から2時間後の血糖値から空腹時血糖値を差し引いた値）の差

試験の目的	評価項目
4. 血糖コントロールの改善に関して、食直前（2分以内）に投与した本剤のヒューマログに対する優越性を検証する	4. 本剤食直前群とヒューマログ食直前群のHbA1cのベースラインから投与26週時の変化量の差
その他の副次目的	
5. 重症低血糖の発現率に関して、本剤食直前群及びヒューマログ食直前群を比較する	5. ベースラインから投与26週間の重症低血糖の発現率（件/人/100年）
6. 血糖値が確認された食後の症候性低血糖の発現割合及び発現率に関して、本剤食直前群及びヒューマログ食直前群を比較する	6. ベースラインから投与26週時の期間における、食事開始から1時間及び2時間以内に認められた血糖値が確認された食後の症候性低血糖の発現率（件/人/年、及び／又は件/人/30日）及び発現割合（発現が認められた被験者の割合）
7. 血糖値が確認された症候性低血糖の発現割合及び発現率に関して、本剤食直前群及びヒューマログ食直前群を比較する	7. ベースラインから投与26週時における血糖値が確認された症候性低血糖の発現率（件/人/年、及び／又は件/人/30日）及び発現割合（発現が認められた被験者の割合）
8. 1,5-アンヒドログルシトール（1,5-AG）に関して、本剤食直前群及びヒューマログ食直前群を比較する	8. 1,5-AG値のベースラインから投与26週時の変化量
9. 10ポイント血糖自己測定（SMBG）プロファイルに関して、本剤食直前群及びヒューマログ食直前群を比較する	9. 10ポイントSMBGで得られた血糖値のベースラインから投与26週時の変化量
10. 総インスリン量、基礎インスリン量及び食事時インスリン量に関して、本剤食直前群及びヒューマログ食直前群を比較する	10. 食事時インスリン/総インスリン量比のベースラインから投与26週時の変化量
11. インスリン治療満足度アンケート（ITSQ）を用いて評価する糖尿病治療満足度に関して、本剤食直前群及びヒューマログ食直前群を比較する	11. ITSQにおける投与計画の不便さ及び生活習慣の柔軟性のドメインスコアのベースラインから投与26週時の変化量
12. HbA1c目標値を達成した被験者の割合に関して、本剤食直前群及びヒューマログ食直前群を比較する	12. 投与26週時においてHbA1cが7%未満及び6.5%以下を達成した被験者の割合
探索的目的	
13. 安全性に関して、本剤食直前群及びヒューマログ食直前群を比較する	13. 有害事象、バイタルサイン、生化学検査、及び血液学的検査の評価
14. 治験薬の投与開始後に発現した抗インスリンリスプロ（リスプロ）抗体の発現割合に関して、本剤食直前群及びヒューマログ食直前群を比較する	14. 治験薬の投与開始後に発現した抗リスプロ抗体の発現割合
15. European Quality of Life‐5 Dimensions 5 Level（EQ-5D-5L）の評価によるクオリティ・オブ・ライフに関して、本剤食直前群及びヒューマログ食直前群を比較する	15. EQ-5D-5L UK-国民ベース健康状態効用値及びEuroQol visual analog scale（EQ-VAS）スコアのベースラインから投与26週時の変化量
16. 仕事の生産性及び活動障害に関する質問票（WPAI-GH）の評価による糖尿病が仕事や日常の諸活動を行う能力に及ぼす影響に関して、本剤食直前群及びヒューマログ食直前群を比較する	16. WPAI-GHの項目スコアのベースラインから投与26週時の変化量
17. 体重の変化量に関して、本剤食直前群及びヒューマログ食直前群を比較する	17. 体重（kg）のベースラインから投与26週時の変化量

試験の目的	評価項目
18. HbA1c目標値におけるベースラインからの改善を達成した被験者の割合に関して、本剤食直前群及びヒューマログ食直前群を比較する	18. 投与26週時において、HbA1cがベースラインから8%未満及び9%以下、並びに9%超に変化した被験者の割合
19. 血糖変動に関して、本剤食直前群及びヒューマログ食直前群を比較する	19. 10ポイントSMBGプロファイルの標準偏差（SD）及び変動係数により評価する血糖の日内及び日間変動

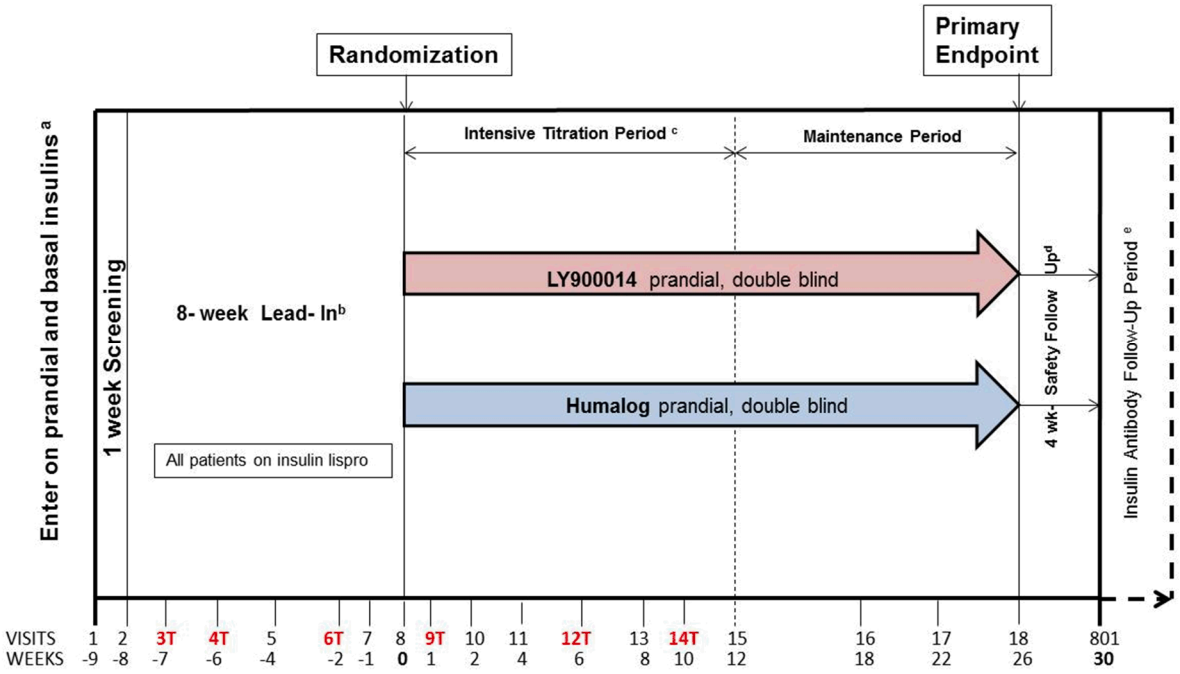
Note: MMTT 実施時の血糖値は血清を用いて中央測定機関で測定した。

試験デザイン

本試験は、基礎インスリンと 1 日 1 回以上の食事時インスリンを併用している又は混合型インスリンもしくは配合溶解インスリンを 1 日 2 回以上投与している T2D 患者を対象に実施する第 III 相、前向き、無作為化、二重盲検、通院、国際共同多施設、2 剤、実薬対照、並行群間試験であった（図 2.7.6.23-1）。

本剤食直前群及びヒューマログ食直前群では、本剤又はヒューマログを二重盲検下で各食事の直前（2 分以内）に投与した。本試験では 1 週間のスクリーニング期間及び 8 週間の導入期間、その後の 26 週間の投与期間及び 4 週間の後観察期間を設定した。

Visit 8 において、被験者は本剤食直前群又はヒューマログ食直前群のいずれかに無作為割付された｛層別因子：国、HbA1c（Visit 7 において 8.0%以下、8.0%超）、導入期間中の基礎インスリンの種類［インスリン グラルギン 100 U/mL、インスリン デグルデク 100 U/mL 又は 200 U/mL（国内未承認）］、組入れ時の食事時インスリン投与回数（3 回未満、3 回以上）｝。



Abbreviations: T = telephone visit; wk = week.

a At Visit 2, patients treated with insulin aspart, insulin glulisine, regular insulin, or premixed insulin were transferred to Humalog. At Visit 2, patients treated with a basal insulin regimen other than insulin glargine U-100 or insulin degludec were transferred to an allowed study basal regimen of insulin glargine U-100 once or twice daily or insulin degludec U-100 or U-200 once daily. At Visit 8, patients were randomized to either Humalog or LY900014 and continued their basal insulin regimen.

b Titrate basal insulin.

c Titrate prandial insulin (Humalog or LY900014).

d Patients discontinued study insulins at Week 26.

e Eligible patients had visits at approximately 3-month intervals for up to 26 weeks after Visit 801 for follow-up of insulin lispro antibody levels.

(Source: CSR Figure ITRN.9.1.)

図 2.7.6.23-1　試験デザイン（ITRN 試験）

被験者数

計画：無作為化 670 例（日本人 96 例）、26 週投与完了 568 例（日本人 80 例）

結果：無作為化 673 例（日本人 93 例）、26 週投与完了 639 例（日本人 93 例）

主な選択基準

［1］　スクリーニングの 1 年以上前に世界保健機関（WHO）分類の疾患診断基準で T2D と臨床的に診断された男女。

［2］　18 歳以上である。

［3］　スクリーニング前 90 日以上にわたり以下のいずれかの治療を受けている。

a）　基礎インスリン［インスリン グラルギン 100 U/mL（インスリン グラルギン BS 注『リリー』/Basaglar/Abasaglar 又はランタス）もしくは 300 U/mL、インスリン デテミル、インスリン デグルデク 100 U/mL もしくは 200 U/mL（国内未承認）、又は NPH インスリン］及び 1 日 1 回以上の食事時インスリン［インスリン リスプロ

100 U/mL もしくは 200 U/mL（国内未承認）、インスリン アスパルト、インスリン グルリジン、又はレギュラーヒトインスリン］の併用

又は

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

［4］ 各国の規制に準拠して経口血糖降下薬（oral antihyperglycemic medication：OAM）を最大 3 種類まで使用していてよい。OAM の用量はスクリーニング前の少なくとも 90 日間は一定である必要がある。

［5］ スクリーニング時に HbA1c 値が 7.0%以上かつ 10.0%以下である。

［6］ スクリーニング時に BMI が 45.0 kg/m^2 以下である。

［7］ 妊娠可能な女性患者は、授乳中又は妊娠中ではなく、今後妊娠を予定しておらず、試験期間中効果の高い避妊法を用いることに同意している。

主な除外基準

［8］ 治験担当医師が無自覚性低血糖であると判断した。

［9］ スクリーニング前 6 ヵ月以内に重症低血糖が認められた。

［10］ スクリーニング前 6 ヵ月以内に糖尿病性ケトアシドーシス又は高血糖高浸透圧の状態が 1 回以上認められた。

［11］ スクリーニング時の 1 日総インスリン量が 2.0 U/kg を超える、過度のインスリン抵抗性がある。

［12］ 減量手術の既往がある又はそれらを検討中である。

［13］ 臨床的に問題となる心血管疾患、肝疾患、消化管疾患、腎疾患が認められた、腎移植の既往がある、又は現在腎透析を受けている。

［14］ 悪性腫瘍が認められた、又は過去 5 年以内に悪性腫瘍（基底細胞癌及び皮膚有棘細胞癌を除く）の既往がある。

［15］ 本試験で使用するインスリン又はその添加剤に対し過敏症又はアレルギーを有する。

［16］ 標準化された試験食の材料に過敏症又はアレルギーを有する（例、ナッツアレルギー）。

［17］ スクリーニング前 90 日間に輸血を行った、又は高度の出血があった、もしくは HbA1c 測定に影響する異常ヘモグロビン症、貧血、又はその他の特徴を有している。

［18］ スクリーニング前 90 日以内にチアゾリジン薬、グルカゴン様ペプチド-1（glucagon-like peptide 1：GLP-1）受容体作動薬、又は pramlintide（国内未承認）を使用した。

［19］ 全身性糖質コルチコイド療法（静脈内、筋肉内、皮下又は経口投与。ただし、外用、眼球内、鼻腔内、関節内又は吸入剤を除く）を慢性的に受けている（連続 14 日間を超える）、又はスクリーニング直前 8 週間以内に同様の糖質コルチコイド療法を受けていた（副腎機能不全のための補充療法は除く）。

治験薬の用量及び投与方法

本試験では、本剤及びヒューマログの食直前（2 分以内）投与を 26 週間行った。

インスリン アスパルト、インスリン グルリジン、レギュラーヒトインスリン又は混合型インスリンもしくは配合溶解インスリンのいずれかを使用している被験者については、Visit 2 でヒューマログへと切り替えて、導入期間中は全被験者がヒューマログを使用することとした。治験組入れ前に食事時インスリンの 1 日 1 回もしくは 2 回投与、又は混合型インスリンもしくは配合溶解インスリンを用いていた被験者は、導入期間の開始時点で食事時インスリンの 1 日 3 回投与へ切り替えることとした。

Visit 8 での無作為割付後の最初の 12 週間（インスリン量集中調整期間）において、目標の SMBG 値（表 2.7.6.23-2）を達成するために必要に応じて食事時インスリン量を調整した（パターン調整法又はカーボカウント法）。パターン調整法を採用している被験者については、食事時インスリン量及びインスリン効果値を少なくとも週 1 回評価して必要に応じて調整した。カーボカウント法を採用した被験者については、少なくとも週 1 回インスリンカーボ比及びインスリン効果値を評価し、必要に応じて調整した。インスリンカーボ比は、被験者の血糖コントロールの状態や SMBG 値に基づき、必要に応じて 3～4 日ごと（週 2 回）に調整した。食事時投与の最適化を図るため、又は低血糖もしくは顕著な高血糖などの安全性上の理由のために必要であるならば基礎インスリン量を調整できることとした。その後、インスリン量維持期間（投与 12 週時から投与 26 週時）は、血糖コントロールを維持するため、又は低血糖もしくは顕著な高血糖などの安全性上の理由がある場合に食事時インスリン量及び基礎インスリン量を調整することとした。

表 2.7.6.23-2　インスリン療法の調整のための目標血糖値（ITRN 試験）

目標血糖値測定時間	血糖自己測定（SMBG）目標値（範囲）
空腹時又は朝食前	目標値：100 mg/dL 範囲：80 から 110 mg/dL 未満
昼食前	目標値：100 mg/dL 範囲：80 から 110 mg/dL 未満
夕食前	目標値：100 mg/dL 範囲：80 から 110 mg/dL 未満
就寝前	範囲：90 から 130 mg/dL
食後 1～2 時間	目標値：140 mg/dL 未満

(Source: CSR Table ITRN.9.2.)

投与期間

本剤食直前群では本剤を、ヒューマログ食直前群ではヒューマログをそれぞれ 1 日 3 回 26 週間投与した。

評価項目

＜有効性＞

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

副次的評価項目

- MMTT 時に血清を用いて中央測定で測定した空腹時及び食後血糖値
  - 食後 1 時間及び 2 時間血糖値の上昇幅
  - 食後 0 分から 30 分、0 時間から 1 時間、0 時間から 2 時間、0 時間から 3 時間及び 0 時間から 4 時間までの食事開始時の血糖値で補正した血糖値 - 時間曲線下面積（iAUC）、並びに食後最高血糖値
  - 変動係数及び SD により測定する血糖値の変動
- 1,5-AG
- 10 ポイント SMBG プロファイル（空腹時、朝食後 1 時間、朝食後 2 時間、昼食前、昼食後 1 時間、昼食後 2 時間、夕食前、夕食後 1 時間、夕食後 2 時間、就寝時）
  - 食後 1 時間及び 2 時間血糖値の上昇幅
  - 変動係数及び SD により測定する血糖値の日内変動及び日間変動
- HbA1c が 6.5%以下又は 7.0%未満である被験者の割合
- 食事時インスリン、基礎インスリン及び総インスリンの量（U 及び U/kg）、並びに食事時インスリン/総インスリン量比

＜安全性＞

有害事象、重篤な有害事象、低血糖、重症低血糖、心電図、バイタルサイン、臨床検査値及び免疫原性

＜低血糖の定義＞

被験者は、症状の発現もしくは食事摂取や身体活動又は不注意／不規則なインスリン投与から低血糖が疑われた時点で、SMBG を測定した。すべての被験者に対し、血糖値 70 mg/dL 以下を低血糖と扱った。低血糖は以下の定義を用いた。

- 血糖値が確認された低血糖アラート（70 mg/dL 以下）：
  - 血糖値が確認された症候性低血糖：低血糖の典型的な症状が認められる事象。
  - 血糖値が確認された無症候性低血糖：低血糖の典型的な症状は認められない事象。
  - 血糖値が確認された詳細不明の低血糖：低血糖の症状に関する情報が記録されていない事象。
- 血糖値が確認された臨床的に重要な低血糖（54 mg/dL 未満）：
  - 血糖値が確認された症候性低血糖：低血糖の典型的な症状が認められる事象。
  - 血糖値が確認された無症候性低血糖：低血糖の典型的な症状は認められない事象。
  - 血糖値が確認された詳細不明の低血糖：低血糖の症状に関する情報が記録されていない事象。
- 血糖値が確認できない症候性低血糖：低血糖の症状が認められるが、血糖値が測定されていない事象。
- 重症低血糖：エピソード中に、被験者は、精神状態が変化して自らの治療を実施できなくなったり、意識混濁又は意識消失となったり、痙攣発作の有無に関わらず昏睡したりし、積極的な炭水化物やグルカゴンの投与などの回復処置に第三者の介助が必要になる事象。

低血糖が発現している期間に血糖値の測定が行われていない場合においても、血糖値の正常化に伴って神経学的な回復が認められた場合は、その事象が低血糖（血糖値が 70 mg/dL 以下）により誘発されたと判断した。

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

解析方法

有効性の解析には無作為割付集団を用いた。無作為割付集団は、Visit 8 で治験薬投与群に無作為割付されたすべての被験者とした。治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）は、無作為割付例のうち、投与 26 週時の来院までに治験薬投与の中止及び主要目的に重大な影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱がなく、投与 26 週時の治験薬投与を完了した被験者とした。

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

他に指定しない限り、治療効果に関するすべての検定は、両側有意水準 5%で実施し、すべての投与群間の差の信頼区間（CI）は両側 95%で算出した。投与群とその他の因子の交互作用のすべての検定は、両側有意水準 10%で実施した。

＜有効性＞

有効性の主要評価項目は、HbA1c のベースラインから投与 26 週時の変化量とした。主要な比較は、本剤のヒューマログに対する非劣性を非劣性マージン+0.4%で比較することであった。

日本を含む米国食品医薬品局（FDA）以外の申請では、投与 26 週時までの期間で治験薬の永続的な投与中止前に収集されたデータを対象とする Efficacy Estimand に関し、繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed-effects model for repeated measures：MMRM）を用いた解析を行った。固定効果を投与群、層別因子（プールした国、基礎インスリンの種類及び組入れ時の食事時インスリン投与回数）、来院及び投与群と来院の交互作用とし、共変量をベースラインの HbA1c とした。

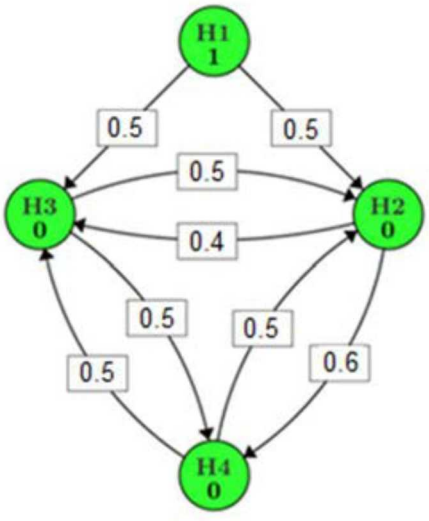
FDA の申請では、copy reference 法を用いて、パターン混合モデルを適用した多重代入法に基づき欠測値を補完することとした。これは ITT Estimand に対応する解析で、治験薬の投与を問わず投与 26 週時までに収集されたすべてのデータを含めることとした。参照（reference）は、同一の投与群に無作為に割付され、治験薬投与を中止し、欠測値のない治験完了例から得られたすべてのデータとした。欠測値の補完後、共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）を用いた解析を行うこととした。固定効果を投与群、層別因子（プールした国、基礎インスリンの種類、及び組み入れ時の食事時インスリン投与回数）とし、共変量をベースラインの HbA1c とした。

本剤食直前のヒューマログ食直前に対する非劣性が示されたと判断する基準は、いずれの主要解析方法でも、HbA1c のベースラインからの変化量における最小二乗平均値の差（本剤食直前群－ヒューマログ食直前群）の両側 95% CI の上限が+0.4%未満である場合とした。さらに、非劣性マージンを+0.3%とした際の結果も示した。

主要目的に加え、HbA1c のコントロールにおける本剤食直前のヒューマログ食直前に対する優越性を評価した。本剤食直前のヒューマログ食直前に対する優越性が示されたと判断する基準は、この優越性仮説に割り当てられたグラフィカル・アプローチの有意水準よりも p 値が小さい場合とした。

また、PPS 及び完了例の集団を対象として、MMRM 主要解析モデル解析を実施し、解析の感度を確認した。HbA1c のベースラインから投与 26 週時の変化量については、ANCOVA を Efficacy Estimand の副次解析モデルとした。欠測している評価項目は、ベースライン後のデータのみを用いる、最終観測値の代入（last-observation-carried-forward：LOCF）法により補完することとした。

多重比較のためのグラフィカル・アプローチを用いて、主要目的及び多重性を調整した目的に対する治療効果を検定するための全体的な第 I 種の過誤（両側有意水準 5%）の制御を保証した。本試験のグラフィカル・アプローチを図 2.7.6.23-2 に、主要目的及び多重性を調整した目的を表 2.7.6.23-3 に示す。



(Source: CSR Figure ITRN.9.2.)

図 2.7.6.23-2　グラフィカル・アプローチ（ITRN 試験）

表 2.7.6.23-3 主要目的及び多重性を調整した目的（ITRN 試験）

H1	血糖コントロール（HbA1c のベースラインから投与 26 週時の変化量）に関して、食直前（2 分以内）に投与した本剤のヒューマログに対する非劣性
H2	食後 1 時間血糖値の上昇幅のコントロールに関して、食直前（2 分以内）に投与した本剤のヒューマログに対する優越性（26 週時、MMTT）
H3	食後 2 時間血糖値の上昇幅のコントロールに関して、食直前（2 分以内）に投与した本剤のヒューマログに対する優越性（26 週時、MMTT）
H4	血糖コントロール（HbA1c のベースラインから投与 26 週時の変化量）に関して、食直前（2 分以内）に投与した本剤のヒューマログに対する優越性

最初に主要評価項目（H1）について両側有意水準 5%で検定した。H1 が棄却された場合には、多重性を調整する評価項目に対して図 2.7.6.23-2 に記載した有意水準の割り当て用の重みに基づいて再分配した。割り当てられた有意水準において少なくとも 1 つの帰無仮説が棄却される限り有意水準が再分配され、検定が続けられることとした。該当する有意水準で棄却できる仮説がなくなるまで、又はすべての多重性を調整する評価項目が検定されるまで繰り返した。

＜安全性＞

有害事象の評価には ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）Version 21.0 を用い、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に有害事象を要約した。発現例数及び発現割合を示し、Fisher の直接確率計算を用いて投与群間で比較した。

低血糖発現率は、30 日間、1 年間及び 100 年間（重症低血糖のみ）で要約した。100 年あたりの重症低血糖発現率は、経験的手法を用いて投与群間で比較した。低血糖の他のカテゴリーのそれぞれについて、無作為割付後のある特定の期間における低血糖事象の回数（発現率）を負の二項回帰モデルを用いて解析した。1 年間（又は 30 日間）あたりの低血糖発現率を推定するために、特定の期間における治験薬曝露（日数）を 365.25 日（又は 30 日）で除した対数変換値として定義されるオフセットをモデルに含めた。無作為割付後のある特定の期間中に各カテゴリーで少なくとも 1 回低血糖を発現した被験者の割合（発現割合）は、投与群を共変量としたロジスティック回帰分析を用いて投与群間で比較した。

安全性の連続変数、並びに安全性の連続変数のベースラインからの変化量は、MMRM 又は ANCOVA モデルを用いて解析した。カテゴリー・データについては、他に指定しない限り、Fisher の直接確率計算又は Pearson のカイ 2 乗検定を用いて投与群間で比較した。

＜症例数の設定根拠＞

HbA1c のベースラインから投与 26 週時の変化量について、非劣性マージンを 0.4%、食直前（2 分以内）に投与する両投与群間の真の差を 0%、SD を 1.1%と仮定したとき、99%以上の検出力で本剤のヒューマログに対する非劣性を両側 95% CI（本剤－ヒューマログ）の上限で示すために、完了例として両群合計 568 例が必要であった。26 週時の脱落率を 15%と想定した場合、無作為化には約 670 例が必要であった。非劣性マージンを 0.3%とすると、同じ被験者数で検出力は 90%であった。

また、有効性の主要評価項目に関する本剤とヒューマログの比較について、全体集団と日本人集団の間で一貫性の検討に必要な日本人被験者数として 26 週間完了例 80 例が必要であった。そのために無作為化には約 96 例の日本人被験者が必要であった。

2.7.6.23.2　試験成績

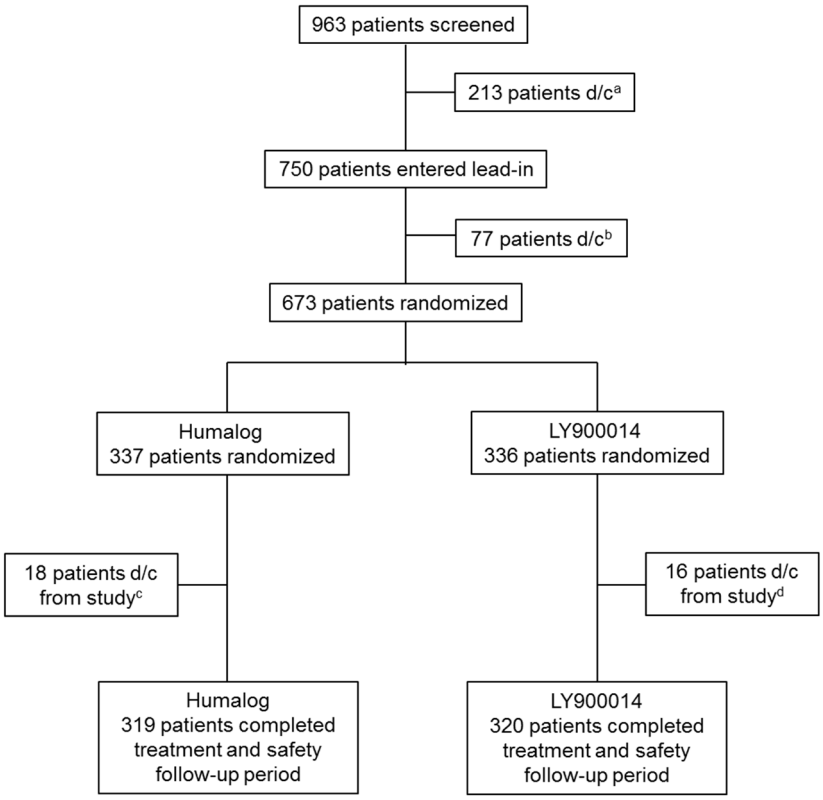
本項では全体集団の試験成績を示す。なお、日本人集団での試験成績は、被験者の内訳、有効性に関しては第 2.7.3.3.4.1 項、安全性に関しては第 2.7.4.5.1 項に示す。

2.7.6.23.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団

被験者の内訳を図 2.7.6.23-3、無作為割付時から後観察期間までの被験者の内訳の要約を表 2.7.6.23-4 に示す。

963 例がスクリーニングを受け、750 例が導入期間に組み入れられ、673 例が治験薬投与群に無作為割付された［本剤食直前群 336 例、ヒューマログ食直前群 337 例］。無作為割付後、34 例［本剤食直前群 16 例（4.8%）、ヒューマログ食直前群 18 例（5.3%）］が試験を中止し、639 例が 26 週間の治験スケジュールを完了した［本剤食直前群 320 例、ヒューマログ食直前群 319 例］。各投与群で最も多い試験中止の理由は、被験者の意思［本剤食直前群 8 例（2.4%）、ヒューマログ食直前群 10 例（3.0%）］であった。また、各投与群で最も多い治験薬投与中止の理由も、被験者の意思［本剤食直前群 8 例（2.4%）、ヒューマログ食直前群 8 例（2.4%）］であった。中止症例数及び中止理由について、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

有効性の解析には Visit 8 で治験薬投与群に無作為割付された 673 例を無作為割付集団として用いた。無作為割付集団のうち、18 例は PPS の基準に合致しなかったため、PPS は 655 例であった。安全性の解析には、治験薬を少なくとも 1 回投与された 673 例を安全性解析対象集団として用いた。



Abbreviation: d/c=discontinued.

a Reasons for discontinuation: screen failure (189 patients), withdrawal by patient (21 patients), lost to follow-up (3 patients).

b Reasons for discontinuation: adverse event (3 patients), lost to follow-up (4 patients), other (20 patients), physician decision (6 patients), protocol deviation (3 patients), withdrawal by patient (41 patients).

c Reasons for discontinuation: adverse event (1 patient), death (1 patient), lost to follow-up (6 patients), withdrawal by patient (10 patients).

d Reasons for discontinuation: adverse event (1 patient), death (2 patients), lost to follow-up (3 patients) other (2 patients), withdrawal by patient (8 patients) .

Sources: [redacted]

(Source: CSR Figure ITRN.10.1.)

図 2.7.6.23-3　被験者の内訳（ITRN 試験）

表 2.7.6.23-4　無作為割付時から後観察期間までの被験者の内訳の要約（無作為割付集団）（ITRN 試験）

	HUMALOG (N=337)		LY900014 (N=336)		Total (N=673)		p-values
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	Overall *a
Study Disposition:							
Completed	319	(94.7)	320	(95.2)	639	(94.9)	0.861
Discontinued	18	(5.3)	16	(4.8)	34	(5.1)	0.861
Reasons for Study Discontinuation:							
ADVERSE EVENT	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)	1.000
DEATH	1	(0.3)	2	(0.6)	3	(0.4)	0.624
LOST TO FOLLOW-UP	6	(1.8)	3	(0.9)	9	(1.3)	0.505
OTHER	0	(0.0)	2	(0.6)	2	(0.3)	0.249
WITHDRAWAL BY SUBJECT	10	(3.0)	8	(2.4)	18	(2.7)	0.812
Treatment Disposition:							
Discontinued	18	(5.3)	19	(5.7)	37	(5.5)	0.868
Reasons for Treatment Discontinuation:							
ADVERSE EVENT	3	(0.9)	4	(1.2)	7	(1.0)	0.725
DEATH	0	(0.0)	2	(0.6)	2	(0.3)	0.249
LOST TO FOLLOW-UP	4	(1.2)	1	(0.3)	5	(0.7)	0.373
NON-COMPLIANCE WITH STUDY DRUG	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	1.000
OTHER	1	(0.3)	2	(0.6)	3	(0.4)	0.624
PROTOCOL DEVIATION	1	(0.3)	2	(0.6)	3	(0.4)	0.624
WITHDRAWAL BY SUBJECT	8	(2.4)	8	(2.4)	16	(2.4)	1.000

Abbreviations: N = number of subjects in analysis population ; n = number of subjects within category;
*a - p value for overall treatment effect were computed using Fisher's Exact test.

[redacted]

(Source: CSR Table ITRN.10.1.)

2.7.6.23.2.2 被験者背景

無作為割付された 673 例の被験者背景を表 2.7.6.23-5 に示す。

両投与群の人口統計学的特性は同様で、ベースライン時での特性では、統計学的に有意な差は見られなかった。

全体の年齢の平均値は 60.58 歳で、65 歳未満は 60.3%（406 例）、65 歳以上は 39.7%（267 例）であった。また、75 歳以上は 2.8%（19 例）であった。全体の被験者の 53.3%（359 例）が男性であり、白人は 68.6%（462 例）、ヒスパニック系又はラテン系は 23.3%（157 例）であった。組み入れられた被験者数は、米国（26.9%、181 例）が最も多く、次いで日本（13.8%、93 例）、アルゼンチン（8.3%、56 例）であった。T2D の罹患期間の平均値は 16.5 年であった。BMI の平均値は 32.28 kg/m^2、体重の平均値は 89.92 kg であり、61.8%（416 例）の被験者の BMI は 30 kg/m^2 以上であった。

試験開始前に被験者が使用していた基礎インスリンは、インスリン グラルギン（65.7%）、NPH インスリン（11.3%）、インスリン デグルデク（11.1%）及びインスリン デテミル（12.0%）であった。試験開始前に被験者が使用していた食事時インスリンは、インスリン アスパルト（41.0%）、インスリン リスプロ（36.3%）、レギュラーヒトインスリン（11.9%）及びインスリン グルリジン（10.8%）であった。試験開始前に混合型インスリンを 14.6%（98 例）が使用し、75.0%（505 例）が 1 日 3 回以上の食事時インスリン投与を受けていた。

ベースライン時（Visit 8、0 週時）に被験者が使用していた基礎インスリンは、インスリン グラルギン（76.8%）及びインスリン デグルデク（23.2%）であった。ベースライン時に 70.6%の被験者がメトホルミンの投与を受けており、17.7%の被験者が SGLT-2 阻害剤の投与を受けていた。本試験では 2 種類のインスリン量調整法が用いられ、パターン調整法は 92.0%（619 例）、カーボカウント法は 8.0%（54 例）であった。

スクリーニング時（Visit 1、-9 週時）の HbA1c の平均値は 8.3%であった。ベースライン時では 85.7%（577 例）の被験者の HbA1c は 8%以下であり、平均値は 7.3%に低下した。

組入れ時（Visit 2、-8 週時）の空腹時血糖値の平均値は 162.16 mg/dL であった。ベースライン時では空腹時血糖値の平均値は 123.37 mg/dL に低下した。

表 2.7.6.23-5　被験者背景（無作為割付集団）（ITRN 試験）

Parameter	Humalog (N=337)	LY900014 (N=336)	Total (N=673)	p-value[a]
Sex, n (%)				
Female	162 (48.1)	152 (45.2)	314 (46.7)	0.461
Male	175 (51.9)	184 (54.8)	359 (53.3)	
Age (years)				
Mean (SD)	60.99 (9.24)	60.17 (9.38)	60.58 (9.31)	0.254
Minimum, maximum	28, 84	34, 83	28, 84	
Age group, n (%)				
<65 years	194 (57.6)	212 (63.1)	406 (60.3)	0.143
≥65 years	143 (42.4)	124 (36.9)	267 (39.7)	
<75 years	327 (97.0)	327 (97.3)	654 (97.2)	0.821
≥75 years	10 (3.0)	9 (2.7)	19 (2.8)	
Race, n (%)				
Asian	81 (24.0)	83 (24.7)	164 (24.4)	0.773
Black or African American	16 (4.7)	14 (4.2)	30 (4.5)	
White	229 (68.0)	233 (69.3)	462 (68.6)	
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	78 (23.1)	79 (23.5)	157 (23.3)	0.680
Not Hispanic or Latino	208 (61.7)	214 (63.7)	422 (62.7)	
BMI (kg/m^2)				
Mean (SD)	32.44 (5.79)	32.12 (5.66)	32.28 (5.73)	0.474
Minimum, maximum	18.78, 45.37	19.90, 47.60	18.78, 47.60	
Duration of diabetes (years)				
Mean (SD)	16.56 (7.88)	16.44 (7.76)	16.50 (7.82)	0.836
Minimum, maximum	1.47, 40.16	1.50, 44.15	1.47, 44.15	
HbA1c, mean (SD)				
Study entry (%)	8.30 (0.75)	8.30 (0.79)	8.30 (0.77)	1.000
Study entry (mmol/mol)	67.17 (8.25)	67.17 (8.63)	67.17 (8.43)	
Baseline (%)	7.31 (0.72)	7.27 (0.68)	7.29 (0.70)	0.459
Baseline (mmol/mol)	56.42 (7.92)	55.98 (7.45)	56.20 (7.68)	
FSG, mean (SD)				
Study entry (mg/dL)	163.77 (55.84)	160.57 (56.32)	162.16 (56.06)	0.463
Study entry (mmol/L)	9.09 (3.10)	8.91 (3.13)	9.00 (3.11)	
Baseline (mg/dL)	123.43 (36.86)	123.31 (33.38)	123.37 (35.14)	0.964
Baseline (mmol/L)	6.85 (2.05)	6.85 (1.85)	6.85 (1.95)	

Parameter	Humalog (N=337)	LY900014 (N=336)	Total (N=673)	p-value[a]
Prestudy basal insulin, n (%)				
Insulin glargine	182 (63.2)	197 (68.2)	379 (65.7)	0.749
NPH	33 (11.5)	32 (11.1)	65 (11.3)	
Insulin degludec	35 (12.2)	29 (10.0)	64 (11.1)	
Insulin detemir	38 (13.2)	31 (10.7)	69 (12.0)	
Baseline basal insulin, n (%)				
Insulin glargine	257 (76.3)	260 (77.4)	517 (76.8)	0.833
Insulin degludec	80 (23.7)	76 (22.6)	156 (23.2)	
Baseline OAMs, n (%)				
Metformin	231 (68.5)	244 (72.6)	475 (70.6)	0.246
SGLT-2 inhibitor	54 (16.0)	65 (19.3)	119 (17.7)	0.259
Number of prestudy bolus injections				
<3/day, n (%)	85 (25.2)	83 (24.7)	168 (25.0)	0.876
≥3/day, n (%)	252 (74.8)	253 (75.3)	505 (75.0)	

Abbreviations: BMI = body mass index; FSG = fasting serum glucose; HbA1c = hemoglobin A1c; N = number of patients in population; n = number of patients in the category; NPH = neutral protamine Hagedorn; OAM = oral antihyperglycemic medication; SD = standard deviation; SGLT-2 = sodium glucose cotransporter 2.

