

サノフィ・アベンティス株式会社

リクスミア皮下注

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

---

---

Total number of pages: 745

## 目 次

2.7.6 個々の試験のまとめ.....	1
目 次.....	2
表 目 次.....	10
図 目 次.....	20
略号と用語の定義.....	23
1 臨床試験一覧表.....	25
2 個々の試験の概要.....	43
2.1 [BEQ11094] 健康被験者対象生物学的同等性試験〔海外〕（参考資料）.....	43
2.1.1 概要.....	43
2.2 [BDR6864] 肥満被験者対象注射部位別バイオアベイラビリティ試験〔海外〕（参考資料） .....	47
2.2.1 概要.....	47
2.3 [01-016] 2型糖尿病患者対象単回皮下投与忍容性試験〔海外〕（参考資料）.....	51
2.3.1 概要.....	51
2.4 [POP11814] 高齢及び若年健康被験者対象単回皮下投与試験〔海外〕（参考資料）.....	57
2.4.1 概要.....	57
2.5 [POP6053] 腎機能障害患者及び健康被験者対象単回皮下投与薬物動態試験〔海外〕（参 考資料）.....	61
2.5.1 概要.....	61
2.6 [POP11320] 健康被験者対象反復皮下投与試験〔海外〕（参考資料）.....	66

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

2.6.1	概要.....	66
2.7	〔INT10408〕健康男性被験者対象ワルファリン相互作用検討試験〔海外〕（参考資料）.....	69
2.7.1	概要.....	69
2.8	〔INT10409〕健康男性被験者対象アトルバスタチン相互作用検討試験〔海外〕（参考資料） .....	75
2.8.1	概要.....	75
2.9	〔INT10782〕健康被験者対象ラミプリル相互作用検討試験〔海外〕（参考資料）.....	81
2.9.1	概要.....	81
2.10	〔INT10783〕健康被験者対象ジゴキシン相互作用検討試験〔海外〕（参考資料）.....	87
2.10.1	概要.....	87
2.11	〔INT6052〕健康閉経後女性被験者対象経口避妊薬相互作用検討試験〔海外〕（参考資料） .....	91
2.11.1	概要.....	91
2.12	〔INT6863〕健康被験者対象アセトアミノフェン相互作用検討試験〔海外〕（参考資料）.....	95
2.12.1	概要.....	95
2.13	〔PDY11431〕健康被験者対象単回皮下投与試験〔海外〕（参考資料）.....	100
2.13.1	概要.....	100
2.14	〔PDY11941〕健康被験者対象単回皮下投与試験〔海外〕（参考資料）.....	104
2.14.1	概要.....	104
2.15	〔TES6865〕健康被験者対象反復皮下投与 QT 延長検討試験〔海外〕（評価資料）.....	108
2.15.1	概要.....	108
2.15.1.1	被験者数の設定根拠.....	114
2.15.1.2	治験における用量の選択.....	115
2.15.2	治験対象集団.....	115
2.15.2.1	被験者の内訳.....	115
2.15.2.2	被験者背景.....	116

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

2.15.3	薬力学の評価	118
2.15.3.1	主要評価項目	118
2.15.3.2	副次評価項目	120
2.15.3.3	カテゴリカル解析	123
2.15.3.4	記述的解析：Day 28 の心電図パラメータのベースラインからの変化量	124
2.15.4	安全性の評価	127
2.15.4.1	曝露状況	127
2.15.4.2	有害事象	128
2.15.4.3	臨床検査	132
2.15.4.4	抗リキシセナチド抗体	133
2.15.5	薬物動態の評価	133
2.15.5.1	血漿中リキシセチド濃度推移	133
2.15.5.2	薬物動態パラメータ	135
2.16	〔TDR11215〕健康被験者対象反復皮下投与精子形成検討試験〔海外〕（参考資料）	137
2.16.1	概要	137
2.17	〔PDY11824〕健康被験者対象第 I 相インスリン分泌反応試験〔海外〕（参考資料）	143
2.17.1	概要	143
2.18	〔TES11807〕健康被験者対象反復皮下投与 QT 延長検討試験〔海外〕（評価資料）	148
2.18.1	概要	148
2.18.1.1	被験者数の設定根拠	157
2.18.1.2	治験における用量の選択	158
2.18.2	治験対象集団	158
2.18.2.1	被験者の内訳	158
2.18.2.2	被験者背景	160
2.18.3	薬力学の評価	162
2.18.3.1	主要評価項目	162
2.18.3.2	副次評価項目	167
2.18.4	安全性の評価	177
2.18.4.1	曝露状況	177

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

2.18.4.2	有害事象 .....	178
2.18.4.3	臨床検査 .....	185
2.18.4.4	抗リキシセナチド抗体 .....	189
2.18.5	薬物動態の評価 .....	190
2.18.5.2	薬物動態パラメータ .....	192
2.19	〔PDY10433〕 2型糖尿病患者対象第1相インスリン分泌反応試験〔海外〕（参考資料） .....	195
2.19.1	概要 .....	195
2.20	〔ACT6011〕 2型糖尿病患者対象第II相プラセボ対照試験〔海外〕（参考資料） .....	199
2.20.1	概要 .....	199
2.21	〔PDY10931〕 2型糖尿病患者対象第II相実薬対照試験〔海外〕（参考資料） .....	208
2.21.1	概要 .....	208
2.22	〔PDY6797〕 2型糖尿病患者対象第II相プラセボ対照試験〔日本・海外〕（評価資料） .....	218
2.22.1	概要 .....	218
2.22.1.1	患者数の設定根拠 .....	224
2.22.2	治験対象集団 .....	224
2.22.2.1	患者の内訳 .....	224
2.22.2.2	患者背景 .....	227
2.22.3	有効性の評価 .....	234
2.22.3.1	主要評価項目 .....	234
2.22.3.2	副次評価項目 .....	236
2.22.4	安全性の評価 .....	243
2.22.4.1	曝露状況 .....	243
2.22.4.2	有害事象 .....	244
2.22.4.3	臨床検査 .....	257
2.22.4.4	抗リキシセナチド抗体 .....	258
2.22.5	薬物動態の評価 .....	258
2.22.5.1	血漿中リキシセチド濃度推移 .....	258
2.22.5.2	薬物動態パラメータ .....	262

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

2.23	〔DRI6012〕 2 型糖尿病患者対象第 II 相プラセボ対照試験〔海外〕（評価資料）	268
2.23.1	概要	268
2.23.1.1	患者数の設定根拠	273
2.23.2	治験対象集団	273
2.23.2.1	患者の内訳	273
2.23.2.2	患者背景	277
2.23.3	有効性の評価	280
2.23.3.1	主要評価項目	280
2.23.3.2	副次評価項目	282
2.23.4	安全性の評価	295
2.23.4.1	曝露状況	295
2.23.4.2	有害事象	295
2.23.4.3	臨床検査	321
2.23.4.4	バイタルサイン及び心電図	321
2.23.4.5	抗リキシセナチド抗体	321
2.23.5	薬物動態の評価	322
2.24	〔EFC6018〕 2 型糖尿病患者対象第 III 相プラセボ対照試験〔日本・海外〕（評価資料）	323
2.24.1	概要	323
2.24.1.1	患者数の設定根拠	328
2.24.2	治験対象集団	329
2.24.2.1	患者の内訳	329
2.24.2.2	患者背景	331
2.24.3	有効性の評価	332
2.24.3.1	主要評価項目	332
2.24.3.2	副次評価項目	334
2.24.4	安全性の評価	339
2.24.4.1	曝露状況	339
2.24.4.2	有害事象	340
2.24.4.3	臨床検査	352
2.24.4.4	バイタルサイン及び心電図	352

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

2.24.4.5	抗リキシセナチド抗体.....	352
2.24.5	薬物動態の評価.....	353
2.25	〔EFC6015〕2型糖尿病患者対象第Ⅲ相プラセボ対照試験〔日本・海外〕（評価資料）.....	354
2.25.1	概要.....	354
2.25.1.1	患者数の設定根拠.....	360
2.25.2	治験対象集団.....	361
2.25.2.1	患者の内訳.....	361
2.25.2.2	患者背景.....	363
2.25.3	有効性の評価.....	364
2.25.3.1	主要評価項目.....	364
2.25.3.2	副次評価項目.....	366
2.25.4	安全性の評価.....	375
2.25.4.1	曝露状況.....	375
2.25.4.2	有害事象.....	376
2.25.4.3	臨床検査.....	420
2.25.4.4	バイタルサイン及び心電図.....	422
2.25.4.5	抗リキシセナチド抗体.....	422
2.25.5	薬物動態の評価.....	424
2.25.6	重篤な有害事象の詳細.....	424
2.25.6.1	リキシセナチド群での重篤な有害事象の詳細.....	424
2.25.6.2	プラセボ群での重篤な有害事象の詳細.....	462
2.26	〔EFC10887〕2型糖尿病患者対象第Ⅲ相プラセボ対照試験〔日本・海外〕（評価資料）.....	484
2.26.1	概要.....	484
2.26.1.1	患者数の設定根拠.....	489
2.26.2	治験対象集団.....	489
2.26.2.1	患者の内訳.....	489
2.26.2.2	患者背景.....	492
2.26.3	有効性の評価.....	493
2.26.3.1	主要評価項目.....	493

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

2.26.3.2	副次評価項目 .....	495
2.26.4	安全性の評価 .....	501
2.26.4.1	曝露状況 .....	501
2.26.4.2	有害事象 .....	502
2.26.4.3	臨床検査 .....	524
2.26.4.4	バイタルサイン及び心電図 .....	524
2.26.4.5	抗リキシセナチド抗体 .....	524
2.26.5	薬物動態の評価 .....	526
2.27	〔EFC6014〕 2型糖尿病患者対象第Ⅲ相プラセボ対照試験〔海外〕（参考資料） .....	527
2.27.1	概要 .....	527
2.28	〔EFC6016〕 2型糖尿病患者対象第Ⅲ相プラセボ対照試験〔海外〕（参考資料） .....	577
2.28.1	概要 .....	577
2.29	〔EFC10743〕 2型糖尿病患者対象第Ⅲ相プラセボ対照試験〔海外〕（参考資料） .....	613
2.29.1	概要 .....	613
2.30	〔EFC6019〕 2型糖尿病患者対象第Ⅲ相実薬対照試験〔海外〕（参考資料） .....	655
2.30.1	概要 .....	655
2.31	〔EFC10780〕 2型糖尿病患者対象第Ⅲ相実薬対照試験〔海外〕（参考資料） .....	693
2.31.1	概要 .....	693
2.32	〔LTS10888〕 2型糖尿病患者対象長期投与試験〔日本〕（評価資料） .....	706
2.32.1	概要 .....	706
2.32.1.1	患者数の設定根拠 .....	711
2.32.2	治験対象集団 .....	712
2.32.2.1	患者の内訳 .....	712
2.32.2.2	患者背景 .....	714
2.32.3	有効性の評価 .....	715
2.32.4	安全性の評価 .....	724
2.32.4.1	曝露状況 .....	724

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

2.32.4.2 有害事象 .....	725
2.32.4.3 臨床検査 .....	742
2.32.4.4 バイタルサイン及び心電図 .....	743
2.32.4.5 抗リキシセナチド抗体.....	743
2.32.5 薬物動態の評価.....	744

## 表 目 次

表 1 - 有効性及び安全性試験の一覧表（第 I 相試験） .....	25
表 2 - 有効性及び安全性試験の一覧表（第 II 相及び第 III 相試験） .....	36
表 3 - BEQ11094 試験の概要 .....	43
表 4 - BDR6864 試験の概要 .....	47
表 5 - 01-016 試験の概要 .....	51
表 6 - POP11814 試験の概要 .....	57
表 7 - POP6053 試験の概要 .....	61
表 8 - POP11320 試験の概要 .....	66
表 9 - INT10408 試験の概要 .....	69
表 10 - INT10409 試験の概要 .....	75
表 11 - INT10782 試験の概要 .....	81
表 12 - INT10783 試験の概要 .....	87
表 13 - INT6052 試験の概要 .....	91
表 14 - INT6863 試験の概要 .....	95
表 15 - PDY11431 試験の概要 .....	100
表 16 - PDY11941 試験の概要 .....	104
表 17 - TES6865 試験の概要 .....	108
表 18 - 並行群における 4 投与群の対投与群平均間に検出される真の差（TES6865 試験） .....	114
表 19 - 被験者の内訳の要約（TES6865 試験） .....	115
表 20 - 解析対象集団の被験者数（TES6865 試験） .....	116
表 21 - 被験者背景の要約－安全性解析対象集団（TES6865 試験） .....	116
表 22 - 被験者背景の要約－薬力学解析対象集団（TES6865 試験） .....	117

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 23 - Day 28 のモキシフロキサシン投与後 2~6 時間（リキシセナチド投与後 1~5 時間）におけるベースラインから ECG パラメータの変化量の要約 - 薬力学解析対象集団（TES6865 試験） .....	119
表 24 - Day 28 のモキシフロキサシン投与後 1.5~12 時間（リキシセナチド投与後 0.5~11 時間）におけるベースラインから ECG パラメータの変化量の要約 - 薬力学解析対象集団（TES6865 試験） .....	120
表 25 - Day 28 における時間を一致させた平均値の差の最大値（調整及び非調整）に関する統計解析の要約 - 薬力学解析対象集団（TES6865 試験） .....	121
表 26 - 時間を一致させた $t_{max}$ におけるベースラインからの変化量に関する統計解析（TES6865 試験）	123
表 27 - 治験薬投与期間中の心電図パラメータの異常（PSCA）を伴う被験者数（Day 28） - 薬力学解析対象集団（TES6865 試験） .....	124
表 28 - 曝露状況 - 安全性解析対象集団（TES6865 試験） .....	127
表 29 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（TES6865 試験） .....	129
表 30 - TEAE を発現した被験者数（%）（器官別大分類及び基本語別） - 安全性解析対象集団（TES6865 試験） .....	130
表 31 - Day 28 に抗リキシセナチド抗体陰性であった被験者における Day28 の薬物動態パラメータ（TES6865 試験） .....	136
表 32 - Day 28 に抗リキシセナチド抗体陽性であった被験者における Day28 の薬物動態パラメータ（TES6865 試験） .....	136
表 33 - TDR11215 試験の概要 .....	137
表 34 - PDY11824 試験の概要 .....	143
表 35 - TES11807 試験の概要 .....	148
表 36 - 被験者の内訳（TES11807 試験） .....	159
表 37 - 解析対象集団の被験者数（TES11807 試験） .....	160
表 38 - 被験者背景の要約 - 安全性解析対象集団（TES11807 試験） .....	160
表 39 - 被験者背景の要約 - 薬力学解析対象集団（TES11807 試験） .....	161
表 40 - Day 28 の投与後 0.5 時間から 12 時間までの時間を一致させた平均値の差の最大値（LTMMMD） - 薬力学解析対象集団（TES11807 試験） .....	163
表 41 - Day 28 の $t_{max}$ におけるベースラインからの ECG パラメータの変化量に関する統計解析の概要 - 薬力学解析対象集団（TES11807 試験） .....	164
表 42 - 曝露状況 - 安全性解析対象集団（TES11807 試験） .....	178

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 43 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団 (TES11807 試験) .....	179
表 44 - TEAE を発現した被験者数 (%) (主要器官別大分類及び基本語別) - 安全性解析対象集団 (TES11807 試験) .....	181
表 45 - 投与群別及び抗体 (ADA) の有無別の Day 28 の PK データ (TES11807 試験) .....	193
表 46 - PDY10433 試験の概要 .....	195
表 47 - 概要 (ACT6011 試験) .....	199
表 48 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団 (ACT6011 試験) .....	205
表 49 - TEAE - 安全性解析対象集団 (ACT6011 試験) .....	205
表 50 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団 (ACT6011 試験) .....	207
表 51 - 治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団 (ACT6011 試験) .....	207
表 52 - 概要 (PDY10931 試験) .....	208
表 53 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団 (PDY10931 試験) .....	214
表 54 - TEAE - 安全性解析対象集団 (PDY10931 試験) .....	215
表 55 - 治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団 (PDY10931 試験) .....	217
表 56 - 概要 (PDY6797 試験) .....	218
表 57 - 解析対象集団の症例数 (PDY6797 試験) .....	226
表 58 - 人種ごとの PP 集団からの除外例数とその理由- randomized 集団 (PDY6797 試験) .....	226
表 59 - 患者全体の背景 - 安全性解析対象集団 (PDY6797 試験) .....	228
表 60 - 人種ごとの患者の背景 - 安全性解析対象集団 (PDY6797 試験) .....	230
表 61 - 標準食食後血漿グルコース-時間曲線下面積のベースラインから最大忍容量での最終評価時までの変化量 - PP 集団全体 (PDY6797 試験) .....	234
表 62 - 人種ごとの標準食食後血漿グルコース-時間曲線下面積のベースラインから最大忍容量での最終評価時までの変化量- PP 集団 (PDY6797 試験) .....	235
表 63 - 人種ごとの標準食食後 2 時間血漿グルコースのベースラインから各用量での最終評価時又は最大忍容量での最終評価時までの変化量 - PP 集団 (PDY6797 試験) .....	238
表 64 - 人種ごとの空腹時血漿グルコースのベースラインから最大忍容量での最終評価時までの変化量 - PP 集団 (PDY6797 試験) .....	241

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスミア皮下注

表 65 - 人種ごとのHbA1cのベースラインから最大忍容量での最終評価時までの変化量 - PP 集団 (PDY6797 試験)	242
表 66 - 曝露状況 - 安全性解析対象集団* (PDY6797 試験)	244
表 67 - 人種ごとの試験終了時点での最終投与量の患者の割合 - 安全性解析対象集団* (PDY6797 試験)	244
表 68 - 人種ごとの TEAE の要約 - 安全性解析対象集団* (PDY6797 試験)	246
表 69 - 人種ごとの TEAE - 安全性解析対象集団 (PDY6797 試験)	247
表 70 - 人種ごとの増量段階別、悪心、嘔吐、下痢の発現頻度 - 安全性解析対象集団* (PDY6797 試験)	251
表 71 - 人種ごとの治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団 (PDY6797 試験)	252
表 72 - 人種ごとの重篤な TEAE - 安全性解析対象集団 (PDY6797 試験)	254
表 73 - 治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団 (PDY6797 試験)	255
表 74 - 人種ごとの症候性低血糖症の発現状況* (PDY6797 試験)	256
表 75 - 人種ごとのリキシセナチド 5 µg 及び 10 µg 単回投与後の薬物動態パラメータ (PDY6797 試験)	263
表 76 - 人種ごとのリキシセナチド 10、20 及び 30 µgQD 最終投与後の薬物動態パラメータ (抗リキシセナチド抗体陰性患者) (τ= 24 時間) (PDY6797 試験)	264
表 77 - 人種ごとのリキシセナチド 10、20 及び 30 µgBID 最終投与後の薬物動態パラメータ (抗リキシセナチド抗体陰性患者) (τ= 10 時間) (PDY6797 試験)	265
表 78 - 人種ごとのリキシセナチド 10、20 及び 30 µgQD 最終投与後の薬物動態パラメータ (抗リキシセナチド抗体陽性患者) (τ= 24 時間) (PDY6797 試験)	266
表 79 - 人種ごとのリキシセナチド 10、20 及び 30 µgBID 最終投与後の薬物動態パラメータ (抗リキシセナチド抗体陽性患者) (τ= 10 時間) (PDY6797 試験)	267
表 80 - 概要 (DRI6012 試験)	268
表 81 - 解析対象集団の症例数 (DRI6012 試験)	276
表 82 - 患者背景 - 安全性解析対象集団 (DRI6012 試験)	278
表 83 - HbA1c のベースラインから最終評価時までの変化量 - ITT 集団 (DRI6012 試験)	281
表 84 - HbA1c が最終評価時で 6.5%未満、7%未満又は 7.5%未満となった患者の割合 - ITT 集団 (DRI6012 試験)	283

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 85 - 体重の変化量- ITT 集団 (DRI6012 試験) .....	285
表 86 - 空腹時血漿グルコースのベースラインから最終評価時までの変化量 - ITT 集団 (DRI6012 試験) .....	287
表 87 - 食後 2 時間血漿グルコースのベースラインから最終評価時までの変化量 - ITT 集団 (DRI6012 試験) .....	290
表 88 - HbA1c の抗リキシセナチド抗体有無別の変化量- ITT 集団 (DRI6012 試験) .....	294
表 89 - 試験終了時点での最終投与量別患者の割合 - 安全性解析対象集団 (DRI6012 試験) .....	296
表 90 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団 (DRI6012 試験) .....	296
表 91 - TEAE - 安全性解析対象集団 (DRI6012 試験) .....	298
表 92 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団 (DRI6012 試験) .....	307
表 93 - 重篤な TEAE - 安全性解析対象集団 (DRI6012 試験) .....	312
表 94 - 治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団 (DRI6012 試験) .....	318
表 95 - 概要 (EFC6018 試験) .....	323
表 96 - 解析対象症例数- randomized 集団 (EFC6018 試験) .....	331
表 97 - 患者背景 及びスクリーニング時の患者特性- 安全性解析対象集団 (EFC6018 試験) .....	331
表 98 - HbA1c のベースラインから最終評価時までの変化量 - mITT 集団 (EFC6018 試験) .....	333
表 99 - HbA1c が最終評価時に 6.5%以下又は 7%未満となった患者の割合 (%) - mITT 集団 (EFC6018 試験) .....	335
表 100 - 食後 2 時間血漿グルコースのベースラインから最終評価時までの変化量 - mITT 集団 (EFC6018 試験) .....	336
表 101 - 体重のベースラインから最終評価時までの変化量 - mITT 集団 (EFC6018 試験) .....	338
表 102 - 二重盲検試験期間終了時点での最終投与量別患者の割合 - 安全性解析対象集団 (EFC6018 試験) .....	339
表 103 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団 (EFC6018 試験) .....	340
表 104 - TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6018 試験) .....	342
表 105 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6018 試験) .....	346
表 106 - 重篤な TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6018 試験) .....	348
表 107 - 治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6018 試験) .....	351

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 108 - 抗リキシセナチド抗体の経時的な発現状況- 安全性解析対象集団 (EFC6018 試験) .....	353
表 109 - 概要 (EFC6015 試験) .....	354
表 110 - 解析対象集団-ランダム化された患者集団 (EFC6015 試験) .....	363
表 111 - 患者背景-安全性解析対象集団 (EFC6015 試験) .....	363
表 112 - HbA1c (%) のベースラインから Week 24 までの変化量 - mITT 集団 (EFC6015 試験) .....	365
表 113 - Week 24 に HbA1c 値が 6.5%以上又は 7.0%未満となった患者数 - mITT 集団 (EFC6015 試験) .....	367
表 114 - 指定施設での食後 2 時間血漿グルコースのベースラインから Week 24 までの変化量 - mITT 集団 (EFC6015 試験) .....	368
表 115 - 空腹時血漿グルコースのベースラインから Week 24 までの変化量 - mITT 集団 (EFC6015 試験) .....	370
表 116 - 体重のベースラインから Week 24 までの変化量- mITT 集団 (EFC6015 試験) .....	372
表 117 - 指定施設での HOMA-β のベースラインから Week 24 までの変化量- mITT 集団 (EFC6015 試験) .....	373
表 118 - 二重盲検の治験薬投与期間終了時の最終 1 日用量別患者数 - 安全性解析対象集団 (EFC6015 試験) .....	376
表 119 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団 (EFC6015 試験) .....	376
表 120 - 全評価期間での TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6015 試験) .....	379
表 121 - 24 週間の投与期間での TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6015 試験) .....	391
表 122 - 全評価期間での治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6015 試験) .....	400
表 123 - 24 週間の投与期間での治験薬との因果関係が否定されない TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6015 試験) .....	403
表 124 - 全評価期間での重篤な TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6015 試験) .....	410
表 125 - 24 週間の投与期間での重篤な TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6015 試験) .....	412
表 126 - 全評価期間での治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6015 試験) ....	414
表 127 - 24 週間の投与期間での治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6015 試験) .....	416
表 128 - 抗リキシセナチド抗体の経時的な発現状況 - 安全性解析対象集団 (EFC6015 試験) .....	423

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 129 - 概要 (EFC10887 試験) .....	484
表 130 - 解析対象集団 - ランダム化された患者集団 (EFC10887 試験) .....	492
表 131 - 患者背景 - 安全性解析対象集団 (EFC10887 試験) .....	492
表 132 - HbA1c のベースラインから最終評価時までの変化量 - mITT 集団 (EFC10887 試験) .....	494
表 133 - HbA1c 値が最終評価時に 6.5%以下又は 7%未満となった患者の割合 - mITT 集団 (EFC10887 試験) .....	496
表 134 - 食後 2 時間血漿グルコースのベースラインから最終評価時までの変化量 - mITT 集団 (EFC10887 試験) .....	497
表 135 - 体重のベースラインから最終評価時までの変化量 - mITT 集団 (EFC10887 試験) .....	499
表 136 - 1 日の基礎インスリン使用量のスクリーニングから最終評価時までの変化量 - mITT 集団 (EFC10887 試験) .....	501
表 137 - 二重盲検の治験薬投与期間終了時点の最終用量別の患者数 - 安全性解析対象集団 (EFC10887 試験) .....	502
表 138 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団 (EFC10887 試験) .....	503
表 139 - TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC10887 試験) .....	505
表 140 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC10887 試験) .....	509
表 141 - 重篤な TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC10887 試験) .....	511
表 142 - 治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC10887 試験) .....	522
表 143 - 抗リキシセナチド抗体の経時的な発現状況 - 安全性解析対象集団 (EFC10887 試験) .....	525
表 144 - 概要 (EFC6014 試験) .....	527
表 145 - 全評価期間での TEAE の要約 - 安全性解析対象集団 (EFC6014 試験) .....	535
表 146 - 全評価期間での TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6014 試験) .....	536
表 147 - 24 週間の投与期間での TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6014 試験) .....	551
表 148 - 全評価期間での治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6014 試験) .....	561
表 149 - 24 週間の投与期間での治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6014 試験) .....	565
表 150 - 全評価期間での治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6014 試験) ....	569

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 151 - 24 週間の投与期間で治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6014 試験)	571
表 152 - 全評価期間での重篤な TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6014 試験)	573
表 153 - 24 週間の投与期間での重篤な TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6014 試験)	575
表 154 - 概要 (EFC6016 試験)	577
表 155 - 全評価期間での TEAE の要約 - 安全性解析対象集団 (EFC6016 試験)	583
表 156 - 全評価期間での TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6016 試験)	584
表 157 - 24 週間の投与期間での TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6016 試験)	593
表 158 - 全評価期間での治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6016 試験)	601
表 159 - 24 週間の投与期間での治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6016 試験)	603
表 160 - 全評価期間での治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6016 試験)	606
表 161 - 24 週間の投与期間での治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6016 試験)	607
表 162 - 全評価期間での重篤な TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6016 試験)	609
表 163 - 24 週間の投与期間での重篤な TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6016 試験)	611
表 164 - 概要 (EFC10743 試験)	613
表 165 - 全評価期間での TEAE の要約 - 安全性解析対象集団 (EFC10743 試験)	619
表 166 - 全評価期間での TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC10743 試験)	620
表 167 - 24 週間の投与期間での TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC10743 試験)	633
表 168 - 全評価期間での治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC10743 試験)	642
表 169 - 24 週間の投与期間での治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC10743 試験)	645
表 170 - 全評価期間での治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC10743 試験)	648
表 171 - 24 週間の投与期間での治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC10743 試験)	649
表 172 - 全評価期間での重篤な TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC10743 試験)	651

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 173 - 24 週間の投与期間での重篤な TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC10743 試験) .....	653
表 174 - 概要 (EFC6019) .....	655
表 175 - 全評価期間での TEAE の要約 - 安全性解析対象集団 (EFC6019 試験) .....	660
表 176 - 全評価期間での TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6019 試験) .....	660
表 177 - 24 週間の投与期間での TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6019 試験) .....	670
表 178 - 全評価期間での治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6019 試験) .....	678
表 179 - 24 週間の投与期間での治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6019 試験) .....	682
表 180 - 全評価期間での治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6019 試験) ....	686
表 181 - 24 週間の投与期間での治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6019 試験) .....	687
表 182 - 全評価期間での重篤な TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6019 試験) .....	690
表 183 - 24 週間の投与期間での重篤な TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6019 試験) .....	691
表 184 - 概要 (EFC10780 試験) .....	693
表 185 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団 (EFC10780 試験) .....	698
表 186 - TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC10780 試験) .....	699
表 187 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC10780 試験) .....	703
表 188 - 治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC10780 試験) .....	704
表 189 - 重篤な TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC10780 試験) .....	705
表 190 - 概要 (LTS10888 試験) .....	706
表 191 - 解析対象集団 - randomized 集団 (LTS10888 試験) .....	714
表 192 - 患者背景 - 安全性解析対象集団 (LTS10888 試験) .....	714
表 193 - HbA1c (%) の各来院日及び最終評価時の値、並びにベースラインからの変化量 - mITT 集団 (LTS10888 試験) .....	716
表 194 - Week 24、Week 52、及び Week 76 で HbA1c 値が 6.5%以下又は 7%未満となった患者数 - mITT 集団 (LTS10888 試験) .....	719

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 195 - 体重(kg)の各来院日及び最終評価時の値、並びにベースラインからの変化量 - mITT 集団 (LTS10888 試験) .....	720
表 196 - 空腹時血漿グルコースの各来院日及び最終評価時の値、並びにベースラインからの変化量の記述統計量 - mITT 集団 (LTS10888 試験) .....	721
表 197 - 投与期間終了時点の最終用量別患者数 - 安全性解析対象集団 (LTS10888 試験) .....	725
表 198 - 24 週間の投与期間での TEAE の要約 - 安全性解析対象集団 (LTS10888 試験) .....	726
表 199 - 全評価期間での TEAE の要約 - 安全性解析対象集団 (LTS10888 試験) .....	726
表 200 - 24 週間の投与期間での TEAE - 安全性解析対象集団 (LTS10888 試験) .....	728
表 201 - 全評価期間での TEAE - 安全性解析対象集団 (LTS10888 試験) .....	730
表 202 - 24 週間の投与期間での治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団 (LTS10888 試験) .....	733
表 203 - 全評価期間での治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団 (LTS10888 試験) .....	734
表 204 - 24 週間の投与期間での重篤な TEAE - 安全性解析対象集団 (LTS10888 試験) .....	735
表 205 - 全評価期間での重篤な TEAE - 安全性解析対象集団 (LTS10888 試験) .....	736
表 206 - 24 週間の投与期間中の治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団 (LTS10888 試験) .....	739
表 207 - 全評価期間での治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団 (LTS10888 試験) ...	740
表 208 - 抗リキシセナチド抗体の経時的な発現状況 - 安全性解析対象集団 (LTS10888) .....	744

## 目 次

図 1 - Day 28 における QTcF (ms) のベースラインからの変化量 (薬力学解析対象集団) (TES6865 試験) .....	125
図 2 - Day 28 における心拍数 (bpm) のベースラインからの変化量 (薬力学解析対象集団) (TES6865 試験) .....	126
図 3 - Day 28 における QTcN (ms) のベースラインからの変化量 (薬力学解析対象集団) (TES6865 試験) .....	127
図 4 - Day 28 に抗リキシセナチド抗体陰性であった被験者における Day28 のリキシセナチドの平均血漿中濃度 (20 µg QD 群及び 30 µg BID 群でそれぞれ n = 15) (TES6865 試験) .....	134
図 5 - Day 28 に抗リキシセナチド抗体陽性であった被験者における Day28 のリキシセナチドの平均血漿中濃度 (20 µg QD 群 n = 6、30 µg BID 群 n = 7) (TES6865 試験) .....	135
図 6 - Day 28 の投与後 0.5 時間から 12 時間までの時間を一致させた QTcF のプラセボと比較したベースラインからの変化量の差の時間推移プロット (平均値及び 90% 信頼区間) - 薬力学解析対象集団 (TES11807 試験) .....	166
図 7 - Day 28 の時間を一致させた QTcF のベースラインからの変化量の時間推移プロット (平均値 ± SEM) - 薬力学解析対象集団 (TES11807 試験) .....	167
図 8 - Day 28 の投与後 0.5 時間から 12 時間までの時間を一致させた心拍数のプラセボと比較したベースラインからの変化量の差の時間推移プロット (平均値及び 90% 信頼区間) - 薬力学解析対象集団 (TES11807 試験) .....	168
図 9 - Day 28 の時間を一致させた心拍数のベースラインからの変化量の時間推移プロット (平均値 ± SEM) - 薬力学解析対象集団 (TES11807 試験) .....	169
図 10 - Day 28 の投与後 0.5 時間から 12 時間までの時間を一致させた QTcN のプラセボと比較したベースラインからの変化量の差の時間推移プロット (平均値及び 90% 信頼区間) - 薬力学解析対象集団 (TES11807 試験) .....	170
図 11 - Day 28 の時間を一致させた QTcN のベースラインからの変化量の時間推移プロット (平均値 ± SEM) - 薬力学解析対象集団 (TES11807 試験) .....	171

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

図 12 - Day 28 の投与後 0.5 時間から 12 時間までの時間を一致させた PR のプラセボと比較したベースラインからの変化量の差の時間推移プロット (平均値及び 90% 信頼区間) - 薬力学解析対象集団 (TES11807 試験) .....	172
図 13 - Day 28 の時間を一致させた PR のベースラインからの変化量の時間推移プロット (平均値 ± SEM) - 薬力学解析対象集団 (TES11807 試験) .....	173
図 14 - Day 28 の投与後 0.5 時間から 12 時間までの時間を一致させた QT のプラセボと比較したベースラインからの変化量の差の時間推移プロット (平均値及び 90% 信頼区間) - 薬力学解析対象集団 (TES11807 試験) .....	174
図 15 - Day 28 の時間を一致させた QT のベースラインからの変化量の時間推移プロット (平均値 ± SEM) - 薬力学解析対象集団 (TES11807 試験) .....	175
図 16 - Day 28 の投与後 0.5 時間から 12 時間までの時間を一致させた QRS のプラセボと比較したベースラインからの変化量の差の時間推移プロット (平均値及び 90% 信頼区間) - 薬力学解析対象集団 (TES11807 試験) .....	176
図 17 - Day 28 の時間を一致させた QRS のベースラインからの変化量の時間推移プロット (平均値 ± SEM) - 薬力学解析対象集団 (TES11807 試験) .....	177
図 18 - Day 28 における抗体の有無別及び投与群別の Day28 のリキシセナチドの平均血漿中濃度 (+ SD) (線形スケール) (TES11807 試験) .....	191
図 19 - Day 28 における抗体の有無別及び投与群別の Day28 のリキシセナチドの平均血漿中濃度 (片対数スケール) (TES11807 試験) .....	191
図 20 - Day 28 における抗体の有無別の Day 1 から Day 28 までのリキシセナチドの平均血漿中濃度 (トランプ濃度) (+ SD) (TES11807 試験) .....	192
図 21 - 治験デザイン (PDY6797 試験) .....	223
図 22 - 患者の内訳 (PDY6797 試験) .....	225
図 23 - 各用量での食後血漿グルコース時間曲線下面積の変化量 - PP 集団 (PDY6797 試験) .....	237
図 24 - 初回投与後の血漿中リキシセチド濃度推移 (PDY6797 試験) .....	259
図 25 - 定常状態での血漿中リキシセチド濃度推移 (抗リキシセナチド抗体陰性患者、10 µg) (PDY6797 試験) .....	260
図 26 - 定常状態での血漿中リキシセチド平均濃度推移 (抗リキシセナチド抗体陰性患者、20 µg) (PDY6797 試験) .....	260
図 27 - 定常状態での血漿中リキシセチド平均濃度推移 (抗リキシセナチド抗体陰性患者、30 µg) (PDY6797 試験) .....	261

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

図 28 - 定常状態での血漿中リキシセチド平均濃度推移 (抗リキシセナチド抗体陽性患者、20 µg) (PDY6797 試験) .....	261
図 29 - 定常状態での血漿中リキシセチド平均濃度推移 (抗リキシセナチド抗体陽性患者、30 µg) (PDY6797 試験) .....	262
図 30 - 治験デザイン (DRI6012 試験) .....	273
図 31 - 患者の内訳 (DRI6012 試験) .....	275
図 32 - HbA1c のベースラインからの変化量の経時推移 - ITT 集団 (DRI6012 試験) .....	282
図 33 - 治験デザイン (EFC6018 試験) .....	328
図 34 - 患者の内訳 (EFC6018 試験) .....	330
図 35 - HbA1c のベースラインからの変化量の経時推移 - mITT 集団 (EFC6018 試験) .....	334
図 36 - 治験デザイン (EFC6015 試験) .....	360
図 37 - 患者の内訳 (EFC6015 試験) .....	362
図 38 - HbA1c (%) のベースラインからの変化量の Week 24 までの経時推移 - mITT 集団 (EFC6015 試験) .....	366
図 39 - 治験デザイン (EFC10887 試験) .....	489
図 40 - 患者の内訳 (EFC10887 試験) .....	491
図 41 - HbA1c (%) のベースラインからの変化量の経時推移- mITT 集団 (EFC10887 試験) .....	495
図 42 - 治験デザイン (EFC6014 試験) .....	534
図 43 - 治験デザイン (EFC6016 試験) .....	583
図 44 - 治験デザイン (EFC10743 試験) .....	618
図 45 - 治験デザイン (EFC6019 試験) .....	659
図 46 - 治験デザイン (EFC10780 試験) .....	698
図 47 - 治験デザイン (LTS10888 試験) .....	711
図 48 - 患者の内訳 (LTS10888 試験) .....	713
図 49 - HbA1c (%) のベースラインから各来院日及び最終評価時までの変化量の経時推移 - mITT 集団 (LTS10888 試験) .....	718

## 略号と用語の定義

AUC <sub>ext</sub> (%):	percentage of AUC(0-∞) due to extrapolation from t <sub>last</sub> to infinity
BID:	twice daily / 1 日 2 回
BMI:	body mass index / 体格指数
C <sub>2h</sub> :	concentration at 2 hours after dosing / 投与後 2 時間の血漿中濃度
EDTA:	ethylene diamine tetra acetic acid
ELISA:	enzyme-linked immunosorbent assay / 二重抗体サンドイッチ酵素免疫測定法
FPG:	fasting plasma glucose / 空腹時血漿グルコース
HbA1c:	glycosylated hemoglobin A1c / ヘモグロビン A1c
HOMA:	homeostasis model assessment / ホメオスタシスモデル評価
HOMA-IR:	homeostatic model assessment of insulin resistance / インスリン抵抗性のホメオスタシスモデル評価
HOMA-β:	homeostatic model assessment of β-cell function / β細胞機能のホメオスタシスモデル評価
INR:	international normalized ratio / 国際標準比
LC-MS/MS:	Liquie chromatography-tandem mass spectrometry / 液体クロマトグラフィー質量分析法
LOCF:	last observation carried forward
MedDRA:	Medical Dictionary for Regulatory Activities / ICH 国際医薬用語集
mITT:	modified intent-to-treat
PAGI-QOL:	patient assessment of upper gastrointestinal disorders-quality of life
PCSA:	potentially clinically significant abnormality
PD:	pharmacodynamic(s) / 薬力学
PK:	pharmacokinetic(s) / 薬物動態
PP:	per-protocol population
PPG:	postprandial plasma glucose / 食後血漿グルコース
PTF:	peak-to-trough fluctuation
QD:	once daily / 1 日 1 回
QTc:	QT interval automatically corrected
QTcB:	QT interval corrected according to Bazett's formula

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

QTcF:	QT interval corrected according to Fridericia's formula
QTcN:	QT interval corrected according to population-specific formula
SMPG:	self-measured plasma glucose / 自己測定血漿グルコース
TEAE:	treatment-emergent adverse event

## 1 臨床試験一覧表

表 1 - 有効性及び安全性試験の一覧表 (第 I 相試験)

試験の種類 (資料の種類)	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 参加国 施設数	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬 - 投与方法 - 投与経路	対照 - 投与方法 - 投与経路	被験者数 - 合計 <sup>a,b,c</sup> - 性別 <sup>b</sup> (男性/女性) - 年齢 <sup>b</sup> 平均 ± SD (範囲) - 投与群 <sup>b</sup>	健康被験者 又は患者の 診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 試験期間 <sup>d</sup>
<b>相対的バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験報告書</b>								
臨床薬理 (参考資料)	BEQ11094 5.3.1.2-1 ドイツ 1 施設	2つの異なるリキシセナチド製剤の生物学的同等性、安全性 ランダム化、非盲検、単回投与、3投与順序、2剤3期クロスオーバー	リキシセナチド (50 µg/mL 溶液) - 朝食 30 分前、10 µg (200 µL) 単回投与 - 皮下投与	リキシセナチド (100 µg/mL 溶液) - 朝食 30 分前、10 µg (100 µL) 単回投与 - 皮下投与	- 90/90/90 - 52/38 - 31.4 ± 8.0 (18~45) - 50 µg/mL: 90、 100 µg/mL: 90、 100 µg/mL: 90 (2 回目)	健康被験者	3 期とも各 1 日	完了 完全な報告書 20■■年■■月~■■
臨床薬理 (参考資料)	BDR6864 5.3.1.2-2 フランス 1 施設	肥満の被験者を対象にリキシセナチドを異なる部位に皮下投与したときの相対的バイオアベイラビリティ、安全性 ランダム化、非盲検、単回投与、3投与順序、3投与部位 3期クロスオーバー	リキシセナチド: - 各投与期で 10 µg 単回投与 - 皮下投与	該当なし	- 43/43/42 - 28/15 - 39.4 ± 10.8 (20~64) - 腹部: 42、 大腿部: 43、 上腕部: 42	過体重及び肥満の被験者 (その他の点では健康)	3 期とも各 1 日	完了 完全な報告書 20■■年■■月~ 20■■年■■月

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

試験の種類 (資料の種類)	治験実施計画 書の識別コード 添付資料番号 参加国 施設数	試験の目的 試験デザイン及び対照の 種類	被験薬 - 投与方法 - 投与経路	対照 - 投与方法 - 投与経路	被験者数 - 合計 <sup>a,b,c</sup> - 性別 <sup>b</sup> (男性/女性) - 年齢 <sup>b</sup> 平均 ± SD (範囲) - 投与群 <sup>b</sup>	健康被験者 又は患者の 診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 試験期間 <sup>d</sup>
<b>患者での薬物動態及び初期忍容性試験報告書</b>								
安全性及び 忍容性 (参考資料)	01-016 5.3.3.2-1 米国 3 施設	リキシセナチド (ZS42-0010) 皮下投与時の安全性、忍容性、最大耐用量；単回投与での PK；食事に対する耐糖能；血漿中インスリン、FFA、C-ペプチド、グルカゴンに関する用量効果関係  ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与	リキシセナチド： - 1、3、10、20、40 µg 単回投与、投与 1 時間後に糖負荷 (混合食) - 皮下投与	プラセボ： - 等張食塩水、投与 1 時間後に糖負荷 (混合食) - 皮下投与	- 28/28/28 - 21/7 - 52 ± 8.6 (32~65) - プラセボ: 10、 リキシセナチド 1 µg: 4、 3 µg: 4、 10 µg: 4、 20 µg: 4、 40 µg: 2	2 型糖尿病患者	1 日	完了 完全な報告書 20■■年■■月~ 20■■年■■月
<b>内因性要因を検討した薬物動態試験報告書</b>								
臨床薬理 (参考資料)	POP11814 5.3.3.3-1 ドイツ 1 施設	健康な高齢 (65 歳以上) 及び若年 (18~45 歳) 被験者での PK、忍容性  非ランダム化、非盲検、単回投与	リキシセナチド： - 20 µg、単回投与 (0.2 mL) - 皮下投与	該当なし	- NA/36/36 - 12/24 - 高齢者: 71.8 ± 4.5 (65~79) 若年者: 33.2 ± 6.9 (24~44) - 高齢者: 18、 若年者: 18	健康被験者	1 日	完了 完全な報告書 20■■月■■月~ ■■月

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

試験の種類 (資料の種類)	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 参加国 施設数	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬 - 投与方法 - 投与経路	対照 - 投与方法 - 投与経路	被験者数 - 合計 <sup>a,b,c</sup> - 性別 <sup>b</sup> (男性/女性) - 年齢 <sup>b</sup> 平均 ± SD (範囲) - 投与群 <sup>b</sup>	健康被験者 又は患者の 診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 試験期間 <sup>d</sup>
臨床薬理 (参考資料)	POP6053 5.3.3.3-2 ドイツ 1 施設	腎機能障害の程度が異なる被験者でのリキシセナチドのPKプロファイルの比較、安全性 非ランダム化、非盲検、単回投与、並行群間比較	リキシセナチド： - 5 µg 朝食 30 分前 単回投与 - 皮下投与	該当なし - 投与方法 - 投与経路	- NA/32/32 - 22/10 - 59.1 ± 11.2 (36~74) - 健康: 8、 軽度腎機能障害: 8、 中等度腎機能障害: 8、 重度腎機能障害: 8	健康被験者、軽度、中等度、及び重度の腎機能障害患者	1 日	完了 完全な報告書 20██年██月~ 20██年██月
臨床薬理 (参考資料)	POP11320 5.3.3.3-3 中国 1 施設	中国人健康若年被験者にリキシセナチド 10 µg 及び 20 µg を 1 日 1 回反復投与したときの 24 時間 PK プロファイル、安全性、注射部位忍容性 非ランダム化、非盲検、非対照、反復投与	リキシセナチド： - 10 µg QD で 7 日間、その後 20 µg QD で 7 日間、朝食 30 分前に投与 - 皮下投与	該当なし - 投与方法 - 投与経路	- NA/22/21 - 12/10 - 24.5 ± 3.4 (19-31) - 10 µg QD: 22、 20 µg QD: 21	中国人健康若年被験者	14 日	完了 完全な報告書 20██年██月~ ██月

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

試験の種類 (資料の種類)	治験実施計画 書の識別コード 添付資料番号 参加国 施設数	試験の目的 試験デザイン及び対照の 種類	被験薬 - 投与方法 - 投与経路	対照 - 投与方法 - 投与経路	被験者数 - 合計 <sup>a,b,c</sup> - 性別 <sup>b</sup> (男性/女性) - 年齢 <sup>b</sup> 平均 ± SD (範囲) - 投与群 <sup>b</sup>	健康被験者 又は患者の 診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 試験期間 <sup>d</sup>
<b>外因性要因を検討した薬物動態試験報告書</b>								
臨床薬理 (参考資料)	INT10408 5.3.3.4-1 ドイツ 1施設	リキシセナチド 20 µg の QD 反復投与の S-ワルファ リンの PK プロファイルに 及ぼす影響、PD、安全性 ランダム化、非盲検、2 投 与順序、2 投与法、2 期、 クロスオーバー	リキシセナチド： - 10 µg QD で 7 日 間、その後 20 µg QD で 10 日間、朝 食 30 分前に投与 - 皮下投与 ワルファリン (5 mg 錠)： - 25 mg 単回投与 - 経口投与	該当なし	- 16/16/16 - 16/0 - 34.9 ± 7.7 (21~44) - ワルファリン単独: 16、 ワルファリンとリキシセ ナチド併用: 16	健康被験者	17 日	完了 完全な報告書 20■■年■■月~ ■■月
臨床薬理 (参考資料)	INT10409 5.3.3.4-2 ドイツ 1施設	朝又は夕に投与したアト ルバスタチンの PK に対す るリキシセナチドの影響、 アトルバスタチンの代謝物 に対する影響、安全性 ランダム化、非盲検、1 投 与順序、2 期、並行、クロ スオーバー	リキシセナチド： - 10 µg 朝 QD で 7 日間、その後 20 µg 朝 QD で 7~8 日 間、朝食 30 分前に 投与 - 皮下投与 アトルバスタチン： - 40 mg 朝又は夕に QD で 6 日間投与 - 経口投与	該当なし	- 36/36/34 - 36/0 - 35.6 ± 7.0 (21~45) - アトルバスタチン朝投 与: 18、 夕投与: 18	健康被験者	14~15 日	完了 完全な報告書 20■■年■■月~ 20■■年■■月

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

試験の種類 (資料の種類)	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 参加国 施設数	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬 - 投与方法 - 投与経路	対照 - 投与方法 - 投与経路	被験者数 - 合計 <sup>a,b,c</sup> - 性別 <sup>b</sup> (男性/女性) - 年齢 <sup>b</sup> 平均 ± SD (範囲) - 投与群 <sup>b</sup>	健康被験者 又は患者の 診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 試験期間 <sup>d</sup>
臨床薬理 (参考資料)	INT10782 5.3.3.4-3 ドイツ 1 施設	ラミプリル及びその代謝物の PK 及び PD プロファイルに対するリキシセナチドの影響、ラミプリルと同時投与したリキシセナチドの PK プロファイル及び安全性の評価  ランダム化、非盲検、2 投与方法、2 投与順序、2 期、クロスオーバー	リキシセナチド： - 10 µg QD で 7 日間、その後 20 µg QD で 7 日間、中脂肪朝食の 30 分前に投与 - 皮下投与 ラミプリル： - 5 mg QD で 6 日間、中脂肪朝食の直前に投与 - 経口投与	該当なし	- 30/30/29 - 19/11 - 32.9 ± 8.1 (21~45) - ラミプリル: 29、リキシセナチド: 30、ラミプリル + リキシセナチド: 30	健康被験者	14 日	完了 完全な報告書 20■■年■■月~■■月
臨床薬理 (参考資料)	INT10783 5.3.3.4-4 ドイツ 1 施設	ジゴキシンの PK プロファイルに対するリキシセナチドの影響、安全性  ランダム化、非盲検、2 投与方法、2 投与順序、2 期、クロスオーバー	リキシセナチド： - 10 µg QD で 7 日間、その後 20 µg QD で 10 日間、朝食の 30 分前に投与 - 皮下投与 ジゴキシンの (0.25 mg 錠)： - 0.25 mg を 1 日目に BID 投与の後、QD で 6 日間投与 - 経口投与	該当なし	- 24/24/24 - 16/8 - 34.6 ± 7.9 (21~45) - ジゴキシンの: 24、ジゴキシンのとリキシセナチド併用: 24	健康被験者	17 日	完了 完全な報告書 20■■年■■月~■■月

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

試験の種類 (資料の種類)	治験実施計画 書の識別コード 添付資料番号 参加国 施設数	試験の目的 試験デザイン及び対照の 種類	被験薬 - 投与方法 - 投与経路	対照 - 投与方法 - 投与経路	被験者数 - 合計 <sup>a,b,c</sup> - 性別 <sup>b</sup> (男性/女性) - 年齢 <sup>b</sup> 平均 ± SD (範囲) - 投与群 <sup>b</sup>	健康被験者 又は患者の 診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 試験期間 <sup>d</sup>
臨床薬理 (参考資料)	INT6052 5.3.3.4-5 フランス 1 施設	閉経後の女性での経口避 妊薬のPKパラメータに対 するリキシセナチドの影 響、安全性、リキシセナチ ドのPK  ランダム化、単盲検、プラ セボ対照、5 投与方法、5 期 クロスオーバー	リキシセナチド： - 各期の第 1 日目夕 食前及び/又は第 2 日目朝食前に 10 µg 投与 - 皮下投与 エチニルエストラジ オール/レボノルゲ ストレル： - 各投与期の第 2 日 目に 0.03 mg/ 0.15 mg 配合錠を 1 錠投与 (A、B、 C: 朝食前; D、E: 朝 食後) - 経口投与	プラセボ： - 各期の第 1 日目の 夕食前及び/又は第 2 日目の朝食前に 10 µg 投与 - 皮下投与	- 25/25/25 - 0/25 - 57.0 ± 4.4 (48~64) - 各投与方法 (A、B、C、D、 E) すべて 25	閉経後の健康 女性被験者	5 期とも各 2 日	完了 完全な報告書 20■■年■■月~ ■■月
臨床薬理 (参考資料)	INT6863 5.3.3.4-6 フランス 1 施設	経口アセトアミノフェンの PKパラメータに対するリ キシセナチドの影響、安全 性、忍容性  ランダム化、非盲検、プラ セボ対照、単回投与、5 投 与方法、5 期クロスオーバー	リキシセナチド： - 各期の第 1 日目に 10 µg 朝食前投与 - 皮下投与 アセトアミノフェン： - 各期の第 1 日目に 朝食前 (A、B)、 朝食後 (C、E)、 昼食前 (D) 1000 mg 投与 - 経口投与	プラセボ： - 各期の第 1 日目に 10 µg 朝食前投与 - 皮下投与	- 15/15/15 - 10/5 - 38.5 ± 14.3 (22~65) - 各投与方法 (A、B、C、D、 E) すべて 15	健康被験者	5 期とも各 1 日	完了 完全な報告書 20■■年■■月~ 20■■年■■月

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

試験の種類 (資料の種類)	治験実施計画 書の識別コード 添付資料番号 参加国 施設数	試験の目的 試験デザイン及び対照の 種類	被験薬 - 投与方法 - 投与経路	対照 - 投与方法 - 投与経路	被験者数 - 合計 <sup>a,b,c</sup> - 性別 <sup>b</sup> (男性/女性) - 年齢 <sup>b</sup> 平均 ± SD (範囲) - 投与群 <sup>b</sup>	健康被験者 又は患者の 診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 試験期間 <sup>d</sup>
<b>健康被験者での薬力学試験及び薬物動態／薬力学試験報告書</b>								
臨床薬理 (参考資料)	PDY11431 5.3.4.1-1 英国 1 施設	0.02 µg/kg.h のコレシスト キニンの持続注入により誘 発される 60 分時点の胆嚢 駆出率で表した胆嚢収縮 に対する 20 µg リキシセナ チドの影響、PK  ランダム化、二重盲検、プ ラセボ対照、単回投与、2 投与方法、2 投与順序、2 期 クロスオーバー	リキシセナチド： - 20 µg 単回投与 - 皮下投与	プラセボ： - 単回投与 - 皮下投与	- 24/24/24 - 15/9 - 47.8 ± 7.9 (35~62) - プラセボ: 24、 リキシセナチド: 24	健康被験者	2 期とも各 1 日	完了 完全な報告書 20■■年■■月~ ■■月

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

試験の種類 (資料の種類)	治験実施計画 書の識別コード 添付資料番号 参加国 施設数	試験の目的 試験デザイン及び対照の 種類	被験薬 - 投与方法 - 投与経路	対照 - 投与方法 - 投与経路	被験者数 - 合計 <sup>a,b,c</sup> - 性別 <sup>b</sup> (男性/女性) - 年齢 <sup>b</sup> 平均 ± SD (範囲) - 投与群 <sup>b</sup>	健康被験者 又は患者の 診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 試験期間 <sup>d</sup>
臨床薬理 (参考資料)	PDY11941 5.3.4.1-2 ドイツ 1 施設	リキシセナチドの存在下での低血糖状態におけるグルカゴン及びその他のインスリン拮抗ホルモン、低血糖状態におけるリキシセナチドの安全性、忍容性、PK  投与期間に 4~5 週間の休薬期間を設け、5 段階のグルコースクランプを用いた(ベースラインの空腹時; 血糖値 3.9、3.1、2.5 mmol/L; 回復)、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与、2 投与方法、2 投与順序、2 期クロスオーバー	リキシセナチド: - 20 µg 単回投与 - 皮下投与	プラセボ: - 単回投与 - 皮下投与	- 18/18/17 - 12/6 - 31.2 ± 8.5 (20~44) - プラセボ: 18、 リキシセナチド: 17	健康被験者	2 期とも各 1 日	完了 完全な報告書 20■■年■■月~ ■■月

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

試験の種類 (資料の種類)	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 参加国 施設数	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬 - 投与方法 - 投与経路	対照 - 投与方法 - 投与経路	被験者数 - 合計 <sup>a,b,c</sup> - 性別 <sup>b</sup> (男性/女性) - 年齢 <sup>b</sup> 平均 ± SD (範囲) - 投与群 <sup>b</sup>	健康被験者 又は患者の 診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 試験期間 <sup>d</sup>
臨床薬理 (評価資料)	TES6865 5.3.4.1-3 フランス 1 施設	QTcF、心拍数、QT、QTcB、QTcNに対するリキシセナチド QD 及び BID 投与の影響、安全性、血漿中濃度、抗体 ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、反復投与、性別による層別割付け、4 群、並行群間比較	リキシセナチド： - 10、15、20 µg 朝食 15 分前 QD 投与 (第 1~28 日)、 又は 10、20、30 µg 朝夕食の 15 分前 BID 投与 (第 1~28 日) - 臍周囲の皮下投与	プラセボ (リキシセナチド)： - 朝及び/又は夕食の 15 分前投与 (第 1~28 日) - 臍周囲の皮下投与 モキシフロキサシン： - リキシセナチド/プラセボ投与 1 時間前単回投与 (第 28 日) - 経口投与 プラセボ (モキシフロキサシン)： - リキシセナチド/プラセボ投与 1 時間前 (第 1~28 日) - 経口投与	- 91/91/87 - 53/38 - 35.9 ± 13.8 (19~64) - プラセボ: 22、 リキシセナチド 20 µg QD 投与: 24、 リキシセナチド 30 µg BID 投与: 23、 プラセボ/モキシフロキサシン 400 mg: 22	健康被験者	28 日	完了 完全な報告書 20 年 月 ~ 20 年 月
臨床薬理 (参考資料)	TDR11215 5.3.4.1-4 ドイツ、南アフリカ、米国 24 施設	精子濃度、総精子数、運動率、正常形態率、生殖ホルモンに対するリキシセナチドの影響、安全性、PK ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与、並行群間比較	リキシセナチド： - 10、15、20 µg 朝食前 1 時間以内に QD 投与 (第 1~182 日) - 皮下投与	プラセボ： - 朝食前 1 時間以内に QD 投与 (第 1~182 日) - 皮下投与	- 275/275/221 - 275/0 - 30.8 ± 7.5 (18~45) - プラセボ: 137、 リキシセナチド: 138	精子濃度、運動率、正常形態率及び生殖ホルモンレベルが正常な過体重又は肥満の男性被験者	26 週	完了 完全な報告書 20 年 月 ~ 20 年 月

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

試験の種類 (資料の種類)	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 参加国 施設数	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬 - 投与方法 - 投与経路	対照 - 投与方法 - 投与経路	被験者数 - 合計 <sup>a,b,c</sup> - 性別 <sup>b</sup> (男性/女性) - 年齢 <sup>b</sup> 平均 ± SD (範囲) - 投与群 <sup>b</sup>	健康被験者 又は患者の 診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 試験期間 <sup>d</sup>
臨床薬理 (参考資料)	PDY11824 5.3.4.1-5 ドイツ 1 施設	第 I 相及び第 II 相インスリン分泌反応に対するリキシセナチドの影響 ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与、2 投与方法、2 投与順序、2 期クロスオーバー	リキシセナチド： - 20 µg/200 µL、単回投与、空腹時、グルコース注射の 2 時間前 - 皮下投与	プラセボ： - 200 µL 単回投与 - 皮下投与	- 20/20/20 - 14/6 - 35.6 ± 7.8 (22~49) - プラセボ: 20、 リキシセナチド: 20	健康被験者	2 期とも各 1 日	完了 完全な報告書 20■■年■■月~ ■■月
臨床薬理 (評価資料)	TES11807 5.3.4.1-6 ドイツ 1 施設	QTcF、心拍数、QT、QTcB、QTcN、PR、QRS に対するリキシセナチド QD 及び BID 投与の影響、安全性、血漿中濃度、抗体 ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、反復投与、性別による層別割付け、4 群、並行群間比較	リキシセナチド： - 10、15、20 µg 朝食 15 分前 QD 投与 (第 1~28 日)、 又は 10、20、30 µg 朝夕食の 15 分前 BID 投与 (第 1~28 日) - 臍周囲の皮下投与	プラセボ (リキシセナチド)： - 朝及び/又は夕食の 15 分前投与 (第 1~28 日) - 臍周囲の皮下投与 モキシフロキサシン： - 朝食の 15 分前単回投与 (第 28 日) - 経口投与 プラセボ (モキシフロキサシン)： - 朝及び/又は夕食の 15 分前投与 (第 1~28 日) - 経口投与	- 264/264/247 - 159/105 - 39.8 ± 12.6 (19~65) - プラセボ: 66、 リキシセナチド 20 µg QD 投与: 68、 リキシセナチド 30 µg BID 投与: 65、 プラセボ/モキシフロキサシン 400 mg: 65	健康被験者	28 日	完了 完全な報告書 20■■年■■月~ 20■■年■■月

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

試験の種類 (資料の種類)	治験実施計画 書の識別コード 添付資料番号 参加国 施設数	試験の目的 試験デザイン及び対照の 種類	被験薬 - 投与方法 - 投与経路	対照 - 投与方法 - 投与経路	被験者数 - 合計 <sup>a,b,c</sup> - 性別 <sup>b</sup> (男性/女性) - 年齢 <sup>b</sup> 平均 ± SD (範囲) - 投与群 <sup>b</sup>	健康被験者 又は患者の 診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 試験期間 <sup>d</sup>
<b>患者での薬力学試験及び薬物動態試験報告書</b>								
臨床薬理 (参考資料)	PDY10433 5.3.4.2-1 ドイツ 1 施設	第 I 相及び第 II 相インス リン分泌反応に対するリ キシセナチドの影響 ランダム化、二重盲検、プ ラセボ対照、単回投与、2 投与方法、2 投与順序、2 期 クロスオーバー	リキシセナチド： - 20 µg/200 µL、単 回投与、空腹時、 レギュラーヒトイ ンスリンの 1.5 時 間後及びグルコー ス注射の 2 時間前 - 皮下投与	プラセボ： - 200 µL 単回投与 - 皮下投与	- 22/22/20 - 13/9 - 54.6 ± 7.9 (40~65) - プラセボ: 21、 リキシセナチド: 21	2 型糖尿病患者	2 期とも各 1 日	完了 完全な報告書 20■■年■■月~ ■■月

a ランダム化された患者

b ランダム化され、治験薬を投与された患者

c 治験責任医師による治験薬の投与完了

d 最初の患者の組み入れから最後の患者の完了まで

SD = 標準偏差

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 2 - 有効性及び安全性試験の一覧表（第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験）