[a] p-value for overall treatment effect.

Source: [redacted]

(Source: CSR Table ITRN.11.1.)

2.7.6.23.2.3 有効性

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

主要目的及び多重性を調整した副次目的（H1 から H4）についてグラフィカル・アプローチを用いた解析結果を表 2.7.6.23-6 に示す。

各目的に対し、Efficacy Estimand 及び ITT Estimand に対応した解析方法を用いた。Efficacy Estimand は無作為割付から投与 26 週時までの治験薬の永続的な投与中止前に収集されたすべてのデータを対象とし、ITT Estimand は治験薬の投与を問わず投与 26 週時までに収集されたすべてのデータを対象とした。

主要目的（H1）：血糖コントロール（HbA1c のベースラインから投与 26 週時の変化量）

- 主要目的（H1）は達成された。
  - 本剤食直前群は、血糖コントロールにおいて、ヒューマログ食直前群に対して非劣性を示した。
    - HbA1c の変化量の差（本剤食直前群－ヒューマログ食直前群）の両側 95% CI の上限は、Efficacy Estimand 及び ITT Estimand において、非劣性マージン 0.4%を下回った。
    - HbA1c の変化量の差（本剤食直前群－ヒューマログ食直前群）の両側 95% CI の上限は、Efficacy Estimand 及び ITT Estimand において、非劣性マージン 0.3%を下回った。

多重性を調整した副次目的（H2 及び H3）：MMTT 時の食後血糖値の上昇幅

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

多重性を調整した副次目的（H4）：血糖コントロール（HbA1c のベースラインから投与 26 週時の変化量）

- 多重性を調整した副次目的（H4）は達成されなかった。
  - 本剤食直前群は、血糖コントロールについて、Efficacy Estimand 及び ITT Estimand において、ヒューマログ食直前群に対する優越性を示さなかった。

表 2.7.6.23-6　グラフィカル・アプローチを用いた有効性の解析結果（ITRN 試験）

	Test	LSM (SE)		LSM Difference (95% CI)	p-value	NIM, % [mmol/mol]	Objective Met?
		Humalog	LY900014				
Primary Objective (Efficacy Estimand)							
(H1)							
Change in HbA1c (%)	NI	-0.43 (0.04)	-0.38 (0.04)	0.06 (-0.05, 0.16)		0.4, 0.3	Yes
Change in HbA1c (mmol/mol)		-4.7 (0.46)	-4.1 (0.46)	0.6 (-0.6, 1.8)		[4.4, 3.3]	
Primary Objective (ITT Estimand)							
(H1)							
Change in HbA1c (%)	NI	-0.46 (0.05)	-0.43 (0.05)	0.03 (-0.08, 0.13)		0.4, 0.3	Yes
Change in HbA1c (mmol/mol)		-5.0 (0.57)	-4.7 (0.57)	0.3 (-0.8, 1.4)		[4.4, 3.3]	
Multiplicity Adjusted Objectives (Efficacy Estimand)							
(H2)							
1-hour PPG excursion (mg/dL)	SUP	74.9 (3.60)	63.1 (3.60)	-11.8 (-18.1, -5.5)	<0.001		Yes
1-hour PPG excursion (mmol/L)		4.16 (0.20)	3.50 (0.20)	-0.66 (-1.01, -0.30)			
(H3)							
2-hour PPG excursion (mg/dL)	SUP	97.8 (4.50)	80.4 (4.50)	-17.4 (-25.3, -9.5)	<0.001		Yes
2-hour PPG excursion (mmol/L)		5.43 (0.25)	4.47 (0.25)	-0.96 (-1.41, -0.52)			
(H4)							
Change in HbA1c (%)	SUP	-0.43 (0.04)	-0.38 (0.04)	0.06 (-0.05, 0.16)	0.303		No
Change in HbA1c (mmol/mol)		-4.7 (0.46)	-4.1 (0.46)	0.6 (-0.6, 1.8)			
Multiplicity Adjusted Objectives (ITT Estimand)							
(H2)							
1-hour PPG excursion (mg/dL)	SUP	74.6 (3.56)	62.6 (3.56)	-12.0 (-18.3, -5.7)	<0.001		Yes
1-hour PPG excursion (mmol/L)		4.14 (0.20)	3.48 (0.20)	-0.67 (-1.01, -0.32)			
(H3)							
2-hour PPG excursion (mg/dL)	SUP	97.9 (4.43)	80.3 (4.43)	-17.6 (-25.4, -9.8)	<0.001		Yes
2-hour PPG excursion (mmol/L)		5.44 (0.25)	4.46 (0.25)	-0.98 (-1.41, -0.54)			
(H4)							
Change in HbA1c (%)	SUP	-0.46 (0.05)	-0.43 (0.05)	0.03 (-0.08, 0.13)	0.624		No
Change in HbA1c (mmol/mol)		-5.0 (0.57)	-4.7 (0.57)	0.3 (-0.8, 1.4)			

Abbreviations: CI = confidence interval; H = hypothesis; HbA1c = hemoglobin A1c; ITT = intention to treat; LSM = least squares mean; NI = noninferiority comparison; NIM = noninferiority margin; PPG = postprandial glucose; SE = standard error; SUP = superiority comparison.
(Source: CSR Table ITRN.11.2.)

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

HbA1c のベースラインから投与 26 週時の変化量を表 2.7.6.23-7 に示す。HbA1c のベースラインから投与 26 週時の変化量における最小二乗平均値の差（本剤食直前群－ヒューマログ食直前群）の両側 95% CI の上限が非劣性マージン 0.4%を下回ったことから、Efficacy Estimand［表 2.7.6.23-7 及び ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table ITRN.14.11］において、本剤食直前群のヒューマログ食直前群に対する非劣性が示された。また、ITT Estimand においても同様の結果が見られた［表 2.7.6.23-7 及び ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table ITRN.14.12］。

導入期間及び無作為割付時から投与 26 週時までの HbA1c 値の経時的推移を図 2.7.6.23-4 に示す。HbA1c 値は導入期間及び無作為割付時から投与 26 週時まで、両投与群で有意に改善した。導入期間及び無作為割付時から投与 26 週時までのいずれの時点でも投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

表 2.7.6.23-7　HbA1c のベースラインから投与 26 週時の変化量（無作為割付症例）（ITRN 試験）

Treatment Group	HbA1c, LSM (SE)			LSM Difference[a] (95% CI) at Week 26	p-value at Week 26
	Baseline	Week 26	Change from Baseline at Week 26		
Efficacy Estimand, HbA1c (%)					
Humalog	7.31 (0.04)	6.86 (0.04)	-0.43 (0.04)	0.06 (-0.05, 0.16)	0.303[b]
LY900014	7.28 (0.04)	6.92 (0.04)	-0.38 (0.04)		
ITT Estimand, HbA1c (%)					
Humalog	7.31 (0.04)	6.83 (0.05)	-0.46 (0.05)	0.03 (-0.08, 0.13)	0.624[c]
LY900014	7.28 (0.04)	6.86 (0.05)	-0.43 (0.05)		
Efficacy Estimand, HbA1c (mmol/mol)					
Humalog	56.4 (0.42)	51.5 (0.46)	-4.7 (0.46)	0.6 (-0.6, 1.8)	0.303[b]
LY900014	56.0 (0.42)	52.1 (0.46)	-4.1 (0.46)		
ITT Estimand, HbA1c (mmol/mol)					
Humalog	56.4 (0.42)	51.2 (0.57)	-5.0 (0.57)	0.3 (-0.8, 1.4)	0.624[c]
LY900014	56.0 (0.42)	51.5 (0.57)	-4.7 (0.57)		

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; HbA1c = hemoglobin A1c; LSM = least squares mean; MMRM = mixed-effects model for repeated measures; SE = standard error.

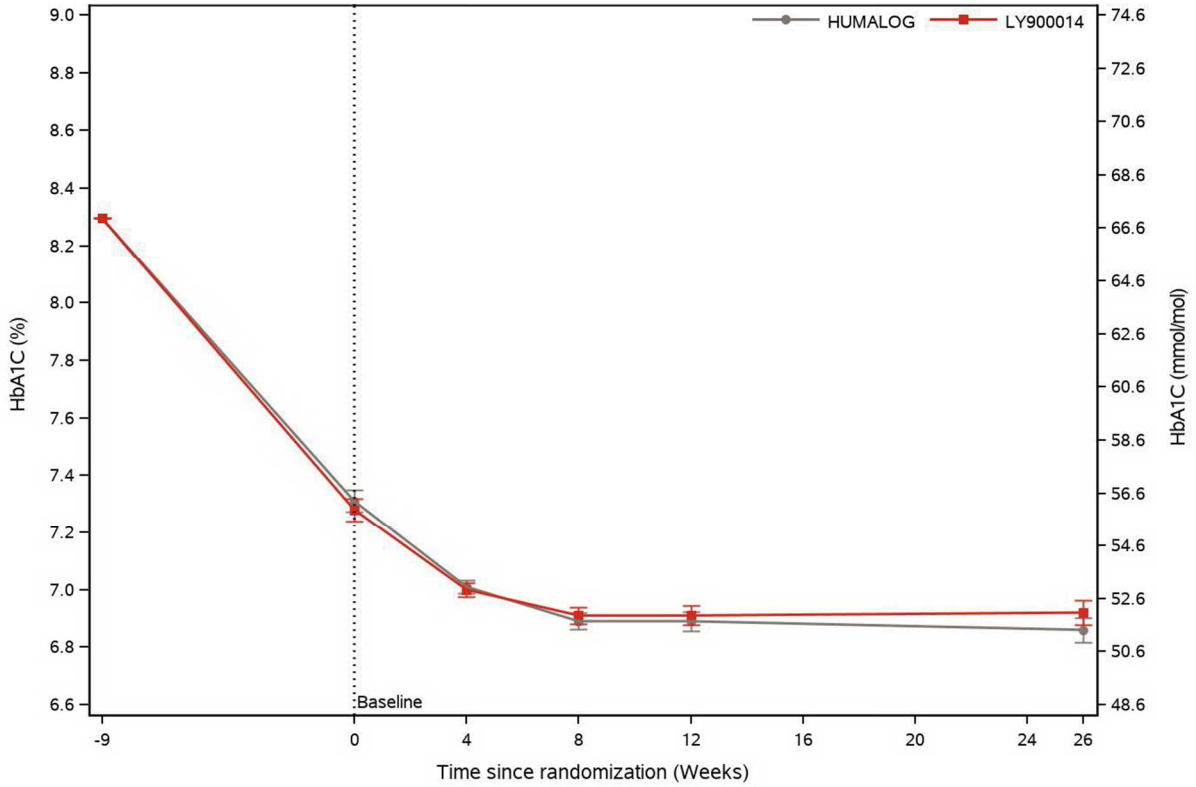
[a] LY900014 – Humalog.

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

[c] ANCOVA model for endpoint measures: Variable = baseline + pooled country + number of bolus injections at study entry stratum + type of basal at lead-in stratum + treatment (type III sum of squares).

Sources: [redacted]

(Source: CSR Table ITRN.11.3.)



Abbreviations: HbA1c = hemoglobin A1c; LSM = least squares mean; SE = standard error.
Data are mean at study entry and LSM (SE) at other visits
Source: [redacted]
(Source: CSR Figure ITRN.11.1.)

図 2.7.6.23-4　導入期間及び無作為割付時から投与 26 週時までの HbA1c 値の経時的推移（無作為割付集団）（ITRN 試験）

2.7.6.23.2.3.2　副次的評価項目

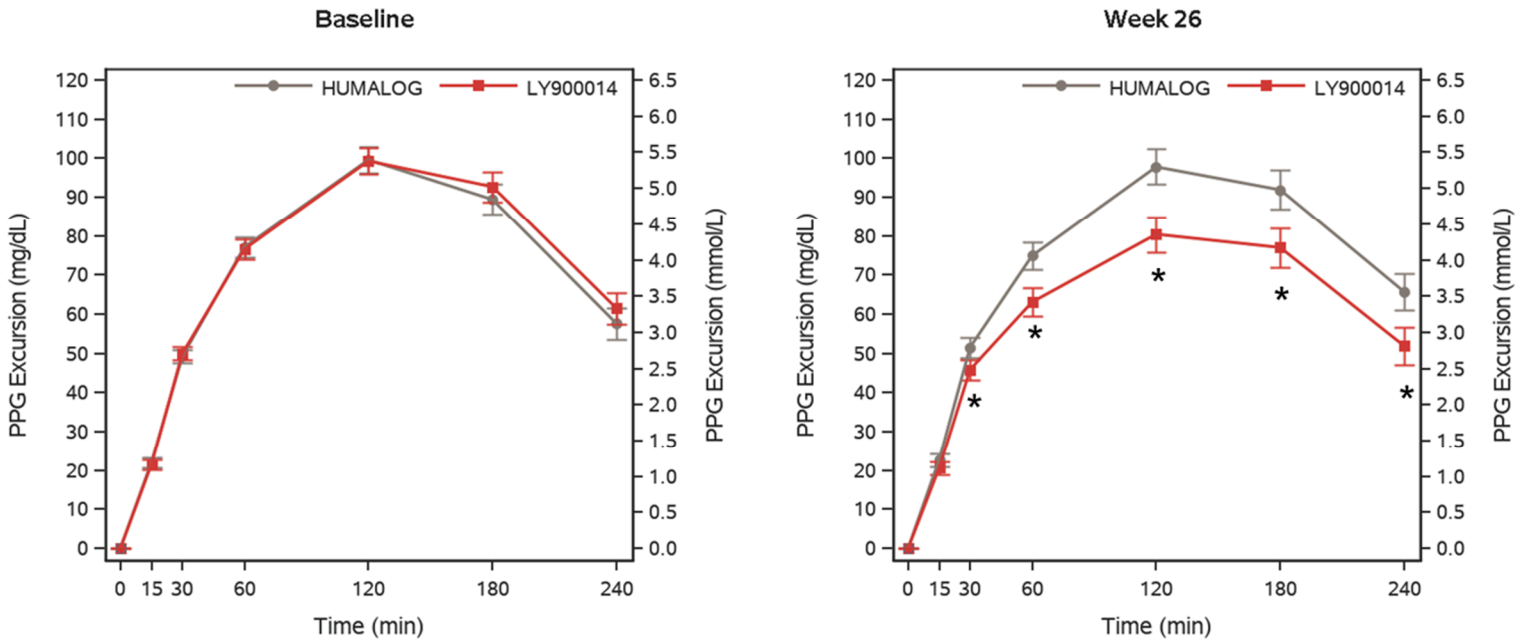
2.7.6.23.2.3.2.1　混合食負荷試験（MMTT）

MMTT 時の食後血糖値の上昇幅

ベースライン時及び投与 26 週時における MMTT 時の食後血糖値の上昇幅の推移を図 2.7.6.23-5 に、投与 26 週時における MMTT 時の本剤食直前群とヒューマログ食直前投与群との食後血糖値の上昇幅の差を表 2.7.6.23-8 に示す。各投与群での投与 26 週時における MMTT 時のベースラインとの食後血糖値の上昇幅の差は ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table ITRN.14.39（Efficacy Estimand）及び Table ITRN.14.40（ITT Estimand）に示す。

- ベースライン時及び投与 26 週時のいずれも、両投与群で食後血糖値の上昇幅（平均値）は食事開始時から増加し、120 分後に減少した（図 2.7.6.23-5）。
- 投与 26 週時における食後血糖値の上昇幅（平均値）は、Efficacy Estimand では食後 30 分から食後 4 時間までのすべての測定時点で、ヒューマログ食直前群と比較して本剤食直前群で統計学的に有意に小さかった［表 2.7.6.23-8 及び ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table ITRN.14.39］。

- Efficacy Estimand と同様の結果が ITT Estimand でも認められた［表 2.7.6.23-8 及び ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table ITRN.14.40］。
- 本剤食直前群は、食後 1 時間及び食後 2 時間の血糖値の上昇幅のコントロールについて、Efficacy Estimand 及び ITT Estimand において、ヒューマログ食直前群に対して優越性を示した。
- 投与 26 週時における MMTT 時の食事時インスリン量は、本剤食直前群が 17 U（0.19 U/kg）、ヒューマログ食直前群が 17 U（0.18 U/kg）であり、両投与群で同様であった［ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table ITRN.14.41］。



Note: Data are LSM (SE).
Abbreviations: LSM = least squares mean;PPG = postprandial glucose; SE = standard error.
*p<0.05 at 30 minutes; p<0.001 at 60, 120, and 180 minutes; and p=0.001 at 240 minutes.
Sources: [redacted]
(Source: CSR Figure ITRN.11.2.)

図 2.7.6.23-5　ベースライン時及び投与 26 週時（治験薬投与中止前）における MMTT 時の食後血糖値の上昇幅の推移
（左図：ベースライン時、右図：投与 26 週時）（無作為割付集団）（ITRN 試験）

表 2.7.6.23-8 投与 26 週時における MMTT 時の本剤食直前群とヒューマログ食直前群との食後血糖値の上昇幅の差（無作為割付集団）（ITRN 試験）

Time After Meal		LSM (SE) mg/dL [mmol/L]	LSM Difference (95% CI)[a] mg/dL [mmol/L]	p-value[b]
Efficacy Estimand				
15 minutes	Humalog	22.7 (1.69) [1.26 (0.09)]	-2.1 (-5.0, 0.9) [-0.11 (-0.28, 0.05)]	0.174
	LY900014	20.6 (1.70) [1.15 (0.09)]		
30 minutes	Humalog	51.6 (2.58) [2.86 (0.14)]	-5.6 (-10.2, -1.1) [-0.31 (-0.56, -0.06)]	0.015
	LY900014	45.9 (2.57) [2.55 (0.14)]		
1 hour	Humalog	74.9 (3.60) [4.16 (0.20)]	-11.8 (-18.1, -5.5) [-0.66 (-1.01, -0.30)]	<0.001
	LY900014	63.1 (3.60) [3.50 (0.20)]		
2 hours	Humalog	97.8 (4.50) [5.43 (0.25)]	-17.4 (-25.3, -9.5) [-0.96 (-1.41, -0.52)]	<0.001
	LY900014	80.4 (4.50) [4.47 (0.25)]		
3 hours	Humalog	91.9 (4.98) [5.10 (0.28)]	-14.9 (-23.6, -6.2) [-0.83 (-1.31, -0.34)]	<0.001
	LY900014	77.0 (4.98) [4.28 (0.28)]		
4 hours	Humalog	65.7 (4.76) [3.65 (0.26)]	-13.8 (-22.1, -5.4) [-0.76 (-1.23,-0.30)]	0.001
	LY900014	51.9 (4.76) [2.88 (0.26)]		
ITT Estimand				
15 minutes	Humalog	22.5 (1.67) [1.25 (0.09)]	-1.9 (-4.9, 1.1) [-0.11 (-0.27, 0.06)]	0.207
	LY900014	20.6 (1.68) [1.14 (0.09)]		
30 minutes	Humalog	51.4 (2.55) [2.85 (0.14)]	-5.6 (-10.1, -1.1) [-0.31 (-0.56, -0.06)]	0.014
	LY900014	45.8 (2.53) [2.54 (0.14)]		
1 hour	Humalog	74.6 (3.56) [4.14 (0.20)]	-12.0 (-18.3, -5.7) [-0.67 (-1.01, -0.32)]	<0.001
	LY900014	62.6 (3.56) [3.48 (0.20)]		
2 hours	Humalog	97.9 (4.43) [5.44 (0.25)]	-17.6 (-25.4, -9.8) [-0.98 (-1.41, -0.54)]	<0.001
	LY900014	80.3 (4.43) [4.46 (0.25)]		
3 hours	Humalog	92.3 (4.91) [5.13 (0.27)]	-15.2 (-23.8, -6.6) [-0.85 (-1.32, -0.37)]	<0.001
	LY900014	77.1 (4.92) [4.28 (0.27)]		
4 hours	Humalog	65.7 (4.70) [3.65 (0.26)]	-13.9 (-22.2, -5.6) [-0.77 (-1.23, -0.31)]	0.001
	LY900014	51.8 (4.70) [2.88 (0.26)]		

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; HbA1c = hemoglobin A1c; ITT = intention to treat; LSM = least squares mean; SE = standard error.

[a] LY900014 - Humalog.

[b] ANCOVA model: Variable = baseline + pooled country + HbA1c stratum at baseline + number of bolus injections at study entry stratum + type of basal at lead-in stratum + treatment (type III sum of squares).

Sources: [redacted]

(Source: CSR Table ITRN.11.4.)

MMTT 時の血糖値

ベースライン時及び投与 26 週時における MMTT 時の空腹時血糖値及び食後血糖値を ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table ITRN.14.42 に示す。

- 投与 26 週時における MMTT 時の空腹時血糖値（最小二乗平均値）は本剤食直前群が 129.1 mg/dL、ヒューマログ食直前群が 125.7 mg/dL であり、両投与群で同様であった。
- 投与 26 週時における食後血糖値の上昇幅（平均値）は、食後 60 分及び食後 4 時間の測定時点で、ヒューマログ食直前群と比較して本剤食直前群で有意に小さかった。

- 投与 26 週時における MMTT 時の食後最高血糖値（最小二乗平均値）は、ヒューマログ食直前群（244.1 mg/dL）と比較して本剤食直前群（233.7 mg/dL）で有意に低かった（p=0.015）。

MMTT 時の iAUC

MMTT 時の食事開始時の血糖値で補正した血糖値 - 時間曲線下面積（iAUC）を ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table ITRN.14.44 に示す。

投与 26 週時において、4 時間のすべての測定時点までの iAUC は、ヒューマログ食直前群と比較して本剤食直前群で統計学的に有意に小さかった。

MMTT 時の血糖変動

MMTT 時の血糖変動を ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table ITRN.14.45 に示す。

投与 26 週時における MMTT 時の血糖値の SD（最小二乗平均値）は、ヒューマログ食直前群（47.5 mg/dL）と比較して本剤食直前群（43.4 mg/dL）で有意に小さかった（p=0.003）。

投与 26 週時における MMTT 時の血糖の変動係数では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

2.7.6.23.2.3.2.2　HbA1c 目標値を達成した被験者の割合

HbA1c 目標値（6.5%以下及び 7%未満）を達成した被験者の割合を表 2.7.6.23-9 に示す。

いずれの測定時点においても、HbA1c 値が 6.5%以下を達成した被験者の割合では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

HbA1c 値が 7%未満を達成した被験者の割合は、投与 8 週時でヒューマログ食直前群［49.25%（164 例）］と比較して本剤食直前群［56.53%（186 例）］で統計学的に有意に高かった（p=0.049）。

投与 26 週時に HbA1c 値が 7%未満を達成した被験者の割合は、本剤食直前群［58.23%（184 例）］とヒューマログ食直前群［52.50%（168 例）］で同様であった。

表 2.7.6.23-9　無作為割付時から投与 26 週時までに HbA1c 目標値を達成した被験者の割合（無作為割付集団）（ITRN 試験）

Variable Analyzed: HbA1c <= 6.5%

Time Point Treatment	N	n	(%)	Odds Ratio (Treatment/Control) *a*b*c	(95% CI) *a*b*c	Between Treatment p-value *a*b*c
Baseline						
HUMALOG	335	42	12.54			
LY900014	334	44	13.17	1.06	(0.67, 1.66)	0.807
Week 4 (Visit11)						
HUMALOG	335	82	24.48			
LY900014	332	79	23.80	0.67	(0.40, 1.14)	0.138
Week 8 (Visit13)						
HUMALOG	333	108	32.43			
LY900014	329	101	30.70	0.73	(0.48, 1.13)	0.161
Week 12 (Visit15)						
HUMALOG	331	103	31.12			
LY900014	325	107	32.92	0.95	(0.64, 1.40)	0.801

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; n = number of subjects in the specified category.
Note 1: Only subjects with non-missing baseline value and at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in analysis.
Note 2: HUMALOG was used as the reference group.
Note 3: Odds Ratio calculated based on LSMean.
***a - Odds ratio, CI, and p-value for post-baseline measures are from longitudinal logistic regression model with Baseline value, Treatment, Time, Baseline value-by-time interaction and Treatment-by-time interaction as factors.**
Variance-Covariance structure for HbA1c <= 6.5%: Unstructured.
Variance-Covariance structure for HbA1c < 7%: Toeplitz.
***b - Odds ratio, CI, and p-value for baseline measures are from logistic regression model with Treatment as factors.**
***c - Odds ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from logistic regression model with Baseline value, Treatment as factors**

Proportion of Patients Achieving HbA1c Targets
Longitudinal Logistic Regression and Logistic Regression
From Randomization to Week 26 Prior to Discontinuation of IP **PDPM**
All Randomized Patients
I8B-MC-ITRN

Variable Analyzed: HbA1c <= 6.5%

Time Point Treatment	N	n	(%)	Odds Ratio (Treatment/Control) *a*b*c	(95% CI) *a*b*c	Between Treatment p-value *a*b*c
Week 26 (Visit18)						
HUMALOG	320	113	35.31			
LY900014	316	121	38.29	1.02	(0.72, 1.45)	0.912
Endpoint (Week 26 Bf Trt Dc)						
HUMALOG	335	120	35.82			
LY900014	334	123	36.83	0.99	(0.70, 1.41)	0.955

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; n = number of subjects in the specified category.
Note 1: Only subjects with non-missing baseline value and at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in analysis.
Note 2: HUMALOG was used as the reference group.
Note 3: Odds Ratio calculated based on LSMean.
***a - Odds ratio, CI, and p-value for post-baseline measures are from longitudinal logistic regression model with Baseline value, Treatment, Time, Baseline value-by-time interaction and Treatment-by-time interaction as factors.**
Variance-Covariance structure for HbA1c <= 6.5%: Unstructured.
Variance-Covariance structure for HbA1c < 7%: Toeplitz.
***b - Odds ratio, CI, and p-value for baseline measures are from logistic regression model with Treatment as factors.**
***c - Odds ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from logistic regression model with Baseline value, Treatment as factors**

Proportion of Patients Achieving HbA1c Targets
Longitudinal Logistic Regression and Logistic Regression
From Randomization to Week 26 Prior to Discontinuation of IP **PDPM**
All Randomized Patients
I8B-MC-ITRN

Variable Analyzed: HbA1c < 7%

Time Point Treatment	N	n	(%)	Odds Ratio (Treatment/Control) *a*b*c	(95% CI) *a*b*c	Between Treatment p-value *a*b*c
Baseline						
HUMALOG	335	103	30.75			
LY900014	334	113	33.83	1.15	(0.83, 1.59)	0.395
Week 4 (Visit11)						
HUMALOG	335	151	45.07			
LY900014	332	166	50.00	1.19	(0.76, 1.87)	0.455
Week 8 (Visit13)						
HUMALOG	333	164	49.25			
LY900014	329	186	56.53	1.51	(1.00, 2.27)	0.049
Week 12 (Visit15)						
HUMALOG	331	171	51.66			
LY900014	325	187	57.54	1.31	(0.89, 1.94)	0.167

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; n = number of subjects in the specified category.
Note 1: Only subjects with non-missing baseline value and at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in analysis.
Note 2: HUMALOG was used as the reference group.
Note 3: Odds Ratio calculated based on LSMean.
***a - Odds ratio, CI, and p-value for post-baseline measures are from longitudinal logistic regression model with Baseline value, Treatment, Time, Baseline value-by-time interaction and Treatment-by-time interaction as factors.**
Variance-Covariance structure for HbA1c <= 6.5%: Unstructured.
Variance-Covariance structure for HbA1c < 7%: Toeplitz.
***b - Odds ratio, CI, and p-value for baseline measures are from logistic regression model with Treatment as factors.**
***c - Odds ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from logistic regression model with Baseline value, Treatment as factors**



Proportion of Patients Achieving HbA1c Targets **page 4 of 4**
Longitudinal Logistic Regression and Logistic Regression
From Randomization to Week 26 Prior to Discontinuation of IP **PDPM**
All Randomized Patients
I8B-MC-ITRN

Variable Analyzed: HbA1c < 7%

Time Point Treatment	N	n	(%)	Odds Ratio (Treatment/Control) *a*b*c	(95% CI) *a*b*c	Between Treatment p-value *a*b*c
Week 26 (Visit18)						
HUMALOG	320	168	52.50			
LY900014	316	184	58.23	1.24	(0.87, 1.77)	0.238
Endpoint (Week 26 Bf Trt Dc)						
HUMALOG	335	178	53.13			
LY900014	334	190	56.89	1.15	(0.81, 1.62)	0.440

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; n = number of subjects in the specified category.
Note 1: Only subjects with non-missing baseline value and at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in analysis.
Note 2: HUMALOG was used as the reference group.
Note 3: Odds Ratio calculated based on LSMean.
***a - Odds ratio, CI, and p-value for post-baseline measures are from longitudinal logistic regression model with Baseline value, Treatment, Time, Baseline value-by-time interaction and Treatment-by-time interaction as factors.**
Variance-Covariance structure for HbA1c <= 6.5%: Unstructured.
Variance-Covariance structure for HbA1c < 7%: Toeplitz.
***b - Odds ratio, CI, and p-value for baseline measures are from logistic regression model with Treatment as factors.**
***c - Odds ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from logistic regression model with Baseline value, Treatment as factors**

[redacted]

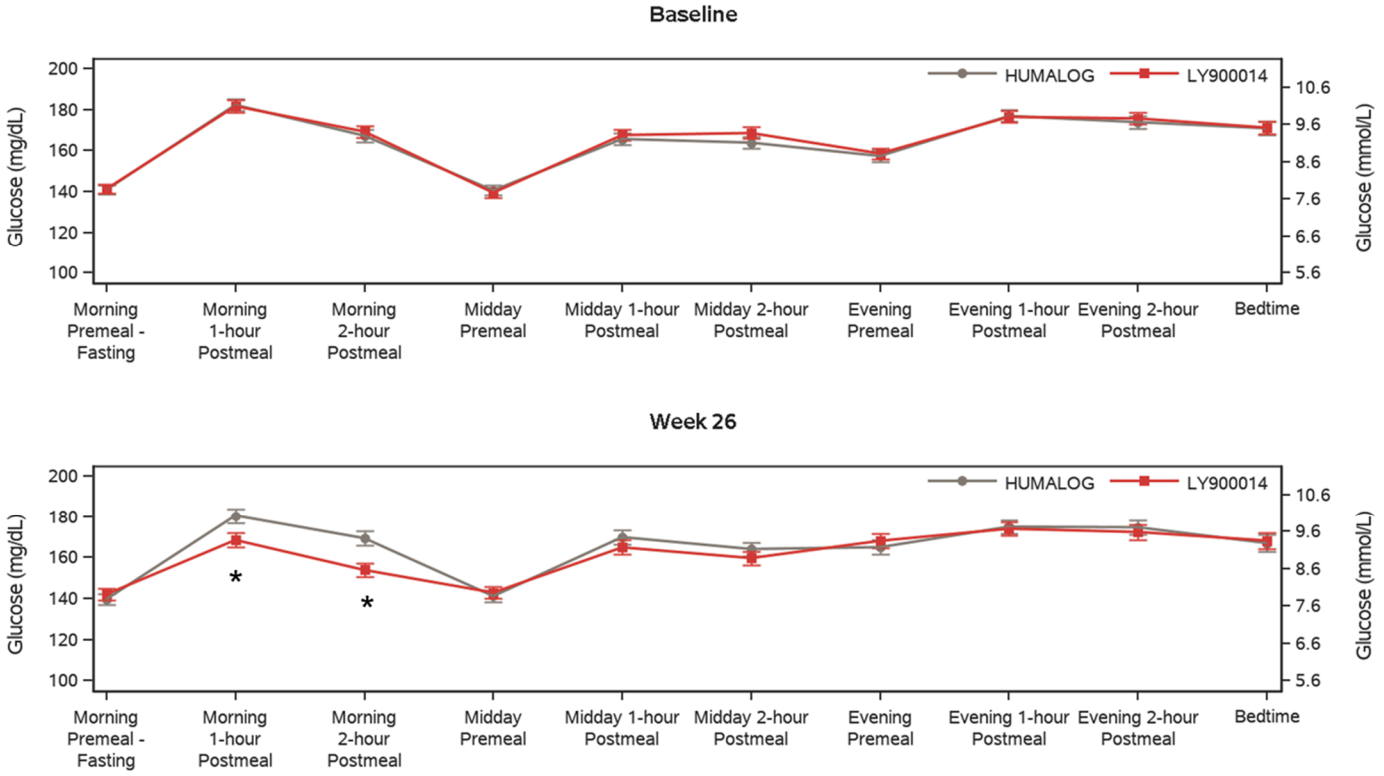
(Source: CSR Table ITRN.11.5.)

2.7.6.23.2.3.2.3　血糖自己測定（SMBG）

10 ポイント SMBG プロファイル

ベースライン時及び投与 26 週時における 10 ポイント SMBG の各測定時点での平均血糖値を図 2.7.6.23-6 に、Visit 別の 10 ポイント SMBG の平均血糖値を ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table ITRN.14.46 に示す。

投与 26 週時における 10 ポイント SMBG で得られた血糖値（最小二乗平均値）では、朝食後 1 時間（本剤食直前群 168.4 mg/dL、ヒューマログ食直前群 180.4 mg/dL、$p<0.001$）及び朝食後 2 時間（本剤食直前群 153.8 mg/dL、ヒューマログ食直前群 169.3 mg/dL、$p<0.001$）でヒューマログ食直前群と比較して本剤食直前群で統計学的に有意に低かった。投与 26 週時における他の測定時点では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。



Note: Data are LSM (SE).
Abbreviations: LSM = least squares mean; SE = standard error.
*p<0.001.
Sources: [redacted]
(Source: CSR Figure ITRN.11.3.)

図 2.7.6.23-6　ベースライン時及び投与 26 週時における 10 ポイント SMBG プロファイル（無作為割付集団）（ITRN 試験）

10 ポイント SMBG から算出した 1 日平均血糖値

投与 26 週時における 1 日平均血糖値は、本剤食直前群 159.3 mg/dL、ヒューマログ食直前群 162.4 mg/dL であり、両投与群で同様であった。1 日の食後 1 時間の平均血糖値（本剤食直前群 166.2 mg/dL、ヒューマログ食直前群 173.0 mg/dL、p=0.010）及び 1 日の食後 2 時間の平均血糖値（本剤食直前群 159.6 mg/dL、ヒューマログ食直前群 166.7 mg/dL、p=0.013）では、ヒューマログ食直前群と比較して本剤食直前群で低かった。投与 26 週時における 1 日の食事開始前の平均血糖値では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

10 ポイント SMBG による食後血糖値の上昇幅

Visit 別の 10 ポイント SMBG による食後血糖値の上昇幅を ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table ITRN.14.47 に示す。

投与 26 週時における食後血糖値の上昇幅（最小二乗平均値の差）は、朝食前から食後 1 時間（-14.7 mg/dL、p<0.001）、朝食前から食後 2 時間（-18.0 mg/dL、p<0.001）、食前から食後 1 時間の 1 日平均（-9.2 mg/dL、p<0.001）、食前から食後 2 時間の 1 日平均（-9.7 mg/dL、p<0.001）でヒューマログ食直前群と比較して本剤食直前群で小さかった。投与 26 週時において、朝食以外の食事（昼食、夕食）では、食後血糖値の上昇幅は、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

10 ポイント SMBG による血糖値の変動

Visit 別の 10 ポイント SMBG プロファイルの日間変動を ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table ITRN.14.48 に、日内変動を ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table ITRN.14.49 に示す。

投与 26 週時において SMBG から得られた血糖値の日間及び日内変動（変動係数及び SD）では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

2.7.6.23.2.3.2.4 インスリン量

ベースライン時及び投与 26 週時における基礎インスリン、食事時インスリン及び総インスリンの量を表 2.7.6.23-10 に、Visit 別の基礎インスリン、食後インスリン及び総インスリンの量並びに食事時インスリン/総インスリン量比を ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table ITRN.14.37 に示す。

基礎インスリン量では、投与 26 週時において投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

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

総インスリン量は、投与 26 週時においてヒューマログ食直前群と比較して本剤食直前群で高用量であったが、体重で調整した総インスリン量（U/kg/day）では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

食事時インスリン/総インスリン量比では、投与 26 週時において投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった（本剤食直前群 49.7%、ヒューマログ食直前群 48.5%）［ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table ITRN.14.37］。

表 2.7.6.23-10 ベースライン時及び投与 26 週時における基礎インスリン、食事時インスリン及び総インスリン量（U/day 及び U/kg/day）（無作為割付集団）（ITRN 試験）

Time Point		Treatment Group	n	LSM (SE)	LSM Difference (95% CI)	p-value[a]
Basal						
Baseline	U/day	Humalog	317	46.4 (1.61)	2.9 (-1.5, 7.4)	0.196
		LY900014	323	49.4 (1.60)		
	U/kg/day	Humalog	317	0.51 (0.02)	0.03 (-0.01, 0.07)	0.188
		LY900014	323	0.53 (0.02)		
Week 26	U/day	Humalog	287	52.3 (0.82)	0.4 (-1.8, 2.6)	0.728
		LY900014	297	52.7 (0.81)		
	U/kg/day	Humalog	287	0.56 (0.01)	0.00 (-0.02, 0.02)	0.785
		LY900014	297	0.56 (0.01)		
Bolus						
Baseline	U/day	Humalog	330	39.6 (1.61)	2.6 (-1.9, 7.1)	0.254
		LY900014	330	42.2 (1.61)		
	U/kg/day	Humalog	330	0.43 (0.02)	0.02 (-0.02, 0.07)	0.241
		LY900014	330	0.46 (0.02)		
Week 26	U/day	Humalog	304	49.5 (1.41)	3.7 (0.2, 7.2)	0.037
		LY900014	305	53.2 (1.41)		
	U/kg/day	Humalog	304	0.53 (0.01)	0.03 (0.00, 0.07)	0.056
		LY900014	305	0.56 (0.01)		
Total						
Baseline	U/day	Humalog	316	86.6 (2.87)	4.8 (-3.2, 12.7)	0.238
		LY900014	321	91.4 (2.85)		
	U/kg/day	Humalog	316	0.94 (0.03)	0.04 (-0.02, 0.11)	0.207
		LY900014	321	0.99 (0.03)		
Week 26	U/day	Humalog	284	101.2 (1.93)	5.2 (0.3, 10.2)	0.038
		LY900014	295	106.5 (1.92)		
	U/kg/day	Humalog	284	1.08 (0.02)	0.04 (0.00, 0.09)	0.061
		LY900014	295	1.13 (0.02)		

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; CI = confidence interval; HbA1c = hemoglobin A1c; LSM = least squares mean; MMRM = mixed-effects model for repeated measures; n = number of patients; SE = standard error; U = units.

[a] p-value at baseline is from ANOVA for baseline measures: Variable = treatment (type III sum of squares); p-value at Week 26 is from the MMRM for postbaseline measures: Variable = baseline + pooled country + HbA1c stratum at baseline + number of bolus injections at study entry stratum + type of basal at lead-in stratum + treatment + time + treatment*time (type III sum of squares).

Source: [redacted]

(Source: CSR Table ITRN.11.6.)

2.7.6.23.2.3.2.5 1,5-アンヒドログルシトール（1,5-AG）

Visit 別の 1,5-AG 値を ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table ITRN.14.50 に示す。

1,5-AG 値はベースラインから投与 26 週時まで両投与群で増加（改善）した［投与 26 週時における変化量（最小二乗平均値）：本剤食直前群 1.99 mg/dL、ヒューマログ食直前群 2.15 mg/dL］。いずれの測定時点においても投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

2.7.6.23.2.4 安全性

2.7.6.23.2.4.1 治験薬の曝露状況

無作為割付時から投与 26 週時までの治験薬の曝露状況を表 2.7.6.23-11 に示す。

治験薬の曝露期間の平均値は、本剤食直前群が 178.3 日、ヒューマログ食直前群が 181.0 日であり、約 86%の被験者が 180 日以上治験薬を投与された。総曝露量は、本剤食直前群が 164.0 人年、ヒューマログ食直前群が 167.0 人年であった。

表 2.7.6.23-11 治験薬の曝露状況（無作為割付集団）（ITRN 試験）

	HUMALOG (N=337) n (%)	LY900014 (N=336) n (%)	Total (N=673) n (%)
Days of exposure			
> 0 to < 30	1 (0.3)	5 (1.5)	6 (0.9)
>= 30 to < 90	8 (2.4)	5 (1.5)	13 (1.9)
>= 90 to < 180	33 (9.8)	45 (13.4)	78 (11.6)
>= 180	295 (87.5)	281 (83.6)	576 (85.6)
Patient days of exposure			
Number of patients	337	336	673
Mean	181.0	178.3	179.6
SD	22.70	27.82	25.40
Minimum	16	2	2
Q1	182	182	182
Median	183.0	183.0	183.0
Q3	187	185	186
Maximum	222	234	234
Total patient-year[1]	167.0	164.0	331.0

Notes: N=number of patients in the analysis population; n=number of patients in the specified category; SD=standard deviation.
Duration of exposure is calculated as: date of last dose − date of first dose + 1.
[1] Total patient-year is calculated as sum of duration of exposure in days for all patients in dosing regimen / 365.25.

[redacted]

(Source: CSR Table ITRN.12.1.)

2.7.6.23.2.4.2　有害事象の要約

無作為割付時から後観察期間に発現した有害事象の要約を表 2.7.6.23-12 に示す。

本剤食直前群で治験薬を投与された 336 例のうち、有害事象は 206 例（61.3%）、重篤な有害事象は 29 例（8.6%）に発現した。ヒューマログ食直前群で治験薬を投与された 337 例のうち、有害事象は 195 例（57.9%）、重篤な有害事象は 32 例（9.5%）に発現した。試験中止に至った有害事象は、本剤食直前群で 3 例（0.9%）、ヒューマログ食直前群で 2 例（0.6%）に発現した。無作為割付時から後観察期間に本剤食直前群の 2 例（0.6%）、ヒューマログ食直前群の 1 例（0.3%）が死亡した。

表 2.7.6.23-12 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（ITRN 試験）

	HUMALOG N=(337)		LY900014 N=(336)		Total N=(673)		p-value
Number of Subjects*a	n	(%)	n	(%)	n	(%)	Overall*d
Deaths*b	1	(0.3)	2	(0.6)	3	(0.4)	0.624
Serious Adverse Events	32	(9.5)	29	(8.6)	61	(9.1)	0.789
Discontinuations from Study due to an Adverse Event	2	(0.6)	3	(0.9)	5	(0.7)	0.686
Discontinuations from Study Treatment due to an Adverse Event	3	(0.9)	6	(1.8)	9	(1.3)	0.340
Treatment-emergent Adverse Events	195	(57.9)	206	(61.3)	401	(59.6)	0.388
Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment*c	11	(3.3)	15	(4.5)	26	(3.9)	0.433

Abbreviations: N = number of subjects in analysis population; n = number of subjects with at least one adverse event per event type.
- = not calculable;
*a - Subjects may be counted in more than one category.
*b - Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.
*c - Includes events that were considered related to study treatment as judged by the investigator.
*d - p-value for overall treatment effect were computed using Fisher's exact test.

[redacted]

(Source: CSR Table ITRN.12.3.)

2.7.6.23.2.4.3 有害事象

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

無作為割付時から後観察期間で、治験薬投与後に新たに発現した、又はベースライン時より悪化した有害事象（因果関係を問わない／因果関係が否定できない）の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.23-20 に示す。

1 件以上の有害事象が発現した被験者の割合は、ヒューマログ食直前群 57.9%（195 例）及び本剤食直前群 61.3%（206 例）で同様であった。全体で、最も多く見られた有害事象は上咽頭炎（11.6%）で、次いで上気道感染（6.7%）であった。

1 件以上の因果関係が否定できない有害事象が発現した被験者の割合は、ヒューマログ食直前群 3.3%（11 例）及び本剤食直前群 4.5%（15 例）で同様であった。そのうち因果関係が否定できない有害事象を発現割合順に見ると低血糖（0.9%）［ヒューマログ食直前群 3 例（0.9%）、本剤食直前群 3 例（0.9%）］、次いで注射部位疼痛（0.6%）［ヒューマログ食直前群 0 例（0.0%）、本剤食直前群 4 例（1.2%）］であった。低血糖に関する評価は第 2.7.6.23.2.4.6 項に示す。

2.7.6.23.2.4.4 死亡及びその他重篤な有害事象

全試験期間中に 3 例（ヒューマログ食直前群 1 例、本剤食直前群 2 例）が死亡した。ヒューマログ食直前群の 1 例で、治験薬投与開始から約 4 ヵ月後に死亡に至る重篤な有害事象として[redacted]が報告された。本剤食直前群の 1 例は治験薬投与開始から約 4.5 ヵ月後に、重篤な有害事象として[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]を発現し、死亡に至った。また、本剤食直前群のもう 1 例は、治験薬投与開始から約 3.5 ヵ月後に重篤な有害事象として[redacted]を発現し、死亡に至った。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

なお、データベースロック後、26 週間の投与期及び 4 週間の後観察期間を完了した 2 例の患者で死亡が報告された。本剤食直前群の 1 例は、重篤な有害事象として[redacted]及び[redacted]が報告され、後観察期間終了後の 46 日後に死亡した。ヒューマログ食直前群の 1 例は、重篤な有害事象として[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]が報告され、後観察期間終了後の 87 日後に死亡した。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

無作為割付から後観察期間までの重篤な有害事象の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.23-13 に示す。

1 件以上の重篤な有害事象を発現した被験者は 61 例（9.1%）で、発現割合は両投与群で同様であった［本剤食直前群 29 例（8.6%）、ヒューマログ食直前群 32 例（9.5%）］。SOC 別又は PT 別の重篤な有害事象の発現割合では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。全体で、最も多く見られた重篤な有害事象は低血糖（10 例、1.5%）であり、次いで肺炎（5 例、0.7%）及び慢性閉塞性肺疾患（3 例、0.4%）であった。

1 件以上の因果関係が否定できない重篤な有害事象が発現した被験者の発現割合は、ヒューマログ食直前群 1.2%（4 例）及び本剤食直前群 0.9%（3 例）で同様であった。因果関係が否定できない重篤な有害事象を発現割合順に見ると低血糖（0.9%）［ヒューマログ食直前群 3 例（0.9%）、本剤食直前群 3 例（0.9%）］、次いで血中カリウム減少（0.1%）［ヒューマログ食直前群 1 例（0.3%）、本剤食直前群 0 例（0.0%）］であった。

導入期間から後観察期間に発現した死亡例及び重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.23-21（付録）及び表 2.7.6.23-22（付録）に示し、症例の経過を第 5.3.5.1.2.項に添付した。

表 2.7.6.23-13 重篤な有害事象の発現例数及び発現割合（安全性解析対象集団）（ITRN 試験）

基本語	Preferred Term	HUMALOG (N=337) n (%)	LY900014 (N=336) n (%)
有害事象発現例数（%）		32 (9.5)	29 (8.6)
低血糖	Hypoglycaemia	6 (1.8)	4 (1.2)
肺炎	Pneumonia	1 (0.3)	4 (1.2)
慢性閉塞性肺疾患	Chronic obstructive pulmonary disease	0 (0.0)	3 (0.9)
急性呼吸不全	Acute respiratory failure	0 (0.0)	2 (0.6)
呼吸困難	Dyspnoea	0 (0.0)	2 (0.6)
腎結石症	Nephrolithiasis	0 (0.0)	2 (0.6)
敗血症性ショック	Septic shock	0 (0.0)	2 (0.6)
急性腎障害	Acute kidney injury	0 (0.0)	1 (0.3)
急性心筋梗塞	Acute myocardial infarction	2 (0.6)	1 (0.3)
狭心症	Angina pectoris	0 (0.0)	1 (0.3)
心房細動	Atrial fibrillation	0 (0.0)	1 (0.3)
慢性気管支炎	Bronchitis chronic	0 (0.0)	1 (0.3)
白内障	Cataract	1 (0.3)	1 (0.3)
蜂巣炎	Cellulitis	0 (0.0)	1 (0.3)
胆石症	Cholelithiasis	0 (0.0)	1 (0.3)
転倒	Fall	1 (0.3)	1 (0.3)
胃腸炎	Gastroenteritis	0 (0.0)	1 (0.3)
熱射病	Heat stroke	0 (0.0)	1 (0.3)
高血圧	Hypertension	1 (0.3)	1 (0.3)
椎間板突出	Intervertebral disc protrusion	0 (0.0)	1 (0.3)
非心臓性胸痛	Non-cardiac chest pain	0 (0.0)	1 (0.3)
変形性関節症	Osteoarthritis	0 (0.0)	1 (0.3)
骨髄炎	Osteomyelitis	0 (0.0)	1 (0.3)
急性膵炎	Pancreatitis acute	0 (0.0)	1 (0.3)
末梢動脈閉塞性疾患	Peripheral arterial occlusive disease	0 (0.0)	1 (0.3)
末梢血管障害	Peripheral vascular disorder	0 (0.0)	1 (0.3)
腎新生物	Renal neoplasm	0 (0.0)	1 (0.3)
脊椎圧迫骨折	Spinal compression fracture	0 (0.0)	1 (0.3)
失神	Syncope	0 (0.0)	1 (0.3)
尿管圧迫	Ureteric compression	0 (0.0)	1 (0.3)
尿路感染	Urinary tract infection	0 (0.0)	1 (0.3)
血管ステント狭窄	Vascular stent stenosis	0 (0.0)	1 (0.3)
急性肺水腫	Acute pulmonary oedema	1 (0.3)	0 (0.0)
不安定狭心症	Angina unstable	1 (0.3)	0 (0.0)
背部痛	Back pain	1 (0.3)	0 (0.0)
血中カリウム減少	Blood potassium decreased	1 (0.3)	0 (0.0)

基本語	Preferred Term	HUMALOG (N=337) n (%)	LY900014 (N=336) n (%)
心不全	Cardiac failure	1 (0.3)	0 (0.0)
腎明細胞癌	Clear cell renal cell carcinoma	1 (0.3)	0 (0.0)
冠動脈狭窄	Coronary artery stenosis	2 (0.6)	0 (0.0)
眼出血	Eye haemorrhage	1 (0.3)	0 (0.0)
ウイルス性眼感染	Eye infection viral	1 (0.3)	0 (0.0)
胃腸出血	Gastrointestinal haemorrhage	2 (0.6)	0 (0.0)
間欠性跛行	Intermittent claudication	1 (0.3)	0 (0.0)
椎間板変性症	Intervertebral disc degeneration	1 (0.3)	0 (0.0)
腰部脊柱管狭窄症	Lumbar spinal stenosis	1 (0.3)	0 (0.0)
髄膜腫	Meningioma	1 (0.3)	0 (0.0)
多発骨折	Multiple fractures	1 (0.3)	0 (0.0)
心筋梗塞	Myocardial infarction	1 (0.3)	0 (0.0)
末梢動脈狭窄	Peripheral artery stenosis	1 (0.3)	0 (0.0)
肺塞栓症	Pulmonary embolism	2 (0.6)	0 (0.0)
急性腎盂腎炎	Pyelonephritis acute	2 (0.6)	0 (0.0)
低血糖ショック	Shock hypoglycaemic	1 (0.3)	0 (0.0)
突然死	Sudden death	1 (0.3)	0 (0.0)
一過性脳虚血発作	Transient ischaemic attack	1 (0.3)	0 (0.0)
回転性めまい	Vertigo	1 (0.3)	0 (0.0)

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

2.7.6.23.2.4.5 その他の重要な有害事象

2.7.6.23.2.4.5.1 試験中止に至った有害事象

試験中止に至った有害事象の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.23-14 に示す。

試験中止に至った有害事象（死亡を含む）は、本剤食直前群で 3 例（0.9%）、ヒューマログ食直前群で 2 例（0.6%）に発現した。試験中止に至った有害事象のうち、2 例以上に認められた事象はなかった。試験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の一覧を ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table ITRN.14.74 に示す。

表 2.7.6.23-14 試験中止に至った有害事象の発現例数及び発現割合（安全性解析対象症例）（ITRN 試験）

Preferred Term		HUMALOG (N=337) n	(%)	LY900014 (N=336) n	(%)	Total (N=673) n	(%)	p-value Overall*a
急性心筋梗塞	Acute Myocardial Infarction	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)	0.499
椎間板突出	Intervertebral Disc Protrusion	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)	0.499
敗血症性ショック	Septic Shock	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)	0.499
多発骨折	Multiple Fractures	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	1.000
突然死	Sudden Death	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	1.000

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

*a - p value for overall treatment effect were computed using Fishers Exact test.
MedDRA Version 21.0

[redacted]

(Source: CSR Table ITRN.12.6.)

2.7.6.23.2.4.5.2 全身性過敏症反応

全身性過敏症反応に関連する事象をアナフィラキシー反応、血管浮腫及び過敏症のそれぞれのMedDRA 標準検索式（Standardised MedDRA Queries：SMQ）を用いて抽出した。アナフィラキシー反応（SMQ）は、狭域及び広域用語に加えて、以下のアルゴリズムを適用し、各カテゴリーで1 件以上発現した被験者を抽出した。

- 「カテゴリーA」
- 「カテゴリーB」かつ「カテゴリーC」
- 「カテゴリーD」かつ「カテゴリーB 又は C」

全身性過敏症反応に関連する事象では特に以下 4 通りによる抽出を実施した。

（1）3 つの SMQ でいずれか 1 つの狭域又はアルゴリズムによる用語
（2）各 SMQ の狭域用語（すなわち、狭域検索）
（3）各 SMQ の狭域及び広域用語（すなわち、広域検索）
（4）各 SMQ の狭域用語の PT によるサブカテゴリー

無作為割付時から後観察期間までの全身性過敏症反応に関連する事象の発現例数及び発現割合を ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table ITRN.12.7 に示す。

全体で、広域検索による全身性過敏症反応に関連する事象を 1 件以上発現した被験者は 45 例（6.7%）［本剤食直前群 22 例（6.5%）、ヒューマログ食直前群 23 例（6.8%）］、狭域検索による全身性過敏症反応に関連する事象を 1 件以上発現した被験者は 14 例（2.1%）［本剤食直前群 6 例（1.8%）、ヒューマログ食直前群 8 例（2.4%）］であった。全身性過敏症反応に関連する事象の発現割合では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

無作為割付時から後観察期間までの治験薬との因果関係が否定できない全身性過敏症反応に関連する事象の発現例数及び発現割合を ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table ITRN.12.8 に示す。

治験薬との因果関係が否定できない全身性過敏症反応に関連する事象を発現した被験者は、広域検索で 2 例（各投与群 1 例）であった。

2.7.6.23.2.4.5.3 注射部位反応

無作為割付時から後観察期間までの注射部位反応に関連する事象の発現例数及び発現割合を ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table ITRN.12.9 に示す。

注射部位反応に関連する事象の発現は本剤食直前群でのみ 9 例（1.3%）に 10 件認められ、投与群間に統計学的な有意差が見られた（p=0.002）。重篤な有害事象として報告されたものはなかった。最も多く見られた注射部位反応に関連する事象は注射部位疼痛（5 例）であった。1 例が注射部位浮腫により治験薬投与を中止した。注射部位反応に関連する事象の重症度は軽度（7 件）又は中等度（3 件）であった。無作為割付時から投与 26 週時までに 6 件が回復し、試験期間中 4 件が未回復であった。

治験薬との因果関係が否定できない注射部位反応に関連する事象の発現例数及び発現割合を ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table ITRN.14.73 に示す。

2.7.6.23.2.4.5.4 肝胆道疾患

肝胆道疾患に関連する事象を以下の MedDRA SMQ（サブ SMQ）を用いて抽出した。

- 肝臓関連臨床検査、徴候および症状（SMQ）（コード：20000008）
- 肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（SMQ）（コード：20000009）
- 非感染性肝炎（SMQ）（コード：20000010）
- 肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（SMQ）（コード：20000013）
- 肝臓に関連する凝固および出血障害（SMQ）（コード：20000015）

無作為割付時から後観察期間までの肝胆道疾患に関連する事象の発現例数及び発現割合を ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table ITRN.12.10 に示す。

全体で、広域検索による肝胆道疾患に関連する事象を 1 件以上発現した被験者は 5 例（0.7%）、狭域検索による肝胆道疾患に関連する事象を 1 件以上発現した被験者は 5 例（0.7%）であった。肝胆道疾患に関連する事象の発現割合では、投与群間で差は見られなかった。

2.7.6.23.2.4.6 低血糖

2.7.6.23.2.4.6.1 重症低血糖

重症低血糖の発現率及び発現割合を表 2.7.6.23-15 に示す。

100 年あたりに調整した重症低血糖の発現率では、投与群間で差は見られなかった。

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

表 2.7.6.23-15 重症低血糖の発現率及び発現割合（安全性解析対象集団）（ITRN 試験）

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

Note: The aggregate rate was calculated using the total number of severe hypoglycemia episodes divided by the cumulative days on treatment from all patients within a treatment group times 36525 (for rate per 100 years).
Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients in the category; SD = standard deviation.
a p-value is from empirical variance estimation for the event rate and is for comparison of aggregate rates.
b Logistic regression model for postbaseline comparisons between treatment and control groups: Incidence = Treatment.
Sources: [redacted]
(Source: CSR Table ITRN.12.11.)

2.7.6.23.2.4.6.2 低血糖発現率

無作為割付時から投与 26 週時までの低血糖発現率（1 年あたりに調整）を表 2.7.6.23-16 に示す。

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

夜間低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満）の発現率では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

血糖値が確認された症候性低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満）、非夜間低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下）の発現率は、ヒューマログ食直前群と比較して本剤食直前群で統計学的に有意に高かった。

表 2.7.6.23-16 無作為割付時から投与 26 週時までの低血糖発現率（1 年あたりに調整）（安全性解析対象集団）（ITRN 試験）

Category/Subcategory of Hypoglycemia	1 Year LSM (SE)	Relative Rate LY900014/Humalog (95% CI)	p-value[a]
BG ≤70 mg/dL (3.9 mmol/L)			
Documented symptomatic hypoglycemia			
Humalog (N=337)	13.23 (1.29)	1.22 (0.95, 1.58)	0.120
LY900014 (N=336)	16.21 (1.40)		
All documented hypoglycemia			
Humalog (N=337)	32.92 (1.88)	1.08 (0.92, 1.27)	0.321
LY900014 (N=336)	35.68 (2.05)		
Non-nocturnal hypoglycemia			
Humalog (N=337)	19.86 (1.44)	1.22 (1.01, 1.49)	0.042
LY900014 (N=336)	24.31 (1.64)		
Nocturnal hypoglycemia			
Humalog (N=337)	4.46 (0.53)	0.91 (0.65, 1.28)	0.592
LY900014 (N=336)	4.06 (0.51)		
BG <54 mg/dL (3.0 mmol/L)			
Documented symptomatic hypoglycemia			
Humalog (N=337)	1.34 (0.16)	1.64 (1.14, 2.38)	0.009
LY900014 (N=336)	2.21 (0.32)		
All documented hypoglycemia			
Humalog (N=337)	7.43 (0.56)	1.02 (0.81, 1.28)	0.873
LY900014 (N=336)	7.57 (0.66)		
Non-nocturnal hypoglycemia			
Humalog (N=337)	3.20 (0.34)	1.22 (0.92, 1.63)	0.166
LY900014 (N=336)	3.92 (0.40)		
Nocturnal hypoglycemia	0.53 (0.09)		
Humalog (N=337)	0.68 (0.11)	1.29 (0.82, 2.03)	0.276
LY900014 (N=336)			

Abbreviations: BG = blood glucose; CI = confidence interval; LSM = least squares mean; N = number of patients in the population with baseline and postbaseline values at the specified time point; SE = standard error.

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

Sources: [redacted]

(Source: CSR Table ITRN.12.13.)

2.7.6.23.2.4.6.3 低血糖の発現割合

無作為割付時から投与 26 週時までの低血糖の発現割合を表 2.7.6.23-17 に示す。

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

非夜間低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下）の発現割合は、ヒューマログ食直前群と比較して本剤食直前群で統計学的に有意に高かった。

表 2.7.6.23-17 無作為割付時から投与 26 週時までの低血糖の発現割合
（安全性解析対象集団）（ITRN 試験）

Category/Subcategory of Hypoglycemia	Humalog (N=337)	LY900014 (N=336)	p-value[a]
BG ≤70 mg/dL			
Documented symptomatic hypoglycemia			
Patients with hypoglycemia, n (%)	207 (61.42)	229 (68.15)	0.069
Number of events	2220	2707	
All documented hypoglycemia			
Patients with hypoglycemia, n (%)	317 (94.07)	320 (95.24)	0.506
Number of events	5509	5923	
Non-nocturnal hypoglycemia			
Patients with hypoglycemia, n (%)	258 (76.56)	279 (83.04)	0.038
Number of events	3312	4051	
Nocturnal hypoglycemia			
Patients with hypoglycemia, n (%)	161 (47.77)	171 (50.89)	0.420
Number of events	748	676	
BG <54 mg/dL			
Documented symptomatic hypoglycemia			
Patients with hypoglycemia, n (%)	103 (30.56)	110 (32.74)	0.546
Number of events	223	369	
All documented hypoglycemia			
Patients with hypoglycemia, n (%)	264 (78.34)	251 (74.70)	0.268
Number of events	1243	1257	
Non-nocturnal hypoglycemia			
Patients with hypoglycemia, n (%)	168 (49.85)	176 (52.38)	0.512
Number of events	534	653	
Nocturnal hypoglycemia			
Patients with hypoglycemia, n (%)	55 (16.32)	63 (18.75)	0.410
Number of events	89	113	

Abbreviations: BG = blood glucose; N = total number patients in the population; n = number of patients in the category.

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

Sources: [redacted]

(Source: CSR Table ITRN 12.15.)

2.7.6.23.2.4.6.4　食後低血糖の発現率

無作為割付時から投与 26 週時までの血糖値が確認された症候性食後低血糖の発現率（血糖値 70 mg/dL 以下）を表 2.7.6.23-18 に、その他の食後低血糖の発現率を以下の表に示す。

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

血糖値が確認された症候性食後低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下）

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

血糖値が確認された症候性食後低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満）

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

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

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

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

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

表 2.7.6.23-18 無作為割付時から投与 26 週時までの血糖値が確認された症候性食後低血糖の発現率（安全性解析対象集団）（ITRN 試験）

Category/Subcategory of Hypoglycemia	1 Year LSM (SE)	Relative Rate LY900014/Humalog (95% CI)	p-value[a]
BG ≤70 mg/dL			
Documented symptomatic hypoglycemia			
≤0.5 hours after start of meal			
Humalog (N=337)	2.02 (0.40)	1.56 (0.95, 2.56)	0.081
LY900014 (N=336)	3.14 (0.50)		
≤1 hour after start of meal			
Humalog (N=337)	2.78 (0.48)	1.69 (1.09, 2.62)	0.019
LY900014 (N=336)	4.71 (0.67)		
≤2 hours after start of meal			
Humalog (N=337)	4.34 (0.57)	1.82 (1.31, 2.54)	<0.001
LY900014 (N=336)	7.90 (0.85)		
≤4 hours after start of meal			
Humalog (N=337)	8.39 (0.81)	1.54 (1.19, 1.99)	0.001
LY900014 (N=336)	12.91 (1.16)		
>1 to ≤2 hours after start of meal			
Humalog (N=337)	1.56 (0.24)	2.06 (1.37, 3.09)	<0.001
LY900014 (N=336)	3.21 (0.45)		
>2 to ≤4 hours after start of meal			
Humalog (N=337)	4.05 (0.51)	1.24 (0.89, 1.73)	0.199
LY900014 (N=336)	5.03 (0.56)		
>4 hours after start of meal			
Humalog (N=337)	4.85 (0.72)	0.68 (0.45, 1.04)	0.072
LY900014 (N=336)	3.31 (0.51)		

Abbreviations: BG = blood glucose; CI = confidence interval; LSM = least squares mean; N = number of subjects in the population with baseline and postbaseline values at the specified time point; SE = standard error.

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

Sources: [redacted]

(Source: CSR Table ITRN 12.17.)

2.7.6.23.2.4.6.5　食後低血糖の発現割合

無作為割付時から投与 26 週時までの血糖値が確認された症候性食後低血糖の発現例数及び発現割合（血糖値 70 mg/dL 以下）を表 2.7.6.23-19 に、その他の食後低血糖の発現割合を以下の表に示す。

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

血糖値が確認された症候性食後低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下）

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

血糖値が確認された症候性食後低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満）

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

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

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

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

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

表 2.7.6.23-19 無作為割付時から投与 26 週時までの食後低血糖の発現例数及び発現割合（安全性解析対象集団）（ITRN 試験）

Category/Subcategory of Hypoglycemia	Humalog (N=337)	LY900014 (N=336)	p-value
BG ≤70 mg/dL			
Documented symptomatic hypoglycemia			
≤0.5 hours after start of meal			
Patients with hypoglycemia, n (%)	68 (20.18)	92 (27.38)	0.029
Number of events	341	523	
≤1 hour after start of meal			
Patients with hypoglycemia, n (%)	95 (28.19)	129 (38.39)	0.005
Number of events	469	786	
≤2 hours after start of meal			
Patients with hypoglycemia, n (%)	136 (40.36)	183 (54.46)	<0.001
Number of events	729	1315	
≤4 hours after start of meal			
Patients with hypoglycemia, n (%)	188 (55.79)	214 (63.69)	0.037
Number of events	1404	2158	
>1 to ≤2 hours after start of meal			
Patients with hypoglycemia, n (%)	94 (27.89)	130 (38.69)	0.003
Number of events	260	529	
>2 to ≤4 hours after start of meal			
Patients with hypoglycemia, n (%)	136 (40.36)	147 (43.75)	0.374
Number of events	675	843	
>4 hours after start of meal			
Patients with hypoglycemia, n (%)	131 (38.87)	115 (34.23)	0.212
Number of events	816	549	

Abbreviations: BG = blood glucose; N = number of patients in the population; n = number of patients in the category.
Sources: [redacted]
(Source: CSR Table ITRN.12.19.)

2.7.6.23.2.4.6.6 低血糖に関する部分集団解析

血糖値が確認された症候性低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下）に関して、Efficacy Estimand を用いて部分集団解析を実施した。発現率及び発現割合は、ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table ITRN.9.8 に示す同じモデルに、部分集団、及び投与群と部分集団の 2 次の交互作用を要因として加えて解析した。2 次の交互作用を用いて、投与群と部分集団の交互作用を評価した。低血糖の部分集団解析結果を ITRN 試験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table ITRN.12.21 に示す。

地域別では、負の二項モデルに基づき、ベースライン時（p<0.001）及びベースラインから投与 26 週時（p=0.021）で統計学的に有意な部分集団と投与群の交互作用が見られた。

- 東アジア（140 例）において、ベースライン時では、ヒューマログ食直前群と比較して本剤食直前群で発現率（最小二乗平均値）は、統計学的に有意に高かった（それぞれ 2.96 件/人/年及び 12.42 件/人/年、RR=4.19、p<0.001）。ベースラインから投与 26 週時では、発現率の群間差は小さくなったが、ヒューマログ食直前群と比較して本剤食直前群で統計学的に有意に高かった（それぞれ 7.08 件/人/年及び 17.94 件/人/年、RR=2.53、p=0.007）。
- その他の地域［ヨーロッパ（202 例）、北米（201 例）及びその他（130 例）］において、ベースライン時及びベースラインから投与 26 週時の発現率では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

ベースラインから投与 26 週時の他の部分集団解析では、部分集団と投与群の交互作用に統計学的に有意な差は見られなかった［ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table ITRN.12.21］。

2.7.6.23.2.4.7 臨床検査値

ベースラインから投与 26 週時において、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。

無作為割付時から投与 26 週時までの臨床検査異常値を ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table ITRN.14.191 に示す。血清クレアチニンが高値の被験者が、本剤食直前群と比較してヒューマログ食直前群で多かった［ヒューマログ食直前群 7 例（2.4%）、本剤食直前群 1 例（0.3%）］。その他の臨床検査値異常値では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

2.7.6.23.2.4.8 バイタルサイン（及び体重）

ベースラインから投与 26 週時において、血圧及び脈拍数では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

本剤食直前群及びヒューマログ食直前群ともに体重増加が認められたが、ベースラインから投与 26 週時までにおける体重の変化量（最小二乗平均値）は投与群間で同様であった（本剤食直前群：1.4 kg、ヒューマログ食直前群：1.6 kg、p=0.350）。

2.7.6.23.2.4.9 免疫原性

ベースライン時に抗リスプロ抗体（anti-insulin lispro antibody：ADA）及びヒトインスリン抗体が認められた被験者数を、ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table ITRN.14.201 に示す。

ベースライン時に ADA が認められた被験者数は、両投与群で各 116 例であった。ヒトインスリンに交差反応を示す抗体が認められた被験者数は、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

Treatment-emergent anti-insulin lispro antibody（TEADA）が認められた被験者数を ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table ITRN.12.22 に示す。

組入れ時から後観察来院時までに、TEADA が認められた被験者数では 207 例（30.8%）であり、ヒューマログ食直前群［91 例（27.0%）］と比較して本剤食直前群［116 例（34.6%）］で多かった（p=0.037）。ベースライン時に ADA が認められ、治験薬投与後にΔ%B/T（delta percentage binding over total counts）がベースライン値から 57%以上増加した（treatment-boosted ADA）被験者数は、ヒューマログ食直前群［20 例（5.9%）］と比較して本剤食直前群［37 例（11.0%）］で多かった（p=0.019）。ベースライン時では ADA が認められず、治験薬投与後に ADA が認められた（treatment-induced ADA）被験者数、TEADA 及びヒトインスリンに交差反応を示す抗体が認められた被験者数、並びに TEADA が認められ、後観察来院時にΔ%B/T がベースライン時の値に戻った被験者数では、統計学的に有意な差は見られなかった。

投与 26 週時では、TEADA が認められた被験者数は、ヒューマログ食直前群［37 例（11.5%）］と比較して本剤食直前群［56 例（17.4%）］で多かった（p=0.034）。TEADA が認められた被験者でヒトインスリンに交差反応を示す抗体が認められた被験者数では、統計学的に有意な差は認められなかった。Treatment-induced ADA が認められた被験者数は、ヒューマログ食直前群［22 例（6.8%）］と比較して本剤食直前群［36 例（11.2%）］で数値的に多かったが、統計学的に有意な差は認められなかった。Treatment-boosted ADA の被験者数では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

他のすべての測定時点（ベースライン時から投与 12 週時）において、TEADA が認められた被験者数に投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

後観察来院時では、TEADA を認めた被験者数、TEADA 及びヒトインスリンに交差反応を示す抗体が認められた被験者数、treatment-induced ADA の被験者数、及び treatment-boosted ADA の被験者数では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

TEADA が認められた被験者において、Δ%B/T の平均値は概して低く、無作為割付時から後観察期間のいずれの測定時点でも、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

有効性及び安全性項目に関する TEADA の有無別の部分集団解析の結果を ITRN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Section 12.6.2.1 に示す。HbA1c、MMTT 時の食後血糖値の上昇幅、インスリン量、総低血糖の発現率では、TEADA の有無と投与群の交互作用に統計学的に有意な差は見られなかった。全身性過敏症反応に関連する事象及び注射部位反応に関連する事象は、事象数が少なく、解析に用いたロジスティック回帰モデルが収束しなかったため、TEADA の有無と投与群の交互作用は評価が出来なかった。1 件以上の全身性過敏症反応に関連する事象及び注射部位反応に関連する事象を発現した被験者割合は TEADA が認められた被験者及び TEADA が認められなかった被験者の間で大きな差は見られなかった。