試験の種類 (資料の種類)	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 参加国 施設数	試験の目的 試験デザイン及び 対照の種類	被験薬 - 投与方法 - 投与経路	対照 - 投与方法 - 投与経路	被験者数 - 合計 <sup>a,b,c</sup> - 性別 <sup>b</sup> (男性/女性) - 年齢 <sup>b</sup> 平均 ± SD (範囲) - 投与群 <sup>b</sup>	健康被験者 又は患者の 診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 試験期間 <sup>d</sup>
<b>患者での薬力学試験及び薬物動態/薬力学試験報告書</b>								
臨床薬理 (参考資料)	ACT6011 5.3.4.2-2 南アフリカ 3施設	食後血糖値に対して効果のあるリキシセナチドの最大忍容量; PD、PK、安全性、忍容性 ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	リキシセナチド: - 5 µg QD 又は BID から開始し、4日ごとに 2.5 µg ずつ増量して 20 µg まで投与 (朝食及び夕食 15分前) - 皮下投与	プラセボ: - 朝食及び夕食 15分前投与 - 皮下投与	- 65/64/63 - 38/26 - リキシセナチド: 54.0 ± 7.71 (36~68) プラセボ: 53.8 ± 6.64 (43-68) - プラセボ: 22、 リキシセナチド QD: 21、 BID: 21	2型糖尿病患者 (スルホニルウレア剤、又はメトホルミン塩酸塩、又はスルホニルウレア剤とメトホルミン塩酸塩で治療中)	最大 28 日間	完了 完全な報告書 20██年██月~ 20██年██月
臨床薬理 (参考資料)	PDY10931 5.3.4.2-3 ドイツ 7施設	リラグルチドと比較した、リキシセナチド反復投与時の標準食朝食 PPG に対する効果; PPG エクスカーション、インスリン、プロインスリン、C-ペプチド、グルカゴン、血漿グルコース推移、HbA1c、満腹感の指標、安全性 ランダム化、非盲検、2群、並行群間比較	リキシセナチド - 10 µg QD 14日間後、20 µg QD 14日間投与 - 皮下投与	リラグルチド - 0.6 mg QD で 7日間、1.2 mg QD で 7日間後、1.8 mg QD で 14日間投与 - 皮下投与	- 148/148/144 - 99/49 - リキシセナチド: 60.5 ± 7.5 (44~74) リラグルチド: 59.7 ± 8.5 (37~74) - リキシセナチド: 77、 リラグルチド: 71	2型糖尿病患者 (メトホルミン塩酸塩で治療中)	4週間	完了 完全な報告書 20██年██月~ 20██年██月

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

試験の種類 (資料の種類)	治験実施計画書の 識別コード 添付資料番号 参加国 施設数	試験の目的 試験デザイン及び 対照の種類	被験薬 - 投与方法 - 投与経路	対照 - 投与方法 - 投与経路	被験者数 - 合計 <sup>a,b,c</sup> - 性別 <sup>b</sup> (男性/女性) - 年齢 <sup>b</sup> 平均 ± SD (範囲) - 投与群 <sup>b</sup>	健康被験者 又は患者の 診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 試験期間 <sup>d</sup>
<b>申請する適応症に関する比較対照試験報告書</b>								
臨床薬理 (評価資料)	PDY6797 5.3.5.1-1 5 カ国 (日本、 ドイツ、オラン ダ、南アフリカ、 オーストラリ ア) 30 施設	リキシセナチド QD 又 は BID 増量投与の血糖 値に対する効果; 用法 と人種 (日本人、白人) の交互作用、PD、安全 性、忍容性、PK ランダム化、二重盲検、 プラセボ対照、QD と BID 投与の組合せ	リキシセナチド: - 5 又は 10 µg 単回投 与、その後 1 週間ご とに 1 回あたりの投 与量を 5 µg ずつ増 量して、1 日量とし て QD で 30 µg ま で、又は BID で 60 µg まで投与 (朝 食及び夕食 30 分前) - 皮下投与	プラセボ: - 朝食及び夕食 30 分 前投与 - 皮下投与	- 120/120/117 - 94/26 - 61.77 ± 7.87 (36~75) - プラセボ: 40 (21°)、 リキシセナチド QD: 39 (20°)、 BID: 41 (22°)	2 型糖尿病患者 (スルホニルウレ ア剤、又はスル ホニルウレア剤 とメトホルミン 塩酸塩で治療 中)	QD 投与 期間 1 日、QD 又は BID での反復 投与増量 期間 6 週 ± 2 日	完了 完全な報告書 20 年 月 ~ 20 年 月
有効性 (評価資料)	DRI6012 5.3.5.1-2 7 カ国 (米国、 欧州、他) 133 施設	メトホルミン塩酸塩で 治療中の患者でのリキ シセナチドの用量反応 性、有効性、安全性、 忍容性、PK ランダム化、二重盲検、 プラセボ対照、2 群、 並行群間比較	リキシセナチド: - 5、10、20 又は 30 µg QD 又は BID 投与 (朝食及び夕食前 [BID のみ]) - 皮下投与	プラセボ: - 朝食及び夕食前投 与 - 皮下投与	- 542/542/489 - 270/272 - 56.17 ± 8.71 (30~74) - プラセボ: 109、 リキシセナチド: 433	2 型糖尿病患者 (メトホルミン塩 酸塩で治療中)	13 週間	完了 完全な報告書 20 年 月 ~ 20 年 月

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

試験の種類 (資料の種類)	治験実施計画書の 識別コード 添付資料番号 参加国 施設数	試験の目的 試験デザイン及び 対照の種類	被験薬 - 投与方法 - 投与経路	対照 - 投与方法 - 投与経路	被験者数 - 合計 <sup>a,b,c</sup> - 性別 <sup>b</sup> (男性/女性) - 年齢 <sup>b</sup> 平均 ± SD (範囲) - 投与群 <sup>b</sup>	健康被験者 又は患者の 診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 試験期間 <sup>d</sup>
有効性 (評価資料)	EFC6018 5.3.5.1-3 12 カ国 (日本、 米国、欧州、他) 68 施設	リキシセナチドの血糖 コントロールに対する 効果; 安全性、忍容性、 抗体、PK 2 段階及び 1 段階増量 法での、ランダム化、 二重盲検、プラセボ対 照、不均等割付け、4 群、並行群間比較	リキシセナチド: - 10 µg QD で 1 週間、 15 µg QD で 1 週間 後、20 µg QD 投与、 又は 10 µg QD で 2 週間後、20 µg QD 投与 - 皮下投与	プラセボ: - 朝食前 1 時間以内 に QD 投与 - 皮下投与	- 361/361/331 - 186/175 - 53.7 ± 10.5 (20~85) - 2 段階増量プラセボ: 61 (6 <sup>o</sup> )、 1 段階増量プラセボ: 61 (4 <sup>o</sup> )、 2 段階増量リキシセナチド: 120 (17 <sup>o</sup> )、 1 段階増量リキシセナチド: 119 (16 <sup>o</sup> )	2 型糖尿病患者	12 週間	完了 完全な報告書 20 年 月 ~ 20 年 月
有効性 (評価資料)	EFC6015 5.3.5.1-4 16 カ国 (日本、 米国、欧州、他) 136 施設	スルホニルウレア剤又 はスルホニルウレア剤 とメトホルミン塩酸塩 にリキシセナチドを上 乗せ投与したときの血 糖コントロールに対す る効果; 安全性、忍容 性、抗体、PK  ランダム化、二重盲検、 プラセボ対照、2 群、 並行群間比較	リキシセナチド: - 10 µg QD で 1 週間、 15 µg QD で 1 週間 後、20 µg QD 投与 (朝食前 1 時間以内) - 皮下投与	プラセボ: - 朝食前 1 時間以内 に QD 投与 - 皮下投与	- 859/859/600 - 434/425 - 57.2 ± 9.9 (20~79) - プラセボ: 285 (51 <sup>o</sup> ) リキシセナチド: 574 (76 <sup>o</sup> )	2 型糖尿病患者 (スルホニルウレ ア剤又はスルホ ニルウレア剤と メトホルミン塩 酸塩でコントロ ール不十分)	76 週間 以上 (主要投 与 24 週 間)	完了 完全な報告書 20 年 月 ~ 20 年 月

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

試験の種類 (資料の種類)	治験実施計画書の 識別コード 添付資料番号 参加国 施設数	試験の目的 試験デザイン及び 対照の種類	被験薬 - 投与方法 - 投与経路	対照 - 投与方法 - 投与経路	被験者数 - 合計 <sup>a,b,c</sup> - 性別 <sup>b</sup> (男性/女性) - 年齢 <sup>b</sup> 平均 ± SD (範囲) - 投与群 <sup>b</sup>	健康被験者 又は患者の 診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 試験期間 <sup>d</sup>
有効性 (評価資料)	EFC10887 5.3.5.1-5 4 カ国 (日本、 韓国、フィリピン、 台湾) 57 施設	基礎インスリン又は基 礎インスリンとスルホ ニルウレア剤にリキシ セナチドを上乗せ投与 したときの血糖コント ロールに対する効果; 安全性、忍容性、抗体、 PK  ランダム化、二重盲検、 プラセボ対照、2 群、 並行群間比較	リキシセナチド: - 10 µg QD で 1 週間、 15 µg QD で 1 週間 後、20 µg QD 投与 (朝食前 1 時間以内) - 皮下投与	プラセボ: - 朝食前 1 時間以内 に QD 投与 - 皮下投与	- 311/311/277 - 149/162 - 58.4 ± 10.2 (25~81) - プラセボ: 157(87°)、 リキシセナチド: 154 (72°)	2 型糖尿病患者 (基礎インスリン 又は基礎インス リンとスルホニ ルウレア剤でコ ントロール不十 分)	24 週間	完了 完全な報告書 20 年 月 ~ 20 年 月
有効性 (参考資料)	EFC6014 5.3.5.1-6 16 カ国 (米国、 欧州、他) 133 施設	メトホルミン塩酸塩に リキシセナチドを上乗 せ投与したときの血糖 コントロールに対する 効果; 安全性、忍 容性、抗体、β 細胞機 能、PK  ランダム化、二重盲検、 プラセボ対照、不均等 割付け、4 群、並行群 間比較	リキシセナチド: - 10 µg QD で 1 週間、 15 µg QD で 1 週間 後、20 µg QD 投与 (朝食又は夕食前 1 時間以内) - 皮下投与	プラセボ - 朝食又は夕食前 1 時間以内に QD 投 与 - 皮下投与	- 680/680/511 - 293/387 - 54.7 ± 9.7 (23~87) - 朝投与プラセボ: 85、 夕投与プラセボ: 85、 朝投与リキシセナチド:255、 夕投与リキシセナチド:255	2 型糖尿病患者 (メトホルミン塩 酸塩でコントロ ール不十分)	76 週間 以上 (主要投 与 24 週 間)	完了 完全な報告書 20 年 月 ~ 20 年 月

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

試験の種類 (資料の種類)	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 参加国 施設数	試験の目的 試験デザイン及び 対照の種類	被験薬 - 投与方法 - 投与経路	対照 - 投与方法 - 投与経路	被験者数 - 合計 <sup>a,b,c</sup> - 性別 <sup>b</sup> (男性/女性) - 年齢 <sup>b</sup> 平均 ± SD (範囲) - 投与群 <sup>b</sup>	健康被験者 又は患者の 診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 試験期間 <sup>d</sup>
有効性 (参考資料)	EFC6016 5.3.5.1-7 15 カ国 (米国、 欧州、他) 111 施設	基礎インスリンにリキ シセナチドを上乗せ投 与したときの血糖コン トロールに対する効果; 安全性、忍容性、抗体、 PK  ランダム化、二重盲検、 プラセボ対照、2 群、 並行群間比較	リキシセナチド: - 10 µg QD で 1 週間、 15 µg QD で 1 週間 後、20 µg QD 投与 (朝食前 1 時間以内)  - 皮下投与	プラセボ: - 朝食前 1 時間以内 に QD 投与  - 皮下投与	- 496/495/329 - 228/267 - 57.2 ± 9.6 (29~81) - プラセボ: 167、 リキシセナチド: 328	2 型糖尿病患者 (基礎インスリン 又は基礎インス リンとメトホル ミン塩酸塩でコ ントロール不十 分)	76 週間 以上 (主要投 与 24 週 間)	完了 完全な報告書 20 年 月 ~ 20 年 月
有効性 (参考資料)	EFC10743 5.3.5.1-8 15 カ国 (米国、 欧州、他) 75 施設	メトホルミン塩酸塩に リキシセナチドを上乗 せ投与したときの血糖 コントロールに対する 効果; 安全性、忍容性、 抗体、PK  ランダム化、二重盲検、 プラセボ対照、4 群、 並行群間比較	リキシセナチド: - 10 µg QD で 1 週間、 15 µg QD で 1 週間 後、20 µg QD 投与、 又は 10 µg QD で 2 週間後、20 µg QD 投与 (朝食前 1 時間以内)  - 皮下投与	プラセボ: - 朝食前 1 時間以内 に QD 投与  - 皮下投与	- 484/482/379 - 215/267 - 56.1 ± 9.3 (24~79) - 2 段階増量プラセボ: 79、 1 段階増量プラセボ: 81、 2 段階増量リキシセナチド: 161、 1 段階増量リキシセナチド: 161	2 型糖尿病患者 (メトホルミン塩 酸塩でコントロ ール不十分)	76 週間 以上 (主要投 与 24 週 間)	完了 完全な報告書 20 年 月 ~ 20 年 月

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

試験の種類 (資料の種類)	治験実施計画書の 識別コード 添付資料番号 参加国 施設数	試験の目的 試験デザイン及び 対照の種類	被験薬 - 投与方法 - 投与経路	対照 - 投与方法 - 投与経路	被験者数 - 合計 <sup>a,b,c</sup> - 性別 <sup>b</sup> (男性/女性) - 年齢 <sup>b</sup> 平均 ± SD (範囲) - 投与群 <sup>b</sup>	健康被験者 又は患者の 診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 試験期間 <sup>d</sup>
有効性 (参考資料)	EFC6019 5.3.5.1-9 18 カ国 (米国、 欧州、他) 122 施設	エキセナチド(Byetta <sup>®</sup> ) と比較した、メトホル ミン塩酸塩にリキシセ ナチドを上乗せ投与し たときのリキシセナチ ドの血糖コントロール に対する効果; 安全性、 忍容性、消化管耐性  ランダム化、非盲検、 実薬対照、2 群、並行 群間比較	リキシセナチド: - 10 µg QD で 1 週間、 15 µg QD で 1 週間 後、20 µg QD 投与 (朝食前 1 時間以内) - 皮下投与	エキセナチド: - 5 µg BID で 4 週間 後、10 µg BID 投与 (朝食及び夕食前 1 時間以内) - 皮下投与	- 639/639 (5 名の患者はすべ ての解析から除外)/436 - 338/296 - 57.4 ± 9.9 (21~84) - リキシセナチド: 318、 エキセナチド: 316	2 型糖尿病患者 (メトホルミン塩 酸塩でコントロ ール不十分)	76 週間 以上 (主要投 与 24 週 間)	完了 完全な報告書 20 年 月 ~ 20 年 月
有効性 (参考資料)	EFC10780 5.3.5.1-10 13 カ国 (米国、 欧州、他) 92 施設	シタグリプチンと比較 した、メトホルミン塩 酸塩にリキシセナチド を上乗せ投与したとき の血糖コントロール (HbA1c)と体重の複合 評価項目に対する効 果; 安全性、抗体  ランダム化、二重盲検、 ダブルダミー、実薬対 照、2 群、並行群間比 較	リキシセナチド (+ シ タグリプチンプラセボ) - リキシセナチド: 10 µg QD で 1 週間、 15 µg QD で 1 週間 後、20 µg QD 投与 (シタグリプチン プラセボ: 1 錠を QD 投与) - リキシセナチド: 皮下投与 (シタグリ プチンプラセボ: 経 口投与)	シタグリプチン (+ リ キシセナチドプラセ ボ) - 100 mg 錠 1 錠を QD 投与 (リキシセ ナチドプラセボ: QD 投与) - シタグリプチン: 経 口投与 (リキシセ ナチドプラセボ: 皮 下投与)	- 319/319/292 - 128/191 - 43.1 ± 4.9 (22~49) - リキシセナチド: 158、 シタグリプチン: 161	50 歳未満の肥満 2 型糖尿病患者 (メトホルミン塩 酸塩でコントロ ール不十分)	24 週	完了 完全な報告書 20 年 月 ~ 20 年 月

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

試験の種類 (資料の種類)	治験実施計画書の 識別コード 添付資料番号 参加国 施設数	試験の目的 試験デザイン及び 対照の種類	被験薬 - 投与方法 - 投与経路	対照 - 投与方法 - 投与経路	被験者数 - 合計 <sup>a,b,c</sup> - 性別 <sup>b</sup> (男性/女性) - 年齢 <sup>b</sup> 平均 ± SD (範囲) - 投与群 <sup>b</sup>	健康被験者 又は患者の 診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 試験期間 <sup>d</sup>
<b>非対照試験報告書</b>								
長期安全性 (評価資料)	LTS10888 5.3.5.2-1 日本 9施設	1段階増量法と2段階 増量法の比較によるリ キシセナチド単剤投与 の安全性; 有効性 (副 次評価)、抗体、PK  ランダム化、非盲検、 2群、並行群間比較	リキシセナチド: - 10 µg QD で1週間、 15 µg QD で1週間 後、20 µg QD 投与、 又は10 µg QD で2 週間後、20 µg QD 投与 (朝食前1時間以内)  - 皮下投与		- 69/69/47 - 58/11 - 58.7 ± 8.7 (40~76) - 2段階増量: 33 <sup>e</sup> 、 1段階増量: 36 <sup>e</sup>	2型糖尿病患者	76週間 (主要投 与24週 間)	完了 完全な報告書 20■■年■■月~ 20■■年■■月

a ランダム化された患者

b ランダム化され、治験薬を投与された患者

c 治験責任医師による治験薬の投与完了

d 最初の患者の組み入れから最後の患者の完了まで

e ランダム化され、治験薬が投与された日本人患者の数

SD = 標準偏差

## 2 個々の試験の概要

### 2.1 [BEQ11094] 健康被験者対象生物学的同等性試験〔海外〕（参考資料）

[添付資料番号 5.3.1.2-1]

#### 2.1.1 概要

表 3 - BEQ11094 試験の概要

<b>治験実施計画書の識別コード：</b> BEQ11094
<b>治験の標題：</b> 健康被験者にリキシセナチド 10 µg を 2 つの異なる製剤（リキシセナチド 50 µg/mL 及び 100 µg/mL）で投与したときの生物学的同等性試験（非盲検、ランダム化、単回投与、3 投与順序クロスオーバー試験）
<b>治験責任医師：</b> ■■■■■（■■■■■）
<b>実施医療機関：</b> 単施設、ドイツ
<b>公表文献：</b> なし
<b>治験期間：</b> 治験開始日： 20■■年 ■月 ■日 治験終了日： 20■■年 ■月 ■日
<b>開発のフェーズ：</b> 第 I 相
<b>目的：</b> 健康被験者に 2 つの異なるリキシセナチド濃度の製剤（リキシセナチド 50 µg/mL 及び 100 µg/mL）を投与したときの生物学的同等性を検討する。 健康被験者にリキシセナチド 10 µg を単回皮下投与したときの臨床状態及び臨床検査における安全性を評価する。
<b>治験方法：</b> 単施設、非盲検、ランダム化、3 投与順序、3 期、2 製剤クロスオーバー試験（標準製剤は繰り返し投与）。各投与の間には 2 日以上休薬期間をおく。
<b>被験者数：</b> 予定： 90 名、ランダム化： 90 名、投与： 90 名 <b>評価対象：</b> 薬物動態： 90 名、安全性： 90 名

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

<b>診断及び選択基準：</b> 年齢 18～45 歳の健康男女被験者
<b>試験製剤：</b> 3 mL ガラスカートリッジに充てんしたリキシセナチド 50 µg/mL 注射液 用量：10 µg (50 µg/mL 注射液 0.2 mL) 投与方法：空腹時皮下投与 (Terumo Myjector U40/29) ロット番号：CL-14833
<b>投与期間：</b> 3 投与期に各 1 日間 <b>観察期間：</b> 約 4～5 週間 (スクリーニング、3 投与期、休薬期間、事後観察を含む)
<b>標準製剤：</b> 3 mL ガラスカートリッジに充てんしたリキシセナチド 100 µg/mL 注射液 用量：10 µg (100 µg/mL 注射液 0.1 mL) 投与方法：空腹時皮下投与 (Terumo Myjector U40/29) ロット番号：CL-14834
<b>評価基準：</b> <b>安全性：</b> 有害事象 (自覚症状及び他覚所見)、標準臨床検査 (血液生化学検査、血液学的検査、尿検査)、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図 (自動計測) 及び抗リキシセナチド抗体 <b>薬物動態：</b> 血漿中リキシセナチドの $C_{max}$ (実測最高血漿中薬物濃度)、 $AUC_{last}$ (投与後 0 時間から定量下限を超える薬物濃度が得られた最終時点までの血漿中薬物濃度から台形法により求めた血漿中薬物濃度-時間曲線下面積) 及び AUC
<b>薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：</b> 各投与の Day 1 の投与前及び投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、8、10、12 及び 24 時間に検体を採取した。リキシセナチドの血漿中濃度は、バリデーショソ済みの ELISA 法で測定した。定量下限は 12 pg/mL であった。
<b>統計手法：</b> <b>安全性：</b> 安全性データの評価は、製剤別に (及び繰り返した標準製剤の各投与別に) 個々の値 (臨床的に意味がある異常値) と記述統計量の検討に基づいて行った。 有害事象については、MedDRA の器官別大分類と基本語で分類した TEAE の頻度を製剤別に表にした。全有害事象を一覧にした。 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図データについて、PCSA 基準に該当した被験者の頻度を製剤別に要約した。 <b>薬物動態：</b> PK パラメータを記述統計量を用いて製剤別に (及び繰り返した標準製剤の各投与別に) 要約した。 リキシセナチドの薬物動態 ( $C_{max}$ 、 $AUC_{last}$ 及び AUC) に対して、mixed scaled average bioequivalence (SABE) 評価法により、2 つの製剤間の生物学的同等性を評価した。対数変換した各パラメータについて、製剤別の被験者内変動を考慮に入れた線形混合効果モデルを適用させ、標準製剤に対する被験者内標準偏差 ( $\sigma_{WR}$ ) の推定値を得た。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

線形混合効果モデルの枠組みで、2つの製剤（標準製剤に対する試験製剤）の幾何平均の比の点推定値及び90%信頼区間を算出した。

$\sigma_{WR}$  の推定値が 0.30 未満の場合、通常の標準的な生物学的同等性解析を行うこととした [90%信頼区間が完全に (0.80, 1.25) の範囲に含まれるならば生物学的に同等であると結論する]。

$\sigma_{WR}$  の推定値が 0.30 以上の場合、SABE による解析 (Haidar et al., 2008) を行うこととした [scaled average bioequivalence metric の片側 95%信頼区間上限値が負であり、かつ、幾何平均の比の点推定値が (0.80, 1.25) の範囲に含まれるならば生物学的に同等であると結論する]。

**要約：**

**薬物動態の結果：**

リキシセナチド試験製剤 (50 µg/mL) 及び標準製剤 (100 µg/mL、Ref 1 及び Ref 2 の 2 回投与) を投与したときの  $C_{max}$ 、 $AUC_{last}$  及び  $AUC$  の平均値 ± 標準偏差及び幾何平均

Mean ± SD (geometric mean) [CV%]	Plasma lixisenatide			
	Test	Ref 1	Ref 2	REF
N	90	90	90	180
$C_{max}$ (pg/mL)	90.1 ± 37.7 (82.6) [41.9]	98.0 ± 43.1 (89.7) [44.0]	102 ± 36.7 (95.5) [36.0]	99.9 ± 40.0 (92.5) [40.0]
$AUC_{last}$ (h.pg/mL)	313 ± 139 (282) [44.4]	367 ± 174 (328) [47.3]	383 ± 161 (349) [42.0]	375 ± 167 (338) [44.5]
$AUC$ (h.pg/mL)	379 ± 141 (352) [37.1] <sup>a</sup>	433 ± 178 (400) [41.1] <sup>b</sup>	439 ± 164 (410) [37.3] <sup>c</sup>	436 ± 171 (405) [39.1] <sup>d</sup>

a: n=78, b: n=81, c: n=82, d: n=163

Ref1 = Ref2 = the same formulation given on 2 separate occasions

Source = PKS Study : BEQ11094; Scenario: P-D-A-EV-OD, Version 1

被験者内変動は  $AUC$  及び  $AUC_{last}$  では約 27%、 $C_{max}$  では 22%であったため、標準的な生物学的同等性解析を行った (SABE 解析は適用されなかった)。以下に、2 製剤間の比の点推定値及び 90%信頼区間を示す。

**リキシセナチド試験製剤 (50 µg/mL) の標準製剤 (100 µg/mL) に対する比の点推定値及び 90%信頼区間**

Parameter	Comparison	Estimate	90% CI
$C_{max}$	Test vs. Reference	0.89	(0.84, 0.94)
$AUC_{last}$	Test vs. Reference	0.83	(0.78, 0.89)
$AUC$	Test vs. Reference	0.86	(0.81, 0.92)

AUC values with more than a 20% extrapolation rate were not taken into account.

PGM=PRODOPS/AVE0010/BEQ11094/CSR/REPORT/PGM/PK\_BEQ11094.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pk\_BA3\_k\_t\_2\_i.rtf (02JUL2010 - 17:01)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

$C_{max}$  及び AUC については 90%信頼区間は (0.80, 1.25) の範囲内であり同等性が示されたが、 $AUC_{last}$  については同等性が示されなかった。

**安全性の結果：**

本治験において、リキシセナチド 50 µg/mL 及び 100 µg/mL の両製剤を単回皮下投与したときの忍容性は良好であった。

**結論：**

リキシセナチド試験製剤 (50 µg/mL) の標準製剤 (100 µg/mL) に対する  $C_{max}$  及び AUC の幾何平均の比の 90%信頼区間は (0.80, 1.25) の範囲内であり、生物学的同等性が示されたが、 $AUC_{last}$  については同等性は示されなかった。

本治験において、リキシセナチド 50 µg/mL 及び 100 µg/mL の両製剤を単回皮下投与したときの忍容性は良好であった。

報告書の日付：20■■年■■月■■日

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

2.2 [BDR6864] 肥満被験者対象注射部位別バイオアベイラビリティ試験〔海外〕（参考資料）

[添付資料番号 5.3.1.2-2]

2.2.1 概要

表 4 - BDR6864 試験の概要

<b>治験実施計画書の識別コード</b> : BDR6864
<b>治験の標題</b> : 肥満被験者の異なる部位にリキシセナチド 10 µg を皮下投与したときの相対的バイオアベイラビリティ比較試験（ランダム化、非盲検、3期クロスオーバー試験）
<b>治験責任医師</b> : ██████████ ( ██████████ )
<b>実施医療機関</b> : 単施設、フランス
<b>公表文献</b> : なし
<b>治験期間</b> : 治験開始日 : 20██年██月██日 治験終了日 : 20██年██月██日
<b>開発のフェーズ</b> : 第 I 相
<b>目的</b> : 主要目的 : 過体重及び肥満被験者の異なる部位にリキシセナチド 10 µg を単回皮下投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価する。 副次目的 : 過体重及び肥満被験者の異なる部位（腹部、大腿部、上腕部）にリキシセナチド 10 µg を単回皮下投与したときの安全性と忍容性を評価する。
<b>治験方法</b> : 単施設、単回投与、ランダム化、非盲検、3期クロスオーバー試験
<b>被験者数</b> : 予定 : 42 名、ランダム化 : 43 名、投与 : 43 名 <b>評価対象</b> : 安全性 : 43 名、薬物動態 : 43 名
<b>診断及び選択基準</b> : 過体重及び肥満（BMI : 27~45 kg/m <sup>2</sup> ）で年齢 18~65 歳の健康男女被験者
<b>被験薬</b> : リキシセナチド、皮下投与用注射剤 用量 : 各期の Day 1 にリキシセナチドを 10 µg 単回投与する。 投与方法 : 仰臥位で臍周囲の腹部（臍から約 5 cm 右又は左に離れた位置）、上腕部（肩峰と肘頭の間にあたる上腕〔三頭筋〕の垂直につまんだ部分）又は大腿部（股関節と膝関節の間にあたる太腿前部の垂直につまんだ部分）に皮下投与する。 ロット番号 : FRA-00372

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

<p><b>投与期間：</b> 3 投与期に各 1 日間</p> <p><b>観察期間：</b> スクリーニング：治験薬投与前 3～21 日</p> <p>評価期間：</p> <p>投与期： 6 日間（各 48 時間の 2 回の休薬期間を含む）</p> <p>事後検査： 被験薬最終投与の 4～7 日後</p> <p>全観察期間： 各期の間に被験者は退院せず、計 11～32 日間</p> <p>全治験期間は 3 ヶ月である。</p>
<p><b>対照薬：</b> なし</p>
<p><b>評価基準：</b></p> <p><b>安全性：</b></p> <p>有害事象、標準臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査、尿検査）、バイタルサイン、診察、標準 12 誘導心電図（自動計測）及び抗リキシセナチド抗体</p> <p><b>薬物動態：</b></p> <p>投与後 24 時間までのリキシセナチド血漿中濃度を用い、ノンコンパートメントモデルによって、各投与期について、以下の主要 PK パラメータを求めた。</p> <p><math>C_{max}</math>、<math>t_{max}</math>、<math>AUC_{last}</math>、<math>t_{last}</math>、<math>AUC_{ext(\%)}</math>、<math>AUC</math>、<math>t_{1/2z}</math>、<math>t_{lag}</math></p>
<p><b>薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：</b></p> <p>各投与の投与前及び投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、8、12、16 及び 24 時間に検体を採取した。リキシセナチド血漿中濃度は、バリデーション済みの ELISA 法で測定した。定量下限は 12 pg/mL であった。</p>
<p><b>統計手法：</b></p> <p><b>安全性：</b></p> <p>安全性評価は、個々の値、記述統計量及び必要に応じて統計解析結果（適切な点推定値及び信頼区間）の評価に基づいて行うこととした。TEAE を 1 件以上発現した被験者数とその割合(%)を要約し、TEAE、重篤な TEAE 及び中止に至った TEAE を、投与部位別、器官別大分類及び基本語別に一覧にした。血液学及び生化学的な臨床検査データ、バイタルサイン及び心電図データを PCSA 基準を用いて評価し、また、投与中に PCSA に該当した被験者を要約し、一覧にした。</p> <p><b>薬物動態：</b></p> <p>リキシセナチドの PK パラメータは、WinNonlin Professional バージョン 4.0.1 を利用するサノフィ・アベンティス社の PK データ管理システム (PKDMS) バージョン 1.3 で算出した。すべてのパラメータについて、投与順序、投与期、投与方法及び性別を固定効果、性別ごとの投与順序内での被験者を変量効果として、線形混合効果モデルで、対数変換した薬物動態パラメータを解析した。<math>C_{max}</math>、<math>AUC_{last}</math> 及び <math>AUC</math> については、注射部位平均値の比（被験部位対対照部位）に対する点推定値と 90%信頼区間を算出し、逆対数変換した。<math>t_{1/2z}</math> については、各投与方法間の差の p 値を算出した。</p> <p><math>t_{max}</math> の分布を投与方法別にヒストグラムに示した。更に、<math>t_{max}</math> の各投与方法間の差のヒストグラムも示した。</p>
<p><b>要約：</b></p> <p><b>安全性の結果：</b></p> <p>全体として、リキシセナチドを投与した被験者 43 名中計 20 名で 43 件の TEAE が報告された。3 投与部位（腹部、大腿部、上腕部へのリキシセナチド 10 µg 投与）間で、器官別大分類及び基本語、重症度</p>

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

又は発現率に差はなかった。最も多く報告された TEAE は器官別大分類において「胃腸障害」で、事象名は「悪心」であった。

治験中に死亡又は他の重篤な有害事象は報告されなかった。リキシセナチドを第 1 期に皮下投与（大腿部）した 24 時間後に、重度のクレアチンホスホキナーゼ値の上昇と中等度のトランスアミナーゼ値の上昇という TEAE を発現したため、被験者 1 名が治験を中止した。注射又は注射部位に関連する TEAE は認められなかった。

PCSA はほとんど見られなかった。血液学的検査項目に関して PCSA はなく、血液生化学検査項目に関する PCSA もほとんど見られなかった。バイタルサインデータにおいて、少数例で偶発的かつ一時的な PCSA 基準に該当する変動（立位収縮期血圧又は拡張期血圧）が生じた。これらについて、治験責任医師は臨床的に問題はないと判断した。

QTc 間隔については、ベースライン値から 60 ms 以上の延長、又は絶対値が男性で 450 ms、女性で 470 ms を超える延長は認められなかった。

**薬物動態の結果：**

大腿部にリキシセナチド 10 µg を単回皮下投与したとき、腹部に投与したときよりもわずかに  $C_{max}$  の平均値が低くなった（この比に対する 90%信頼区間：0.79, 0.94）。一方で、上腕部に注射したときの  $C_{max}$  の平均値は対照である腹部と同様であった。AUC<sub>last</sub> 及び AUC の解析では、比の点推定値と 90%信頼区間（80~125%が同等範囲内と定義される）から、3 投与部位間に意味のある差はないことが示された。

**腹部、大腿部、上腕部にリキシセナチド 10 µg を皮下投与したときの PK パラメータ**

PK Parameter	Mean ± SD (CV%) [Geometric Mean] <sup>a</sup>					
	Treatment A: Abdomen (N=42)		Treatment B: Thigh (N=43)		Treatment C: Arm (N=42)	
$C_{max}$ (pg/mL)	60.3 ± 21.1 (35) [56.7]	51.4 ± 16.9 (33) [48.6]	60.5 ± 22.8 (38) [56.9]			
$t_{max}$ (h) <sup>a</sup>	2.00 (0.50 , 4.00)	2.50 (0.50 , 4.05)	2.00 (0.50 , 5.00)			
$t_{1/2z}$ (h)	3.15 ± 2.18 (69) [2.81]	3.57 ± 1.65 (46) [3.29]	2.88 ± 0.946 (33) [2.77]			
AUC <sub>last</sub> (h.pg/mL)	283 ± 126 (45) [253]	286 ± 131 (46) [252]	296 ± 122 (41) [268]			
AUC (h.pg/mL)	396 ± 121 (31) [378]	410 ± 143 (35) [385]	391 ± 127 (32) [371]			
$t_{lag}$ (h) <sup>a</sup>	0.00 (0.00 , 1.00)	0.00 (0.00 , 0.50)	0.00 (0.00 , 1.00)			

a: For  $t_{max}$  and  $t_{lag}$  values are median (min, max).

CV = coefficient of variation; N = number of subjects exposed; PK = pharmacokinetic(s); SD = standard deviation.

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

投与方法間の比の点推定値及び 90%信頼区間			
Parameter	Treatment comparison	Estimate	90% CI
C <sub>max</sub>	B/A	0.86	(0.79, 0.94)
	C/A	1.00	(0.92, 1.09)
AUC <sub>last</sub>	B/A	1.00	(0.88, 1.14)
	C/A	1.06	(0.93, 1.21)
AUC	B/A	1.02	(0.90, 1.14)
	C/A	0.99	(0.89, 1.11)

Treatment A: 10 µg SC administration in the abdomen.  
 Treatment B: 10 µg SC administration in the thigh.  
 Treatment C: 10 µg SC administration in the arm.  
 CI = confidence interval.  
 PGM= AVE0010/BDR6864/CSR/BS/PGM RPT/PK BDR6864.sas OUT= OUTPUT/IPK BDR6864 BA1.html (11JAN2008 - 15:39)

**結論：**  
 大腿部にリキシセナチド 10 µg を単回皮下投与したとき、腹部に投与したときよりもわずかに C<sub>max</sub> の平均値が低くなった（この比に対する 90%信頼区間：0.79, 0.94）。一方で、上腕部に投与したときの C<sub>max</sub> の平均値は対照である腹部と同様であった。しかしながら、このわずかな C<sub>max</sub> の変動が、リキシセナチドの有効性又はその安全性／忍容性プロファイルに臨床的な影響を与えるとは考えられない。AUC<sub>last</sub> と AUC の解析では、比の点推定値と 90%信頼区間から、3 投与部位間に差はないことが示された。すなわち、リキシセナチド 10 µg の腹部、大腿部、若しくは上腕部への単回皮下投与による相対的バイオアベイラビリティは同等であった。リキシセナチド 10 µg を皮下投与したときの忍容性は良好で、投与部位にかかわらず同様の安全性及び忍容性プロファイルを示した。

報告書の日付：20■■年■■月■■日

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

2.3 [01-016] 2型糖尿病患者対象単回皮下投与忍容性試験〔海外〕（参考資料）

[添付資料番号 5.3.3.2-1]

2.3.1 概要

表 5 - 01-016 試験の概要

<b>試験実施計画書の識別コード：</b> 01-016
<b>試験の標題：</b> 2型糖尿病患者におけるリキシセナチド単回皮下投与時の安全性及び忍容性試験（第Ⅰ相・二重盲検・プラセボ対照・用量漸増単回投与）
<b>試験責任医師：</b> ■■■■（■■■■）、■■■■（■■■■）、■■■■（■■■■）
<b>実施医療機関：</b> 米国の 3 施設
<b>公表文献：</b> なし
<b>試験期間：</b> 試験開始日：20■■年■■月■■日 試験終了日：20■■年■■月■■日
<b>開発のフェーズ：</b> 第Ⅰ相
<b>目的：</b> 主要目的: 2型糖尿病患者にリキシセナチドを皮下投与したときの安全性、忍容性及び最大耐用量を検討する。 副次目的: ● 2型糖尿病患者にリキシセナチドを単回皮下投与したときの薬物動態を測定する。 ● 2型糖尿病患者にリキシセナチドを用量漸増法により単回皮下投与したときの、混成食に対する経口耐糖能、血漿インスリン、非エステル化遊離脂肪酸（FFA）、C-ペプチド及びグルカゴンに関する用量－効果関係及びPK－効果関係を検討する。
<b>試験方法：</b> 二重盲検、プラセボ対照、用量漸増単回投与試験
<b>患者数：</b> 本試験では計 36 名の男性及び女性患者（各 6 用量群において実薬 4 名及びプラセボ 2 名）の登録を計画し、以下の表に示すとおり 28 名が試験に登録され試験を終了した。実薬を投与された 2 名に投与中止基準に適合する有害事象（投与後の「悪心」）が認められたため、データ安全性モニタリング委員会及び試験依頼者により、5 番目の用量群（40 µg）での登録及び投与が中止された。したがって、60 µg 用量群に患者は登録されなかった。安全性解析及び薬力学解析は、試験を終了した 28 名のデータを用いて行われた。



<p><b>対照薬：</b></p> <p>プラセボとして、該当する実薬群で用いられるリキシセナチドを含有する生理食塩水と同量の生理食塩水を用いた。</p>
<p><b>投与方法：</b>各用量群に単回皮下投与した。</p> <p>1、3、10及び20 µgの各用量群では、4名にリキシセナチドを投与し、2名にプラセボを投与した。40 µg群では、2名にリキシセナチドを投与し、2名にプラセボを投与した後、それ以降の登録及び投与が中止された。当初計画されていたリキシセナチド 60 µgは投与されなかった。</p>
<p><b>評価基準：</b></p> <p><b>安全性及び忍容性：</b> スクリーニング時、治験期間中の規定時点、退院時及び事後検査来院時（Day 7）に、有害事象、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図、臨床検査、診察及び神経学的検査を行った。</p> <p><b>薬力学：</b> 投与前、投与後 1.0（糖負荷前）、1.5、2、3、4及び5時間に、血糖値、血漿インスリン、FFA、C-ペプチド及びグルカゴン測定し、ブドウ糖負荷（治験実施計画書規定の混成食；炭水化物 82 g、たん白質 20 g 及び脂質 8 g を含有する 2×240 mL [480 Kcal] Boost® Nutritional Energy Drink）に対する経口耐糖能を評価した。</p> <p><b>薬物動態：</b> 投与前、投与後 5、10、15、20、30 及び 45 分並びに投与後 1.0、1.5、2、3、4、6、8、10、12、16 及び 24 時間に、リキシセナチドの PK 解析用血液検体を採取した。</p>
<p><b>統計手法：</b></p> <p>患者別の安全性データ一覧表を作成した。安全性評価項目は可能な場合には平均値で集計した。患者の適格性を確認する目的でスクリーニング時又は入院時にのみ収集されたデータは報告書の一覧表には含めず、集計にも含まれなかった（ただし、患者の長期〔治験前〕血糖コントロールの指標となるため、HbA1cは記載した）。有害事象は MedDRA でコード化し、発現率及び器官別大分類で集計した。安全性評価項目に関しては基礎統計量を算出したが、正式な統計解析は計画されず実施されなかった。</p> <p>血糖、血漿インスリン、FFA、C-ペプチド及びグルカゴンは、主要な薬力学作用／有効性評価項目である。これらの項目は患者ごとに複数の時点において評価されたため、混合効果モデルを用いた反復測定分散分析を行い、ブドウ糖負荷及びリキシセナチドが血糖、血漿インスリン、FFA、C-ペプチド及びグルカゴンに及ぼす影響を検討した。</p> <p>更に、分散分析モデルを用いて、血糖値 AUC<sub>1-5</sub>の用量群間の差を対比較した。また、血糖、血漿インスリン、FFA、C-ペプチド及びグルカゴンについて、患者ごと及び平均値の経時推移グラフを示した。</p>
<p><b>要約：</b></p> <p><b>患者の内訳：</b> 患者 28 名を次のように組み入れ、治験薬を投与した。患者 6 名（実薬群 4 名、プラセボ群 2 名）を 4 用量群 D-SC-1、D-SC-2、D-SC-3、及び D-SC-4 にそれぞれ組み入れ、用量 1、3、10 及び 20 µg のリキシセナチド（又はプラセボ）を単回皮下投与した。また、患者 4 名（実薬群 2 名、プラセボ群 2 名）を用量群 D-SC-5 に組み入れ、40 µg のリキシセナチド（又はプラセボ）を投与した。本治験に組み入れられ、被験薬を投与された 28 名すべての患者が治験を完了した。</p> <p><b>安全性及び忍容性の結果：</b> 1、3 及び 10 µg 群全体で、リキシセナチドは良好な忍容性を示した。20 及び 40 µg 群の治験期間中に有害事象が生じたため、10 µg を最大耐用量と判断した。</p>

**薬力学の結果：**

用量群と時間との間に交互作用があることが示された。すなわち、用量群間の差の大きさはある時点と他の時点とで変化した。以下の表に要約したとおり、共通して認められた所見は、ブドウ糖負荷後、各薬力学評価項目の平均値がブドウ糖負荷前の値へと回復していく傾向であった（すなわち、正常化した）。血糖値（平均）の推移から、リキシセナチドの用量に依存して正常化作用が増すことが明らかに示された。実際には、炭水化物 82 g を含むブドウ糖負荷にもかかわらず、10、20 又は 40 µg のリキシセナチドを投与された患者の多くで、概して血糖値の低下が持続した。この血糖値正常化の結果として、リキシセナチドの 10、20 及び 40 µg における血漿インスリン、FFA、C-ペプチド及びグルカゴンの薬力学評価項目で、ブドウ糖負荷に対する反応に同様な鈍化が観察された。すべての用量で、グルカゴンの平均血中濃度が 3 時間の測定時点までにブドウ糖負荷前の値に回復した。

各用量群及び測定時点における薬力学評価項目 (平均値 ± 標準偏差)

投与群	測定 時点	血糖 (mg/dL)	血漿インスリン (µIU/mL)	FFA (mmol/L)	C-ペプチド (ng/mL)	グルカゴン (pg/mL)
プラセボ (N = 10)	0 時間	187 ± 43.9	10 ± 3.8	0.78 ± 0.260	2.6 ± 1.10	69 ± 16.6
	1 時間	181 ± 45.2	10 ± 3.1	0.79 ± 0.169	2.9 ± 1.05	68 ± 20.5
	1.5 時間	228 ± 51.6	28 ± 8.7	0.58 ± 0.186	4.2 ± 1.09	104 ± 22.9
	2 時間	289 ± 60.0	53 ± 20.7	0.50 ± 0.136	6.0 ± 2.11	99 ± 22.4
	3 時間	286 ± 80.0	41 ± 22.5	0.37 ± 0.220	6.3 ± 2.88	76 ± 18.7
	4 時間	245 ± 85.8	32 ± 21.6	0.32 ± 0.159	6.1 ± 2.20	71 ± 20.6
	5 時間	194 ± 66.6	22 ± 14.4	0.35 ± 0.086	5.1 ± 2.36	68 ± 14.6
1 µg (D-SC-1) (N = 4)	0 時間	183 ± 39.0	9 ± 2.9	0.56 ± 0.130	2.0 ± 0.49	60 ± 22.1
	1 時間	176 ± 37.4	9 ± 3.3	0.65 ± 0.116	2.0 ± 0.39	59 ± 17.1
	1.5 時間	233 ± 25.9	32 ± 19.0	0.48 ± 0.050	3.7 ± 0.81	88 ± 26.0
	2 時間	270 ± 43.7	40 ± 16.6	0.36 ± 0.099	4.8 ± 1.02	79 ± 26.3
	3 時間	266 ± 60.4	32 ± 12.1	0.21 ± 0.091	6.3 ± 2.40	62 ± 16.1
	4 時間	220 ± 48.0	21 ± 12.8	0.22 ± 0.132	5.0 ± 1.37	59 ± 8.0
	5 時間	170 ± 43.6	15 ± 8.3	0.25 ± 0.029	4.0 ± 1.42	58 ± 9.7
3 µg (D-SC-2) (N = 4)	0 時間	190 ± 52.0	10 ± 6.5	0.74 ± 0.117	2.5 ± 0.68	74 ± 19.4
	1 時間	180 ± 39.2	13 ± 7.7	1.07 ± 0.501	3.1 ± 0.92	65 ± 10.0
	1.5 時間	186 ± 44.8	24 ± 8.7	0.66 ± 0.168	3.8 ± 1.13	79 ± 10.3
	2 時間	230 ± 43.3	48 ± 25.0	0.52 ± 0.075	5.4 ± 1.50	89 ± 12.5
	3 時間	222 ± 63.1	46 ± 21.0	0.47 ± 0.213	6.8 ± 3.04	75 ± 6.6
	4 時間	220 ± 68.8	42 ± 16.3	0.25 ± 0.054	6.8 ± 2.62	66 ± 5.8
	5 時間	187 ± 71.3	26 ± 20.0	0.24 ± 0.031	4.7 ± 2.07	60 ± 8.3

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

	0 時間	205 ± 106.5	9 ± 3.8	1.09 ± 0.532	1.8 ± 0.51	72 ± 11.1
	1 時間	170 ± 96.5	18 ± 7.6	0.93 ± 0.419	3.2 ± 0.91	66 ± 18.9
10 µg (D-SC-3) (N = 4)	1.5 時間	157 ± 90.6	21 ± 9.3	0.56 ± 0.253	3.4 ± 1.31	59 ± 20.7
	2 時間	146 ± 92.1	22 ± 14.0	0.71 ± 0.345	3.6 ± 1.24	60 ± 10.2
	3 時間	142 ± 92.4	22 ± 13.0	0.57 ± 0.195	3.5 ± 1.59	74 ± 30.7
	4 時間	152 ± 77.2	28 ± 16.9	0.42 ± 0.255	4.0 ± 1.79	65 ± 20.7
	5 時間	172 ± 67.0	33 ± 21.6	0.39 ± 0.225	4.7 ± 1.58	70 ± 27.5
	0 時間	167 ± 27.6	11 ± 3.1	0.80 ± 0.115	2.4 ± 0.63	58 ± 11.2
	1 時間	123 ± 24.6	23 ± 8.8	0.51 ± 0.123	5.1 ± 2.23	52 ± 6.8
20 µg (D-SC-4) (N = 4)	1.5 時間	107 ± 16.3	17 ± 5.4	0.47 ± 0.147	4.5 ± 2.50	45 ± 14.2
	2 時間	98 ± 11.0	16 ± 4.5	0.55 ± 0.119	4.5 ± 1.81	49 ± 12.6
	3 時間	91 ± 3.6	14 ± 1.0	0.75 ± 0.191	3.3 ± 0.76	45 ± 9.9
	4 時間	104 ± 16.7	19 ± 12.5	0.75 ± 0.147	3.4 ± 0.83	56 ± 6.5
	5 時間	146 ± 34.1	30 ± 13.4	0.58 ± 0.283	4.8 ± 1.46	46 ± 11.6
	0 時間	155 ± 35.4	9 ± 0.7	0.86 ± 0.163	2.1 ± 0	87 ± 19.8
	1 時間	123 ± 19.8	23 ± 4.2	0.76 ± 0.148	4.7 ± 1.41	69 ± 1.4
40 µg (D-SC-5) (N = 2)	1.5 時間	92 ± 0.7	17 ± 3.5	0.57 ± 0.148	3.9 ± 1.20	57 ± 1.4
	2 時間	78 ± 9.9	17 ± 2.8	0.62 ± 0.184	3.7 ± 0.85	73 ± 0
	3 時間	76 ± 14.1	10 ± 2.1	0.69 ± 0.339	2.4 ± 0.92	78 ± 9.9
	4 時間	93 ± 12.0	13 ± 0	0.87 ± 0.042	2.7 ± 0.14	64 ± 4.2
	5 時間	118 ± 3.5	14 ± 0	0.84 ± 0.212	3.0 ± 0.07	80 ± 7.1

薬力学評価項目（血糖、血漿インスリン、FFA、C-ペプチド及びグルカゴン）について反復測定分散分析を行った。統計的有意差のほとんどは、プラセボ、リキシセナチド 1 及び 3 µg とリキシセナチド 10、20 及び 40 µg との間に認められた。結果として、リキシセナチド 10、20 及び 40 µg は、炭水化物 82 g を含むブドウ糖負荷後の血糖値上昇を、プラセボ及びリキシセナチド 1 及び 3 µg と比較して、有意に抑制した。ベースラインからの AUC<sub>1-5</sub> の変化量における用量群間の有意差の大半が、低用量群（プラセボ、リキシセナチド 1 及び 3 µg）と高用量群（リキシセナチド 10、20 及び 40 µg）とを比較した場合に認められた。リキシセナチド 1 µg とプラセボとを比較した場合、またリキシセナチド 3 µg と 10 µg とを比較した場合のいずれも、用量群間に有意差は認められなかった。しかしながら、プラセボはリキシセナチド 3 µg に対して有意差を示した（p 値 = 0.0052）。高用量群間（リキシセナチド 10、20 及び 40 µg）では、有意な群間差は認められなかった。

**薬物動態の結果：**

リキシセナチドの血漿中濃度は Zealand Pharma A/S により測定される予定であった。しかし、適切な定量範囲の測定法を確立することができなかったため、PK データは提示しない。

**結論：**

リキシセナチド 1、3 及び 10 µg 群は全体的に良好な忍容性を示した。本試験で投与した患者 28 名中計 17 名が試験中に 1 件以上の有害事象を報告した。これら 17 名で報告された有害事象は計 40 件で、このうち 32 件は軽度と判定され、5 件が中等度、そして 3 件が重度と判定された。40 件の有害事象のうち 19 件については、各試験責任医師が（盲検下で）試験薬との関連はないと判断し、また、11 件は関連の可能性あり、4 件は恐らく関連あり、そして 6 件は明らかに関連ありと判断された。

プラセボ、1、3、10 及び 40 µg の用量群間で、全体的に有害事象の発現頻度に明らかな差はみられなかったようであるが、20 µg 群では注射部位に関連した有害事象が多く、試験薬投与に関連がある有害事象が多くなった。20 µg 群での有害事象の高い発現率は注射液量によるものと思われる。20 及び 40 µg 群で、実薬を投与した 6 名中 5 名で注射部位における有害事象が報告された。40 µg 群の試験中に、組入れ及び投与の中止基準を満たす有害事象（投与後の「悪心」）が報告されたため、結果的にこの用量群への組入れ及び投与を中止した。20 及び 40 µg 群の試験中に有害事象が生じたので、本試験においてリキシセナチド 10 µg を最大耐用量と判断した。

本試験によって、2 型糖尿病では、ブドウ糖負荷後に血中ブドウ糖値がベースライン値に向かって戻ることが確認された（すなわち正常化）。血中ブドウ糖平均値の変動から、この正常化効果は、リキシセナチドの用量に依存してより大きくなることが明らかに示唆された。実際には、これらの 2 型糖尿病患者のほぼすべてで、炭水化物 82 g を含むブドウ糖負荷の場合でさえ、10、20 又は 40 µg のリキシセナチド投与後、血中ブドウ糖測定値が実際に低下した。この血中ブドウ糖値の正常化の結果として、リキシセナチド 10、20 及び 40 µg の投与によって、血漿中インスリン、FFA、C-ペプチド及びグルカゴンという薬力学評価項目におけるブドウ糖負荷への反応に、同様な鈍化が観察された。全用量群において、平均グルカゴン値は 3 時間後の測定時まで、ブドウ糖負荷前の測定値まで戻った。

適切な定量範囲を持った測定法を確立することができなかったため、本報告書には PK データは提示しない。

報告書の日付：20■■年■■月■■日

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

2.4 [POP11814] 高齢及び若年健康被験者対象単回皮下投与試験 [海外] (参考資料)

[添付資料番号 5.3.3.3-1]

2.4.1 概要

表 6 - POP11814 試験の概要

<b>試験実施計画書の識別コード</b> : POP11814
<b>試験の標題</b> : 高齢及び若年健康被験者にリキシセナチド 20 µg を単回投与したときの薬物動態と忍容性の検討
<b>試験責任医師</b> : █████ (████████████████████)
<b>実施医療機関</b> : 単施設、ドイツ
<b>公表文献</b> : なし
<b>試験期間</b> : 試験開始日 : 20██年██月██日 試験終了日 : 20██年██月██日
<b>開発のフェーズ</b> : 第 I 相
<b>目的</b> : <b>主要目的</b> : 高齢及び若年健康被験者にリキシセナチド 20 µg を単回投与したときの薬物動態の検討 <b>副次目的</b> : 高齢及び若年健康被験者にリキシセナチド 20 µg を単回投与したときの忍容性の検討
<b>試験方法</b> : 単施設、非盲検、単回投与、高齢及び若年健康被験者対象試験
<b>被験者数</b> : 予定 : 36 名、登録 : 36 名、投与 : 36 名 <b>評価対象</b> : 安全性 : 36 名、薬物動態 : 36 名
<b>診断及び選択基準</b> : 高齢健康男女被験者及び、高齢被験者と性別の割り合い及び体重の合致した若年健康男女被験者 (各群に少なくとも 30% ずつ男性又は女性被験者を登録する)
<b>試験製剤</b> : リキシセナチド 用量 : 20 µg を単回投与 投与方法 : 有効成分としてリキシセナチド 300 µg を含む皮下投与用無菌水溶液 3 mL (100 µg/mL) が充てんされたガラスカートリッジと試験依頼者提供のペン型注入器を用いて、朝食の 30 分前に皮下投与する。 ロット番号 : C1012381

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

<b>投与期間</b> ：1 日間
<b>観察期間</b> ：スクリーニング（2～21 日間）、投与期（投与日 1 日を含む 2 日間）、最終観察日（投与後 7～10 日間）
<b>対照薬</b> ：なし
<b>評価基準</b> ： 血漿中リキシセナチド： $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 、 $AUC_{last}$ 、AUC、 $t_{1/2z}$ 安全性：臨床検査及び標準 12 誘導心電図（自動計測）、バイタルサイン、有害事象
<b>薬物動態用検体の採取時間及び分析方法</b> ： 血漿中リキシセナチド濃度測定用血液検体は、治験薬投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12 及び 24 時間に採取した。 リキシセナチドの血漿中濃度は、バリデーション済みの ELISA 法で測定した。リキシセナチドの定量下限は 12 pg/mL であった。
<b>統計手法</b> ： <b>薬物動態</b> ：リキシセナチドの PK パラメータは記述統計量を用いて年齢集団別に要約した。対数変換した $C_{max}$ 、 $AUC_{last}$ 、AUC 及び $t_{1/2z}$ に関して、リキシセナチドを単回投与したときの高齢健康被験者集団と若年健康被験者集団間の年齢の影響を調べるため、年齢集団及び性別を固定効果、体重を共変量として、線形固定効果モデルで解析した。 $C_{max}$ 、 $AUC_{last}$ 、AUC 及び $t_{1/2z}$ については、若年者集団に対する高齢者集団の幾何平均の比の点推定値及び 90%信頼区間を算出した。さらに、 $t_{1/2z}$ については、幾何平均の点推定値及び 90%信頼区間を年齢集団別に算出した。両年齢集団における $t_{max}$ 分布をヒストグラムに示した。 <b>安全性</b> ： 安全性の評価は治験薬の投与を受けた全被験者で行った。各年齢集団において、on-treatment period とはリキシセナチド 20 µg を単回投与した時点から Day 2 終了時点までと定義した。TEAE は MedDRA を用いてコード化し、器官別大分類と基本語で分類し、被験者数とその割合（%）を年齢集団別に要約した。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図データについて、PCSA 基準を用いて評価し、年齢集団別に要約し、一覧にした。さらに、関連するパラメータ（心電図及びバイタルサイン）については、実測値及びベースラインからの変化量を記述統計量を用いて要約した。

**要約：**

**薬物動態の結果：**

**高齢及び若年被験者におけるリキシセナチドの PK パラメータ**

Mean ± SD (CV%) [Geometric Mean]	Plasma Lixisenatide	
	Elderly	Young
N	18	18
C <sub>max</sub> (pg/mL)	173 ± 46.1 (26.7) [166]	179 ± 50.0 (28.0) [171]
t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	1.75 (1.00 - 3.02)	1.51 (0.50 - 3.00)
t <sub>1/2z</sub> (h)	2.83 ± 0.607 (21.5) [2.76]	1.77 ± 0.379 (21.5) [1.73]
AUC <sub>last</sub> (h.pg/mL)	970 ± 394 (40.6) [891]	733 ± 291 (39.7) [671]
AUC (h.pg/mL)	1060 ± 440 (41.6) [970]	776 ± 297 (38.2) [716]

a: Median (Min - Max)

Source=PKS Study : POP11814; Scenario: P-D-A-EV-OD, Version 1

Date/Time=4/5/2011 11:39:34 AM

**若年被験者に対する高齢被験者のリキシセナチドの PK パラメータの比の点推定値及び 90%信頼区間**

Parameter	Comparison	Estimate	90% CI
C <sub>max</sub>	Elderly/young	0.94	(0.81, 1.09)
AUC <sub>last</sub>	Elderly/young	1.26	(1.03, 1.55)
AUC	Elderly/young	1.29	(1.06, 1.57)
t <sub>1/2z</sub>	Elderly/young	1.57	(1.41, 1.75)

CI = confidence interval.