2.7.6.23.3　結論

T2D 患者に基礎インスリン併用下で食事時インスリンとして本剤又はヒューマログを 26 週間投与した際、HbA1c を指標とした血糖コントロールにおいて、本剤食直前群はヒューマログ食直前群に対して非劣性を示した。また、MMTT 時の食後 1 時間及び食後 2 時間の血糖値の上昇幅のコントロールにおいて、本剤食直前群はヒューマログ食直前群に対して優越性を示した。10 ポイント SMBG プロファイルにおいても、本剤食直前群は良好な食後血糖コントロールを示した。全体的な安全性プロファイルは、両投与群で同様であった。注射部位反応（主に注射部位疼痛）は、本剤食直前群でのみ発現が認められたが、発現件数は少なく、重症度は軽度又は中等度であった。注射部位反応により治験薬投与を中止した被験者は 1 例（本剤食直前群）であった。無作為割付時から投与 26 週時までに、重症低血糖、血糖値が確認された低血糖及び夜間低血糖の発現率では統計学的に有意な差は見られなかった。食後低血糖の発現率は、ヒューマログ食直前群と比較して本剤食直前群で統計学的に有意に高かったが、全体の発現率は低かった。

以上から、T2D 患者に基礎インスリン併用下で食事時インスリンとして本剤を投与した際の血糖コントロールは良好であり、安全性プロファイルは許容できるものであった。

2.7.6.23.4　付録

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）

2.7.6.24.1 試験方法

標題

1 型糖尿病患者を対象に LY900014 製剤又はインスリン リスプロ製剤を持続皮下インスリン注入療法にて投与したときの適合性及び安全性を二重盲検下で比較する前向き無作為化クロスオーバー試験（PRONTO-Pump）

実施医療機関数及び実施国

5 施設（米国、スペイン）

試験実施期間

2018 年 2 月 21 日～2018 年 9 月 4 日

開発の相

第 III 相

目的

本試験の目的及び評価項目を表 2.7.6.24-1 に示す。

表 2.7.6.24-1 試験の目的及び評価項目（ITSI 試験）

試験の目的	評価項目
主要目的	
1. 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関して、LY900014市販予定製剤（本剤）とインスリン リスプロ市販製剤（ヒューマログ®）を比較する	1. 6週間の治療期間における、インスリンポンプの注入遮断アラーム又は原因不明の高血糖［インスリンポンプによる補正ボーラス投与後1時間以内に低下しない、250 mg/dLを超える血糖値（血糖自己測定：SMBG）］のため早期交換となる注入セットの不具合の発現率（件/人/30日）
副次目的	
2. 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割合に関して、本剤とヒューマログを比較する	2. 6週間の治療期間における、インスリンポンプの注入遮断アラーム又は原因不明の高血糖［インスリンポンプによる補正ボーラス投与後1時間以内に低下しない、250 mg/dLを超える血糖値（SMBG）］のため早期交換となる注入セットの不具合の発現割合（発現が認められた被験者の割合）
3. 注入セットの早期交換率及び早期交換割合に関して、本剤とヒューマログを比較する	3. 6週間の治療期間における、注入セットの理由別（注入セットのねじれ／はがれ又は漏れ、インスリンポンプのリザーバーが空、注入部位疼痛又は発赤、インスリンポンプの注入遮断アラーム、注入セット注入遮断の疑い、その他）早期交換率（件/人/30日）及び早期交換割合

試験の目的	評価項目
4. 注入セット交換までの期間に関して、本剤とヒューマログを比較する	4. 6週間の治療期間における注入セット交換までの期間
5. 総インスリン、基礎インスリン、ボーラスインスリン量に関して、本剤とヒューマログを比較する	5. 6週間の治療期間終了時のボーラス/総インスリン量比
6. インスリンポンプによる、食事に関連しない補正ボーラス投与後の高血糖からの間質液グルコース値減少率に関して、本剤とヒューマログを比較する	6. 最長6週間の持続グルコース測定器（continuous glucose monitoring：CGM）使用期間における、インスリンポンプによる食事に関連しない補正ボーラス投与後4時間以内の間質液グルコース値減少率［グルコース値減少量（mg/dL）/分］［高血糖（間質液グルコース値180 mg/dL超）から回復（間質液グルコース値180 mg/dL以下）するまで］。
7. 重症低血糖の発現率に関して、本剤とヒューマログを比較する	7. 6週間の治療期間における重症低血糖の発現率（件/人/100年）
探索的目的	
8. 安全性に関して、本剤とヒューマログを比較する	8. 有害事象及びバイタルサイン
9. 血糖値が確認された食後の症候性低血糖の発現率及び発現割合に関して、本剤とヒューマログを比較する	9. 6週間の治療期間の最終2週間における、食事開始から1時間及び2時間以内に認められた血糖値が確認された食後の症候性低血糖の発現率（件/人/年、及び／又は件/人/30日）及び発現割合（発現が認められた被験者の割合）
10. 血糖値が確認された症候性低血糖の発現率及び発現割合に関して、本剤とヒューマログを比較する	10. 6週間の治療期間の最終2週間における、血糖値が確認された症候性低血糖の発現率（件/人/年、及び／又は件/人/30日）及び発現割合（発現が認められた被験者の割合）
11. CGM使用により得られた、食事開始時のグルコース値で補正した朝食後のグルコース値‐時間曲線下面積（iAUC）に関して、本剤とヒューマログを比較する	11. 最長6週間のCGM使用期間の最終2週間における朝食後のiAUC(0-1h)
12. CGM使用により得られたグルコース値が目標範囲内（71～180 mg/dL）にある時間の合計に関して、本剤とヒューマログを比較する	12. 最長6週間のCGM使用期間の最終2週間において、グルコース値が71～180 mg/dLの時間（分）及び割合（24時間あたりに換算）
13. CGM使用により得られたグルコース値が目標範囲内（71～140 mg/dL）にある時間の合計に関して、本剤とヒューマログを比較する	13. 最長6週間のCGM使用期間の最終2週間において、グルコース値が71～140 mg/dLの時間（分）及び割合（24時間あたりに換算）
14. CGM使用により得られたグルコースプロファイルに関して、本剤とヒューマログを比較する	14. 最長6週間のCGM使用期間の最終2週間における24時間平均グルコース値
15. CGM使用により得られたグルコース変動に関して、本剤とヒューマログを比較する	15. 最長6週間のCGM使用期間の最終2週間における四分位範囲、変動係数（CV）、low blood glucose index（LBGI）及びhigh blood glucose index（HBGI）
16. インスリンポンプによる投与に影響を及ぼす因子に関して、本剤とヒューマログを比較する	16. 6週間の治療期間における、インスリンポンプによる投与に影響を及ぼす因子［朝食インスリンカーボ比、インスリンの効果時間、朝食インスリン効果値及び標準ボーラス以外の投与種類（スクエアウェーブ又はデュアルウェーブ）の使用頻度］の実数及びベースラインからの変化量

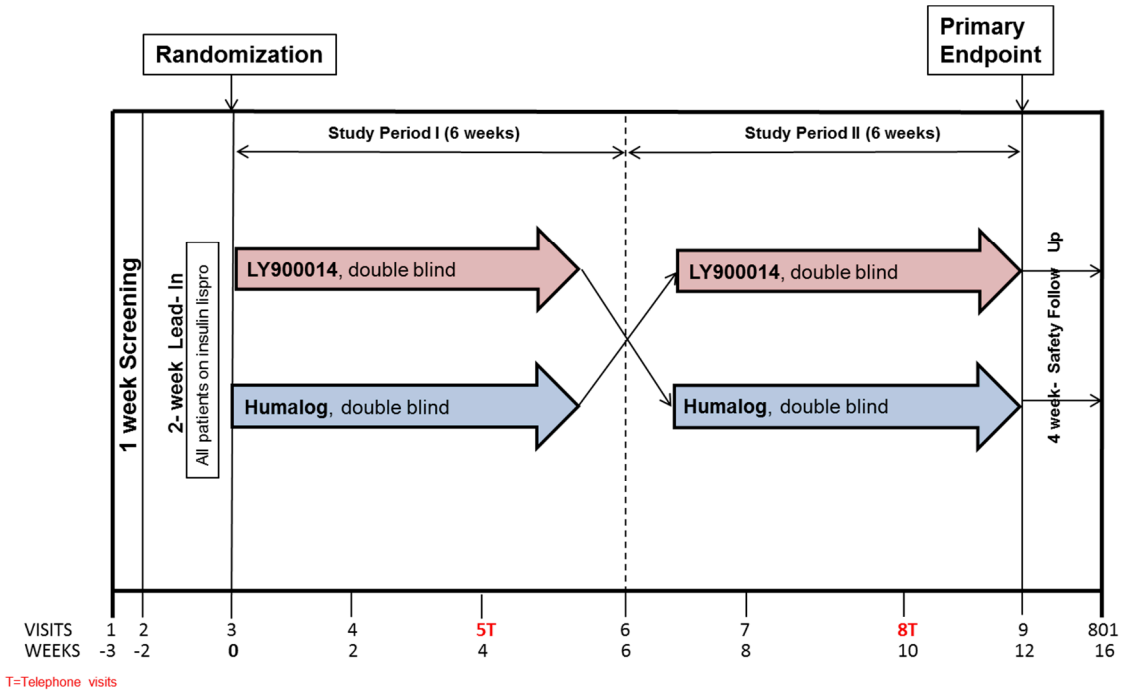
試験の目的	評価項目
17. CGM使用により得られた低血糖であった期間に関して、本剤とヒューマログを比較する	17. 最長6週間のCGM使用期間の最終2週間において、グルコース値が少なくとも連続して10分間50 mg/dL未満、60 mg/dL未満及び70 mg/dL以下となった時間（分）及び割合（24時間あたりに換算）並びに件数
18. CGM使用により得られた高血糖であった期間に関して、本剤とヒューマログを比較する	18. 最長6週間のCGM使用期間の最終2週間において、グルコース値が少なくとも連続して10分間180 mg/dL超、250 mg/dL超、300 mg/dL超となった時間（分）及び割合（24時間あたりに換算）並びに件数
19. 本剤とヒューマログの血糖コントロールを個別に評価する	19. 各治療におけるヘモグロビンA1c（HbA1c）の実測値及びベースラインから投与6週時の変化量の要約統計量
20. 1,5-アンヒドログルシトール（1,5-AG）に関して、本剤とヒューマログを比較する	20. 1,5-AG値の実測値及びベースラインから投与6週時の変化量

試験デザイン

本試験は、持続皮下インスリン注入療法（CSII）を行っている 1 型糖尿病（T1D）患者を対象に実施する第 III 相、前向き、無作為化、二重盲検、通院、国際共同多施設、2 剤、実薬対照、クロスオーバー試験であった（図 2.7.6.24-1）。

本剤及びヒューマログを二重盲検下で投与し、食事時ボーラス投与としては各食事の直前（2 分以内）に投与した。本試験は、1 週間のスクリーニング期間及び 2 週間の導入期間、その後の 2 期のクロスオーバー期間及び 4 週間の後観察期間を設定した。クロスオーバーの各期は 6 週間とし、各期の間に休薬期間は設定しなかった。

Visit 3 において、被験者は 2 つの投与順序（A：本剤→ヒューマログ、B：ヒューマログ→本剤）に 1：1 の割付比で無作為割付された［層別因子：国（米国、米国以外）、SmartGuard®／Threshold Suspend™ の使用歴（あり、なし）及び HbA1c（Visit 1 において 7.3%以下、7.3%超）］。



(Source: CSR Figure ITSI.9.1.)

図 2.7.6.24-1　試験デザイン（ITSI 試験）

被験者数

計画：無作為化 48 例、12 週投与完了約 42 例

結果：無作為化 49 例、12 週投与完了 46 例

主な選択基準

［1］　世界保健機関（WHO）分類の疾患診断基準で T1D と診断された男女。

［2］　スクリーニング時に 1 年以上糖尿病であり、1 年以上インスリンを継続して使用している。

［3］　スクリーニング時に 18 歳以上である。

［4］　スクリーニング前 6 ヵ月以上にわたり CSII を受けている。

［5］　スクリーニング前 30 日間以上にわたり、CSII（承認されている場合）を用いて、同じ超速効型インスリンアナログ（インスリン リスプロ 100 U/mL、インスリン アスパルト又はインスリン グルリジン）の治療を受けている。

［6］　スクリーニング前 12 ヵ月間に CGM 又はフラッシュグルコース測定器を 60 日間以上使用している（CGM が望ましい）。

［7］　スクリーニング時に HbA1c が 8.5%以下である。

［8］　スクリーニング時に体格指数（BMI）が 35 kg/m^2 以下である。

［9］　MiniMed® 530G／630G（US）又は 640G（EU）インスリンポンプを 30 日以上使用し、試験期間中も同じインスリンポンプの使用を希望している（インスリンポンプは被験者が居住する国で、使用が承認されていること）

［10］ 妊娠可能な女性患者は、授乳中又は妊娠中ではなく、今後妊娠を予定しておらず、試験期間中効果の高い避妊法を用いることに同意している。

主な除外基準

［11］ 治験担当医師が無自覚性低血糖であると判断した。
［12］ スクリーニング前 6 ヵ月以内に重症低血糖が 2 回以上認められた。
［13］ 血糖コントロール不良（高血糖又は糖尿病性ケトアシドーシス）のためにスクリーニング前 6 ヵ月以内に救急外来受診又は入院が 2 回以上あった。
［14］ スクリーニング時の 1 日総インスリン量が 1.2 U/kg を超える、過度なインスリン抵抗性である。
［15］ 肝疾患が認められた、腎移植の既往がある、又は現在腎透析を受けている。
［16］ 臨床的に問題となる心血管疾患、消化管疾患が認められた。
［17］ 治験担当医師の判断により、注入部位の皮下組織に臨床的に問題となる脂肪肥大、脂肪組織萎縮又は瘢痕が認められた。
［18］ スクリーニング前 90 日間に注入部位に膿瘍の既往がある。
［19］ 悪性腫瘍が認められた、又は過去 5 年以内に悪性腫瘍（基底細胞癌及び皮膚有棘細胞癌を除く）の既往がある。
［20］ スクリーニング前 90 日間に輸血を行った又は高度の出血があった、もしくは HbA1c 測定に影響する異常ヘモグロビン症、貧血又はその他の特徴を有している。
［21］ スクリーニング前 90 日間に CSII による超速効型インスリンアナログ以外の糖尿病治療を適応とする経口剤又は注射剤を投与されている。
［22］ 全身性糖質コルチコイド療法（静脈内、筋肉内、皮下、経口又は関節内投与。ただし、外用、眼球内、鼻腔内又は吸入剤を除く）を慢性的に受けている（連続 7 日間を超える）、又はスクリーニング直前 8 週間以内に同様の糖質コルチコイド療法を受けていた（副腎機能不全のための補充療法は除く）。

治験薬の用量及び投与方法

本試験では、本剤又はヒューマログを食事時ボーラス投与として食直前（2 分以内）に投与した。基礎インスリン投与は 1 日 24 時間及び食事時以外の補正ボーラス投与は必要に応じて投与した。被験者は、注入セットの交換時（72 ± 4 時間ごと）に、盲検化されたバイアルをインスリンポンプタンクに充填した。

試験期間中、被験者が所有している MiniMed® 530G／630G（US）又は 640G（EU）のインスリンポンプを使用し、リザーバー及び注入セットは試験実施施設が提供した。導入期間及び治療期間において、インスリンポンプのボーラス投与速度は、標準速度（1.5 U/分）に設定した。

スクリーニング時にインスリンポンプによるヒューマログ投与を受けていない被験者については、Visit 2 でヒューマログに切り替えて、導入期間中に全被験者がヒューマログを使用した。被験者は、治験担当医師と協議の上、各治療期間の最初の 4 週間は目標血糖値（表 2.7.6.24-2）を達成するためインスリンポンプの設定を調整し、最後の 2 週間はインスリンポンプの設定がおおむね安定するようにした。基礎インスリン並びに食事時及び補正ボーラス投与の最適化を図るた

め、インスリンポンプの設定の調整は治験担当医師と協議の上、決定した。目標血糖値を達成できるよう、必要に応じて Visit ごとに更なる協議を行った。

表 2.7.6.24-2　インスリン療法の調整のための目標血糖値（ITSI 試験）

目標血糖値測定時間	血糖自己測定（SMBG）目標値（範囲）
空腹時	目標値：100 mg/dL 範囲：80 から 110 mg/dL 未満
食後 1～2 時間	目標値：180 mg/dL 未満
就寝前	範囲：90 から 130 mg/dL 未満 低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下）がない

(Source: CSR Table ITSI.9.2.)

投与期間

本剤又はヒューマログを食事時ボーラス投与として各食事の直前（2 分以内）に、基礎インスリン投与として 1 日 24 時間、1 期あたり 6 週間持続投与を 2 期実施した。

評価項目

主要評価項目：

- 早期交換となる注入セットの不具合の発現率

副次的評価項目：

- 早期交換となる注入セットの不具合の発現割合
- 注入セット交換までの期間
- ボーラスインスリン、基礎インスリン及び総インスリン量（U/day 及び U/kg/day）、並びにボーラス／総インスリン量比
- 間質液グルコース値減少率
- 重症低血糖

＜安全性＞

有害事象、重篤な有害事象、バイタルサイン、ケトン体、免疫原性

＜低血糖の定義＞

被験者は、症状の発現もしくは食事摂取や身体活動又は不注意／不規則なインスリン投与から低血糖が疑われた時点で、SMBG を測定した。すべての被験者に対し、血糖値 70 mg/dL 以下を低血糖と扱った。低血糖は以下の定義を用いた。

- 血糖値が確認された低血糖アラート（70 mg/dL 以下）：
  - 血糖値が確認された症候性低血糖：低血糖の典型的な症状が認められる事象。
  - 血糖値が確認された無症候性低血糖：低血糖の典型的な症状は認められない事象。
  - 血糖値が確認された詳細不明の低血糖：低血糖の症状に関する情報が記録されていない事象。

- 血糖値が確認された臨床的に重要な低血糖（54 mg/dL 未満）：
  - 血糖値が確認された症候性低血糖：低血糖の典型的な症状が認められる事象。
  - 血糖値が確認された無症候性低血糖：低血糖の典型的な症状は認められない事象。
  - 血糖値が確認された詳細不明の低血糖：低血糖の症状に関する情報が記録されていない事象。
- 血糖値が確認できない症候性低血糖：低血糖の症状が認められるが、血糖値が測定されていない事象。
- 重症低血糖：エピソード中に、被験者は、精神状態が変化して自らの治療を実施できなくなったり、意識混濁又は意識消失となったり、痙攣発作の有無に関わらず昏睡したりし、積極的な炭水化物やグルカゴンの投与などの回復処置に第三者の介助が必要になる事象。低血糖が発現している期間に血糖値の測定が行われていない場合においても、血糖値の正常化に伴って神経学的な回復が認められた場合は、その事象が低血糖（血糖値が 70 mg/dL 以下）により誘発されたと判断した。
- その他の低血糖
  - 夜間低血糖：就寝時から起床時の間に発現したすべての血糖値が確認された低血糖（重症低血糖を含む）。
  - 総低血糖：このカテゴリーは、すべての低血糖（血糖値が確認された低血糖、血糖値が確認できない症候性低血糖）を組み合わせた。夜間低血糖及び重症低血糖は、血糖値が確認された低血糖又は血糖値が確認できない症候性低血糖に含まれる。低血糖が上記に示しているいずれかの低血糖に複数当てはまる場合、当該事象を総低血糖として 1 回だけ集計した。

解析方法

安全性の解析は安全性解析対象集団を対象に実施した。安全性解析対象集団は、無作為割付され、治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者とした。有効性の解析（1,5-AG 値及び HbA1c）は、無作為割付されたすべての被験者を対象に実施した。CGM の解析は、CGM 解析対象集団を対象に実施した。CGM 解析対象集団は、治験薬を少なくとも 1 回投与され、1 時点以上の CGM データがあるすべての被験者とした。他に指定しない限り、治療効果に関するすべての検定は、両側有意水準 5%で実施し、すべての投与群間の差の信頼区間（CI）は両側 95%で算出した。投与群とその他の因子の交互作用のすべての検定は、両側有意水準 10%で実施した。

他に指定しない限り、連続変数に関し、繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed-effect model repeated measures：MMRM）を用いた解析を行った。被験者内誤差には非構造化共分散構造をモデルに用いた。有意差検定は最小二乗平均値及び Type III 検定を用いた。

主要目的である早期交換となる注入セットの不具合の発現率の解析は、治療期間第 1 期及び治療期間第 2 期において治験薬の投与中止（最終投与）前に収集されたデータを含む安全性解析対象集団を対象に実施し、被験者が一時的にインスリンポンプ不使用又は治験薬不使用時に収集されたデータは除いた。両治療期で治験薬を投与された被験者を対象に、Wilcoxon の符号付き順位検定を用いて投与群間で比較した。

原因不明の高血糖に対して、食事に関連しない補正ボーラス投与を複数回行った場合は、初回の補正ボーラス投与時間のみを用いた。導入期間、治療期間第 1 期及び治療期間第 2 期における、注入セットの不具合の発現率（件/人/30 日）を被験者ごとに算出し、投与順序ごとに要約した。

副次目的である、注入セットの不具合の発現割合、注入セットの理由別早期交換割合、重症低血糖の発現割合については、Prescott の直接確率検定を用いた。注入セットの理由別早期交換率及び重症低血糖の発現率については、Wilcoxon の符号付き順位検定を用いた。

追加解析として、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 50 mg/dL 超の低下が見られない、血糖値が 250 mg/dL を超える原因不明の高血糖による早期交換となる注入セットの不具合について、発現率及び発現割合を算出した。

注入セットの早期交換及び注入セットの不具合については、注入セットのカテーテル留置時間（日数）［24 時間以内（Day 1）、24 時間超 48 時間以内（Day 2）、48 時間超 72 時間以内（Day 3）、72 時間超（Day 3 以降）及び全体（約 72 時間の連続注入期間中）］別に、投与群ごとに件数及び例数を算出した。

重症低血糖が 10 例以上認められた場合、無作為化後に重症低血糖を 1 件以上認めた被験者の割合を、二項分布及びロジットリンク関数による一般化線形混合モデルを用いて解析した。本モデルには、治療、期間及び順序を含めた。被験者内誤差には複合対称型分散共分散行列をモデルに用いた。感度分析には、Prescott の直接確率検定を用いた。

注入セットの交換日時を収集し、注入セット交換となるまでの期間を分時換算により算出した。

治験薬（導入期間のヒューマログを含む）の初回投与後に発現又はベースラインから重症化した事象を有害事象と定義した。ベースラインは、導入期間ではヒューマログ初回投与前、治療期間第 1 期では導入期間のヒューマログ初回投与後から治療期間第 1 期の初回投与前、治療期間第 2 期では、治療期間第 1 期の初回投与後から治療期間第 2 期の初回投与前とした。有害事象、重篤な有害事象、試験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象の評価には ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities : MedDRA）Ver.21.0 を用い、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約した。Prescott の直接確率検定を用いて投与群間で比較した。また、導入期間におけるヒューマログ投与時についても要約した。

食事に関連しない補正ボーラス投与後 4 時間以内の間質液グルコース値減少率は、間質液グルコース値の減少量を補正ボーラス投与後の高血糖からの回復（間質液グルコース値 180 mg/dL 未満）に要した時間で除して算出した。4 時間以内に 2 回目の補正ボーラス投与を行った場合は、初回の補正ボーラス投与時間のみを用いた。4 時間以内に間質液グルコース値が 180 mg/dL 未満に回復しない場合は、最大減少量に到達するまでの時間で除して算出した。間質液グルコース値減少率は MMRM モデルを用いて解析した。固定効果を治療、期間及び順序とし、変量効果を被験者とした。

基礎インスリン量、ボーラス量及び総インスリン量の実測値及びベースラインからの変化量、並びにボーラス／総インスリン量比を、MMRM モデルを用いて解析した。

安全性の連続変数、並びに安全性の連続変数のベースラインからの変化量は、MMRM モデルを用いて解析した。カテゴリー・データは、他に指定しない限り、Prescott の直接確率検定を用いて投与群間で比較した。

＜症例数の設定根拠＞

完了例約 42 例が必要であり、無作為化後の脱落率を 12%と想定した場合、無作為化には約 48 例が必要であった。本試験の主要目的は、6 週間の治療期間における、インスリンポンプの注入遮断アラーム又は原因不明の高血糖［インスリンポンプによる補正ボーラス投与後 1 時間以内に低下しない、250 mg/dL を超える血糖値（SMBG）］のため早期交換となる注入セットの不具合の発現率（件/人/30 日）について、本剤とヒューマログを比較することであった。したがって、本試験は、本剤とヒューマログの適合性及び安全性を比較するためにデザインされた試験であり、非劣性又は優越性を検証する試験ではない。

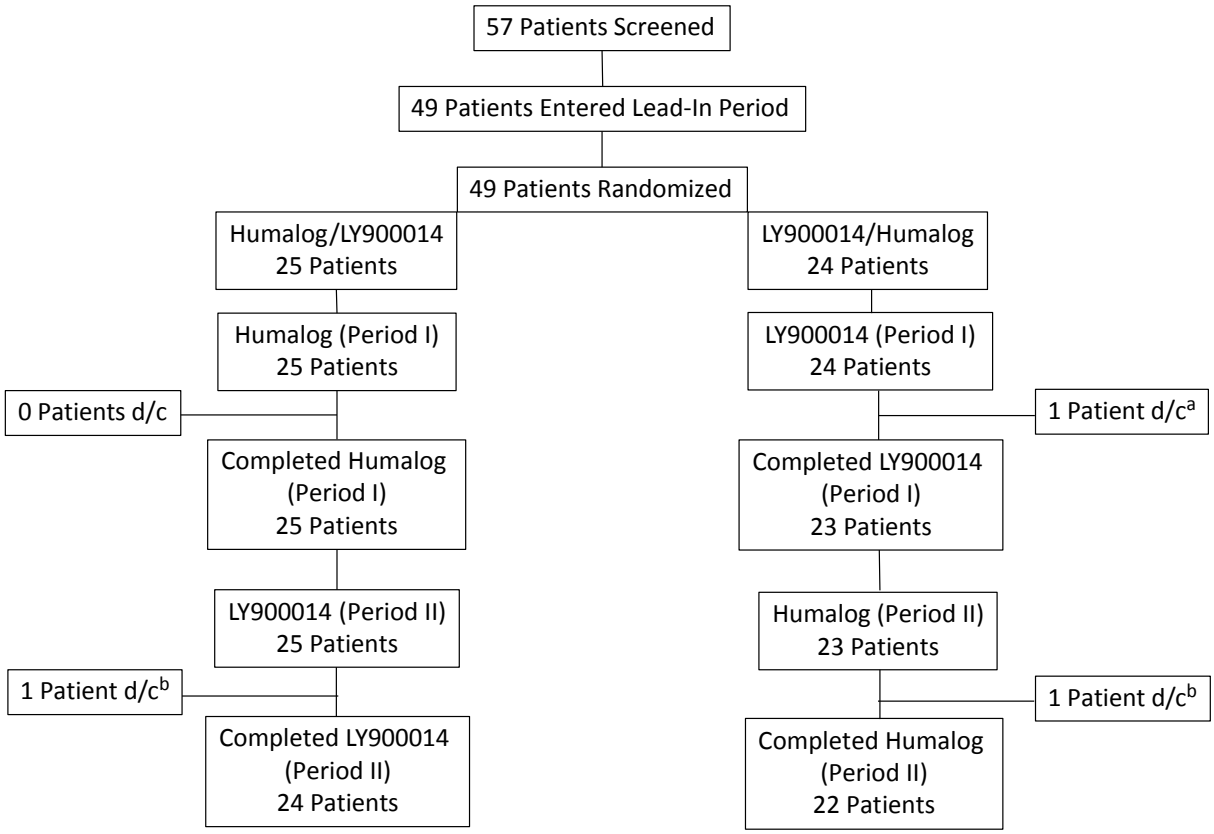
2.7.6.24.2　試験成績

本項では、主要目的及び副次目的に関する試験成績を示し、探索的目的である有効性の試験成績は ITSI 試験の治験総括報告書に示す［ITSI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）］。

2.7.6.24.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団

被験者の内訳を図 2.7.6.24-2 に、12 週の治療期間中の被験者の内訳を表 2.7.6.24-3 に示す。

57 例がスクリーニングを受け、49 例が導入期間に組み入れられ、49 例が 2 つの投与順序に無作為割付された（本剤→ヒューマログ：24 例、ヒューマログ→本剤：25 例）。無作為割付後、3 例［本剤→ヒューマログ：2 例（8.3%）、ヒューマログ→本剤：1 例（4.0%）］が試験を中止し、46 例が 2 期の治療期間を完了した（本剤→ヒューマログ：22 例、ヒューマログ→本剤：24 例）。中止理由は、被験者の意思が 2 例（本剤 1 例及びヒューマログ 1 例）、治験実施計画書からの逸脱が 1 例（本剤 1 例）であった。4 週間の後観察期間中に試験を中止した被験者を ITSI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Table ITSI.14.3 に示す。後観察期間中に試験を中止した被験者は 2 例であり、中止理由は、治験実施計画書からの逸脱［本剤→ヒューマログ：1 例（4.3%）］及び被験者の意思［ヒューマログ→本剤：1 例（4.2%）］であった。



[a] Reasons for discontinuation: protocol violation.
[b] Reasons for discontinuation: withdrawal by patient.
Note: One patient in sequence Humalog/LY900014 discontinued from the study at Visit 9 (Week 12) after completing Period II.
Sources: [redacted]
(Source: CSR Figure ITSI.10.1.)

図 2.7.6.24-2 被験者の内訳（ITSI 試験）

表 2.7.6.24-3　12 週の治療期間中の被験者の内訳（無作為割付例）（ITSI 試験）

	Humalog/LY900014 (N=25)	LY900014/Humalog (N=24)	Total (N=49)
	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Subjects Who Entered 12-Week Treatment Period	25 (100.0)	24 (100.0)	49 (100.0)
Disposition:			
Completed	24 (96.0)	22 (91.7)	46 (93.9)
Discontinued	1 (4.0)	2 (8.3)	3 (6.1)
Reasons for Study Discontinuation:			
Protocol Deviation	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (2.0)
Withdrawal By Subject	1 (4.0)	1 (4.2)	2 (4.1)
Number of Subjects Who Entered Period I	25 (100.0)	24 (100.0)	49 (100.0)
Disposition:			
Completed	25 (100.0)	23 (95.8)	48 (98.0)
Discontinued	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (2.0)
Reasons for Study Discontinuation:			
Protocol Deviation	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (2.0)
Number of Subjects Who Entered Period II	25 (100.0)	23 (95.8)	48 (98.0)
Disposition:			
Completed	24 (96.0)	22 (91.7)	46 (93.9)
Discontinued	1 (4.0)	1 (4.2)	2 (4.1)
Reasons for Study Discontinuation:			
Withdrawal By Subject	1 (4.0)	1 (4.2)	2 (4.1)

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects within category.

Note 1: One subject discontinued from the study at Visit 9 (Week 12) after having completed Period II.

[redacted]

(Source: CSR Table ITSI.10.1.)

他に指定しない限り、インスリンポンプ関連の解析（例：注入セットの不具合、注入セットの交換、間質液グルコース値減少率）を安全性解析対象集団で実施し、被験者が一時的にインスリンポンプ不使用又は治験薬不使用時に収集されたデータを除外した。

無作為割付された被験者 49 例（本剤 49 例、ヒューマログ 48 例）全例を安全性解析対象集団とした。

2.7.6.24.2.2 被験者背景

無作為割付された 49 例の被験者背景を表 2.7.6.24-4 に示す。

全体の年齢の平均値は 39.55 歳で、40 歳以上は 46.9%（23 例）であった。53.1%（26 例）の被験者が女性であり、被験者のほとんどが白人（98.0%、48 例）であった。被験者は、57.1%（28 例）がスペイン、42.9%（21 例）が米国から組み入れられた。体重の平均値は 76.90 kg、BMI の平均値は 26.86 kg/m^2 であり、81.6%（40 例）の被験者の BMI は 30 kg/m^2 未満であった。

T1D の罹病期間の平均値は 21.29 年で、被験者は平均 8.73 年間 CSII を行っていた。試験開始前に被験者が使用していた超速効型インスリンは、インスリン アスパルト（51.0%）、インスリン リスプロ（46.9%）、インスリン グルリジン（2.0%）であった。組入れ時の 1 日総インスリン量の平均値は 0.59 U/kg であり、すべての被験者が 1 日 1.2 U/kg 以下であった。HbA1c の平均値は組入れ時に 7.23%であり、導入期間に 7.06%に低下し、ベースライン時に約 67%の被験者で HbA1c が 7.3%以下であった。組入れ時に 79.6%の被験者は SmartGuard®/threshold Suspend™ の使用経験がなく、組入れ時に使用していたインスリンポンプは、MiniMed® 640G（57.1%）、MiniMed® 530G（32.7%）、MiniMed® 630G（10.2%）であった。

表 2.7.6.24-4 被験者背景（無作為割付例）（ITSI 試験）

Parameter	Humalog/LY900014 (N=25)	LY900014/Humalog (N=24)	Total (N=49)
Sex, n (%)			
Female	14 (56.0)	12 (50.0)	26 (53.1)
Male	11 (44.0)	12 (50.0)	23 (46.9)
Age (years)			
Mean (SD)	36.72 (10.37)	42.50 (12.47)	39.55 (11.69)
Minimum, Maximum	22.00, 71.00	25.00, 69.00	22.00, 71.00
Age Group (years)			
<40	16 (64.0)	10 (41.7)	26 (53.1)
≥40	9 (36.0)	14 (58.3)	23 (46.9)
Race, n (%)			
Black or African American	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (2.0)
White	25 (100.0)	23 (95.8)	48 (98.0)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (2.0)
Not Hispanic or Latino	25 (100.0)	23 (95.8)	48 (98.0)
Weight (kg)			
Mean (SD)	79.22 (17.04)	74.47 (11.78)	76.90 (14.75)
Minimum, Maximum	61.50, 113.20	59.10, 98.90	59.10, 113.20
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	26.96 (3.97)	26.76 (3.60)	26.86 (3.75)
Minimum, Maximum	22.30, 34.50	22.50, 34.50	22.30, 34.50
Country, n (%)			
Spain	14 (56.0)	14 (58.3)	28 (57.1)
United States	11 (44.0)	10 (41.7)	21 (42.9)
Duration of Diabetes (years)			
Mean (SD)	20.83 (9.20)	21.77 (14.64)	21.29 (12.05)
Minimum, Maximum	4.40, 38.30	1.70, 51.80	1.70, 51.80
Duration of CSII Use (years)			
Mean (SD)	9.62 (6.74)	7.81 (5.99)	8.73 (6.39)
Minimum, Maximum	1.30, 22.30	0.60, 22.20	0.60, 22.30
HbA1c (%), Mean (SD)			
Study Entry	7.34 (0.66)	7.11 (0.76)	7.23 (0.71)
Baseline	7.17 (0.68)	6.95 (0.68)	7.06 (0.68)
HbA1c Stratum at Study Entry, n (%)			
≤7.3%	13 (52.0)	11 (45.8)	24 (49.0)
>7.3%	12 (48.0)	13 (54.2)	25 (51.0)
Total Daily Insulin Dose at Study Entry			
Units, mean (SD)	50.43 (25.17)	41.20 (17.56)	45.91 (22.05)
Units/kg, mean (SD)	0.63 (0.21)	0.55 (0.21)	0.59 (0.21)
≤1.2 Units/kg, n (%)	25 (100.0)	24 (100.0)	49 (100.0)
Type of Rapid Insulin at Study Entry, n (%)			
Insulin aspart	16 (64.0)	9 (37.5)	25 (51.0)
Insulin glulisine	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (2.0)
Insulin lispro	9 (36.0)	14 (58.3)	23 (46.9)

Parameter	Humalog/LY900014 (N=25)	LY900014/Humalog (N=24)	Total (N=49)
Historical Use of SmartGuard/Threshold Suspend at Study Entry , n (%)			
No	20 (80.0)	19 (79.2)	39 (79.6)
Yes	5 (20.0)	5 (20.8)	10 (20.4)
Pump Model, n (%)			
Minimed 530G	9 (36.0)	7 (29.2)	16 (32.7)
Minimed 630G	2 (8.0)	3 (12.5)	5 (10.2)
Minimed 640G	14 (56.0)	14 (58.3)	28 (57.1)

Abbreviations: BMI = body mass index; CSII = continuous subcutaneous insulin infusion; N = number of subjects in the population; n = number of subjects; SD = standard deviation.

Source: [redacted]

(Source: CSR Table ITSI.11.1.)