高齢被験者における平均曝露量は若年被験者よりも高かった [AUC<sub>last</sub> 及び AUC の点推定値は、それぞれ 1.26 (90%信頼区間 : 1.03, 1.55) 及び 1.29 (90%信頼区間 : 1.06, 1.57) ]。終末相半減期は若年被験者と比較して高齢被験者において約 1.6 倍延長した [t<sub>1/2z</sub> の点推定値は 1.57 (90%信頼区間 : 1.41, 1.75) ]。C<sub>max</sub> 及び t<sub>max</sub> は両集団で同様であった。

**安全性の結果：**

本治験中、重篤な有害事象、重度の TEAE 及び治験中止に至った TEAE は発現しなかった。登録された 36 名の被験者のうち、TEAE を報告した被験者数は高齢被験者 (18 名中 15 名) 及び若年被験者 (18 名中 16

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

名)において概ね同様であった。報告された TEAE の多くは、「悪心」(36名中 22名、高齢者 8名及び若年者 14名)及び「嘔吐」(36名中 13名、高齢者 9名及び若年者 4名)を含む「胃腸障害」であった。その他に多く報告された TEAE は「頭痛」(36名中 9名、高齢者 8名及び若年者 1名)及び「食欲減退」(36名中 6名、高齢者 1名及び若年者 5名)であった。報告された TEAE はいずれも短期間で消失し(24時間まで継続したものはほとんどなかった)、それらの重症度はすべて軽度もしくは中等度であり治療を必要としなかった。臨床検査値に臨床的に関連のある異常値は見られなかった。バイタルサイン及び心電図パラメータにおいて意味のある変動は認められず、QTc 延長(男性 450 ms 超及び女性 470 ms 超)やベースラインからの 60 ms 以上の QTc 延長を示した被験者はいなかった。

**結論：**

本治験中、重篤な有害事象、重度の有害事象及び治験中止に至った TEAE は発現しなかった。最も多く報告された TEAE は「胃腸障害」(主に「悪心」及び「嘔吐」)であり、リキシセナチドの忍容性プロファイルとして既知のものであった。バイタルサイン、心電図及び検査値パラメータに意味のある変動は認められなかった。高齢及び若年被験者において、リキシセナチド 20 µg の単回投与は概ね問題ないものであった。PK パラメータについては、高齢被験者における平均曝露量(AUC)が若年被験者に比べてわずかに高かった。 $t_{1/2z}$  も同様に高齢被験者において延長した。 $C_{max}$  及び  $t_{max}$  は両集団で同様であった。

報告書の日付：20■■年■■月■■日

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

2.5 [POP6053] 腎機能障害患者及び健康被験者対象単回皮下投与薬物動態試験〔海外〕（参考資料）

[添付資料番号 5.3.3.3-2]

2.5.1 概要

表 7 - POP6053 試験の概要

<b>治験実施計画書の識別コード：</b> POP6053
<b>治験の標題：</b> 重症度の異なる腎機能障害患者及び健康被験者にリキシセナチド 5 µg を単回皮下投与したときの薬物動態と安全性の検討（非盲検、並行群間、非ランダム化、単回投与試験）
<b>治験責任医師：</b> ████████（██████████）
<b>実施医療機関：</b> 単施設、ドイツ
<b>公表文献：</b> なし
<b>治験期間：</b> 治験開始日：20██年██月██日 治験終了日：20██年██月██日
<b>開発のフェーズ：</b> 第Ⅰ相
<b>目的：</b> 主要目的： 重症度の異なる腎機能障害患者にリキシセナチド 5 µg を単回皮下投与したときの薬物動態の比較 副次目的：リキシセナチド単回皮下投与の安全性
<b>治験方法：</b> 単施設、単回投与、非盲検、非ランダム化、並行群間比較試験
<b>被験者数：</b> 予定：32名、投与：32名 <b>評価対象：</b> 安全性：32名、薬物動態：32名
<b>診断及び選択基準：</b> 年齢 18～75 歳、体重 50 kg 超、BMI 18.5～35 kg/m <sup>2</sup> 、腎機能が正常、軽度、中等度、若しくは重度の腎機能障害を持つ男性及び不妊手術を受けた若しくは閉経後の女性被験者。腎機能が正常な被験者では、安定してる 2 型糖尿病患者も組入れ可とした。
<b>被験薬：</b> リキシセナチド、皮下投与用注射剤 用量：Day 1 に 5 µg（0.05 mL）を単回投与 投与方法：Day 1 朝食の 30 分前、午前 8 時に臥位で皮下投与 ロット番号：FRA00372

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

<b>投与期間</b> ：1 日間
<b>観察期間</b> ：32 日間（スクリーニング期間を含む）
<b>対照薬</b> ：なし
<b>評価基準</b> ： 安全性： 有害事象（自覚症状、他覚所見）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び HbA1c）、診察、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図及び抗リキシセナチド抗体 薬物動態： $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 、 $AUC_{last}$ 、 $AUC$ 、 $AUC_{(0-24)}$ 、 $CL/F$ 、 $Vz/F$ 、 $MRT$ 、 $t_{1/2z}$
<b>薬物動態用検体の採取時間及び分析方法</b> ： PK 用検体は、Day 1 の治験薬投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、7、8、10、12、15、24、36、48 及び 72 時間に採取した。リキシセナチドの血漿中濃度は、バリデーション済みの免疫測定法で測定した。リキシセナチドの定量下限は 8.8 pg/mL であった。
<b>統計手法</b> ： <b>薬物動態</b> ： 血漿中リキシセナチドの全 PK パラメータを腎機能群別に要約した。 $C_{max}$ 、 $AUC_{(0-24)}$ 、 $AUC_{last}$ 、 $AUC$ 及び $CL/F$ に関して、腎機能障害の程度（正常、軽度、中等度、重度）の効果を、対数変換値について線形固定効果モデルで解析した。2 群の比（健康被験者に対する軽度腎機能障害患者、健康被験者に対する中等度腎機能障害患者、及び健康被験者に対する重度腎機能障害患者）の点推定値及び 90%信頼区間を算出した。 $t_{1/2z}$ に関しては、腎機能群による影響を、対数変換した $t_{1/2z}$ について線形固定効果モデルで解析した。幾何平均の点推定値及び 90%信頼区間を全体及び腎機能群別に算出した。 腎機能障害の重症度とリキシセナチドの体内動態との関係については、PK パラメータをクレアチニンクリアランス値に回帰させて評価した。 <b>安全性</b> ： 安全性の評価は個々の値（臨床的に意味がある異常値）と記述統計量（要約表）の検討に基づいて行った。 TEAE は、腎機能障害の程度別に、器官別大分類における各 TEAE を発現した被験者数とその割合（%）で要約した。 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図データに関しては、PCSA に該当した被験者数を要約した。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

**要約：**

**薬物動態の結果：**

リキシセナチド 5 µg を単回皮下投与したとき、腎機能が正常な被験者と軽度腎機能障害患者の  $C_{max}$  及び AUC に明らかな差はなかった。また、腎機能障害の重症度が上がるにつれ、曝露量が増加し、クリアランスは低下した。中等度腎機能障害患者ではこの影響について有意差は示されなかった。一方、重度腎機能障害患者では AUC が有意に上昇した (+67%) が、 $C_{max}$  では有意差は示されなかった (+29%)。

**腎機能障害の重症度別リキシセナチドの PK パラメータ**

PK parameter	Mean ( $\pm$ SD) (CV%) [Geometric mean] <sup>a</sup>							
	Healthy subjects (N=8)		Mild RI (N=8)		Moderate RI (N=8)		Severe RI (N=8)	
$C_{max}$ (pg/mL)	54.4	$\pm$ 28.2	50.4	$\pm$ 18.7	54.1	$\pm$ 27.0	64.4	$\pm$ 15.3
	(52)	[48.5]	(37)	[47.6]	(50)	[48.2]	(24)	[62.7]
$t_{max}$ (h)	2.25		2.25		2.29		1.77	
	(0.50	, 3.00)	(0.50	, 3.00)	(1.50	, 3.50)	(1.50	, 3.52)
$t_{1/2}$ (h)	2.62	$\pm$ 0.996	2.41	$\pm$ 1.21	2.62	$\pm$ 0.844	2.87	$\pm$ 1.15
	(38)	[2.46]	(50)	[2.22]	(32)	[2.52]	(40)	[2.70]
$AUC_{last}$ (h.pg/mL)	210	$\pm$ 89.7	211	$\pm$ 104	274	$\pm$ 116	346	$\pm$ 116
	(43)	[195]	(49)	[183]	(42)	[250]	(34)	[327]
AUC (h.pg/mL)	270	$\pm$ 92.6	285	$\pm$ 94.2	336	$\pm$ 104	397	$\pm$ 129
	(34)	[258]	(33)	[272]	(31)	[321]	(32)	[377]
$t_{lag}$ (h)	0.00		0.00		0.00		0.00	
	(0.00	, 0.50)	(0.00	, 0.50)	(0.00	, 0.50)	(0.00	, 0.00)
$AUC_{(0-24)}$ (h.pg/mL)	219	$\pm$ 91.2	221	$\pm$ 107	285	$\pm$ 116	358	$\pm$ 120
	(42)	[204]	(48)	[193]	(41)	[262]	(33)	[338]
CL/F (L/h)	20.3	$\pm$ 6.20	19.3	$\pm$ 6.54	16.3	$\pm$ 5.66	14.1	$\pm$ 5.39
	(31)	[19.4]	(34)	[18.4]	(35)	[15.6]	(38)	[13.3]
Vz/F (L)	67.3	$\pm$ 23.6	55.4	$\pm$ 21.0	55.8	$\pm$ 20.7	53.3	$\pm$ 13.7
	(35)	[63.7]	(38)	[52.5]	(37)	[52.8]	(26)	[51.6]
MRT (h)	4.42	$\pm$ 1.42	4.40	$\pm$ 0.989	5.02	$\pm$ 1.03	5.29	$\pm$ 1.55
	(32)	[4.25]	(22)	[4.32]	(21)	[4.95]	(29)	[5.11]

a: For  $t_{max}$  and  $t_{lag}$ , median (min, max) values are presented.

N = number of subjects exposed; PK = pharmacokinetic; RI = renal impairment, SD = standard deviation.

主な血漿中 PK パラメータについての腎機能障害群間比の点推定値と 90%信頼区間

Parameter	Comparison	Estimate (%)	90% CI (%)
C <sub>max</sub>	Mild RI/Healthy subjects	98	(68, 141)
	Moderate RI/Healthy subjects	99	(69, 143)
	Severe RI/Healthy subjects	129	(90, 186)
AUC <sub>(0-24)</sub>	Mild RI/Healthy subjects	95	(64, 141)
	Moderate RI/Healthy subjects	128	(86, 191)
	Severe RI/Healthy subjects	166	(111, 247)
AUC <sub>last</sub>	Mild RI/Healthy subjects	94	(62, 141)
	Moderate RI/Healthy subjects	128	(85, 193)
	Severe RI/Healthy subjects	167	(112, 251)
AUC	Mild RI/Healthy subjects	105	(76, 145)
	Moderate RI/Healthy subjects	124	(91, 170)
	Severe RI/Healthy subjects	146	(108, 197)
CL/F	Mild RI/Healthy subjects	95	(69, 131)
	Moderate RI/Healthy subjects	80	(59, 110)
	Severe RI/Healthy subjects	68	(51, 92)

CI = confidence interval; PK = pharmacokinetic, RI = renal impairment.

安全性の結果：

リキシセナチド 5 µg を単回皮下投与したとき、健康被験者群のみでなく全腎機能障害患者群においても良好な忍容性を示した。本治験中、死亡及び重篤な TEAE は発現しなかった。治験を中止した被験者もいなかった。TEAE の発現率は低く、腎機能障害患者群間で意味がある差はなかった。更に、軽度、中等度又は重度の腎機能障害患者群における TEAE の発現率は、健康被験者群と比較して上回ってはいなかった。

TEAE は、被験者 7 名 (9 件) で報告された。最も多かった TEAE は「頭痛」(健康被験者群 4 件)であった。次に「胃腸障害」が多く報告され、内訳は、「嘔吐」2 件 (健康被験者群 1 件、中等度腎機能障害患者群 1 件)、「悪心」1 件 (中等度腎機能障害患者群 1 件、同被験者が「嘔吐」も報告した)、「下痢」1 件 (重度腎機能障害患者群 1 件)であった。4 件の「頭痛」のうち 3 件は中等度と判定され、残りの 1 件は軽度であった。他の TEAE はすべて軽度と判定された。治験期間中に低血糖症は報告されなかった。

ベースラインではいずれの被験者からも抗リキシセナチド抗体は検出されず、また、治験終了時においても抗体価は陰性であった。

軽度、中等度及び重度腎機能障害患者において、クレアチニン及び尿素の上昇レベルは治験薬投与後もベースラインと比較して安定していた。

ごく少数の被験者において、バイタルサインパラメータが PCSA 基準に該当した。PCSA にあたる収縮期又は拡張期の血圧の上昇を示した被験者数は、重度腎機能障害患者群において他の腎機能障害患者群又は健康被験者群よりもわずかに高かった。

2 名の被験者で 500 ms を超える QTc が認められた。1 名は健康被験者群で、治験薬投与から 36 時間後にのみ QTc が 502 ms まで延長 [ベースライン値 421 ms (正常)] したが、この 36 時間の前後の QTc 測定値はすべて 421~459 ms であった。もう 1 名は重度腎機能障害患者群で、治験期間中に実施した 6

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

回の測定において QTc の値は 505 (ベースライン値) ~518 ms であった。

**結論：**

リキシセナチド 5 µg を単回皮下投与したとき、腎機能が正常な健康被験者と軽度腎機能障害患者の  $C_{max}$  及び AUC に明らかな差はなかった。また、腎機能障害の重症度が上がるにつれ、曝露量が増加し、クリアランスは低下した。中等度腎機能障害患者ではこの影響について有意差は示されなかった。一方で重度腎機能障害患者では AUC が有意に上昇した (+67%) が、 $C_{max}$  では有意差は示されなかった (+29%)。

リキシセナチド 5 µg を単回皮下投与したとき、健康被験者群のみでなく全腎機能障害患者群においても良好な忍容性を示した。本治験中、死亡及び重篤な TEAE は発現しなかった。治験を中止した被験者はいなかった。軽度、中等度又は重度の腎機能障害患者群における TEAE の発現率は、健康被験者群と比較して上回ってはいなかった。最も多かった TEAE は「頭痛」(4 件)で、これは健康被験者群のみで見られた。4 件の「胃腸障害」のうち、3 件は中等度又は重度腎機能障害患者群において認められた。低血糖症は認められなかった。

報告書の日付：20 年 月 日

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスミア皮下注

2.6 [POP11320] 健康被験者対象反復皮下投与試験 [海外] (参考資料)

[添付資料番号 5.3.3.3-3]

2.6.1 概要

表 8 - POP11320 試験の概要

<b>治験実施計画書の識別コード：</b> POP11320
<b>治験の標題：</b> 中国人健康被験者にリキシセナチド 10 μg 及び 20 μg を反復皮下投与したときの薬物動態の検討（非盲検、非ランダム化、反復投与試験）
<b>治験責任医師：</b> [REDACTED] ( [REDACTED] )
<b>実施医療機関：</b> 単施設、中国
<b>公表文献：</b> なし
<b>治験期間：</b> 治験開始日：20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日 治験終了日：20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日
<b>開発のフェーズ：</b> 第 I 相
<b>目的：</b> <b>主要目的：</b> 中国人健康成人被験者にリキシセナチド 10 μg 及び 20 μg を反復皮下投与後 24 時間の薬物動態プロファイルを評価する。 <b>副次目的：</b> 中国人健康成人被験者にリキシセナチドを反復皮下投与したときの全身的忍容性及び安全性を検討する。 中国人健康成人被験者にリキシセナチドを反復皮下投与したときの局所忍容性を検討する。
<b>治験方法：</b> 単施設、非盲検、非ランダム化、1 投与期、非対照、中国人健康成人被験者対象、反復投与試験
<b>被験者数：</b> 予定：22 名、投与：22 名 <b>評価対象：</b> 安全性：22 名、薬物動態：21 名
<b>診断及び選択基準：</b> 中国人健康成人男女、18～45 歳

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

<p><b>被験薬：</b> リキシセナチド</p> <p>用量： 10 µg 1 日 1 回（QD） 7 日間反復投与、続いて 20 µg QD 7 日間反復投与</p> <p>投与方法： 皮下投与</p> <p>ロット番号： FRA-01282/40C008 ( C1005517 )</p>
<p><b>投与期間：</b> 14 日間</p> <p><b>観察期間：</b> 56～75 日間（スクリーニング期間、投与から最終観察までを含む）</p>
<p><b>対照薬：</b> なし</p>
<p><b>評価基準：</b></p> <p><b>安全性：</b></p> <p>臨床症状、臨床検査、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図、有害事象、抗リキシセナチド抗体、注射部位局所反応</p> <p><b>薬物動態：</b> 血漿中リキシセナチド： <math>C_{max}</math>、<math>t_{max}</math>、<math>AUC_{0-24}</math>、<math>t_{1/2z}</math></p>
<p><b>薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：</b></p> <p>血漿中リキシセナチド濃度測定用血液検体： 第 1、5、6、12、13 日の投与前、及び第 7 及び 14 日における投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3.0、3.5、4、5、6、8、12、18 及び 24 時間。</p> <p>血漿中リキシセナチド濃度は、バリデーション済みの ELISA 法を用いて測定した（定量下限：12 pg/mL）。</p>
<p><b>統計手法：</b></p> <p><b>安全性：</b></p> <p>TEAE は、器官別大分類及び基本語を用いて要約した。臨床検査、バイタルサイン及び心電図データに関しては、PCSA に該当した被験者数を要約した。</p> <p><b>薬物動態：</b></p> <p>リキシセナチドの PK パラメータは、投与量ごとに、記述統計量（幾何平均と 90%信頼区間を含む）を用いて要約した。</p>
<p><b>要約：</b></p> <p><b>安全性の結果：</b></p> <p>本治験中、重篤な TEAE 及び治験中止に至った TEAE は認められなかった。被験者 1 名は、個人的な理由により、初回投与後直ちに中止となった。被験者 22 名中 8 名に TEAE（神經過敏、悪心、嘔吐、食欲減退、発疹）が発現した。いずれの TEAE も軽度であり、積極的治療及び後遺症なしに回復した。</p> <p>臨床検査、バイタルサイン及び心電図パラメータにごく少数の PCSA が見られたものの、臨床的に重要な事象は見られなかった。</p>

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

薬物動態の結果：

抗リキシセナチド抗体産生別リキシセナチドの PK パラメータ

Antibody	Plasma Lixisenatide			
	Negative		Positive	
Lixisenatide	10 µg QD	20 µg QD	10 µg QD	20 µg QD
	Day 7	Day 14	Day 7	Day 14
N	19	19	2	2
C <sub>max</sub>	86.2 ± 27.6	160 ± 50.1	54.8 ± 12.7	122 ± 67.8
[pg/mL]	(32.0) [81.8]	(31.4) [153]	(23.2) [54.1]	(55.6) [112]
t <sub>max</sub> <sup>a</sup>	1.00	1.50	1.00	1.00
[h]	(0.50 - 2.50)	(1.00 - 3.00)	(1.00 - 1.00)	(1.00 - 1.00)
AUC <sub>T</sub>	332 ± 289	607 ± 361	188 ± 28.3	411 ± 83.6
[h.pg/mL]	(86.9) [271]	(59.5) [546]	(15.1) [187]	(20.3) [407]
t <sub>1/2z</sub>	1.58 ± 0.527	1.80 ± 0.491	1.79 ± 0.206	1.95 ± 0.885
[h]	(33.3) [1.51]	(27.3) [1.74]	(11.6) [1.78]	(45.4) [1.85]

a: Median (Min - Max)

QD = once daily (quaque die)

リキシセナチドの曝露量は用量比例的に増加した。抗リキシセナチド抗体評価時点で陽性となった被験者 2 名の薬物動態は、抗体陰性の薬物動態と明らかに異なるものではなかった。

結論：

中国人健康成人被験者にリキシセナチドを反復皮下投与したときの抗リキシセナチド抗体陰性被験者における C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>T</sub> は、10 µg 投与 7 日 (Day 1~7) はそれぞれ 86.2 ± 27.6 pg/mL 及び 332 ± 289 h.pg/mL、20 µg 投与 7 日 (Day 8~14) はそれぞれ 160 ± 50.1 pg/mL 及び 607 ± 361 h.pg/mL であった。リキシセナチドの曝露量は用量比例的に増加した。抗リキシセナチド抗体評価時点で陽性となった被験者 2 名の薬物動態は、抗体陰性の薬物動態と明らかに異なるものではなかった。

中国人健康成人被験者にリキシセナチド 10 µg を 7 日間、続いて 20 µg を 7 日間反復皮下投与したときの、臨床的忍容性及び臨床検査上の安全性は良好であった。

報告書の日付：20■■年■■月■■日

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

2.7 [INT10408] 健康男性被験者対象ワルファリン相互作用検討試験〔海外〕（参考資料）

[添付資料番号 5.3.3.4-1]

2.7.1 概要

表 9 - INT10408 試験の概要

<b>治験実施計画書の識別コード</b> : INT10408
<b>治験の標題</b> : 健康男性被験者にワルファリン 25 mg を単回経口投与したときの薬物動態に対するリキシセナチド反復皮下投与の影響の検討（非盲検、ランダム化、2 投与方法、2 投与順序、クロスオーバー試験）
<b>治験責任医師</b> : ████████ ( ████████ )
<b>実施医療機関</b> : 単施設、ドイツ
<b>公表文献</b> : なし
<b>治験期間</b> : 治験開始日 : 20██年██月██日 治験終了日 : 20██年██月██日
<b>開発のフェーズ</b> : 第 I 相
<b>目的</b> : 主要目的 : <ul style="list-style-type: none"><li>健康男性被験者に、リキシセナチド製剤 1 日 20 µg を反復皮下投与したときの S-ワルファリンの薬物動態プロファイルに及ぼす影響を評価する</li></ul> 副次目的 : <ul style="list-style-type: none"><li>健康男性被験者に、リキシセナチド製剤 1 日 20 µg を反復皮下投与したときのワルファリンの薬力学プロファイルに及ぼす影響を評価する</li><li>健康男性被験者に、リキシセナチドとワルファリンを併用投与したときの臨床的忍容性及び臨床検査上の安全性をワルファリン単剤投与と比較する</li></ul>
<b>治験方法</b> : 健康男性被験者にリキシセナチドを反復投与したとき、ワルファリン 25 mg 単回経口投与の PK に及ぼす影響を評価する第 I 相、単施設、非盲検、ランダム化、2 投与順序、2 期、2 投与方法、クロスオーバー試験 投与期の Day 1 の朝に、リキシセナチドを併用せずにワルファリンを単剤投与する（投与方法 A）、又は投与期の Day 11 に、リキシセナチドとワルファリンを併用投与する（投与方法 B）。 割り付けられた投与順に従い、被験者に対し投与方法 A 又は B のいずれかから開始し、その後、もう一方の投与方法をクロスオーバーで実施した。投与方法 B では、被験者にリキシセナチド 10 µg を 1 日 1 回 7 日

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

<p>間皮下投与し、その後、更に 20 µg を 1 日 1 回 10 日間投与した。また、この投与期の Day 11（すなわち、20 µg のリキシセナチド投与 4 日目）にワルファリンも投与した。1 晩の絶食後、朝食の 30 分前にリキシセナチドを投与し、ワルファリンは朝食とともに 25 mg を単回経口投与した。</p>
<p><b>被験者数</b>：予定：16 名、ランダム化：16 名、投与：16 名 <b>評価対象</b>：薬力学：16 名、安全性：16 名、薬物動態：16 名</p>
<p><b>診断及び選択基準</b>： スクリーニング時の年齢 18～45 歳、体重 50.0～95.0 kg、BMI 18～28 kg/m<sup>2</sup>である健康男性被験者</p>
<p><b>被験薬</b>：リキシセナチド 用量：10 µg 及び 20 µg QD 反復投与 投与方法：皮下投与 ロット番号：FRA00931/40B001/BX10001578</p>
<p><b>投与期間</b>：10 µg QD で 7 日間、その後 20 µg QD で更に 10 日間皮下投与する（計 17 日間） <b>観察期間</b>：18 日間</p>
<p><b>併用薬</b>：ワルファリン 用量：投与方法 A：Day 1 にリキシセナチドと併用せずにワルファリンを単剤投与 投与方法 B：Day 11（20 µg 投与 4 日目）にリキシセナチドと併用してワルファリンを投与 投与方法：食事（朝食）とともに経口投与 ロット番号：8K45</p>
<p><b>対照薬</b>：なし</p>
<p><b>評価基準</b>： <b>薬力学</b>： INR：最高値、最高値までの時間、平均値（AUC<sub>(0-168h)</sub>、時間で標準化） <b>安全性</b>： TEAE、バイタルサイン（仰臥位及び立位での血圧と脈拍数）、体温、標準 12 誘導心電図、血液及び尿検査の安全性パラメータ、抗リキシセナチド抗体 <b>薬物動態</b>：  <ul style="list-style-type: none"> <li>• S-ワルファリン（主要評価項目）：ワルファリン単剤の単回投与（投与方法 A）又はリキシセナチドとの併用単回投与（投与方法 B）の C<sub>max</sub>、t<sub>max</sub>、AUC<sub>last</sub>、AUC</li> <li>• R-ワルファリン：ワルファリン単剤の単回投与（投与方法 A）又はリキシセナチドとの併用単回投与（投与方法 B）の C<sub>max</sub>、t<sub>max</sub>、AUC<sub>last</sub>、AUC</li> <li>• リキシセナチド：ワルファリン併用時における反復投与（投与方法 B）の C<sub>max</sub>、AUC<sub>(0-1)</sub>、t<sub>max</sub></li> </ul> </p>
<p><b>薬物動態用検体の採取時間及び分析方法</b>： R-及び S-ワルファリンの血漿中濃度測定用の検体は以下のように採取した。  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Day 1 のワルファリン投与前、及びその後 168 時間後（第 8 日、投与方法 A）までの規定時点に複数回採取</li> </ul> </p>

- Day 11 のワルファリン投与前、及びその後 168 時間後（第 18 日、投与方法 B）までの規定時点で複数回採取

投与方法 B では、リキシセナチド用検体も採取した。

- Day 9 及び Day 10 の投与前（トラフ値）、及び Day 11 の投与前から投与後 24 時間（= Day 12 の投与前）まで複数回採取

リキシセナチドの血漿中濃度は、バリデーション済みの ELISA 法で測定した。定量下限は 12 pg/mL であった。

R-及び S-ワルファリンの血漿中濃度は、バリデーション済みの液体クロマトグラフィー質量分析法で測定した。定量下限は 5.0 ng/mL であった。

#### 統計手法：

##### 薬力学：

INR の幾何平均プロファイルについて、ワルファリン投与からの経時推移を投与方法別にプロットした。INR の平均値、最高値及び最高値までの時間を、投与方法別に記述統計量を用いて要約した。

対数変換した INR の平均値と最高値について、SAS<sup>®</sup> PROC MIXED を用い、投与順序、投与期、投与方法を固定効果として、投与順序内での被験者ブロックに対する投与方法の分散共分散行列 R の構造に特定の仮定を置かない（unstructured）線形混合効果モデルにより解析した。

Log（パラメータ）= 投与順序 + 投与期 + 投与方法 + 誤差

線形混合効果モデルの枠組みで算出し逆対数変換することで、投与方法に関する幾何平均の比（ワルファリン単剤に対するリキシセナチドを併用した場合の比）の点推定値及び 90% 信頼区間を構成した。90% 信頼区間が完全に（0.80, 1.25）に含まれるならば、相互作用はないと結論することとした。

##### 補助解析：

結果の頑健性を評価するため、被験者番号\*L10408015 を除いた被験者集団で同様の解析を実施した。当該被験者では、リキシセナチドを併用した場合の R-及び S-ワルファリンの血漿中濃度が、ワルファリン単剤投与時の 20% のみであったためである。

INR プロファイルにおいて明らかな投与期の効果が認められたため、結果の頑健性を評価するため、投与期別の解析も実施した。

INR の幾何平均プロファイルについて、ワルファリン投与からの経時推移を投与期及び投与方法別にプロットした。INR の平均値、最高値及び最高値までの時間を、投与期及び投与方法別に記述統計量を用いて要約した。

各投与期別に、対数変換した INR の平均値と最高値について、SAS<sup>®</sup> Proc Mixed を用い、投与方法を固定効果として線形混合効果モデルで解析した。

Log（パラメータ）= 投与方法 + 誤差

##### 安全性：

安全性の評価は、投与方法別に、個々の値（PCSA）と記述統計量（要約表）の検討に基づいて行った。

すべての有害事象は MedDRA を用いてコード化した。TEAE は器官別大分類と基本語で分類し、投与方法別に被験者数とその割合（%）で要約した。個々の臨床検査値、バイタルサイン及び心電図データについて、PCSA 及び臨床検査基準範囲の上下限値を超えた値にはフラグを付加した。異常及び PCSA に該当した被験者の頻度を投与方法別に各種パラメータについて要約した。

抗リキシセナチド抗体について、ベースラインからの推移の頻度を投与順序別に示した。

\*新薬承認情報提供時に置き換え

**薬物動態：**

S-及びR-ワルファリン、及びリキシセナチドの PK パラメータを記述統計量を用いて要約した。

リキシセナチドを反復投与したときのワルファリン 25 mg 単回投与に及ぼす影響を調べるため、S-ワルファリンの対数変換した  $C_{max}$ 、 $AUC_{last}$  及び AUC について、SAS<sup>®</sup> Proc Mixed を用い、投与順序、投与期、投与法を固定効果として、投与順序内での被験者ブロックに対する投与法の分散共分散行列 R の構造に特定の仮定を置かない (unstructured) 線形混合効果モデルにより解析した。

Log (パラメータ) = 投与順序 + 投与期 + 投与法 + 誤差

線形混合効果モデルの枠組みで算出し逆対数変換することで、投与法に関する幾何平均の比 (ワルファリン単剤に対するリキシセナチドを併用した場合の比) の点推定値及び 90%信頼区間を構成した。

90%信頼区間が完全に (0.80, 1.25) に含まれるならば、相互作用はないと結論することとした。

**補助解析：**

結果の頑健性を評価するため、被験者番号\*L10408015 を除いた被験者集団で同様の解析を実施した。当該被験者の併用投与期間における S-及び R-ワルファリンへの曝露量がワルファリン単剤投与期間の約 20%のみであったためである。

**要約：**

**薬力学の結果：**

投与法 A を受けてから投与法 B (ワルファリンとリキシセナチドの併用) を受けた被験者 1 名 (被験者番号\*L10408015) で、R-及び S-ワルファリンの血漿中曝露量が平均値の約 20%しかなく、INR の上昇が認められなかった。原因は特定できず、特に、ワルファリン投与日に嘔吐はなかった。必要に応じて、本被験者のデータを含めた場合と除外した場合とで結果を示す。

**薬力学の結果：**

ワルファリンの PD プロファイルに対するリキシセナチドの影響の可能性を評価するため、ワルファリン投与後、8 日間 INR を測定した。単剤若しくは併用投与したワルファリンの INR プロファイルは同様であった (下表参照)。

ワルファリン単剤投与に対するワルファリンとリキシセナチド併用投与の比の点推定値と  
90%信頼区間 (薬力学解析対象集団)

Parameter	Comparison	Estimate	90% CI
Average INR <sup>(1)</sup>	Warfarin+Lixisenatide QD versus warfarin alone	1.04	(1.01, 1.07)
Peak INR <sup>(1)</sup>	Warfarin+ Lixisenatide QD versus warfarin alone	1.04	(0.97, 1.11)

(1): 被験者番号\*L10408015 を含む。

投与法にかかわらず、第 2 期の投与法での INR プロファイルが低くなり、投与期の効果が有意であった。この投与期の効果は 2 投与順序デザインによって完全にバランスが取れているため、結果の解釈に影響はないと考えられる。

**安全性の結果：**

ワルファリンとリキシセナチドの併用投与は安全であることが示された。ランダム化した全被験者が予定どおり治験を完了した。治験中止例はなく、また、重篤な有害事象も発現しなかった。

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

ワルファリンを投与した被験者において臨床的に重大な TEAE は発現しなかった。リキシセナチドを投与した被験者の TEAE は主に「胃腸障害」であり、軽度の「悪心」や「腹部不快感」等であった。被験者 2 名において軽度の「嘔吐」が認められた。1 名はリキシセナチド 10 µg の投与後（すなわち、ワルファリン未投与）で、もう 1 名はワルファリンとリキシセナチド 20 µg の併用投与後であった。リキシセナチド単剤投与と比較しても、ワルファリンとリキシセナチドの併用投与によって、TEAE の発現傾向及び発現率は変化しなかった。アレルギー反応が疑われる有害事象は認められなかった。

臨床検査、尿検査、バイタルサイン及び心電図データの解析から、臨床的に重大な異常は認められなかった。すべてのパラメータが治験中を通して安定していた。

被験者 7 名で、治験終了時又はその前に抗リキシセナチド抗体が検出された。このうち 4 名は第 1 期でワルファリンとリキシセナチドを併用投与した被験者であり、残りの 3 名は第 2 期で併用投与した被験者であった。

**薬物動態の結果：**

下表に S-ワルファリンの薬物動態パラメータに関する記述統計量を示す。

**ワルファリン単剤投与及びワルファリンとリキシセナチド併用投与時の S-ワルファリンの PK データ**

PK Parameter	Warfarin alone	Lixisenatide + Warfarin
$C_{max}$	1160 ± 173	970 ± 244
(ng/mL)	(15) [1150]	(25) [928]
$t_{max}^a$	1.00	8.00
(h)	(1.00 , 8.00)	(1.00 , 12.05)
$t_{1/2z}$	37.4 ± 8.80	40.8 ± 7.68
(h)	(24) [36.5]	(19) [40.2]
$AUC_{last}$	45200 ± 14300	46500 ± 15400
(h.ng/mL)	(32) [43300]	(33) [43900]
AUC	47200 ± 15700	49400 ± 17400
(h.ng/mL)	(33) [45000]	(35) [46500]

Mean ± SD (CV%) [Geometric mean]

a: Median (min, max)

S-ワルファリンの  $AUC_{last}$  及び AUC に対する 90%信頼区間は完全に治験実施計画書に規定する範囲 (0.80, 1.25) 内であったため、S-ワルファリン 25 mg 単回投与の PK にリキシセナチド 20 µg 反復投与による相互作用がないことが確認された。結論として、総曝露量において薬物間相互作用は認められなかった。

ワルファリンとリキシセナチドの併用をワルファリン単剤と比較した場合、 $C_{max}$  の 90%信頼区間は治験実施計画書規定の範囲に完全には入らなかった [S-ワルファリン  $C_{max}$  幾何平均の比の点推定値 : 0.81 倍 (90%信頼区間 : 0.68, 0.96) ]。しかし、この  $C_{max}$  への影響は主に被験者番号\*L10408015 によるものであったと考えられる。被験者\*L10408015 を除外した場合には、 $C_{max}$  の比の点推定値についても 90%信頼区間は規定範囲内に入った [0.88 倍 (90%信頼区間 : 0.82, 0.95) ]。

リキシセナチドによる胃排出の遅延効果が知られているため、 $t_{max}$  は遅延した (ワルファリン単剤時の中央値は 1 時間、リキシセナチドとの併用時では 8 時間)。

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

**結論：**

**薬物動態：**

S-ワルファリンの  $AUC_{last}$  及び AUC に対する 90%信頼区間は完全に治験実施計画書に規定する範囲 (0.80, 1.25) 内であったため、総曝露量に対してリキシセナチドの相互作用がないことが確認された。

$C_{max}$  について認められた相互作用 [S-ワルファリン  $C_{max}$  幾何平均の比の点推定値：0.81 倍 (90%信頼区間：0.68, 0.96)] は主に 1 名の異常値 (被験者番号\*L10408015) によるものであったと考えられる。この症例を除外した場合、 $C_{max}$  の比の点推定値についても規定範囲内に入り [0.88 倍 (90%信頼区間：0.82, 0.95)]、曝露量に有意な相互作用がないことが確認された。

**薬力学：**

INR プロファイルで示されるワルファリンの PD 作用に、リキシセナチド併用投与の影響は示唆されなかった。

**安全性：**

本治験条件において、全体的にワルファリンとリキシセナチドの併用投与は安全であることが示された。重篤な有害事象は報告されず、また、有害事象のために治験を中止した被験者もいなかった。TEAE の多くはリキシセナチド投与群で発現し、主に胃腸の有害事象であった。

本治験結果から、リキシセナチド投与開始時に、ワルファリン治療の変更を必要とする所見は認められなかった。

報告書の日付：20■■年■■月■■日

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

2.8 [INT10409] 健康男性被験者対象アトルバスタチン相互作用検討試験〔海外〕（参考資料）

[添付資料番号 5.3.3.4-2]

2.8.1 概要

表 10 - INT10409 試験の概要

<b>治験実施計画書の識別コード</b> : INT10409
<b>治験の標題</b> : 健康男性被験者にアトルバスタチンを反復投与したときの薬物動態に対するリキシセナチド反復投与の影響の検討（非盲検、ランダム化、1投与順序、2期、並行、クロスオーバー試験）
<b>治験責任医師</b> : ■■■■■ (■■■■■)
<b>実施医療機関</b> : 単施設、ドイツ
<b>公表文献</b> : なし
<b>治験期間</b> : 治験開始日 : 20■■年■■月■■日 治験終了日 : 20■■年■■月■■日
<b>開発のフェーズ</b> : 第I相
<b>目的</b> : 主要目的: 朝又は夕に投与したアトルバスタチンの薬物動態に及ぼすリキシセナチドの影響を検討する。 副次目的 : <ul style="list-style-type: none"><li>アトルバスタチン代謝物（パラ-及びオルト-ヒドロキシアトルバスタチン）の薬物動態に及ぼすリキシセナチドの影響を検討する。</li><li>リキシセナチドとアトルバスタチンを併用した時の安全性を検討する。</li></ul>
<b>治験方法</b> : 単施設、非盲検、ランダム化、1投与順序、2期、並行、クロスオーバー試験
<b>被験者数</b> : 予定 : 36名、ランダム化 : 36名、投与 : 36名 <b>評価対象</b> : 安全性 : 36名、薬物動態 : 36名
<b>診断及び選択基準</b> : 年齢 18~45歳、BMI 28 kg/m <sup>2</sup> 以下の健康男性被験者
<b>治験薬</b> : リキシセナチド（第2期のみ） : 朝、リキシセナチド 10 µg（100 µg/mL注射剤）を投与する。その後 20 µg に増量する。 アトルバスタチン : 第1期及び第2期の朝（A群）又は夕（B群）に 40 mg の錠剤を投与する。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

用量：リキシセナチド：10 µg 及び 20 µg 1日1回、アトルバスタチン：40 mg 1日1回 投与方法：リキシセナチド：ペン型注入器を使用し、皮下投与、アトルバスタチン：経口投与 ロット番号：リキシセナチド：FRA-00931/40B001/BX1000578、アトルバスタチン：0531048D
<b>投与期間：</b> リキシセナチド： 第2期の Day 1～7に、10 µg を1日1回朝投与し（A、B両群）、Day 8～14（A群）又は Day 8～15（B群）に、20 µg を1日1回朝投与する。 アトルバスタチン： ・第1期の Day 1～6に、1日1回朝（A群）又は夕（B群）投与する。 ・リキシセナチドを投与する第2期の Day 9～14にも、1日1回朝（A群）又は夕（B群）投与する。 <b>観察期間：</b> 各被験者の観察期間は5週間である。
<b>評価基準：</b> <b>薬物動態：</b> 主要評価項目 リキシセナチドの反復投与がアトルバスタチン反復投与のPKパラメータ（ $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 、 $AUC_{0-24}$ ）に及ぼす影響を解析する。 副次評価項目 ・アトルバスタチンの薬物動態： $t_{max}$ ・各投与方法についてアトルバスタチンの活性代謝物オルト-ヒドロキシ-アトルバスタチン酸とパラ-ヒドロキシ-アトルバスタチン酸のPKパラメータ（ $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 、 $AUC_{0-24}$ ）を記述統計量を用いて要約する。 ・リキシセナチドの薬物動態： $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 、 $AUC_{0-24}$ <b>安全性：</b> 有害事象（自覚症状、他覚所見）、血液学的検査及び血液生化学検査、診察、体温、尿検査、バイタルサイン及び標準12誘導心電図、抗リキシセナチド抗体
<b>薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：</b> ・アトルバスタチン酸、オルト-ヒドロキシ-アトルバスタチン酸及びパラ-ヒドロキシ-アトルバスタチン酸の血漿中濃度測定用検体は、第1期（アトルバスタチン単剤投与）の Day 6～7 及び第2期（アトルバスタチンとリキシセナチドの併用投与）の Day 14～15 に、投与前と投与24時間後までの規定時点で複数回採取した。 ・リキシセナチド用検体は第2期でのみ採取し、Day 11～13の投与前（トラフ値）と、Day 14～15の投与24時間後までの複数回採取した。 リキシセナチドの血漿中濃度は、バリデーション済みのELISA法で測定した。定量下限は12 pg/mLであった。 ・アトルバスタチンと代謝物の血漿中濃度は、バリデーション済みのLC-MS/MS法で測定した。定量下限は0.100 ng/mLであった。

**統計手法：**

**薬物動態：**

**主要評価項目**

反復投与したリキシセナチドがアトルバスタチン反復投与の PK パラメータに及ぼす影響について、対数変換した  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-T}$  ( $=AUC_{0-24}$ ) を用い、線形混合効果モデルで解析し、幾何平均の比（アトルバスタチン単剤に対するリキシセナチドを併用した場合の比）の点推定値及び両側 90%信頼区間を算出した。

$C_{max}$  及び  $AUC_{0-T}$  ( $=AUC_{0-24}$ ) について 90%信頼区間が完全に (0.8, 1.25) に含まれるならば、相互作用はないとすることとした。

**副次評価項目**

各投与法の PK パラメータについて記述統計量を用いて要約した。アトルバスタチン代謝物の対数変換した  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-T}$  ( $=AUC_{0-24}$ ) を線形混合効果モデルで解析した。幾何平均の比（アトルバスタチン単剤に対するリキシセナチドを併用した場合の比）の点推定値及び 90%信頼区間を算出した。

**安全性：**

安全性データの評価は個々の値（臨床的に意味がある異常値）と記述統計量の検討に基づいて行った。有害事象については、MedDRA) の器官別大分類と基本語で分類した TEAE の頻度を投与群別に表にし、全有害事象を一覧にした。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図データについて、PCSA 基準に該当した個々の値にはフラグを付加した。異常値及び PCSA を示した被験者の頻度を投与群別に要約した。

**要約：**

**薬物動態の結果：**

下表に、アトルバスタチンとその 2 種類の主要代謝物の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  について、アトルバスタチン単剤に対するリキシセナチドとの併用時の比の点推定値と 90%信頼区間を示す。アトルバスタチンについては  $t_{max}$  も示す。

• アトルバスタチン

**アトルバスタチン 朝投与 (A 群) –  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-T}$**

Parameter	Comparison	Estimate	90% CI
$C_{max}$	Atorvastatin (m)+ Lixisenatide vs. Atorvastatin (m)	0.69	(0.55, 0.86)
$AUC_{0-T}$	Atorvastatin (m)+ Lixisenatide 0 vs. Atorvastatin (m)	1.08	(0.99, 1.18)

(m): PK parameters are for Atorvastatin morning

**アトルバスタチン 夕投与 (B 群) –  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-T}$**

Parameter	Comparison	Estimate	90% CI
$C_{max}$	Atorvastatin (e)+ Lixisenatide vs. Atorvastatin (e)	1.66	(1.36, 2.03)
$AUC_{0-T}$	Atorvastatin (e)+ Lixisenatide vs. Atorvastatin (e)	1.27	(1.18, 1.36)

(e): PK parameters are for Atorvastatin evening

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

朝又は夕投与 (A 群 + B 群) – t<sub>max</sub>

	Morning	Evening
Atorvastatin alone		
t <sub>max</sub> (h)	1.50 (0.50, 4.00)	2.00 (1.00, 4.00)
Atorvastatin + Lixisenatide		
t <sub>max</sub> (h)	4.03 (0.50, 10.03)	1.76 (1.00, 4.02)

Median (Min, Max)

• パラ-ヒドロキシ-アトルバスタチン

アトルバスタチン 朝投与 (A 群)

Parameter	Comparison	Estimate	90% CI
C <sub>max</sub>	Atorvastatin (m)+ Lixisenatide vs. Atorvastatin (m)	1.44	(1.27, 1.62)
AUC <sub>0-τ</sub>	Atorvastatin (m)+ Lixisenatide vs. Atorvastatin (m)	1.47	(1.32, 1.63)

(m): PK parameters are for Atorvastatin morning

アトルバスタチン 夕投与 (B 群)

Parameter	Comparison	Estimate	90% CI
C <sub>max</sub>	Atorvastatin (e)+ Lixisenatide vs. Atorvastatin(e)	1.52	(1.32, 1.75)
AUC <sub>0-τ</sub>	Atorvastatin (e)+ Lixisenatide vs. Atorvastatin(e)	1.48	(1.37, 1.60)

(e): PK parameters are for Atorvastatin evening

• オルト-ヒドロキシ-アトルバスタチン

アトルバスタチン 朝投与 (A 群)

Parameter	Comparison	Estimate	90% CI
C <sub>max</sub>	Atorvastatin (m)+ Lixisenatide vs. Atorvastatin(m)	0.92	(0.79, 1.07)
AUC <sub>0-τ</sub>	Atorvastatin (m)+ Lixisenatide vs. Atorvastatin(m)	1.23	(1.14, 1.33)

(m): PK parameters are for Atorvastatin morning

アトルバスタチン 夕投与 (B 群)

Parameter	Comparison	Estimate	90% CI
C <sub>max</sub>	Atorvastatin (e)+ Lixisenatide vs. Atorvastatin(e)	1.37	(1.16, 1.61)
AUC <sub>0-τ</sub>	Atorvastatin (e)+ Lixisenatide vs. Atorvastatin(e)	1.31	(1.21, 1.43)

(e): PK parameters are for Atorvastatin evening

**安全性の結果：**

治験中に重篤な有害事象は報告されなかった。

本治験で報告された TEAE の多くは、他の治験で既に報告されている「食欲減退」、「悪心」及び「腹部膨満」であった。アトルバスタチン単剤投与中（第 1 期）に TEAE を発現した被験者は少なかったが、リキシセナチド単剤投与期（第 2 期）には両群（アトルバスタチンの朝投与群と夕投与群）で多くなった。

アトルバスタチン単剤投与時とリキシセナチド単剤投与時について、TEAE を発現した被験者数及び TEAE 件数は A（朝投与）群と B（夕投与）群で同様であった。TEAE を発現した被験者数はリキシセナチドの単剤投与時と併用投与時とで同様であったが、リキシセナチド単剤から併用に切り替えた後の方が、両群ともに TEAE が多く報告された。これは第 2 期に、アトルバスタチン投与の開始と並行して、リキシセナチドの 1 日用量を 10 µg から 20 µg に増量したことによるものと考えられる。

第 2 期の併用期間において、TEAE を発現した被験者数は A 群と B 群で同様であった。しかし、夕投与の B 群は被験者数が少ない（2 名脱落したため）にも関わらず、TEAE 件数は約 2 倍であった。TEAE 件数に関するこの差については原因は不明である。

B 群（アトルバスタチン夕投与）の 1 名（被験者番号\*L10409003）が、第 1 期の Day 4 に TEAE 「歯肉痛」が発現したため投与を中止した。更に別の B 群の 1 名（被験者番号\*L10409028）は、第 2 期の開始前に併用禁止薬（シプロフロキサシン塩酸塩）を使用したため治験を中止した。

アレルギー反応に関連する有害事象は報告されなかった。

バイタルサイン及び心電図パラメータについて、PCSA はほとんど認められなかった。治験中、被験者 17 名に抗リキシセナチド抗体が検出された（A 群 9 名、B 群 8 名）。B 群において、抗リキシセナチド抗体陽性被験者のうち 1 名は試験開始時点で陽性を示し、他の 1 名は投与前抗体データは欠測であった。また、抗リキシセナチド抗体陽性被験者の内 2 名では、アトルバスタチン及びその代謝物の薬物動態評価日（第 2 期 Day 14）に陽性を示した。

**結論：**

**薬物動態の結論：**

朝投与したアトルバスタチンの  $AUC_{0-24}$  (=  $AUC_{0-24}$ ) の 90%信頼区間は (0.8, 1.25) の範囲内であり、リキシセナチドの併用投与によって影響を受けなかった。C<sub>max</sub> はわずかに低下した。

アトルバスタチンをリキシセナチド投与から 12 時間遅らせて投与した場合（夕投与）、AUC 及び C<sub>max</sub> について、アトルバスタチンのバイオアベイラビリティが明らかに増加した。これらの PK パラメータの 90%信頼区間は治験実施計画書に規定した (0.8, 1.25) の範囲内には入らなかった。

朝にアトルバスタチンとリキシセナチドを併用投与したとき、アトルバスタチンの t<sub>max</sub> は明らかに遅延した。これはリキシセナチドによる胃排出遅延が原因と考えられた。夕投与群では、このような t<sub>max</sub> の遅延は見られなかった。

アトルバスタチン及びその代謝物の薬物動態評価日（第 2 期 Day 14）に、被験者 2 名で抗リキシセナチド抗体陽性を示したが、リキシセナチドの薬物動態に対する影響は見られなかった。

夕にアトルバスタチンを投与しリキシセナチドを併用投与した場合をアトルバスタチン単剤投与時と比較すると、曝露量の増加が認められたが、その差についての原因は不明である。夕投与のアトルバスタチンの t<sub>max</sub> は影響を受けなかったため、リキシセナチドによる胃排出の低下は恐らく影響していないものと考えられる。今回の試験では、投与順序の影響を除くことはできなかった。更に、アトルバスタチンの夕投与と朝投与による曝露量の比較では、第 1 期（アトルバスタチン単剤の朝投与対夕投与）でも同様に差が見られた。このことは、アトルバスタチン曝露量の差はリキシセナチドと関係がない可能性を示唆している。

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

アトルバスタチンの2種類の主要代謝物についての点推定値から、リキシセナチドとの併用時はアトルバスタチン単剤投与時よりも  $C_{max}$  及び AUC が高いことが示された。朝及び夕に投与した両群で、この上昇（約 25~50%）は同様であったが、例外的に、朝投与群のオルト-ヒドロキシ-アトルバスタチンの  $C_{max}$  は低下した（8%）。アトルバスタチン及びその代謝物の曝露量が並行して増加したことは、リキシセナチドの投与がアトルバスタチンの代謝を阻害していないことを示している。

**安全性の結論：**

アトルバスタチン単剤投与時とリキシセナチド単剤投与時において、TEAEを発現した被験者数及びTEAE件数はA群とB群で同様であった。リキシセナチド単剤投与からアトルバスタチン併用投与に切り替えた後に、両群とも多くのTEAEが報告された。これは恐らくリキシセナチドの1日用量が10から20  $\mu\text{g}$  に増量したことが起因していると考えられる。

併用投与では、TEAEを発現した被験者数はA群とB群で同様であったが、TEAE件数に関しては、原因は不明であるが、夕投与のB群で約2倍高かった。

報告書の日付：20■■年■■月■■日

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

2.9 [INT10782] 健康被験者対象ラミプリル相互作用検討試験〔海外〕（参考資料）

[添付資料番号 5.3.3.4-3]

2.9.1 概要

表 11 - INT10782 試験の概要

<b>治験実施計画書の識別コード</b> : INT10782
<b>治験の標題</b> : 健康被験者にリキシセナチド 20 µg を反復皮下投与下でラミプリル 5 mg 1 日 1 回 6 日間反復経口投与する薬物動態学的相互作用試験（非盲検、ランダム化、2 投与順序、2 投与方法クロスオーバー試験）
<b>治験責任医師</b> : █████ (████████████████████)
<b>実施医療機関</b> : 単施設、ドイツ
<b>公表文献</b> : なし
<b>治験期間</b> : 治験開始日 : 20██年██月██日 治験終了日 : 20██年██月██日
<b>開発のフェーズ</b> : 第 I 相
<b>目的</b> : 主要目的 : <ul style="list-style-type: none"><li>健康被験者にリキシセナチド 20 µg を反復皮下投与したときのラミプリル及びその活性代謝物ラミプリラートの薬物動態プロファイルに及ぼす影響を評価する。</li></ul> 副次目的 : <ul style="list-style-type: none"><li>健康被験者にリキシセナチド 20 µg を反復皮下投与したときのラミプリルの薬力学的作用反応に及ぼす影響を評価する。</li><li>ラミプリルを併用投与したときのリキシセナチド 20 µg 反復皮下投与の薬物動態プロファイルを評価する。</li><li>健康被験者にリキシセナチドとラミプリルを併用投与したときの臨床的忍容性及び臨床検査上の安全性をラミプリル単剤投与と比較検討する。</li></ul>
<b>治験方法</b> : 単施設、非盲検、ランダム化、2 投与方法（ラミプリル単剤投与、ラミプリル・リキシセナチド併用投与）、2 期、2 投与順序、クロスオーバー試験。2 期の間に 23 日間以上の休薬期間をおく（第 1 期ラミプリル最終観測日～第 2 期ラミプリル初回投与日）

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

<p><b>被験者数：</b> 予定：30名、ランダム化：30名、投与：30名</p> <p><b>評価対象：</b> 薬物動態：29名（PKパラメータ）/26名（推測統計）、薬力学：26名、安全性：30名</p>
<p><b>診断及び選択基準：</b>年齢 18～45 歳の健康男女被験者</p>
<p><b>被験薬：</b>リキシセナチド 100 µg/mL 皮下投与用注射剤が充てんされた 3 mL ガラスカートリッジ</p> <p>用量：ラミプリル・リキシセナチド併用投与期の Day 1～Day 7 に 10 µg を、Day 8～Day 14 に 20 µg を 1 日 1 回投与する。</p> <p>投与方法：空腹時皮下投与</p> <p>ロット番号：FRA01181/40U006 BX1001031</p>
<p><b>投与期間：</b>14 日間</p> <p><b>観察期間：</b>最大 92 日間（スクリーニング、導入期、2 投与期、休薬期間及び事後観察を含む）</p>
<p><b>併用薬：</b>ラミプリル（Delix<sup>®</sup> 5 mg 錠）</p> <p>用量：ラミプリル単剤投与期の Day 1～Day 6、及びラミプリル・リキシセナチド併用投与期の Day 9～Day 14 に 5 mg を 1 日 1 回投与する。</p> <p>投与方法：経口投与</p> <p>ロット番号：C498 及び H514</p>
<p><b>評価基準：</b></p> <p><b>薬力学：</b></p> <p>以下の各投与における N-Acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro（AcSDKP）テトラペプチドの AUC<sub>(0-24h)</sub>（投与時点から投与後 24 時間までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積）のベースラインからの変化量</p> <p>投与方法 A；ラミプリル 5 mg 1 日 1 回 6 日間単剤投与（Day -1 [ベースライン]～Day 6）</p> <p>投与方法 B；ラミプリルとリキシセナチドとの 1 日 1 回 6 日間併用投与（Day 8 [ベースライン]～Day 14）</p> <p>AcSDKP 測定用血液検体を以下のように採取した。</p> <p>ラミプリル単剤投与期；Day -1（-24、-22、-20、-18、-16 及び -12 時間）、Day 1（投与直前）及び Day 6（投与直前、投与後 2、4、6、8、12 及び 24 時間）</p> <p>ラミプリルとリキシセナチド併用投与期；Day 8（0、2、4、6、8、12 及び 24 時間）及び Day 14（投与直前、投与後 2、4、6、8、12 及び 24 時間）</p> <p><b>安全性：</b></p> <p>TEAE（自覚症状及び他覚所見）、標準臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査、尿検査）、ベースライン及び治験終了時のカルシトニン、バイタルサイン及び標準 12 誘導心電図（自動計測）、抗リキシセナチド抗体。</p> <p><b>薬物動態：</b>リキシセナチド、ラミプリル及びラミプリル代謝物ラミプリラートの血漿中薬物濃度を用い、ノンコンパートメントモデルにより、C<sub>max</sub>、t<sub>max</sub>、C<sub>trough</sub>、AUC<sub>(0-24)</sub>（定常状態における投与後 0 時間から投与後 24 時間までの血漿中薬物濃度から台形法により求めた血漿中薬物濃度－時間曲線下面積 = AUC<sub>T</sub>）を求めた。</p>

**薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：**

ラミプリルの血漿中濃度測定用の検体を以下のように採取した。

- ラミプリル単剤投与期：Day 1、Day 4、Day 5 及び Day 6 の投与前、及び Day 6 の投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8、12、16 及び 24 時間
- ラミプリルとリキシセナチド併用投与期：Day 9、Day 12、Day 13 及び Day 14 の投与前、及び Day 14 の投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8、12、16 及び 24 時間

リキシセナチドの血漿中濃度測定用の検体を以下のように採取した。

- ラミプリルとリキシセナチド併用投与期：Day 1、Day 11～13 及び Day 14 のリキシセナチド投与前、及び Day 14 の投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12 及び 24 時間

リキシセナチドの血漿中濃度はバリデーショソ済みの ELISA 法で測定した。定量下限は 12 pg/mL であった。ラミプリル及びラミプリラートの血漿中濃度は LC-MS/MS 法で測定した。定量下限はそれぞれ 0.5 ng/mL であった。

**統計手法：**

**薬物動態：**

ラミプリル、ラミプリラート及びリキシセナチドの PK パラメータは、記述統計量を用いて要約した。反復投与したリキシセナチドがラミプリル反復投与の PK パラメータに及ぼす影響を調べるため、対数変換した  $C_{max}$  (ラミプリラート) 及び  $AUC_{0-24}$  (ラミプリル及びラミプリラートでは  $AUC_T$  に相当) を、SAS PROC MIXED<sup>®</sup>を用い、投与方法、性別、投与期及び投与順序を固定効果として、性別ごとの投与順序内での被験者ブロックに対する投与法の分散共分散行列 R の構造に特定の仮定を置かない (unstructured) 線形混合効果モデルで解析した。

線形混合効果モデルの枠組みで算出し逆対数変換することで、ラミプリル単剤に対するリキシセナチドを併用した場合の幾何平均の比の点推定値及び 90%信頼区間を構成した。90%信頼区間が完全に (0.80, 1.25) に含まれるならば、相互作用はないと結論することとした。副次 PK パラメータ (ラミプリルの  $C_{max}$ ) についても同様の解析を行った。ラミプリル、ラミプリラート及びリキシセナチドの定常状態については、併用投与期のグラフ (日に対する  $C_{trough}$ ) で評価した。

**薬力学：**

反復投与したリキシセナチドがラミプリル反復投与の PD パラメータ (AcSDKP :  $AUC_{0-24}$  の投与期のベースラインからの変化量) に及ぼす影響を調べるため、AcSDKP の対数変換した  $AUC_{0-24}$  の投与期のベースラインからの変化量を、SAS PROC MIXED<sup>®</sup>を用い、投与方法、性別、投与期及び投与順序を固定効果として、性別ごとの投与順序内での被験者ブロックに対する投与法の分散共分散行列 R の構造に特定の仮定を置かない (unstructured) 線形混合効果モデルで解析した。

ラミプリル単剤に対するリキシセナチドを併用した場合の AcSDKP の  $AUC_{0-24}$  の投与期のベースラインからの変化量の幾何平均の比の点推定値及び 90%信頼区間を、線形混合効果モデルの枠組みで算出した。

**安全性：**

安全性の評価は、投与方法 (ラミプリル単剤投与、リキシセナチド単剤投与、ラミプリルとリキシセナチド併用投与) 別に、PCSA を含む個々の値及び記述統計量の検討に基づいて行った。

TEAE (MedDRA を用いてコード化) は器官別大分類と基本語で分類し、投与方法別に被験者数とその割合 (%) で要約した。PCSA 基準に該当及び臨床検査基準範囲の上下限値を超えた個々の臨床検査値、バイタルサイン及び心電図データにはフラグを付加した。PCSA 及び異常 (該当する場合) に該当した被験者の頻度を投与方法別に要約した。

カルシトニンの実測値及びベースラインからの変化量を投与順序及び被験者別に一覧にした。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

抗リキシセナチド抗体の結果を一覧にし、全試験期間について頻度表を用いて投与順序別に要約した。

要約：

薬物動態の結果：

嘔吐の影響が考えられるデータを除外したラミプリル及びラミプリラートの記述統計量を下表に示す。

ラミプリル単剤及びリキシセナチドとの併用投与時のラミプリル及びラミプリラートのPKパラメータ

Mean ± SD (Geometric Mean) [CV%]	Plasma Ramipril		Plasma Ramiprilat	
	Lixisenatide +			
	Ramipril alone	Ramipril	Ramipril alone	Ramipril
N	29	26	29	26
AUC <sub>T</sub> (h.ng/mL)	9.04 ± 4.27 (8.28) [47.2]	11.1 ± 5.02 <sup>b</sup> (10.2) [45.4]	88.8 ± 17.0 (87.2) [19.1]	96.6 ± 19.8 (94.7) [20.5]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	12.1 ± 6.60 <sup>c</sup> (10.6) [54.5]	5.09 ± 4.32 <sup>c</sup> (3.86) [84.8]	9.03 ± 3.45 (8.40) [38.2]	8.74 ± 2.98 (8.29) [34.1]
t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	0.50 (0.25 - 0.75)	2.78 (0.52 - 6.02)	2.50 (1.50 - 5.00)	5.02 (2.03 - 8.02)

a: Median (Min - Max)

b: n=21

c: secondary parameter

ラミプリルの薬物動態における、ラミプリル単剤投与に対するリキシセナチドとの併用投与の比の推定値を下表に示す。

ラミプリルのPKにおける投与方法間の比の点推定値及び90%信頼区間

Parameter	Comparison	Estimate	90% CI
AUC <sub>0-24</sub>	Ramipril + lixisenatide vs. Ramipril	1.21	(1.06, 1.39)
C <sub>max</sub>	Ramipril + lixisenatide vs. Ramipril	0.37	(0.29, 0.46)

ラミプリラートのPKにおける、ラミプリル単剤投与に対するリキシセナチドとの併用投与の比の推定値を下表に示す。

ラミプリラートのPKにおける投与方法間の比の点推定値及び90%信頼区間

Parameter	Comparison	Estimate	90% CI
AUC <sub>0-24</sub>	Ramipril + lixisenatide vs. Ramipril	1.11	(1.06, 1.16)
C <sub>max</sub>	Ramipril + lixisenatide vs. Ramipril	1.02	(0.92, 1.14)

活性実体であるラミプリラートのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24</sub>(AUC<sub>T</sub>に相当)について、90%信頼区間は完全に(0.80, 1.25)の範囲内であったため、ラミプリル5mg反復投与時のラミプリラートの薬物動態に対するリキ

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

シセナチド 20 µg 反復投与による相互作用はないことが示された。

ラミプリルについては、相互作用がないことは示されなかった。AUC<sub>(0-24h)</sub> (AUC<sub>T</sub>に相当) については 90%信頼区間は完全には (0.80, 1.25) の範囲に入らず、副次パラメータである C<sub>max</sub> については完全にこの範囲外であった。