2.7.6.24.2.3 アウトカム

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

治療期間における注入セットの不具合の発現率（件/人/30 日）を表 2.7.6.24-5 に示す。

6 週間の治療期間における注入セットの不具合の発現率では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。注入セットの不具合は、本剤では 2 件（Aggregate rate：0.03 件/30 日、発現率中央値：0.00 件/人/30 日）、ヒューマログでは 3 件（Aggregate rate：0.05 件/30 日、発現率中央値：0.00 件/人/30 日）発現した。なお、Aggregate rate は［各治療期間での注入セット不具合の発現件数］/［各治療期間に組み入れられた被験者の累積治療日数］×30 日で算出した。

表 2.7.6.24-5 治療期間における注入セットの不具合の発現率（件/人/30 日）（安全性解析対象集団）（ITSI 試験）

Variable Analyzed: Infusion Set Failure - Primary

Time Point / Treatment	N	Mean (SD)	(Min, Med, Max)	Number of Events	Total Exposure Days	Aggregate Rate Per 30 Days	n	Median	Median of Differences (LY900014-Humalog) (95% CI)*a	p-value*b
Baseline										
Humalog	48	0.04 (0.309)	(0.00, 0.00, 2.14)	1	674	0.04				
LY900014	49	0.04 (0.306)	(0.00, 0.00, 2.14)	1	686	0.04				
Total	49	0.04 (0.306)	(0.00, 0.00, 2.14)	1	686	0.04				
Week 0-6										
Humalog	48	0.05 (0.178)	(0.00, 0.00, 0.75)	3	1991	0.05	48	0.00		
LY900014	49	0.04 (0.177)	(0.00, 0.00, 1.03)	2	2043	0.03	48	0.00	0.00(0.00, 0.00)	0.375

Abbreviations: CI = confidence interval; Max = maximum; Med = median; Min = minimum;
N = number of subjects in the population;
n = number of subjects who are included in calculating medians, median of differences and p-value;
SD = standard deviation.

Note 1: Only subjects with non-missing baseline value and at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in analysis.
Note 2: Humalog was used as the reference group.

***a - Infusion set failures (primary) are defined as premature infusion set changes, due to a pump occlusion alarm OR due to unexplained hyperglycemia with blood glucose (SMBG) >250 milligrams per deciliter (mg/dL) (13.9 millimoles per liter [mmol/L]) that does not decrease within 1 hour following a correction bolus delivered via the pump.**
***b - p-value for comparisons between LY900014 and Humalog from Wilcoxon signed-rank test, with patients who were dosed in both treatment periods.**

[redacted]

(Source: CSR Table ITSI.11.2.)

2.7.6.24.2.3.2　副次的評価項目

2.7.6.24.2.3.2.1　注入セットの不具合の発現割合

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

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

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

表 2.7.6.24-6　治療期間における注入セットの不具合の発現割合（安全性解析対象集団）（ITSI 試験）

Variable Analyzed: Infusion Set Failures (Primary*a)

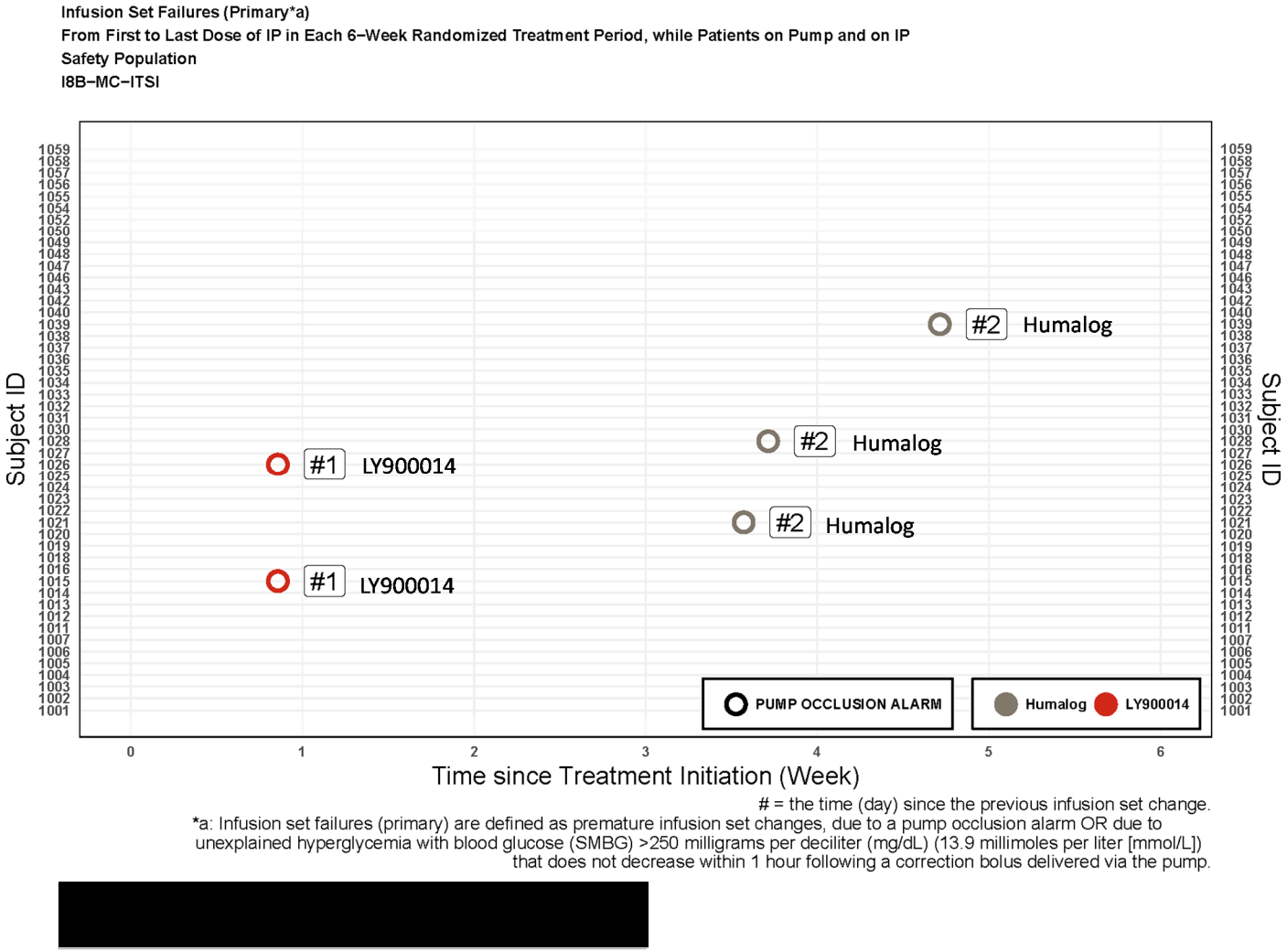
Time Point Treatment	N	n (%)	Number of Episode	Prescott's Exact p-value (LY900014/Humalog)*b
Baseline				
Humalog	48	1 (2.1)	1	
LY90004	49	1 (2.0)	1	
Total	49	1 (2.0)	1	
Week 0-6				
Humalog	48	3 (6.3)	3	
LY90004	49	2 (4.1)	2	0.468

Abbreviations: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with the event.

***a - Infusion set failures (primary) are defined as premature infusion set changes, due to a pump occlusion alarm OR due to unexplained hyperglycemia with blood glucose (SMBG)>250 milligrams per deciliter (mg/dL) (13.9 millimoles per liter [mmol/L]) that does not decrease within 1 hour following a correction bolus delivered via the pump.**
***b - p-values for comparisons between LY900014 and Humalog were computed using Prescott's Exact test.**

[redacted]

(Source: CSR Table ITSI.11.3.)



[redacted]

Abbreviations: IP = investigational product.
(Source: CSR Figure ITSI.11.1.)

図 2.7.6.24-3　治療期間における注入セットの不具合の発現時期（安全性解析対象集団）（ITSI 試験）

2.7.6.24.2.3.2.2　注入セットの早期交換

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

交換の理由は以下のとおりである。

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

<u>全体</u>

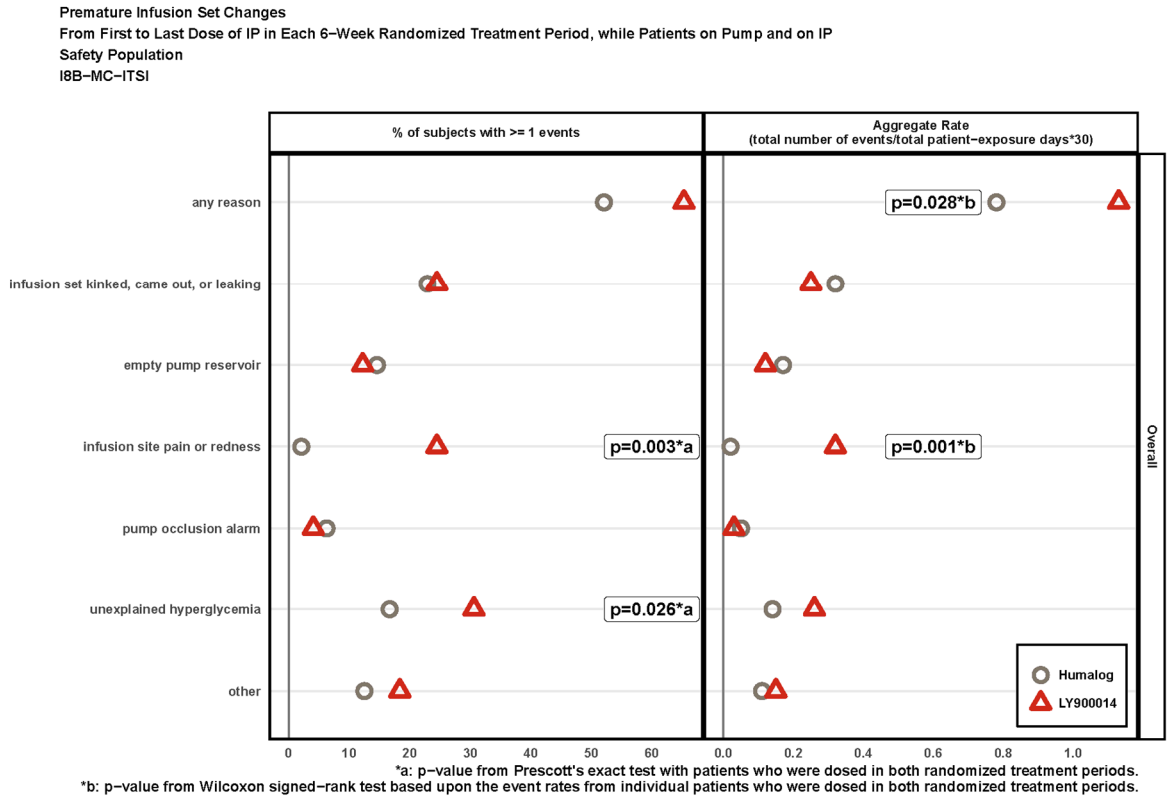
全体で注入セットの早期交換率は、ヒューマログと比較して本剤で統計学的に有意に高かった（Aggregate rate：本剤 1.13 件/30 日、ヒューマログ 0.78 件/30 日、p=0.028）が、注入セットの早期交換割合では投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった［本剤 32 例（65.31%）、ヒューマログ 25 例（52.08%）］［図 2.7.6.24-4 及び ITSI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Table ITSI.14.15］。

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

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

「注入セット注入遮断の疑い（原因不明の高血糖）」による注入セットの早期交換で、主要評価項目で定義した原因不明の高血糖（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）に該当するものはなかった［ITSI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Table ITSI.14.19］。

導入期間を含めた理由別早期交換率及び割合の詳細を、ITSI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Table ITSI.14.16 及び Table ITSI.14.17 に示す。



[redacted]

Abbreviations: IP = investigational product.
(Source: CSR Figure ITSI.11.3.)

図 2.7.6.24-4　注入セットの早期交換率及び早期交換割合（安全性解析対象集団）（ITSI 試験）

Day 1

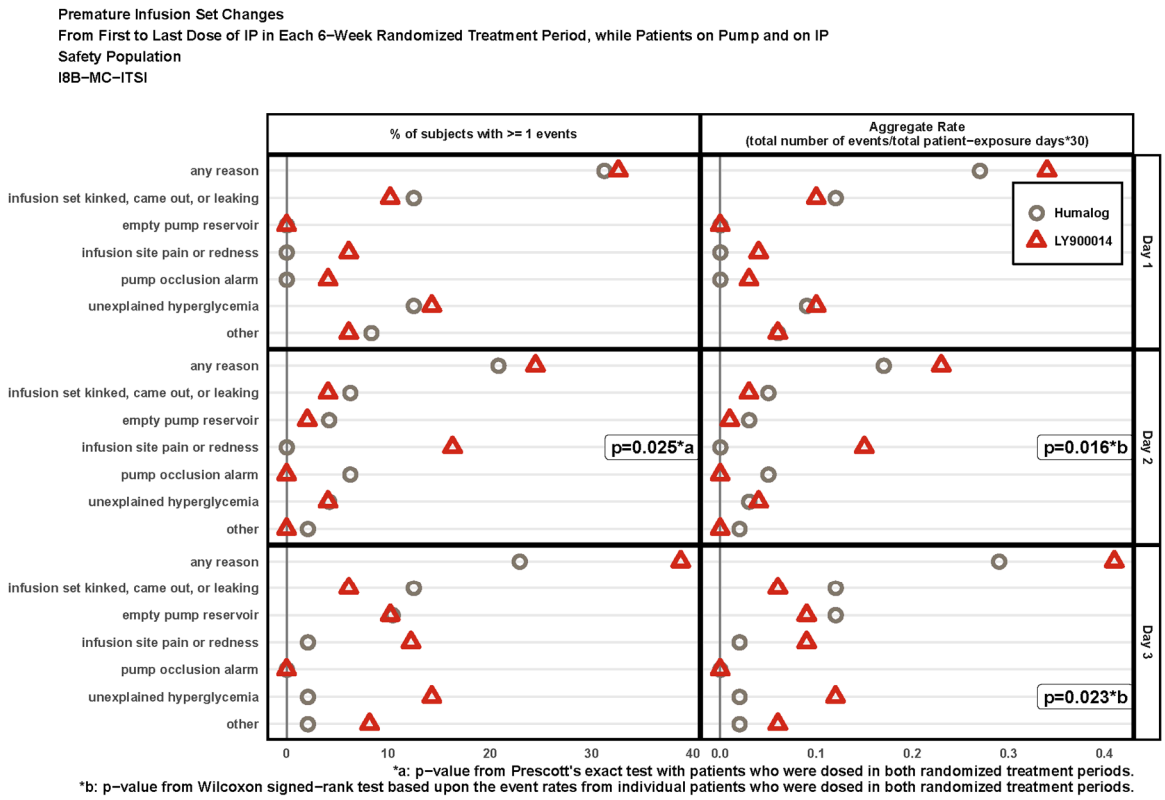
Day 1 において、いずれの理由でも、注入セットの早期交換率及び早期交換割合には、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった［図 2.7.6.24-5 及び ITSI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Table ITSI.14.15］。

Day 2

Day 2 において、「注入部位疼痛又は発赤」による注入セットの早期交換率は、ヒューマログと比較して本剤で統計学的に有意に高く（Aggregate rate：本剤 0.15 件/30 日、ヒューマログ 0 件/30 日、p=0.016）、「注入部位疼痛又は発赤」による注入セットの早期交換割合においても、ヒューマログと比較して本剤で統計学的に有意に高かった［本剤 8 例（16.33%）10 件、ヒューマログ 0 例、p=0.025］［図 2.7.6.24-5 及び ITSI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Table ITSI.14.15］。

Day 3

Day 3 において、「注入セット注入遮断の疑い（原因不明の高血糖）」による注入セットの早期交換率は、ヒューマログと比較して本剤で統計学的に有意に高かった（Aggregate rate：本剤 0.12 件/30 日、ヒューマログ 0.02 件/30 日、p=0.023）［図 2.7.6.24-5 及び ITSI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Table ITSI.14.15］。



[redacted]

Abbreviations: IP = investigational product.
(Source: CSR Figure ITSI.11.4.)

図 2.7.6.24-5　日数別注入セットの早期交換率及び早期交換割合（安全性解析対象集団）（ITSI 試験）

2.7.6.24.2.3.2.3　注入セット交換までの期間

注入セット交換までの期間を表 2.7.6.24-7 に示す。

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

注入セットの早期交換までの期間を ITSI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Table ITSI.14.22 に示す。「注入セット注入遮断の疑い（原因不明の高血糖）」による注入セットの早期交換までの平均期間は、本剤で 36.05 時間（Day 2）、ヒューマログで 20.25 時間（Day 1）であった。

表 2.7.6.24-7 注入セット交換までの期間（安全性解析対象集団）（ITSI 試験）

Variable Time Point[a] Treatment	n	Mean (SD)	LS Mean (SE)[b]	LS Mean Difference (95% CI)[b]	p-value[b]
Time Interval until Infusion Set Change (hours)					
Baseline					
Humalog	46	75.1 (19.82)			
LY900014	47	74.3 (20.32)			
Week 0-6 (Actual)					
Humalog	46	76.3 (11.71)	76.1 (1.52)	-1.8 (-5.3, 1.7)	0.304
LY900014	47	74.2 (9.75)	74.3 (1.51)		
Week 0-6 (Change from Baseline)					
Humalog	46	1.2 (17.54)	1.4 (1.52)		0.304
LY900014	47	-0.1 (20.59)	-0.4 (1.51)	-1.8 (5.3, 1.7)	
Time Interval until Routine Infusion Set Change (hours)					
Baseline					
Humalog	46	77.8 (16.75)			
LY900014	47	77.2 (17.17)			
Week 0-6 (Actual)					
Humalog	46	79.0 (10.00)	78.9 (1.28)	-1.0 (-3.9, 1.9)	0.482
LY900014	46	77.8 (8.28)	77.9 (1.28)		
Week 0-6 (Change from Baseline)					
Humalog	46	1.1 (14.51)	1.4 (1.28)		0.482
LY900014	46	0.8 (17.14)	0.4 (1.28)	-1.0 (-3.9, 1.9)	

Abbreviations: CI = confidence interval; HbA1c = hemoglobin A1c; LS Mean = least squares mean; MMRM = mixed model repeated measures; n = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; SD = standard deviation; SE = standard error.

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

Note 2: Humalog was used as the reference group and LSM difference was calculated as LY900014 minus Humalog.

[a] Time point relative to the start of each treatment period (Period I or Period II)

[b] MMRM model for post-baseline measures: Variable = Baseline + Period + Sequence + Strata(Region + Historical Use of SmartGuard/Threshold Suspend + HbA1c [≤7.3%, >7.3%]) + Treatment (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure = unstructured.

Source: [redacted]

(Source: CSR Table ITSI.11.9.)

2.7.6.24.2.3.2.4 インスリン量

基礎インスリン、ボーラス及び総インスリン量を表 2.7.6.24-8 に示す。また、初回から最終投与までの投与群別のインスリン量を ITSI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Table ITSI.14.23 に示す。

投与 6 週時における 1 日の基礎インスリン量、1 日のボーラス量及び 1 日総インスリン量では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。投与 6 週時におけるベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、1 日の基礎インスリン量は両投与群とも増加し（本剤 1.9 U/day、ヒューマログ 1.1 U/day）、1 日のボーラス量は減少し（本剤-1.7 U/day、ヒューマログ-0.8 U/day）、総インスリン量も減少した（本剤-0.1 U/day、ヒューマログ-0.1 U/day）。

また、投与 6 週時におけるボーラス/総インスリン量比（最小二乗平均値）は、本剤で 44.2%、ヒューマログで 46.6%であり、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった［ITSI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Table ITSI.14.23］。投与 6 週時におけるボーラス/総インスリン量比のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、両投与群とも減少した（本剤-2.9%、ヒューマログ-0.6%）。

表 2.7.6.24-8 基礎インスリン、ボーラス及び総インスリン量（無作為割付例）（ITSI 試験）

Time Point		Treatment	n	Mean (SD)	LS Mean (SE)	LS Mean Difference (95% CI)	p-value[a]
Basal							
Baseline	U/day	Humalog	48	24.6 (10.40)			
		LY900014	49	24.7 (10.31)			
	U/kg/day	Humalog	48	0.3 (0.10)			
		LY900014	49	0.3 (0.10)			
Week 6	U/day	Humalog	47	25.6 (14.05)	25.7 (0.90)	0.8 (-0.2, 1.8)	0.115
		LY900014	46	26.0 (13.86)	26.5 (0.90)		
	U/kg/day	Humalog	47	0.3 (0.12)	0.3 (0.01)	0 (-0.0, 0.0)	0.090
		LY900014	46	0.3 (0.12)	0.3 (0.01)		
Bolus							
Baseline	U/day	Humalog	48	23.9 (16.02)			
		LY900014	49	24.2 (16.02)			
	U/kg/day	Humalog	48	0.3 (0.15)			
		LY900014	49	0.3 (0.15)			
Week 6	U/day	Humalog	47	23.2 (13.64)	23.3 (0.81)	-1.0 (-2.9, 1.0)	0.331
		LY900014	46	21.9 (15.07)	22.3 (0.81)		
	U/kg/day	Humalog	47	0.3 (0.14)	0.3 (0.01)	-0.0 (-0.0, 0.0)	0.236
		LY900014	46	0.3 (0.14)	0.3 (0.01)		
Total							
Baseline	U/day	Humalog	48	48.5 (24.55)			
		LY900014	49	48.9 (24.47)			
	U/kg/day	Humalog	48	0.6 (0.22)			
		LY900014	49	0.6 (0.22)			
Week 6	U/day	Humalog	47	48.8 (25.29)	48.6 (1.08)	-0.0 (-2.2, 2.1)	0.970
		LY900014	46	48.0 (26.76)	48.5 (1.09)		
	U/kg/day	Humalog	47	0.6 (0.21)	0.6 (0.01)	-0.0 (-0.0, 0.0)	0.925
		LY900014	46	0.6 (0.22)	0.6 (0.01)		

Abbreviations: CI = confidence interval; HbA1c = hemoglobin A1c; LS Mean = least squares mean; MMRM = mixed model repeated measures; n = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; SD = standard deviation; SE = standard error.

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

Note 2: Humalog was used as the reference group and LSM difference was calculated as LY900014 minus Humalog.

[a] MMRM model for post-baseline measures: Variable = Baseline + Period + Sequence + Strata (Region + Historical Use of SmartGuard/Threshold Suspend + HbA1c [≤7.3%, >7.3%]) + Time + Treatment*Time + Treatment (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure = unstructured.

Source: [redacted]

(Source: CSR Table ITSI.11.10.)

2.7.6.24.2.3.2.5　間質液グルコース値減少率

インスリンポンプによる食事に関連しない補正ボーラス投与後 4 時間以内の間質液グルコース値減少率を表 2.7.6.24-9 に示す。

各治療期間での最長 6 週間の CGM 使用期間において、高血糖（間質液グルコース値 180 mg/dL 超）から回復（間質液グルコース値 180 mg/dL 以下）するまでの間質液グルコース値減少率を本剤とヒューマログで比較した。高血糖（間質液グルコース値が 180 mg/dL 超 250 mg/dL 以下）から回復するまでの間質液グルコース値減少率（最小二乗平均値）は、ヒューマログと比較して本剤で統計学的に有意に高かった（本剤 0.62 mg/dL/min、ヒューマログ 0.21 mg/dL/min、p=0.049）。間質液グルコース値が 180 mg/dL 超から回復するまで、250 mg/dL 超 300 mg/dL 以下から回復するまで、及び 300 mg/dL 超から回復するまでの間質液グルコース値減少率では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

表 2.7.6.24-9　インスリンポンプによる食事に関連しない補正ボーラス投与後 4 時間以内の間質液グルコース値減少率（CGM 解析対象集団）（ITSI 試験）

Time Point		Treatment	n	Mean (SD)	LS Mean (SE)	LS Mean Difference (95% CI)	p-value[a]
From Hyperglycemia (Interstitial Glucose >180 mg/dL [10.0 mmol/L]) to Recovery (Interstitial Glucose ≤180 mg/dL)							
Baseline	mg/dL/min	Humalog	41	0.77 (0.548)			
		LY900014	42	0.77 (0.541)			
	mmol/L/min	Humalog	41	0.04 (0.030)			
		LY900014	42	0.04 (0.030)			
Week 0-6	mg/dL/min	Humalog	37	0.72 (0.365)	0.71 (0.062)	0.11 (-0.05, 0.27)	0.177
		LY900014	37	0.83 (0.382)	0.82 (0.063)		
	mmol/L/min	Humalog	37	0.04 (0.020)	0.04 (0.003)	0.01 (-0.00, 0.01)	0.177
		LY900014	37	0.05 (0.021)	0.05 (0.003)		
From Hyperglycemia (Interstitial Glucose >180 mg/dL [10.0 mmol/L]) and ≤250 mg/dL [13.9 mmol/L]) to Recovery (Interstitial Glucose ≤180 mg/dL)							
Baseline	mg/dL/min	Humalog	36	0.48 (0.468)			
		LY900014	37	0.49 (0.463)			
	mmol/L/min	Humalog	36	0.03 (0.026)			
		LY900014	37	0.03 (0.026)			
Week 0-6	mg/dL/min	Humalog	34	0.24 (0.811)	0.21 (0.126)	0.41 (0.00, 0.81)	0.049
		LY900014	34	0.58 (0.449)	0.62 (0.126)		
	mmol/L/min	Humalog	34	0.01 (0.045)	0.01 (0.007)	0.02 (0.00, 0.04)	0.049
		LY900014	34	0.03 (0.025)	0.03 (0.007)		
From Hyperglycemia (Interstitial Glucose >250 mg/dL [13.9 mmol/L] and ≤300 mg/dL [16.7 mmol/L]) to Recovery (Interstitial Glucose ≤180 mg/dL)							
Baseline	mg/dL/min	Humalog	29	0.73 (0.816)			
		LY900014	30	0.73 (0.802)			
	mmol/L/min	Humalog	29	0.04 (0.045)			
		LY900014	30	0.04 (0.045)			
Week 0-6	mg/dL/min	Humalog	33	0.80 (0.321)	0.81 (0.088)	-0.06 (-0.34, 0.21)	0.631
		LY900014	31	0.75 (0.546)	0.75 (0.092)		
	mmol/L/min	Humalog	33	0.04 (0.018)	0.05 (0.005)	-0.00 (-0.02, 0.01)	0.631
		LY900014	31	0.04 (0.030)	0.04 (0.005)		
From Hyperglycemia (Interstitial Glucose >300 mg/dL [16.7 mmol/L]) to Recovery (Interstitial Glucose ≤180 mg/dL)							
Baseline	mg/dL/min	Humalog	23	1.63 (1.062)			
		LY900014	23	1.63 (1.062)			
	mmol/L/min	Humalog	23	0.09 (0.059)			
		LY900014	23	0.09 (0.059)			
Week 0-6	mg/dL/min	Humalog	29	1.24 (0.495)	1.22 (0.094)	-0.09 (-0.38, 0.20)	0.513
		LY900014	29	1.12 (0.446)	1.13 (0.094)		
	mmol/L/min	Humalog	29	0.07 (0.027)	0.07 (0.005)	-0.01 (-0.02, 0.01)	0.513
		LY900014	29	0.06 (0.025)	0.06 (0.005)		

Abbreviations: CI = confidence interval; CGM = continuous glucose monitoring; LS Mean = least squares mean; MMRM = mixed model repeated measures; n = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; SD = standard deviation; SE = standard error.

a MMRM model for post-baseline measures: Variable = Period + Sequence + Strata (Region + Historical Use of SmartGuard/Threshold Suspend + HbA1c [≤7.3%, >7.3%]) + Treatment (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure = unstructured.

(Source: CSR Table ITSI.11.11.)

2.7.6.24.2.3.2.6 重症低血糖

重症低血糖の発現率及び発現割合を表 2.7.6.24-10 に示す。重症低血糖の発現率（100 年あたりに調整）及び発現割合では共に、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。なお、Aggregate rate は［各治療期間での重症低血糖の発現件数］/［各治療期間に組み入れられた被験者の累積治療日数］×36525 日で算出した。

表 2.7.6.24-10 重症低血糖の発現率及び発現割合（安全性解析対象集団）（ITSI 試験）

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

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

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

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

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

Sources: [redacted]

(Source: CSR Table ITSI.11.12.)

重篤な有害事象から MedDRA 抽出により重症低血糖の可能性がある事象を追加で評価した。その結果を表 2.7.6.24-11 に示す。重症低血糖の可能性がある事象を発現した被験者は 2 例（本剤及びヒューマログ各 1 例 1 件）であった。

表 2.7.6.24-11 重症低血糖の可能性がある事象の発現例数及び発現割合
（安全性解析対象集団）（ITSI 試験）

Preferred Term	Humalog (N=48) n (%)	LY900014 (N=49) n (%)	Total (N=49) n (%)	p-value[a]
Patients with ≥1 Event	1 (2.1)	1 (2.0)	2 (4.1)	1.000
Hypoglycaemia	1 (2.1)	1 (2.0)	2 (4.1)	1.000

Abbreviations: AEs = adverse events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with at least one event meeting the specified criteria.

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

Note: The preferred terms of blood glucose decreased, diabetic coma, hypoglycaemia, hypoglycaemic coma, hypoglycaemic encephalopathy, hypoglycaemic seizure, hypoglycaemic unconsciousness, neuroglycopenia, and shock hypoglycaemic were included in the search of reported AEs.

MedDRA Version 21.0.

Source: [redacted]

(Source: CSR Table ITSI.11.14.)

2.7.6.24.2.4 安全性

2.7.6.24.2.4.1 治験薬の曝露状況

治療期間における治験薬の曝露状況を表 2.7.6.24-12 に示す。

治験薬の曝露期間の平均値は、本剤で 41.7 日、ヒューマログで 41.5 日であり、本剤で約 67%、ヒューマログで約 69%の被験者が 42 日間以上治験薬を投与した。総曝露量は、本剤で 5.6 人年、ヒューマログで 5.5 人年であった。

表 2.7.6.24-12 治験薬の曝露状況（無作為割付例）（ITSI 試験）

Period I

	Humalog (N=48) n (%)	LY900014 (N=49) n (%)
Days of exposure		
>0 and <7 days	0 (0.0)	0 (0.0)
>=7 and <14 days	0 (0.0)	0 (0.0)
>=14 and <28 days	0 (0.0)	0 (0.0)
>=28 and <42 days	7 (14.6)	9 (18.4)
>=42 days	18 (37.5)	15 (30.6)
Patient days of exposure		
Number of patients	25	24
Mean	42.4	41.5
SD	2.08	3.08
Minimunm	37	29
Q1	41	41
Median	43.0	42.0
Q3	44	43
Maximum	46	46
Total patient-year[1]	2.9	2.7

Abbreviations: SD = standard deviation; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile.
Notes: N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; SD = standard deviation
Duration of exposure is calculated as: date of last dose in treatment period − date of first dose + 1. For patients who discontinued treatment due to lost to follow-up, the date of the second last visit is used for this calculation.
[1] Patient-year is calculated as sum of duration of exposure in days for all patients in dosing regimen / 365.25.

Summary of Exposure to Investigational Product
From Randomization to Week 12
All Randomized Patients
I8B-MC-ITSI

Period II

	Humalog (N=48) n (%)	LY900014 (N=49) n (%)
Days of exposure		
>0 and <7 days	0 (0.0)	1 (2.0)
>=7 and <14 days	0 (0.0)	0 (0.0)
>=14 and <28 days	1 (2.1)	0 (0.0)
>=28 and <42 days	7 (14.6)	6 (12.2)
>=42 days	15 (31.3)	18 (36.7)
Patient days of exposure		
Number of patients	23	25
Mean	40.7	41.8
SD	6.16	8.40
Minimunm	14	6
Q1	40	41
Median	42.0	42.0
Q3	43	43
Maximum	46	58
Total patient-year[1]	2.6	2.9

Abbreviations: SD = standard deviation; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile.
Notes: N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; SD = standard deviation
Duration of exposure is calculated as: date of last dose in treatment period − date of first dose + 1. For patients who discontinued treatment due to lost to follow-up, the date of the second last visit is used for this calculation.
[1] Patient-year is calculated as sum of duration of exposure in days for all patients in dosing regimen / 365.25.

Summary of Exposure to Investigational Product **Page 3 of 3**
From Randomization to Week 12
All Randomized Patients **PDPM**
I8B-MC-ITSI

Overall

	Humalog (N=48) n (%)	LY900014 (N=49) n (%)
Days of exposure		
>0 and <7 days	0 (0.0)	1 (2.0)
>=7 and <14 days	0 (0.0)	0 (0.0)
>=14 and <28 days	1 (2.1)	0 (0.0)
>=28 and <42 days	14 (29.2)	15 (30.6)
>=42 days	33 (68.8)	33 (67.3)
Patient days of exposure		
Number of patients	48	49
Mean	41.5	41.7
SD	4.55	6.32
Minimunm	14	6
Q1	41	41
Median	42.5	42.0
Q3	43	43
Maximum	46	58
Total patient-year[1]	5.5	5.6

Abbreviations: SD = standard deviation; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile.
Notes: N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; SD = standard deviation
Duration of exposure is calculated as: date of last dose in treatment period − date of first dose + 1. For patients who discontinued treatment due to lost to follow-up, the date of the second last visit is used for this calculation.
[1] Patient-year is calculated as sum of duration of exposure in days for all patients in dosing regimen / 365.25.

[redacted]

(Source: CSR Table ITSI.12.1.)

2.7.6.24.2.4.2　有害事象の要約

治療期間に発現した有害事象の要約を表 2.7.6.24-13 に示す。

本剤を投与された 49 例のうち、有害事象は 23 例（46.9%）、重篤な有害事象は 1 例（2.0%）に発現した。ヒューマログを投与された 48 例のうち、有害事象は 9 例（18.8%）、重篤な有害事象は 1 例（2.1%）に発現した。有害事象の発現割合は、ヒューマログと比較して本剤で統計学的に有意に高かった（p=0.015）。治療期間中、死亡及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.24-13 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（ITSI 試験）

Number of Subjects*a	Humalog (N=48) n	(%)	LY900014 (N=49) n	(%)	Total (N=49) n	(%)	p-value*d
Deaths*b	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Serious Adverse Events	1	(2.1)	1	(2.0)	2	(4.1)	1.000
Discontinuations from Study due to an Adverse Event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Treatment-emergent Adverse Events	9	(18.8)	23	(46.9)	26	(53.1)	0.015
Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment*c	6	(12.5)	13	(26.5)	17	(34.7)	0.201

Abbreviations: IP = investigational product; N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with at least one event meeting the specified criteria.

*a - Subjects may be counted in more than one category.
*b - Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.
*c - Includes events that were considered related to study treatment as judged by the investigator.
*d - p-values for comparisons between LY900014 and Humalog were computed using Prescott's Exact test.

[redacted]

(Source: CSR Table ITSI.12.2.)