しかしながら、ラミプリルの活性代謝物であるラミプリラートにおいては相互作用がないこと、及びラミプリル自体の AUC<sub>(0-24h)</sub> (AUC<sub>T</sub>に相当) の点推定値及び信頼区間の幅を考慮すると、全体としての影響は臨床的に意味のある相互作用であるとは考えられない。

**薬力学の結果：**

ラミプリルとリキシセナチド併用投与時において、AcSDKP の AUC<sub>(0-24h)</sub> のベースラインからの平均変化量は、ラミプリル単剤よりも高かった (それぞれ平均 0.442 h.nmol/L 及び 0.382 h.nmol/L)。ラミプリルとリキシセナチド併用投与時の AcSDKP の AUC<sub>(0-24h)</sub> のベースラインからの変化量のラミプリル単剤投与に対する比の 90%信頼区間は (0.80, 1.25) の範囲には入らなかった。この PD パラメータからは、リキシセナチド反復投与がラミプリルの薬力学作用へ影響を与えないと結論付けることはできなかった。

AcSDKP 濃度の上昇は、リキシセナチドとの併用に比べラミプリル単剤で速かった。C<sub>max</sub> はラミプリル単剤と比較してリキシセナチドとの併用でわずかに高く、その到達時間は 4 時間遅延した。

**AcSDKP に対する AUC<sub>(0-24h)</sub> の比の点推定値及び 90%信頼区間 (薬力学解析対象集団)**

Comparison	Estimate	90% CI
Ramipril + Lixisenatide vs. Ramipril alone	1.19	(1.03, 1.37)

**安全性の結果：**

全体として、単剤投与及びラミプリル 5 mg との併用投与においてリキシセナチドの忍容性は良好であった。治験中に重篤な TEAE は報告されなかった。ラミプリルとリキシセナチド併用投与時に被験者 1 名が、両腕、乳房の谷間及び背中の中程度の痒みを伴う蕁麻疹様発疹、顔面紅潮、及び軽度の喉の詰まり感を含むアレルギー反応のため治験薬の投与を中止した。アレルギー反応は、本試験において特に注目すべき有害事象に規定されており、アレルギー反応評価委員会に報告された。

ラミプリルとリキシセナチド併用投与時に TEAE を示した被験者数は、ラミプリル単剤投与時に比べ多かった。特に、「代謝および栄養障害」及び「胃腸障害」の TEAE がラミプリル単剤投与に比べ 2 剤併用投与で多く報告された。これらの TEAE は、特に「食欲減退」、「悪心」、「嘔吐」、「おくび」、「腹部膨満」及び「口内乾燥」であった。また同様に「浮動性めまい」、「頭痛」、「味覚異常」及び「傾眠」といった神経学的症状が、ラミプリル単剤投与に比べラミプリルとリキシセナチド併用投与で多く報告された。しかしながら、上記分類の TEAE を示した被験者数は、リキシセナチド単剤投与時に比較してラミプリルとリキシセナチド併用投与に多くはなく、リキシセナチドの有害事象プロファイルがラミプリルとの併用によって明らかに悪化することはなかった。最も多く報告された TEAE は「悪心」であった。すべての TEAE は軽度若しくは中等度であり、後遺症なしに回復した。

臨床検査値に臨床的に意味のある変動は認められなかった。治験終了日に被験者 2 名のクレアチンホスホキナーゼ上昇が PCSA に該当したが、激しい身体活動によるものと考えられた。これらの検査値は追跡調査において基準範囲内に回復した。

バイタルサイン及び心電図パラメータに臨床的に意味のある変動は認められなかった。数名の被験者において、ラミプリル単剤投与及びラミプリルとリキシセナチド併用投与時に収縮期及び/又は拡張期血圧の低下が PCSA に該当したが、ラミプリル・リキシセナチド併用投与期におけるリキシセナチド単剤投与時には認められなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

**結論：**

ラミプリルの活性代謝物であるラミプリラートの  $C_{max}$  及び  $AUC_{(0-24h)}$  ( $AUC_T$ に相当) について、ラミプリル単剤投与に対するリキシセナチドとの併用投与の比の 90%信頼区間は完全に (0.80, 1.25) の範囲内であったため、定常状態においてラミプリル 5 mg 反復投与時のラミプラートの PK に対するリキシセナチド 20  $\mu$ g 反復投与による相互作用はないことが示された。

ラミプリルについては、相互作用がないことは示されなかった。 $AUC_{(0-24h)}$  ( $AUC_T$ に相当) については 90%信頼区間は完全には (0.80, 1.25) の範囲に入らず、副次パラメータである  $C_{max}$  については完全にこの範囲外であった。

ラミプリル単剤投与に対するリキシセナチドとの併用投与時の AcSDKP の  $AUC_{(0-24h)}$  の投与期のベースラインからの変化量の比について、90%信頼区間は (0.80, 1.25) の範囲には入らなかった。したがって、リキシセナチド反復投与が定常状態のラミプリルの薬力学へ影響を与えないと結論することはできなかった。

1 日量 10 及び 20  $\mu$ g のリキシセナチド単剤を皮下投与したとき、または 1 日量 5 mg のラミプリルと 1 日量 20  $\mu$ g のリキシセナチドの皮下投与とを併用投与したとき、リキシセナチドの忍容性は良好であった。これらの 2 投与方法間において、TEAE を報告した被験者数に意味のある違いは認められなかった。しかしながら、ラミプリルとリキシセナチド併用投与で TEAE を示した被験者数は、ラミプリル単剤投与よりも多かった。

ラミプリルとリキシセナチド併用投与時に被験者 1 名が、浮動性めまい、悪心及び頭痛を伴うそう痒、蕁麻疹様発疹、顔面紅潮、及び軽度の喉の詰まり感を含むアレルギー反応のため治験薬の投与を早期に中止した。

報告書の日付： 20■■年 ■月 ■日

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

2.10 [INT10783] 健康被験者対象ジゴキシン相互作用検討試験 [海外] (参考資料)

[添付資料番号 5.3.3.4-4]

2.10.1 概要

表 12 - INT10783 試験の概要

<b>治験実施計画書の識別コード</b> : INT10783
<b>治験の標題</b> : 健康被験者にリキシセナチド 20 µg を反復皮下投与したときのジゴキシン 0.25 mg 7 日間反復経口投与に対する薬物動態相互作用試験 (非盲検、ランダム化、2 投与順序クロスオーバー試験)
<b>治験責任医師</b> : █████ (████████████████████)
<b>実施医療機関</b> : 単施設、ドイツ
<b>公表文献</b> : なし
<b>治験期間</b> : 治験開始日 : 20██年██月██日 治験終了日 : 20██年██月██日
<b>開発のフェーズ</b> : 第 I 相
<b>目的</b> : 主要目的 : 健康被験者にリキシセナチド 20 µg を反復皮下投与したときのジゴキシンの薬物動態プロファイルに及ぼす影響を評価する。 副次目的 : 健康被験者にジゴキシンとリキシセナチドを併用投与したときの臨床的忍容性及び臨床検査上の安全性をジゴキシン単剤投与と比較評価する。
<b>治験方法</b> : 単施設、非盲検、ランダム化、2 投与順序、2 期、2 投与法、クロスオーバー試験。2 期の間に 14 日間以上の休薬期間をおく。
<b>被験者数</b> : 予定 : 24 名、ランダム化 : 24 名、投与 : 24 名 <b>評価対象</b> : 安全性 : 24 名、薬物動態 : 24 名
<b>診断及び選択基準</b> : 年齢 18~45 歳の健康男女被験者
<b>被験薬</b> : ガラスカートリッジに充てんしたリキシセナチド 300 µg を含む皮下投与用無菌水溶液 3 mL (100 µg/mL) <b>用量</b> : 10 µg QD で 7 日間投与し (投与法 B の Day 1~7) 、その後 20 µg QD で 10 日間投与する (投与

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

<p>法 B の Day 8~17)。</p> <p>投与方法：朝食 30 分前の空腹状態で、ペン型注入器を用いて皮下投与する。</p> <p>ロット番号：FRA-00931/40B001/BX1000578</p>
<p><b>投与期間：</b> 17 日間（投与法 B）</p> <p><b>観察期間：</b></p> <p>スクリーニング（組入れの 3~21 日前）、投与法 A（Day -1 を含む 9 日間）、投与法 B（Day -1 を含む 19 日間）、休薬期間（投与期の間で 14 日間以上）、事後観察（事後検査日を含む 14~17 日間）からなる約 11 週間</p>
<p><b>併用薬：</b> ジゴキシシ（Lanacor<sup>®</sup>） 0.25 mg 錠</p> <p>用量：各投与期の初日に 0.25 mg BID 投与し、その後 0.25 mg QD 投与で 6 日間、計 7 日間投与する。Day 1~7 はリキシセナチドの併用なし（投与法 A）、Day 11~17 は併用あり（投与法 B）とする。</p> <p>投与方法：食事条件下（中程度脂肪食）で、240 mL の非炭酸水とともに経口投与する。Day 1（投与法 A）及び Day 11（投与法 B）の朝食時及び夕食時に BID 投与し、Day 2~7（投与法 A）及び Day 12~17（投与法 B）の朝食時に QD 投与する。</p> <p>ロット番号：801</p>
<p><b>評価基準：</b></p> <p><b>薬物動態：</b></p> <p>主要評価項目：</p> <p>ジゴキシシの <math>C_{max}</math> の実測値及び台形法を用いて算出した投与間隔（0-24h）の血漿中濃度-時間曲線下面積（<math>AUC_{0-24}</math>）</p> <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• ジゴキシシの <math>t_{max}</math> 及び反復投与中の投与前の血漿中濃度（<math>C_{trough}</math>）</li><li>• リキシセナチドの血漿中 <math>C_{max}</math>、<math>t_{max}</math>、<math>C_{trough}</math>、<math>AUC_{(0-24h)}</math></li></ul> <p><b>安全性：</b></p> <p>有害事象（自覚症状及び他覚所見）、診察、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図、標準血液検査及び生化学検査、抗リキシセナチド抗体</p>
<p><b>薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：</b></p> <p>ジゴキシシの血漿中濃度測定用の検体を以下のように採取した。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Day 1、Day 5、Day 6 及び Day 7 の投与前と、投与から 24 時間後までの規定時点で複数回採取（Day 8、投与法 A）</li><li>• Day 11、Day 15、Day 16 及び Day 17 の投与前と、投与から 24 時間後までの規定時点で複数回採取（Day 18、投与法 B）</li></ul> <p>リキシセナチド用検体を以下のように採取した。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Day 1 の投与前（投与法 A）</li><li>• Day 1、Day 15、Day 16 及び Day 17 の投与前（<math>C_{trough}</math>）と、投与から 24 時間後までの規定時点で複数回採取（Day 18、投与法 B）</li></ul> <p>任意で尿中ジゴキシシ分析用検体を採取したが、分析はしなかった。ジゴキシシの血漿中濃度は、バリ</p>

デーション済みの LC-MS/MS 法で測定した。定量下限は 0.2 ng/mL であった。

リキシセナチドの血漿中濃度は、バリレーション済みの ELISA 法で決定した。定量下限は 12 pg/mL であった。抗リキシセナチド抗体は、Biacore International 社が開発した免疫測定法である BIAcore で測定した。

**統計手法：**

**被験者の内訳：** 解析対象集団、内訳及び曝露期間の概要を一覧にした。

**被験者背景：**

ベースラインにおける連続変数（年齢、身長、体重、BMI）と質的変数（人種、性別）について記述統計量を用いて要約した。

**薬物動態：**

ジゴキシン及びリキシセナチドの PK パラメータは、記述統計量を用いて要約した。

反復投与したリキシセナチドがジゴキシン反復投与の PK パラメータに及ぼす影響を調べるため、定常状態でのジゴキシンの対数変換した  $C_{max}$ 、定常状態における  $AUC_{(0-24h)}$ （すなわち  $AUC_T$ ）を、SAS<sup>®</sup> PROC MIXED を用い、投与順序、投与期、投与方法、性別を固定効果として、投与順序内での被験者ブロックに対する投与法の分散共分散行列 R の構造に特定の仮定を置かない（unstructured）線形混合効果モデルで解析した。

$\text{Log}(\text{パラメータ}) = \text{投与順序} + \text{投与期} + \text{投与方法} + \text{性別} + \text{誤差}$

線形混合効果モデルの枠組みで算出し逆対数変換することで、投与方法に関する幾何平均の比（ジゴキシン単剤に対するリキシセナチドを併用した場合の比）の点推定値及び 90%信頼区間を構成した。

90%信頼区間が完全に (0.80, 1.25) に含まれるならば、相互作用はないと結論することとした。

**安全性：**

安全性の評価は、投与方法別に、PCSA を含む個々の値及び記述統計量（要約表）の検討に基づいて行った。

すべての有害事象は MedDRA を用いてコード化した。TEAE は器官別大分類と基本語で分類し、投与方法別に被験者数とその割合（%）で要約した。PCSA 基準に該当及び臨床検査基準範囲の上下限值を超えた個々の臨床検査値、バイタルサイン及び心電図データにはフラグを付加した。異常及び PCSA に該当した被験者の頻度を投与方法別に各種パラメータについて要約した。

抗リキシセナチド抗体について、ベースラインからの推移の頻度を投与順序別に示した。

**要約：**

薬物動態に関する結果：ジゴキシンの  $AUC_T$  について、90%信頼区間は治験実施計画書に規定した範囲 (0.80, 1.25) 内であったため、ジゴキシン 0.25 mg 反復投与時の曝露量について、リキシセナチド 20 µg 反復投与は薬物動態学的相互作用がないことが示された。

$C_{max}$  について 90%信頼区間は治験実施計画書規定の範囲内には入らなかったため [ジゴキシン単剤に対するリキシセナチドとの併用時の比の点推定値 0.74 (90%信頼区間：0.64, 0.86)]、リキシセナチドはジゴキシンの曝露速度を遅延させることが示唆された。更に  $t_{max}$  は延長した（ジゴキシン単剤の中央値は 0.5 時間であったが、リキシセナチドとの併用では 2 時間）。これらはともにリキシセナチドによる胃排出への遅延効果と一致する。

**安全性の結果：**

重篤な有害事象は報告されず、また、有害事象による治験薬の投与中止もなかった。アレルギー反応が疑われる有害事象も報告されなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

被験者各 24 名で解析された 4 投与群（ジゴキシン単剤、リキシセナチド 10 µg、リキシセナチド 20 µg、リキシセナチド 20 µg とジゴキシンの併用）において、ジゴキシン単剤投与で TEAE を示した被験者数（4 名）は、リキシセナチド単剤投与（10 µg 投与群で 18 名、20 µg 投与群で 13 名）及びリキシセナチドとジゴキシンの併用（16 名）よりも少なかった。最も多く報告された TEAE は「胃腸障害」であり、リキシセナチド単剤投与群（10 µg 投与群で 13 名、20 µg 投与群で 12 名）及びジゴキシンとの併用投与群（15 名）で同様の発現率を示した。「悪心」、「腹部膨満」及び「鼓腸」が最も多く報告された。ジゴキシン単剤投与群では 3 名に「胃腸障害」が報告された。リキシセナチド投与開始時に「食欲減退」が報告されたが（10 µg 投与群で 7 名）、その後は徐々に減少した（リキシセナチド 20 µg 投与時とジゴキシンとの併用時には 2 名ずつ）。全体として、TEAE はリキシセナチド投与開始時（リキシセナチド 10 µg 投与群において）に多く報告された。3 件の TEAE（「頭痛」、「悪心」、「腹痛」）が中等度と判断され、他はすべて軽度であった。

PCSA に該当する臨床検査値はわずかであった。主にジゴキシン単剤投与群の被験者で、血糖低値（3.7 ~ 3.8 mmol/mL）が報告された（ベースラインで正常値を示した 23 名のうち 4 名）。

バイタルサイン及び心電図データにおける PCSA が、投与方法にかかわらず散見された。これらは全体として、臨床的に関連はないと判断された。-20 mm Hg 以下の立位収縮期血圧が、ジゴキシン単剤投与群の 3 名（最低は -26 mm Hg）及びリキシセナチドとの併用群の 3 名（最低は -23 mm Hg）で報告された。

被験者 9 名において、治験終了時又はその前に抗リキシセナチド抗体が検出された。このうち 4 名は第 1 期でジゴキシンとリキシセナチドが併用投与（投与方法 B から A の順）され、残りの 5 名は第 2 期で併用投与されていた（A から B の順）。Day 17 に抗体陽性を示した被験者 6 名と抗体陰性被験者の薬物動態プロファイルを比較したが、明らかな差は示されなかった。

**結論：**

**薬物動態：**

リキシセナチド 20 µg とジゴキシン 0.25 mg の併用反復投与は、ジゴキシンの曝露量に影響しなかった。既知のリキシセナチドによる胃排出への遅延効果のため、 $t_{max}$  は 1.5 時間遅くなり、最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ ) は 26% 減少した。

**安全性：**

全般的に、ジゴキシンとリキシセナチドの併用投与は安全であった。重篤な有害事象は認められず、また有害事象によって治験薬の投与を中止した被験者もいなかった。TEAE はリキシセナチド投与群で多く発現し、多くは器官別大分類「胃腸障害」であった。

本治験結果より、リキシセナチド併用投与開始時に、ジゴキシン治療を変更する必要性については示唆されなかった。

報告書の日付：20 年 月 日

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

2.11 [INT6052] 健康閉経後女性被験者対象経口避妊薬相互作用検討試験〔海外〕（参考資料）

[添付資料番号 5.3.3.4-5]

2.11.1 概要

表 13 - INT6052 試験の概要

<b>治験実施計画書の識別コード</b> : INT6052
<b>治験の標題</b> : 閉経後健康女性被験者にリキシセナチド 10 µg の皮下投与に対して異なる時点で単回投与したときの経口避妊薬の薬物動態試験
<b>治験責任医師</b> : ██████████ ( ██████████ )
<b>実施医療機関</b> : 単施設、フランス
<b>公表文献</b> : なし
<b>治験期間</b> : 治験開始日 : 20██年██月██日 治験終了日 : 20██年██月██日
<b>開発のフェーズ</b> : 第 I 相
<b>目的</b> : 主要目的 : 閉経後健康女性被験者に、リキシセナチド 10 µg の皮下投与に対して異なる時点で単回投与したときの経口避妊薬の PK パラメータに及ぼすリキシセナチドの影響を評価する。 副次目的 : 経口避妊薬とリキシセナチド 10 µg 皮下投与の併用時における臨床的忍容性と臨床検査上の安全性を評価し、また、リキシセナチドの薬物動態を評価する。
<b>治験方法</b> : 単施設、単盲検、プラセボ対照、ランダム化、5 投与法、5 期クロスオーバー試験
<b>被験者数</b> : 予定 : 25 名、ランダム化 : 25 名、投与 : 25 名 <b>評価対象</b> : 安全性 : 25 名、薬物動態 : 25 名
<b>診断及び選択基準</b> : 年齢 40~65 歳、体重 50~80 kg、BMI 18~28 kg/m <sup>2</sup> 、かつホルモン療法を受けていない閉経後健康女性被験者
<b>被験薬</b> : リキシセナチド、皮下投与用注射液 用量 : Day 1 又は / 及び Day 2 (投与法による) に 10 µg (0.1 mL) QD 投与

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

<p>投与方法：Day 1 の午後 8 時及び Day 2 の午前 8 時に皮下投与；経口避妊薬 Minidril<sup>®</sup>と併用 ロット番号：FRA00384</p>
<p>投与期間：各期 2 日間、5 期 観察期間：5～8 週間（スクリーニング期間を含む）</p>
<p>対照薬：プラセボ 用量：プラセボ注射液 0.1 mL 投与方法：Day 1 の午後 8 時及び Day 2 の午前 8 時に皮下投与；経口避妊薬 Minidril<sup>®</sup>と併用 ロット番号：FRA00355</p>
<p>併用薬：Minidril<sup>®</sup> 用量：1 錠（0.03 mg エチニルエストラジオール及び 0.15 mg レボノルゲストレル） 投与方法：240 mL の非炭酸水とともに経口投与する。Day 2 の午前 7 時、9 時又は 12 時に服用する。 ロット番号：N0548A N°</p>
<p>投与方法：</p> <p>投与方法 A：Day 1 の午後 8 時にプラセボ、Day 2 の午前 7 時に経口避妊薬、そして同日午前 8 時にプラセボを投与</p> <p>投与方法 B：Day 1 の午後 8 時にリキシセナチド、Day 2 の午前 7 時に経口避妊薬、そして同日午前 8 時にプラセボを投与（リキシセナチド QD 投与方法に類似したデザイン）</p> <p>投与方法 C：Day 1 の午後 8 時にリキシセナチド、Day 2 の午前 7 時に経口避妊薬、そして同日午前 8 時にリキシセナチドを投与（リキシセナチド BID 投与方法に類似したデザイン）</p> <p>投与方法 D：Day 1 の午後 8 時にプラセボ、Day 2 の午前 8 時にリキシセナチド、そして同日午前 9 時に経口避妊薬を投与</p> <p>投与方法 E：Day 1 の午後 8 時にプラセボ、Day 2 の午前 8 時にリキシセナチド、そして同日正午に経口避妊薬を投与</p>
<p>評価基準：</p> <p>安全性：</p> <p>有害事象、標準臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査、尿検査）、バイタルサイン、診察及び標準 12 誘導心電図</p> <p>薬物動態：</p> <p>主要評価項目；エチニルエストラジオールとレボノルゲストレルの <math>C_{max}</math>、<math>AUC_{last}</math>、<math>AUC</math>、<math>t_{max}</math> 及び <math>t_{1/2}</math> 副次評価項目；リキシセナチドの <math>C_{2h}</math></p>
<p>薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：</p> <p>エチニルエストラジオールとレボノルゲストレル用の検体採取は、経口避妊薬投与直前及び投与後 30 分、1、2、3、4、6、8、12、16、24、36、48 及び 72 時間とした。血漿中エチニルエストラジオールとレボノルゲストレルは、LC-MS/MS 法で測定した。本測定法のバリデーション済みの定量下限は、エチニルエストラジオールが 5.0 pg/mL、レボノルゲストレルが 0.1 ng/mL であった。</p> <p>リキシセナチド用の検体採取は、投与直前及び投与後 2 時間とした。総リキシセナチド（抗リキシセナ</p>

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

チド抗体との結合型及び非結合型)の血漿中濃度を、バリレーション済みの ELISA 法で測定した。本測定法には、測定前にリキシセナチドと抗リキシセナチド抗体が結合した免疫複合体を解離させる処理が含まれている。本測定法の定量下限は 20 pg/mL であった。

**統計手法：**

**安全性：**

安全性の評価は、個々の値と記述統計量の検討に基づいて行った。TEAE を 1 件以上発現した被験者数とその割合 (%) を要約し、TEAE、重篤な TEAE、及び中止に至った TEAE を、投与方法別、器官別大分類別、基本語別に一覧にした。生化学及び血液学的パラメータ、バイタルサイン及び心電図パラメータにおける異常を、PCSA 基準を用いて評価し、また、投与中に PCSA を示した被験者を要約し、一覧にした。

**薬物動態：**

PK パラメータは、サノフィ・アベンティス社の薬物動態データ管理システム (PKDMS 1.0) で算出した。

**エチニルエストラジオールとレボノルゲストレル**

エチニルエストラジオールとレボノルゲストレルの個々の血漿中濃度を一覧に示し、記述統計量で要約した。血漿中濃度プロファイルについて、個々の値及び平均値の経時推移を投与方法別にプロットした。

経口避妊薬単回投与後の PK パラメータは、記述統計量を用いて投与方法別に要約した。

エチニルエストラジオールとレボノルゲストレルの PK パラメータについては、エチニルエストラジオールとレボノルゲストレルそれぞれについて、対数変換した  $C_{max}$ 、 $AUC_{last}$  及び  $t_{1/2}$  について、投与方法、投与順序、投与期を固定効果、投与順序内での被験者を変量効果として、線形混合効果モデルで解析した。この線形混合効果モデルの枠組みで各群の平均の差の点推定値及び 90% 信頼区間を算出した後、逆対数変換して幾何平均の比に変換することにより、 $C_{max}$ 、 $AUC_{last}$  及び AUC の各投与方法の比の点推定値と 90% 信頼区間を算出した。 $t_{1/2}$  については、幾何平均とその 95% 信頼区間を投与方法別に求めた。

$C_{max}$ 、 $AUC_{last}$  及び AUC に対する両側 90% 信頼区間の下限値が非劣性限界値 0.80 よりも大きかった場合、薬物動態学的相互作用がないと結論することとした。投与方法 A に対する B、A に対する C、A に対する D、A に対する E において、投与方法間の比を検討した。

個々の投与方法間の比はその記述統計量とともに一覧にした。 $t_{max}$  の表示にはヒストグラムを用い、 $t_{lag}$  のグラフ表示には散布図を用いた。

**リキシセナチド**

1 日目及び 2 日目のリキシセナチド投与後 2 時間のリキシセナチド濃度について、記述統計量を用いて投与方法別に要約した。

**要約：**

**安全性の結果：**

治験中に重篤な TEAE は発現しなかった。また、いずれの TEAE も投与中止には至らなかった。治験中に数名の被験者で 1 件以上の TEAE が報告された。多くの TEAE は器官別大分類の「胃腸障害」にあたり、最も多く報告された TEAE は「悪心」と「嘔吐」であった。各リキシセナチド投与方法において、臨床検査値、バイタルサイン又は心電図パラメータのいずれかにおいて、PCSA 基準に該当した症例が散見されたが、投与方法間で意味のある差はなかった。単発の 470 ms を超える QTc 延長 (QTc = 475 ms、ベースライン値より 30 ms 延長) を示した症例が 1 件報告された。心電図データにおいて、500 ms を超える QTc 又はベースラインより 60 ms を超える延長は認められなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

**薬物動態の結果：**

リキシセナチド 10 µg を皮下投与した 11 時間後（投与方法 B）又は 1 時間前（投与方法 C）に、経口避妊薬である Minidril® を単回経口投与したときと、プラセボを投与したとき（投与方法 A）と比較すると、エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの吸収／薬物動態（ $C_{max}$ 、 $AUC_{last}$ 、 $AUC$ 、 $t_{1/2}$ 、 $t_{lag}$ 、 $t_{max}$ ）に変化は認められなかった。すなわち、リキシセナチド 10 µg の皮下投与の 1 時間前又は 11 時間後のいずれにおいても、経口避妊薬を安全に投与できることが示された。

リキシセナチド 10 µg を皮下投与した 1 時間後（投与方法 D）又は 4 時間後（投与方法 E）に、Minidril® を単回経口投与したときと、プラセボ併用投与（投与方法 A）と比較すると、エチニルエストラジオールとレボノルゲストレルの  $t_{lag}$  及び  $t_{max}$  は延長し、エチニルエストラジオールの  $C_{max}$  はプラセボ投与のときの 48%（投与方法 D）と 61%（投与方法 E）となり、また、同様にレボノルゲストレルの  $C_{max}$  は 54%（投与方法 D）と 80%（投与方法 E）となった。しかし、 $AUC_{last}$ 、 $AUC$ 、及び  $t_{1/2}$  は変化しなかった。

**結論：**

閉経後健康女性被験者において、経口避妊薬単回投与の 1 時間後又は 11 時間前のリキシセナチド 10 µg の投与は経口避妊薬の薬物動態に影響を与えなかった。

リキシセナチド 10 µg の皮下投与と経口避妊薬の併用投与は、いずれの投与方法でも良好な忍容性を示した。

報告書の日付：20■■年■■月■■日

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

2.12 [INT6863] 健康被験者対象アセトアミノフェン相互作用検討試験〔海外〕（参考資料）

[添付資料番号 5.3.3.4-6]

2.12.1 概要

表 14 - INT6863 試験の概要

<b>治験実施計画書の識別コード：</b> INT6863
<b>治験の標題：</b> 健康被験者にリキシセナチド 10 µg の単回皮下投与に対して異なる時点で単回経口投与したときのアセトアミノフェン薬物動態試験
<b>治験責任医師：</b> ██████████ (██████████)
<b>実施医療機関：</b> 単施設、フランス
<b>公表文献：</b> なし
<b>治験期間：</b> 治験開始日：20██年██月██日 治験終了日：20██年██月██日
<b>開発のフェーズ：</b> 第Ⅰ相
<b>目的：</b> 主要目的： 健康男女被験者において、リキシセナチド 10 µg 皮下投与に対して異なる時点で単回経口投与したアセトアミノフェンの薬物動態パラメータに及ぼすリキシセナチドの影響を評価する。 副次目的：リキシセナチド 10 µg 単回皮下投与の安全性と忍容性を評価する。
<b>治験方法：</b> 健康男女被験者を対象として、単施設、単回投与、非盲検、ランダム化、プラセボ対照、5 投与法、5 期、5 投与順序、クロスオーバー試験。リキシセナチド投与の 1 時間前と投与 1 及び 4 時間後、また、プラセボ投与の 1 時間前と投与 1 時間後に、アセトアミノフェン（1000 mg）を単回投与した。各アセトアミノフェン投与の間には 2 日以上 of 休薬期間をおいた。 投与法 A：プラセボ + アセトアミノフェン午前 7 時 (T-1h) B：リキシセナチド + アセトアミノフェン午前 7 時 (T-1h) C：リキシセナチド + アセトアミノフェン午前 9 時 (T+1h) D：リキシセナチド + アセトアミノフェン午前 12 時 (T+4h) E：プラセボ + アセトアミノフェン午前 9 時 (T+1h) 午前 8 時 30 分に朝食、午後 1 時 30 分に昼食、午後 8 時 30 分に夕食を摂取した。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

<p><b>被験者数：</b> 予定：15名、ランダム化：15名、投与：15名</p> <p><b>評価対象：</b> 安全性：15名、薬物動態：15名</p>
<p><b>診断及び選択基準：</b></p> <p>年齢 18～65 歳、体重 50～90 kg（男性）又は 40～80 kg（女性）、BMI 18～35 kg/m<sup>2</sup>、総合的な臨床評価によって健康であることが確認された健康男女被験者（各性別の割合は 30%以上）</p>
<p><b>被験薬：</b> リキシセナチド</p> <p>用量：各投与期の Day 1 に 10 µg（0.1mL）を単回投与</p> <p>投与方法：朝食 30 分前、午前 8 時 00 分（±30 分は許容）に皮下投与</p> <p>ロット番号：FRA-00371</p>
<p><b>投与期間：</b> 各期に 1 日、5 期</p> <p><b>観察期間：</b></p> <p>スクリーニング：最長で組入れ前 3 週間</p> <p>評価期間：各 2 日間、5 期</p> <p>休薬期間：各アセトアミノフェン投与間に 2 日以上</p> <p>入院期間：Day 1（朝）から第 5 期終了日（朝）まで</p> <p>事後検査：最終血液検体採取から 3～7 日後</p> <p>最長治験期間は 6 週間である。</p>
<p><b>対照薬：</b> リキシセナチドのプラセボ</p> <p>用量：各期の Day 1 に 0.1 mL を単回投与</p> <p>投与方法：朝食 30 分前、午前 8 時 00 分（±30 分は許容）に皮下投与</p> <p>ロット番号：FRA-00570</p>
<p><b>併用薬：</b> アセトアミノフェン（DOLIPRANE<sup>®</sup> 1000 MG COMPRIMES）</p> <p>用量：各期の Day 1 に 1000 mg 錠を 1 錠</p> <p>投与方法：</p> <p>240 mL の非炭酸水で経口投与する。投与方法 A 及び B は朝食 1.5 時間前、投与方法 C 及び E は朝食 30 分前、投与方法 D は昼食 1.5 時間前に投与する。</p>
<p><b>評価基準：</b></p> <p><b>安全性：</b></p> <p>有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、ベッドサイドでのブドウ糖測定、尿検査）、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図、及び抗リキシセナチド抗体</p> <p><b>薬物動態：</b></p> <p>投与から 24 時間後までのアセトアミノフェンの血漿中濃度を用い、ノンコンパートメントモデルによって、各投与方法について、以下の主要 PK パラメータを求めた。</p> <p><math>C_{max}</math>、<math>t_{max}</math>、<math>AUC_{last}</math>、<math>AUC</math>、<math>t_{1/2z}</math></p>

**薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：**

アセトアミノフェン：各投与の投与前、投与の 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、8、12、16 及び 24 時間後に血液検体を採取した。アセトアミノフェンの血漿中濃度は、バリレーション済みの LC-MS/MS 法で測定した。定量下限は 100 ng/mL であった。

リキシセナチド：リキシセナチド又はプラセボの投与前、及び投与後 1、2 及び 4 時間に血液検体を採取した。リキシセナチドの血漿中濃度は、バリレーション済みの ELISA 法で決定した。定量下限は 12 pg/mL であった。

**統計手法：**

**安全性：**

安全性の評価は個々の値（臨床的に意味のある異常）と記述統計量（要約表）の検討に基づいて行った。TEAE を、発現時の投与方法別に表に示した。血液学及び生化学的な個々のデータについて、臨床検査基準範囲の上下限値を超えた値にはフラグを付加した。血液学及び生化学的データ、バイタルサイン、心電図データについて、PCSA 基準に該当した個々の値にはフラグを付加した。バイタルサイン及び心電図データの実測値及びベースラインからの変動については、記述統計量を用いて要約した。

**薬物動態：**

**アセトアミノフェン**

アセトアミノフェン：個々の血漿中濃度及び平均値の経時推移をグラフに示し、投与方法別に、記述統計量とともに個々の血漿中濃度を一覧にした。PK パラメータは、被験者数、算術平均及び幾何平均、標準偏差、変動係数、中央値、最小値及び最大値を用いて要約した。

アセトアミノフェンの  $C_{max}$ 、 $AUC_{last}$  及び AUC は、対数変換してから線形混合効果モデルで解析した。投与方法 A に対する投与方法 B、D 及び E、並びに投与方法 E に対する投与方法 C の各比について、点推定値と 90%信頼区間を算出した。

対数変換した  $t_{1/2z}$  の投与方法間の差は、線形混合効果モデルにより検定を行い p 値を示した。

$t_{max}$  に関する投与方法間の差は、Wilcoxon の符号付き順位検定を行い p 値を示した。

**リキシセナチド**

投与から 1、2 及び 4 時間後のリキシセナチド濃度を、各投与方法別に、被験者数、算術及び幾何平均、標準偏差、変動係数%、中央値、最小値及び最大値で要約した。

**要約：**

**安全性の結果：**

治験中に重篤な TEAE 又は死亡例は認められなかった。また、TEAE による治験薬投与の中止もなかった。全体として、治験中に被験者 8 名（53.3%）で計 10 件の TEAE が報告された。最も多く報告された TEAE は器官別大分類の「胃腸障害」で、この分類で報告された TEAE は「悪心」と「嘔吐」のみであった。報告された 10 件の TEAE のうち 8 件は軽度で、2 件（ともに「悪心」）は中等度であった。4 件の TEAE（すべて「悪心」）については、治験責任医師によって治験薬と恐らく関連があると判断された。

いずれの投与方法においても臨床検査値異常はなく、また、PCSA 基準に該当するバイタルサイン若しくは心電図データを示した被験者もごくわずかであった。

薬物動態に関する結果：リキシセナチド 10 µg を皮下投与する 1 時間前にアセトアミノフェンを単回経口投与したときと、プラセボ投与の 1 時間前に投与したときとを比較したところ、アセトアミノフェンの吸収速度と吸収量（ $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 、 $AUC_{last}$  及び AUC）に変化はなかった。しかし、リキシセナチドの投

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスミア皮下注

与から 1 又は 4 時間後に投与した場合は、アセトアミノフェンの  $t_{max}$  (中央値) は最大 4.5 時間まで延長し、 $C_{max}$  は対照群に対してそれぞれ 71%と 69%となった。一方、 $AUC_{last}$  と AUC の比の点推定値は約 95%、90%信頼区間は 80~125%の同等範囲内であるため、変化はないと考えられた。本治験において、食事によってアセトアミノフェンの吸収速度が低下することが確認された ( $C_{max}$  は低下し、 $t_{max}$  は延長)。

更に、リキシセナチドの 3 投与方法 (リキシセナチド投与 1 時間前にアセトアミノフェン投与、1 時間後にアセトアミノフェン投与、又は 4 時間後にアセトアミノフェン投与) 間において、リキシセナチド濃度に明らかな差はなかった。

アセトアミノフェンの PK パラメータ (N=15)

PK Parameter	Mean $\pm$ SD (CV%) [Geometric Mean]									
	Treatment A: Placebo + AA (T-1) (N=15)		Treatment B: Lixisenatide + AA (T-1) (N=15)		Treatment C: Lixisenatide + AA (T+1) (N=15)		Treatment D: Lixisenatide + AA (T+4) (N=15)		Treatment E: Placebo + AA (T+1) (N=15)	
$C_{max}$ (ng/mL)	18700 $\pm$ 5890 (31) [17800]	18600 $\pm$ 7180 (39) [17200]	6770 $\pm$ 1800 (27) [6550]	13100 $\pm$ 5170 (39) [12200]	9710 $\pm$ 3250 (33) [9270]					
$t_{max}^{(1)}$ (h)	0.25 (0.25 , 2.00)	0.50 (0.25 , 2.00)	4.50 (0.50 , 6.00)	2.00 (0.50 , 4.00)	2.00 (0.75 , 4.00)					
$t_{1/2z}$ (h)	4.18 $\pm$ 1.46 (35) [3.97]	4.56 $\pm$ 1.93 (42) [4.23]	3.80 $\pm$ 1.04 (27) [3.68]	3.79 $\pm$ 1.12 (29) [3.67]	3.82 $\pm$ 1.36 (36) [3.61]					
$AUC_{last}$ (h.ng/mL)	50200 $\pm$ 18300 (36) [47700]	48800 $\pm$ 17300 (36) [46500]	44400 $\pm$ 17400 (39) [41800]	48600 $\pm$ 19100 (39) [45800]	46700 $\pm$ 18100 (39) [44100]					
AUC (h.ng/mL)	51900 $\pm$ 19000 (37) [49400]	50500 $\pm$ 18300 (36) [48000]	46000 $\pm$ 18800 (41) [43200]	50100 $\pm$ 20100 (40) [47100]	48100 $\pm$ 19100 (40) [45300]					

(1): For  $t_{max}$ , values are median (minimum, maximum).

AA = acetaminophen; AUC = area under the curve; CV = coefficient of variation; N = number of subjects exposed; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation.

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

投与方法間の比の点推定値と 90% 信頼区間			
Parameter	Treatment comparison	Ratio	
		Estimate	90% CI
AUC	B versus A	0.97	(0.92, 1.02)
	D versus A	0.95	(0.91, 1.00)
	E versus A	0.92	(0.87, 0.96)
	C versus E	0.95	(0.91, 1.00)
AUC <sub>last</sub>	B versus A	0.97	(0.93, 1.02)
	D versus A	0.96	(0.91, 1.01)
	E versus A	0.92	(0.88, 0.97)
	C versus E	0.95	(0.90, 0.99)
C <sub>max</sub>	B versus A	0.97	(0.78, 1.19)
	D versus A	0.69	(0.56, 0.85)
	E versus A	0.52	(0.42, 0.64)
	C versus E	0.71	(0.57, 0.87)

AUC = area under the curve; CI = confidence interval.  
Treatments: A: Placebo + Acetaminophen 7 am (T-1h)  
B: Lixisenatide + Acetaminophen 7 am (T-1h)  
C: Lixisenatide + Acetaminophen 9 am (T+1h)  
D: Lixisenatide + Acetaminophen 12 am (T+4h)  
E: Placebo + Acetaminophen 9 am (T+1h)

Note: Breakfast was administered at 8:30 am, lunch at 1:30 pm, and dinner at 8:30 pm.  
D is compared to A (rather than to E), and C is compared to E, to be comparable in terms of food conditions.  
The design is limited to 5 periods, thus there is no treatment with placebo exactly matching treatment D regarding times of administration.

---

**結論：**

リキシセナチド 10 µg をアセトアミノフェン投与の 1 時間後に皮下投与しても、アセトアミノフェンの吸収速度及び吸収量に影響は見られなかった。アセトアミノフェン投与の 1 又は 4 時間前にリキシセナチドを投与した場合、アセトアミノフェンの t<sub>max</sub> は延長（中央値は最大 4.5 時間まで延長）し、C<sub>max</sub> は低下（それぞれ対照群に比べ 71%及び 69%となった）したが、AUC<sub>last</sub> と AUC は変化しなかった。本試験から、食事によってアセトアミノフェンの吸収速度が低下することが確認された。更に、リキシセナチドの 3 投与方法間で、リキシセナチドの濃度に明らかな差はなかった。

アセトアミノフェン投与又は食事時間に対して異なる時点において、リキシセナチド 10 µg を単回皮下投与したとき、いずれもリキシセナチドは良好な忍容性を示した。試験中に重篤な TEAE、死亡、又は試験中止に至る TEAE は報告されなかった。数名の被験者で 1 件以上の TEAE が報告されたが、これらの多くは「胃腸障害」（「悪心」又は「嘔吐」）であった。いずれの投与方法においても、PCSA に該当する臨床検査値異常はなく、また、PCSA 基準に該当するバイタルサイン若しくは心電図データもわずかであった。

報告書の日付：20■■年■■月■■日

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

2.13 [PDY11431] 健康被験者対象単回皮下投与試験〔海外〕（参考資料）

[添付資料番号 5.3.4.1-1]

2.13.1 概要

表 15 - PDY11431 試験の概要

<b>治験実施計画書の識別コード：</b> PDY11431
<b>治験の標題：</b> 健康男女被験者にリキシセナチド 20 µg を単回皮下投与したときの胆嚢収縮に与える影響の検討（ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、2 投与順序、2 投与方法クロスオーバー試験）
<b>治験責任医師：</b> ████████（██████████）
<b>実施医療機関：</b> 単施設、英国
<b>公表文献：</b> なし
<b>治験期間：</b> 治験開始日： 20██月██月██日 治験終了日： 20██年██月██日
<b>開発のフェーズ：</b> 第 I 相
<b>目的：</b> 主要目的： コレシストキニン-8（CCK-8）0.02 µg/kg.h を 60 分間静脈内持続投与したとき、60 分後の胆嚢駆出率（GBEF）によって表される胆嚢収縮に対するリキシセナチド 20 µg の影響を評価する。 副次目的： 30 分後における GBEF を評価する。リキシセナチド 20 µg を単回皮下投与したときの薬物動態プロファイルを評価する。
<b>治験方法：</b> 単施設、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、単回投与、2 期、2 投与方法、2 投与順序、クロスオーバー試験（第 1 期から第 2 期までの休薬期間：2～7 日間）
<b>被験者数：</b> 予定：24 名（評価可能被験者 20 名）、ランダム化：24 名、投与：24 名 <b>評価対象：</b> 薬力学：24 名、安全性：24 名、薬物動態：24 名
<b>診断及び選択基準：</b> 年齢 35～65 歳、BMI 18.0～35.0 kg/m <sup>2</sup> の男女被験者。女性被験者は閉経後又はスクリーニング開始 3 ヵ月以上前に不妊手術を受けた者。超音波検査で胆嚢や肝臓に異常が認められた者は除外した。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスミア皮下注

<p><b>被験薬：</b> リキシセナチド</p> <p>用量： 20 µg （無菌水溶液 200 µL 中）</p> <p>投与方法： ペン型注入器による皮下投与</p> <p>ロット番号： FRA01282/ 40C008/C1005517</p>
<p><b>投与期間：</b> 第 1 期及び第 2 期における各 1 日間</p> <p><b>観察期間：</b> 7～42 日間（同意取得～最終観察日）</p>
<p><b>対照薬：</b> プラセボ</p> <p>用量： 無菌水溶液 200 µL</p> <p>投与方法： ペン型注入器による皮下投与</p> <p>ロット番号： FRA01419/ 40C006/C1005518</p>
<p><b>治験薬以外の薬剤：</b> テクネチウム-99m (<sup>99m</sup>Tc) mebrotfenin (Cholediam<sup>®</sup>)</p> <p>用量： <sup>99m</sup>Tc mebrotfenin 60 MBq 以下</p> <p>投与方法： 静脈内投与</p> <p>ロット番号： FRA01419/40C006/C1005518</p>
<p><b>治験薬以外の薬剤：</b> CCK-8</p> <p>用量： 0.02 µg/kg Kinevac<sup>®</sup> (sincalide)</p> <p>投与方法： 60 分間静脈内持続投与</p> <p>ロット番号： C1008567</p>
<p><b>評価基準：</b></p> <p><b>薬力学：</b></p> <p>胆道シンチグラフィ：</p> <p>胆嚢収縮を、CCK-8 投与後の総胆カウントの変化率 (%) である GBEF によって表した。</p> $GBEF(\%) = \left[ \frac{(\text{CCK-8 投与前の総胆カウント}) - (\text{30 分又は 60 分後の総胆カウント})}{\text{CCK-8 投与前の総胆カウント}} \right] \times 100$ <p>主要評価項目： CCK-8 0.02 µg/kg 静脈内持続投与 60 分後の GBEF</p> <p>副次評価項目： 30 分後の GBEF</p> <p><b>安全性：</b></p> <p>有害事象、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図（自動計測）、標準臨床検査（血液生化学検査及び血液学的検査）</p> <p><b>薬物動態：</b> 血漿中リキシセナチド濃度；PKパラメータ（C<sub>max</sub>、t<sub>max</sub>、AUC<sub>last</sub>、AUC<sub>t1-t2</sub>、AUC、t<sub>1/2z</sub>）</p>
<p><b>薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：</b></p> <p>血漿中リキシセナチド濃度の測定用に、リキシセナチド投与前、及び投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10 及び 12 時間に血液を採取した。</p>

**統計手法：**

**薬力学：**

主要評価項目である 60 分後 GBEF に対して、線形混合効果モデルにより解析した。線形混合効果モデルの枠組みで投与群間の差と 95%信頼区間を算出した。2 投与群間の差（プラセボ - リキシセナチド）に対する両側 95%信頼区間の上限が 0.20 又は 20%（絶対差）未満であった場合、非劣性が示されたと結論することとした。

副次評価項目である 30 分後 GBEF に対して、上述したのと同じ線形混合効果モデルの枠組みで投与群間の差と 95%信頼区間を算出した。

線形混合効果モデルの枠組みで、得られた平均平方とその期待値を同一とみなすことにより、60 分後及び 30 分後 GBEF に対する被験者内、被験者間及び総標準偏差と 90%信頼区間を算出した。

また、記述統計量、要約及び個々の値を表示した。

**薬物動態：**

リキシセナチドの PK パラメータは記述統計量を用いて要約した。

**安全性：**

安全性データの評価は、投与方法別に個々の値（臨床的に意味のある異常）と記述統計量の検討に基づいて行った。有害事象については、MedDRA の器官別大分類と基本語で分類した TEAE の頻度を投与方法別に表にした。全有害事象を一覧にした。

**要約：**

**薬力学の結果：**

ランダム化された全被験者 24 名が 2 投与期を完了し、薬力学解析対象集団に含まれた。

プラセボ投与の 30 分後及び 60 分後 GBEF (%) の平均値（標準偏差）は、それぞれ 59.80% (5.67) 及び 84.95% (4.20) であり、これらの値は健康被験者における予想と一致した。リキシセナチド単回投与の 30 分後及び 60 分後 GBEF (%) の平均値（標準偏差）は、それぞれ 17.97% (3.35) 及び 39.01% (5.85) であった。24 名中 22 名の被験者において、リキシセナチド投与の 60 分後 GBEF はプラセボ投与の 60 分後 GBEF よりも低かった。

主要評価項目 (60 分後 GBEF) に対するプラセボとリキシセナチドの平均の差の点推定値は 45.8% (95% 信頼区間：29.92, 61.68) であった。信頼区間の上限は 20% を超えており、プラセボ投与に対するリキシセナチド投与の非劣性は示されなかった。

**60 分後 GBEF の統計的解析 – 薬力学解析対象集団**

Parameter	Comparison	Placebo Mean <sup>a</sup>	Lixisenatide 20 µg 群 Mean <sup>a</sup>	Difference		
				Mean <sup>b</sup>	Lower 95%CI	Upper 95%CI
GBEF at 60 min (%)	Placebo/Lixisenatide 20 µg	84.53	38.73	45.80	29.92	61.68

The time of assessment of GBEF corresponds to the time after start of CCK-8 infusion

LSM: least square means, CI: confidence interval

Number of subjects: N=24 under Placebo, N=24 under Lixisenatide 20 µg

Mean is provided by LSM.

Mean difference = LSM (Placebo) – LSM (Lixisenatide 20 µg)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスミア皮下注

副次評価項目(30分後 GBEF)に対するプラセボとリキシセナチドの平均の差の点推定値は41.43%(95%信頼区間: 28.64, 54.23)であった。

30分後 GBEF の統計的解析 – 薬力学解析対象集団

Parameter	Comparison	Placebo Mean <sup>a</sup>	Lixisenatide 20 µg 群 Mean <sup>a</sup>	Difference		
				Mean <sup>b</sup>	Lower 95%CI	Upper 95%CI
GBEF at 30 min (%)	Placebo/Lixisenatide 20 µg	58.24	16.81	41.43	28.64	54.23

The time of assessment of GBEF corresponds to the time after start of CCK-8 infusion

LSM: least square means, CI: confidence interval

Number of subjects: N=24 under Placebo, N=24 under Lixisenatide 20 µg

Mean is provided by LSM.

Mean difference = LSM (Placebo) – LSM (Lixisenatide 20 µg)

安全性の結果:

本試験において重篤な有害事象又は試験中止に至る TEAE は認められなかった。1件以上の TEAE を報告した被験者は、リキシセナチド投与において24名中4名(16.7%)であり、プラセボ投与において24名中1名(4.2%)であった。すべての TEAE は軽度若しくは中等度であった。

リキシセナチド投与における TEAE は、「悪心」(24名中3名)や「嘔吐」(24名中1名)といった主に「胃腸障害」であった。被験者1名で、リキシセナチド投与後約5時間、つまり CCK-8 点滴開始後約4時間において軽度の「嘔吐」が認められた。症状は約5分間継続し、治療なしで回復した。アレルギー反応を示唆する有害事象は認められなかった。被験者1名で、リキシセナチド投与1日後に「注射部位血腫」が認められた。この血腫は軽度であり、その後11日間で徐々に回復した。

肝機能に関する PCSA は認められなかった。

男性被験者2名で QTc の延長が認められた。リキシセナチド投与を第2期に受けた被験者1名で、最終観察日に QTc が 452 ms (再測定 455 ms) となった(ベースライン: 418 ms)。プラセボ投与を第1期に受けた別の被験者1名で、第2期の Day -1 に QTc が 459 ms (再測定 436 ms) となった。

薬物動態の結果:

リキシセナチド 20 µg を皮下投与したとき、約2時間後(中央値)に C<sub>max</sub> (104 pg/mL、平均値)に到達した。AUC (平均値)は 634 h.pg/mL であり、AUC<sub>(1-2h)</sub> (胆嚢収縮の主要評価項目である GBEF の評価区間における AUC、平均値)は 87.3 h.pg/mL であった。

結論:

本プラセボ対照クロスオーバー試験において、健康被験者にリキシセナチド 20 µg を単回皮下投与したとき、CCK-8 点滴投与の30分後及び60分後において GBEF (%) で表される胆嚢収縮を有意に低下させた。CCK-8 点滴投与60分後において、プラセボに対するリキシセナチドの非劣性は示されなかった。

リキシセナチドは、投与後2時間で最大血漿中濃度を示した。全曝露量(AUC)は平均634 h.pg/mL であり、AUC<sub>(1-2h)</sub> (胆嚢収縮の主要評価項目である GBEF の評価区間における AUC、平均)は 87.3 h.pg/mL であった。

リキシセナチドは概ね良好な忍容性を示し、本試験に登録された24名の被験者において安全であった。最も多く報告された有害事象は「悪心」であった。重篤な又は重度の有害事象は報告されなかった。

報告書の日付: 20██年██月██日

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

2.14 [PDY11941] 健康被験者対象単回皮下投与試験〔海外〕（参考資料）

[添付資料番号 5.3.4.1-2]

2.14.1 概要

表 16 - PDY11941 試験の概要

<b>治験実施計画書の識別コード：</b> PDY11941
<b>治験の標題：</b> 健康被験者にリキシセナチドを単回皮下投与したときの低血糖クランプ法を用いた薬力学の検討（ランダム化、クロスオーバー、二重盲検、プラセボ対照試験）
<b>治験責任医師：</b> ████████（██████████）
<b>実施医療機関：</b> 単施設、ドイツ
<b>公表文献：</b> なし
<b>治験期間：</b> 治験開始日： 20██月██月██日 治験終了日： 20██年██月██日
<b>開発のフェーズ：</b> 第Ⅰ相
<b>目的：</b> 主要目的： <ul style="list-style-type: none"><li>リキシセナチドを単回投与したときの低血糖状態におけるグルカゴン反応の検討</li></ul> 副次目的： <ul style="list-style-type: none"><li>リキシセナチドを単回投与したときの低血糖状態における他のインスリン拮抗ホルモンの検討</li><li>リキシセナチドを単回皮下投与したときの低血糖状態における安全性、忍容性及び薬物動態の検討</li></ul>
<b>治験方法：</b> 単施設、二重盲検、ランダム化、クロスオーバー（2投与法、2期、2投与順序）、プラセボ対照、単回皮下投与（各投与期の間には4～5週間の休薬期間をおく）
<b>被験者数：</b> 予定：18名（完了例16名を確保するため）、ランダム化：18名、投与：18名、完了：17名 <b>評価対象：</b> 薬力学：18名（評価可能被験者17名）、安全性：18名、薬物動態：18名
<b>診断及び選択基準：</b> 年齢18～45歳の男女健康被験者。少なくとも男女それぞれ6名（30%）を含む。以前にリキシセナチドの投与を受けた者は除く。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

<p><b>被験薬</b>：3 mL ガラスカートリッジに充てんしたリキシセナチド 100 µg/mL 注射液 用量：20 µg 投与方法：ペン型注入器を使用し、皮下投与 ロット番号：FRA-01349/ 40C009 CL-14785、OptiClik<sup>®</sup>：40U011</p>
<p><b>投与期間</b>：1 日間 <b>観察期間</b>：最長約 10 週間</p>
<p><b>対照薬</b>：プラセボ、3 mL ガラスカートリッジに充した注射液 用量：200 µL 投与方法：ペン型注入器を使用し、皮下投与 ロット番号：FRA-01351/40C004 CL-14552、OptiClik<sup>®</sup>：40U011</p>
<p><b>治験薬以外の薬剤</b>：低血糖クランプ法に用いるインスリン及びグルコース 薬剤：ヒトインスリン 100 IU/mL (3mL バイアル)、20%グルコース溶液 投与方法：静脈内投与 用量：インスリン 1.0 mU/kg/min (Biostator<sup>®</sup>によるグルコース濃度持続調整) ロット番号 (インスリン)：市販品 0F037A</p>
<p><b>評価基準</b>： <b>薬力学</b>： 主要評価項目： • 低血糖クランプ法 (2.5 mmol/L 期間)における 30 分間平均グルカゴン濃度 副次評価項目： • 低血糖クランプ法における絶食下ベースライン期間 (治験薬投与前)、3.9 mmol/L 期間、3.1 mmol/L 期間、及び回復期間における 30 分間平均グルカゴン濃度 • 各クランプ期間及び回復期間における、30 分間平均コルチゾール、成長ホルモン、エピネフリン、ノルエピネフリン、C-ペプチド及びインスリン濃度 <b>安全性</b>： 有害事象 (自覚症状及び他覚所見)、標準血液学的及び血液生化学臨床検査、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図 <b>薬物動態</b>： 規定測定時点における血漿中リキシセナチド濃度から以下の PK パラメータを求めた。 <math>C_{max}</math>、<math>t_{max}</math>、<math>AUC_{last}</math>、<math>AUC</math>、<math>t_{1/2z}</math></p>
<p><b>薬物動態用検体の採取時間及び分析方法</b>： 規定測定時間における血漿中リキシセナチド濃度は、ELISA 法で測定した。定量下限は 12 pg/mL であった。PK パラメータはノンコンパートメントモデルを用いて算出した。</p>

**統計手法：**

**解析対象集団：**

薬力学解析用の主要解析集団は、両治験薬投与を受け両投与期の検体採取を完了した全解析対象被験者からなる評価可能集団である。

**薬力学：**

自然対数変換した平均グルカゴン値を、線形混合効果モデルを用い解析した。幾何平均の比（プラセボに対するリキシセナチドの比）の点推定値及び 90%信頼区間を混合効果モデルの枠組みで算出した。その他の生物学的パラメータについてもすべて、対数変換した平均値を同様の統計モデルを用いて解析した。

**安全性：**

少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた全被験者で安全性解析を実施した。器官別大分類と基本語で分類した TEAE をすべて投与群別に要約した（被験者数及びその割合）。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図データについて、PCSA を投与群別に要約し、一覧にした。さらに、特定のパラメータ（心電図データ、バイタルサイン及び低血糖症状）については、実測値及びベースラインからの変化量を記述統計量で要約した。

**薬物動態：**リキシセナチドの PK パラメータは記述統計量を用いて要約した。

**要約：**

**薬力学の結果：主要評価**

2.5 mmol/L クランプ期間における 30 分間平均グルカゴン濃度の幾何平均の比（プラセボに対するリキシセナチドの比）の点推定値は 1.04（90%信頼区間：0.97, 1.12）であり、90%信頼区間は完全に治験実施計画書に規定された範囲内（0.80, ∞）であった。したがって、本治験条件下で、低血糖状態におけるグルカゴン反応にリキシセナチドは影響を及ぼさなかった。

**副次評価**

プラセボ投与時と比較して、リキシセナチド投与時の低血糖状態に対するインスリン拮抗ホルモン（コルチゾール、エピネフリン及びノルエピネフリン）の反応に減弱は見られなかった。成長ホルモンの 2.5 mmol/L クランプ期間における 30 分間値については、プラセボ投与時に対するリキシセナチド投与時の比 0.93（90% 信頼区間：0.71, 1.23）の 90%信頼区間下限値が治験実施計画書規定範囲（0.80, ∞）を下回っていた。恐らくこれは本パラメータのばらつきが大きかったことによるものであると考えられる。

予測されたとおり、インスリン分泌に対するリキシセナチドの作用を反映して、クランプ期間のグルコース投与量が減少するにしたがってリキシセナチド投与とプラセボ投与間での C-ペプチドの比の減少が認められた。

**安全性の結果：**

1 名を除く全被験者が治験を完了した。この 1 名は、第 2 期実施前に有害事象（第 1 期のプラセボ投与後に発現した好中球減少症）により治験を中止した。重篤又は重度の有害事象は見られなかった。

2.5 mmol/L グルコースクランプ期間中に、リキシセナチド 20 µg 投与後に TEAE が 1 件のみ報告された（軽度の「悪心」）。本有害事象は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。プラセボ投与時に TEAE は報告されなかった。

心電図及びバイタルサインにおいて、臨床的に意味のある PCSA は見られなかった。リキシセナチド投与時には 17 名中 5 名に、プラセボ投与時には 18 名中 2 名に心拍数の増加を伴う境界域の QTc 間隔が認められた。QTc 間隔延長は、プラセボ投与時及びリキシセナチド投与時において同様の頻度（それぞれ

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

れ 18 名中 2 名及び 17 名中 1 名) で認められた。プラセボ投与時及びリキシセナチド投与時において、その他の心電図パラメータの明らかな異常は認められなかった。

**薬物動態の結果：**

Mean ± SD (CV%) [Geometric Mean]	Plasma Lixisenatide
<b>N</b>	<b>17</b>
$C_{max}$ [pg/mL]	140 ± 46.2 (33.0) [132]
$t_{max}^a$ [h]	1.50 (1.00 - 3.00)
$t_{1/2z}$ [h]	2.30 ± 0.643 (28.0) [2.22]
$AUC_{last}$ [h.pg/mL]	612 ± 201 (32.8) [579]
AUC [h.pg/mL]	697 ± 178 (25.6) [677] <sup>b</sup>

a: Median (Min – Max)

b: N = 16

**結論：**

本治験条件下で、健康被験者に対するリキシセナチド 20 µg 単回皮下投与は、

- 2.5 mmol/L クランプ期間における 30 分間平均グルカゴン濃度の幾何平均の比（プラセボに対するリキシセナチドの比）の点推定値は 1.04（90%信頼区間：0.97, 1.12）であり、90%信頼区間は完全に治験実施計画書に規定された範囲内（0.80, ∞）であったことから、低血糖状態におけるグルカゴン反応に影響を及ぼさなかった。
- 良好な忍容性を示した。2.5 mmol/L グルコースクランプ期間においてリキシセナチド投与時に TEAE が 1 件のみ報告された（「悪心」）。
- 血漿中リキシセナチドの PK パラメータについては、 $C_{max}$ （平均 ± 標準偏差）が 140 ± 46.2 pg/mL、AUC（平均 ± 標準偏差）が 697 ± 178 h.pg/mL、半減期（中央値）が 2.3 時間、 $t_{max}$ （中央値）が 1.5 時間であった。

報告書の日付：20■■年■■月■■日

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

2.15 [TES6865] 健康被験者対象反復皮下投与 QT 延長検討試験 [海外] (評価資料)

[添付資料番号 5.3.4.1-3]