2.7.6.24.2.4.3　有害事象

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

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

1 件以上の有害事象が発現した被験者の割合は、本剤で 46.9%（23 例）、ヒューマログで 18.8%（9 例）であり、ヒューマログと比較して本剤で統計学的に有意に高かった（p=0.015）。全体で、最も多く見られた有害事象は注入部位反応［本剤 18.4%（9 例）、ヒューマログ 8.3%（4 例）］で、次いで注入部位疼痛［本剤 18.4%（9 例）、ヒューマログ 4.2%（2 例）］であった。いずれの事象も本剤の発現割合はヒューマログに比較して高かった。

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

表 2.7.6.24-14 有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）（ITSI 試験）

		因果関係を問わない TEAE		因果関係を否定できない TEAE	
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	HUMALOG (N=48) n (%)	LY900014 (N=49) n (%)	HUMALOG (N=48) n (%)	LY900014 (N=49) n (%)
有害事象発現例数（%）		9 (18.8)	23 (46.9)	6 (12.5)	13 (26.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	6 (12.5)	19 (38.8)	5 (10.4)	12 (24.5)
注入部位疼痛	Infusion site pain	2 (4.2)	9 (18.4)	2 (4.2)	5 (10.2)
注入部位反応	Infusion site reaction	4 (8.3)	9 (18.4)	3 (6.3)	6 (12.2)
注入部位紅斑	Infusion site erythema	0 (0.0)	2 (4.1)	0 (0.0)	2 (4.1)
注入部位そう痒感	Infusion site pruritus	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	1 (2.1)	2 (4.1)	1 (2.1)	1 (2.0)
高血糖	Hyperglycaemia	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血糖	Hypoglycaemia	1 (2.1)	1 (2.0)	1 (2.1)	1 (2.0)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0.0)	2 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	Arthralgia	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節炎	Arthritis	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	2 (4.2)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯感染	Tooth infection	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	Sinusitis	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋損傷	Muscle injury	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

		因果関係を問わない TEAE		因果関係を否定できない TEAE	
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	HUMALOG (N=48) n (%)	LY900014 (N=49) n (%)	HUMALOG (N=48) n (%)	LY900014 (N=49) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カタル	Catarrh	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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

2.7.6.24.2.4.4　死亡及びその他重篤な有害事象

試験期間中に死亡は認められなかった。

無作為割付から投与 6 週時までの重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.6.24-15 に示す。

2 例［本剤 1 例（2.0%）、ヒューマログ 1 例（2.1%）］が低血糖（重症低血糖）を発現した。重症低血糖については第 2.7.6.24.2.3.2.6 項に記載した。導入期間中及び後観察期間に重篤な有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象の発現症例の経過を第 5.3.5.1.3 項に添付した。

表 2.7.6.24-15 無作為割付から投与 6 週時までの重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）（ITSI 試験）

投与群	症例番号	人種/国	性別	年齢	有害事象（基本語:Preferred Term）		発現時の治験薬 / 時期	有害事象発現日（投与●日目）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
Humalog/ LY900014 (N=25)	[redacted]	白人/[redacted]	女性	4[redacted]	低血糖	Hypoglycaemia	LY900014 /PERIOD 2	[redacted]	[redacted]	あり	高度	重篤	投与中断	回復
LY900014 /Humalog (N=23)	[redacted]	白人/[redacted]	女性	2[redacted]	低血糖	Hypoglycaemia	Humalog/ PERIOD 2	[redacted]	[redacted]	あり	高度	重篤	変更なし	回復

事象名：MedDRA ver21.0
有害事象発現日は、LEAD-IN 期を除く治験薬の初回投与日に基づく

2.7.6.24.2.4.5 その他の重要な有害事象

2.7.6.24.2.4.5.1 試験中止に至った有害事象

導入期間、6 週間の治療期間中又は後観察期間に試験中止に至った有害事象は認められなかった［ITSI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Table ITSI.14.155、Table ITSI.14.156 及び Table ITSI.14.3］。

2.7.6.24.2.4.5.2 注入部位反応

注入部位反応の有害事象に関して、以下の 2 種類の方法で評価した。

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

注入部位紅斑、硬結、疼痛、そう痒症及び浮腫について、発現の有無及び重症度の情報を、通常の有害事象とは別途収集し、注入部位反応に関連する事象の全体及び実施国別の発現状況を ITSI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Table ITSI.14.160 に、実施医療機関別の発現状況を Table ITSI.14.161 に示す。

注入部位反応に関連する事象又はその他の有害事象により試験を中止した被験者はなく、すべての事象は試験期間中に消失し、治験薬の用量の変更は行わなかった。注入部位疼痛において、軽度の事象は日常活動を妨げず、局所治療を必要としないものとし、中等度の事象は、日常活動が妨げられ、24 時間以上にわたり非麻薬性鎮痛薬を繰り返し使用したものと定義した。本剤で注入部位疼痛は 20 例に 62 件発現したが、その多くの事象（59/62 件）は軽度であり、3 件（3 例）は中等度であった。ヒューマログで注入部位疼痛は 5 例に 5 件発現し、いずれも軽度であった。本剤投与による注入部位硬結は 6 例に 20 件発現し、そのうちの 1 件（1 例）の症状は“Slight”（わずか）であり、それ以外の事象は“Barely Noticeable”（ほとんど目立たない）であった。本剤投与による注入部位疼痛 62 件のうち 50 件、注入部位硬結 20 件のうち 18 件はスペインの 1 施設で報告された［ITSI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Table ITSI.14.161］。ヒューマログ投与による注入部位疼痛 5 件のうち 4 件はスペインで報告された。

有害事象として報告された事象から注入部位反応を抽出するために使用した MedDRA 基本語の一覧を ITSI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Table ITSI.14.157 に、MedDRA にて抽出した注入部位反応に関連する事象の発現割合を Table ITSI.14.158 に示す。

MedDRA にて抽出した注入部位反応に関連する事象の発現割合は、本剤で 38.8%（19 例 50 件）、ヒューマログで 12.5%（6 例 7 件）であり、ヒューマログと比較して本剤で統計学的に有意に高かった（p=0.006）。最も多く発現した有害事象は注入部位疼痛［本剤 9 例（18.4%）、ヒューマログ 2 例（4.2%）］及び注入部位反応［本剤 9 例（18.4%）、ヒューマログ 4 例（8.3%）］であった。すべての注入部位反応に関連する事象の重症度は軽度又は中等度であり［ITSI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Table ITSI.14.153］、注入部位反応に関連する事象又は有害事象により試験を中止した被験者はいなかった（表 2.7.6.24-3）。すべての注入部位反応に関連する事象は治験期間中に消失し、治験薬の用量の変更は行わなかった。

MedDRA にて抽出した、治験薬との因果関係が否定できない注入部位反応に関連する事象の発現割合を ITSI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Table ITSI.14.159 に示す。治験薬との因果関係が否定できない注入部位反応に関連する事象の発現割合は、本剤 12 例（24.5%）、ヒューマログ 5 例（10.4%）であり、ヒューマログと比較して本剤で高かった。

2.7.6.24.2.4.5.3 その他

治験薬投与後に発現した全身性過敏症反応、肝胆道疾患及び悪性腫瘍に関連する事象は認められなかった。

2.7.6.24.2.4.6 臨床検査値

臨床検査値はスクリーニング時及び無作為化時でのみ測定されており、解析は行われなかった。

2.7.6.24.2.4.7 バイタルサイン、体重及び BMI

バイタルサイン、体重及び BMI の要約を表 2.7.6.24-16 に示す。

投与 6 週時における拡張期血圧のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、本剤で 2.5 mmHg、ヒューマログで 0.1 mmHg であり、ヒューマログと比較して本剤で統計学的に有意に上昇した（p=0.038）。収縮期血圧、脈拍数、体重及び BMI に関して、投与 6 週時におけるベースラインからの変化量では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった［ITSI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Table ITSI.14.172］。バイタルサイン及び体重の治験薬投与開始後に変化が見られた被験者の割合でも、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった［ITSI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Table ITSI.14.176］。

表 2.7.6.24-16 バイタルサイン、体重及び BMI（安全性解析対象集団）（ITSI 試験）

Time Point	Treatment	n	Mean (SD)	LS Mean (SE)	LS Mean Difference (95% CI)	p-value[a]
Systolic Blood Pressure (mmHg)						
Week 0 (Baseline)	Humalog	48	122.6 (10.97)			
	LY900014	49	122.7 (10.87)			
Week 6	Humalog	47	123.6 (13.42)	123.6 (1.68)	1.3 (-1.9, 4.6)	0.408
	LY900014	47	125.0 (12.41)	124.9 (1.69)		
Diastolic Blood Pressure (mmHg)						
Week 0 (Baseline)	Humalog	48	74.3 (8.46)			
	LY900014	49	74.3 (8.37)			
Week 6	Humalog	47	74.4 (8.02)	74.4 (1.03)	2.4 (0.1, 4.7)	0.038
	LY900014	47	76.9 (8.45)	76.8 (1.03)		
Pulse (beats/min)						
Week 0 (Baseline)	Humalog	48	75.9 (10.68)			
	LY900014	49	75.9 (10.57)			
Week 6	Humalog	47	74.9 (11.83)	75.0 (1.17)	2.6 (-0.1, 5.4)	0.056
	LY900014	47	77.5 (11.12)	77.7 (1.16)		
Weight (kg)						
Week 0 (Baseline)	Humalog	48	76.6 (14.76)			
	LY900014	49	76.9 (14.75)			
Week 6	Humalog	47	77.4 (15.05)	77.3 (0.27)	-0.3 (-0.7, 0.1)	0.110
	LY900014	47	76.5 (14.71)	77.0 (0.27)		
BMI (kg/m^2)						
Week 0 (Baseline)	Humalog	48	26.9 (3.79)			
	LY900014	49	26.9 (3.75)			
Week 6	Humalog	47	27.0 (3.91)	27.0 (0.09)	-0.1 (-0.2, 0.0)	0.097
	LY900014	47	26.9 (3.81)	26.9 (0.09)		

Abbreviations: CI = confidence interval; LS Mean = least squares mean; MMRM = mixed model repeated measures; n = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; SD = standard deviation; SE = standard error.

[a] MMRM model for post-baseline measures: Variable = Baseline + Period + Sequence + Strata (Region + Historical Use of SmartGuard/Threshold Suspend + HbA1c(≤7.3%, >7.3%)) + Time + Treatment*Time +Treatment (Type III sum of squares). Variance-Covariance structure = unstructured.

Source: [redacted]

(Source: CSR Table ITSI.12.6.)

2.7.6.24.2.4.8 ケトン体

血中ケトン体の測定は、血糖値が 250 mg/dL 超の原因不明の高血糖が認められた場合、又はインスリンポンプ注入遮断アラームがなり血糖値が 250 mg/dL 超であった場合に実施した。

ケトン体検査結果の要約を ITSI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Table ITSI.14.169 に示す。

治療期間第 1 期では 22 例が計 69 回のケトン体検査を実施した。血中ケトン体濃度は 91.3%（63 回）の検査で 0.6 mmol/L 以下であり、1.9 mmol/L 超の検査値は認められなかった［ITSI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Table ITSI.14.170］。0.6 mmol/L 超であった 6 回のうち 2 回（本剤投与の 2 例に各 1 回）は 2 時間以内の原因不明の高血糖のため、注入セットの早期交換と時間的な関連があったと考えられたが、いずれも注入セットの不具合として定義した条件を満たさなかった［ITSI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Table ITSI.14.170、Figure ITSI.11.1 及び Figure ITSI 11.2］。この 2 回の検査の 1 時間以内に測定した SMBG 値は、それぞれ 295 mg/dL 及び 393 mg/dL であった。ヒューマログ投与では 0.6 mmol/L 超の検査値は認められなかった。

治療期間第 2 期ではケトン体検査の実施例数が少なく（12 例、37 回）、血中ケトン体濃度は 94.6%（35 回）の検査で 0.6 mmol/L 以下であった。本剤投与の 1 例で 0.6 mmol/L 超が 2 回あったが、2 時間以内の注入セットの早期交換とは時間的な関連がなかったと考えられた［ITSI 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.3 項）Table ITSI.14.170］。この 2 回の検査前に SMBG 又は CGM 値は測定されなかった。

2.7.6.24.2.4.9 免疫原性

組入れ時から後観察来院時までに Treatment-emergent anti-insulin lispro antibody（TEADA）が認められた被験者の例数及び割合を表 2.7.6.24-17 に示す。

TEADA が認められた被験者数は 26 例（53.1%）であった。ベースライン時に抗リスプロ抗体（Anti-insulin lispro antibody：ADA）が認められず、治験薬投与後に ADA が認められた（Treatment-induced ADA）被験者数は 12 例（24.5%）であった。ベースライン時に ADA が認められ、治験薬投与後にΔ%B/T（delta percentage binding over total counts）がベースライン時の値から 57%以上増加した（Treatment-boosted ADA）被験者数は 14 例（28.6%）であった。

TEADA が認められた 26 例のうち、ヒトインスリンに交差反応を示す抗体が認められた被験者数は 24 例（92.31%）であった。TEADA が認められた 26 例のうち、後観察来院時にΔ%B/T がベースライン時の値に戻った被験者数は 9 例（34.62%）であった。

導入期間から投与 12 週時における、TEADA が認められた被験者のΔ%B/T を図 2.7.6.24-6 に示す。Δ%B/T の平均値はいずれの投与順序でも概して低く、導入期間及び治療期間第 1 期で増加し、治療期間第 2 期で減少した。

表 2.7.6.24-17 組入れ時から後観察来院時までに TEADA が認められた被験者の例数及び割合（安全性解析対象集団）（ITSI 試験）

	Total
Overall*a	
Number of Patients	49
Number of Patients with TEADA (%)	26 (53.1)
Number of Patients with Positive Cross-Reactivity (%)	24 (92.31)
Number of Patients Return to Baseline Level (%)*b	9 (34.62)
Number of Patients with Treatment Induced ADA (%)	12 (24.5)
Number of Patients with Treatment Boosted ADA (%)	14 (28.6)

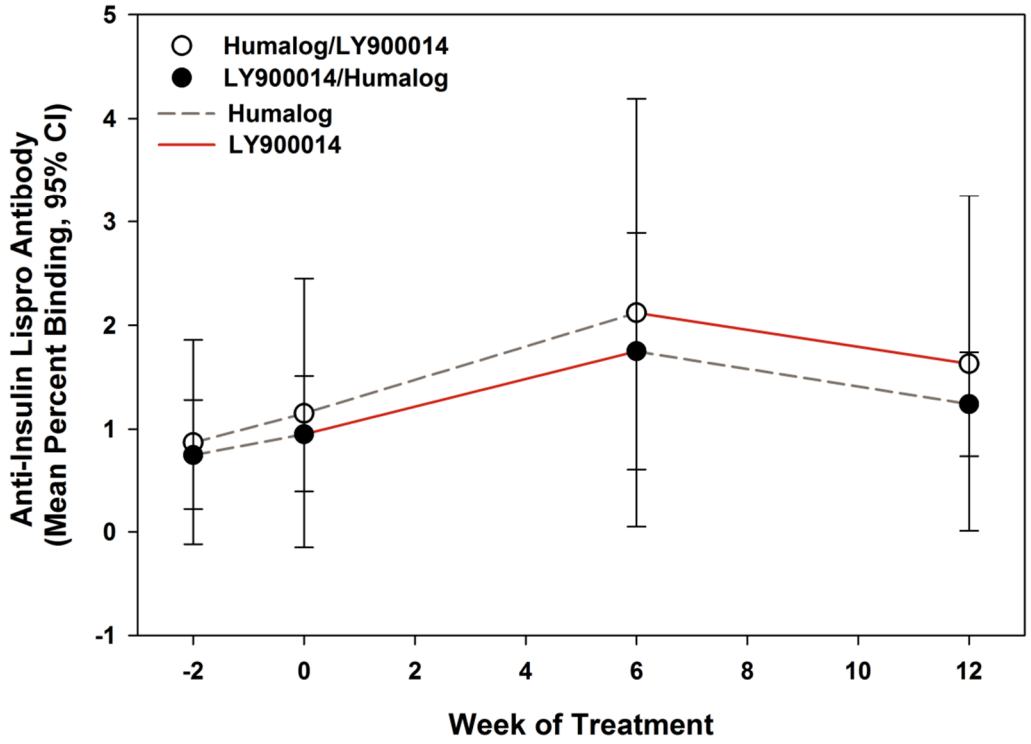
Abbreviations: TEADA = treatment emergent anti-insulin lispro antibody, ADA = anti-insulin lispro antibody.
Only TEADA evaluable patients with baseline and at least one post-baseline measurement were included in this analysis.

*a - Overall is defined as from Week 0 (Visit 3) to Follow-up (Visit 801).
*b - Return to baseline at last visit is defined as anti-insulin lispro antibody no longer meeting TEADA criteria for the last post-baseline visit result.

Baseline is defined as the last non-missing measurement at scheduled and unscheduled Visit 2.
TEADA is positive when the change from baseline to post-baseline meets either of the following criteria: 1) treatment-induced ADA or 2) treatment-boosted ADA.
Treatment induced ADA is positive if baseline not-detected change to post-baseline detected.
Treatment boosted ADA is positive when the change from baseline to post-baseline is greater than 57% when baseline anti-insulin lispro antibody status is detected.
The number of TEADA positive subjects is the denominator for the % of subjects with cross-reactivity and return to baseline.

[redacted]

(Source: CSR Table ITSI.12.8.)



Abbreviation: CI = confidence interval; TEADA = treatment-emergent anti-insulin lispro antibodies; Δ%B/T = delta percentage binding over total counts.
Source: [redacted]
(Source: CSR Figure ITSI.12.1.)

図 2.7.6.24-6　TEADA が認められた被験者のΔ%B/T（ITSI 試験）

2.7.6.24.3　結論

6 週間の治療期間における注入セットの不具合の発現率は、本剤とヒューマログで同様であった。注入セットの不具合の理由はいずれも「インスリンポンプの注入遮断アラーム」であった。

全体で注入セットの早期交換率は、ヒューマログと比較して本剤で統計学的に有意に高かったが、その差は小さく、本剤で注入セットの早期交換が 2～3 ヵ月に 1 件増える程度であった。

注入部位関連の有害事象（主に注入部位反応及び注入部位疼痛）の発現割合はヒューマログと比較して本剤で高かったが、重症度は大部分が軽度であった。治験薬の用量変更又は試験中止に至った注入部位関連の有害事象は認められず、いずれの事象も試験期間中に消失した。本剤投与による注入部位疼痛 62 件のうち 50 件はスペインの 1 施設で報告されたものであった。

以上から、T1D 成人患者に CSII にて本剤を投与した際、適合性及び安全性はヒューマログと大きな差はなかった。本剤は、ヒューマログと同様のインスリンポンプ設定及びインスリン量を用いることで、血糖コントロールを失うことなく安全に切り替えることが可能である。

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）

2.7.6.25.1 試験方法

標題

1 型糖尿病患者を対象に、インスリン グラルギン又はインスリン デグルデク併用下で、LY900014 製剤食直前群とインスリン リスプロ製剤食直前群を二重盲検下、LY900014 製剤食事開始後群を非盲検下で比較する前向き無作為化試験（PRONTO-T1D）

実施医療機関数及び実施国

166 施設（米国、日本、ポーランド、ルーマニア、スペイン、ギリシャ、ドイツ、アルゼンチン、台湾、インド、オーストラリア、ロシア、ニュージーランド、オーストリア、イタリア、メキシコ、スロバキア、スウェーデン及びプエルトリコ）

試験実施期間

2017 年 7 月 17 日～2019 年■月■日

開発の相

第 III 相

目的

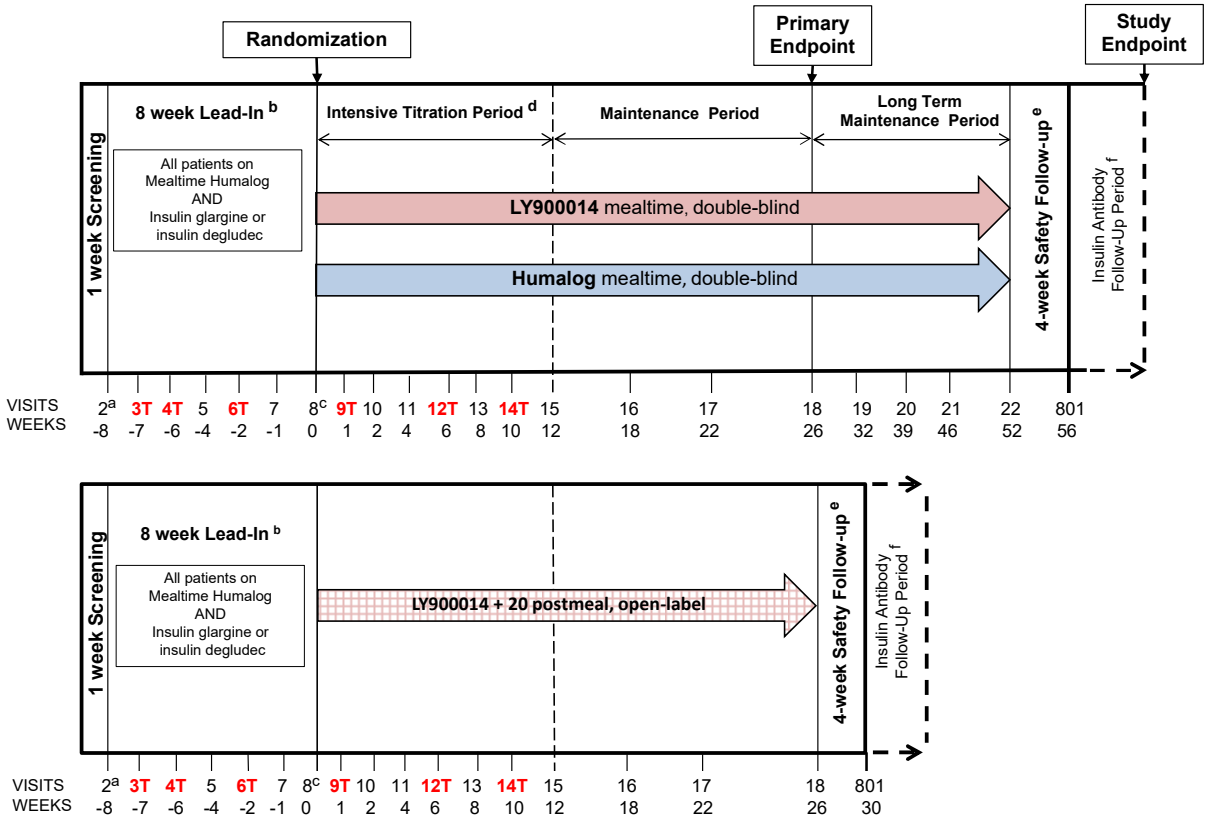
第 2.7.6.22 項を参照のこと。

試験デザイン

本試験は、頻回注射法（MDI）を用いている 1 型糖尿病（T1D）患者を対象に実施する第 III 相、前向き、無作為化、二重盲検／非盲検、通院、国際共同多施設、3 投与群、実薬対照、並行群間試験であった（図 2.7.6.25-1）。

LY900014 市販予定製剤（本剤）食直前群及びインスリン リスプロ市販製剤（ヒューマログ®）食直前群では、本剤又はヒューマログを二重盲検下で各食事の直前（2 分以内）に投与した。本剤食事開始後群では、本剤を非盲検下で食事開始後 20 分に投与した。二重盲検下の本剤食直前群又はヒューマログ食直前群の被験者においては、1 週間のスクリーニング期間及び 8 週間の導入期間、その後の 52 週間の投与期間及び 4 週間の後観察期間を設定した。非盲検下の本剤食事開始後群の被験者については、投与期間は 26 週間で終了し、その後に 4 週間の後観察期間を設定した。日本での被験者については、本剤食事開始後群でも投与期間を 26 週間延長することにより、52 週間とした（図 2.7.6.25-2）。

Visit 8 において、被験者は本剤食直前群、ヒューマログ食直前群、本剤食事開始後群へ 4：4：3 の割付比で無作為割付された［層別因子：国、ヘモグロビン A1c（HbA1c）（Visit 7 において 7.5%以下、7.5%超）、導入期間中の基礎インスリンの種類（グラルギン 100 U/mL、デグルデク 100 U/mL）、無作為割付来院時の食事時インスリン用量調整法（カーボカウント法、パターン調整法）］。



Abbreviation: T = telephone visit.

a At Visit 2, patients on insulin glulisine or insulin aspart were transferred to Humalog, and switched to insulin glargine 100 U/mL (once or twice daily) or to insulin degludec 100 U/mL once daily.

b Titrate basal insulin

c At Visit 8, patients were randomized to either mealtime Humalog, mealtime LY900014, or LY900014+20 and continued their basal insulin regimen.

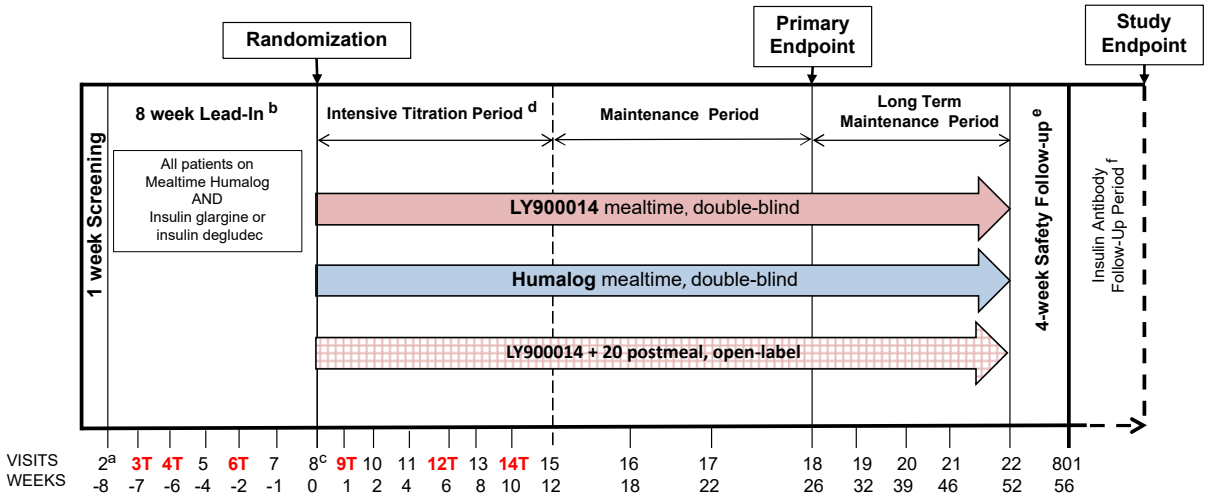
d Titrate prandial insulin (Humalog or LY900014).

e Patients discontinued study insulins at Week 26 for the LY900014+20 open-label treatment group or discontinued study insulins at Week 52 for the 2 blinded treatment groups and the LY900014+20 open-label treatment group in Japan.

f Eligible patients had visits at approximately 3-month intervals for up to 26 weeks after Visit 801 for follow-up of insulin lispro antibody levels.

(Source: CSR Figure ITRM.9.1.)

図 2.7.6.25-1　試験デザイン（ITRM 試験）



Abbreviation: T=telephone visits.

a　At Visit 2, patients on insulin glulisine or insulin aspart were transferred to Humalog, and switched to insulin glargine 100 U/mL (once or twice daily) or to insulin degludec 100 U/mL once daily.

b　Titrate basal insulin.

c　At Visit 8, patients were randomized to either mealtime Humalog, mealtime LY900014, or LY900014+20, and continued their basal insulin regimen.

d　Titrate prandial insulin (Humalog or LY900014).

e　Patients discontinued study insulins at Week 52 for all treatment groups.

f　Eligible patients had visits for follow-up of insulin lispro antibody levels as described in the main protocol.

(Source: Protocol Addendum Figure ITRM (3).1.)

図 2.7.6.25-2　日本での試験デザイン（ITRM 試験）

被験者数

計画：無作為化 1199 例（日本人 144 例）、52 週投与完了 646 例（本剤食直前群及びヒューマログ食直前群）

結果：無作為化 1222 例（日本人 167 例）、52 週投与完了 826 例（本剤食直前群及びヒューマログ食直前群）［日本人 119 例（本剤食直前群及びヒューマログ食直前群）及び 44 例（本剤食事開始後群）］

主な選択基準及び除外基準

第 2.7.6.22 項を参照のこと。

治験薬の用量及び投与方法

第 2.7.6.22 項を参照のこと。

投与期間

本剤食直前群では本剤を 1 日 3 回 52 週間、ヒューマログ食直前群ではヒューマログを 1 日 3 回 52 週間投与した。本剤食事開始後群では本剤を 1 日 3 回 26 週間投与した（日本人は 52 週間）。

評価項目

＜有効性＞

- HbA1c のベースラインから投与 52 週時の変化量
- 1,5-アンヒドログルシトール（1,5-AG）
- 10 ポイント血糖自己測定（SMBG）プロファイル（空腹時、朝食後 1 時間、朝食後 2 時間、昼食前、昼食後 1 時間、昼食後 2 時間、夕食前、夕食後 1 時間、夕食後 2 時間、就寝時）
  - o 食後 1 時間及び 2 時間血糖値の上昇幅
  - o 変動係数及び標準偏差（SD）により測定する血糖値の日内変動及び日間変動
- HbA1c が 6.5%以下又は 7.0%未満である被験者の割合
- 食事時インスリン、基礎インスリン及び総インスリンの量（U/day 及び U/kg/day）、並びに食事時インスリン/総インスリン量比

＜安全性＞

有害事象、重篤な有害事象、低血糖、重症低血糖、心電図、バイタルサイン、臨床検査値及び免疫原性

＜低血糖の定義＞

第 2.7.6.22 項を参照のこと。

解析方法

有効性の解析には無作為割付集団（食直前群）を用いた。無作為割付集団（食直前群）は、Visit 8 で治験薬投与群に無作為割付されたすべての被験者とした。投与 52 週時の解析は、本剤食直前群及びヒューマログ食直前群を対象とし、治験薬の永続的な投与中止前に収集されたデータを対象とする有効性の Efficacy Estimand に関してのみ実施した（日本人については本剤食事開始後群も含む）。

安全性の解析は安全性解析対象集団（食直前群）を対象に実施した。安全性解析対象集団（食直前群）は、無作為割付され、治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者とした。本剤食直前群及びヒューマログ食直前群では、投与 52 週時の解析に、後観察来院時に収集したデータも含む（日本人については本剤食事開始後群も含む）。本剤食事開始後群では、後観察来院も含め、収集したデータすべてを要約した。他に指定しない限り、治療効果に関するすべての検定は、両側有意水準 5%で実施し、すべての投与群間の差の信頼区間（CI）は両側 95%で算出した。投与群とその他の因子の交互作用のすべての検定は、両側有意水準 10%で実施した。

＜有効性＞

無作為割付から投与 52 週時までに収集した有効性データによる本剤投与群とヒューマログ投与群との比較には、第 2.7.6.22 項に記載した Efficacy Estimand の解析と同様の解析を用いた。

＜安全性＞
第 2.7.6.22 項を参照のこと。

＜症例数の設定根拠＞
第 2.7.6.22 項を参照のこと。

2.7.6.25.2　試験成績

本項では、52 週間の投与を実施した本剤食直前群及びヒューマログ食直前群の全体集団の試験成績を示す。なお、日本人集団での試験成績は、有効性に関しては第 2.7.3.5.2 項、被験者の内訳、安全性に関しては第 2.7.4.5.12.2 項に示す。

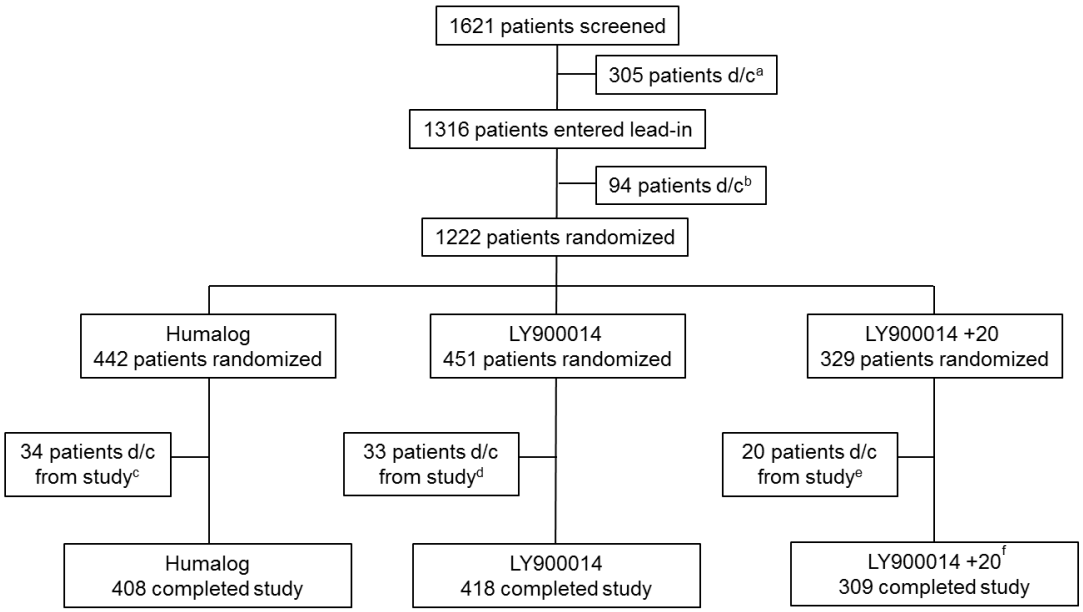
2.7.6.25.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団

被験者の内訳を図 2.7.6.25-3 に、被験者の内訳の要約を表 2.7.6.25-1 に示す。

被験者の内訳では、試験全体に関する内訳と治験薬投与に関する内訳を示した。本試験では、試験完了前に治験薬投与を中止した被験者は、試験参加の継続又は中止を選択することができるようにデータ収集の方法を含めて設計されており、試験中止の情報は、後観察来院（Visit 801）又は中止時来院で収集することとした。

1621 例がスクリーニングを受け、1316 例が導入期間に組み入れられ、893 例が本剤食直前群及びヒューマログ食直前群に無作為割付された（本剤食直前群 451 例、ヒューマログ食直前群 442 例）。無作為割付後、75 例［本剤食直前群 37 例（8.2%）、ヒューマログ食直前群 38 例（8.6%）］が治験薬投与を中止した。各投与群で最も多い治験薬投与中止の理由は、被験者の意思であった［本剤食直前群 23 例（5.1%）、ヒューマログ食直前群 22 例（5.0%）］。治験薬投与中止症例数及び中止理由については、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

67 例が試験完了前に試験を中止した［本剤食直前群 33 例（7.3%）、ヒューマログ食直前群 34 例（7.7%）］。各投与群で最も多い試験中止の理由は、被験者の意思であった［本剤食直前群 21 例（4.7%）、ヒューマログ食直前群 19 例（4.3%）］。試験中止症例数及び中止理由について、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。有効性の解析には第 0 週（Visit 8）で本剤食直前群及びヒューマログ食直前群に無作為割付された 893 例を無作為割付集団（食直前群）として用いた。無作為割付集団（食直前群）のうち、16 例は PPS の基準に合致しなかったため、PPS は 877 例であった。安全性の解析には、治験薬を少なくとも 1 回投与された 893 例を安全性解析対象集団（食直前群）として用いた。



Abbreviation: d/c = discontinued.

a Reasons for discontinuation: screen failure (279 patients), withdrawal by patient (22 patients), adverse event (1 patient) lost to follow-up (1 patient), physician decision (1 patient, not captured).

b Reasons for discontinuation: adverse event (3 patients), lost to follow-up (12 patients), other (11 patients), physician decision (12 patients), protocol deviation (5 patients), withdrawal by patient (50 patients), not captured (1 patient).

c Reasons for discontinuation: adverse event (1 patient), death (1 patient), lost to follow-up (5 patients), other (5 patients), physician decision (1 patient), protocol deviation (2 patients), withdrawal by patient (19 patients).

d Reasons for discontinuation: adverse event (4 patients), death (1 patient), lost to follow-up (3 patients), other (2 patients), physician decision (2 patients), withdrawal by patient (21 patients).

e Reasons for discontinuation: adverse event (2 patients), death (1 patient), lost to follow-up (2 patients), withdrawal by patient (15 patients).

f Includes patients completed 26-Week treatment period (non-Japanese) and 52-Week treatment period (Japanese)

Sources: [redacted]

(Source: CSR Figure ITRM.10.1.)

図 2.7.6.25-3　被験者の内訳（ITRM 試験）

表 2.7.6.25-1　無作為割付時から投与 52 週時までの被験者の内訳の要約（無作為割付集団）（ITRM 試験）

	Humalog (N=442)		LY900014 (N=451)		LY900014 Postmeal (N=329)		Total (N=1222)		p-values			
										Pairwise*b		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	Overall*a	Trt A vs. Trt B	Trt A vs. Trt C	Trt B vs. Trt C
Study Disposition:												
Completed	408	(92.3)	418	(92.7)	309 *c	(93.9)	1135	(92.9)	0.690	0.899	0.476	0.565
Discontinued	34	(7.7)	33	(7.3)	20	(6.1)	87	(7.1)	0.690	0.899	0.476	0.565
Reasons for Study Discontinuation:												
Adverse Event	1	(0.2)	4	(0.9)	2	(0.6)	7	(0.6)	0.503	0.374	0.579	>.999
Death	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.3)	3	(0.2)	>.999	>.999	>.999	>.999
Lost To Follow-Up	5	(1.1)	3	(0.7)	2	(0.6)	10	(0.8)	0.724	0.502	0.705	>.999
Other	5	(1.1)	2	(0.4)	0		7	(0.6)	0.119	0.283	0.075	0.512
Physician Decision	1	(0.2)	2	(0.4)	0		3	(0.2)	0.784	>.999	>.999	0.512
Protocol Deviation	2	(0.5)	0		0		2	(0.2)	0.203	0.245	0.510	-
Withdrawal By Subject	19	(4.3)	21	(4.7)	15	(4.6)	55	(4.5)	0.969	0.872	0.861	>.999
Treatment Disposition:												
Discontinued	38	(8.6)	37	(8.2)	21	(6.4)	96	(7.9)	0.506	0.904	0.275	0.407
Reasons for Treatment Discontinuation:												
Adverse Event	4	(0.9)	7	(1.6)	5	(1.5)	16	(1.3)	0.662	0.547	0.507	>.999
Death	1	(0.2)	0		1	(0.3)	2	(0.2)	0.534	0.495	>.999	0.422
Lost To Follow-Up	5	(1.1)	2	(0.4)	1	(0.3)	8	(0.7)	0.403	0.283	0.247	>.999
Other	4	(0.9)	2	(0.4)	0		6	(0.5)	0.213	0.447	0.140	0.512
Physician Decision	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.3)	3	(0.2)	>.999	>.999	>.999	>.999
Protocol Deviation	1	(0.2)	2	(0.4)	0		3	(0.2)	0.784	>.999	>.999	0.512
Withdrawal By Subject	22	(5.0)	23	(5.1)	13	(4.0)	58	(4.7)	0.740	>.999	0.601	0.494

Abbreviations: N = number of subjects in analysis population; n = number of subjects within category; - = not calculable;
Trt A=Humalog; Trt B=LY900014; Trt C=LY900014 Postmeal.
*a - p value for overall treatment effect were computed using Fisher's Exact test.
*b - p value for pairwise treatment comparisons were computed using Fisher's Exact test.
*c - Includes patients completed 2 Week treatment period (non Japanese) and 52 Week treatment period (Japanese).