2.15.1 概要

表 17 - TES6865 試験の概要

<p><b>治験実施計画書の識別コード</b> : TES6865</p>
<p><b>治験の標題</b> :</p> <p>陽性対照としてモキシフロキサシン (400 mg 単回投与) を用いて、健康被験者にリキシセナチドを反復皮下投与 (20 µg 1 日 1 回及び 30 µg 1 日 2 回) したときの心室再分極に対する影響のプラセボとの比較検討試験 (ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、4 群、並行群間試験)</p>
<p><b>治験責任医師</b> : ██████████ (██████████)</p>
<p><b>実施医療機関</b> : 単施設、フランス</p>
<p><b>公表文献</b> : なし</p>
<p><b>治験期間</b> :</p> <p>治験開始日 : 20██年██月██日</p> <p>治験終了日 : 20██年██月██日</p>
<p><b>開発のフェーズ</b> : 第 I 相</p>
<p><b>目的</b> :</p> <p>主要目的 :</p> <p>リキシセナチドを QD 及び BID 反復投与 (14 日間の段階的用量増量、20 µg QD 投与、又は、30 µg BID 維持投与で 14 日間) したとき、QTcF 間隔に及ぼす影響をプラセボ投与と比較評価する。試験条件の感度は、陽性対照としてモキシフロキサシン 400 mg 単回投与を用いて確認する。</p> <p>副次目的 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• リキシセナチドによる心拍数、QT、QTcB 及び QTcN への影響をプラセボと比較評価する。</li> <li>• リキシセナチドの臨床的忍容性及び臨床検査上の安全性を評価する。</li> <li>• 14 日間の段階的用量増量投与後、14 日間リキシセナチド 20 µg QD 又は 30 µg BID 維持投与したとき、QTcF 間隔測定時点のリキシセナチドの血漿中濃度を測定する。</li> <li>• 反復投与後の抗リキシセナチド抗体産生を評価する。</li> </ul>
<p><b>治験方法</b> :</p> <p>第 I 相、単施設、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、反復投与、プラセボ対照試験。健康被験者 (男女)、4 群、並行群間で実施した。</p>

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

<p><b>被験者数：</b> 予定：88名、ランダム化：91名、投与：91名</p> <p><b>評価対象：</b></p> <p>薬力学：87名。安全性：91名、薬物動態：43名、 薬物動態 / 薬力学：43名、薬物動態（プラセボを含む） / 薬力学：65名</p>
<p><b>診断及び選択基準：</b></p> <p>年齢 18～65 歳、体重：男性 50～95 kg、女性 40～85 kg、BMI 18～30 kg/m<sup>2</sup> の健康男女被験者</p>
<p><b>被験薬：</b> リキシセナチド</p> <p>用量：リキシセナチド 10、15、20 µg QD 及び 10、20、30 µg BID（バイアルに充てんしたリキシセナチド 500 µg を含有する 5 mL 注射液）</p> <p>投与方法：皮下投与（腹部）、朝食又は夕食 15 分前</p> <p>ロット番号：FRA-0087</p>
<p><b>対照薬：</b> モキシフロキサシン（陽性対照）</p> <p>用量：赤色の 00 号カプセルでマスクした 400 mg 錠</p> <p>投与方法：経口投与、朝食 1 時間前</p> <p>ロット番号：CL-11316</p>
<p><b>対照薬：</b> リキシセナチドのプラセボ（水溶液）</p> <p>用量：該当しない</p> <p>投与方法：皮下投与（腹部）、朝食又は夕食 15 分前</p> <p>ロット番号：FRA-00577</p>
<p><b>対照薬：</b> モキシフロキサシンのプラセボ（モキシフロキサシンと対応するカプセル）</p> <p>用量：該当しない</p> <p>投与方法：経口投与、朝食 1 時間前</p> <p>ロット番号：CL-07354</p>
<p><b>投与期間：</b></p> <p>全投与群において、Day -1 にリキシセナチドのプラセボ及びモキシフロキサシンのプラセボ QD（朝投与）の単盲検導入を行った。</p> <p>第 1 群（リキシセナチド 20 µg QD 群：臨床推奨用量・用法）： リキシセナチド：Day 1～Day 7 に 10 µg QD、Day 8～Day 14 に 15 µg QD、Day 15～Day 28 に 20 µg QD（朝投与） リキシセナチドのプラセボ：Day 1～Day 27 に QD（夕投与） モキシフロキサシンのプラセボ：Day 1～Day 28 QD（朝投与）</p> <p>第 2 群（リキシセナチド 30 µg BID 群：臨床推奨用量・用法を超える用法・用量）： リキシセナチド：Day 1～Day 7 に 10 µg BID、Day 8～Day 14 に 20 µg BID、Day 15～Day 27 に 30 µg BID、Day 28 には 30 µg QD（朝投与） モキシフロキサシンのプラセボ：Day 1～Day 28 QD（朝投与）</p> <p>第 3 群： リキシセナチドのプラセボ：Day 1～Day 27 BID、Day 28 QD（朝投与）</p>

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

<p>モキシフロキサシンのプラセボ：Day 1～Day 28 QD（朝投与）</p> <p>第4群： リキシセナチドのプラセボ：Day 1～Day 27 BID、Day 28 QD（朝投与） モキシフロキサシンのプラセボ：Day 1～Day 27 QD（朝投与） モキシフロキサシン：Day 28に単回投与（朝投与）</p> <p><b>観察期間：</b> 評価期間：組入れ前の来院日及びプラセボ導入日を含む30日間（入院期間 Day -2～Day 29） 事後検査来院日：Day 35～Day 38</p>
<p><b>評価基準：</b></p> <p><b>薬力学：</b>用手計測した標準12誘導心電図から心電図パラメータを得た。 主要評価項目：QTcF（ベースラインからの変化量） 副次評価項目：心拍数、QT、QTcB及びQTcN</p> <p><b>安全性：</b>有害事象、心電図パラメータ（用手計測）、バイタルサイン、臨床評価及び臨床検査値</p> <p><b>薬物動態：</b>以下のPKパラメータを求めた。 Day 28における<math>C_{max}</math>、<math>t_{max}</math>、<math>AUC_{0-10}</math>、<math>AUC_{0-24}</math>及び<math>AUC_{last}</math> Day 26～28における<math>C_{trough}</math></p>
<p><b>薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：</b></p> <p>PK用検体は、Day 1、Day 8、Day 15、Day 22、Day 26、Day 27の投与前、及びDay 28の投与前と治験薬投与の0.5、1、1.5、2、3、4、5、7、9、11及び23時間後に採取した。総リキシセナチド（抗リキシセナチド抗体との結合型及び非結合型）の血漿中濃度は、治験依頼者の施設において、バリデーション済みのELISA法で測定した。本法には、測定前にリキシセナチドと抗リキシセナチド抗体が結合した免疫複合体を解離させる処理が含まれている。リキシセナチドの定量下限は12 pg/mLであった。</p> <p>抗リキシセナチド抗体測定用の血漿検体は、Day 1、Day 8、Day 15、Day 22、Day 28及びDay 35に採取し、バリデーション済みの放射性免疫沈降法で測定した。</p>
<p><b>統計手法：</b></p> <p><b>薬力学</b></p> <p>主要解析： Day 28の<math>T_{2h} \sim T_{6h}</math>（投与後2～6時間）時点でのQTcFのベースラインからの変化量について、反復測定分散分析を実施した。データを以下の線形混合効果モデルで解析した。 <math>QTcF</math>のベースラインからの変化量 = 投与方法 + 性別 + 時点 + 被験者（投与方法*性別） + QTcF ベースライン + 誤差 ベースライン値は、Day -1の<math>T_{0h} \sim T_{12h}</math>の全評価時点の平均値とした。</p> <p>混合効果モデルの枠組みで対比較（プラセボに対するモキシフロキサシン400 mg、プラセボに対するリキシセナチド20 µg QD、及びプラセボに対するリキシセナチド30 µg BID）を行い、平均値の差とその両側90%信頼区間及びp値を算出した。</p> <p>副次解析： 主要解析と同様のモデルを用いて、Day 28の<math>T_{2h} \sim T_{6h}</math>時点でのベースラインからの変化量（心拍数、QTcN、QTcB及びQT）について、反復測定分散分析を実施した。同様の解析を<math>T_{1.5h} \sim T_{12h}</math>時点でも実</p>

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

施 (QTcF、心拍数、QTcN、QTcB 及び QT) し、モデルには投与方法と時点の交互作用項を追加して解析した。混合効果モデルの枠組みで対比較 (プラセボに対するリキシセナチド 20 µg QD、及びプラセボに対するリキシセナチド 30 µg BID) を行い、平均値の差とその両側 90%信頼区間及び p 値を算出した。

更に、QTcF、心拍数、QTcN、QTcB、そして QT のベースラインからの変化量について、非調整値と調整値 (ノンパラメトリックブートストラップ法を使用) の両方で、上の混合効果モデルの枠組みにより、時間を一致させたリキシセナチドとプラセボの平均値の差の最大値とその片側 95%信頼区間上限を算出した。

計画した理論上の最終評価時までの再測定値も含め、Day 28 ( $T_{1h} \sim T_{24h}$ ) の測定値を用い、薬力学解析対象集団において全心電図パラメータ (心拍数、PR、QRS、QTcB、QTcN 及び QTcF) の PCSA についてカテゴリカル解析を実施した。ベースラインにおいて正常値であったか異常値であったかにかかわらずベースラインより後の PCSA の頻度について、投与方法別に、PCSA に該当した被験者数を要約した。

### 安全性 :

有害事象は MedDRA を用いてコード化した。リキシセナチド又はプラセボの初回投与 (Day 1  $T_{1h}$ ) から最終投与の 6 日後までに発現した有害事象を、発現時に受けていた投与方法 (プラセボ、リキシセナチド 20 µg QD 又は 30 µg BID、若しくはプラセボ/モキシフロキサシン 400 mg) の TEAE とし、投与方法別に要約した。

### 薬物動態

PK 解析対象集団を用いて PK を解析した。リキシセナチドの血漿中濃度を、Day 8、Day 15、Day 22、Day 26、Day 27 及び Day 28 の投与前 (トラフ値) と、プロファイル用に Day 28 の最終投与 (= 朝の投与) 後に測定した。Day 28 の PK パラメータを計算した。Day 28 の  $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 、 $AUC_{0-10}$ 、 $AUC_{0-24}$  及び  $AUC_{last}$ 、並びに Day 8、Day 15、Day 22、Day 26、Day 27 及び Day 28 の  $T_{0h}$  時点での血漿中濃度を、各リキシセナチド投与方法別及び Day 28 の抗体有無別に、用量毎の算術平均、幾何平均、標準偏差、及び変動係数 (%) で要約した。 $t_{max}$  も各リキシセナチド投与方法別及び 28 日目の抗体の有無別に、中央値、最小値及び最大値で要約した。

### 薬物動態と薬力学の関係

QTcF、QTcN 及び心拍数に関して、delta 及び delta delta とリキシセナチド濃度の関係について [delta : 時間を一致させたベースラインからの変化量 (被験者内)、delta delta : 時間を一致させたベースラインからの変化量 (被験者内) からプラセボ群の時間を一致させたベースラインからの変化量を引いた値]、Day 28 の投与前から投与 23 時間後までに得られたデータをグラフ化した。

### 要約 :

薬力学に関する結果 : すべての薬力学パラメータは、各測定時点で 3 回測定した心電図の用手計測値に基づいている。

### QTcF と QTcN の解析

- QTcF の  $T_{2h} \sim T_{6h}$  解析 (主要解析) では、モキシフロキサシン投与群はプラセボ投与群より平均で 9 ms を超える延長が示され、また、QTcN では平均で 8 ms を超える延長が示された。この両パラメータの延長について、 $T_{2h} \sim T_{6h}$  における QTcF の解析結果の両側 90%信頼区間の上限値は 12 ms を超え (12.79 ms)、また、 $T_{1.5h} \sim T_{12h}$  では 11 ms を超えた (11.46 ms)。したがって本治験系の感度が確認された。
- $T_{2h} \sim T_{6h}$  の解析では、リキシセナチドを投与した 20 µg QD 群及び 30 µg BID 群とも、プラセボと比較して QTcF の平均値の延長は見られなかった (20 µg QD 群では 0.91 ms、30 µg BID 群では -1.13 ms)。リキシセナチド投与の両群について、QTcF の両側 90%信頼区間の上限値は 10 ms 未満であった (20 µg QD で 4.56 ms、30 µg BID で 2.48 ms)。

- 上述した結果と同様に QTcN でも、 $T_{2h} \sim T_{6h}$  の解析から、リキシセナチド投与両群をプラセボと比較しても平均値の延長は全く見られなかった（プラセボに対して 20  $\mu\text{g}$  QD 群で 0.72 ms、30  $\mu\text{g}$  BID 群で -4.12 ms）。リキシセナチド投与両群について、QTcN の両側 90%信頼区間の上限値は 10 ms 未満であった。 $T_{1.5h} \sim T_{12h}$  の解析でも同様の結果が示された。

#### QTcF 及び QTcN の時間を一致させた平均値の差の最大値の解析

- Day 28 の時間を一致させた被験薬とプラセボの平均値の差の最大値の解析では、リキシセナチド投与両群ともにプラセボと比較して QTcF の延長は見られなかった（非調整解析：プラセボと比較し、20  $\mu\text{g}$  QD 群では 4.95 ms、30  $\mu\text{g}$  BID 群では 4.22 ms）。リキシセナチド投与両群について、Day 28 の被験薬とプラセボとの時間を一致させた平均値の差の最大値に対する非調整片側 95%信頼区間の上限値は 10 ms 未満であった（20  $\mu\text{g}$  QD 群で 9.36 ms、30  $\mu\text{g}$  BID 群で 8.58 ms）。
- QTcN に関する Day 28 の時間を一致させた被験薬とプラセボの平均値の差の最大値の解析による結果は、20  $\mu\text{g}$  QD 群では QTcF の結果と同様であったが、30  $\mu\text{g}$  BID 群では短縮された（非調整解析：プラセボより 20  $\mu\text{g}$  QD 群では 4.65 ms、30  $\mu\text{g}$  BID 群では -0.16 ms）。また、リキシセナチド投与両群において、Day 28 の被験薬とプラセボとの時間を一致させた平均値の差の最大値の非調整片側 95%信頼区間の上限値は 10 ms 未満であった（20  $\mu\text{g}$  QD 群では 9.92 ms、30  $\mu\text{g}$  BID 群では 5.05 ms）。

#### $T_{1.5h} \sim T_{6h}$ 及び $T_{1.5h} \sim T_{12h}$ の QTcF と QTcN の解析

- リキシセナチド 20  $\mu\text{g}$  QD 群の複数例で  $t_{\text{max}}$  が 1.5 時間だったため、主要解析 ( $T_{2h} \sim T_{6h}$ ) の間隔以外に、 $T_{1.5h} \sim T_{6h}$  の間隔で追加解析を実施した。また、 $T_{1.5h} \sim T_{12h}$  の解析も行ったが、その結果は主要解析である  $T_{2h} \sim T_{6h}$  で観察された結果及び  $T_{1.5h} \sim T_{6h}$  の結果と同様であった。

#### $T_{2h} \sim T_{6h}$ の心拍数の解析

- $T_{2h} \sim T_{6h}$  の解析から、リキシセナチド 20  $\mu\text{g}$  QD 群ではプラセボと比較して心拍数に有意な平均値の変動は見られなかったが（1.02 bpm、90%信頼区間：-1.90, 3.94）、リキシセナチド 30  $\mu\text{g}$  BID 群では平均値が増大した（4.73 bpm の上昇：90%信頼区間：1.85, 7.61）。
- QTcF、QTcN 又は QTcB 間隔に延長（450 ms 超）は認められず、また、これらのベースラインからの 60 ms を超える延長も観察されなかった（モキシフロキサシン投与群の 2 名の QTcB 延長を除く）。心拍数に関して PCSA を示した被験者はいなかったが、プラセボを含む全投与群で、少数の被験者（各投与群で 2~3 名）で、PR 間隔の PCSA を示した。

#### 安全性の結果：

本治験には 91 名が組み入れられ、そのうち 87 名が治験実施計画書どおり治験を完了した。本治験では被験者 4 名が治験を中止した。2 名は技術的な理由（心電図測定機器の故障でベースライン値が欠測）で、2 名は注射部位周辺の発疹（30  $\mu\text{g}$  BID 群で Day 14 に中止）として現れた蕁麻疹及び全身性皮膚反応（20  $\mu\text{g}$  QD 群で Day 22 に中止）のためであった。重篤な有害事象は見られなかった。

TEAE は主に「胃腸障害」で、用量依存的に「悪心」が増加した（20  $\mu\text{g}$  QD 群で 21.9%、30  $\mu\text{g}$  BID 群で 39%）。「嘔吐」の発現率はリキシセナチド投与両群で比較的同様であり、20  $\mu\text{g}$  QD 群で 16.7%、30  $\mu\text{g}$  BID 群で 21.7%であった。被験者別の合計嘔吐件数は 4 週間の投与期間を通して 1~7 回であった。被験者 1 名での単発的な嘔吐発現を除き、Day 28 に嘔吐は生じなかった。

用手計測心電図の結果では、30  $\mu\text{g}$  BID 群の Day 28 において心拍数の散発的な増加（4.7 bpm 程度）が見られた。

#### 薬物動態の結果：

リキシセナチド投与の 2 時間後における全検体で、プラセボ及びモキシフロキサシン投与群のリキシセナチド濃度は定量下限未満であった。Day 28 において抗リキシセナチド抗体が陰性であった被験者では、本治験を通して  $C_{\text{trough}}$  の平均値は定量下限未満であった。Day 28 に抗リキシセナチド抗体が陽性であっ

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

た被験者に関しては、Day 22 以降、20 µg QD 群 6 名のうち 2 名で  $C_{trough}$  が定量下限を超え、また、30 µg BID 群では、Day 22 に 7 名のうち 6 名で定量下限を超えた。そのうちの 1 名は Day 15 で  $C_{trough}$  が定量下限を超えていた。

下表に、Day 28 の PK パラメータを投与群別及び抗リキシセナチド抗体の有無別に要約する。

リキシセナチド投与群の被験者 43 名のうち、17 名で治験中に抗リキシセナチド抗体が検出され、最初に抗体が検出されたのは Day 14 であった。抗体陽性被験者の内 2 名が治験を中止し、その血漿検体は中止日においても抗体陽性であった。Day 28 (PK 分析日) に抗体が陽性だった被験者は、6 名が 20 µg QD 群で、7 名が 30 µg BID 群であった。2 名の被験者が Day 28 以降に抗体を産生していた (すなわち、Day 35 で抗体陽性であった)。

Day 28 に抗体陰性の被験者と抗体陽性の被験者の Day 28 の PK パラメータ

PK Parameter	Lixisenatide 20 ug QD (n=15) AB neg		Lixisenatide 30 ug BID (n=15) AB neg		Lixisenatide 20 ug QD (n=6) AB pos		Lixisenatide 30 ug BID (n=6) AB pos	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
$C_{max}$ (pg/mL)	86.1	± 43.6	184	± 66.9	413	± 439	765	± 723
	(51)	[78.1]	(36)	[174]	(106)	[261]	(95)	[526]
$AUC_{last}$ (h.pg/mL)	329	± 169	866	± 295	5010	± 7460	8790	± 10200
	(51)	[294]	(34)	[816]	(149)	[2020]	(116)	[4380]
$t_{max}$ (h)	1.00 (0.50 , 2.00)		1.50 (1.00 , 3.00)		2.50 (0.50 , 4.00)		2.00 (1.50 , 4.00)	
$t_{1/2z}$ (h)	2.34	± 0.758	2.59	± 0.602	10.8	± 12.5	9.39	± 5.71
	(32)	[2.24]	(23)	[2.53]	(116)	[6.89]	(61)	[7.67]

Tabulated values are Mean ± SD (CV%) [Geometric Mean] except for  $t_{max}$  where values are Median (Min, Max)

**結論：**

モキシフロキサシン投与群では、2つの間隔 ( $T_{2h} \sim T_{6h}$  と  $T_{1.5h} \sim T_{12h}$ ) で、QTcF においてプラセボよりも平均で 9 ms の延長が示され、QTcN では平均で 8 ms の延長が示された。主要解析 ( $T_{2h} \sim T_{6h}$ ) では、両側 90%信頼区間の上限値は 12 ms を超えた。これによって本治験系の感度が確認された。

リキシセナチドの臨床用量 (20 µg QD) と臨床用量を超える用量 (30 µg BID) を投与した被験者で、心電図パラメータの用手計測値の解析からは、 $T_{2h} \sim T_{6h}$  の QTcF に平均値の延長は見られなかった (20 µg QD 群の平均値の差は 0.91 ms、30 µg BID 投与群は -1.13 ms)。リキシセナチド 30 µg BID 群では、心拍数が 4.73 bpm 上昇した。

リキシセナチド投与両群では、Day 28 の QTcF 及び QTcN の両者で、被験薬とプラセボとの時間を一致させた平均値の差の最大値について、非調整片側 95%信頼区間の上限値は 10 ms 未満であった。

QTcF、QTcN 又は QTcB 間隔の延長 (450 ms 超) はなく、また、これらのベースラインからの 60 ms を超える延長も観察されなかった (モキシフロキサシン投与群の 2 名の QTcB 延長を除く)。心拍数に関して PCSA を示した被験者はいなかったが、プラセボを含む全投与群で、少数の被験者 (各投与群で 2~3 名) が PR 間隔の PCSA を示した。

全体として、本試験条件において、20 µg QD 及び 30 µg BID のリキシセナチド投与は安全であった。本治験では重篤な有害事象は報告されなかった。被験者 2 名で、有害事象 (「蕁麻疹」と「そう痒性皮疹」) のため治験を中止した。TEAE はリキシセナチド投与群で多く発現し、主に「悪心」と「嘔吐」であった。しかし、心電図パラメータの結果の解釈に影響すると思われる Day 28 には、有害事象は発現しな

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

かった。

PK 解析の結果、抗リキシセナチド抗体陰性被験者の  $C_{max}$  (平均値) は 184 pg/mL まで、 $AUC_{last}$  (平均値) は 866 h.pg/mL まで、抗リキシセナチド抗体陽性被験者の  $C_{max}$  (平均値) は 765 pg/mL まで、 $AUC_{last}$  (平均値) は 8,790 h.pg/mL までであり、本治験では広範囲のリキシセナチド曝露量を網羅していた。

報告書の日付：20■■年■■月■■日

2.15.1.1 被験者数の設定根拠

主要評価項目として QTcF のベースラインからの変化量を被験者数の算出に使用した。主要解析目的は、本剤の  $t_{max}$  周辺での QTcF のベースラインからの変化量の平均値をプラセボと比較評価することであった。

陽性対照 (モキシフロキサシン 400mg 単回投与) の予測される既知の効果と同程度の、QTc に対する薬剤投与の影響を検出するのに十分な検出力を持つよう、本治験を設計し被験者数を設定した。

最近の試験 (集積データベースからの ECG 6 試験) により、QTc のベースラインからの変化量について以下の知見が得られている。

- モキシフロキサシン投与により、8~12 ms の影響が認められた。
- 全被験者標準偏差 ( $SD_{total}$ ) は 7~12 ms であった。

各投与群の被験者数を 20~28 名、総 SD が 7~10 ms としたとき、有意水準 5% の両側検定で 80% 又は 90% の検出力で検出できる実薬群及びプラセボ群間の真の差を表 18 に示した。

表 18 - 並行群における 4 投与群の対投与群平均間に検出される真の差 (TES6865 試験)

N Per group	Power = 80%				Power = 90%			
	True $SD_{total}$ (ms)				True $SD_{total}$ (ms)			
	7	8	9	10	7	8	9	10
20	6.3	7.2	8.1	9.0	7.3	8.3	9.3	10.4
22	6.0	6.8	7.7	8.5	6.9	7.9	8.9	9.9
24	5.7	6.5	7.4	8.2	6.6	7.6	8.5	9.5
28	5.3	6.0	6.8	7.6	6.1	7.0	7.9	8.7

総 SD を 9 ms と仮定すると、プラセボに対するモキシフロキサシンの投与効果として少なくとも 8.9 ms を少なくとも 90% の検出力で検出できる被験者数は、この 4 並行群間試験デザインの解析可能な被験者として計 88 名 (投与群 22 名) である。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

2.15.1.2 治験における用量の選択

完了した DRI6012 試験に基づき、リキシセナチド 20 µg QD が臨床推奨用法・用量と判断され、また 30 µg BID も臨床推奨用法・用量を超える用法・用量として選択された。これらの2つの維持用量に先行して、2つの異なる用量漸増法を行った。20 µg QD 群では 10 µg QD の7日間反復投与から開始し、次に 15 µg QD 7日間反復投与、最後に 20 µg QD で14日間反復投与した。30 µg BID 群では 10 µg BID の7日間反復投与から開始し、次に 20 µg BID 7日間反復投与、最後に 30 µg BID で14日間反復投与した。したがって、本治験では、臨床推奨用法・用量及び臨床推奨用法・用量を超える用法・用量の曝露量を網羅すると想定された。

ICH E 14 ガイドラインの推奨に従い、QT/QTc 延長の検出における試験条件の感度を評価するために、陽性対照としてモキシフロキサシン 400 mg 単回投与を用いた。

2.15.2 治験対象集団

2.15.2.1 被験者の内訳

本治験には計 91 名(男性 53 名及び女性 38 名)の健康被験者が組み入れられ、導入期間を完了した。

ランダム化された被験者 91 名中 4 名が本治験を中止した(表 19)。2 名は Day 1 に心電図機器の技術的問題のために本治験を中止し、また 2 名は有害事象(「蕁麻疹」及び「そう痒性皮疹」)のために Day 14 及び Day 22 に中止した。

表 19 - 被験者の内訳の要約 (TES6865 試験)

Status	Placebo	AVE0010 20 ug QD	AVE0010 30 ug BID	Placebo/ Moxifloxacin 400 mg
Included	22	24	23	22
Randomized	22	24	23	22
Exposed	22	24	23	22
Completed study treatment period	22	21	22	22
Discontinued	0	3	1	0
Reason for treatment/study discontinuation				
Adverse event	0	1	1	0
Technical problem with ecg device	0	2	0	0

PGM=AVE0010/TES6865/CSR/BS/PGM\_RPT/dis\_dispo\_a\_t.sas OUT=OUTPUT/dis\_dispo\_a\_t\_i.rtf (04SEP2008 - 20:00)

計 18 名の被験者に選択/除外基準に関連した逸脱が認められた。心電図機器の技術的問題のために被験者 2 名 (\*L6865083 及び\*L6865023)、有害事象のために被験者 2 名 (\*L6865041 及び\*L6865050) の計 4 名を薬力学的解析集団から除外した。

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

本治験にランダム化された 91 名のすべての被験者の安全性について評価した。早期に中止した被験者 4 名は、Day 28 の心電図及び血漿中濃度測定のいずれのデータもないため、薬力学及び薬物動態解析から除外した（表 20）。被験者\*L6865083、\*L6865023 及び\*L6865041 はリキシセナチド 20 µg QD 群に割り付けられ、また被験者\*L6865050 はリキシセナチド 30 µg BID 群に割り付けられた。

中止した被験者 4 名中 3 名（被験者\*L6865041 を除くすべての被験者）は補充された。被験者\*L6865041 は被験者\*L6865083 に対して補充された被験者であった。被験者\*L6865041 が中止した時点で、計画された 88 名中 87 名の被験者が既に本治験を完了しており、当該被験者（\*L6865041）に対する補充は行われなかった。

表 20 - 解析対象集団の被験者数（TES6865 試験）

	Placebo	AVE0010 20 ug QD	AVE0010 30 ug BID	Placebo/ Moxifloxacin 400 mg
Safety population	22	24	23	22
Pharmacokinetic population	0	21	22	0
Pharmacodynamic population	22	21	22	22

PGM=AVE0010/TES6865/CSR/BS/PGM\_RPT/dis\_pop\_a\_t.sas OUT=OUTPUT/dis\_pop\_a\_t.i.rtf (15AUG2008 - 14:05)

2.15.2.2 被験者背景

安全性解析対象集団における被験者背景の要約を表 21 に示す。本治験には男性被験者（58.2%）が女性被験者（41.8%）よりも多く組み入れられた。

表 21 - 被験者背景の要約—安全性解析対象集団（TES6865 試験）

	Placebo (N=22)	AVE0010 20 ug QD (N=24)	AVE0010 30 ug BID (N=23)	Placebo/ Moxifloxacin 400 mg (N=22)	All (N=91)
Sex [n (%)]					
Male	13 (59.1%)	14 (58.3%)	13 (56.5%)	13 (59.1%)	53 (58.2%)
Female	9 (40.9%)	10 (41.7%)	10 (43.5%)	9 (40.9%)	38 (41.8%)
Race [n (%)]					
Caucasian / white	15 (68.2%)	22 (91.7%)	19 (82.6%)	16 (72.7%)	72 (79.1%)
Black	3 (13.6%)	1 (4.2%)	2 (8.7%)	3 (13.6%)	9 (9.9%)
Asian / oriental	0	1 (4.2%)	0	1 (4.5%)	2 (2.2%)
Other	4 (18.2%)	0	2 (8.7%)	2 (9.1%)	8 (8.8%)
Age (yrs)					
Number	22	24	23	22	91

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

	Placebo (N=22)	AVE0010 20 ug QD (N=24)	AVE0010 30 ug BID (N=23)	Placebo/ Moxifloxacin 400 mg (N=22)	All (N=91)
Mean (SD)	34.4 (15.8)	35.7 (13.9)	35.6 (12.5)	38.0 (13.6)	35.9 (13.8)
Median	27.0	29.0	32.0	38.5	31.0
Min : Max	19 : 64	21 : 64	22 : 58	20 : 64	19 : 64
Height (cm)					
Number	22	24	23	22	91
Mean (SD)	172.9 (10.9)	172.3 (8.0)	172.7 (10.6)	172.1 (7.8)	172.5 (9.3)
Median	173.0	174.0	171.0	170.5	172.0
Min : Max	155 : 198	156 : 183	154 : 189	158 : 188	154 : 198
Weight (kg)					
Number	22	24	23	22	91
Mean (SD)	70.49 (12.03)	71.40 (10.56)	71.21 (11.85)	69.60 (12.57)	70.70 (11.57)
Median	67.70	70.75	70.50	70.15	69.10
Min : Max	51.6 : 94.8	50.5 : 92.2	51.9 : 91.5	51.6 : 92.9	50.5 : 94.8
BMI(kg/m <sup>2</sup> )					
Number	22	24	23	22	91
Mean (SD)	23.50 (2.74)	24.05 (3.19)	23.82 (2.79)	23.38 (3.15)	23.70 (2.94)
Median	22.30	24.05	24.20	22.95	23.40
Min : Max	20.1 : 28.3	19.7 : 30.1	18.6 : 27.5	18.0 : 29.0	18.0 : 30.1

Note: Number corresponds to the count of subjects with non missing data used for the calculation of percentages.  
PGM=AVE0010/TES6865/KRM/BS/PGM\_RPT/dem\_demo\_s\_t.sas OUT=OUTPUT/dem\_demo\_s\_t\_i.rtf  
(12AUG2008 - 16:45)

薬力学解析対象集団（被験者 87 名）の被験者背景の要約を表 22 に示す。

表 22 - 被験者背景の要約—薬力学解析対象集団（TES6865 試験）

	Placebo (N=22)	AVE0010 20 ug QD (N=21)	AVE0010 30 ug BID (N=22)	Placebo/ Moxifloxacin 400 mg (N=22)	All (N=87)
Sex [n (%)]					
Male	13 (59.1%)	13 (61.9%)	13 (59.1%)	13 (59.1%)	52 (59.8%)
Female	9 (40.9%)	8 (38.1%)	9 (40.9%)	9 (40.9%)	35 (40.2%)
Race [n (%)]					
Caucasian / white	15 (68.2%)	19 (90.5%)	18 (81.8%)	16 (72.7%)	68 (78.2%)
Black	3 (13.6%)	1 (4.8%)	2 (9.1%)	3 (13.6%)	9 (10.3%)
Asian / oriental	0	1 (4.8%)	0	1 (4.5%)	2 (2.3%)
Other	4 (18.2%)	0	2 (9.1%)	2 (9.1%)	8 (9.2%)
Age (yrs)					
Number	22	21	22	22	87
Mean (SD)	34.4 (15.8)	36.8 (14.5)	36.2 (12.5)	38.0 (13.6)	36.3 (14.0)
Median	27.0	31.0	35.0	38.5	31.0
Min : Max	19 : 64	21 : 64	22 : 58	20 : 64	19 : 64

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

	Placebo (N=22)	AVE0010 20 ug QD (N=21)	AVE0010 30 ug BID (N=22)	Placebo/ Moxifloxacin 400 mg (N=22)	All (N=87)
Height (cm)					
Number	22	21	22	22	87
Mean (SD)	172.9 (10.9)	171.9 (8.4)	172.9 (10.8)	172.1 (7.8)	172.4 (9.4)
Median	173.0	174.0	172.5	170.5	172.0
Min : Max	155 : 198	156 : 183	154 : 189	158 : 188	154 : 198
Weight (kg)					
Number	22	21	22	22	87
Mean (SD)	70.49 (12.03)	72.18 (10.86)	71.53 (12.02)	69.60 (12.57)	70.94 (11.73)
Median	67.70	70.80	70.95	70.15	69.20
Min : Max	51.6 : 94.8	50.5 : 92.2	51.9 : 91.5	51.6 : 92.9	50.5 : 94.8
BMI(kg/m <sup>2</sup> )					
Number	22	21	22	22	87
Mean (SD)	23.50 (2.74)	24.42 (3.22)	23.87 (2.84)	23.38 (3.15)	23.79 (2.97)
Median	22.30	24.30	24.35	22.95	23.80
Min : Max	20.1 : 28.3	19.7 : 30.1	18.6 : 27.5	18.0 : 29.0	18.0 : 30.1

Note: Number corresponds to the count of subjects with non missing data used for the calculation of percentages.

PGM=AVE0010/TES6865/KRM/BS/PGM\_RPT/dem\_demo\_p\_t.sas  
(12AUG2008 - 16:44)

OUT=OUTPUT/dem\_demo\_p\_t\_i.rtf

### 2.15.3 薬力学の評価

#### 2.15.3.1 主要評価項目

##### 2.15.3.1.1 Day 28 の T<sub>2h</sub>~T<sub>6h</sub> 時点でのベースラインからの変化量の解析

主要評価項目である Day 28 の T<sub>2h</sub>~T<sub>6h</sub> 時点で測定した心電図パラメータのベースラインからの変化量を表 23 に示す。

Day 28 のこの間隔 (T<sub>2h</sub>~T<sub>6h</sub>) における QTcF 及び QTcN の解析では、モキシフロキサシン投与群はプラセボ投与群より平均値が延長し、両側 90%信頼区間の上限が 10 ms を超えた。このプラセボと比較した延長の幅は、QTcN での 8.40 ms (90%信頼区間 : 3.75, 13.06) から、QTcF での 9.16 ms (90% 信頼区間 : 5.54, 12.79) であった。これらの結果より、本試験における感度分析の確立が確認された。

リキシセナチド投与両群について、Day 28 の T<sub>2h</sub>~T<sub>6h</sub> 時点におけるプラセボと比較した QT 間隔 (QT、QTcF、QTcN 及び QTcB) のベースラインからの変化量の差の両側 90%信頼区間の上限は 10 ms 未満であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

両リキシセナチド用量又はモキシフロキサシン投与による心拍数への影響は観察されなかった。しかし、リキシセナチド 30 µg BID 群に心拍数の平均値の増加が認められた（4.73 bpm の増加、90%信頼区間：1.85, 7.61）。

表 23 - Day 28 のモキシフロキサシン投与後 2～6 時間（リキシセナチド投与後 1～5 時間）におけるベースラインから ECG パラメータの変化量の要約 – 薬力学解析対象集団（TES6865 試験）

Change from baseline in ECG Parameters	Comparison	N <sup>a</sup>	Mean <sup>b</sup> difference vs placebo	Mean <sup>c</sup> change	Placebo mean <sup>c</sup> change	P-value	90% CI	
							Lower	Upper
QTcF (ms)	Moxifloxacin 400 mg - Placebo	22	9.16	14.11	4.94	<.0001	5.54	12.79
	AVE0010 20 ug - Placebo	21	0.91	5.85	4.94	0.6807	-2.75	4.56
	AVE0010 30 ug - Placebo	22	-1.13	3.81	4.94	0.6043	-4.74	2.48
HR (bpm)	Moxifloxacin 400 mg - Placebo	22	0.35	2.51	2.16	0.8389	-2.51	3.21
	AVE0010 20 ug - Placebo	21	1.02	3.18	2.16	0.5640	-1.90	3.94
	AVE0010 30 ug - Placebo	22	4.73	6.89	2.16	0.0077	1.85	7.61
QTcN (ms)	Moxifloxacin 400 mg - Placebo	22	8.40	11.27	2.87	0.0035	3.75	13.06
	AVE0010 20 ug - Placebo	21	0.72	3.58	2.87	0.7998	-3.99	5.42
	AVE0010 30 ug - Placebo	22	-4.12	-1.25	2.87	0.1445	-8.76	0.53
QTcB (ms)	Moxifloxacin 400 mg - Placebo	22	9.48	17.04	7.55	0.0006	5.09	13.88
	AVE0010 20 ug - Placebo	21	1.41	8.96	7.55	0.5991	-3.03	5.85
	AVE0010 30 ug - Placebo	22	2.93	10.48	7.55	0.2699	-1.46	7.32
QT interval (ms)	Moxifloxacin 400 mg - Placebo	22	7.39	7.43	0.05	0.0911	0.20	14.58
	AVE0010 20 ug - Placebo	21	-0.09	-0.05	0.05	0.9830	-7.38	7.20
	AVE0010 30 ug - Placebo	22	-8.67	-8.62	0.05	0.0484	-15.86	-1.47

LSM= least square means

<sup>a</sup> Sample size for active group

<sup>b</sup> Mean difference = LSM (Treatment) minus LSM (Placebo)

<sup>c</sup> Mean is LSM

<sup>d</sup> Sample size for placebo group: n=22 for all endpoints.

Time of reference is moxifloxacin administration (T0h). Time of AVE0010 administration is T1h

PGM= AVE0010/TES6865/CSR/BS/PGM RPT/i6ecgmChgeBaslPlac.sas OUT= OUTPUT/I6ECGMCHGEBASLPLAC 1.html (14NOV2008 - 1:08 )

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

リキシセナチド 20 µg QD 群の複数例で  $t_{max}$  がモキシフロキサシン投与後 1.5 時間であり主要解析の時間間隔 ( $T_{2h} \sim T_{6h}$ ) 外であったため、 $T_{1.5h} \sim T_{6h}$  の解析も実施した。その結果は主要解析で観察された結果と同様であった。

2.15.3.2 副次評価項目

2.15.3.2.1 Day 28 の  $T_{1.5h} \sim T_{12h}$  時点でのベースラインからの変化量の解析

$T_{1.5h} \sim T_{12h}$  時点の副次解析は、 $T_{2h} \sim T_{6h}$  時点の解析で得られた結果と同様であった (表 24)。

表 24 - Day 28 のモキシフロキサシン投与後 1.5~12 時間 (リキシセナチド投与後 0.5~11 時間) におけるベースラインから ECG パラメータの変化量の要約—薬力学解析対象集団 (TES6865 試験)

Change from baseline in ECG Parameters	Comparison	N <sup>a</sup>	Mean <sup>b</sup> difference vs placebo	Mean <sup>c</sup> change	Placebo <sup>d</sup> mean <sup>c</sup> change	P-value	90% CI	
							Lower	Upper
QTcF (ms)	Moxifloxacin 400 mg - Placebo	22	8.24	12.71	4.47	<.0001	5.02	11.46
	AVE0010 20 ug - Placebo	21	0.29	4.76	4.47	0.8826	-2.96	3.53
	AVE0010 30 ug - Placebo	22	-1.95	2.52	4.47	0.3155	-5.15	1.26
HR (bpm)	Moxifloxacin 400 mg - Placebo	22	1.23	3.01	1.78	0.4596	-1.52	3.98
	AVE0010 20 ug - Placebo	21	1.06	2.85	1.78	0.5302	-1.74	3.87
	AVE0010 30 ug - Placebo	22	4.52	6.30	1.78	0.0080	1.75	7.28
QTcN (ms)	Moxifloxacin 400 mg - Placebo	22	6.64	9.43	2.79	0.0125	2.31	10.96
	AVE0010 20 ug - Placebo	21	0.09	2.88	2.79	0.9733	-4.28	4.46
	AVE0010 30 ug - Placebo	22	-4.82	-2.03	2.79	0.0666	-9.14	-0.51
QTcB (ms)	Moxifloxacin 400 mg - Placebo	22	9.47	16.10	6.63	0.0002	5.43	13.52
	AVE0010 20 ug - Placebo	21	0.84	7.47	6.63	0.7337	-3.25	4.93
	AVE0010 30 ug - Placebo	22	1.98	8.61	6.63	0.4168	-2.06	6.02
QT interval (ms)	Moxifloxacin 400 mg - Placebo	22	4.48	5.01	0.53	0.2827	-2.42	11.38

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

AVE0010 20 ug - Placebo	21	-0.80	-0.27	0.53	0.8500	-7.79	6.20
AVE0010 30 ug - Placebo	22	-9.25	-8.73	0.53	0.0285	-16.16	-2.35

LSM= least square means

a Sample size for active group

b Mean difference = LSM (Treatment) minus LSM (Placebo)

c Mean is LSM

d Sample size for placebo group: n=22 for all endpoints.

Time of reference is moxifloxacin administration (T0h). Time of AVE0010 administration is T1h

PGM= AVE0010/TES6865/CSR/BS/PGM RPT/i6ecgmChgeBaslPlac.sas OUT= OUTPUT/I6ECGMCHGEBASLPLAC 3.html (14NOV2008 - 1:08 )

2.15.3.2.2 Day 28における時間を一致させた被験薬とプラセボの平均値の差の最大値

リキシセナチド 20 µg QD 及び 30 µg BID とプラセボとの時間を一致させたベースラインからの変化量の平均値の差に対する調整及び非調整片側 95%信頼区間の上限を表 25 に示す。QTcN に関して、Day 28 の時間を一致させたリキシセナチドとプラセボの平均値の差の最大値は、20 µg QD 群では QTcF の結果と同様であったが、30 µg BID 群では短縮されており（QTcN の非調整解析：プラセボと比較して 20 µg QD 群で 4.65 ms、30 µg BID 群で -0.16 ms、及び QTcF の非調整解析：20 µg QD 群で 4.95 ms、30 µg BID 群で 4.22 ms）、また調整及び非調整解析において、リキシセナチド両投与群で Day 28 の時間を一致させたリキシセナチドとプラセボの平均値の差の最大値の非調整片側 95%信頼区間の上限値は 10 ms 未満であった。

表 25 - Day 28 における時間を一致させた平均値の差の最大値（調整及び非調整）に関する統計解析の要約—薬力学解析対象集団（TES6865 試験）

Raw data in ECG Parameters	Comparison	Time <sup>b</sup>	Largest time-matched mean difference vs Placebo			
			Estimate		1-sided Upper 95% CL	
			Adjusted <sup>a</sup>	Non-Adjusted	Adjusted <sup>a</sup>	Non-Adjusted
QTcF (ms)	Moxifloxacin 400 mg QD - Placebo	4:00	13.06	13.31	17.67	17.67
	AVE0010 20 ug QD - Placebo	4:00	4.17	4.95	8.48	9.36
	AVE0010 30 ug BID - Placebo	4:00	3.85	4.22	8.24	8.58
HR (bpm)	Moxifloxacin 400 mg QD - Placebo	1:30	3.25	3.73	6.12	6.94
	AVE0010 20 ug QD - Placebo	5:00	4.97	5.05	8.13	8.31
	AVE0010 30 ug BID - Placebo	5:00	8.50	8.54	11.64	11.75
QTcN (ms)	Moxifloxacin 400 mg QD - Placebo	3:00	10.23	10.96	15.13	16.17

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

	AVE0010 20 ug QD - Placebo	3:00	4.25	4.65	9.22	9.92
	AVE0010 30 ug BID - Placebo	4:00	-0.77	-0.16	4.07	5.05
QTcB (ms)	Moxifloxacin 400 mg QD - Placebo	4:00	15.08	15.51	21.02	21.04
	AVE0010 20 ug QD - Placebo	5:00	5.75	7.21	10.68	12.80
	AVE0010 30 ug BID - Placebo	4:00	8.80	9.98	13.90	15.50
QT interval (ms)	Moxifloxacin 400 mg QD - Placebo	3:00	11.14	11.52	18.34	19.39
	AVE0010 20 ug QD - Placebo	3:00	4.00	4.80	11.13	12.77
	AVE0010 30 ug BID - Placebo	2:30	-5.11	-4.04	1.99	3.83

*a* Adjusted using a non-parametric bootstrap method.

*b* Time of reference is moxifloxacin administration (T0h). Time of AVE0010 administration is T1h  
PGM= AVE0010/TES6865/CSR/BS/PGM RPT/i6ecgmChgeBasiPlac bytime AdjNadj.sas OUT=  
OUTPUT/I6ECGMCHGEBASLPLAC BYTIME ADJNADJ 4.html (14NOV2008 - 1:08 )

2.15.3.2.3 個々の最高血中濃度到達時間における変化の統計解析

表 26 に、Day 28 における  $t_{\max}$  でのリキシセナチド (20  $\mu\text{g}$  QD 及び 30  $\mu\text{g}$  BID) のプラセボに対する差の平均値、その 90% 信頼区間及び p 値を示す。リキシセナチド両投与群において、プラセボ投与群と比較して 90% 信頼区間の上限値が 10 ms を超える QT 間隔の変化は認められなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 26 -時間を一致させた t<sub>max</sub>におけるベースラインからの変化量に関する統計解析 (TES6865 試験)

Change from baseline in ECG Parameters	Treatment	N <sup>a</sup>	Mean <sup>b</sup> difference at t <sub>max</sub>	Mean <sup>c</sup> change at t <sub>max</sub>	Placebo <sup>d</sup> mean <sup>c</sup> change	P-value	90% CI	
							Lower	Upper
QTcF (ms)	AVE0010 20 ug QD - Placebo	21	-3.45	1.88	5.33	0.2469	-8.40	1.49
	AVE0010 30 ug BID - Placebo	21	-1.00	3.89	4.89	0.7472	-6.21	4.20
HR (bpm)	AVE0010 20 ug QD - Placebo	21	-5.27	-1.38	3.89	0.0270	-9.13	-1.40
	AVE0010 30 ug BID - Placebo	21	1.04	5.25	4.21	0.6095	-2.36	4.44
QTcN (ms)	AVE0010 20 ug QD - Placebo	21	0.82	2.91	2.09	0.8205	-5.23	6.88
	AVE0010 30 ug BID - Placebo	21	-1.90	-0.50	1.40	0.6293	-8.47	4.67
QTcB (ms)	AVE0010 20 ug QD - Placebo	21	-8.68	0.65	9.33	0.0181	-14.61	-2.75
	AVE0010 30 ug BID - Placebo	21	-0.11	9.07	9.18	0.9730	-5.39	5.18
QT interval (ms)	AVE0010 20 ug QD - Placebo	21	6.58	4.14	-2.45	0.2308	-2.53	15.70
	AVE0010 30 ug BID - Placebo	21	-3.09	-6.55	-3.46	0.5893	-12.67	6.48

LSM= least square means

a Sample size for active group

b Mean difference = LSM (Treatment) minus LSM (Placebo)

c Mean is LSM

d Sample size for placebo group: n=22 for all endpoints.

PGM= AVE0010/TES6865/CSR/BS/PGM RPT/i6ecgmChgeTmax.sas OUT= OUTPUT/I6ECGMCHGETMAX 1.html (12SEP2008 - 20:02)

### 2.15.3.3 カテゴリカル解析

薬力学解析対象集団における治験薬投与期間中の心電図パラメータの異常 (Day 28 の評価を使用) を伴う被験者数を表 27 に示す。全体として、PCSA の発現は稀であり、投与群間で差は認められなかった。delta QTcF (30 ≤ delta QTcF ≤ 60 ms) の PCSA はモキシフロキサシン投与群のみで見られた。QTcF、QTcN 又は QTcB の延長 (450 ms 超) は認められず、また QTcF、QTcN 又は QTcB の 60 ms を超えるベースラインからの延長も観察されなかった (モキシフロキサシン投与群の 2 名の QTcB を除く)。心拍数に関して PCSA を示した被験者はいなかったが、プラセボを含む全投与群で、少数の被験者 (各投与群で 2~3 名) に PR の PCSA が認められた。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 27 - 治験薬投与期間中の心電図パラメータの異常（PSCA）を伴う被験者数（Day 28）  
－薬力学解析対象集団（TES6865 試験）

	Subjects with at least one PCSA (On treatment)/ Evaluable subjects <sup>a</sup>			
	Placebo (N=22) <sup>b</sup>	AVE0010 20ug QD (N=21) <sup>b</sup>	AVE0010 30ug BID (N=22) <sup>b</sup>	Moxifloxacin 400 mg (N=22) <sup>b</sup>
Electrocardiogram (PCSA definition)				
431 ≤ QTcF ≤ 450 ms (Males) or 451 ≤ QTcF ≤ 470 ms (Females)	0/22	0/21	1/22	1/22
QTcF > 450 ms (Males) or QTcF > 470 ms (Females)	0/22	0/21	0/22	0/22
QTcF ≥ 480 ms	0/22	0/21	0/22	0/22
QTcF ≥ 500 ms	0/22	0/21	0/22	0/22
30 ≤ delta QTcF ≤ 60 ms	0/22	0/21	0/22	5/22
Delta QTcF > 60 ms	0/22	0/21	0/22	0/22
HR ≤ 40 bpm & decr. ≥ 20 bpm versus B	0/22	0/21	0/22	0/22
HR ≥ 100 bpm & incr. ≥ 20 bpm versus B	0/22	0/21	0/22	0/22
431 ≤ QTcN ≤ 450 ms (Males) or 451 ≤ QTcN ≤ 470 ms (Females)	1/22	0/21	1/22	1/22
QTcN > 450 ms (Males) or QTcN > 470 ms (Females)	0/22	0/21	0/22	0/22
QTcN ≥ 480 ms	0/22	0/21	0/22	0/22
QTcN ≥ 500 ms	0/22	0/21	0/22	0/22
30 ≤ delta QTcN ≤ 60 ms	0/22	1/21	0/22	5/22
Delta QTcN > 60 ms	0/22	0/21	0/22	0/22
431 ≤ QTcB ≤ 450 ms (Males) or 451 ≤ QTcB ≤ 470 ms (Females)	0/22	1/21	2/22	1/22
QTcB > 450 ms (Males) or QTcB > 470 ms (Females)	0/22	0/21	0/22	0/22
QTcB ≥ 480 ms	0/22	0/21	0/22	0/22
QTcB ≥ 500 ms	0/22	0/21	0/22	0/22
30 ≤ delta QTcB ≤ 60 ms	4/22	7/21	5/22	8/22
Delta QTcB > 60 ms	0/22	0/21	0/22	2/22
PR ≥ 220 ms	2/22	2/21	3/22	1/22
QRS ≥ 120 ms	0/22	0/21	1/22	0/22

PCSA = Potentially Clinically Significant Abnormality (Version of May 2007)

decr./incr. = decrease/increase B = Baseline

<sup>a</sup> Count of subjects evaluable for a given parameter.

<sup>b</sup> Total count of subjects exposed to study drugs (i.e., all subjects who took at least one dose of study drug).

PGM=AVE0010/TES6865/KRM/BS/PGM\_RPT/osa\_ecgpcsa\_D28\_p\_t.sas

OUT=OUTPUT/osa\_ecgpcsa\_D28\_p\_t\_i.rtf (05AUG2008 - 15:57)

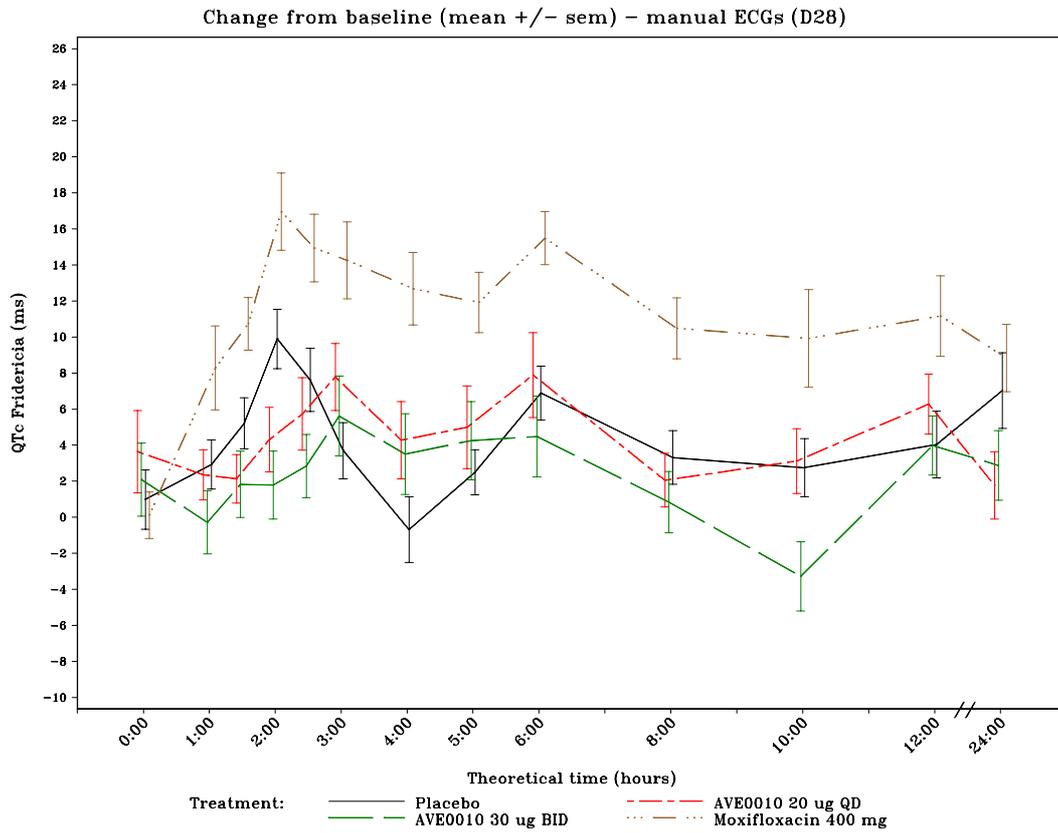
2.15.3.4 記述的解析：Day 28 の心電図パラメータのベースラインからの変化量

QTcF 及び QTcN のベースラインからの平均変化量は、リキシセナチド 20 µg QD 群及び 30 µg BID 群でプラセボ投与群と比較して同様であったが、モキシフロキサシン投与群では高かった（[図 1](#) 及び [図 3](#)）。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスミア皮下注

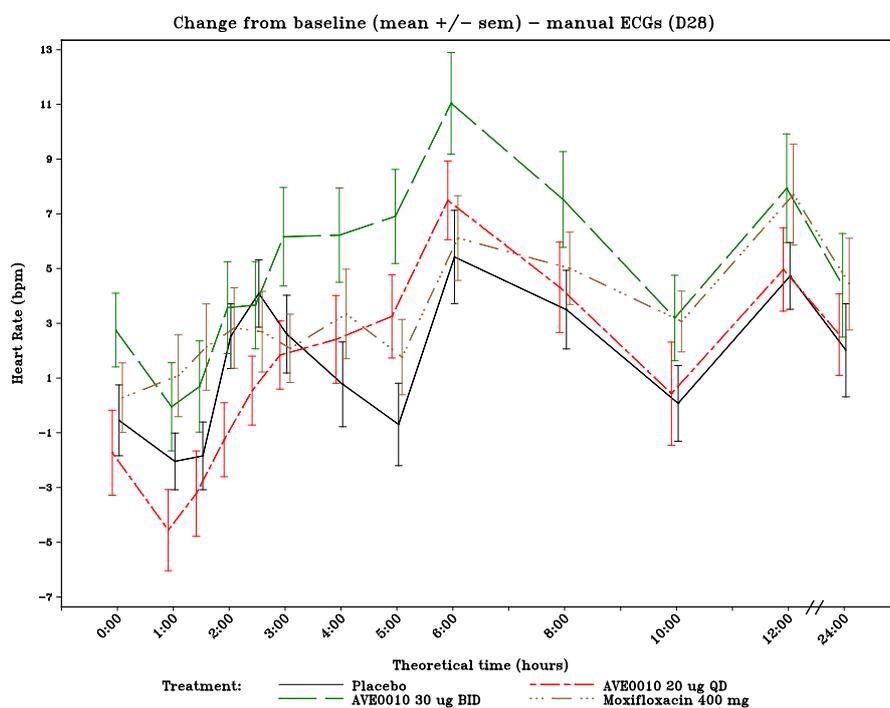
プラセボ投与群と比較して、心拍数の平均変化量はリキシセナチド 30 µg BID 群でわずかに高く、20 µg QD 群及びモキシフロキサシン群では同様であった (図 2)。

図 1 - Day 28 における QTcF (ms) のベースラインからの変化量 (薬力学解析対象集団)  
 (TES6865 試験)



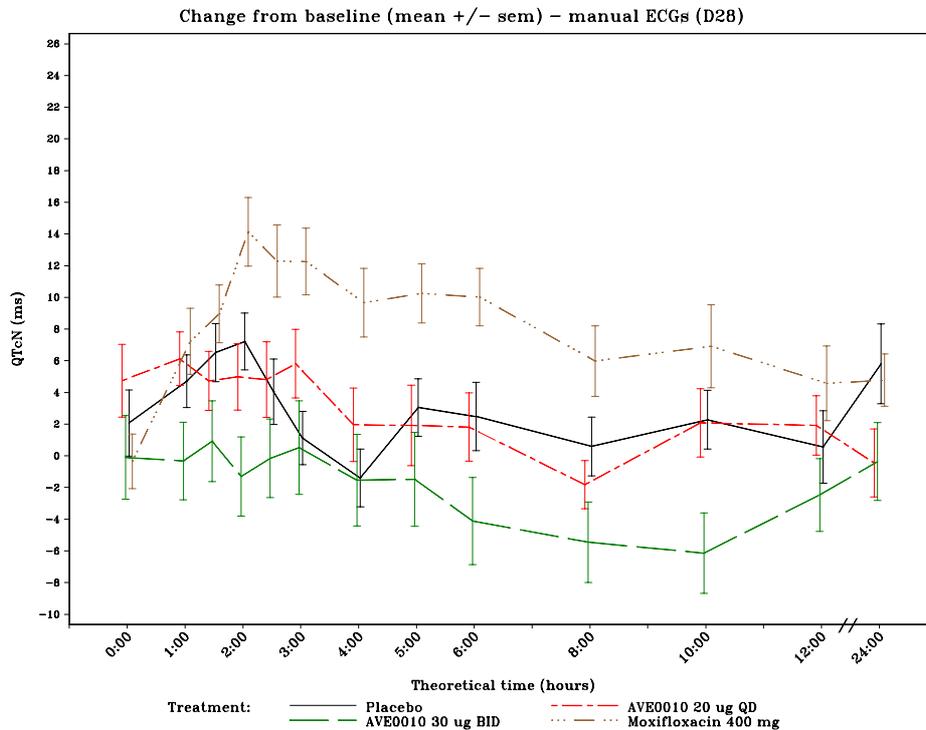
2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

図 2 - Day 28における心拍数 (bpm) のベースラインからの変化量 (薬力学解析対象集団)  
(TES6865 試験)



2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

図 3 - Day 28 における QTcN (ms) のベースラインからの変化量 (薬力学解析対象集団)  
(TES6865 試験)



2.15.4 安全性の評価

2.15.4.1 曝露状況

本治験に組み入れられた 91 名のすべての被験者の安全性について評価した。87 名が本治験を完了した。安全性解析対象集団における治験薬の曝露状況の要約を表 28 に示す。本治験中にリキシセナチド投与群の 4 名が中止した。このうち 2 名は Day 1 (心電図機器の技術的問題による)、1 名は Day 14 及び 1 名は Day 22 (それぞれ有害事象による) に中止した。

表 28 - 曝露状況—安全性解析対象集団 (TES6865 試験)

Treatment duration (in days)	Placebo <sup>a</sup> (N = 22) n (%)	AVE0010 20 ug QD <sup>b</sup> (N = 24) n (%)	AVE0010 30 ug BID <sup>c</sup> (N = 23) n (%)	Placebo/Moxifloxacin <sup>d</sup>	
				Placebo (N = 22) n (%)	Moxifloxacin 400 mg (N = 22) n (%)
1	0	2 (8.3%)	0	0	22 (100%)
14	0	0	1 (4.3%)	0	0
22	0	1 (4.2%)	0	0	0
27	0	0	0	22 (100%)	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Treatment duration (in days)	Placebo <sup>a</sup> (N = 22) n (%)	AVE0010 20 ug QD <sup>b</sup> (N = 24) n (%)	AVE0010 30 ug BID <sup>c</sup> (N = 23) n (%)	Placebo/Moxifloxacin <sup>d</sup>	
				Placebo (N = 22) n (%)	Moxifloxacin 400 mg (N = 22) n (%)
28	22 (100%)	21 (87.5%)	22 (95.7%)	0	0

The denominator is N, the number of subjects within each group.

n(%)=number and percentage of subject having the corresponding treatment duration.

<sup>a</sup> Placebo administration: D1-D28

<sup>b</sup> AVE0010 administration: D1-D7 10ug, D8-D14 15ug, D15-D28 20ug

<sup>c</sup> AVE0010 administration: D1-D7 10ug, D8-D14 20ug, D15-D28 30ug

<sup>d</sup> Placebo administration from Day 1 to Day 27 and Moxifloxacin administration at Day 28

PGM=AVE0010/TES6865/KRM/BS/PGM\_RPT/exp\_expo\_s\_t.sas OUT=OUTPUT/exp\_expo\_s\_t\_i.rtf (18AUG2008 - 17:48)

## 2.15.4.2 有害事象

### 2.15.4.2.1 有害事象の要約

安全性解析対象集団における TEAE の要約を表 29 に示す。被験者 2 名 (\*L6865050 及び\*L6865041) は有害事象のために中止した (1 名は Day 14 に蕁麻疹及び 1 名は Day 22 にそう痒性皮疹で中止)。本治験中に死亡又は重篤な有害事象は報告されなかった。

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 29 - TEAE の要約—安全性解析対象集団 (TES6865 試験)

	Placebo <sup>a</sup> (N=22) n (%)	AVE0010 20 ug QD <sup>b</sup> (N=24) n (%)	AVE0010 30 ug BID <sup>c</sup> (N=23) n (%)	Placebo/Moxifloxacin <sup>d</sup>	
				Placebo (N=22) n (%)	Moxifloxacin in 400 mg (N=22) n (%)
Any TEAE	10 (45.5%)	14 (58.3%)	13 (56.5%)	8 (36.4%)	0
Any severe TEAE	0	0	0	0	0
Any serious TEAE	0	0	0	0	0
Any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	0	1 (4.2%)	1 (4.3%)	0	0

TEAE=Treatment Emergent Adverse Event

N=Number of subjects exposed, n(%)=Number and % of subjects with at least one TEAE in each category

a Placebo administration: D1-D28

b AVE0010 administration: D1-D7 10ug, D8-D14 15ug, D15-D28 20ug

c AVE0010 administration: D1-D7 10ug, D8-D14 20ug, D15-D28 30ug

d Placebo administration from Day 1 to Day 27 and Moxifloxacin administration at Day 28

An adverse event is considered as emergent from the first dose of AVE0010 or matching placebo administration (Day 1 T1h) up to 6 days after the last dose of the study medication.

PGM=AVE0010/TES6865/CSR/BS/PGM\_RPT/ae\_aeover\_s\_t.sas OUT=OUTPUT/ae\_aeover\_s\_t.i.rtf (26AUG2008 - 14:13)

2.15.4.2.2 有害事象の発現状況

TEAE を器官別大分類及び基本語別に表 30 に示す。TEAE の発現率はリキシセナチド 20 µg QD 群 (58.3%) 及び 30 µg BID 群 (56.5%) で同様であった。最も多く報告された TEAE は胃腸障害に関連するものであり (主に悪心及び嘔吐)、リキシセナチド投与群の被験者にほぼ限定して生じた。被験者 1 名 (リキシセナチド 20 µg QD 群) のみに Day 28 の投与から約 2 時間後に嘔吐が 1 回見られ約 1 分間続いた。これらの胃腸障害のほとんどは軽度から中等度であった。リキシセナチド投与群における 2 件の有害事象 (リキシセナチド 30 µg BID 群における 1 件の蕁麻疹及びリキシセナチド 20 µg QD 群における 1 件のそう痒性皮疹) のため、それぞれ Day 14 及び Day 22 に治験薬の投与が中止された。また両被験者は抗リキシセナチド抗体を発現していた。さらに、リキシセナチド投与群及びプラセボ投与群の両方に数件の頭痛も報告された。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 30 - TEAE を発現した被験者数 (%) (器官別大分類及び基本語別) - 安全性解析対象集団  
(TES6865 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo / Moxifloxacin <sup>d</sup>				
	Placebo <sup>a</sup> (N = 22) n (%)	AVE0010 20 ug QD <sup>b</sup> (N = 24) n (%)	AVE0010 30 ug BID <sup>c</sup> (N = 23) n (%)	Placebo (N = 22) n (%)	Moxifloxacin 400 mg (N = 22) n (%)
Any class	10 (45.5%)	14 (58.3%)	13 (56.5%)	8 (36.4%)	0
感染症および寄生虫症	1 (4.5%)	3 (12.5%)	1 (4.3%)	0	0
ウイルス性咽頭炎	1 (4.5%)	0	0	0	0
扁桃炎	0	0	1 (4.3%)	0	0
鼻炎	0	2 (8.3%)	0	0	0
爪真菌症	0	1 (4.2%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (4.2%)	0	0	0
リンパ節症	0	1 (4.2%)	0	0	0
精神障害	0	0	2 (8.7%)	0	0
不安	0	0	1 (4.3%)	0	0
食物嫌悪	0	0	1 (4.3%)	0	0
神経系障害	2 (9.1%)	3 (12.5%)	2 (8.7%)	3 (13.6%)	0
頭痛	2 (9.1%)	3 (12.5%)	2 (8.7%)	2 (9.1%)	0
浮動性めまい	0	0	0	1 (4.5%)	0
眼障害	1 (4.5%)	3 (12.5%)	0	0	0
結膜刺激	1 (4.5%)	1 (4.2%)	0	0	0
結膜充血	0	1 (4.2%)	0	0	0
角膜炎	0	1 (4.2%)	0	0	0
眼充血	0	1 (4.2%)	0	0	0
血管障害	0	0	1 (4.3%)	0	0
ほてり	0	0	1 (4.3%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.5%)	0	0	0	0
鼻出血	1 (4.5%)	0	0	0	0
胃腸障害	4 (18.2%)	8 (33.3%)	12 (52.2%)	2 (9.1%)	0
鼓腸	2 (9.1%)	0	2 (8.7%)	1 (4.5%)	0
下痢	2 (9.1%)	0	1 (4.3%)	1 (4.5%)	0
腹痛	0	1 (4.2%)	3 (13.0%)	1 (4.5%)	0
悪心	1 (4.5%)	5 (20.8%)	9 (39.1%)	0	0
上腹部痛	1 (4.5%)	0	0	0	0
嘔吐	0	4 (16.7%)	5 (21.7%)	0	0
便秘	0	1 (4.2%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (4.2%)	1 (4.3%)	2 (9.1%)	0
剥脱性皮膚炎	0	0	0	2 (9.1%)	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo / Moxifloxacin <sup>d</sup>				
	Placebo <sup>a</sup> (N = 22) n (%)	AVE0010 20 ug QD <sup>b</sup> (N = 24) n (%)	AVE0010 30 ug BID <sup>c</sup> (N = 23) n (%)	Placebo (N = 22) n (%)	Moxifloxacin 400 mg (N = 22) n (%)
蕁麻疹	0	0	1 (4.3%)	0	0
紅斑	0	1 (4.2%)	0	0	0
そう痒性皮疹	0	1 (4.2%)	0	0	0
皮膚病変	0	1 (4.2%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.5%)	1 (4.2%)	0	1 (4.5%)	0
背部痛	0	0	0	1 (4.5%)	0
筋骨格系胸痛	1 (4.5%)	0	0	0	0
筋肉痛	0	1 (4.2%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位 の状態	0	1 (4.2%)	0	1 (4.5%)	0
注射部位皮膚炎	0	0	0	1 (4.5%)	0
空腹	0	1 (4.2%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (4.5%)	0
関節捻挫	0	0	0	1 (4.5%)	0

TEAE=Treatment Emergent Adverse Event

N=number of subjects exposed, n(%)=number and percentage of subjects with at least one TEAE.

<sup>a</sup> Placebo administration: D1-D28

<sup>b</sup> AVE0010 administration: D1-D7 10ug, D8-D14 15ug, D15-D28 20ug

<sup>c</sup> AVE0010 administration: D1-D7 10ug, D8-D14 20ug, D15-D28 30ug

<sup>d</sup> Placebo administration from Day 1 to Day 27 and Moxifloxacin administration at Day 28

An adverse event is considered as emergent from the first dose of AVE0010 or matching placebo administration (Day 1 T1h) up to 6 days after the last dose of the study medication.

MedDRA version: 11.0

PGM=AVE0010/TES6865/CSR/BS/PGM\_RPT/ae\_aesum\_s\_t.sas OUT=OUTPUT/ae\_aesum\_s\_t\_i.rtf (26AUG2008 - 14:13)

#### 2.15.4.2.3 死亡

本治験において死亡例は報告されなかった。

#### 2.15.4.2.4 重篤な有害事象

本治験において SAE は報告されなかった。

#### 2.15.4.2.5 治験薬の投与中止に至った有害事象

被験者 2 名が有害事象のために本治験を中止した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

被験者\*L6865050 はリキシセナチド 30 µg BID 群に割り付けられ、Day 14 に蕁麻疹を発現して本治験を中止した。被験者は処置を受けることなく 2 日後に回復した。アレルギー反応評価委員会は注射部位周辺のこの有害事象をアレルギーによるものではない可能性があるかと判定した。

被験者 \* L6865041 はリキシセナチド 20 µg QD 群に割り付けられ、Day 22 にそう痒性皮疹（右前腕の手首の紅斑性そう痒性皮疹）を発現して本治験を中止した。被験者は処置（塩酸セチリジン）を受けて回復した。アレルギー反応評価委員会はこの全身性皮膚反応をアレルギー反応であると判定した。

### 2.15.4.2.6 その他の注目すべき有害事象

該当なし。

### 2.15.4.3 臨床検査

総ビリルビン、クレアチンホスホキナーゼ（CPK）及びクレアチニンの PCSA の単独の発現が数件認められたが、投与群と臨床検査の PCSA との間に関連は認められなかった。

本治験中に基準値上限の 3 倍以上の ALT が 1 回以上及び基準値上限の 2 倍以上の総ビリルビンが 1 回以上認められた被験者はなく、また治験薬の初回投与後にこれらを 1 回以上発現した被験者もいなかった。

治験薬投与期間中に血液学的検査の PCSA は認められなかった。

臨床検査値の PCSA のいずれも有害事象には至らなかった。

#### 2.15.4.3.1 バイタルサイン及び心電図

30 µg BID 群において、被験者 1 名に心拍数のベースラインからの増加（平均 48 bpm）が 1 回認められた（Day 29）。当該被験者の心拍数は Day -1 に 55 bpm と記録されたが、Day 29 では 109 bpm まで増加した。最終観察日までに数値は正常（68 bpm）に戻り、また本治験中その他の事象は報告されなかった。その他のすべての被験者において、PCSA が認められた被験者の数値は最終観察日までに正常に戻った。有害事象として報告されたバイタルサインパラメータの PCSA はなかった。すべての投与群にわたって、拡張期血圧及び収縮期血圧のベースラインからの変化量はわずかであった。

QTcF、QTcB 又は QTcN の延長（男性で 450 ms 超、女性で 470 ms 超）、又はベースラインからの 60 ms を超える QTcF 又は QTcN 延長が認められた被験者はいなかった。

\*新薬承認情報提供時に置き換え

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

### 2.15.4.4 抗リキシセナチド抗体

治験薬投与前は、すべての被験者で抗リキシセナチド抗体陰性であった。本治験中を通して、モキシフロキサシン投与群又はプラセボ投与群の全被験者は抗リキシセナチド抗体陰性であった。

本治験中、リキシセナチド 20 µg QD 群の計 29.2%及び 30 µg BID 群の計 43.5%の被験者が抗リキシセナチド抗体陽性となった。リキシセナチドの投与を受けた被験者 47 名中 17 名が本治験中に抗リキシセナチド抗体陽性となった（最初に認められたのは Day 14 以降である）。抗体陽性被験者のうち 2 名は本治験を早期に中止し、これらの被験者の中止日の血漿検体は抗体陽性であった。Day 28（薬物動態用検体採取日）に抗体陽性であった被験者中、6 名は 20 µg QD 群及び 7 名は 30 µg BID 群であった。Day 28 以降に被験者 2 名が抗体陽性となった（すなわち、Day 35 に抗体陽性となった）。

### 2.15.5 薬物動態の評価

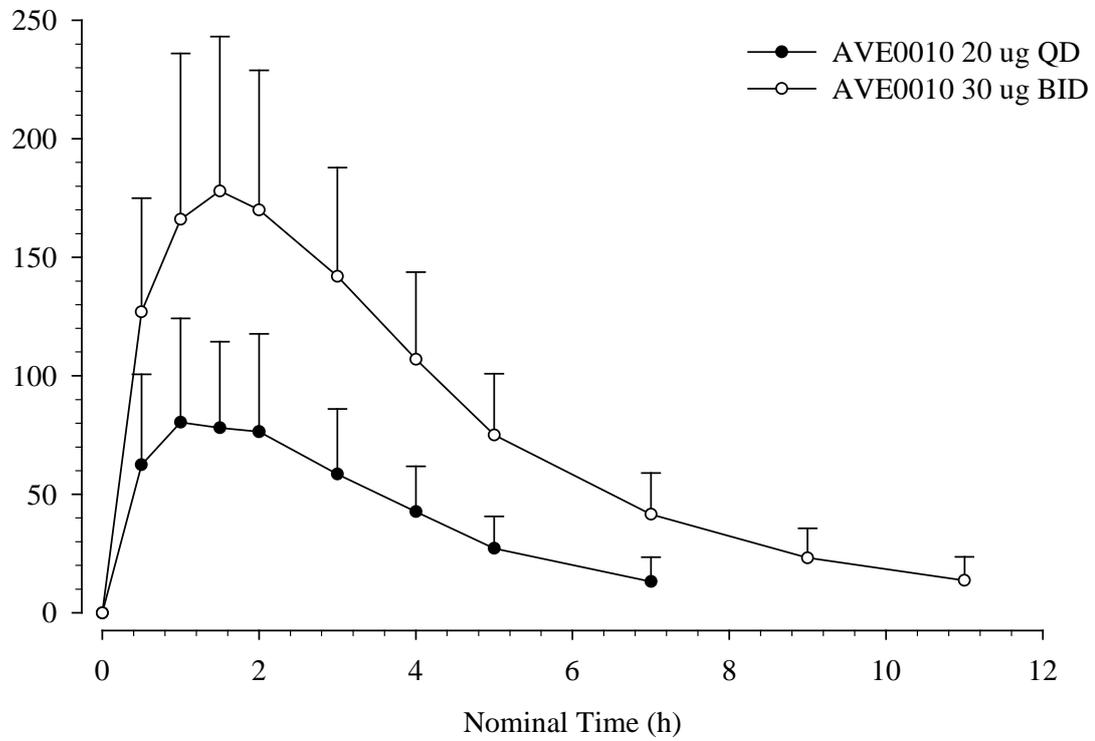
プラセボ投与群及びモキシフロキサシン投与群において、リキシセナチド投与時から 2 時間後の全検体のリキシセナチド濃度は定量下限（LLOQ）未満であった。Day 28 に抗リキシセナチド抗体陰性であった被験者において、 $C_{trough}$  の平均値は投与群を問わず本治験をとおして LLOQ 未満であった。Day 28 に抗リキシセナチド抗体陽性であった被験者において、20 µg QD 群の 6 名中 2 名が Day 22 以降に  $C_{trough}$  値が LLOQ を上回り、また 30 µg BID 群の 7 名中 6 名が Day 22 に  $C_{trough}$  値が LLOQ を上回った（このうち 1 名は Day 15 に LLOQ を上回っていた）。

#### 2.15.5.1 血漿中リキシセチド濃度推移

Day 28 のリキシセナチドの平均血漿中濃度-時間プロファイルを図 4 及び 図 5 に示す。

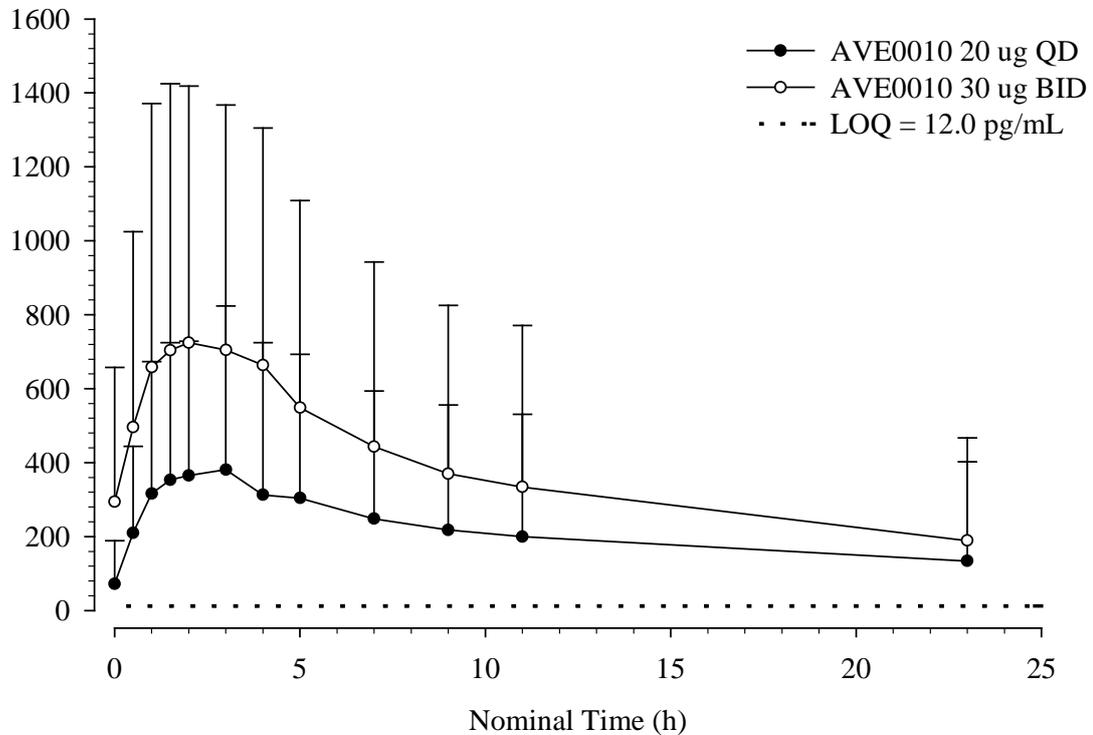
2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

図 4 - Day 28 に抗リキシセナチド抗体陰性であった被験者における Day28 のリキシセナチドの平均血漿中濃度 (20  $\mu\text{g}$  QD 群及び 30  $\mu\text{g}$  BID 群でそれぞれ n = 15) (TES6865 試験)



2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

図 5 - Day 28 に抗リキシセナチド抗体陽性であった被験者における Day28 のリキシセナチドの平均血漿中濃度 (20 µg QD 群 n = 6、30 µg BID 群 n = 7) (TES6865 試験)



2.15.5.2 薬物動態パラメータ

各投与群における Day 28 のリキシセナチドの薬物動態パラメータを投与別及び抗リキシセナチド抗体の有無別に表 31 及び表 32 に要約する。抗体陽性被験者において、薬物動態パラメータのばらつきが大幅に増加した。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 31 - Day 28 に抗リキシセナチド抗体陰性であった被験者における Day28 の薬物動態パラメータ  
(TES6865 試験)

PK Parameter	AVE0010 20 µg QD (n=15)	AVE0010 30 µg BID (n=15)
$C_{max}$ (pg/mL)	86.1 ± 43.6 (51) [78.1]	184 ± 66.9 (36) [174]
$t_{max}$ (h)	1.00 (0.50 , 2.00)	1.50 (1.00 , 3.00)
$t_{1/2z}$ (h)	2.34 ± 0.758 (32) [2.24]	2.59 ± 0.602 (23) [2.53]
$AUC_{last}$ (h.pg/mL)	329 ± 169 (51) [294]	866 ± 295 (34) [816]
$AUC_{0-\tau}$ (h.pg/mL)	346 ± 169 (49) [311]	855 ± 283 (33) [808]

Tabulated values are Mean ± SD (CV%) [Geometric Mean] except for  $t_{max}$  where values are Median (Min, Max).  $\tau=24$  hour for QD and 10 hour for BID Regimen

表 32 - Day 28 に抗リキシセナチド抗体陽性であった被験者における Day28 の薬物動態パラメータ  
(TES6865 試験)

PK Parameter	AVE0010 20 µg QD (n=6)	AVE0010 30 µg BID (n=7)
$C_{max}$ (pg/mL)	413 ± 439 (106) [261]	765 ± 723 (95) [526]
$t_{max}$ (h)	2.50 (0.50 , 4.00)	2.00 (1.50 , 4.00)
$t_{1/2z}$ (h)	10.8 ± 12.5 (116) [6.89]	9.39 ± 5.71 (61) [7.67]
$AUC_{last}$ (h.pg/mL)	5010 ± 7460 (149) [2020]	8790 ± 10200 (116) [4380]
$AUC_{0-\tau}$ (h.pg/mL)	5150 ± 7720 (150) [2080]	5360 ± 5550 (104) [3240]

Tabulated values are Mean ± SD (CV%) [Geometric Mean] except for  $t_{max}$  where values are Median (Min, Max).  $\tau=24$  hour for QD and 10 hour for BID Regimen

薬物動態解析の結果、抗体陰性被験者における  $C_{max}$  (平均値) は 184 pg/mL まで、 $AUC_{last}$  (平均値) は 866 h.pg/mL まで、また抗体陽性被験者における  $C_{max}$  (平均値) は 765 pg/mL まで、 $AUC_{last}$  (平均値) は 8790 h.pg/mL までであり、本治験では広範囲のリキシセナチド曝露量を網羅していた。抗体陽性被験者において、薬物動態パラメータのばらつきが大幅に増加した。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

2.16 [TDR11215] 健康被験者対象反復皮下投与精子形成検討試験〔海外〕（参考資料）

[添付資料番号 5.3.4.1-4]

2.16.1 概要

表 33 - TDR11215 試験の概要

<b>治験実施計画書の識別コード：</b> TDR11215
<b>治験の標題：</b> リキシセナチドを 1 日 1 回 20 µg 反復皮下投与したときの造精機能に対する影響の検討（多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験）
<b>治験責任医師：</b> ████████（████████████████████）
<b>実施医療機関：</b> ドイツ（3 施設）、南アフリカ（4 施設）、米国（17 施設）の 24 施設
<b>公表文献：</b> なし
<b>治験期間：</b> 治験開始日：20██年██月██日 治験終了日：20██年██月██日
<b>開発のフェーズ：</b> 第 I 相
<b>目的：</b> 主要目的： <ul style="list-style-type: none"> <li>リキシセナチドを 1 日 1 回 20 µg 反復皮下投与したときの精子濃度に対する影響を検討する。</li> </ul> 主な副次目的： <ul style="list-style-type: none"> <li>総精子数、精子運動率、精子正常形態率</li> <li>生殖ホルモン</li> <li>安全性（臨床状態、臨床検査）</li> <li>薬物動態</li> </ul>
<b>治験方法：</b> ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、多国間試験（1 日 1 回 26 週間投与）
<b>被験者数：</b> 予定：約 254 名 ランダム化：275 名（リキシセナチド 138 名、プラセボ 137 名） 投与：275 名（リキシセナチド 138 名、プラセボ 137 名）

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

<p><b>評価対象：</b></p> <p>薬力学：217名（リキシセナチド112名、プラセボ105名）</p> <p>安全性：275名（リキシセナチド138名、プラセボ137名）</p>
<p><b>診断及び選択基準：</b></p> <p>過体重又は肥満（BMI：27～37 kg/m<sup>2</sup>）の成人男性で以下の条件を満たす： 48～120時間の間隔で2回実施した精子検査結果の平均値が、精子濃度：≥20 x 10<sup>6</sup>/mL、精子運動率：≥50%（grade a + b）、精子正常形態率：≥30%、白血球数：&lt;2 x 10<sup>6</sup>/mL、精液量：≥1.5 mL（2回の算術平均）、及び生殖ホルモン：基準範囲内。</p>
<p><b>被験薬：</b>3 mL ガラスカートリッジに充てんしたリキシセナチド 100 µg/mL 注射液</p> <p>用量：リキシセナチド 10 µg を 3 日間、その後リキシセナチド 15 µg を 4 日間、更にその後リキシセナチド 20 µg（維持用量）を Day 8～Day 182 に投与する。</p> <p>投与方法：ペン型注入器を用いて 1 日 1 回皮下投与</p> <p>ロット番号：40U006/FRA-0118</p>
<p><b>投与期間：</b>26 週間</p> <p><b>観察期間：</b></p> <p>最大 36 週間若しくは 46 週間（精子濃度が 50%以上低下した被験者では治験薬投与終了後 12 週間の観察期間を設ける）</p>
<p><b>対照薬：</b>プラセボ 3 mL 水溶液（カートリッジ）</p> <p>用量：リキシセナチドと同容量</p> <p>投与方法：ペン型注入器を用いて 1 日 1 回皮下投与</p> <p>ロット番号：40C004/FRA-0151</p>
<p><b>評価基準：</b></p> <p><b>薬力学：</b></p> <p>主要評価項目；</p> <p>最終投与時の精子濃度がベースラインに対し少なくとも 50%以上低下した被験者の割合（投与期間 26 週；ベースライン、第 26 週とも、少なくとも 48 時間以上 120 時間未満の間隔で 2 回実施した精子検査結果の平均値）</p> <p>副次評価項目；</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● 投与開始後 26 週における以下のパラメータ：<ul style="list-style-type: none"><li>－ 精子濃度（10<sup>6</sup> 個/mL）</li><li>－ 総精子数（10<sup>6</sup> 個）</li><li>－ 精子運動率（grade a + b； %）</li><li>－ 精子正常形態率（ %）</li></ul></li><li>● 精漿中中性 α グルコシダーゼ（mU/mL、26 週時点）</li><li>● 総テストステロン、遊離型テストステロン、卵胞刺激ホルモン（FSH）、黄体刺激ホルモン（LH）（血清中、第 26 週）</li></ul>

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

- インヒビン B（血清中、第 26 週、米国では測定せず）

安全性：臨床検査、標準 12 誘導心電図、有害事象、バイタルサイン（血圧、脈拍）、抗リキシセナチド抗体

薬物動態／薬力学用検体の採取時間及び分析方法

薬物動態

薬理活性のあるリキシセナチド濃度及び／又は総リキシセナチド濃度測定用の血漿検体は Day 8 及び Day 182 の濃度推移、及び反復投与中の複数のトラフ値を評価するために異なった時点で採取した。血漿中総リキシセナチド濃度は、バリデーショソ済みの ELISA 法を用いて、定量下限 12 pg/mL で測定した。薬理活性のあるリキシセナチド濃度はバリデーショソ済みの細胞を用いた生物学的活性測定法を用いて、定量下限 40 pg/mL で測定した。

薬力学

精液はベースライン及び第 26 週に採取した。また、第 26 週の精子濃度がベースラインに比べ少なくとも 50%以上低下した被験者は、第 38 週も精液を採取した。

性ホルモン濃度測定用サンプルは、Day 1 の投与前、Day 28、56、84、112、140、181 及び最終観察日（Day 196）に採取した。また、第 26 週の精子濃度がベースラインに比べ少なくとも 50%以上低下した被験者は、Day 266（最終追跡日）も検体を採取した。

**統計手法：**

**解析対象集団：**

ランダム化された被験者：治験薬投与の有無にかかわらず、ランダム化されたすべての被験者。

薬力学解析対象集団：

ランダム化され、26 週投与（第 182±7 日）を完了し、ベースライン及び最終投与時点（第 26 週）の評価可能な精子検査を行った被験者。

安全性解析対象集団：

治験実施計画に従い中央ランダム化システムを利用してランダム化され、投与量にかかわらず二重盲検期の治験薬投与を 1 回以上受けた被験者。

**薬力学：**

主要解析：

最終投与時点（第 26 週）の精子濃度がベースラインから 50%以上低下した被験者の割合（%）について、リキシセナチド投与群のプラセボ投与群に対する差の両側 95%信頼区間を、StatXact<sup>®</sup>を用い、exact method により推定した。

2 群の割合の差に対する両側 95%信頼区間の上限が 0.20 又は 20%（絶対差）未満であった場合、非劣性が示されたと結論することとした。

主な副次解析

第 26 週における各精子検査パラメータ（精子濃度、総精子数、精子運動率、精子正常形態率）及び各種ホルモン（総テストステロン、遊離型テストステロン、FSH、LH）について、投与群を固定効果、ベースライン値を共変量として混合効果モデルで解析した。精子濃度及び総精子数については、自然対数変換した値を用いて解析し、点推定値及び信頼区間を求める際に逆対数変換した。

2 セットの副次薬力学パラメータ〔第 26 週での精子検査パラメータ（精子濃度、総精子数、精子運動率、精子正常形態率）、第 26 週での生殖ホルモンパラメータ（血清総テストステロン、血清遊離型テストステロン、FSH、LH）〕について、リキシセナチド投与群のプラセボ投与群に対する差の信頼区間は、

ボンフェローニ法による調整 (98.75%信頼区間) 結果も併記した。

**安全性 :**

安全性解析では、on-treatment period (治験薬投与期間) 中のデータを主要評価対象とした。治験薬投与期間は、二重盲検の治験薬初回投与から、最終投与後 3 日までの期間と定義した。3 日間はリキシセナチドの消失半減期に基づき設定した (消失半減期の約 5 倍)。

投与群別に、記述統計量又は頻度表を用いて安全性の結果 (PCSA) を要約した。

**抗リキシセナチド抗体 :**

抗リキシセナチド抗体の有無について、リキシセナチド濃度及び交差反応性について記述統計量を用いて要約した。

**薬物動態 :**

各被験者の血漿中総リキシセナチド濃度及び薬理活性のあるリキシセナチド濃度を記述統計量を用いて要約した。

**要約 :**

**被験者特性 :** 17 名の被験者が AE 発現により本試験を中止した。

**薬力学の結果 :**

本試験は過体重又は肥満の成人男性を対象に、リキシセナチド 20 µg/日を 6 ヶ月間反復投与したときの安全性、特に精液特性及び性ホルモン濃度についてプラセボと比較した。精子濃度が 50%以上減少した被験者の割合 (%) について、リキシセナチド投与群はプラセボ投与群と比べて、精子濃度に対する有害な影響は認められなかった。第 26 週におけるリキシセナチド投与群及びプラセボ投与群の精子濃度に統計的に有意な差は認められなかった [リキシセナチド/プラセボ比は 1.017、調整前: (95%信頼区間: 0.9126, 1.1331)、 $p = 0.7608$ 、ボンフェローニ法による調整後: (98.75%信頼区間: 0.8856, 1.1677)、 $p = 1.0000$ ]。更に、リキシセナチドはその他の精液パラメータ (総精子数、精子運動率、精子正常形態率) 及び生殖ホルモン濃度 (血清総テストステロン、血清遊離型テストステロン、FSH、LH) に影響を及ぼさなかった。また、中性  $\alpha$  グルコシダーゼ及びインヒビン B に対する影響も認められなかった。

**安全性の結果 :**

TEAE が発現した被験者の割合は、リキシセナチド投与群 82.6% (114/138 名) 及びプラセボ投与群 78.8% (108/137 名) でほぼ同程度であった。リキシセナチド投与群で最もよく見られた TEAE は、器官別大分類では「胃腸障害」であり、基本語では「悪心」 [リキシセナチド投与群 30.4% (42/138 名)、プラセボ投与群 9.5% (13/137 名)]、「下痢」 [リキシセナチド群 11.6% (16/138 名)、プラセボ投与群 8.8% (12/137 名)]、「嘔吐」 [リキシセナチド投与群 10.1% (14/138 名)、プラセボ投与群 3.6% (5/137 名)] であった。重篤な TEAE の発現被験者数は、リキシセナチド投与群が 5 名 (3.6%)、プラセボ投与群が 3 名 (2.2%) であった。治験期間中、リキシセナチド投与群の被験者 1 名が死亡したが、治験薬との因果関係はなかった。

TEAE により治験薬投与を中止した被験者の割合は、リキシセナチド投与群が 7.2% (10/138 名)、プラセボ投与群が 5.1% (7/137 名) であった。治験薬投与中止の原因として最も多く見られた TEAE は、リキシセナチド投与群が悪心 (3 名、2.2%)、プラセボ投与群が ALT 上昇 (2 名、1.5%) であった。なお、プラセボ群で「悪心」により投与中止に至った被験者は、1 名 (0.7%) であった。

また、注射部位反応は、リキシセナチド投与群で 11.6% (16/138 名)、プラセボ投与群で 11.7% (16/137 名) に認められた。いずれの事象も重篤ではなく、注射部位反応による治験薬の投与中止も認められず、すべて軽度であった。

治験薬投与期間中、被験者 3 名 [リキシセナチド投与群 1.4% (2/138 名)、プラセボ投与群 0.7% (1/137

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

名) ] に計 3 件のアレルギー症状疑いが治験責任医師により報告され、その判定のため、アレルギー反応評価委員会へ提出された。アレルギー反応評価委員会は、これら 3 事象 (2 件はリキシセナチド投与群、1 件はプラセボ投与群) すべてをアレルギー反応と判定した。リキシセナチド投与群の 2 名はそれぞれ「蕁麻疹」及び「アレルギー性皮膚炎」、プラセボ投与群の 1 名は「蕁麻疹」と判定され、いずれも治験薬との因果関係が否定できない事象と判定された。

治験薬投与期間中、肺炎疑いとされた被験者は見られなかった。被験者 6 名 (リキシセナチド投与群 : 2 名 [1.5%]、プラセボ投与群 : 4 名 [3%]) に、リパーゼ上昇 (基準範囲上限の 3 倍以上) が認められた。治験薬投与期間中に、アミラーゼの上昇 (基準範囲上限の 3 倍以上) を認めた被験者は見られなかった。

治験薬投与期間中、カルシトニン上昇の TEAE は報告されなかった。また、カルシトニンが 20 ng/L 以上となった被験者は認められなかった。

バイタルサイン及び ECG パラメータに安全性上懸念のある事象は認められなかった。収縮期及び拡張期血圧、心拍数において、ベースラインから最終投与までの測定値で、臨床上注目すべき値は認められなかった。

リキシセナチド投与群における 6.5% (9/138 名) は、ベースライン時で既に抗リキシセナチド抗体が陽性であった。抗体陽性の割合は、時間とともに増加し、最終投与日 (Day 182) には 74.8% (83/111 名)、最終投与後 1 週時には 77.8% (84/108 名) となり、最終投与後 12 週時まで同程度であった。また、抗体濃度は、第 8 週 (中央値 25.00 nmol/L) まで上昇し、しばらく同程度の値で推移した後、第 24 週及び第 26 週には更に上昇して 33.00 nmol/L (中央値) となったが、最終投与後には低下した。投与終了後の抗体濃度の低下の半減期は、全体の 3 分の 1 のデータで算出することができ、約 7.3 週間 (中央値) であった。抗リキシセナチド抗体と内因性 GLP-1 又はグルカゴンとの交差反応性は認められなかった。抗リキシセナチド抗体の有無別の TEAE の発現率は、抗体陽性被験者で 80.8% (84/104 名)、抗体陰性被験者で 86.7% (26/30 名) であり、抗体陽性被験者と陰性被験者で意味のある違いは見られなかった。

薬物動態の結果 :

投与期間中、抗リキシセナチド抗体陰性被験者に比べ陽性被験者では、総リキシセナチドの  $C_{max}$  及び  $AUC_T$  はベースライン値 (投与最終日の投与前値と投与後 24 時間値の平均) の上昇に伴い著しく上昇した。一方、薬理活性のあるリキシセナチド濃度は、抗体陽性及び抗体陰性被験者間で大きな差はなく、ベースライン値で補正するとこれらの差はほぼ消失した。すなわち、抗体産生は薬理活性のあるリキシセナチドの蓄積にわずかながら影響し、ベースライン値を上昇させるが、規定の投与間隔内では血漿中の活性に対する付加はなく、個々のリキシセナチドの投与量に与える影響はないと考えられる。したがって、抗リキシセナチド抗体の産生は臨床効果にほとんど影響を及ぼさないと予想される。

総リキシセナチドの最終投与後の消失半減期 (中央値) は、抗体陰性被験者では 0.20 日であったのに対し、抗体陽性被験者で 1.94 日と長かった。しかしながら、抗体陽性被験者での薬理活性のあるリキシセナチドの消失半減期は 0.48 日であったことから、抗体産生の影響はほとんどない。高い抗リキシセナチド抗体濃度により薬理活性のあるリキシセナチドの消失が遅延する傾向はみられなかった。逆に、総リキシセナチドの長い消失半減期は、薬理活性のあるリキシセナチドの比率 (薬理活性のあるリキシセナチド濃度 / 総リキシセナチド濃度) が低いことと相関している。

結論 :

リキシセナチド 26 週間投与の忍容性は良好であった。リキシセナチドを 20 µg 連日 6 カ月間投与したとき、プラセボ投与と比べて、精子濃度に対する有害な影響は認められなかった。第 26 週におけるリキシセナチド投与群及びプラセボ投与群の精子濃度に統計的に有意な差は認められなかった。TEAE が発現した被験者の割合は、リキシセナチド投与群 (82.6%) 及びプラセボ投与群 (78.8%) でほぼ同様であった。重篤な TEAE の発現被験者数は、リキシセナチド投与群が 5 名 (3.6%)、プラセボ投与群が 3 名 (2.2%) であった。治験薬と因果関係のある死亡例は認められなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

報告書の日付：20■■年■■月■■日

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

2.17 [PDY11824] 健康被験者対象第 I 相インスリン分泌反応試験 [海外] (参考資料)

[添付資料番号 5.3.4.1-5]

2.17.1 概要

表 34 - PDY11824 試験の概要

<b>治験実施計画書の識別コード：</b> PDY11824 試験
<b>治験の標題：</b> 健康被験者にリキシセナチド 20 µg を皮下投与したときの第 1 相インスリン分泌の検討 (ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、2 期、クロスオーバー、静脈内投与グルコース負荷試験)
<b>治験責任医師：</b> [REDACTED] ( [REDACTED] )
<b>実施医療機関：</b> 単施設、ドイツ
<b>公表文献：</b> なし
<b>治験期間：</b> 治験開始日：20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日 治験終了日：20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日
<b>開発のフェーズ：</b> 第 I 相
<b>目的：</b> 健康被験者の第 1 相及び第 2 相インスリン分泌に対するリキシセナチドの効果を検討する。 本試験のデータにより、先行して 2 型糖尿病患者を対象に行われた PDY10433 試験の結果を補完し、糖尿病患者及び健康被験者のインスリン分泌に対するリキシセナチドの全般的な特性が裏付けられる。
<b>治験方法：</b> 健康被験者 (男女) における単施設、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、単回投与、2 期、2 投与方法、2 投与順序、クロスオーバー試験。リキシセナチド投与後の静脈内グルコース負荷に対するインスリン分泌反応をプラセボ投与時と比較する。
<b>被験者数：</b> 予定：完了例 16 名を得るために 18 名を登録 ランダム化：20 名 投与：20 名 <b>評価対象：</b> 薬力学：評価可能集団 18 名、全解析対象集団 20 名 安全性：20 名 薬物動態：20 名

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

<b>診断及び選択基準：</b> 年齢 18～65 歳、BMI 18～30 kg/m <sup>2</sup> であるの健康男女被験者（各性別の割合は 30%以上）。
<b>被験薬：</b> 3 mL ガラスカートリッジに充てんしたリキシセナチド 100 µg/mL 注射液 用量：20 µg 投与方法：ペン型注入器（OptiClik <sup>®</sup> ）による皮下投与 ロット番号：CL-14785 FRA-01349/40C009
<b>投与期間：</b> 各期 1 日間、2 期 <b>観察期間：</b> 最長 6 週間
<b>対照薬：</b> 3 mL ガラスカートリッジに充てんしたプラセボ注射剤 用量：200 µL 投与方法：ペン型注入器（OptiClik <sup>®</sup> ）による皮下投与 ロット番号：CL-14552 FRA-01351/40C004
<b>被験薬以外の薬剤：</b> 注射用 50%グルコース水溶液 用量：0.3 g/kg 投与方法：30 秒間で静脈内投与 ロット番号：0455A162
<b>評価基準：</b> <b>薬力学：</b> <b>主要評価項目：</b> <ul style="list-style-type: none"><li>ISEC-AUC<sub>(0-10min)</sub>：静脈内グルコース負荷後 0～10 分間のインスリン分泌速度曲線下面積で表される第 1 相インスリン分泌反応。インスリン分泌速度は ISEC コンピュータプログラムを用いて、C-ペプチド消失に関する 2-コンパートメントモデルに基づいてデコンボリューション解析を行い算出した。</li></ul> <b>副次評価項目：</b> <ul style="list-style-type: none"><li>ISEC-AUC<sub>(10-120min)</sub>：静脈内グルコース負荷後 10～120 分間のインスリン分泌速度曲線下面積で表される第 2 相インスリン分泌反応</li><li>静脈内グルコース負荷後に上昇が見られたいくつかの時点（10～30 分から 10～80 分までの時点）における ISEC-AUC。これは探索的目的で事後追加された。</li><li>INS-AUC<sub>(0-10min)</sub> 及び INS-AUC<sub>(10-120min)</sub>：静脈内グルコース負荷後 0～10 分間及び 10～120 分間のインスリン濃度曲線下面積で表される第 1 相及び第 2 相インスリン分泌反応</li><li>C-ペプチド-AUC<sub>(0-10min)</sub> 及び C-ペプチド AUC<sub>(10-120min)</sub>：静脈内グルコース負荷後 0～10 分間及び 10～120 分間の第 1 相及び第 2 相 C-ペプチド分泌反応</li><li>グルカゴン濃度</li><li>グルコース濃度、グルコース消失速度定数 Kg（グルコース静注後 10～30 分の対数変換グルコース濃度に当てはめた回帰直線の傾き×100 により算出）</li></ul>

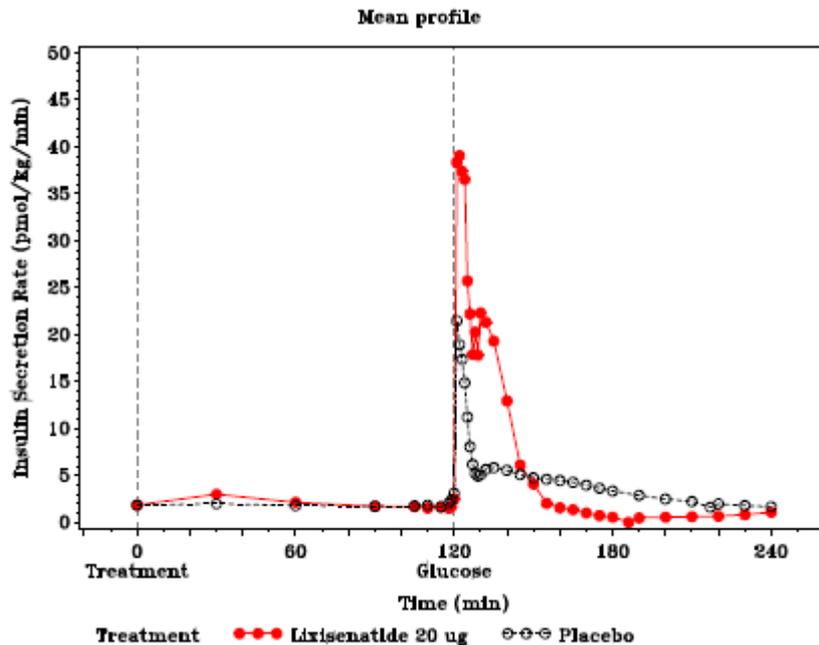
2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

<p><b>安全性：</b></p> <p>有害事象、標準臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査、尿検査）、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図（自動計測）</p> <p><b>薬物動態：</b></p> <p>血漿中リキシセナチド濃度、薬物動態パラメータ (<math>C_{max}</math>、<math>t_{max}</math>、<math>AUC_{last}</math>、<math>AUC</math>)</p>										
<p><b>薬物動態用検体の採取時点及び分析方法：</b></p> <p>あらかじめ設定された時点で採取した検体を、定量下限 12 pg/mL の ELISA 法で測定し、薬物動態パラメータをノンコンパートメント法で解析した。</p>										
<p><b>統計手法：</b></p> <p><b>薬力学解析対象集団</b></p> <p>薬力学解析の主要解析対象集団は、治験薬投与に関連する重要な逸脱がなく、各期試験日及び両投与方法の全薬力学データが得られたすべての被験者からなる評価可能集団である。</p> <p>主要解析を裏付けるため副次薬力学解析対象集団も定義し、治験薬投与に関連する重要な逸脱がなく、リキシセナチド又はプラセボの投与を少なくとも 1 回受け、薬力学データが得られたすべての被験者を最大の薬力学解析対象集団とした。</p> <p><b>薬力学</b></p> <p>自然対数変換した ISEC-AUC<sub>(0-10min)</sub>、ISEC-AUC<sub>(10-120min)</sub>、INS-AUC<sub>(0-10min)</sub>、INS-AUC<sub>(10-120min)</sub>、C-ペプチド AUC<sub>(0-10min)</sub>、C-ペプチド AUC<sub>(10-120min)</sub> 及びグルコース消失速度定数を、線形混合効果モデルを用いて解析した。これらのパラメータの幾何平均の比（プラセボに対するリキシセナチドの比）の推定値を、90%信頼区間及び p 値とともに線形混合効果モデルの枠組みで算出した。静脈内グルコース負荷後に上昇が見られたいくつかの時点における探索的な ISEC-AUC については、事後的に同様に解析した。</p> <p>記述統計量、要約した図及び個々の図も示した。</p> <p><b>安全性</b></p> <p>TEAE を投与群ごとに表に示した（被験者数及びその割合）。臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図の PCSA 基準に該当した個々の値にはフラグを付けて示した。</p> <p><b>薬物動態</b></p> <p>リキシセナチド濃度及び薬物動態パラメータは、記述統計量を用いて要約した。</p>										
<p><b>要約：</b></p> <p><b>薬力学の結果：</b></p> <p>薬力学評価可能集団では、健康被験者へのリキシセナチド 20 µg 単回皮下投与により、静脈内グルコース負荷後の第 1 相インスリン分泌反応における ISEC-AUC<sub>(0-10min)</sub> が 2.4 倍上昇した（次表参照）。</p> <p style="text-align: center;"><b>主要薬力学評価項目に関する比の推定値及び 90%信頼区間 – 薬力学解析評価可能集団</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Comparison</th> <th rowspan="2">Parameter</th> <th colspan="2">Treatment ratio</th> </tr> <tr> <th>Point estimate</th> <th>90% confidence interval</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Lixisenatide 20 µg vs Placebo</td> <td>ISEC AUC 0-10min</td> <td>2.36</td> <td>(2.13 to 2.62)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="font-size: small;">ISEC=insulin secretion rate; AUC=area under the curve</p>	Comparison	Parameter	Treatment ratio		Point estimate	90% confidence interval	Lixisenatide 20 µg vs Placebo	ISEC AUC 0-10min	2.36	(2.13 to 2.62)
Comparison			Parameter	Treatment ratio						
	Point estimate	90% confidence interval								
Lixisenatide 20 µg vs Placebo	ISEC AUC 0-10min	2.36	(2.13 to 2.62)							

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

第2相インスリン分泌の ISEC-AUC<sub>(10-120min)</sub> は定量的な変化は認められなかったが（次表参照）、分泌速度の推移には差が認められた（下図参照）。平均分泌速度は、グルコース投与後約25分まではリキシセナチド群の方が速く、その後は遅かった。

リキシセナチド又はプラセボ投与後0~4時間の平均インスリン分泌速度 – 薬力学解析評価可能集団



第2相分泌の上昇時間帯の ISEC-AUC の算出（10~30分から10~80分までの時点で10分ごと）に関する事後解析を実施した。これらの解析により、静脈内グルコース負荷後10~30分の ISEC-AUC のプラセボに対するリキシセナチドの比は約2.3で、ISEC-AUCは時間とともに低下が見られたが、10~80分までの時点でプラセボに対するリキシセナチドの比に意味のある差があることが示された。

0~10分及び10~20分の両時点について、プラセボ群と比較して、インスリンの AUC（INS-AUC）はリキシセナチド群で約3倍高く、C-ペプチドの AUC は AUC<sub>(0-10min)</sub> が2倍、AUC<sub>(10-120min)</sub> が1.5倍高かった。グルコース消失速度定数はグルコース処理の速度を反映するが、2.3倍高かった（次表参照）。

副次薬力学評価項目に関する比の推定値及び90%信頼区間 – 薬力学解析評価可能集団

Comparison	Parameter	Treatment ratio	
		Point estimate	90% confidence interval
Lixisenatide 20 µg vs. Placebo	ISEC AUC 10-120min	0.90	(0.81 to 1.01)
	Insulin AUC 0-10min	3.18	(2.70 to 3.75)
	Insulin AUC 10-120min	3.38	(2.70 to 4.24)
	C-peptide AUC 0-10min	2.31	(2.01 to 2.66)
	C-peptide AUC 10-120min	1.52	(1.33 to 1.74)
	Glucose disappearance constant	2.34	(1.85 to 2.96)

ISEC=insulin secretion rate; AUC=area under the curve

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

リキシセナチド投与では、インスリン分泌がより速く初期に高かったこと及びインスリン濃度のその後の変化と一致して、インスリンが媒介するグルカゴン分泌の抑制はプラセボより初期に増大し、その後より早く元の状態に戻った。

**安全性の結果：**

すべての被験者が治験実施計画書に従い本治験を完了した。重篤又は重度の有害事象及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった。1件以上の TEAE が発現した被験者は、リキシセナチド投与群の 20 名中 7 名（35%）、及びプラセボ群の 20 名中 4 名（20%）であった。最も多く報告された TEAE は悪心及び嘔吐であり、リキシセナチド群で悪心 5 件及び嘔吐 3 件報告され、プラセボ群では認められなかった。また、両投与群で 2 名の被験者に頭痛が認められた。臨床的に意味のある臨床検査、心電図若しくはバイタルサインの PCSA は認められず、心電図測定での異常、アレルギー反応、酵素の上昇、又は肺炎の疑いは認められなかった。

**薬物動態の結果：**

**薬物動態パラメータ – 薬物動態解析対象集団**

Mean ± SD (CV%) [Geometric Mean]	Plasma lixisenatide
N	20
C <sub>max</sub> [pg/mL]	145 ± 63.6 (43.9) [130]
t <sub>max</sub> <sup>a</sup> [h]	1.97 (1.00 - 3.00)
t <sub>1/2z</sub> [h]	2.10 ± 0.423 (20.1) [2.06]
AUC <sub>last</sub> [h.pg/mL]	611 ± 216 (35.3) [573]
AUC [h.pg/mL]	661 ± 216 (32.6) [627]

a: Median (Min - Max)

**結論：**

本試験の条件下で健康被験者にリキシセナチド 20 µg を単回皮下投与したとき、以下の結果が示された。

- 静脈内グルコース負荷後 10 分までの第 1 相インスリン分泌反応は、プラセボ群より約 2.4 倍高かった。第 1 相インスリン分泌反応は、インスリン分泌速度 AUC により算出した。
- これらの結果は、生理的なインスリン分泌作用を超えたリキシセナチドの作用を反映しており、またこのことは、C-ペプチドの分泌が同様に増加していたことから示される。
- リキシセナチドの忍容性は概ね良好であり、治験を行った被験者 20 名において安全であると評価された。最も多く報告された TEAE は悪心及び嘔吐で、続いて頭痛であった。いずれも重度又は重篤な事象ではなかった。

若年の健康被験者において、リキシセナチド 20 µg を単回皮下投与したとき、C<sub>max</sub> は 145 ± 63.6 pg/mL 及び AUC は 661 ± 216 h.pg/mL であった（平均 ± SD）。

報告書の日付：20■■年■■月■■日

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

2.18 [TES11807] 健康被験者対象反復皮下投与 QT 延長検討試験 [海外] (評価資料)

[Module 5.3.4.1-6 : TES11807]

2.18.1 概要

表 35 - TES11807 試験の概要

<p><b>治験実施計画書の識別コード :</b> TES11807</p>
<p><b>治験の標題 :</b></p> <p>健康被験者におけるリキシセナチド (20 µg 1 日 1 回及び 30 µg 1 日 2 回) 反復皮下投与時の心室再分極への影響に関する陽性対照としてモキシフロキサシン (400 mg 単回投与) を用いたプラセボとの比較検討試験 (ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、4 群、並行群間試験)</p>
<p><b>治験責任医師 :</b> █████ ( █████ )</p>
<p><b>実施医療機関 :</b> 単施設、ドイツ</p>
<p><b>公表文献 :</b> なし</p>
<p><b>治験期間 :</b></p> <p>治験開始日 : 20██年██月██日</p> <p>治験終了日 : 20██年██月██日</p>
<p><b>開発のフェーズ :</b> 第 I 相</p>
<p><b>目的 :</b></p> <p>主要目的 :</p> <p>臨床推奨用法・用量及び臨床推奨用法・用量を上回る用法・用量でリキシセナチドを反復投与 (14 日間の段階的用量増量後、20 µg QD 又は 30 µg BID で 14 日間投与) したときの QTcF 間隔に対する影響をプラセボと比較する。</p> <p>副次目的 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 心拍数 (HR)、QT、QTcB、QTcN、PR 及び QRS に対するリキシセナチドの影響をプラセボと比較する。</li> <li>• リキシセナチドの臨床的及び検査値における安全性を評価する。</li> <li>• 心電図検査測定時点の血漿中リキシセナチド濃度を測定し、反復投与後の定常状態におけるリキシセナチドの薬物動態を評価する。</li> <li>• 反復投与後の抗リキシセナチド抗体産生を評価する。</li> </ul>
<p><b>治験方法 :</b></p> <p>第 I 相、単施設、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、反復投与、プラセボ対照試験。健康被験者 (性別による層別割付け)、4 群、並行群間で実施した。</p>

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

<p><b>被験者数：</b> 予定：260名（65名/群） ランダム化：264名 投与：264名</p> <p><b>評価対象：</b> 薬力学：244名 安全性：264名 薬物動態：123名 薬物動態／薬力学：184名</p>
<p><b>診断及び選択基準：</b> 年齢 18～65 歳、体重：男性 50～95 kg、女性 40～85 kg、BMI 18～30 kg/m<sup>2</sup> の健康男女被験者</p>
<p><b>被験薬：</b> 3 mL ガラスカートリッジに充てんしたリキシセナチド 100 µg/mL 注射液 用量：10 及び 15 µg QD で段階的増量及び 20 µg QD 維持用量、10 及び 20 µg BID で段階的増量及び 30 µg BID 維持用量 投与方法：皮下投与（臍周囲）、朝食又は夕食 15 分前、ペン型注入器（OptiClik<sup>®</sup>）使用 バッチ番号：FRA-01349 C009/14785</p>
<p><b>対照薬（陽性対照）：</b> モキシフロキサシン、赤色 00 号カプセルでマスクした 400 mg 錠 用量：1 カプセル単回投与 投与方法：経口投与、朝食 15 分前 ロット番号：C1011596</p> <p><b>リキシセナチドのプラセボ：</b> 3 mL ガラスカートリッジに充てんした注射液（有効成分を含まない被験薬と同一の外観） 用量：0 mg 投与方法：皮下投与（臍周囲）、朝食又は夕食 15 分前、ペン型注入器（OptiClik<sup>®</sup>）使用 ロット番号：FRA-01420/ 0F001A/ C1009980</p> <p><b>モキシフロキサシンのプラセボ：</b> モキシフロキサシンと識別不能の赤色 00 号カプセル 用量：0 mg 投与方法：経口投与、朝食 1 時間前 ロット番号：C1011595 及び CL-12838</p>
<p><b>投与期間：</b> <b>投与方法（4 投与群、ランダム割付け）：</b> 第 1 群（臨床推奨用法・用量）： リキシセナチド：Day 1～7 に 10 µg QD、Day 8～14 に 15 µg QD、Day 15～28 に 20 µg QD（朝投与） リキシセナチドのプラセボ：Day 1～27（夕投与） モキシフロキサシンのプラセボ：Day 1～28（朝投与） 第 2 群（臨床推奨用法・用量を超えた用法・用量）：</p>

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

リキシセナチド：Day 1～7に 10 µg BID、Day 8～14に 20 µg BID、Day 15～27に 30 µg BID（朝夕投与）、Day 28に 30 µg QD（朝投与）

モキシフロキサシンのプラセボ：Day 1～28（朝投与）

第3群：

リキシセナチドのプラセボ：Day 1～27（朝夕投与）

リキシセナチドのプラセボ：Day 28（朝投与）

モキシフロキサシンのプラセボ：Day 1～28（朝投与）

第4群：

リキシセナチドのプラセボ：Day 1～27（朝夕投与）、Day 28（朝投与）

モキシフロキサシンのプラセボ：Day 1～27（朝投与）

モキシフロキサシン：Day 28に単回投与（朝投与）

全投与群において、Day -1にリキシセナチドのプラセボ及びモキシフロキサシンのプラセボ（朝投与）の単盲検導入を行った。

投与期間の合計は、リキシセナチド 28日及びモキシフロキサシン 1日であった。

**観察期間：**

最長5ヵ月（スクリーニング、治験薬投与、治験終了時の来院及び抗リキシセナチド抗体評価のための最終追跡調査時来院を含む）

**評価基準：**

**薬力学：**

主要評価項目：用手計測したQTに基づくFridericiaの補正によるQTc（QTcF）

副次評価項目：心拍数、QT及びQTc間隔〔Bazettの補正（QTcB）及び対象集団の補正（QTcN）〕、PR及びQRS間隔

**安全性：**

被験者又は治験責任医師から報告された有害事象、標準的な血液生化学検査及び血液学的検査、抗リキシセナチド抗体、バイタルサイン、24時間連続心電図記録（ホルター心電図）及び心電図波形評価、投与部位反応及びアレルギー反応評価。

**薬物動態：**

Day 28の $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 、 $AUC_{last}$ 、Day 28の定常状態における $AUC_T$ （BIDでは $AUC_{0-10}$ 及びQDでは $AUC_{0-24}$ ）、Day 8、15、22、26～28の $C_{trough}$

**薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：**

血漿検体をベースライン（Day 1の投与前）及びDay 28の投与後0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10、12及び24時間、並びに $C_{trough}$ 検討のためにDay 8、15、22及び26～28の朝投与前に採取。

血漿中リキシセナチド濃度はELISA法で測定した。定量下限は12 pg/mLであった（定量範囲：12～220 pg/mL）。

**統計手法：**

**薬力学**

主要解析：

各リキシセナチド群とプラセボ群間で、Day 28の投与後0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10及び12

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

時間における QTcF に対する時間を一致させたベースラインからの変化量を求め、平均値の差の最大値 (LTMMMD、及びその両側 90%信頼区間) を評価した。線形固定効果モデルを用いて、各時点での QTcF に対する時間を一致させたベースラインからの変化量を解析した。本モデルでは、投与群及び性別を固定効果、時間を一致させたベースライン QTcF 値を共変量とした。

**副次解析：**

上のモデルの枠組みにおいて、各時点での時間を一致させたベースライン QTcF からの変化量について各リキシセナチド群とプラセボ群との群間差の推定値及び両側 90%CI を算出した。

2つの線形固定効果モデルを用いて、リキシセナチドの各  $C_{max}$  時点での QTcF のベースラインからの変化量について、各リキシセナチド群とプラセボ群との群間差の推定値及び両側 90%信頼区間も算出した。

副次評価項目 (心拍数、QT、QTcB、QTcN、PR 及び QRS) について、時間を一致させたベースライン値を用いて、主要評価項目の QTcF と同様の方法で解析した。

**分析感度：**

本治験の試験条件を確認するため、Day 28 の投与後 3、4 及び 5 時間の時点において、時間を一致させたベースライン QTcF からの変化量について、モキシフロキサシンとプラセボとの間の平均値の差に基づいて分析感度を解析した。投与群間の差の平均及びその両側 90%信頼区間は、Day -1 の平均値をベースライン共変量として、反復測定線形混合効果モデルを用いて算出した。

**安全性：**

記述統計量を用いて要約した。臨床検査値、バイタルサイン、心電図パラメータの個々の値について、PCSA に該当したものにフラグを付けて示し、異常又は PCSA を認めた被験者の数及びその割合を投与群ごとに要約した。TEAE が見られた被験者の数及びその割合を、器官別大分類及び基本語に分類して投与群ごとに要約し、抗リキシセナチド抗体の有無別に別途要約した。

**薬物動態**

Day 28 のリキシセナチドの  $AUC_{0-10}$ 、 $AUC_{0-24}$ 、 $C_{max}$  及び  $t_{max}$  は記述統計量を用いて要約し、抗リキシセナチド抗体の有無別に要約した。 $C_{trough}$  についての記述統計量及び図を示し、抗体陰性及び抗体陽性被験者については別途解析した。

**薬物動態と薬力学の関係**

QTcF、心拍数、QTcN、QT 及び PR (時間を一致させたベースラインからの変化量についてのプラセボとの差及び時間を一致させたベースラインからの変化量) と Day 28 の投与前から投与後 24 時間までのリキシセナチド濃度との関連を、抗体の有無及び被験者全体について図を用いて検討した。

**要約：**

**薬力学の結果：**

**主要評価項目：**

リキシセナチド群とプラセボ群の時間を一致させた平均値の差の最大値 (LTMMMD) は、Day 28 の QTcF において、リキシセナチド 20  $\mu$ g QD で 4.60 ms (90%信頼区間：2.34, 6.87) 及びリキシセナチド 30  $\mu$ g BID で 5.48 ms (90%信頼区間：3.22, 7.75) であった。両リキシセナチド投与群 (20  $\mu$ g QD 群及び 30  $\mu$ g BID 群) において、QTcF に対する時間を一致させた最大の薬剤効果の両側 90%信頼区間上限は、10 ms 未満であった。

両リキシセナチド投与群について、LTMMMD は投与後 3 時間において認められた。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

**Day 28 のリキシセナチド投与後 30 分～12 時間における時間を一致させた平均値の差の最大値 (LTMMMD) の要約 - 薬力学解析対象集団**

Change from time-matched baseline <sup>a</sup> in ECG Parameters	Comparison	Largest time-matched mean difference estimate between T0H30 and T12H			
		Theoretical time	Estimate <sup>b</sup>	2-sided 90% CI	
QTcF (ms)	Lixisenatide 20 µg QD vs. Placebo	T3H	4.60	2.34	6.87
	Lixisenatide 30 µg BID vs. Placebo	T3H	5.48	3.22	7.75
Heart rate (bpm)	Lixisenatide 20 µg QD vs. Placebo	T4H	7.29	5.61	8.96
	Lixisenatide 30 µg BID vs. Placebo	T4H	8.63	6.95	10.30
QTcN (ms)	Lixisenatide 20 µg QD vs. Placebo	T3H	3.39	1.09	5.68
	Lixisenatide 30 µg BID vs. Placebo	T3H	4.08	1.79	6.38
QT interval (ms)	Lixisenatide 20 µg QD vs. Placebo	T1H30	1.00	-3.51	5.51
	Lixisenatide 30 µg BID vs. Placebo	T1H30	-1.29	-5.80	3.21
PR interval (ms)	Lixisenatide 20 µg QD vs. Placebo	T1H	3.69	0.70	6.67
	Lixisenatide 30 µg BID vs. Placebo	T1H	5.01	2.03	8.00

CI=confidence interval

Number of subjects in the PD population : N=61 under lixisenatide 20 µg QD, N=61 under lixisenatide 30 µg BID, N=60 under placebo; these numbers can vary from one timepoint to another

a: The time-matched baseline for one timepoint is the value corresponding to the same theoretical timepoint on Day-1

b: The estimate is the difference of least square means between lixisenatide and placebo groups

QTcF の最大の短縮は投与後 8 時間に認められ、リキシセナチド 20 µg で -5.34 ms (90%信頼区間 : -7.79, -2.88) 及びリキシセナチド 30 µg で -7.68 ms (90%信頼区間 : -10.14, -5.22) であった。

副次評価項目 :

- Day 28 における心拍数、QTcN、QT 及び PR のリキシセナチド群とプラセボ群間の LTMMMD を上の表に示した。
- 心拍数の LTMMMD は投与後 4 時間に認められ、リキシセナチド 20 µg QD で 7.29 拍/分 (90%信頼区間 : 5.61, 8.96) 及びリキシセナチド 30 µg BID で 8.63 拍/分 (90%信頼区間 : 6.95, 10.30) であった。QTcN の LTMMMD は、QTcF と比較して心拍数の変化の影響を受けにくい、両リキシセナチド投与群において QTcF より低く、LTMMMD はリキシセナチド 20 µg 群で 3.39 ms (90%信頼区間 : 1.09, 5.68) 及び 30 µg 群で 4.08 ms (90%信頼区間 : 1.79, 6.38) であった。
- 心拍数増加により、時間を一致させた QT 間隔の平均値の差が減少し、両リキシセナチド投与群では投与後 4 及び 8 時間で最低であった (プラセボに対してリキシセナチド 20 µg QD で -15.62 ms 及び -15.28 ms、リキシセナチド 30 µg BID で -18.84 ms 及び -20.71 ms) 。
- Day 28 のリキシセナチドの各最高血漿中濃度時点での QTcF、心拍数、QTcN、QT 及び PR のベースラインからの変化量に関する解析結果を以下の表に示した。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Day 28 の  $t_{max}$  におけるベースラインからの変化量に関する統計解析の概要 - 薬力学解析対象集団

Change from baseline <sup>a</sup> in ECG Parameters	Comparison	N under active	N under placebo	Mean <sup>b</sup> change at $t_{max}$		Mean difference estimate at $t_{max}$		2-sided 90% CI
				Active	Placebo	Estimate <sup>c</sup>		
QTcF (ms)	Lixisenatide 20 µg QD vs. Placebo	61	60	2.16	1.59	0.57	-1.82	2.97
	Lixisenatide 30 µg BID vs. Placebo	61	60	3.48	1.79	1.69	-1.09	4.47
Heart rate (bpm)	Lixisenatide 20 µg QD vs. Placebo	61	60	1.59	0.25	1.34	-0.43	3.10
	Lixisenatide 30 µg BID vs. Placebo	61	60	2.34	0.22	2.11	0.31	3.91
QTcN (ms)	Lixisenatide 20 µg QD vs. Placebo	61	60	1.81	1.50	0.31	-2.08	2.70
	Lixisenatide 30 µg BID vs. Placebo	61	60	2.87	1.70	1.17	-1.58	3.91
QT interval (ms)	Lixisenatide 20 µg QD vs. Placebo	61	60	-1.09	1.24	-2.33	-6.53	1.88
	Lixisenatide 30 µg BID vs. Placebo	61	60	-1.68	1.32	-3.00	-7.27	1.27
PR interval (ms)	Lixisenatide 20 µg QD vs. Placebo	61	60	5.29	3.61	1.68	-1.58	4.95
	Lixisenatide 30 µg BID vs. Placebo	61	60	5.98	3.55	2.42	-0.23	5.08

a: The baseline is the value corresponding to the Day -1 placebo run-in value at individual  $t_{max}$  from Day 28 PK assessment of lixisenatide; for placebo group, the value corresponding to the Day -1 at the median  $t_{max}$  of each lixisenatide group is used.

b: Least square mean

c: The estimate is the difference of least square means between lixisenatide and placebo groups.