[redacted]

(Source: CSR Table ITRM.10.1.)

2.7.6.25.2.2 被験者背景

無作為割付された 893 例の被験者背景を表 2.7.6.25-2 に示す。

人口統計学的特性は本剤食直前群及びヒューマログ食直前群で同様であり、統計学的に有意な差は見られなかった。

全体の年齢の平均値は 44.29 歳で、65 歳未満は 92.0%（822 例）であった。全体の被験者の 56.7%（506 例）が男性であり、白人は 77.3%（690 例）、ヒスパニック系又はラテン系は 7.6%（68 例）であった。組み入れられた被験者数は、米国（29.1%、260 例）が最も多く、次いで日本（13.5%、121 例）、ポーランド（10.8%、96 例）であった。T1D の罹患期間の平均値は 18.94 年であった。BMI の平均値は 26.50 kg/m^2、体重の平均値は 77.29 kg であり、78.9%（705 例）の被験者の BMI は 30 kg/m^2 未満であった。

試験開始前に被験者が使用していた基礎インスリンは、インスリン グラルギン（58.1%）、インスリン デグルデク（30.1%）、インスリン デテミル（9.5%）及び NPH インスリン（2.2%）であった。試験開始前に被験者が使用していた食事時インスリンは、インスリン アスパルト（48.6%）、インスリン リスプロ（38.4%）及びインスリン グルリジン（13.0%）であった。導入期間に被験者が使用していた基礎インスリンは、インスリン グラルギン（56.3%）及びインスリン デグルデク（43.7%）であった。本試験では 2 種類のインスリン用量調整法が用いられ、パターン調整法は 54.5%（487 例）、カーボカウント法は 45.5%（406 例）であった。試験期間中の持続グルコース測定器（continuous glucose monitoring：CGM）／フラッシュグルコース測定器（flash glucose monitoring：FGM）の使用は、10.8%（96 例）であった。スクリーニング時（Visit 1、-9 週時）の HbA1c の平均値は 8.03%であった。ベースライン時では HbA1c の平均値は 7.33%に低下した。組入れ時（Visit 2、-8 週時）の空腹時血糖値の平均値は 173.80 mg/dL であった。ベースライン時では空腹時血糖値の平均値は 126.24 mg/dL に低下した。

表 2.7.6.25-2　被験者背景［無作為割付集団（食直前群）］（ITRM 試験）

Parameter	Humalog (N=442)	LY900014 (N=451)	Total (N=893)	p-value
Sex, n (%)				
Female	186 (42.1)	201 (44.6)	387 (43.3)	0.453
Male	256 (57.9)	250 (55.4)	506 (56.7)	
Age (years)				
Mean (SD)	44.50 (13.62)	44.09 (13.71)	44.29 (13.66)	0.658
Minimum, Maximum	18.00, 78.00	18.00. 80.00	18.00. 80.00	
Age Group, n (%)				
<65 years	407 (92.1)	415 (92.0)	822 (92.0)	0.972
≥65 years	35 (7.9)	36 (8.0)	71 (8.0)	
Race, n (%)				
Asian	78 (17.6)	86 (19.1)	164 (18.4)	0.761
Black or African American	9 (2.0)	7 (1.6)	16 (1.8)	
White	344 (77.8)	346 (76.7)	690 (77.3)	
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	33 (7.5)	35 (7.8)	68 (7.6)	0.659
Not Hispanic or Latino	397 (89.8)	399 (88.5)	796 (89.1)	
BMI (kg/m^2)				
Mean (SD)	26.39 (4.33)	26.61 (4.23)	26.50 (4.28)	0.456
Minimum, Maximum	17.10, 41.90	17.70, 40.00	17.10, 41.90	
Duration of Diabetes (years)				
Mean (SD)	19.13 (12.04)	18.76 (12.26)	18.94 (12.14)	0.650
Minimum, Maximum	1.23, 59.23	1.07, 63.27	1.07, 63.27	
HbA1c, Mean (SD)				
Screening (%)	8.02 (0.67)	8.04 (0.65)	8.03 (0.66)	0.627
Screening (mmol/mol)	64.17 (7.31)	64.40 (7.05)	64.29 (7.18)	
Baseline (%)	7.33 (0.67)	7.34 (0.65)	7.33 (0.66)	0.944
Baseline (mmol/mol)	56.65 (7.27)	56.68 (7.08)	56.57 (7.17)	
FSG, Mean (SD)				
Study Entry (mg/dL)	176.05 (72.53)	171.61 (75.29)	173.80 (73.93)	0.373
Study Entry (mmol/L)	9.77 (4.03)	9.53 (4.18)	9.65 (4.10)	
Baseline (mg/dL)	126.19 (41.56)	126.29 (41.98)	126.24 (41.75)	0.972
Baseline (mmol/L)	7.01 (2.31)	7.01 (2.33)	7.01 (2.32)	
Pre-study Bolus Insulin, n (%)				
Insulin Aspart	216 (48.9)	218 (48.3)	434 (48.6)	0.235
Insulin Glulisine	65 (14.7)	51 (11.3)	116 (13.0)	
Insulin Lispro	161 (36.4)	182 (40.4)	343 (38.4)	
Pre-study Basal Insulin, n (%)				
Insulin glargine	262 (59.3)	257 (57.0)	519 (58.1)	0.875
NPH	8 (1.8)	12 (2.7)	20 (2.2)	
Insulin degludec	127 (28.7)	142 (31.5)	269 (30.1)	
Insulin detemir	45 (10.2)	40 (8.9)	85 (9.5)	

Summary of Demographic and Disease Characteristics

Parameter	Humalog (N=442)	LY900014 (N=451)	Total (N=893)	p-value
Lead-in Basal Insulin, n (%)[a]				
Insulin glargine	248 (56.2)[b]	254 (56.3)	502 (56.3)	0.980
Insulin degludec	193 (43.8)	197 (43.7)	390 (43.7)	
Prandial Insulin Dosing Plan, n (%)				
Carbohydrate Counting	205 (46.4)	201 (44.6)	406 (45.5)	0.587
Pattern Adjustment	237 (53.6)	250 (55.4)	487 (54.5)	
Personal CGM/FGM Use, n (%)				
Yes	51 (11.5)	45 (10.0)	96 (10.8)	0.452

Abbreviations: BMI = body mass index; CGM = continuous glucose monitoring; FGM = flash glucose monitoring; FSG = fasting serum glucose; HbA1c = hemoglobin A1c; N = total number of subjects in population; n = number of subjects; NPH = neutral protamine Hagedorn; SD = standard deviation.

a The sample size was reported as N=441 for lead-in basal insulin for Humalog and N=892 for Total (groups combined)

b The correct number of patients using glargine in the Humalog group during the study was 249 (56.3%) and for the Total (groups combined was 503 [56.3%]). After the 52-Week database lock, an erroneous change to basal insulin end date in the eCRF for patient [redacted] was identified which inadvertently caused this patient to appear as not using any basal insulin in the database (Section 9.7.1).

Source: [redacted]

(Source: CSR Table ITRM.11.1)

2.7.6.25.2.3 有効性

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

HbA1c のベースラインから投与 52 週時の変化量を表 2.7.6.25-3 に示す。Efficacy Estimand における導入期間及び無作為割付時から投与 52 週時までの HbA1c 値の経時的推移を図 2.7.6.25-4 に示す。

HbA1c 値は、導入期間及びインスリン用量集中調整期間（0～12 週）において、本剤食直前群及びヒューマログ食直前群で改善し、インスリン用量維持期間（12～26 週）において安定して推移した。長期インスリン用量維持期間（26～52 週）において、HbA1c 値は両投与群共にわずかに増加した。本剤食直前群とヒューマログ食直前群の間に、投与 4 週時を除き、導入期間及び無作為割付時から投与 52 週時までのいずれの測定時点でも統計学的に有意な差は見られなかった。投与 4 週時では、HbA1c 値は本剤食直前群と比較してヒューマログ食直前群で低く、その差は小さかったものの統計学的に有意な差であった。

表 2.7.6.25-3　HbA1c のベースラインから投与 52 週時の変化量［無作為割付集団（食直前群）］（ITRM 試験）

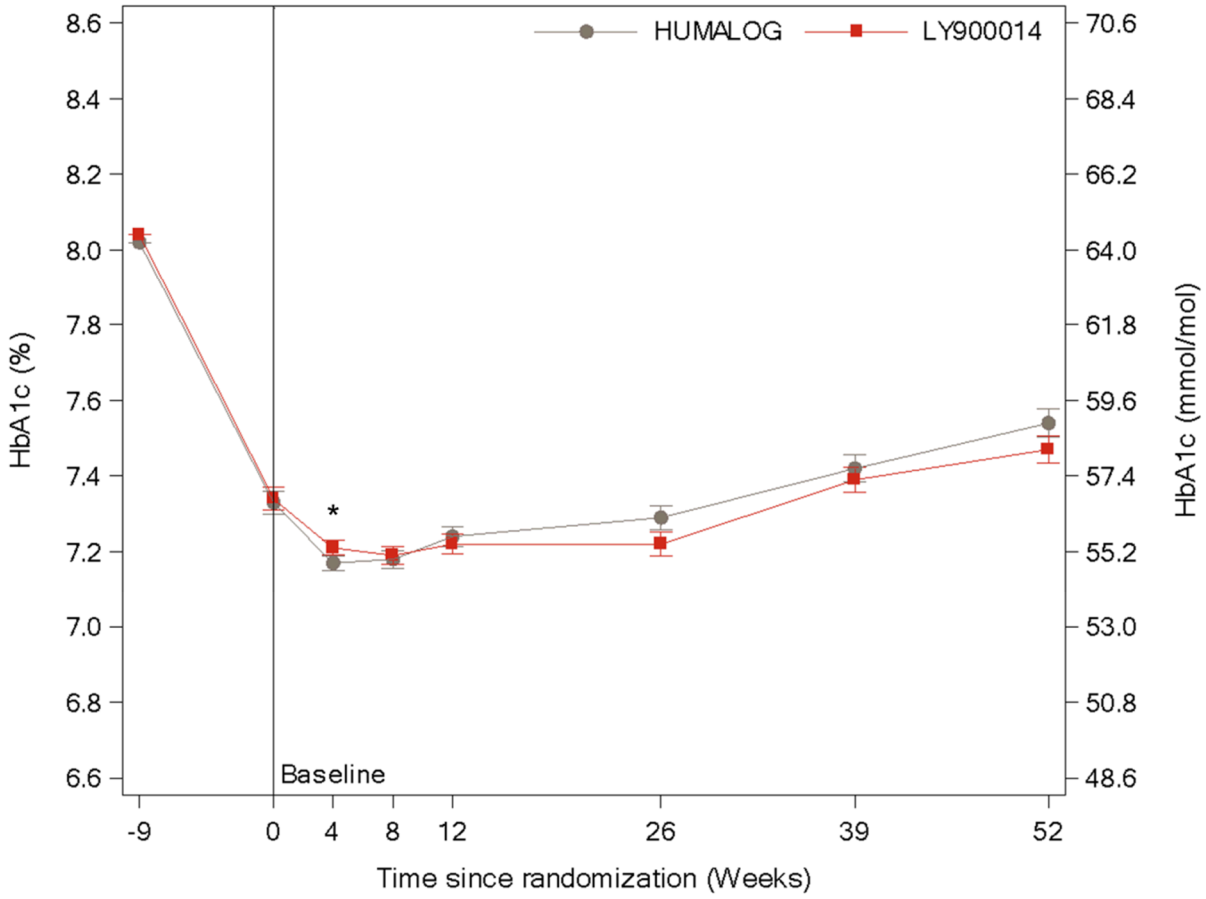
Treatment Group	HbA1c, LSM (SE)			LSM Diff (95% CI) at Week 52	p-value at Week 52
	Baseline	Week 52	Change from Baseline at Week 52		
HbA1c (%)[a]					
Humalog	7.33 (0.03)	7.54 (0.04)	0.20 (0.04)	-0.06 (-0.16, 0.03)	0.184
LY900014	7.34 (0.03)	7.47 (0.04)	0.13 (0.04)		
HbA1c (mmol/mol)[a]					
Humalog	56.7 (0.34)	58.9 (0.40)	2.2 (0.40)	-0.7 (-1.8, 0.3)	0.184
LY900014	56.7 (0.34)	58.2 (0.40)	1.5 (0.40)		

Abbreviations: CI = confidence interval; HbA1c = hemoglobin A1c; LSM = least-squares mean; SE = standard error.

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

Sources: [redacted]

(Source: CSR Table ITRM.14.7)



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

(Source: CSR Figure ITRM.11.1.)

図 2.7.6.25-4　導入期間及び無作為割付時から投与 52 週時（治験薬投与中止前）までの MMRM を用いた HbA1c 値の経時的推移
［無作為割付集団（食直前群）］（ITRM 試験）

2.7.6.25.2.3.2　HbA1c 目標値に到達した被験者の割合

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

投与 52 週時に HbA1c 目標値（6.5%以下及び 7%未満）に到達した被験者の割合について、本剤食直前群ではヒューマログ食直前群と比較して、統計学的に有意な差は見られなかった。

表 2.7.6.25-4　無作為割付時から投与 52 週時までに HbA1c 目標値に到達した被験者の割合［無作為割付集団（食直前群）］（ITRM 試験）

Variable Analyzed: HbA1c <= 6.5%

Time Point Treatment	N	n	(%)	Odds Ratio (Treatment/Control) *a*b*c	(95% CI) *a*b*c	Between Treatment p-value *a*b*c
Baseline						
Humalog	442	46	10.41			
LY900014	450	48	10.67	1.03	(0.67, 1.57)	0.901
Total	892	94	10.54			
Week 4 (Visit 11)						
Humalog	439	76	17.31			
LY900014	449	67	14.92	0.84	(0.50, 1.39)	0.490
Week 8 (Visit 13)						
Humalog	434	72	16.59			
LY900014	443	78	17.61	1.15	(0.75, 1.75)	0.522
Week 12 (Visit 15)						
Humalog	430	58	13.49			
LY900014	444	71	15.99	1.39	(0.90, 2.16)	0.140

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the and post-baseline value at the specified time point; n = number of subjects in the specified category.

Note 1: Only subjects with non-missing baseline value and at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in analysis.
Note 2: Odds Ratio calculated based on LSMean.

***a - Odds ratio, CI, and p-value for post-baseline measures are from longitudinal logistic regression model with Baseline value, Treatment, Time, Baseline value-by-time interaction and Treatment-by-time interaction as factors.**
Variance-Covariance structure for HbA1c <= 6.5%: Unstructured.
Variance-Covariance structure for HbA1c < 7%: Unstructured.
***b - Odds ratio, CI, and p-value for baseline measures are from logistic regression model with Treatment as factor.**
***c - Odds ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from logistic regression model with Baseline value, Treatment as factors.**

Proportion of Patients Achieving HbA1c Targets Page 2 of 4
Longitudinal Logistic Regression and Logistic Regression
From Randomization to Week 52 Prior to Discontinuation of Investigational Product (IP) PDPM
All Randomized Patients in the Double-Blind Treatment Groups
I8B-MC-ITRM

Variable Analyzed: HbA1c <= 6.5%

Time Point Treatment	N	n	(%)	Odds Ratio (Treatment/Control) *a*b*c	(95% CI) *a*b*c	Between Treatment p-value *a*b*c
Week 26 (Visit 18)						
Humalog	417	65	15.59			
LY900014	428	72	16.82	1.14	(0.75, 1.74)	0.537
Week 39 (Visit 20)						
Humalog	405	61	15.06			
LY900014	419	51	12.17	0.74	(0.47, 1.15)	0.177
Week 52 (Visit 22)						
Humalog	400	45	11.25			
LY900014	410	50	12.20	1.13	(0.70, 1.82)	0.618
Endpoint (Week 52 BF TRT DC)						
Humalog	442	53	11.99			
LY900014	450	52	11.56	1.01	(0.64, 1.58)	0.971

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the and post-baseline value at the specified time point; n = number of subjects in the specified category.

Note 1: Only subjects with non-missing baseline value and at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in analysis.
Note 2: Odds Ratio calculated based on LSMean.

*a - Odds ratio, CI, and p-value for post-baseline measures are from longitudinal logistic regression model with Baseline value, Treatment, Time, Baseline value-by-time interaction and Treatment-by-time interaction as factors.
Variance-Covariance structure for HbA1c <= 6.5%: Unstructured.
Variance-Covariance structure for HbA1c < 7%: Unstructured.
*b - Odds ratio, CI, and p-value for baseline measures are from logistic regression model with Treatment as factor.
*c - Odds ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from logistic regression model with Baseline value, Treatment as factors.

Proportion of Patients Achieving HbA1c Targets
Longitudinal Logistic Regression and Logistic Regression
From Randomization to Week 52 Prior to Discontinuation of Investigational Product (IP) **PDPM**
All Randomized Patients in the Double-Blind Treatment Groups
I8B-MC-ITRM

Variable Analyzed: HbA1c < 7%

Time Point Treatment	N	n	(%)	Odds Ratio (Treatment/Control) *a*b*c	(95% CI) *a*b*c	Between Treatment p-value *a*b*c
Baseline						
Humalog	442	137	31.00			
LY900014	450	133	29.56	0.93	(0.70, 1.24)	0.641
Total	892	270	30.27			
Week 4 (Visit 11)						
Humalog	439	167	38.04			
LY900014	449	165	36.75	0.94	(0.62, 1.42)	0.753
Week 8 (Visit 13)						
Humalog	434	155	35.71			
LY900014	443	163	36.79	1.12	(0.79, 1.60)	0.517
Week 12 (Visit 15)						
Humalog	430	152	35.35			
LY900014	444	168	37.84	1.19	(0.85, 1.68)	0.312

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the and post-baseline value at the specified time point; n = number of subjects in the specified category.

Note 1: Only subjects with non-missing baseline value and at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in analysis.
Note 2: Odds Ratio calculated based on LSMean.

***a - Odds ratio, CI, and p-value for post-baseline measures are from longitudinal logistic regression model with Baseline value, Treatment, Time, Baseline value-by-time interaction and Treatment-by-time interaction as factors.**
Variance-Covariance structure for HbA1c <= 6.5%: Unstructured.
Variance-Covariance structure for HbA1c < 7%: Unstructured.
***b - Odds ratio, CI, and p-value for baseline measures are from logistic regression model with Treatment as factor.**
***c - Odds ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from logistic regression model with Baseline value, Treatment as factors.**

Proportion of Patients Achieving HbA1c Targets **Page 4 of 4**
Longitudinal Logistic Regression and Logistic Regression
From Randomization to Week 52 Prior to Discontinuation of Investigational Product (IP) **PDPM**
All Randomized Patients in the Double-Blind Treatment Groups
I8B-MC-ITRM

Variable Analyzed: HbA1c < 7%

Time Point Treatment	N	n	(%)	Odds Ratio (Treatment/Control) *a*b*c	(95% CI) *a*b*c	Between Treatment p-value *a*b*c
Week 26 (Visit 18)						
Humalog	417	140	33.57			
LY900014	428	160	37.38	1.24	(0.89, 1.73)	0.197
Week 39 (Visit 20)						
Humalog	405	127	31.36			
LY900014	419	136	32.46	1.05	(0.75, 1.48)	0.774
Week 52 (Visit 22)						
Humalog	400	98	24.50			
LY900014	410	110	26.83	1.13	(0.79, 1.60)	0.503
Endpoint (Week 52 BF TRT DC)						
Humalog	442	116	26.24			
LY900014	450	115	25.56	0.99	(0.71, 1.38)	0.945

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the and post-baseline value at the specified time point; n = number of subjects in the specified category.

Note 1: Only subjects with non-missing baseline value and at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in analysis.
Note 2: Odds Ratio calculated based on LSMean.

***a - Odds ratio, CI, and p-value for post-baseline measures are from longitudinal logistic regression model with Baseline value, Treatment, Time, Baseline value-by-time interaction and Treatment-by-time interaction as factors.**
Variance-Covariance structure for HbA1c <= 6.5%: Unstructured.
Variance-Covariance structure for HbA1c < 7%: Unstructured.
***b - Odds ratio, CI, and p-value for baseline measures are from logistic regression model with Treatment as factor.**
***c - Odds ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from logistic regression model with Baseline value, Treatment as factors.**

[redacted]

(Source: CSR Table ITRM.11.2.)

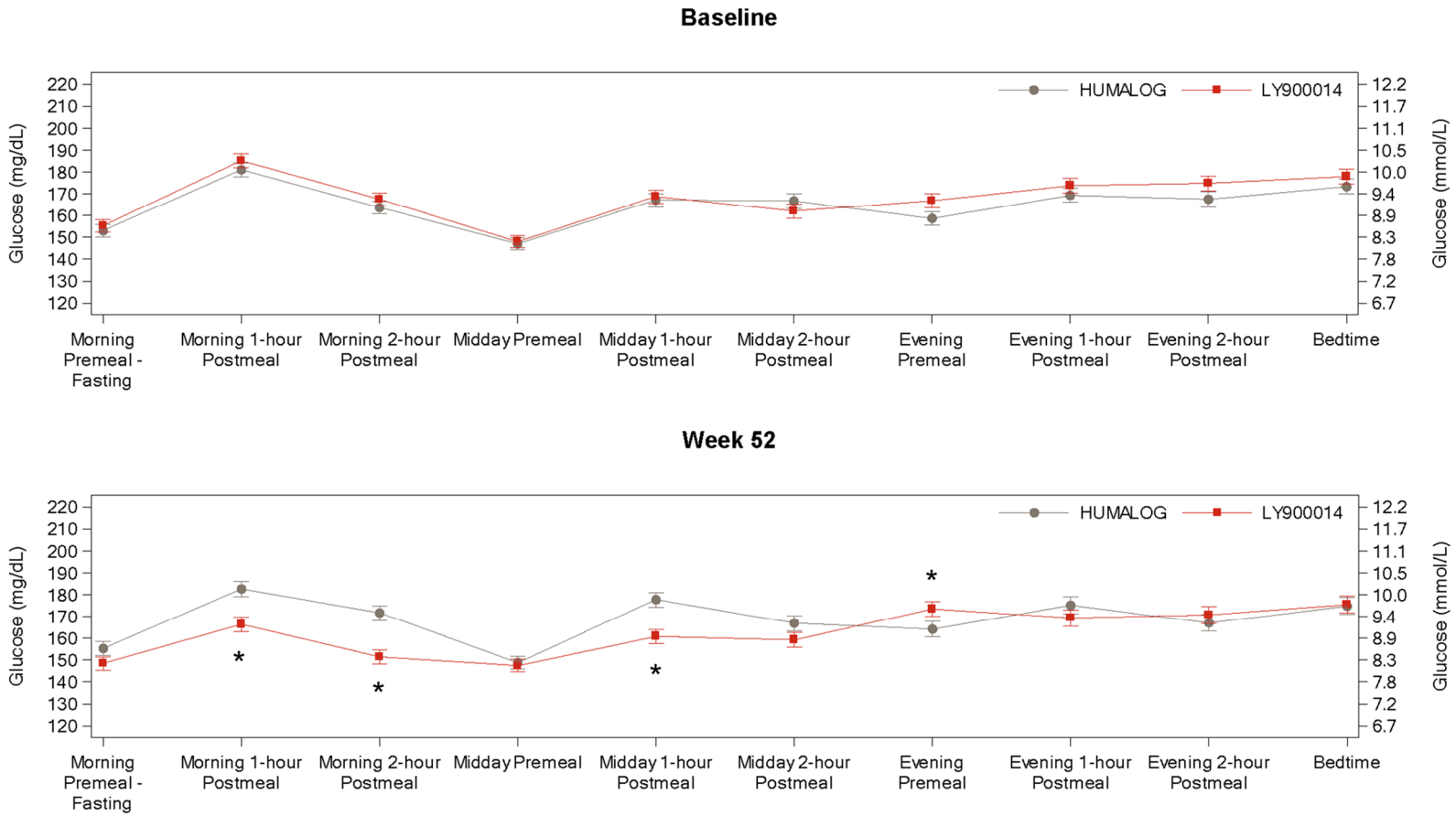
2.7.6.25.2.3.3　血糖自己測定（SMBG）

10 ポイント SMBG プロファイル

ベースライン時及び投与 52 週時における、10 ポイント SMBG で得られた各測定時点での平均血糖値を図 2.7.6.25-5 に、Visit 別の 10 ポイント SMBG で得られた平均血糖値を ITRM 試験 52 週治験総括報告書（第 5.3.5.1.1.1 項）Table ITRM.14.9 に示す。

投与 52 週時の 10 ポイント SMBG で得られた血糖値

- 本剤食直前群ではヒューマログ食直前群と比較して、朝食後 1 時間、朝食後 2 時間、昼食後 1 時間で統計学的に有意に低かった［朝食後 1 時間：166.3 mg/dL 及び 182.6 mg/dL（p<0.001）、朝食後 2 時間：151.4 mg/dL 及び 171.6 mg/dL（p<0.001）、昼食後 1 時間：160.8 mg/dL 及び 177.7 mg/dL（p<0.001）］。
- 本剤食直前群ではヒューマログ食直前群と比較して、夕食前で統計学的に有意に高かった［173.4 mg/dL 及び 164.1 mg/dL（p=0.031）］。



Abbreviation: LSM = least squares mean; SE = standard error.
Data are LSM (SE)
*p<0.05 for pairwise comparison of LY900014 versus Humalog
Sources: [redacted]
(Source: CSR Figure ITRM.11.2.)

図 2.7.6.25-5　ベースライン時及び投与 52 週時における 10 ポイント SMBG プロファイル
（上図：ベースライン時、下図：投与 52 週時）［無作為割付集団（食直前群）］（ITRM 試験）

10 ポイント SMBG から算出した 1 日平均血糖値

投与 52 週時の 1 日平均血糖値

- 本剤食直前群ではヒューマログ食直前群と比較して、統計学的に有意に低かった［160.8 mg/dL 及び 166.9 mg/dL（p=0.008）］。

投与 52 週時における 1 日の食事開始前の平均血糖値

- 投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

投与 52 週時における 1 日の食後 1 時間の平均血糖値

- 本剤食直前群ではヒューマログ食直前群と比較して、統計学的に有意に低かった［164.7 mg/dL 及び 178.2 mg/dL（p<0.001）］。

投与 52 週時における 1 日の食後 2 時間の平均血糖値

- 本剤食直前群ではヒューマログ食直前群と比較して、統計学的に有意に低かった［159.6 mg/dL 及び 168.0 mg/dL（p=0.004）］。

10 ポイント SMBG による食後血糖値の上昇幅

Visit 別の 10 ポイント SMBG による食後血糖値の上昇幅を ITRM 試験 52 週治験総括報告書（第 5.3.5.1.1.1 項）Table ITRM.14.10 に示す。

投与 52 週時における食後血糖値の上昇幅

- 本剤食直前群ではヒューマログ食直前群と比較して、以下の測定時点で統計学的に有意に小さかった。
  - 朝食前から朝食後 1 時間：-12.8 mg/dL、p=0.008
  - 朝食前から朝食後 2 時間：-12.6 mg/dL、p=0.023
  - 昼食前から昼食後 1 時間：-14.9 mg/dL、p<0.001
  - 夕食前から夕食後 1 時間：-15.9 mg/dL、p<0.001
  - 食前から食後 1 時間の 1 日平均：-14.3 mg/dL、p<0.001
  - 食前から食後 2 時間の 1 日平均：-8.20 mg/dL、p=0.011

10 ポイント SMBG による血糖値の変動

Visit 別の 10 ポイント SMBG プロファイルの日間変動を ITRM 試験 52 週治験総括報告書（第 5.3.5.1.1.1 項）Table ITRM.14.11 に、日内変動を ITRM 試験 52 週治験総括報告書（第 5.3.5.1.1.1 項）Table ITRM.14.12 に示す。

本剤食直前群とヒューマログ食直前群では、投与 52 週時における日間及び日内変動（変動係数及び SD）に統計学的に有意な差は見られなかった。

2.7.6.25.2.3.4 インスリン量

ベースライン時及び投与 52 週時における基礎インスリン、食事時インスリン及び総インスリン量を表 2.7.6.25-5 に、Visit 別の基礎インスリン、食事時インスリン及び総インスリン量並びに食事時インスリン/総インスリン量比を ITRM 試験 52 週治験総括報告書（第 5.3.5.1.1.1 項）Table ITRM.14.13 に示す。

基礎インスリン量は、インスリン デグルデク及びインスリン グラルギンの基礎インスリンの種類を問わない解析及び種類別での解析の両方で、投与 52 週時において投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。体重で調整した食事時インスリン量及び総インスリン量では、投与 52 週時において投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。食事時インスリン/総インスリン量比についても、投与 52 週時において投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった（本剤食直前群 51.6%、ヒューマログ食直前群 52.3%）。

表 2.7.6.25-5 ベースライン時及び投与 52 週時における基礎インスリン、食事時インスリン及び総インスリン量（U/day 及び U/kg/day）［無作為割付集団（食直前群）］（ITRM 試験）

Timepoint		Treatment Group	n	LSM (SE)	LSM Diff (95% CI), p-value
Basal					
Baseline	U/day	Humalog	423	28.5 (0.76)	1.0 (-1.0, 3.1), p=0.329
		LY900014	435	29.5 (0.74)	
	U/kg/day	Humalog	423	0.36 (0.008)	0.01 (-0.01, 0.03), p=0.274
		LY900014	435	0.37 (0.008)	
Week 52	U/day	Humalog	322	29.7 (0.45)	0.2 (-1.0, 1.4), p=0.726
		LY900014	353	29.9 (0.43)	
	U/kg/day	Humalog	322	0.37 (0.006)	0.00 (-0.01, 0.02), p=0.665
		LY900014	353	0.38 (0.006)	
Bolus					
Baseline	U/day	Humalog	433	31.4 (0.86)	-1.0 (-3.4, 1.4), p=0.405
		LY900014	443	30.3 (0.85)	
	U/kg/day	Humalog	433	0.40 (0.010)	-0.01 (-0.04, 0.02), p=0.534
		LY900014	443	0.39 (0.010)	
Week 52	U/day	Humalog	331	32.3 (0.68)	0.1 (-1.6, 1.8), p=0.916
		LY900014	352	32.4 (0.67)	
	U/kg/day	Humalog	331	0.41 (0.008)	0.01 (-0.01, 0.03), p=0.385
		LY900014	352	0.42 (0.008)	
Total					
Baseline	U/day	Humalog	420	60.0 (1.38)	-0.1 (-3.9, 3.6), p=0.939
		LY900014	434	59.8 (1.35)	
	U/kg/day	Humalog	420	0.76 (0.014)	0.00 (-0.04, 0.04), p=0.963
		LY900014	434	0.76 (0.014)	
Week 52	U/day	Humalog	317	62.1 (0.85)	0.4 (-1.8, 2.6), p=0.701
		LY900014	346	62.5 (0.84)	
	U/kg/day	Humalog	317	0.78 (0.010)	0.01 (-0.01, 0.04), p=0.312
		LY900014	346	0.80 (0.010)	

Abbreviations: CI = confidence interval; Diff = difference; LSM = least squares mean; n = number of subjects; SE = standard error.

Source: [redacted]

(Source: CSR Table ITRM.11.3.)

2.7.6.25.2.3.5 1,5-アンヒドログルシトール（1,5-AG）

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

1,5-AG 値はベースラインから投与 52 週時まで本剤食直前群及びヒューマログ食直前群共に減少した［投与 52 週時における変化量（最小二乗平均値）：本剤食直前群-0.42 mg/L、ヒューマログ食直前群-0.80 mg/L］。

投与 52 週時における 1,5-AG 値（最小二乗平均値）は、本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して、統計学的に有意に高かった［本剤食直前群：4.46 mg/L、ヒューマログ食直前群：4.08 mg/L（p=0.010）］。

2.7.6.25.2.4 安全性

2.7.6.25.2.4.1 治験薬の曝露状況

無作為割付時から投与 52 週時までの治験薬の曝露状況を表 2.7.6.25-6 に示す。

治験薬の曝露期間の平均値は、本剤食直前群が 349.6 日及びヒューマログ食直前群が 346.8 日であり、365 日以上治験薬を投与された被験者は、本剤食直前群が 211 例（46.8%）及びヒューマログ食直前群が 221 例（50.0%）であった。総曝露量は、本剤食直前群が 431.6 人年及びヒューマログ食直前群が 419.7 人年であった。

表 2.7.6.25-6 治験薬の曝露状況［無作為割付集団（食直前群）］（ITRM 試験）

	HUMALOG (N=442)	LY900014 (N=451)
Days of exposure		
> 0 to < 30	1 (0.2)	0 (0.0)
>= 30 to < 90	11 (2.5)	6 (1.3)
>= 90 to < 180	9 (2.0)	12 (2.7)
>= 180 to < 365	200 (45.2)	222 (49.2)
>= 365	221 (50.0)	211 (46.8)
Patient days of exposure		
Number of patients	442	451
Mean	346.8	349.6
SD	64.58	57.16
Minimum	23	32
Q1	361	360
Median	364.5	364.0
Q3	366	367
Maximum	425	425
Total patient-year[1]	419.7	431.6

Abbreviations: N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; SD = standard deviation. Duration of exposure is calculated as: date of last dose in treatment period – date of first dose + 1.

For patients who discontinued treatment due to lost to follow-up, the date of the last visit during treatment period is used for this calculation.

[1] Total patient-year is calculated as sum of duration of exposure in days for all patients in dosing regimen.Notes: LY900014 Postmeal Non-Japan Patients: Completed treatment on week 26; LY900014 Postmeal Japan Patients: Completed treatment on week 52; LY900014 Postmeal: Both Japan and Non-Japan patients until week 26 / only Japan patients between week 26 and week 52.

(Source: CSR Table ITRM.12.1.)

2.7.6.25.2.4.2　有害事象の要約

無作為割付時から後観察期間までに発現した有害事象の要約を表 2.7.6.25-7 に示す。

本剤食直前群で治験薬を投与された 451 例のうち、有害事象は 306 例（67.8%）、重篤な有害事象は 54 例（12.0%）に発現した。ヒューマログ食直前群で治験薬を投与された 442 例のうち、有害事象は 298 例（67.4%）、重篤な有害事象は 68 例（15.4%）に発現した。試験中止に至った有害事象は、本剤食直前群で 5 例（1.1%）、ヒューマログ食直前群で 2 例（0.5%）に発現した。無作為割付時から後観察期間までに本剤食直前群の 1 例（0.2%）及びヒューマログ食直前群の 1 例（0.2%）が死亡した。いずれの死亡例も治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.25-7　有害事象の要約［安全性解析対象集団（食直前群）］（ITRM 試験）

	Humalog (N=442)		LY900014 (N=451)		Total (N=893)		p-value
Number of Subjects*a	n	(%)	n	(%)	n	(%)	Overall*d
Deaths*b	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)	>.999
Serious Adverse Events	68	(15.4)	54	(12.0)	122	(13.7)	0.145
Discontinuations from Study due to an Adverse Event	2	(0.5)	5	(1.1)	7	(0.8)	0.451
Discontinuations from Study Treatment due to an Adverse Event	5	(1.1)	7	(1.6)	12	(1.3)	0.773
Treatment-emergent Adverse Events	298	(67.4)	306	(67.8)	604	(67.6)	0.943
Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment*c	38	(8.6)	43	(9.5)	81	(9.1)	0.643

Abbreviations: N = number of subjects in analysis population; n = number of subjects with at least one adverse event per event type.
- = not calculable;
*a - Subjects may be counted in more than one category.
*b - Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.
*c - Includes events that were considered related to study treatment as judged by the investigator.
*d - p-value for overall treatment effect were computed using Fisher's exact test.