**分析感度**

陽性対照群（モキシフロキサシン 400 mg を Day 28 に単回投与）については、投与後 3、4 及び 5 時間での時間を一致させたベースラインからの変化量のモキシフロキサシン群とプラセボ群との間の平均値の差は 10.61 ms で、90%CI の下限は 8.66 ms であった。

**安全性の結果：**

**有害事象**

両リキシセナチド投与群において、それぞれ 54 名（79.4%）及び 55 名（84.6%）の被験者に 1 件以上の TEAE が発現し、プラセボ群では 38 名（57.6%）及びモキシフロキサシン群（モキシフロキサシン投与前/後）では 34 名（52.3%）/15 名（23.8%）であった。

胃腸障害（悪心、嘔吐、下痢等）は、プラセボ群 [18 名（27.3%）] よりリキシセナチド群 [20/30 µg : 42 名（61.8%）/40 名（61.5%）] で多く認められた。プラセボ群と比較してリキシセナチド群で発現率が高かったそのほかの TEAE は、食欲減退 [20 µg : 19 名（27.9%）、30 µg : 23 名（35.4%）、プラセボ : 6 名（9.1%）] 及び注射部位紅斑 [20 µg : 2 名（2.9%）、30 µg : 8 名（12.3%）、プラセボ : 1

名 (1.5%) ] であった。

重篤な TEAE (扁桃周囲膿瘍による入院) がリキシセナチド 20 µg 群で 1 件で報告されたが、治験責任医師は因果関係なしと判断した。

投与中止に至った TEAE を発現した投与群ごとの被験者数は、3 名 (プラセボ)、5 名 (リキシセナチド 20 µg)、3 名 (リキシセナチド 30 µg) 及び 2 名 (モキシフロキサシン、プラセボ投与中) であった。

リキシセナチドの投与を受けた被験者 4 名が好中球減少症 (2 回連続測定で好中球数が  $1.5 \times 10^9$  /L 未満) により投与を中止し、内訳は 3 名が 20 µg QD 及び 1 名が 30 µg BID の投与中であつた。しかし、これらの被験者のうち 3 名は、ベースライン時に既に好中球数が異常に低く、好中球数の PCSA (好中球数  $1.5 \times 10^9$  /L 未満) を認めた被験者数はリキシセナチド群で多くなかつた。ベースライン時の好中球数が基準値内であつた被験者では、両リキシセナチド群 (20 及び 30 µg) においてそれぞれ 3 名及び 2 名に PCSA が認められ、プラセボ群では 3 名及びモキシフロキサシン群では 2 名に PCSA が認められた。

中止に至ったそのほかの TEAE は、リキシセナチド群では扁桃周囲膿瘍 (SAE、20 µg QD)、アレルギー性皮膚炎・そう痒症 (20 µg QD)、過敏症 (30 µg BID) 及び腹痛 (30 µg BID)、プラセボ群では尿道膿瘍、過敏症及び腹痛、並びにモキシフロキサシン群ではプラセボの投与を受けていた被験者におけるそう痒性皮膚疹及び腹痛であつた。

被験者 3 名における 3 件の TEAE がアレルギー評価委員会によりアレルギー反応と判断された。内訳として、TEAE 各 1 件がプラセボ群 [過敏症、蕁麻疹 (hives)]、リキシセナチド 20 µg 群 (アレルギー性皮膚炎、血管浮腫) 及びリキシセナチド 30 µg 群 (過敏症、アナフィラキシー反応) において発現した。リキシセナチド投与中に発現した有害事象の期間/重症度は、アレルギー性皮膚炎が 2 日/中等度及び過敏症が約 3 時間/中等度であつた。

#### 心電図、バイタルサイン及び臨床検査項目

心電図、バイタルサイン及び臨床検査項目における PCSA は、いずれの用量群においても発現率は低く、投与群間で発現した被験者数に明確な差は認められなかつた。QTcF 又は QTcN が 480 ms 又は 500 ms 以上であつた被験者は認められなかつた。QTcF 延長 (男性: 450 ms 超及び女性: 470 ms 超) は、モキシフロキサシン群の被験者 1 名でのみ認められた。QTcF 又は QTcN が 60 ms 超の延長、又は心拍数の PCSA は認められなかつた。2 名で QTcB 480 ms 以上が認められ、内訳はリキシセナチド 30 µg 群の 1 名及びモキシフロキサシン群の 1 名であつた。リキシセナチド 20 及び 30 µg 群のそれぞれ 64 名中 46 名及び 63 名中 45 名で血糖値の PCSA (4.1 mmol/L 未満) が認められ、プラセボ群では 62 名中 6 名であつた。

心電図の波形及び形態分析からは、重大な異常は見られず、いずれの群でも投与前後で差は認められなかつた。ホルター心電図の総合評価 (心臓専門医が 24 時間ホルター心電図の確認のための判読を行った評価) では、8 名が Day 28 に臨床的異常の可能性のあるホルター心電図と分類され、ベースラインでは認められていなかつた。これらの 8 名のうちリキシセナチド 20 µg 群は 3 名、リキシセナチド 30 µg 群は 1 名、並びにモキシフロキサシン及びプラセボ群が各 2 名であつた。

#### 薬物動態の結果:

Day 28 のリキシセナチドの薬物動態について、投与群及び抗リキシセナチド抗体の有無別に以下の表に示した。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Day 28 の抗体産生有無別の薬物動態パラメータ - 薬物動態解析対象集団

Lixisenatide plasma concentration Day 28 \*

Mean ± SD (CV%) [Geometric Mean]	Lixisenatide 20 ug QD		Lixisenatide 30 ug BID	
	ADA negative	ADA positive	ADA negative	ADA positive
N	32	27	28	33
C <sub>max</sub> [pg/mL]	144 ± 56.7 (39.4) [134]	662 ± 655 (98.9) [413]	209 ± 87.7 (41.9) [195]	945 ± 1080 (114.2) [575]
t <sub>max</sub> <sup>a</sup> [h]	1.52 (1.00 - 5.02)	2.02 (1.00 - 6.00)	1.50 (0.50 - 3.00)	2.00 (0.50 - 5.02)
t <sub>1/2z</sub> [h]	2.29 ± 0.515 (22.4) [2.24]	7.91 ± 6.44 (81.4) [5.63]	2.57 ± 0.452 (17.6) [2.53]	8.51 ± 7.01 (82.5) [6.34]
AUC <sub>last</sub> [h.pg/mL]	705 ± 331 (47.0) [642]	8700 ± 11700 (134.5) [3330]	979 ± 346 (35.3) [922]	12500 ± 19100 (152.5) [4720]
AUC <sub>tau</sub> [h.pg/mL]	765 ± 357 (46.7) [700]	8710 ± 11700 (133.8) [3440]	960 ± 320 (33.4) [911]	7090 ± 9390 (132.3) [3520]

a: Median (Min - Max)

\* with known anti-drug antibody (ADA) status at Day 28

PK 解析の結果、抗リキシセナチド抗体陰性被験者の C<sub>max</sub>（平均値）は 209 pg/mL、AUC<sub>last</sub>（平均値）は 979 h.pg/mL、抗リキシセナチド抗体陽性被験者の C<sub>max</sub>（平均値）は 945 pg/mL、AUC<sub>last</sub>（平均値）は 12,500 h.pg/mL であり、本試験ではリキシセナチド曝露量は広範囲に及んでいた。薬物動態パラメータのばらつきは、抗体陽性被験者の方が大きかった。

**薬物動態／薬力学の結果：**

最高血漿中濃度及び薬力学的効果（delta delta）の時間は、t<sub>max</sub> の中央値が投与後 1.5～2.0 時間、QT（最低点）が投与後 4 及び 8 時間、QTcF が投与後 3 時間、並びに心拍数が投与後 4 及び 8 時間であった。心拍数は血漿中リキシセナチド濃度と同様ではあるがシフトした推移を示し、リキシセナチドの C<sub>max</sub> から 2～2.5 時間後に心拍数は最高値に達した。QT の推移は心拍数とは逆の変化を示し、delta delta の最大値は同じ時点で認められた（投与後 4 及び 8 時間）。しかし、QT の推移は投与後 1 時間 30 分で減少し始めたが、心拍数は投与後 1 時間で既に上昇が認められており、PK と比較して更に遅れる結果となった。

**結論：**

本試験条件では、投与後 3、4 及び 5 時間におけるモキシフロキサシン群とプラセボ群間の平均値の差の推定値は 10.61 ms で、90%信頼区間の下限は 8.66 ms であったことから、陽性対照群（モキシフロキサシン 400 mg を Day 28 に単回投与）の QTcF 間隔延長を検出する感度は十分であった。

QTcF のリキシセナチド 20 µg QD 群とプラセボ群間の LTMMDD の推定値は 5 ms 未満で、臨床推奨用量を上回る 30 µg BID 群とプラセボ群との差は 5 ms をわずかに上回った（5.48 ms）。両リキシセナチド

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

投与群について、QTcF 間隔の LTMMMD の両側 90%CI の上限は 10 ms 未満であった。したがって、リキシセナチドに QTc 間隔延長作用はないことが示されたため、本 QT/QTc 評価試験の結果は陰性と考えられる。

これらの結果は、同一の用量及び用法のリキシセナチドで実施された QT/QTc 評価試験 (TES6865 試験) の結果と一致している。

両リキシセナチド投与群の心拍数は、各  $t_{max}$  時点ではプラセボをやや上回ったのみであったが〔プラセボとの平均値の差は、20  $\mu$ g QD で 1.34 拍/分 (90%信頼区間 : -0.43, 3.10) 及び 30  $\mu$ g BID で 2.11 拍/分 (90%信頼区間 : 0.31, 3.91) 〕、LTMMMD を認めた投与後 4 時間では差が認められた〔LTMMMD は 20  $\mu$ g QD で 7.29 拍/分 (90%信頼区間 : 5.61, 8.96) 及び 30  $\mu$ g BID で 8.63 拍/分 (90%信頼区間 : 6.95, 10.30) 〕。両リキシセナチド投与群での心拍数は、投与後 1 時間で上昇し始め、投与後 4 時間で最高に達し、次のピークは投与後 8 時間で認めた。心拍数及び QT の経時的な比較では、両項目は類似しているが逆の推移を示した。QT 間隔の最低点も、両リキシセナチド投与群で投与後 4 及び 8 時間で認められ (プラセボに対して時間を一致させたベースラインからの変化量の差はリキシセナチド 20  $\mu$ g QD で -15.62 及び -15.28 ms、リキシセナチド 30  $\mu$ g BID で -18.84 及び -20.71 ms であった)。しかし、QT の推移は、それぞれ投与後 1 時間 30 分 (時間を一致させたベースラインからの変化量のプラセボとの差) 及び投与後 2 時間 (時間を一致させたベースラインからの変化量 - delta) に低下し始めていたが、心拍数は投与後 1 時間で既に上昇が認められた (推定値及び delta)。QTcF/QTcN 値は、心拍数と同時に (投与後 1 時間) 上昇することが明らかとなったが、最大効果は心拍数より 1 時間早く認められた (投与後 3 時間)。

QTcN の LTMMMD は、QTcF と比較して両リキシセナチド投与群で低値で、LTMMMD はリキシセナチド 20  $\mu$ g で 3.39 ms (90%信頼区間 : 1.09, 5.68) 及び 30  $\mu$ g で 4.08 ms (90%信頼区間 : 1.79, 6.38) であった。一方、QTcB の LTMMMD は、全投与群において QTcF 及び QTcN より高値であった。これらの結果は、心拍数の上昇が QTcN より QTcB 及び QTcF に大きな影響を及ぼすという既知の事実により説明が可能と考えられた。

PR 及び QRS 間隔を含むそのほかのデータにリキシセナチドによる影響は見られなかった。

両リキシセナチド投与群の忍容性は良好で、有害事象は主に消化管に関連する既知のものであった。

リキシセナチド群の被験者のほとんどに血糖値低下の PCSA が見られ、そのほかの投与群では認められなかった。

リキシセナチド群の被験者 4 名が好中球数減少のため治験を中止した。しかし、ほかの投与群でも好中球数減少が高頻度で認められており、本事象とリキシセナチド投与との関連性は示されなかった。これらの中止例のうち 3 名ではベースライン時に好中球数減少が既に認められており、経時的な好中球数の平均値にリキシセナチド群とプラセボ群との間で差は認められなかった。

リキシセナチド群の各被験者において、QTcF 又は QTcN 間隔の延長及び 60 ms を超える QTcF 又は QTcN 間隔のベースラインからの延長は見られなかった。心電図評価において、心拍数の PCSA に該当した被験者はいなかった。バイタルサイン評価の一環として測定された投与前心拍数は、Day 1 から Day 28 まで全用量群で変化は認められなかった。しかし、Day 28 における心拍数の実測値の中央値及びベースライン値からの変化量は、プラセボ群と比較して両リキシセナチド投与群で高かった。また、24 時間ホルター心電図の解析により評価された平均心拍数は、プラセボ群と比較して両リキシセナチド投与群で高かった。

形態・波形に着目したホルター心電図モニタリング測定結果の安全性解析、並びに心室性及び上室性イベントに着目した 24 時間ホルター心電図モニタリング測定結果の不整脈に関する解析では、重要な所見は認められなかった。境界水準及び第一度房室ブロックが、リキシセナチド群でわずかに多く発生する傾向が見られた。

リキシセナチド群の被験者の約半数において、投与期間終了時 (Day 28) に抗リキシセナチド抗体の産

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

生が認められた。

PK 解析の結果、抗リキシセナチド抗体陰性被験者の  $C_{max}$  (平均値) は 209 pg/mL、 $AUC_{last}$  (平均値) は 979 h.pg/mL、抗リキシセナチド抗体陽性被験者の  $C_{max}$  (平均値) は 945 pg/mL、 $AUC_{last}$  (平均値) は 12500 h.pg/mL であり、本試験ではリキシセナチド曝露量は広範囲に及んでいた。薬物動態パラメータのばらつきは、抗体陽性被験者の方が大きかった。

最高血漿中濃度及び薬力学的効果 ( $\Delta\Delta$ ) の時間は、 $t_{max}$  の中央値が 1.5~2.0 時間、QT (最低点) が投与後 4 及び 8 時間、QTcF が投与後 3 時間、並びに心拍数が投与後 4 時間であった。心拍数は血漿中リキシセナチド濃度と同様ではあるがシフトした推移を示し、リキシセナチドの  $C_{max}$  から 2~2.5 時間後に心拍数は最高値に達した。QT の推移は心拍数とは逆の変化を示し、 $\Delta\Delta$  の最大値は同一時点で認められた (投与後 4 及び 8 時間)。しかし、QT の推移は投与後 1 時間 30 分で減少し始めたが、心拍数は投与後 1 時間で既に上昇が認められており、PK と比較して更に遅れる結果となった。これらの結果は、QTcF 又は QTcN のような心拍数で補正されたパラメータに対する複雑な効果を明らかにしている。

報告書の日付：20■■年■■月■■日

### 2.18.1.1 被験者数の設定根拠

本試験は、リキシセナチドとプラセボとの QTcF に対する時間を一致させたベースラインからの変化量の平均値の差の最大値 (LTMMMD) の両側 90% 信頼区間上限が 10 ms 未満であることを確実に検出するのに十分な検出力を持つ綿密な心電図評価試験としてデザインされた。

主要評価項目として QTcF を被験者数算出に使用した。主要解析目的は、Day 28 の投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10 及び 12 時間における QTcF に対する時間を一致させた Day -1 からの変化量について、リキシセナチドとプラセボとの LTMMMD を評価することであった。

本試験が以下のような検出力を持つよう被験者数を設定した。

- Day 28 の投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10 及び 12 時間におけるリキシセナチドとプラセボとの LTMMMD の両側 90% 信頼区間上限が 10 ms 未満であることを 90% の検出力で確実に検出する (主要解析)。
- Day 28 の投与後 3、4 及び 5 時間の時点におけるモキシフロキサシンとプラセボとの群間差 10.5 ms (両側 90% 信頼区間下限は 5 ms 超) を 95% の検出力で検出する (分析感度)。

総標準偏差 (SD) が 11 ms、時点間の相関係数が 0.4 であると仮定すると、既定の投与後の 11 時点におけるリキシセナチドとプラセボとの時間を一致させた平均値の真の差が 1、1、2、3、3、3、1、1、1、1 及び 1 ms である場合に、これら 11 時点でのリキシセナチドとプラセボとの LTMMMD の両側 90% 信頼区間上限が 10 ms 未満であることを 90% の検出力で確実に検出でき、また、投与後 3、4 及び 5 時間の時点におけるモキシフロキサシンとプラセボとの群間差 10.5 ms (両側 90% 信頼区間下限は 5 ms 超) を 95% の検出力で検出できる被験者数は、投与群あたり評価可能被験者 60 名である。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

したがって、240名の評価可能被験者（投与群あたり60名の評価可能被験者）を得るため、合計260名の被験者（投与群あたり65名）を組み入れることとした。

### 2.18.1.2 治験における用量の選択

最適なベネフィット／リスク評価に基づき、リキシセナチド20 µg QDが維持用量として選択された。この用量は臨床推奨用量であり、糖尿病における効果、安全性及び忍容性を確認するための第III相試験で用いられている。リキシセナチド及びすべてのGLP 1 アゴニストにおいて悪心などの胃腸症状が有害事象として知られているため、維持用量に先行して、20 µg QD群では10 µg QD及び15 µg QD、30 µg BID群では10 µg BID及び20 µg BIDの用量漸増法を行った。

QT/QTc 延長の検出における本試験の実験条件の感度を評価するために、陽性対照としてモキシフロキサシン 400 mg 単回投与を用いた。

### 2.18.2 治験対象集団

#### 2.18.2.1 被験者の内訳

男女健康被験者合計272名が導入期に組み入れられ（Day -1）、8名の被験者が導入期に脱落した（表 36）。残りの264名がDay 1に4投与群にランダム化された（安全性解析対象集団）。

被験者17名が、投与期間中に治験薬投与を中止した（表 36）。被験者4名は補充された（被験者番号\*L11807011、\*L11807101、\*L11807092及び\*L11807222）。被験者番号\*L11807011は本試験を中止したのではないが、薬力学解析に関してこの被験者は評価可能でなかったため補充が行われた。

TEAEにより投与を中止した被験者13名の内訳は、プラセボ投与群3名、リキシセナチド20 µg QD群5名、リキシセナチド30 µg BID群3名、モキシフロキサシン投与群（プラセボ投与中）2名であった。

プラセボ投与群61名、リキシセナチド20 µg QD群61名、リキシセナチド30 µg BID群62名、及びプラセボ／モキシフロキサシン投与群63名、合計247名が本試験を完了した。投与群ごとの治験薬に曝露された期間を表 42に示す。

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 36 - 被験者の内訳 (TES11807 試験)

	Run-in	Placebo	Lixisenatide		Placebo/Moxifloxacin
			20 µg QD	30 µg BID	
Treated for run-in	272	na	na	na	na
Randomized and treated	na	66	68	65	65
Did not complete the study treatment period	8	5	7	3	2
Subject's request for treatment discontinuation	1	3	2	1	2
Reason for permanent treatment discontinuation					
Adverse event	2	3	5	3	2
Other reason: ELEVATED/INCREASING LEUCOCYTE COUNT IN URINE, ALSO IN RETESTS	1	0	0	0	0
Other reason: STAND-BY SUBJECT	4	0	0	0	0
Other reason: SUBJECT WITHDREW CONSENT DUE TO PRIVATE REASONS.	1	2	2	0	0

na = not applicable

Treatment administration: Placebo: D1-D28 placebo; Lixisenatide 20µg: D1-D7 10µg,D8-D14 15µg and D15-D28 20µg lixisenatide QD; Lixisenatide 30µg: D1-D7 10µg,D8-D14 20µg and D15-D28 30µg lixisenatide BID; Moxifloxacin: D1-D27 placebo,D28 400mg moxifloxacin QD.

PGM=PRODOPS/AVE0010/TES11807/CSR/REPORT/PGM/dis\_dsover\_s\_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/dis\_dsover\_s\_t\_i.rtf (09NOV2011 - 12:00)

ランダム化された被験者 264 名のうち合計 20 名が薬力学パラメータの解析から除外された。

- 17 名は本試験を早期に中止したため、主要薬力学パラメータの抽出元となる Day 28 のホルター心電図記録を行わなかった (表 42)。
- モキシフロキサシン群の 1 名は、Day 28 の投与後 1 時間以内に嘔吐したため除外された。
- 被験者 2 名について、Day 28 の心電図評価欠測時点が多すぎるため、ホルター心電図記録の質が薬力学解析に不適切であることが判明した。被験者番号\*L11807011 は、Day 28 の 11 時点のうち 6 時点が欠測であり (投与後 4~12 時間)、この被験者は補充された。被験者\*L11807116 は、Day 28 の数時間にわたりホルター心電図が平坦であった (投与後 0.5~6 時間)。この被験者は本試験で評価した最終被験者の 1 人であり、補充は行われなかった。

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

ランダム化され、治験薬の投与を1回以上受けた被験者264名を安全性解析対象集団とし、前述の20名が除外された被験者244名を薬力学解析対象集団とした（表37）。

リキシセナチドを投与され、Day 28の解析可能な血漿サンプルが十分得られている被験者のみを薬物動態解析対象集団とした（123名）。したがって、Day 28前に本試験を中止した被験者（17名）は薬物動態解析対象集団から除外した。

プラセボ群又は両リキシセナチド群のいずれかで同じ時点（30分以内）の心電図及び薬物動態解析用血漿濃度が得られているすべての被験者を、薬物動態／薬力学解析対象集団とした。Day 28前に本試験を中止した被験者のみを除外した（17名）。被験者番号\*L11807011及び\*L11807116は、薬力学解析が可能な時点が少なすぎるため薬力学解析対象集団からは除外されたが、薬物動態／薬力学解析対象集団には含まれた。

表 37 - 解析対象集団の被験者数（TES11807 試験）

	Lixisenatide			Placebo/Moxifloxacin	All
	Placebo	20 µg QD	30 µg BID		
Safety population	66	68	65	65	264
Pharmacokinetic population	0	61	62	0	123
Pharmacodynamic population	60	61	61	62	244
PK/PD population	61	61	62	0	184

PGM=PRODOPS/AVE0010/TES11807/CSR/REPORT/PGM/dis\_popover\_a\_t.sas  
OUT=REPORT/OUTPUT/dis\_popover\_a\_t\_i.rtf (09NOV2011 - 12:00)

2.18.2.2 被験者背景

被験者背景の要約を、安全性解析対象集団について表38に、薬力学解析対象集団について表39に示す。被験者背景は投与群間で同様であった。

表 38 - 被験者背景の要約 - 安全性解析対象集団（TES11807 試験）

	Lixisenatide			Placebo/Moxifloxacin (N=65)	All (N=264)
	Placebo (N=66)	20 µg QD (N=68)	30 µg BID (N=65)		
Age (years)					
Number	66	68	65	65	264
Mean (SD)	38.7 (13.3)	41.8 (13.2)	38.8 (11.5)	39.8 (12.2)	39.8 (12.6)
Min : Max	20 : 64	20 : 63	20 : 65	19 : 65	19 : 65
Sex [n (%)]					
Number	66	68	65	65	264
Male	40 (60.6%)	41 (60.3%)	39 (60.0%)	39 (60.0%)	159 (60.2%)

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

	Lixisenatide			Placebo/Moxif loxacin (N=65)	All (N=264)
	Placebo (N=66)	20 µg QD (N=68)	30 µg BID (N=65)		
Female	26 (39.4%)	27 (39.7%)	26 (40.0%)	26 (40.0%)	105 (39.8%)
Race [n (%)]					
Number	66	68	65	65	264
Caucasian/ White	66 (100%)	64 (94.1%)	63 (96.9%)	65(100%)	258 (97.7%)
Black	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
Asian/Orient al	0	1 (1.5%)	0	0	1 (0.4%)
Other	0	3 (4.4%)	1 (1.5%)	0	4 (1.5%)
Weight (kg)					
Number	66	68	65	64	263
Mean (SD)	73.80 (11.69)	75.63 (12.21)	74.56 (11.67)	74.09 (11.96)	74.53 (11.84)
Min : Max	50.8 : 99.1	52.4 : 101.9	48.7 : 96.4	52.5 : 99.4	48.7 : 101.9
BMI (kg/m <sup>2</sup> )					
Number	66	68	65	64	263
Mean (SD)	24.56 (3.11)	24.95 (2.73)	25.06 (2.96)	24.40 (2.87)	24.75 (2.92)
Min : Max	18.1 : 29.7	18.5 : 30.4	19.0 : 30.4	18.6 : 29.8	18.1 : 30.4
BSA (m <sup>2</sup> )					
Number	66	68	65	64	263
Mean (SD)	1.87 (0.19)	1.90 (0.20)	1.87 (0.18)	1.88 (0.19)	1.88 (0.19)
Min : Max	1.4 : 2.2	1.5 : 2.3	1.4 : 2.3	1.5 : 2.3	1.4 : 2.3

PGM=PRODOPS/AVE0010/TES11807/CSR/REPORT/PGM/dem\_dmssc\_s\_t.sas  
OUT=REPORT/OUTPUT/dem\_dmssc\_s\_t\_i.rtf (09NOV2011 - 12:01)

表 39 - 被験者背景の要約 - 薬力学解析対象集団 (TES11807 試験)

	Lixisenatide			Placebo/Mox ifloxacin (N=62)	All (N=244)
	Placebo (N=60)	20 µg QD (N=61)	30 µg BID (N=61)		
Age (years)					
Number	60	61	61	62	244
Mean (SD)	38.9 (13.4)	41.6 (12.8)	39.0 (11.5)	39.7 (12.2)	39.8 (12.5)
Min : Max	21 : 64	20 : 63	22 : 65	19 : 65	19 : 65
Sex [n (%)]					
Number	60	61	61	62	244
Male	37 (61.7%)	38 (62.3%)	37 (60.7%)	37 (59.7%)	149 (61.1%)
Female	23 (38.3%)	23 (37.7%)	24 (39.3%)	25 (40.3%)	95 (38.9%)
Race [n (%)]					
Number	60	61	61	62	244
Caucasian/White	60 (100%)	58 (95.1%)	59 (96.7%)	62 (100%)	239 (98.0%)
Black	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.4%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

	Lixisenatide			Placebo/Mox ifloxacin (N=62)	All (N=244)
	Placebo (N=60)	20 µg QD (N=61)	30 µg BID (N=61)		
Other	0	3 (4.9%)	1 (1.6%)	0	4 (1.6%)
Weight (kg)					
Number	60	61	61	61	243
Mean (SD)	73.73 (11.46)	76.15 (12.28)	74.64 (11.72)	73.95 (11.85)	74.62 (11.80)
Min : Max	50.8 : 99.1	52.4 : 101.9	48.7 : 96.4	52.5 : 99.4	48.7 : 101.9
BMI (kg/m <sup>2</sup> )					
Number	60	61	61	61	243
Mean (SD)	24.56 (3.13)	25.11 (2.69)	25.14 (2.96)	24.34 (2.85)	24.79 (2.91)
Min : Max	18.1 : 29.7	19.0 : 30.4	19.0 : 30.4	18.6 : 29.8	18.1 : 30.4
BSA (m <sup>2</sup> )					
Number	60	61	61	61	243
Mean (SD)	1.87 (0.18)	1.90 (0.20)	1.87 (0.18)	1.88 (0.19)	1.88 (0.19)
Min : Max	1.4 : 2.2	1.5 : 2.3	1.4 : 2.3	1.5 : 2.3	1.4 : 2.3

PGM=PRODOPS/AVE0010/TES11807/CSR/REPORT/PGM/dem\_dmesc\_s\_t.sas  
OUT=REPORT/OUTPUT/dem\_dmesc\_s\_t\_pdp\_i.rtf (09NOV2011 - 12:01)

2.18.3 薬力学の評価

2.18.3.1 主要評価項目

2.18.3.1.1 主要解析

Day 28 におけるリキシセナチド群とプラセボ群の QTcF の LTMMMD は、リキシセナチド 20 µg QD 群で 4.60 ms (90% 信頼区間 : 2.34, 6.87) 、リキシセナチド 30 µg BID 群で 5.48 ms (90% 信頼区間 : 3.22, 7.75) であった。両リキシセナチド群とも、QTcF に対する時間を一致させた平均値の差の最大値の両側 90% 信頼区間上限は 10 ms 未満であった (表 40) 。

両リキシセナチド群で、LTMMMD は投与後 3 時間において認められた。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 40 - Day 28 の投与後 0.5 時間から 12 時間までの時間を一致させた平均値の差の最大値 (LTMMMD)  
- 薬力学解析対象集団 (TES11807 試験)

Change from time-matched baseline <sup>a</sup> in ECG Parameters	Comparison	Theoretical time	Largest time-matched mean difference estimate between T0h30 and T12h		
			Estimate <sup>b</sup>	2-sided 90% CI	
QTcF (ms)	Lixisenatide 20 µg QD vs. Placebo	T3H	4.60	2.34	6.87
	Lixisenatide 30 µg BID vs. Placebo	T3H	5.48	3.22	7.75
Heart rate (bpm)	Lixisenatide 20 µg QD vs. Placebo	T4H	7.29	5.61	8.96
	Lixisenatide 30 µg BID vs. Placebo	T4H	8.63	6.95	10.30
QTcN (ms)	Lixisenatide 20 µg QD vs. Placebo	T3H	3.39	1.09	5.68
	Lixisenatide 30 µg BID vs. Placebo	T3H	4.08	1.79	6.38
QT interval (ms)	Lixisenatide 20 µg QD vs. Placebo	T1H30	1.00	-3.51	5.51
	Lixisenatide 30 µg BID vs. Placebo	T1H30	-1.29	-5.80	3.21
PR interval (ms)	Lixisenatide 20 µg QD vs. Placebo	T1H	3.69	0.70	6.67
	Lixisenatide 30 µg BID vs. Placebo	T1H	5.01	2.03	8.00

CI=confidence interval

Number of subjects in the PD population : N=61 under lixisenatide 20 µg QD, N=61 under lixisenatide 30 µg BID N=60 under placebo; these numbers can vary from one timepoint to another

<sup>a</sup> The time-matched baseline for one timepoint is the value corresponding to the same theoretical timepoint on Day -1

<sup>b</sup> The estimate is the difference of least square means between lixisenatide and placebo groups

PGM=PRODOPS/AVE0010/TES11807/CSR/REPORT/PGM/pd\_iltmmd\_d\_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/pd\_iltmmd\_d\_t\_TM\_i.rtf (11NOV2011 - 10:16)

### 2.18.3.1.2 副次解析

本試験の実験条件の感度は、陽性対照であるモキシフロキサシン (400 mg、単回投与) の QTc 間隔延長作用を実証するのに十分であった。投与後 3、4 及び 5 時間での時間を一致させたベースラインからの QTcF の変化量のモキシフロキサシンとプラセボとの平均値の差は 10.61 ms で、90% 信頼区間下限は 8.66 ms であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

リキシセナチド 20 µg QD の臨床推奨用法・用量で、時間を一致させた QTcF のプラセボと比較した平均値の差は全時点で 5 ms を下回っていた。臨床推奨用法・用量を超えるリキシセナチド 30 µg BID では、5 ms を超えたのは投与後 3 時間の 1 回のみであった。

QTcF の最大の短縮は投与後 8 時間に認められ、リキシセナチド 20 µg QD 群で -5.34 ms (90% 信頼区間: -7.79, -2.88) 及びリキシセナチド 30 µg BID 群で -7.68 ms (90% 信頼区間: -10.14, -5.22) であった。

リキシセナチドの各最高血漿中濃度時点での各リキシセナチド群とプラセボ群との QTcF のベースラインからの変化量の群間差及び両側 90% 信頼区間を表 41 に示す。

QTcF の個々の  $t_{max}$  における平均値の差は、リキシセナチド 20 µg QD 群で 0.57 ms (信頼区間: -1.82, 2.97) 、リキシセナチド 30 µg BID 群で 1.69 ms (信頼区間: -1.09, 4.47) であった。

表 41 - Day 28 の  $t_{max}$  におけるベースラインからの ECG パラメータの変化量に関する統計解析の概要  
- 薬力学解析対象集団 (TES11807 試験)

Change from baseline <sup>a</sup> in ECG Parameters	Comparison	N under active	N under placebo	Mean <sup>b</sup> change at $t_{max}$		Mean difference estimate at $t_{max}$		2-sided 90% CI
				Active	Placebo	Estimate <sup>c</sup>		
QTcF (ms)	Lixisenatide 20 µg QD vs. Placebo	61	60	2.16	1.59	0.57	-1.82	2.97
	Lixisenatide 30 µg BID vs. Placebo	61	60	3.48	1.79	1.69	-1.09	4.47
Heart rate (bpm)	Lixisenatide 20 µg QD vs. Placebo	61	60	1.59	0.25	1.34	-0.43	3.10
	Lixisenatide 30 µg BID vs. Placebo	61	60	2.34	0.22	2.11	0.31	3.91
QTcN (ms)	Lixisenatide 20 µg QD vs. Placebo	61	60	1.81	1.50	0.31	-2.08	2.70
	Lixisenatide 30 µg BID vs. Placebo	61	60	2.87	1.70	1.17	-1.58	3.91
QT interval (ms)	Lixisenatide 20 µg QD vs. Placebo	61	60	-1.09	1.24	-2.33	-6.53	1.88
	Lixisenatide 30 µg BID vs. Placebo	61	60	-1.68	1.32	-3.00	-7.27	1.27

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Change from baseline <sup>a</sup> in ECG Parameters	Comparison	N under active	N under placebo	Mean <sup>b</sup> change at t <sub>max</sub>		Mean difference estimate at t <sub>max</sub>		
				Active	Placebo	Estimate <sup>c</sup>	2-sided 90% CI	
PR interval (ms)	Lixisenatide 20 µg QD vs. Placebo	61	60	5.29	3.61	1.68	-1.58	4.95
	Lixisenatide 30 µg BID vs. Placebo	61	60	5.98	3.55	2.42	-0.23	5.08

*a* The baseline is the value corresponding to the Day -1 placebo run-in value at individual t<sub>max</sub> from Day 28 PK assessment of lixisenatide; for placebo group, the value corresponding to the Day -1 at the median t<sub>max</sub> of each lixisenatide group is used.

*b* Least square mean

*c* The estimate is the difference of least square means between lixisenatide and placebo groups.

PGM=PRODOPS/AVE0010/TES11807/CSR/REPORT/PGM/pd\_itmax\_d\_t.sas

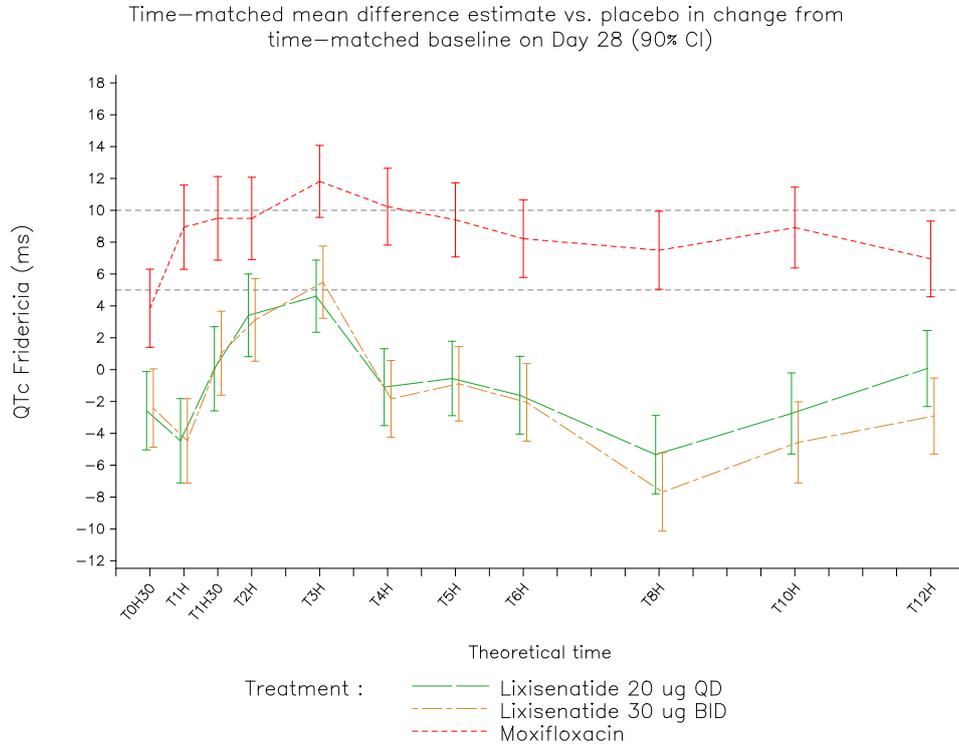
OUT=REPORT/OUTPUT/pd\_itmax\_d\_t\_i.rtf (09NOV2011 - 12:11)

両リキシセナチド群及びモキシフロキサシン群について、Day 28のQTcFのプラセボと比較した平均値の差の時間推移を図6に示す。この推移はモキシフロキサシンがQT間隔延長に及ぼす既知の効果を反映しており、本試験の実験条件の正確性及び妥当性を明確に示すものである。

両リキシセナチド群、モキシフロキサシン群及びプラセボ群のDay 28における時間を一致させたQTcFのベースラインからの変化量の時間推移を図7に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスミア皮下注

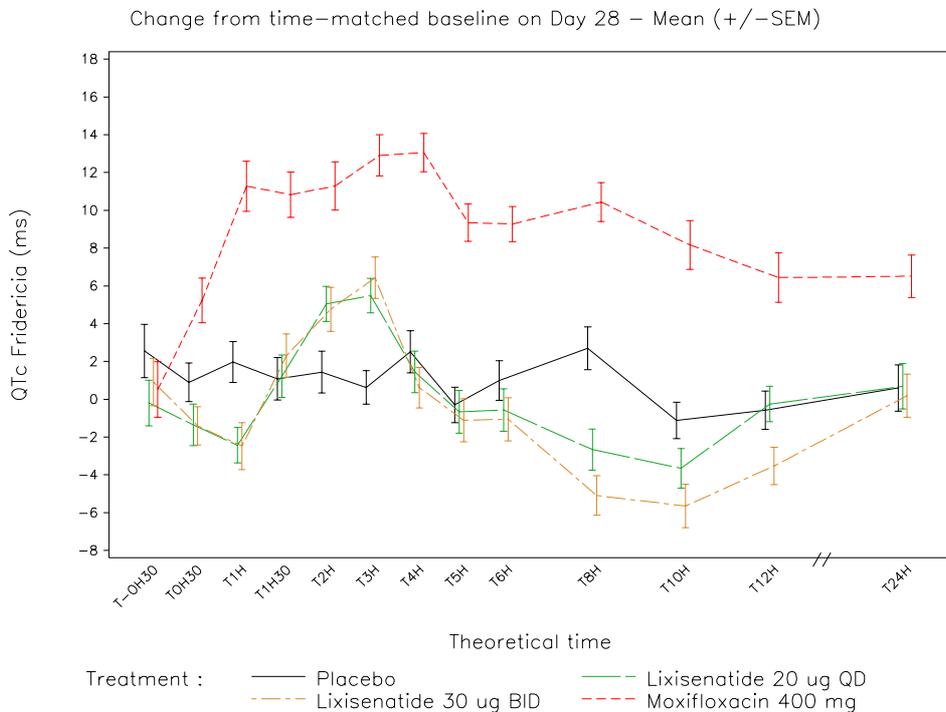
図 6 - Day 28 の投与後 0.5 時間から 12 時間までの時間を一致させた QTcF のプラセボと比較したベースラインからの変化量の差の時間推移プロット（平均値及び 90% 信頼区間） - 薬力学解析対象集団（TES11807 試験）



PGM=PRODOPS/AVE0010/TES11807/CSR/REPORT/PGM/pd\_ltmmd\_d\_g.sas  
 OUT=REPORT/OUTPUT/pd\_ltmmd\_d\_g\_TM\_est\_QTCF\_x.rtf (23NOV2011 - 14:27)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスミア皮下注

図 7 - Day 28の時間を一致させたQTcFのベースラインからの変化量の時間推移プロット(平均値 ± SEM)  
 - 薬力学解析対象集団 (TES11807 試験)



The time-matched baseline for one timepoint is the value corresponding to the same theoretical timepoint on Day -1. For reasons of better readability the theoretical time axis of this plot is not to scale.

SEM = standard error

PGM=PRODOPS/AVE0010/TES11807/CSR/REPORT/PGM/pd\_egchg\_d\_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pd\_egchg\_d\_g\_01\_x.rtf  
 (09NOV2011 - 17:26)

2.18.3.2 副次評価項目

2.18.3.2.1 心拍数

Day 28におけるリキシセナチド群とプラセボ群との心拍数のLTMMMDは、リキシセナチド 20 µg QD群で7.29 拍/分 (90%信頼区間 : 5.61, 8.96)、リキシセナチド 30 µg BID群で8.63 拍/分 (90%信頼区間 : 6.95, 10.30)であった。

両リキシセナチド群で、心拍数のLTMMMDは投与後4時間において認められた。

リキシセナチドの各最高血漿中濃度時点での各リキシセナチド群とプラセボとの心拍数のベースラインからの変化量の群間差の推定値及び両側90%信頼区間を表41に示す。

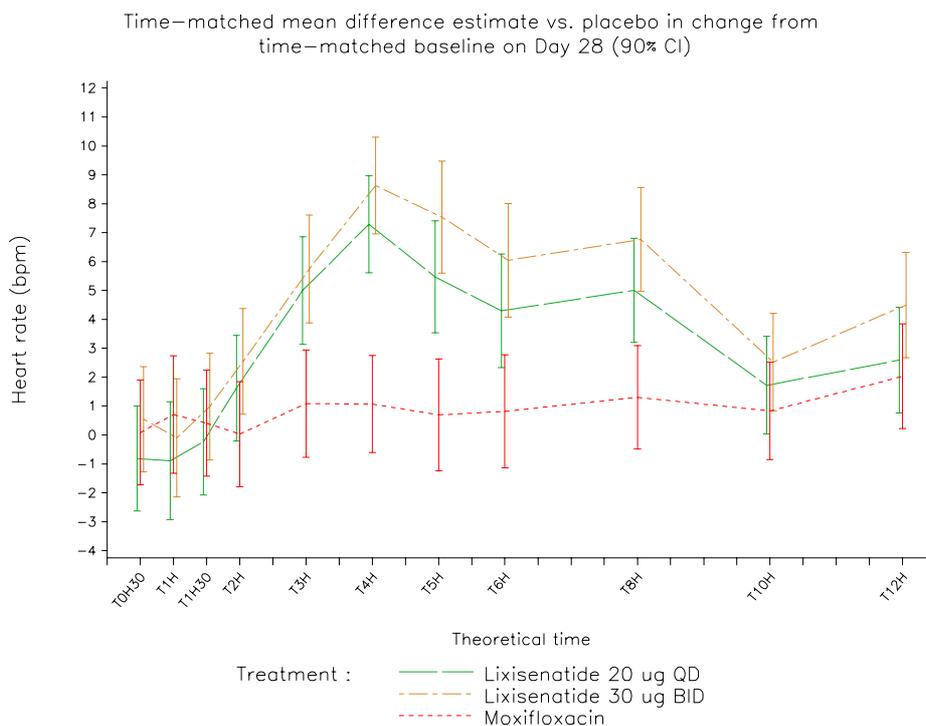
2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

$t_{max}$ における心拍数の平均値の差は、リキシセナチド 20  $\mu\text{g}$  で 1.34 拍/分 (90% 信頼区間: -0.43, 3.10)、リキシセナチド 30  $\mu\text{g}$  で 2.11 拍/分 (90% 信頼区間: 0.31, 3.91) であった。

両リキシセナチド群及びモキシフロキサシン群の Day 28 の経時的な心拍数のプラセボと比較した平均値の差の時間推移を図 8 に示す。

両リキシセナチド群、モキシフロキサシン群及びプラセボ群の Day 28 における時間を一致させた心拍数のベースラインからの変化量の時間推移を図 9 に示す。朝の投与の 1 時間後から、両リキシセナチド群で心拍数の増加が認められた。心拍数は投与後 4 時間に最大となり、その後の観察期間では減少した。

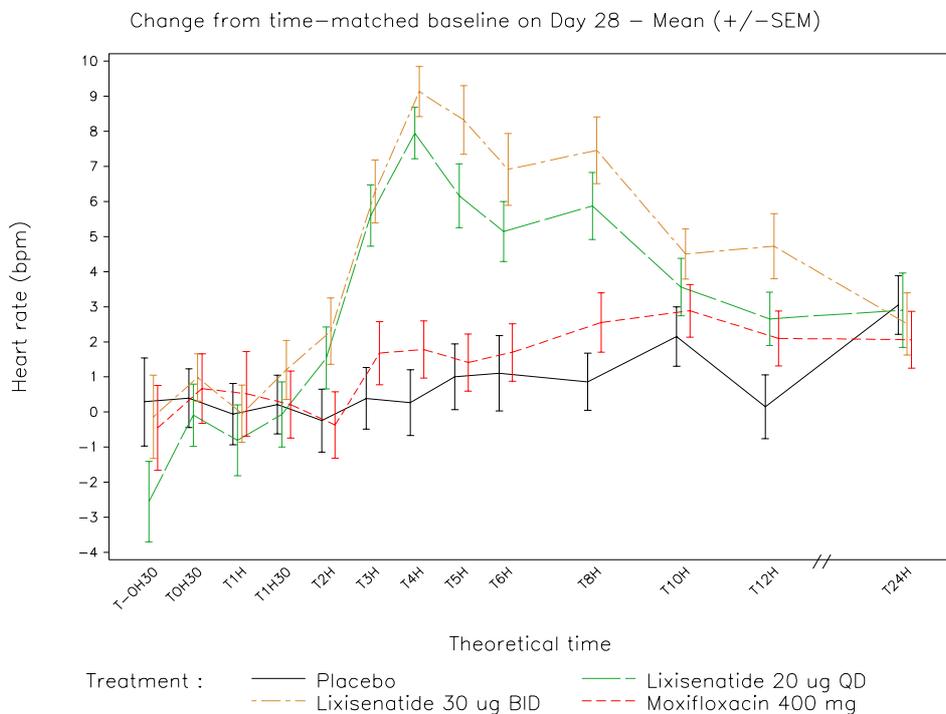
図 8 - Day 28 の投与後 0.5 時間から 12 時間までの時間を一致させた心拍数のプラセボと比較したベースラインからの変化量の差の時間推移プロット (平均値及び 90% 信頼区間) - 薬力学解析対象集団 (TES11807 試験)



PGM=PRODOPS/AVE0010/TES11807/CSR/REPORT/PGM/pd\_ltmmmd\_d\_g.sas  
 OUT=REPORT/OUTPUT/pd\_ltmmmd\_d\_g\_TM\_est\_HR\_x.rtf (23NOV2011 - 14:27)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

図 9 - Day 28 の時間を一致させた心拍数のベースラインからの変化量の時間推移プロット(平均値 ± SEM)  
- 薬力学解析対象集団 (TES11807 試験)



The time-matched baseline for one timepoint is the value corresponding to the same theoretical timepoint on Day -1. For reasons of better readability the theoretical time axis of this plot is not to scale.

PGM=PRODOPS/AVE0010/TES11807/CSR/REPORT/PGM/pd\_egchg\_d\_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pd\_egchg\_d\_g\_02\_x.rtf  
(09NOV2011 - 17:26)

2.18.3.2.2 QTcN

傾きの値は 0.2955 (95% 信頼区間 : 0.2908, 0.3002) であり、最終式は  $QTcN = QT/RR^{0.2955}$  となった。

Day 28 におけるリキシセナチド群とプラセボ群との QTcN の LTMMMD は、リキシセナチド 20 µg QD 群で 3.39 ms (90% 信頼区間: 1.09, 5.68)、リキシセナチド 30 µg BID 群で 4.08 ms (90% 信頼区間: 1.79, 6.38) であった。QTcN の LTMMMD 値は QTcF の LTMMMD 値より小さかった。

QTcN に関しては、両リキシセナチド群の LTMMMD は投与後 3 時間において認められた。

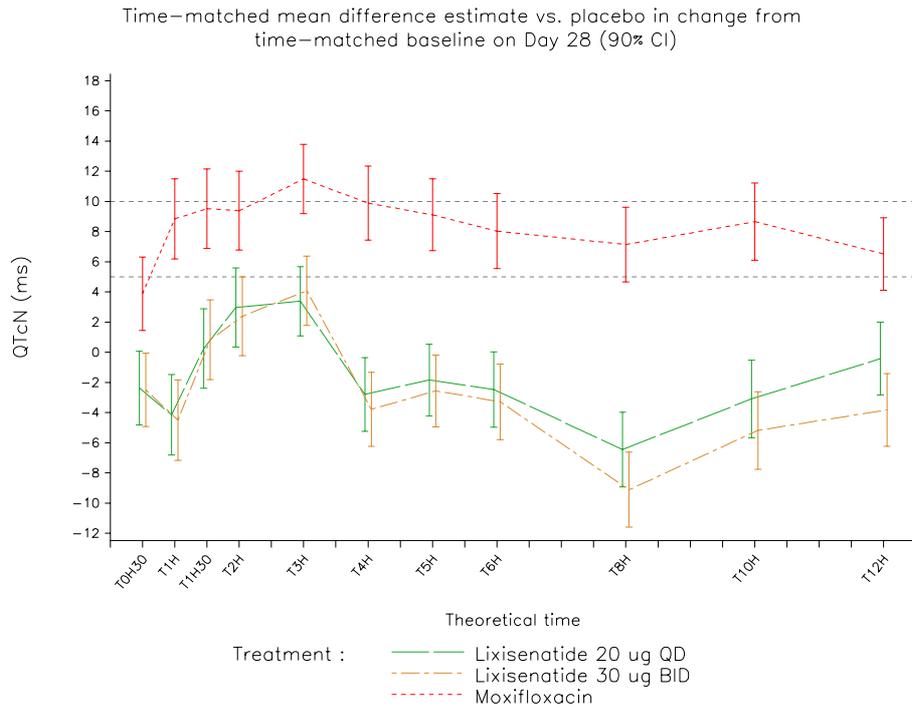
$t_{max}$  における QTcN の平均値の差は、リキシセナチド 20 µg QD 群で 0.31 ms (90% 信頼区間: -2.08, 2.70)、リキシセナチド 30 µg BID 群で 1.17 ms (90% 信頼区間: -1.58, 3.91) であった (表 41)。

両リキシセナチド群及びモキシフロキサシン群について、Day 28 の QTcN のプラセボと比較した平均値の差の時間推移を図 10 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスミア皮下注

両リキシセナチド群、モキシフロキサシン群及びプラセボ群の Day 28 における時間を一致させた QTcN のベースラインからの変化量の時間推移を [図 11](#) に示す。

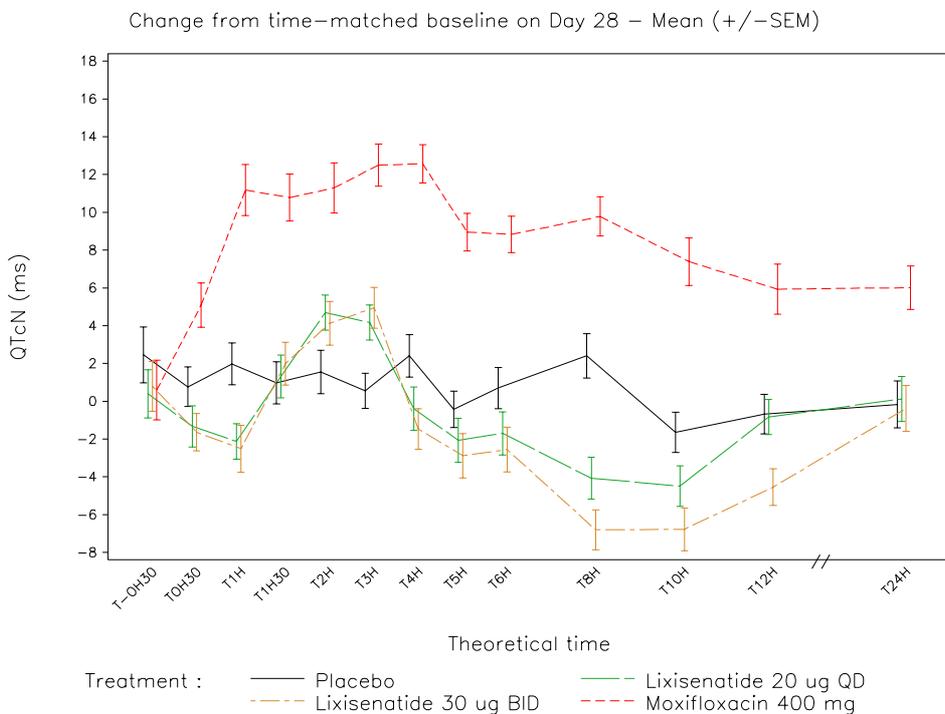
図 10 - Day 28 の投与後 0.5 時間から 12 時間までの時間を一致させた QTcN のプラセボと比較したベースラインからの変化量の差の時間推移プロット (平均値及び 90% 信頼区間) - 薬力学解析対象集団 (TES11807 試験)



PGM=PRODOPS/AVE0010/TES11807/CSR/REPORT/PGM/pd\_ltmmd\_d\_g.sas  
 OUT=REPORT/OUTPUT/pd\_ltmmd\_d\_g\_TM\_est\_QTCN\_x.rtf (23NOV2011 - 14:27)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスミア皮下注

図 11 - Day 28 の時間を一致させた QTcN のベースラインからの変化量の時間推移プロット (平均値 ± SEM)  
 - 薬力学解析対象集団 (TES11807 試験)



The time-matched baseline for one timepoint is the value corresponding to the same theoretical timepoint on Day -1. For reasons of better readability the theoretical time axis of this plot is not to scale.