[redacted]

(Source: CSR Table ITRM.12.3.)

2.7.6.25.2.4.3 有害事象

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

無作為割付時から後観察期間までに、治験薬投与後に新たに発現した、又はベースライン時より悪化した有害事象（因果関係を問わない／因果関係が否定できない）の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.25-15 に示す。

1 件以上の有害事象が発現した被験者の割合は、本剤食直前群 67.8%（306 例）及びヒューマログ食直前群 67.4%（298 例）で同様であった。全体で、最も多く見られた有害事象は上咽頭炎（18.3%）であった。

1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現した被験者の割合は、本剤食直前群 9.5%（43 例）及びヒューマログ食直前群 8.6%（38 例）であった。そのうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象を発現割合順に見ると、低血糖（5.3%）［本剤食直前群 20 例（4.4%）、ヒューマログ食直前群 27 例（6.1%）］、次いで注射部位反応（0.8%）［本剤食直前群 7 例（1.6%）、ヒューマログ食直前群 0 例（0%）］及び体重増加（0.8%）［本剤食直前群 4 例（0.9%）、ヒューマログ食直前群 3 例（0.7%）］であった。低血糖に関する評価は第 2.7.6.25.2.4.6 項に示す。

2.7.6.25.2.4.4 死亡及びその他重篤な有害事象

無作為割付時から後観察期間までに 2 例（本剤食直前群及びヒューマログ食直前群で各 1 例）が死亡した。これら 2 例は、投与 26 週時までに死亡例として報告された症例であり、死亡の理由となった有害事象と治験薬との因果関係は否定された（詳細は第 2.7.6.22.2.5.4 項参照）。なお、非盲検の本剤食事開始後群で 26 週のデータカットオフ後に死亡が 1 例認められた（詳細は第 2.7.4.5.1.1.3 項参照）。

無作為割付時から後観察期間までの重篤な有害事象の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.25-8 に示す。

全体で 1 件以上の重篤な有害事象を発現した被験者は 122 例（13.7%）［本剤食直前群 54 例（12.0%）、ヒューマログ食直前群 68 例（15.4%）］で、発現割合は投与群間で同様であった。基本語（PT）別の重篤な有害事象の発現割合では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。全体で、最も多く見られた重篤な有害事象は低血糖（治験担当医師により確認され、神経学的障害のために介助を必要とする）（72 例、8.1%）［本剤食直前群 33 例（7.3%）、ヒューマログ食直前群 39 例（8.8%）］であった。本剤食直前群で低血糖の他に 2 例以上に認められたのは低血糖性意識消失及び橈骨骨折［各 2 例（0.4%）］であり、それ以外の事象は 1 例でのみ認められた。

死亡例及び重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.25-16（付録）及び表 2.7.6.25-17（付録）に示し、症例の経過を第 5.3.5.1.1.1 項に添付した。

表 2.7.6.25-8　無作為割付時から後観察期間までの重篤な有害事象の発現例数及び発現割合［安全性解析対象集団（食直前群）］（ITRM 試験）

基本語	Preferred Term	HUMALOG (N=442) n (%)	LY900014 (N=451) n (%)
有害事象発現例数（%）		68 (15.4)	54 (12.0)
低血糖	Hypoglycaemia	39 (8.8)	33 (7.3)
異所性妊娠*b	Ectopic pregnancy*b	0 (0.0)	1 (0.5)
子宮ポリープ*b	Uterine polyp*b	0 (0.0)	1 (0.5)
低血糖性意識消失	Hypoglycaemic unconsciousness	0 (0.0)	2 (0.4)
橈骨骨折	Radius fracture	0 (0.0)	2 (0.4)
狭心症	Angina pectoris	0 (0.0)	1 (0.2)
虫垂炎	Appendicitis	1 (0.2)	1 (0.2)
膀胱損傷	Bladder injury	0 (0.0)	1 (0.2)
結腸癌	Colon cancer	0 (0.0)	1 (0.2)
難聴	Deafness	0 (0.0)	1 (0.2)
浮動性めまい	Dizziness	0 (0.0)	1 (0.2)
丹毒	Erysipelas	0 (0.0)	1 (0.2)
胃腸炎	Gastroenteritis	1 (0.2)	1 (0.2)
頭痛	Headache	1 (0.2)	1 (0.2)
低血糖性痙攣	Hypoglycaemic seizure	0 (0.0)	1 (0.2)
胃排出不全	Impaired gastric emptying	0 (0.0)	1 (0.2)
乳管内増殖性病変	Intraductal proliferative breast lesion	0 (0.0)	1 (0.2)
虚血性脳卒中	Ischaemic stroke	0 (0.0)	1 (0.2)
関節強直	Joint ankylosis	0 (0.0)	1 (0.2)
関節脱臼	Joint dislocation	0 (0.0)	1 (0.2)
角膜炎	Keratitis	0 (0.0)	1 (0.2)
限局性感染	Localised infection	0 (0.0)	1 (0.2)
肺障害	Lung disorder	0 (0.0)	1 (0.2)
多発性外傷	Multiple injuries	0 (0.0)	1 (0.2)
骨髄炎	Osteomyelitis	0 (0.0)	1 (0.2)
動悸	Palpitations	0 (0.0)	1 (0.2)
骨盤骨折	Pelvic fracture	0 (0.0)	1 (0.2)
心膜炎	Pericarditis	0 (0.0)	1 (0.2)
扁桃周囲膿瘍	Peritonsillar abscess	1 (0.2)	1 (0.2)
肺炎	Pneumonia	1 (0.2)	1 (0.2)
気胸	Pneumothorax	0 (0.0)	1 (0.2)
無脈性電気活動	Pulseless electrical activity	0 (0.0)	1 (0.2)
肋骨骨折	Rib fracture	0 (0.0)	1 (0.2)
睡眠障害	Sleep disorder	0 (0.0)	1 (0.2)

基本語	Preferred Term	HUMALOG (N=442) n (%)	LY900014 (N=451) n (%)
耳鳴	Tinnitus	0 (0.0)	1 (0.2)
鼓室形成	Tympanoplasty	0 (0.0)	1 (0.2)
ウイルス性心膜炎	Viral pericarditis	0 (0.0)	1 (0.2)
手首関節骨折	Wrist fracture	0 (0.0)	1 (0.2)
急性心筋梗塞	Acute myocardial infarction	1 (0.2)	0 (0.0)
足関節部骨折	Ankle fracture	2 (0.5)	0 (0.0)
大動脈狭窄	Aortic stenosis	2 (0.5)	0 (0.0)
徐脈	Bradycardia	1 (0.2)	0 (0.0)
蜂巣炎	Cellulitis	1 (0.2)	0 (0.0)
子宮頚部上皮異形成*b	Cervical dysplasia*b	1 (0.5)	0 (0.0)
冠動脈疾患	Coronary artery disease	1 (0.2)	0 (0.0)
うつ病	Depression	1 (0.2)	0 (0.0)
コントロール不良の糖尿病	Diabetes mellitus inadequate control	1 (0.2)	0 (0.0)
糖尿病性ケトアシドーシス	Diabetic ketoacidosis	1 (0.2)	0 (0.0)
薬物過敏症	Drug hypersensitivity	1 (0.2)	0 (0.0)
脳室上衣細胞腫	Ependymoma	1 (0.2)	0 (0.0)
精巣上体炎*a	Epididymitis*a	1 (0.4)	0 (0.0)
大腿骨頚部骨折	Femoral neck fracture	1 (0.2)	0 (0.0)
大腿骨骨折	Femur fracture	1 (0.2)	0 (0.0)
足骨折	Foot fracture	1 (0.2)	0 (0.0)
不全片麻痺	Hemiparesis	1 (0.2)	0 (0.0)
損傷	Injury	1 (0.2)	0 (0.0)
脂肪腫切除	Lipoma excision	1 (0.2)	0 (0.0)
医療機器除去	Medical device removal	1 (0.2)	0 (0.0)
多発性硬化症	Multiple sclerosis	1 (0.2)	0 (0.0)
心筋梗塞	Myocardial infarction	1 (0.2)	0 (0.0)
レンサ球菌性肺炎	Pneumonia streptococcal	1 (0.2)	0 (0.0)
子癇前症*b	Pre-eclampsia*b	1 (0.5)	0 (0.0)
脊椎圧迫骨折	Spinal compression fracture	1 (0.2)	0 (0.0)
熱傷	Thermal burn	1 (0.2)	0 (0.0)
一過性脳虚血発作	Transient ischaemic attack	2 (0.5)	0 (0.0)
上肢骨折	Upper limb fracture	1 (0.2)	0 (0.0)
泌尿生殖器細菌感染	Urogenital infection bacterial	1 (0.2)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in safety population; n = number of subjects in the specific category.
*a: 男性特異的な事象に対する分母：N=256(HUMALOG), N=250(LY900014).
*b: 女性特異的な事象に対する分母：N=186(HUMALOG), N=201(LY900014).
事象名：MedDRA ver21.1

2.7.6.25.2.4.5　その他の重要な有害事象

2.7.6.25.2.4.5.1　治験薬投与中止に至った有害事象

無作為割付時から投与 52 週時までに治験薬投与中止に至った有害事象の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.25-9 に示す。

治験薬投与中止に至った有害事象は全体で 12 例認められた。その内訳は、本剤食直前群で 7 例（妊娠前の母体の曝露が 2 例、貧血、結腸癌、限局性感染、多発性外傷及び睡眠障害が各 1 例）、ヒューマログ食直前群で 5 例（妊娠前の母体の曝露が 2 例、大動脈狭窄、錯乱状態及び斑性皮疹が各 1 例）であった。妊娠前の母体の曝露を除き、2 例以上に見られた治験薬投与中止に至った有害事象はなかった。

無作為割付時から後観察期間までに試験中止に至った有害事象の発現例数及び発現割合を ITRM 試験 52 週治験総括報告書（第 5.3.5.1.1.1 項）Table ITRM.14.29 に示す。

試験中止に至った有害事象は全体で 7 例認められ、本剤食直前群で 5 例（妊娠前の母体の曝露が 2 例、結腸癌、限局性感染及び多発性外傷が各 1 例）、ヒューマログ食直前群で 2 例（妊娠前の母体の曝露及び大動脈狭窄が各 1 例）であった。

表 2.7.6.25-9　治験薬投与中止に至った有害事象の発現例数及び発現割合［安全性解析対象集団（食直前群）］（ITRM 試験）

		Humalog (N=442)		LY900014 (N=451)		Total (N=893)		p-value	Odds ratio*c
Preferred Term		n	(%)	n	(%)	n	(%)	Overall*b	Trt B/ Trt A
Subjects with >=1 Event		5	(1.1)	7	(1.6)	12	(1.3)	0.773	1.38
妊娠前の母体の曝露	Maternal Exposure Before Pregnancy*a	2	(1.1)	2	(1.0)	4	(1.0)	1.000	0.92
貧血	Anaemia	0		1	(0.2)	1	(0.1)	1.000	-
大動脈狭窄	Aortic Stenosis	1	(0.2)	0		1	(0.1)	0.495	0
結腸癌	Colon Cancer	0		1	(0.2)	1	(0.1)	1.000	-
錯乱状態	Confusional State	1	(0.2)	0		1	(0.1)	0.495	0
限局性感染	Localised Infection	0		1	(0.2)	1	(0.1)	1.000	-
多発性外傷	Multiple Injuries	0		1	(0.2)	1	(0.1)	1.000	-
斑状皮疹	Rash Macular	1	(0.2)	0		1	(0.1)	0.495	0
睡眠障害	Sleep Disorder	0		1	(0.2)	1	(0.1)	1.000	-

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria;
- = Not Calculated; Trt A=Humalog; Trt B=LY900014.

*a - Denominator adjusted because gender-specific event for females: N=186(Humalog), N=201(LY900014).
*b - p value for overall treatment effect were computed using Fisher's Exact test.
*c - odds ratio based on comparator Humalog as denominator.
MedDRA Version 21.1

[redacted]

(Source: CSR Table ITRM.12.8)

2.7.6.25.2.4.5.2 全身性過敏症反応

無作為割付時から後観察期間までの全身性過敏症反応に関連する事象の発現例数及び発現割合を ITRM 試験 52 週治験総括報告書（第 5.3.5.1.1.1 項）Table ITRM.14.39 に示す。全身性過敏症反応に関する集計方法の詳細は第 2.7.6.22.2.5.5.2 項を参照のこと。

全体で、広域検索による全身性過敏症反応に関連する事象を 1 件以上発現した被験者は 72 例（8.1%）、狭域検索による全身性過敏症反応に関連する事象を 1 件以上発現した被験者は 36 例（4.0%）であった。全身性過敏症反応に関連する事象の発現割合では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

無作為割付時から後観察期間までの治験薬との因果関係が否定できない全身性過敏症反応に関連する事象の発現例数及び発現割合を ITRM 試験 52 週治験総括報告書（第 5.3.5.1.1.1 項）Table ITRM.14.40 に示す。

全体で、狭域検索による治験薬との因果関係が否定できない全身性過敏症反応に関連する事象を 1 件以上発現した被験者は 2 例（0.2%）（本剤食直前群及びヒューマログ食直前群で各 1 例）で、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。広域検索で新たに観察された症例はいなかった。

2.7.6.25.2.4.5.3 注射部位反応

無作為割付時から後観察期間までの注射部位反応に関連する事象の発現例数及び発現割合を ITRM 試験 52 週治験総括報告書（第 5.3.5.1.1.1 項）Table ITRM.12.10 に示す。

全体で、1 件以上の注射部位反応に関連する事象を発現した被験者は 19 例（2.1%）で、計 31 件の注射部位反応に関連する事象の重症度は、軽度 28 件、中等度 3 件であった。注射部位反応に関連する事象の発現割合は、本剤食直前群［15 例（3.3%）］でヒューマログ食直前群［4 例（0.9%）］と比較して、統計学的に有意に高かった（p=0.018）。最も多く見られた事象は、注射部位反応（8 例）であった。

治験薬との因果関係が否定できない注射部位反応に関連する事象の発現例数及び発現割合を ITRM 試験 52 週治験総括報告書（第 5.3.5.1.1.1 項）Table ITRM.14.30 に示す。

2.7.6.25.2.4.5.4 肝胆道疾患

無作為割付時から後観察期間までの肝胆道疾患に関連する事象の発現例数及び発現割合を ITRM 試験 52 週治験総括報告書（第 5.3.5.1.1.1 項）Table ITRM.12.11 に示す。胆道疾患に関する集計方法の詳細は第 2.7.6.22.2.5.5.4 項を参照のこと。

全体で、広域検索による肝胆道疾患に関連する事象を 1 件以上発現した被験者は 11 例（1.2%）及び狭域検索による肝胆道疾患に関連する事象を 1 件以上発現した被験者は 11 例（1.2%）であった。肝胆道疾患に関連する事象の発現割合では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

2.7.6.25.2.4.6　低血糖

2.7.6.25.2.4.6.1　重症低血糖

導入期間、無作為割付時から投与 26 週時まで、投与 26 週から投与 52 週時まで、及び無作為割付時から投与 52 週時までの重症低血糖の発現率及び発現割合を表 2.7.6.25-10 に示す。

導入期間及び無作為割付時から投与 52 週時までの重症低血糖の発現率及び発現割合について、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

いずれの群においても、投与 26 週から投与 52 週時までの重症低血糖の発現率及び発現割合は、無作為割付時から投与 26 週時までと比較して低かった。さらに、本剤食直前群の投与 26 週から投与 52 週時までの重症低血糖の発現率及び発現割合はヒューマログ食直前群と比較して、統計学的に有意ではないものの、低かった。

表 2.7.6.25-10 重症低血糖の発現率及び発現割合［安全性解析対象集団（食直前群）］（ITRM 試験）

	Rate			Incidence		
Treatment	Mean (SD)	Aggregate Rate/100 Years (SE)	p-value[a]	n (%)	Episodes	p-value[b]
Lead-in Period (all patients treated with Humalog)						
Humalog (N=442)	13.69 (130.42)	14.35 (6.70)	0.890	7 (1.58)	10	0.504
LY900014 (N=451)	14.72 (99.55)	15.53 (5.04)		10 (2.22)	11	
Randomization to Week 26						
Humalog (N=442)	18.48 (103.90)	18.34 (4.91)	0.764	25 (5.66)	40	0.941
LY900014 (N=451)	17.04 (84.34)	16.49 (3.79)		25 (5.54)	37	
Week 26 to Week 52						
Humalog (N=412)	13.27 (71.86)	13.40 (3.56)	0.160	18 (4.37)	27	0.318
LY900014 (N=427)	7.57 (45.40)	7.72 (2.23)		13 (3.04)	16	
Randomization to Week 52						
Humalog (N=442)	16.38 (76.97)	15.96 (3.62)	0.386	38 (8.60)	67	0.483
LY900014 (N=451)	14.12 (65.29)	12.28 (2.46)		33 (7.32)	53	

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

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

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

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

Sources: [redacted]

(Source: CSR Table ITRM.12.12.)

重篤な有害事象から重症低血糖の可能性がある事象を MedDRA にて抽出した結果を ITRM 試験 52 週治験総括報告書（第 5.3.5.1.1.1 項）Table ITRM.12.13 に示す。

無作為割付時から投与 52 週時までに、1 件以上の重症低血糖の可能性がある事象を発現した被験者は 71 例［本剤食直前群 33 例（7.3%）、ヒューマログ食直前群 38 例（8.6%）］であり、重症低血糖と同じ発現例数であった。

食後重症低血糖の発現率及び発現割合に関する詳細を ITRM 試験 52 週治験総括報告書（第 5.3.5.1.1.1 項）Table ITRM.14.45、Table ITRM.14.46 及び Table ITRM.14.47 に示す。

無作為割付時から投与 52 週時までにおいて、食後 4 時間以内及び食後 4 時間超の食後重症低血糖の発現率及び発現割合は、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

2.7.6.25.2.4.6.2 低血糖発現率

無作為割付時から投与 52 週時までの低血糖発現率（1 年あたりに調整）を表 2.7.6.25-11、ベースライン及び 0～52 週時における低血糖の発現率及び発現割合を ITRM 試験 52 週治験総括報告書（第 5.3.5.1.1.1 項）Figure ITRM.12.1（血糖値 70 mg/dL 以下）及び Figure ITRM.12.2（血糖値 54 mg/dL 未満）に示す。

血糖値が確認された症候性低血糖、すべての血糖値が確認された低血糖、非夜間低血糖及び夜間低血糖のいずれの低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下及び血糖値 54 mg/dL 未満）の発現率においても、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

表 2.7.6.25-11 無作為割付時から投与 52 週時までの低血糖発現率（1 年あたりに調整）
［安全性解析対象集団（食直前群）］（ITRM 試験）

Category/Subcategory of Hypoglycemia	Rate Per Year LSM (SE)	Relative Rate LY900014/Humalog (95% CI)	p-value[a]
BG ≤70 mg/dL			
Documented symptomatic hypoglycemia			
Humalog (N=442)	49.75 (2.70)	0.94 (0.81, 1.09)	0.405
LY900014 (N=451)	46.76 (2.39)		
All documented hypoglycemia			
Humalog (N=442)	84.45 (2.98)	0.92 (0.84, 1.02)	0.117
LY900014 (N=451)	78.05 (2.80)		
Non-nocturnal hypoglycemia			
Humalog (N=442)	57.64 (2.50)	0.89 (0.79, 1.00)	0.058
LY900014 (N=451)	51.25 (2.27)		
Nocturnal hypoglycemia			
Humalog (N=442)	12.01 (0.98)	0.94 (0.76, 1.15)	0.537
LY900014 (N=451)	11.24 (0.77)		
BG <54 mg/dL			
Documented symptomatic hypoglycemia			
Humalog (N=442)	5.18 (0.44)	0.93 (0.75, 1.16)	0.527
LY900014 (N=451)	4.84 (0.33)		
All documented hypoglycemia			
Humalog (N=442)	10.30 (0.55)	0.97 (0.82, 1.14)	0.696
LY900014 (N=451)	9.97 (0.63)		
Non-nocturnal hypoglycemia			
Humalog (N=442)	6.57 (0.41)	0.92 (0.77, 1.10)	0.351
LY900014 (N=451)	6.03 (0.40)		
Nocturnal hypoglycemia			
Humalog (N=442)	1.25 (0.21)	0.82 (0.56, 1.19)	0.297
LY900014 (N=451)	1.02 (0.10)		

Abbreviations: BG = blood glucose; CI = confidence interval; LSM = least squares mean; N = number of subjects; SE = standard error.

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

Sources: [redacted]

(Source: CSR Table ITRM.12.14.)

2.7.6.25.2.4.6.3 低血糖発現割合

無作為割付時から投与 52 週時までの低血糖の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.25-12 に、ベースライン及び 0～52 週時における低血糖の発現率及び発現割合を ITRM 試験 52 週治験総括報告書（第 5.3.5.1.1.1 項）Figure ITRM.12.1（血糖値 70 mg/dL 以下）及び Figure ITRM.12.2（血糖値 54 mg/dL 未満）に示す。

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

表 2.7.6.25-12 無作為割付時から投与 52 週時までの低血糖の発現例数及び発現割合
［安全性解析対象集団（食直前群）］（ITRM 試験）

Category/Subcategory of Hypoglycemia	Humalog (N=442)	LY900014 (N=451)	p-value[a]
BG ≤70 mg/dL			
Documented symptomatic hypoglycemia			
Patients with hypoglycemia, n (%)	411 (92.99)	419 (92.90)	0.963
Number of events	20952	20134	
All documented hypoglycemia			
Patients with hypoglycemia, n (%)	440 (99.55)	449 (99.56)	0.982
Number of events	35634	33771	
Non-nocturnal hypoglycemia			
Patients with hypoglycemia, n (%)	423 (95.70)	437 (96.90)	0.353
Number of events	24346	22157	
Nocturnal hypoglycemia			
Patients with hypoglycemia, n (%)	355 (80.32)	364 (80.71)	0.882
Number of events	5072	4877	
BG <54 mg/dL			
Documented symptomatic hypoglycemia			
Patients with hypoglycemia, n (%)	309 (69.91)	322 (71.40)	0.626
Number of events	2180	2072	
All documented hypoglycemia			
Patients with hypoglycemia, n (%)	413 (93.44)	417 (92.46)	0.573
Number of events	4335	4289	
Non-nocturnal hypoglycemia			
Patients with hypoglycemia, n (%)	351 (79.41)	361 (80.04)	0.814
Number of events	2767	2591	
Nocturnal hypoglycemia			
Patients with hypoglycemia, n (%)	172 (38.91)	172 (38.14)	0.811
Number of events	527	439	

Abbreviations: BG = blood glucose; CI = confidence interval; LSM = least squares mean; N = number of subjects; SE = standard error.

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

Sources: [redacted]

(Source: CSR Table ITRM.12.16.)

2.7.6.25.2.4.6.4　食後低血糖の発現率

無作為割付時から投与 52 週時までの血糖値が確認された症候性食後低血糖の発現率（血糖値 70 mg/dL 以下）を表 2.7.6.25-13 に、その他の食後低血糖の発現率を以下の表に示す。

食後低血糖の種類	血糖値範囲	ITRM 試験 52 週治験総括報告書 （第 5.3.5.1.1.1 項）
血糖値が確認された症候性食後低血糖の発現率及び発現割合	血糖値 70 mg/dL 以下	Figure ITRM.12.3
	血糖値 54 mg/dL 未満	Figure ITRM.12.4
血糖値が確認された症候性及び無症候性食後低血糖の発現率及び発現割合	血糖値 70 mg/dL 以下	Figure ITRM.12.5
	血糖値 54 mg/dL 未満	Figure ITRM.12.6
血糖値が確認された症候性食後低血糖の発現率	血糖値 54 mg/dL 未満	Table ITRM.14.78～Table ITRM.14.84
血糖値が確認された症候性及び無症候性食後低血糖の発現率	血糖値 70 mg/dL 以下	Table ITRM.14.92～Table ITRM.14.98
	血糖値 54 mg/dL 未満	Table ITRM.14.99～Table ITRM.14.105

血糖値が確認された症候性食後低血糖（血糖値 70 mg/dL 以下）

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

血糖値が確認された症候性食後低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満）

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

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

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

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

食後 0.5 時間以内、食後 1 時間以内、食後 2 時間以内、食後 4 時間以内、食後 1 時間超 2 時間以内、食後 2 時間超 4 時間以内の発現率では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

食後 4 時間超の発現率では、本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して統計学的に有意に低かった。

表 2.7.6.25-13 無作為割付時から投与 52 週時における血糖値が確認された症候性食後低血糖の発現率［安全性解析対象集団（食直前群）］（ITRM 試験）

Category/Subcategory of Hypoglycemia	Rate Per Year LSM (SE)	Relative Rate LY900014/Humalog (95% CI)	p-value[a]
BG ≤70 mg/dL			
Documented symptomatic hypoglycemia			
≤0.5 hours after start of meal			
Humalog (N=442)	4.20 (0.64)	1.06 (0.70, 1.61)	0.771
LY900014 (N=451)	4.46 (0.66)		
Documented symptomatic hypoglycemia			
≤1 hour after start of meal			
Humalog (N=442)	5.91 (0.70)	1.14 (0.83, 1.58)	0.423
LY900014 (N=451)	6.74 (0.77)		
Documented symptomatic hypoglycemia			
≤2 hours after start of meal			
Humalog (N=442)	12.92 (1.00)	1.16 (0.94, 1.43)	0.168
LY900014 (N=451)	14.98 (1.11)		
Documented symptomatic hypoglycemia			
≤4 hours after start of meal			
Humalog (N=442)	27.70 (1.57)	1.08 (0.93, 1.26)	0.316
LY900014 (N=451)	29.98 (1.65)		
Documented symptomatic hypoglycemia			
>1 to ≤2 hours after start of meal			
Humalog (N=442)	7.01 (0.63)	1.17 (0.92, 1.50)	0.196
LY900014 (N=451)	8.23 (0.71)		
Documented symptomatic hypoglycemia			
>2 to ≤4 hours after start of meal			
Humalog (N=442)	14.76 (0.98)	1.02 (0.85, 1.22)	0.866
LY900014 (N=451)	14.99 (0.97)		
Documented symptomatic hypoglycemia			
>4 hours after start of meal			
Humalog (N=442)	22.02 (1.72)	0.76 (0.62, 0.93)	0.009
LY900014 (N=451)	16.75 (1.17)		

Abbreviations: BG = blood glucose; CI = confidence interval; LSM = least squares mean; N = number of subjects; SE = standard error.

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

Sources: [redacted]

(Source: CSR Table ITRM.12.18.)

2.7.6.25.2.4.6.5　食後低血糖の発現割合

無作為割付時から投与 52 週時までの血糖値が確認された症候性食後低血糖の発現例数及び発現割合（血糖値 70 mg/dL 以下）を表 2.7.6.25-14 に、その他の食後低血糖の発現割合を以下の表に示す。

食後低血糖の種類	血糖値範囲	ITRM 試験 52 週治験総括報告書 （第 5.3.5.1.1.1 項）
血糖値が確認された症候性食後低血糖の発現率及び発現割合	血糖値 70 mg/dL 以下	Figure ITRM.12.3
	血糖値 54 mg/dL 未満	Figure ITRM.12.4
血糖値が確認された症候性及び無症候性食後低血糖の発現率及び発現割合	血糖値 70 mg/dL 以下	Figure ITRM.12.5
	血糖値 54 mg/dL 未満	Figure ITRM.12.6
血糖値が確認された症候性食後低血糖の発現割合	血糖値 54 mg/dL 未満	Table ITRM.14.113～Table ITRM.14.119
血糖値が確認された症候性及び無症候性食後低血糖の発現割合	血糖値 70 mg/dL 以下	Table ITRM.14.127～Table ITRM.14.133
	血糖値 54 mg/dL 未満	Table ITRM.14.134～Table ITRM.14.140

食後低血糖（血糖値が確認された症候性食後低血糖／血糖値が確認された症候性及び無症候性食後低血糖）の発現割合（血糖値 70 mg/dL 以下又は 54 mg/dL 未満）では、食後 4 時間以内の事前に定められた間隔及び食後 4 時間超において、下記以外では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

血糖値が確認された症候性食後低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満）、並びに血糖値が確認された症候性及び無症候性食後低血糖（血糖値 54 mg/dL 未満）では、食後 1 時間以内の発現割合は、本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して統計学的に有意に高かった。

表 2.7.6.25-14 無作為割付時から投与 52 週時までの血糖値が確認された症候性食後低血糖の発現例数及び発現割合［安全性解析対象集団（食直前群）］（ITRM 試験）

Category/Subcategory of Hypoglycemia	Humalog (N=442)	LY900014 (N=451)	p-value[a]
BG ≤70 mg/dL			
Documented symptomatic hypoglycemia ≤0.5 hours after start of meal			
Patients with hypoglycemia	180 (40.72)	189 (41.91)	0.720
Number of events	1700	1899	
Documented symptomatic hypoglycemia ≤1 hour after start of meal			
Patients with hypoglycemia	255 (57.69)	273 (60.53)	0.389
Number of events	2431	2851	
Documented symptomatic hypoglycemia ≤2 hours after start of meal			
Patients with hypoglycemia	353 (79.86)	374 (82.93)	0.241
Number of events	5399	6380	
Documented symptomatic hypoglycemia ≤4 hours after start of meal			
Patients with hypoglycemia	396 (89.59)	410 (90.91)	0.510
Number of events	11540	12881	
Documented symptomatic hypoglycemia >1 to ≤2 hours after start of meal			
Patients with hypoglycemia	300 (67.87)	316 (70.07)	0.480
Number of events	2968	3529	
Documented symptomatic hypoglycemia >2 to ≤4 hours after start of meal			
Patients with hypoglycemia	349 (78.96)	350 (77.61)	0.625
Number of events	6141	6501	
Documented symptomatic hypoglycemia >4 hours after start of meal			
Patients with hypoglycemia	341 (77.15)	341 (75.61)	0.590
Number of events	9407	7249	

Abbreviations: BG = blood glucose; CI = confidence interval; LSM = least squares mean; N = number of subjects; SE = standard error.

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

Sources: [redacted]

(Source: CSR Table ITRM.12.20.)

2.7.6.25.2.4.7 臨床検査値

無作為割付時から投与 52 週時までにおいて、いずれの投与群においても臨床検査値に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2.7.6.25.2.4.8 バイタルサイン（及び体重）

無作為割付時から投与 52 週時までにおいて、血圧、脈拍数、体重又は BMI では、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

2.7.6.25.2.4.9 免疫原性

ベースライン時（無作為化前 8 週間の導入期間開始時）、投与 0 週時、投与 2 週時、投与 4 週時、投与 12 週時、投与 26 週時、投与 52 週時及び後観察来院時の検体を採取した。本報告書は、後観察来院時までのデータを示す。

ベースライン時に抗リスプロ抗体（anti-insulin lispro antibody：ADA）及びヒトインスリンに交差反応を示す抗体が認められた被験者数を、ITRM 試験 52 週治験総括報告書（第 5.3.5.1.1.1 項）Table ITRM.14.158 に示す。

ベースライン時に ADA が認められた被験者数は、本剤食直前群 215 例（47.8%）及びヒューマログ食直前群 195 例（44.2%）で同様であった。ヒトインスリンに交差反応を示す抗体が認められた被験者数は、各群で同様であった。

Treatment-emergent anti-insulin lispro antibody（TEADA）が認められた被験者数及び割合を ITRM 試験 52 週治験総括報告書（第 5.3.5.1.1.1 項）Table ITRM.12.22 に示す。

TEADA が認められた被験者数は、無作為割付時から投与 52 週時（全体）までに 319 例（35.8%）、投与 52 週時では 113 例（13.7%）、後観察来院時では 100 例（12.1%）であり、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

また、TEADA 及びヒトインスリンに交差反応を示す抗体が認められた被験者数、及びベースライン時に ADA が認められ、治験薬投与後にΔ%B/T（delta percentage binding over total counts）がベースライン時の値から 57%以上増加した（treatment-boosted ADA）被験者数でも、全体、投与 52 週時及び後観察来院時において、投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

ベースライン時に ADA が認められず、治験薬投与後に ADA が認められた（treatment-induced ADA）被験者数は、投与 52 週時では本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して、統計学的に有意に多かったが、全体及び後観察来院時では投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった。

無作為割付時及び投与 2 週時では、TEADA が認められた被験者数は、本剤食直前群と比較してヒューマログ食直前群で統計学的に有意に多く、投与 2 週時では、treatment-boosted ADA の被験者数は、本剤食直前群と比較してヒューマログ食直前群で統計学的に有意に多かった。

導入期間から投与 52 週時（LOCF）における、TEADA が認められた被験者のΔ%B/T の要約を ITRM 試験 52 週治験総括報告書（第 5.3.5.1.1.1 項）Figure ITRM.12.7 に、Δ%B/T を ITRM 試験 52 週治験総括報告書（第 5.3.5.1.1.1 項）Table ITRM.14.159 に示す。

Δ%B/T の平均値は、両群ともに導入期間及び治験薬投与開始後の数週間はわずかに増加したが、導入期間及び 52 週間の治療期間は低い値を維持した。無作為割付後の早期の測定時点（投

与 0 週時、投与 2 週時及び投与 4 週時）でΔ%B/T（最小二乗平均値）では、本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して、統計学的に有意に低かったが、その他の測定時点では統計学的に有意な差は見られなかった。

- 0 週時：本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して、統計学的に有意に低かった（本剤食直前群 1.04%、ヒューマログ食直前群 1.48%、p=0.016）。
- 2 週時：本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して、統計学的に有意に低かった（本剤食直前群 0.99%、ヒューマログ食直前群 1.63%、p=0.002）。
- 4 週時：本剤食直前群でヒューマログ食直前群と比較して、統計学的に有意に低かった（本剤食直前群 1.19%、ヒューマログ食直前群 1.87%、p=0.014）。

HbA1c 及びインスリン量では、統計学的に有意な TEADA の有無と投与群の交互作用は見られなかった。

1 件以上の全身性過敏症反応に関連する事象及び注射部位反応に関連する事象を発現した被験者割合は、TEADA が認められた被験者及び TEADA が認められなかった被験者の間で同様であった。

2.7.6.25.3 結論

T1D 患者に基礎インスリン（インスリン グラルギン又はインスリン デグルデク）併用下で食事時インスリンとして本剤又はヒューマログを 52 週間投与した際、HbA1c の変化量は、本剤食直前群及びヒューマログ食直前群で同様であり、重症低血糖を含む低血糖のリスク及び基礎・食事時インスリン量も投与群間で同様であった。投与 52 週時の SMBG で得られた血糖値は、本剤食直前群ではヒューマログ食直前群と比較して、朝食後 1 時間、朝食後 2 時間、及び昼食後 1 時間で統計学的に有意に改善した。また、食後血糖値の上昇幅は、本剤食直前群ではヒューマログ食直前群と比較して、朝食前から朝食後 1 時間及び朝食後 2 時間、昼食前から昼食後 1 時間、並びに夕食前から夕食後 1 時間で統計学的に有意に改善した。さらに、1 日の食後 1 時間及び食後 2 時間の平均血糖値、並びに食前から食後 1 時間及び食後 2 時間の食後血糖値の上昇幅の 1 日平均も本剤食直前群ではヒューマログ食直前群と比較して、統計学的に有意に改善した。

投与 26 週時と同様、投与 52 週時においても本剤食直前群の注射部位反応に関する事象の発現件数がヒューマログ食直前群と比較して多かった。投与 26 週から投与 52 週時までに新たに 6 件の軽度の注射部位反応に関する事象が各群で 3 件報告され、後観察期間でヒューマログ食直前群でさらに 1 件認められた。本剤を 52 週間まで長期投与した際に安全性の懸念は認められなかった。免疫原性プロファイルは、本剤食直前群及びヒューマログ食直前群で同様であった。Δ%B/T は両群共に 52 週間の治療期間を通して低い値を維持し、TEADA の有無は有効性の結果に重要な影響を及ぼさなかった。

以上から、T1D 患者に 52 週間の治療期間にわたり、基礎インスリン併用下で食直前に投与する食事時インスリンとして、本剤を投与した際の血糖コントロールは良好であり、安全性プロファイルは許容できるものであった。

2.7.6.25.4 付録