PGM=PRODOPS/AVE0010/TES11807/CSR/REPORT/PGM/pd\_egchg\_d\_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pd\_egchg\_d\_g\_03\_x.rtf  
 (09NOV2011 - 17:26)

2.18.3.2.3PR

Day 28 におけるリキシセナチド群とプラセボ群との PR の LTMMMD は、リキシセナチド 20 µg QD 群で 3.69 ms (90% 信頼区間 : 0.70, 6.67) 、リキシセナチド 30 µg BID 群で 5.01 ms (90% 信頼区間 : 2.03, 8.00) であった。

両リキシセナチド群で、PR の LTMMMD は投与後 1 時間において認められた。

$t_{max}$  における PR の平均値の差は、リキシセナチド 20 µg QD 群で 1.68 ms (90% 信頼区間 : -1.58, 4.95)、リキシセナチド 30 µg BID 群で 2.42 ms (90% 信頼区間 : -0.23, 5.08) であった。

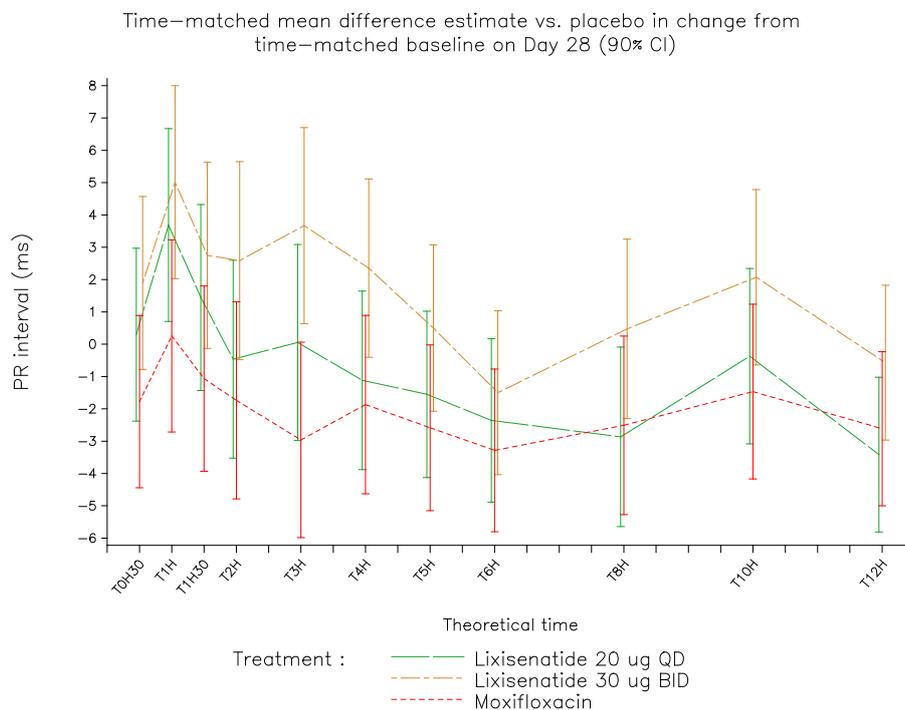
両リキシセナチド群及びモキシフロキサシン群の Day 28 の経時的な PR のプラセボと比較した平均値の差の時間推移を [図 12](#) に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスミア皮下注

両リキシセナチド群、モキシフロキサシン群及びプラセボ群の Day 28 における時間を一致させた PR のベースラインからの変化量の時間推移を図 13 に示す。

リキシセナチド 20 µg QD 群及び 30 µg BID 群で、Day 28 の朝の投与後間もなく投与後 1 時間に、わずかに PR が延長した。リキシセナチド 20 µg QD 群での PR はその後短縮され、投与後 2 時間までにプラセボと同様となった。

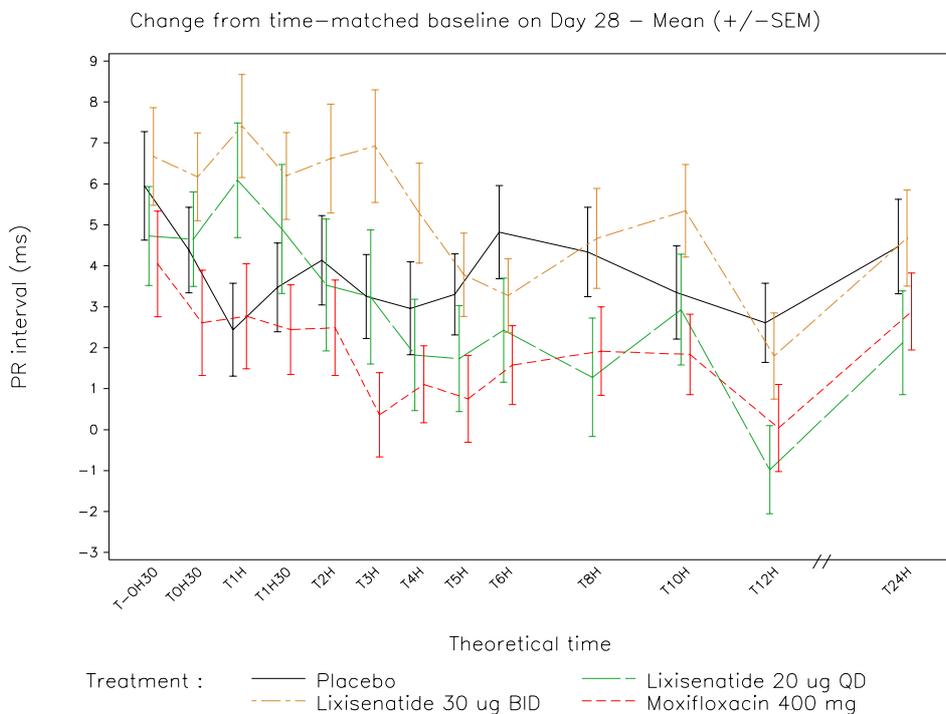
図 12 - Day 28 の投与後 0.5 時間から 12 時間までの時間を一致させた PR のプラセボと比較したベースラインからの変化量の差の時間推移プロット（平均値及び 90% 信頼区間） - 薬力学解析対象集団  
 (TES11807 試験)



PGM=PRODOPS/AVE0010/TES11807/CSR/REPORT/PGM/pd\_ltmmd\_d\_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pd\_ltmmd\_d\_g\_TM\_est\_PR\_x.rtf  
 (23NOV2011 - 14:27)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

図 13 - Day 28 の時間を一致させた PR のベースラインからの変化量の時間推移プロット(平均値 ± SEM)  
- 薬力学解析対象集団 (TES11807 試験)



The time-matched baseline for one timepoint is the value corresponding to the same theoretical timepoint on Day -1. For reasons of better readability the theoretical time axis of this plot is not to scale.

SEM = standard error

PGM=PRODOPS/AVE0010/TES11807/CSR/REPORT/PGM/pd\_egchg\_d\_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pd\_egchg\_d\_g\_05\_x.rtf  
(09NOV2011 - 17:26)

2.18.3.2.4QT

Day 28 におけるリキシセナチド群とプラセボ群との QT の LTMMMD は、リキシセナチド 20 µg QD 群では 1.00 ms (90% 信頼区間 : -3.51, 5.51) 、リキシセナチド 30 µg BID 群では -1.29 ms (90% 信頼区間 : -5.80, 3.21) であった。

両リキシセナチド群で、QT の LTMMMD は投与後 1.5 時間において認められた。

$t_{max}$  における QT の平均値の差は、リキシセナチド 20 µg QD 群で -2.33 ms (90% 信頼区間 : -6.53, 1.88) 、リキシセナチド 30 µg BID 群で -3.00 ms (90% 信頼区間 : -7.27, 1.27) であった。

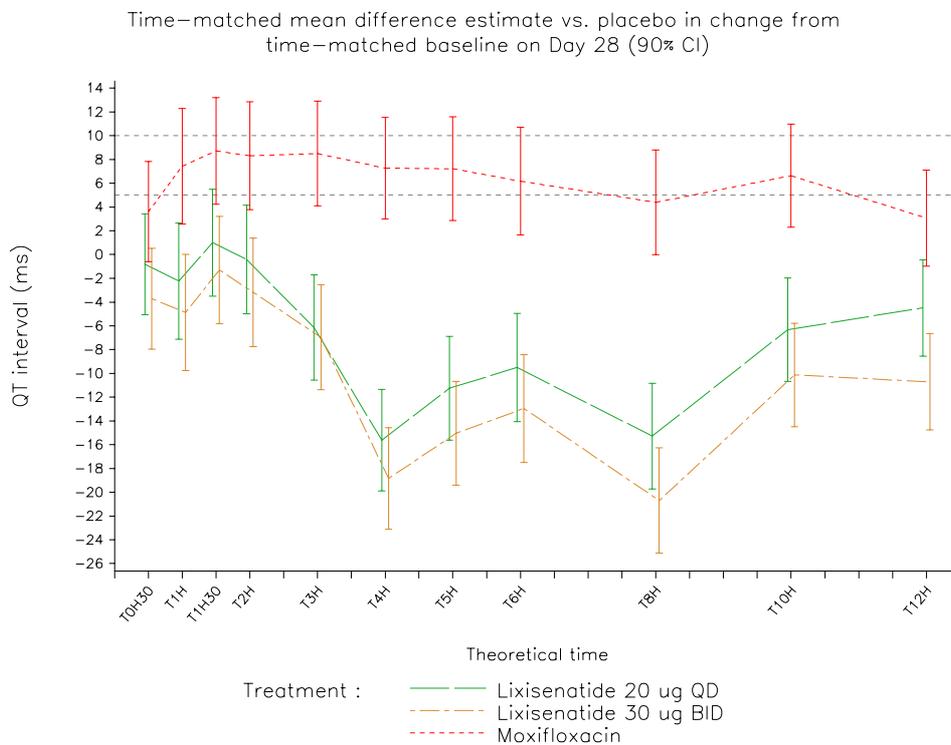
両リキシセナチド群及びモキシフロキサシン群の Day 28 の QT のプラセボと比較した平均値の差の時間推移を図 14 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスミア皮下注

両リキシセナチド群、モキシフロキサシン群及びプラセボ群の、Day 28における時間を一致させたQT（プラセボについては補正していない）のベースラインからの変化量の時間推移を図15に示す。

どちらの推移でも、Day 28の投与後1.5～2時間からQTが短縮され、投与後4時間及び8時間に最大の短縮が認められた。QT推移の経過は心拍数と反比例しており、両パラメータは同じ時点で極値を示している。これらの所見により、心拍数増加によってQTが短縮することが示された。

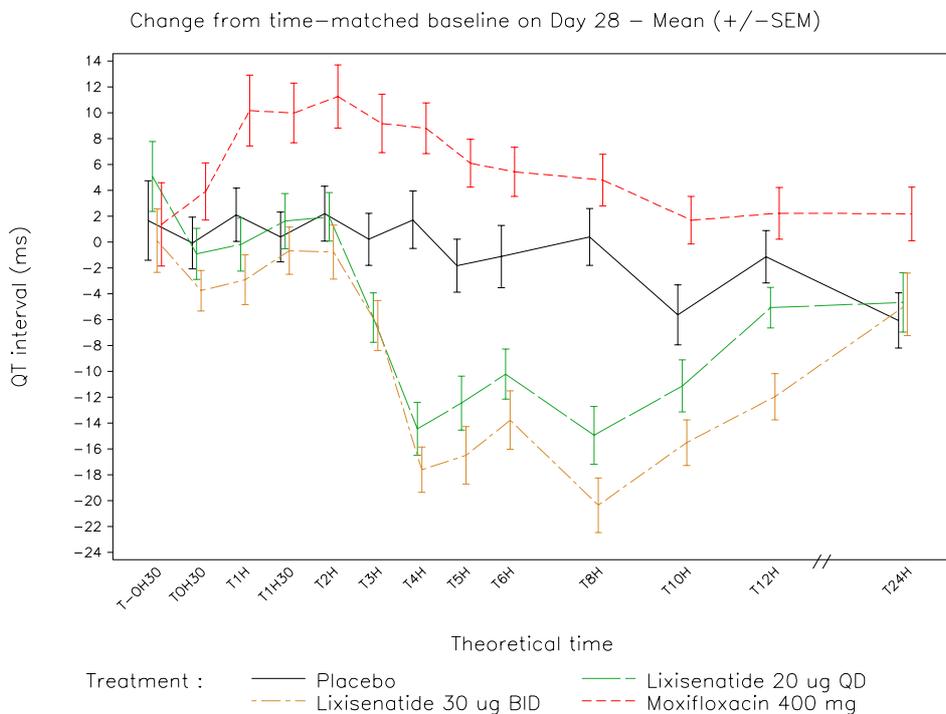
図14 - Day 28の投与後0.5時間から12時間までの時間を一致させたQTのプラセボと比較したベースラインからの変化量の差の時間推移プロット（平均値及び90%信頼区間） - 薬力学解析対象集団（TES11807試験）



PGM=PRODOPS/AVE0010/TES11807/CSR/REPORT/PGM/pd\_ltmmd\_d\_g.sas  
 OUT=REPORT/OUTPUT/pd\_ltmmd\_d\_g\_TM\_est\_QT\_x.rtf (23NOV2011 - 14:27)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスミア皮下注

図 15 - Day 28 の時間を一致させた QT のベースラインからの変化量の時間推移プロット(平均値 ± SEM)  
 - 薬力学解析対象集団 (TES11807 試験)



The time-matched baseline for one timepoint is the value corresponding to the same theoretical timepoint on Day -1. For reasons of better readability the theoretical time axis of this plot is not to scale.

PGM=PRODOPS/AVE0010/TES11807/CSR/REPORT/PGM/pd\_egchg\_d\_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pd\_egchg\_d\_g\_07\_x.rtf  
 (09NOV2011 - 17:26)

2.18.3.2.5 QRS

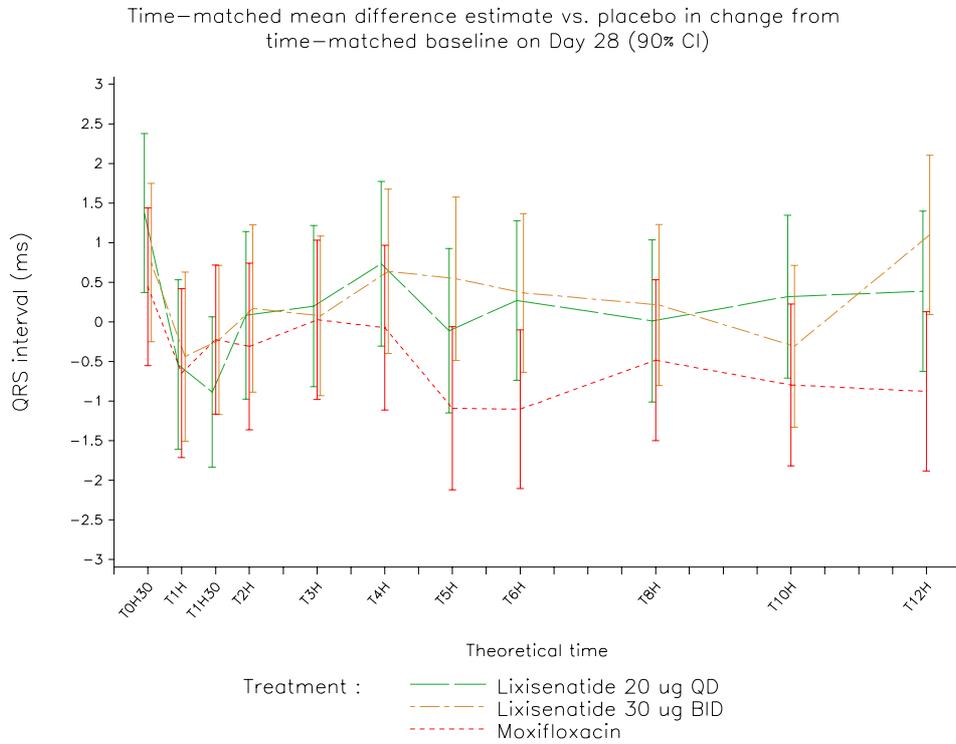
両リキシセナチド群及びモキシフロキサシン群の Day 28 の QRS の平均値の差の時間推移を 図 16 に示す。

両リキシセナチド群、モキシフロキサシン群及びプラセボ群の Day 28 における時間を一致させた QRS のベースラインからの変化量の時間推移を 図 17 に示す。

QRS のデータ及び推移では、リキシセナチドとプラセボとの間に差は認められなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスミア皮下注

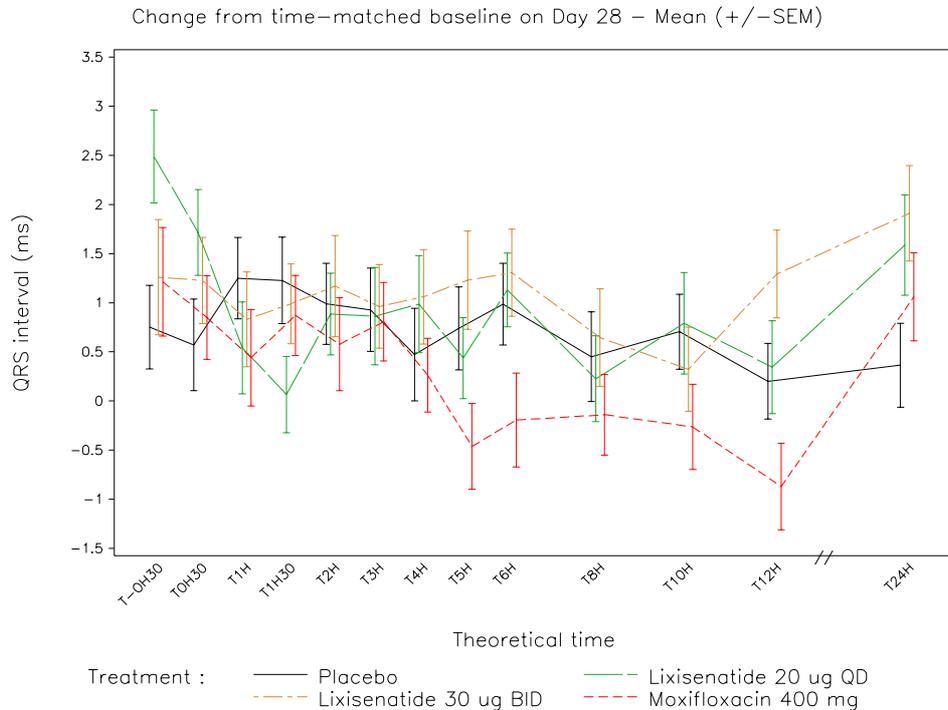
図 16 - Day 28 の投与後 0.5 時間から 12 時間までの時間を一致させた QRS のプラセボと比較したベースラインからの変化量の差の時間推移プロット（平均値及び 90% 信頼区間） - 薬力学解析対象集団（TES11807 試験）



PGM=PRODOPS/AVE0010/TES11807/CSR/REPORT/PGM/pd\_ltmmdd\_g.sas  
 OUT=REPORT/OUTPUT/pd\_ltmmdd\_g\_TM\_est\_QRS\_x.rtf(23NOV2011 - 14:27)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスミア皮下注

図 17 - Day 28の時間を一致させたQRSのベースラインからの変化量の時間推移プロット(平均値 ± SEM)  
 - 薬力学解析対象集団 (TES11807 試験)



The time-matched baseline for one timepoint is the value corresponding to the same theoretical timepoint on Day -1. For reasons of better readability the theoretical time axis of this plot is not to scale.

SEM = standard error

PGM=PRODOPS/AVE0010/TES11807/CSR/REPORT/PGM/pd\_egchg\_d\_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pd\_egchg\_d\_g\_06\_x.rtf  
 (09NOV2011 - 17:26)

2.18.3.2.6 QTcB

投与後3時間におけるLTMMMDは、リキシセナチド20 µg QD群で9.90 ms(90%信頼区間:6.84, 12.96)、リキシセナチド30 µg BID群で11.54 ms(90%信頼区間:8.48, 14.60)、モキシフロキサシンで13.06 ms(90%信頼区間:10.01, 16.11)であった。

2.18.4 安全性の評価

2.18.4.1 曝露状況

投与群ごとの治験薬に曝露された期間及び被験者数を表 42 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 42 -曝露状況 - 安全性解析対象集団 (TES11807 試験)

Duration <sup>a</sup> of study treatment by category [n (%)]	Placebo (N=66) n (%)	Lixisenatide		Placebo/Moxifloxacin <sup>a</sup>	
		20 µg QD (N=68) n (%)	30 µg BID (N=65) n (%)	Placebo (N=65) n (%)	Moxifloxacin (N=63) n (%)
1 day	0	0	0	0	63 (100%)
2 days	1 (1.5%)	0	0	0	0
4 days	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	0
6 days	1 (1.5%)	0	0	0	0
7 days	0	0	0	1 (1.5%)	0
9 days	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
10 days	0	1 (1.5%)	0	0	0
12 days	0	1 (1.5%)	0	0	0
16 days	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
17 days	0	2 (2.9%)	0	0	0
20 days	0	1 (1.5%)	0	0	0
24 days	0	0	1 (1.5%)	0	0
25 days	1 (1.5%)	0	0	0	0
27 days	0	0	0	63 (96.9%)	0
28 days	61 (92.4%)	61 (89.7%)	62 (95.4%)	0	0

<sup>a</sup> Duration = (date of last IP administration – date of first IP administration +1)

n(%) = Number and % of subjects having the corresponding treatment duration.

Note: The denominator is N, the number of subjects actually treated within each group.

The single-blind placebo run-in day is not reported

Treatment administration: Placebo: D1-D28 placebo; Lixisenatide 20µg: D1-D7 10µg,D8-D14 15µg and D15-D28 20µg lixisenatide QD; Lixisenatide 30µg: D1-D7 10µg,D8-D14 20µg and D15-D28 30µg lixisenatide BID; Moxifloxacin: D1-D27 placebo,D28 400mg moxifloxacin QD.

PGM=PRODOPS/AVE0010/TES11807/CSR/REPORT/PGM/cdc\_exover\_s\_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/cdc\_exover\_s\_t\_i.rtf (09NOV2011 - 12:01)

## 2.18.4.2 有害事象

### 2.18.4.2.1 有害事象の要約

TEAE、SAE 又は治験薬の投与中止に至った TEAE が 1 件以上発現した被験者数を、投与群別に表 43 に要約する。

表 43 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団 (TES11807 試験)

n(%)	Lixisenatide			Placebo/Moxifloxacin <sup>a</sup>	
	Placebo (N=66)	20 µg QD (N=68)	30 µg BID (N=65)	Placebo (N=65)	Moxifloxacin (N=63)
Subjects with any TEAE	38 (57.6%)	54 (79.4%)	55 (84.6%)	34 (52.3%)	15 (23.8%)
Subjects with any severe TEAE	0	0	0	0	0
Subjects with any treatment emergent SAE	0	1 (1.5%)	0	0	0
Subjects with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	3 (4.5%)	5 (7.4%)	3 (4.6%)	2 (3.1%)	0

<sup>a</sup> Placebo administration from Day 1 to Day 27 and moxifloxacin administration on Day 28

TEAE: Treatment emergent adverse event, SAE: Serious adverse event

N = Number of subjects treated within each group, n (%) = number and % of subjects with at least one TEAE in each category

Note: An adverse event is considered as treatment emergent if it occurred from the time of the first investigational product (IP) administration (run-in placebo excluded) up to 6 days (Day 34 included) after the last IP administration.

PGM=PRODOPS/AVE0010/TES11807/CSR/REPORT/PGM/ae\_aeover\_s\_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/ae\_aeover\_s\_t\_i.rtf (17NOV2011 - 9:05)

#### 2.18.4.2.2 有害事象の発現状況

TEAEが発現した被験者数及び頻度を、投与群、主要器官別大分類及び基本語別に表 44 に要約する。

合計で、リキシセナチド 20 µg QD 群の 54 名 (79.4%) 及びリキシセナチド 30 µg BID 群の 55 名 (84.6%) の被験者に 1 件以上の TEAE が発現し、プラセボ群では 38 名 (57.6%) 及びモキシフロキサシン群 (モキシフロキサシン投与前/後) では 34 名 (52.3%) / 15 名 (23.8%) であった。TEAE の総件数は、プラセボ群では 159 件、リキシセナチド 20 µg QD 群では 583 件、リキシセナチド 30 µg BID 群では 662 件、プラセボ/モキシフロキサシン群では 102/22 件であった。

胃腸障害 (悪心、嘔吐、腹痛、下痢) は、プラセボ群 (18 名 [27.3%]) よりリキシセナチド群 (20 µg : 42 名 [61.8%] 及び 30 µg : 40 名 [61.5%]) で多く認められた。また、報告された TEAE の大部分は胃腸障害であった (20 µg : 409 件及び 30 µg : 344 件)。プラセボ群と比較してリキシセナチド群で発現率が高かったそのほかの TEAE は、食欲減退 (20 µg : 19 名 [27.9%]、30 µg : 23 名 [35.4%] 及びプラセボ : 6 名 [9.1%]) 及び注射部位紅斑 (20 µg : 2 名 [2.9%]、30 µg : 8 名 [12.3%] 及びプラセボ : 1 名 [1.5%]) であった。

最も高頻度に見られた TEAE は悪心であり、これを報告した被験者数は両リキシセナチド群で同数であるとともに (両リキシセナチド群 32 名及びプラセボ群 5 名)、報告された事象の件数はリキシセナチド 20 µg QD 群 (242 件) 及びリキシセナチド 30 µg BID 群 (251 件) で同程度であり、プラセボ群では 6 件であった。次に多く報告された TEAE は食欲減退であり、リキシセナチド 20 µg 群で 19 名

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

69 件に、リキシセナチド 30 µg 群で 23 名 137 件に報告され、プラセボ群では 6 名 7 件に報告された。TEAE の重症度はすべて軽度から中等度であり、重度の TEAE は報告されなかった。

治験薬投与下で発現した SAE（扁桃周囲膿瘍による入院）がリキシセナチド 20 µg 群で 1 件報告されたが、治験責任医師は治験薬との因果関係なしと判断した。

TEAE が発現した被験者数及び TEAE の件数には、リキシセナチドの投与を受けた抗体陽性被験者群と抗体陰性被験者群の間に明らかな差は認められなかった。リキシセナチド 30 µg BID 群では、注射部位の反応が抗体陽性被験者でわずかに多く発現する傾向が見られた。抗体陽性被験者 11 名に注射部位反応に関連した 16 件の TEAE（注射部位紅斑、斑、そう痒症、腫脹及び注射部位反応を含む）が報告され、抗体陰性被験者では 1 名に 2 件の注射部位反応が報告された。

被験者 3 名における 3 件の TEAE がアレルギー反応評価委員会によりアレルギー反応と判断された。内訳として、プラセボ群 1 件（有害事象報告基本語：過敏症、アレルギー反応評価委員会判定：蕁麻疹）、リキシセナチド 20 µg QD 群 1 件（有害事象報告基本語：アレルギー性皮膚炎、アレルギー反応評価委員会判定：血管浮腫）及びリキシセナチド 30 µg BID 群 1 件（有害事象報告基本語：過敏症、アレルギー反応評価委員会判定：アナフィラキシー反応）である。

本試験中に瘰癧の疑いは報告されなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 44 - TEAE を発現した被験者数 (%) (主要器官別大分類及び基本語別) - 安全性解析対象集団  
(TES11807 試験)

Primary system organ class Preferred term [n (%)]	Placebo (N=66) n (%)	Lixisenatide		Placebo/Moxifloxacin <sup>a</sup>	
		20 µg QD (N=68) n (%)	30 µg BID (N=65) n (%)	Placebo (N=65) n (%)	Moxifloxacin (N=63) n (%)
Any class	38 (57.6%)	54 (79.4%)	55 (84.6%)	34 (52.3%)	15 (23.8%)
感染症および寄生虫症	6 (9.1%)	5 (7.4%)	7 (10.8%)	2 (3.1%)	4 (6.3%)
鼻咽喉炎	4 (6.1%)	2 (2.9%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)	2 (3.2%)
鼻炎	0	2 (2.9%)	2 (3.1%)	0	0
真菌性性器感染	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0
口腔ヘルペス	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)
癩風	0	0	1 (1.5%)	0	0
膀胱炎	1 (1.5%)	0	0	0	0
扁桃周囲膿瘍	0	1 (1.5%)	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (1.6%)
扁桃炎	0	0	0	1 (1.5%)	0
尿道膿瘍	1 (1.5%)	0	0	0	0
外陰腔真菌感染	1 (1.5%)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	3 (4.4%)	1 (1.5%)	0	0
好中球減少症	0	3 (4.4%)	1 (1.5%)	0	0
免疫系障害	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0
過敏症	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0
代謝および栄養障害	6 (9.1%)	19 (27.9%)	24 (36.9%)	2 (3.1%)	0
食欲減退	6 (9.1%)	19 (27.9%)	23 (35.4%)	2 (3.1%)	0
低血糖症	0	0	1 (1.5%)	0	0
精神障害	1 (1.5%)	0	4 (6.2%)	1 (1.5%)	1 (1.6%)
神経過敏	0	0	2 (3.1%)	0	1 (1.6%)
食物嫌悪	0	0	1 (1.5%)	0	0
初期不眠症	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0
中期不眠症	0	0	1 (1.5%)	0	0
不眠症	1 (1.5%)	0	0	0	0
神経系障害	21 (31.8%)	26 (38.2%)	22 (33.8%)	19 (29.2%)	9 (14.3%)
頭痛	13 (19.7%)	17 (25.0%)	15 (23.1%)	12 (18.5%)	5 (7.9%)
浮動性めまい	6 (9.1%)	7 (10.3%)	8 (12.3%)	5 (7.7%)	3 (4.8%)
傾眠	2 (3.0%)	3 (4.4%)	3 (4.6%)	2 (3.1%)	0
体位性めまい	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)
振戦	0	0	1 (1.5%)	0	0
味覚異常	1 (1.5%)	4 (5.9%)	0	1 (1.5%)	0
肋間神経痛	0	1 (1.5%)	0	0	0
眼障害	4 (6.1%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	3 (4.6%)	0
眼の異常感	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0
結膜出血	0	0	0	1 (1.5%)	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary system organ class Preferred term [n (%)]	Lixisenatide			Placebo/Moxifloxacin <sup>a</sup>	
	Placebo (N=66)	20 µg QD (N=68)	30 µg BID (N=65)	Placebo (N=65)	Moxifloxacin (N=63)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
眼の隈	1 (1.5%)	0	0	0	0
眼乾燥	0	0	0	1 (1.5%)	0
眼充血	2 (3.0%)	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	1 (1.5%)	0	0	0
聴覚障害	0	1 (1.5%)	0	0	0
心臓障害	0	1 (1.5%)	0	0	0
動悸	0	1 (1.5%)	0	0	0
血管障害	2 (3.0%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)	0
ほてり	2 (3.0%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	0
末梢冷感	0	0	1 (1.5%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (6.1%)	0	2 (3.1%)	1 (1.5%)	0
しゃっくり	0	0	1 (1.5%)	0	0
口腔咽頭痛	2 (3.0%)	0	1 (1.5%)	0	0
咳嗽	1 (1.5%)	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	1 (1.5%)	0
くしゃみ	1 (1.5%)	0	0	0	0
胃腸障害	18 (27.3%)	42 (61.8%)	40 (61.5%)	17 (26.2%)	4 (6.3%)
悪心	5 (7.6%)	32 (47.1%)	32 (49.2%)	6 (9.2%)	3 (4.8%)
腹部膨満	5 (7.6%)	7 (10.3%)	10 (15.4%)	0	0
嘔吐	3 (4.5%)	10 (14.7%)	8 (12.3%)	1 (1.5%)	1 (1.6%)
下痢	3 (4.5%)	3 (4.4%)	7 (10.8%)	1 (1.5%)	0
腹痛	7 (10.6%)	10 (14.7%)	5 (7.7%)	7 (10.8%)	0
消化不良	0	3 (4.4%)	5 (7.7%)	1 (1.5%)	0
鼓腸	10 (15.2%)	8 (11.8%)	4 (6.2%)	5 (7.7%)	0
歯痛	1 (1.5%)	0	2 (3.1%)	0	0
腹部不快感	0	3 (4.4%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0
便秘	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	3 (4.6%)	0
嚥下障害	0	0	1 (1.5%)	0	0
おくび	1 (1.5%)	3 (4.4%)	1 (1.5%)	0	0
舌苔	0	0	1 (1.5%)	0	0
下腹部痛	0	0	0	1 (1.5%)	0
上腹部痛	0	0	0	2 (3.1%)	0
肛門出血	0	1 (1.5%)	0	0	0
呼気臭	0	1 (1.5%)	0	0	0
口唇のひび割れ	0	0	0	1 (1.5%)	0
口内乾燥	0	0	0	1 (1.5%)	0
硬便	1 (1.5%)	2 (2.9%)	0	0	0
歯肉炎	0	0	0	0	1 (1.6%)
口内炎	0	1 (1.5%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	8 (12.1%)	4 (5.9%)	6 (9.2%)	5 (7.7%)	0
接触性皮膚炎	1 (1.5%)	0	2 (3.1%)	0	0
水疱	0	0	1 (1.5%)	0	0
そう痒症	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary system organ class Preferred term [n (%)]	Placebo (N=66) n (%)	Lixisenatide		Placebo/Moxifloxacin <sup>a</sup>	
		20 µg QD (N=68) n (%)	30 µg BID (N=65) n (%)	Placebo (N=65) n (%)	Moxifloxacin (N=63) n (%)
そう痒性皮疹	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	3 (4.6%)	0
顔面腫脹	0	0	1 (1.5%)	0	0
ざ瘡	2 (3.0%)	0	0	1 (1.5%)	0
脱毛症	0	0	0	1 (1.5%)	0
アレルギー性皮膚炎	0	1 (1.5%)	0	0	0
薬疹	0	1 (1.5%)	0	0	0
皮膚乾燥	1 (1.5%)	0	0	0	0
紅斑	2 (3.0%)	0	0	0	0
多汗症	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (6.1%)	4 (5.9%)	5 (7.7%)	6 (9.2%)	1 (1.6%)
背部痛	2 (3.0%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)	1 (1.6%)
筋肉痛	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	3 (4.6%)	0
関節炎	0	0	1 (1.5%)	0	0
関節痛	0	0	0	1 (1.5%)	0
側腹部痛	1 (1.5%)	0	0	0	0
筋攣縮	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0
頸部痛	0	1 (1.5%)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	0
排尿困難	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	0
腎臓痛	1 (1.5%)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (1.5%)	0	2 (3.1%)	0	0
月経困難症	1 (1.5%)	0	2 (3.1%)	0	0
一般・全身障害および投与部位 の状態	6 (9.1%)	8 (11.8%)	16 (24.6%)	7 (10.8%)	1 (1.6%)
注射部位紅斑	1 (1.5%)	2 (2.9%)	8 (12.3%)	1 (1.5%)	0
疲労	2 (3.0%)	5 (7.4%)	6 (9.2%)	3 (4.6%)	0
倦怠感	0	2 (2.9%)	3 (4.6%)	1 (1.5%)	0
冷感	1 (1.5%)	0	2 (3.1%)	0	0
注射部位そう痒感	0	0	2 (3.1%)	0	0
熱感	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	0
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (1.5%)	0	0
注射部位斑	0	0	1 (1.5%)	0	0
注射部位反応	0	0	1 (1.5%)	0	0
注射部位腫脹	0	0	1 (1.5%)	0	0
不活発	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0
無力症	1 (1.5%)	0	0	0	0
胸痛	1 (1.5%)	0	0	0	0
注射部位血腫	0	1 (1.5%)	0	0	0
注射部位疼痛	0	0	0	2 (3.1%)	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	1 (1.6%)
異物感	0	1 (1.5%)	0	0	0
口渇	0	1 (1.5%)	0	0	0
臨床検査	1 (1.5%)	2 (2.9%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0
体重減少	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary system organ class Preferred term [n (%)]	Placebo (N=66) n (%)	Lixisenatide		Placebo/Moxifloxacin <sup>a</sup>	
		20 µg QD (N=68) n (%)	30 µg BID (N=65) n (%)	Placebo (N=65) n (%)	Moxifloxacin (N=63) n (%)
アラニン・アミノトラン スフェラーゼ増加 体温上昇	1 (1.5%) 0	0 1 (1.5%)	0 0	1 (1.5%) 0	0 0
傷害、中毒および処置合併症 関節捻挫	1 (1.5%) 1 (1.5%)	0 0	0 0	0 0	0 0

<sup>a</sup> Placebo administration from Day 1 to Day 27 and Moxifloxacin administration on Day 28

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term, BID: twice a day, QD: once daily  
MedDRA 14.0

N = Number of subjects treated within each group, n (%) = number and % of subjects with at least one TEAE in each category

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT in Lixisenatide 30 µg BID group

Note: An adverse event is considered as treatment emergent if it occurred from the time of the first investigational product (IP) administration (run-in placebo excluded) up to 6 days (Day 34 included) after the last IP administration.

PGM=PRODOPS/AVE0010/TES11807/CSR/REPORT/PGM/ae\_iaetaeae\_s\_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/ae\_iaetaeae\_s\_t\_i.rtf (17NOV2011 - 9:06)

#### 2.18.4.2.3 死亡

本試験において死亡例は報告されなかった。

#### 2.18.4.2.4 重篤な有害事象

治験薬投与下で発現した重篤な有害事象 1 件及び投与終了後に発現した重篤な有害事象 1 件が本試験中に報告された。治験薬投与下で発現した SAE は、リキシセナチド 20 µg QD 群（被験者番号 \*L11807094）における扁桃周囲膿瘍であり、治験責任医師は治験薬との因果関係なしと判断した。この事象は被験者の入院中に重篤となり、本被験者は治験を中止した。投与終了後に発現した SAE は（手術のための）入院を必要とするアキレス腱断裂であった。

#### 2.18.4.2.5 治験薬の投与中止に至った有害事象

各投与群で下記の通り、TEAE のために治験薬の投与が中止された。

- プラセボ群：3名
- リキシセナチド 20 µg QD 群：5名（1 件の SAE を含む）
- リキシセナチド 30 µg BID 群：3名
- モキシフロキサシン群：2名（プラセボ投与中）

\*新薬承認情報提供時に置き換え

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

リキシセナチドの投与を受けた被験者4名が好中球減少症（2回連続測定で好中球数が $1.5 \times 10^9/L$ 未満）により投与を中止した。これらの4名のうち3名は20 µg QD群の被験者（被験者番号\*L11807095、\*L11807217及び\*L11807101）であり、1名は30 µg BID群の被験者（被験者番号\*L11807040）であった。しかし、これらの被験者のうち3名は、ベースライン時に既に好中球数が異常に低かった。中止に至ったそのほかのTEAEは、リキシセナチド群では扁桃周囲膿瘍（SAE、20 µg QD群、被験者番号\*L11807094）、アレルギー性皮膚炎/そう痒症（20 µg QD群、被験者番号\*L11807222）、過敏症（30 µg BID群、被験者番号\*L11807085）及び腹痛（30 µg BID群、被験者番号\*L11807245）であった。

プラセボ群では、中止に至ったTEAEとして、尿道膿瘍（プラセボ群、被験者番号\*L11807187）、過敏症（プラセボ群、被験者番号\*L11807273）、腹痛（プラセボ群、被験者番号\*L11807078）が報告された。並びに、モキシフロキサシン群ではプラセボの投与を受けていた被験者においてそう痒性皮膚疹（モキシフロキサシン群、被験者番号\*L11807075）、上腹部痛（モキシフロキサシン群、被験者番号\*L11807167）が報告された。

被験者2名がDay -1（導入期）に嘔吐及び悪心のため本治験を中止した。

### 2.18.4.2.6 その他の注目すべき有害事象

被験者7名において報告された有害事象8件が治験責任医師によりアレルギー又はアレルギー様反応と判断されたため、アレルギー反応評価委員会で評価された。被験者3名については、当該有害事象はアレルギー反応であるとアレルギー反応評価委員会により判定された。内訳は、プラセボ群1件（過敏症、被験者番号\*L11807273）、リキシセナチド20 µg QD群1件（アレルギー性皮膚炎、被験者番号\*L11807222）、及びリキシセナチド30 µg BID群1件（過敏症、被験者番号\*L11807085）である。リキシセナチド群におけるアレルギー性皮膚炎の持続期間は2日、重症度は中等度であり、過敏症の持続期間は約3時間、重症度は中等度であった。

被験者3名全員において、有害事象発現後に治験薬投与は中止された。リキシセナチド群2名は、2回の追跡調査来院時に抗リキシセナチド抗体陽性であった。

### 2.18.4.3 臨床検査

#### 2.18.4.3.1 生化学検査

血液生化学パラメータにおいて、経時的な重要な変化は認められなかった。すべての投与群で、Day 28に評価した時点の多くで血糖値の低下が認められた。ベースラインからの最大平均変化量（最低値）は、プラセボ群では投与後12時間における $-0.26 \text{ mmol/L}$ であり、モキシフロキサシン群では投

\*新薬承認情報提供時に置き換え

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

与後 0.5 時間における -0.53 mmol/L、リキシセナチド 20 µg QD 群では投与後 1.5 時間における -1.87 mmol/L、リキシセナチド 30 µg BID 群では投与後 1.5 時間における -1.7 mmol/L であった。

遊離インスリンについては、ベースラインからの最大平均変化量はプラセボ群及びモキシフロキサシン群ではプラスの値を示し、その値はプラセボ群で投与後 0.5 時間における 36.31 pmol/L (最低値: -2.72 pmol/L)、モキシフロキサシン群では投与後 12 時間における 26.26 pmol/L (最低値: -22.24 pmol/L) であった。両リキシセナチド群では、ベースラインからの最大平均変化量はマイナスの値を示し、最低値はリキシセナチド 20 µg QD 群及び 30 µg BID 群で投与後 1.5 時間における -127.02 pmol/L 及び -126.51 pmol/L であった。カリウム値には投与群間に差は認められなかった。

そのほかの血液生化学パラメータの評価は、本試験中の Day -2 (ベースライン)、8、15、22、29 及び最終観察日に行い、これらのパラメータのいずれについても、両リキシセナチド群ともプラセボ群又はベースライン値と比較して重要な経時的変化を示さなかった。

リパーゼ及びアミラーゼにおいては、リキシセナチド群、プラセボ群及びモキシフロキサシン群の 3 群間に差は認められなかった。

すべての投与群で PCSA の発生は少なく、PCSA を示した被験者数に投与群間で明らかな差は認められなかった。

リキシセナチド 20 µg QD 群 50 名及びリキシセナチド 30 µg BID 群 46 名の被験者が、血糖値において PCSA (3.9 mmol/L 以下) を示したと報告され、これに対してプラセボ群では 9 名であった。同様に、投与期間中に血糖値が基準値下限を下回った被験者数は、それぞれリキシセナチド 20 µg QD 群 55 名及び 30 µg BID 群 49 名であり、プラセボ群では 15 名であった。

プラセボ群 3 名、リキシセナチド 20 µg QD 群 15 名、及びリキシセナチド 30 µg BID 群 19 名で、基準値下限を下回る遊離インスリン値が認められた。

被験者数名でリパーゼ及びアミラーゼが基準値上限を上回り、リパーゼの上昇がより高頻度に認められ、基準値上限を上回った被験者数に投与群間で差は認められなかった。どちらのリキシセナチド群でも、2 名のみでリパーゼが基準値上限の 2 倍を上回り (被験者番号\*L11807021 及び\*L11807154、いずれも Day 15)、アミラーゼが基準値上限の 2 倍を上回った被験者はいなかった。両リキシセナチド群において、投与期間中の同じ評価日に両方のパラメータの上昇が認められた被験者はいなかった。最終観察日に、リパーゼ及びアミラーゼが共に基準値上限を上回った被験者は、2 名であった (被験者番号\*L11807062 及び\*L11807199)。

そのほかの血液生化学パラメータについては、異常値 (PCSA 又は基準範囲外) を示した被験者数は投与群間で同程度であった。

\*新薬承認情報提供時に置き換え

#### 2.18.4.3.2 血液学的検査

血液学的検査のパラメータのいずれについても、両リキシセナチド群ともプラセボ群又はベースライン値と比較して重要な経時的変化は認められなかった

両リキシセナチド群の好中球数（ベースラインからの変化量を含む）に、プラセボ群及びモキシフロキサシン群との差は認められなかった。ベースラインからの平均変化量の最大値は、プラセボ群では Day 8 における  $-0.76 \times 10^9/L$ 、リキシセナチド 20  $\mu g$  QD 群では Day 22 における  $-0.84 \times 10^9/L$ 、リキシセナチド 30  $\mu g$  BID 群では Day 29 における  $-0.88 \times 10^9/L$  であった。

すべての血液学的検査パラメータにおいて、PCSA は非常に少なかった。リキシセナチド 20  $\mu g$  QD 群 5 名及び 30  $\mu g$  BID 群 4 名で、投与期間中に好中球数低値が認められた（好中球数  $1.5 \times 10^9/L$  未満）。しかし、4 名はベースライン時に既に好中球数が異常に低かった。PCSA を示した被験者数は、プラセボ群 3 名及びモキシフロキサシン群 2 名と同様であった。ベースラインの好中球数が正常であった被験者のサブセット内では、好中球数の PCSA はそれぞれリキシセナチド 20  $\mu g$  QD 群 3 名及び 30  $\mu g$  BID 群 2 名に認められ、さらにプラセボ群 3 名及びモキシフロキサシン群 2 名に認められた。

ベースラインでは正常であったが、投与期間中に好中球数が基準値下限を下回った被験者数は、リキシセナチド 20  $\mu g$  QD 投与群（62 名中 13 名）ではわずかに多かったが、リキシセナチド 30  $\mu g$  BID 群（59 名中 7 名）ではプラセボ群（61 名中 9 名）と差は認められなかった。

そのほかの血液学的パラメータについては、投与群間に差は認められなかった。

#### 2.18.4.3.3 バイタルサイン及び心電図

Day 1、8、15、22 及び 28 における心拍数の投与前値（投与前 0.5 時間）の中央値は、それぞれ以下の通りである。

- プラセボ群：58、60、59、60、58 拍/分
- リキシセナチド 20  $\mu g$  QD 群：61、61、60、61、58 拍/分
- リキシセナチド 30  $\mu g$  BID 群：59、61、60、61、62 拍/分
- プラセボ/モキシフロキサシン群：60、58、61、62、60 拍/分

Day 28 における心拍数の中央値の最大値及びベースラインからの変化量の中央値の最大値を示した時間は、リキシセナチド 20  $\mu g$  QD 群ではそれぞれ投与後 5 時間/6 時間及び投与後 6 時間であり、リキシセナチド 30  $\mu g$  BID 群では投与後 5 時間であった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

心拍数に関して PCSA は認められなかった。Day 28/29 に、ごく少数の被験者が 90 拍/分を超える心拍数値を示した。

24 時間 (Day -1~1 及び Day 28~29) の平均心拍数は、全投与群で Day -1/1 から Day 28/29 までに増加した。心拍数の増加は、プラセボ群では 2.1 拍/分、モキシフロキサシン群では 3.7 拍/分、リキシセナチド 20 µg QD 群では 3.8 拍/分、リキシセナチド 30 µg BID 群では 5.9 拍/分であった。まれに心拍休止が認められた。

Day 1、8、15、22 及び 28 における仰臥位収縮期血圧の投与前値 (投与前 0.5 時間) の中央値は、それぞれ以下の通りである。

- プラセボ群 : 114、112、110、110、112 mmHg
- リキシセナチド 20 µg QD 群 : 112、111.5、110、109、108 mmHg
- リキシセナチド 30 µg BID 群 : 115、114、113、110、109 mmHg
- プラセボ/モキシフロキサシン群 : 114、112、112、109、111 mmHg

Day 1、8、15、22、及び 28 における仰臥位拡張期血圧の投与前値 (投与前 0.5 時間) の中央値は、それぞれ以下の通りである。

- プラセボ群 : 69、67、67、68、70 mmHg
- リキシセナチド 20 µg QD 群 : 71、68.5、67、67、66 mmHg
- リキシセナチド 30 µg BID 群 : 69、68、68、66、67.5 mmHg
- プラセボ/モキシフロキサシン群 : 69、69、69、69、69 mmHg

PCSA は被験者数名のみに認められ、投与群間に明らかな差は見られなかった。

臨床的に重要なバイタルサインの異常は認められなかった。

QTcF 又は QTcN が 480 ms 又は 500 ms 以上であった被験者は認められなかった。QTcF/QTcN の延長 (男性 : 450 ms 超及び女性 : 470 ms 超) は、モキシフロキサシン群の被験者 1 名でのみ認められた。QTcF 又は QTcN のベースラインからの変化量が 60 ms を超えた被験者は認められなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

QTcF 又は QTcN が境界水準（男性：431～450 ms 及び女性：451～470 ms）あるいはベースラインからの延長が境界水準（30～60 ms）であった被験者数は、両リキシセナチド群とプラセボ群とでは同程度であったが、モキシフロキサシン群では多かった。

QTcB においては、500 ms 以上の延長または 60 ms を超えるベースラインからの変化量を示した被験者は認められなかった。リキシセナチド 30 µg BID 群及びモキシフロキサシン群の被験者各 1 名で、480 ms 以上の QTcB が認められた。リキシセナチド群とプラセボ群では、QTcB の延長が境界水準であった被験者数はプラセボ群（61 名中 8 名）が最も多かったが、ベースラインからの変化量が境界水準であった被験者の数は、リキシセナチド 30 µg BID 群（62 名中 11 名）がプラセボ群（61 名中 6 名）やリキシセナチド 20 µg QD 群（61 名中 7 名）より多かった。モキシフロキサシン群では、延長及びベースラインからの変化量が境界水準であった被験者数はプラセボ群より多かった。

各投与群でそれぞれ 2 名の被験者が 220 ms 以上の PR を示し、プラセボ投与群 2 名のみに 120 ms 以上の QRS 延長が認められた。ごく少数の被験者が Days 28/29 に 200 ms を超える PR を示した。

臨床的に重要な心電図の異常は認められなかった。

心電図波形解析評価では重要な異常は認められなかった。形態的異常を示した被験者数は投与群間で同程度であり、また投与群内の投与前（Day-1/1）と投与後（Day 28/29）の評価でも同程度であった。投与後の評価において、リキシセナチド 20 µg QD 群 11 名及び 30 µg BID 群 10 名に第一度房室ブロックの境界水準（PR 200～220 ms）が認められた（投与前にリキシセナチド 20 µg QD 群 3 名及びリキシセナチド 30 µg BID 群 5 名が、及びプラセボ群では投与前に 7 名、投与後に 8 名が、第一度房室ブロックの境界水準を示した）。いずれのリキシセナチド投与群にも投与前に第一度房室ブロックを示した被験者はいなかったが、各群のそれぞれ被験者 3 名が投与後に第一度房室ブロックを示した。

上室性及び心室性イベントの数については、すべての投与群で投与前と投与後の評価で差は見られず、投与群間でも差は見られなかった。

心臓病専門医によるホルター心電図の包括的評価において、ベースライン時には異常が認められなかった被験者 8 名が、Day 28 に潜在的に臨床的に異常なホルター心電図を示したと評価された。内訳は、リキシセナチド 20 µg QD 群 3 名、リキシセナチド 30 µg BID 群 1 名、モキシフロキサシン群 2 名、プラセボ群 2 名であった。

### 2.18.4.4 抗リキシセナチド抗体

リキシセナチド 30 µg BID 群 2 名を除き、ベースライン（Day 1）にはすべての被験者が抗リキシセナチド抗体陰性であった。この被験者 2 名は 1 件の中間追跡調査サンプルが陰性であったことを除いてその後も陽性であり、抗体濃度は定量下限（3.21 nmol/L）未満であるか、1 名でのみわずかに定量

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

下限を上回った。リキシセナチド 20 µg QD 群 6 名及び 30 µg BID 群 5 名において、ベースラインのサンプルは評価不能であった。

ベースラインのサンプルが陰性であったリキシセナチド 20 µg QD 群及び 30 µg BID 群の被験者のうち、それぞれ 26 名 (41.9%) 及び 28 名 (48.3%) が Day 28 に抗体陽性となり、2 回の追跡調査来院時にもそれほど変化は認められなかった。リキシセナチド 20 µg QD 群及び 30 µg BID 群の抗体陽性被験者 (Day 1 には陰性であった被験者に占める割合) はそれぞれ、追跡調査 1 回目 (最終投与後 1 ヶ月) では 26 名 (41.9%) 及び 27 名 (46.6%)、追跡調査 2 回目 (最終投与後 3 ヶ月) では 25 名 (40.3%) 及び 28 名 (48.3%) であった。

## 2.18.5 薬物動態の評価

### 2.18.5.1.1 血漿中リキシセチド濃度推移

抗リキシセナチド抗体の有無別に、Day 28 におけるリキシセナチド平均の血漿中濃度-時間推移を、[図 18](#)及び[図 19](#)に示す。

[図 20](#) に、Day 1 から Day 28 までのトラフ濃度の推移を Day 28 における抗体の有無別に示し、抗リキシセナチド抗体陽性被験者におけるトラフ濃度の上昇を示す。

抗体陰性被験者において Day 28 のリキシセナチド投与前に採取した検体は、20 µg QD 群ではすべて定量下限未満であり、30 µg BID 群では大部分が定量下限未満であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスマ皮下注

図 18 - Day 28 における抗体の有無別及び投与群別の Day28 のリキシセナチドの平均血漿中濃度 (+ SD)  
 (線形スケール) (TES11807 試験)

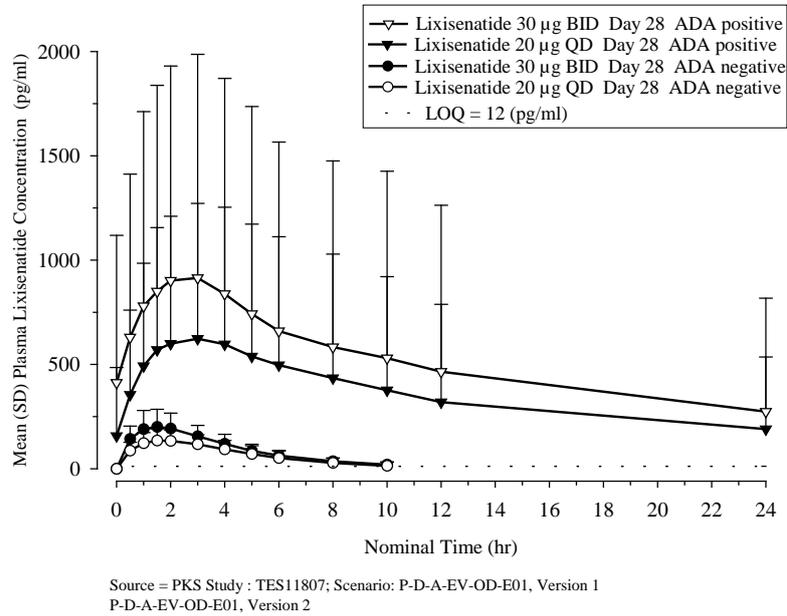
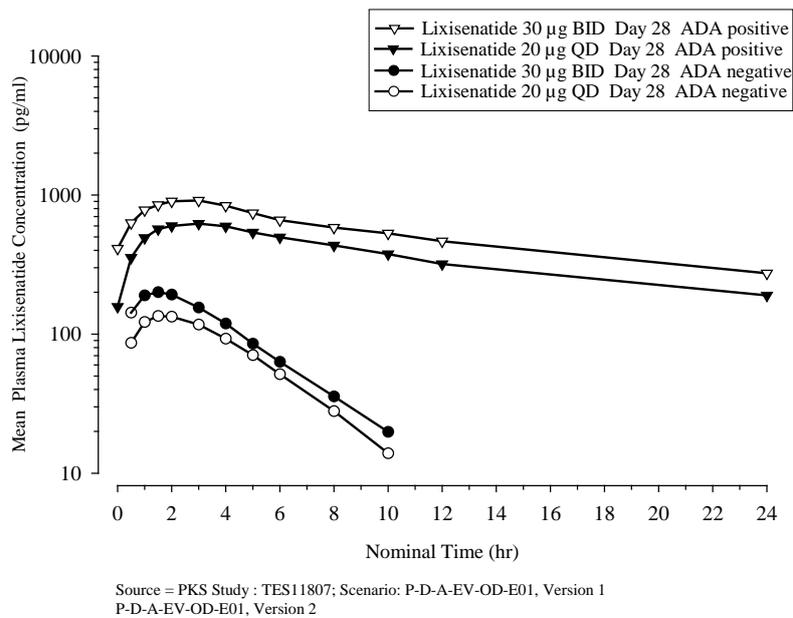
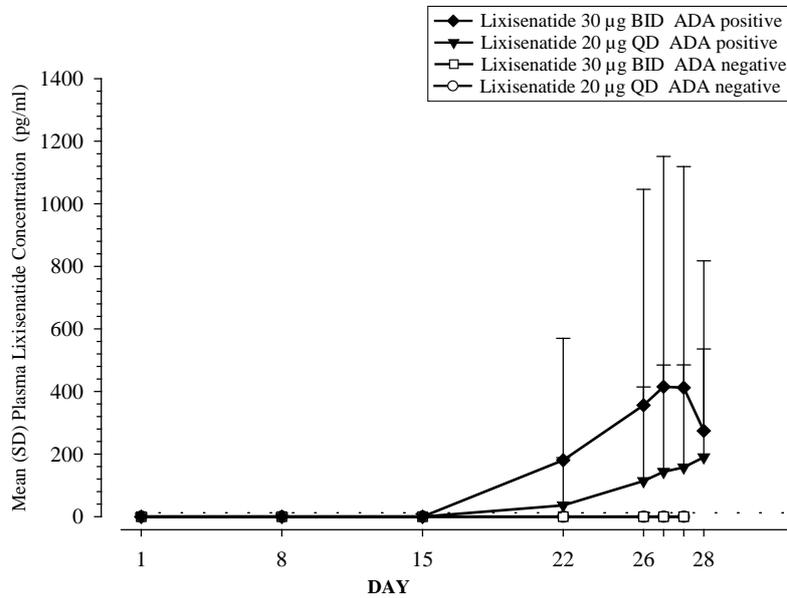


図 19 - Day 28 における抗体の有無別及び投与群別の Day28 のリキシセナチドの平均血漿中濃度  
 (片対数スケール) (TES11807 試験)



2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスマミア皮下注

図 20 - Day 28 における抗体の有無別の Day 1 から Day 28 までのリキシセナチドの平均血漿中濃度  
 (トラフ濃度) (+ SD) (TES11807 試験)



Source = PKS Study : TES11807; Scenario: P-T-A-EV-OD, Version 1

2.18.5.2 薬物動態パラメータ

Day 28 における抗体の有無が判明している被験者について、投与群別及び抗体の有無別にリキシセナチドの薬物動態データの記述統計量の要約を表 45 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 45 -投与群別及び抗体（ADA）の有無別の Day 28 の PK データ（TES11807 試験）

Lixisenatide plasma concentration Day 28				
Mean ± SD (CV%) [Geometric Mean]	Lixisenatide 20 ug QD		Lixisenatide 30 ug BID	
	ADA negative	ADA positive	ADA negative	ADA positive
N	32	27	28	33
C <sub>max</sub> (pg/mL)	144 ± 56.7 (39.4) [134]	662 ± 655 (98.9) [413]	209 ± 87.7 (41.9) [195]	945 ± 1080 (114.2) [575]
t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	1.52 (1.00 - 5.02)	2.02 (1.00 - 6.00)	1.50 (0.50 - 3.00)	2.00 (0.50 - 5.02)
t <sub>1/2z</sub> (h)	2.29 ± 0.515 (22.4) [2.24]	7.91 ± 6.44 (81.4) [5.63]	2.57 ± 0.452 (17.6) [2.53]	8.51 ± 7.01 (82.5) [6.34]
AUC <sub>last</sub> (pg•h/mL)	705 ± 331 (47.0) [642]	8700 ± 11700 (134.5) [3330]	979 ± 346 (35.3) [922]	12500 ± 19100 (152.5) [4720]
AUC <sub>T</sub> (pg•h/mL)	765 ± 357 (46.7) [700]	8710 ± 11700 (133.8) [3440]	960 ± 320 (33.4) [911]	7090 ± 9390 (132.3) [3520]
<sup>a</sup> Median (Min - Max) Source = PKS Study : TES11807; Scenario: P-D-A-EV-OD-E01, Version 1 'Date/Time = 11/2/2011 9:41:43 AM subjects*L11807165, *L11807154 ADA status not evaluable are not listed			Source = PKS Study : TES11807; Scenario: P-D-A-EV-BID, Version 2 Date/Time = 11/1/2011 12:37:16 PM subject *L11807102 ADA status not evaluable is not listed	

抗体陽性被験者では、総曝露量及び薬物動態パラメータのばらつきが非常に大きかった。これは個々の C<sub>max</sub> 及び平均 C<sub>max</sub> の直接比較にも反映され、また、個々の AUC<sub>T</sub> 及び平均 AUC<sub>T</sub> の直接比較にも反映された。

薬物動態解析の結果、抗体陰性被験者の C<sub>max</sub>（平均値）は 209 pg/mL まで、AUC<sub>last</sub>（平均値）は 979 pg.h/mL まで、また抗体陽性被験者の C<sub>max</sub>（平均値）は 945 pg/mL まで、AUC<sub>last</sub>（平均値）は 12500 pg.h/mL までであり、本治験で得られた薬物動態データは広範囲のリキシセナチド曝露量を網羅していた。薬物動態パラメータのばらつきは抗体陽性被験者の方が大きかった。

最高血漿中濃度及び薬力学的効果（delta delta）の時間は、t<sub>max</sub> の中央値が 1.5～2.0 時間、QT（最低点）が投与後 4 時間及び 8 時間、QTcF が投与後 3 時間、並びに心拍数が投与後 4 時間であった。心拍

\*新薬承認情報提供時に置き換え

#### 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

数は、血漿中リキシセナチド濃度と同様ではあるがシフトした推移を示し、リキシセナチドの  $C_{max}$  から 2~2.5 時間後に心拍数は最高値に達した。QT の推移は心拍数とは逆の変化を示し、 $\Delta\Delta$  の最大値は同一時点で認められた（投与後 4 時間及び 8 時間）。しかし、QT の推移は投与後 1.5 時間で減少し始めたが、心拍数は投与後 1 時間で既に上昇が認められており、PK と比較して更に遅れる結果となった。これらの結果は、QTcF 又は QTcN のような心拍数で補正されたパラメータに対する複雑な効果を明らかにしている。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

2.19 [PDY10433] 2型糖尿病患者対象第1相インスリン分泌反応試験〔海外〕（参考資料）

[添付資料番号 5.3.4.2-1]

2.19.1 概要

表 46 - PDY10433 試験の概要

<b>治験実施計画書の識別コード：</b> PDY10433
<b>治験の標題：</b> 2型糖尿病患者にリキシセナチド 20 µg を皮下投与したときの第1相インスリン分泌反応の検討（二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、2期クロスオーバー静脈内投与グルコース負荷試験）
<b>治験責任医師：</b> ████████（██████████）
<b>実施医療機関：</b> 単施設、ドイツ
<b>公表文献：</b> なし
<b>治験期間：</b> 治験開始日：20██年██月██日 治験終了日：20██年██月██日
<b>開発のフェーズ：</b> 第I相
<b>目的：</b> 主要目的： 2型糖尿病患者におけるリキシセナチドによる第1相インスリン分泌反応の回復作用を検討する。 副次目的： リキシセナチドによる第2相インスリン分泌反応の改善性を検討する。
<b>治験方法：</b> 単施設、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、単回投与、2期、2投与方法、2投与順序、クロスオーバー試験。2型糖尿病患者にリキシセナチド投与後の静注グルコース負荷試験によるインスリン分泌反応をプラセボ投与時と比較する。
<b>患者数：</b> 予定：完了例 18名を得るために 20名登録 ランダム化：22名、投与：22名、完了：20名
<b>評価対象：</b> 薬力学：評価可能集団 20名、全解析対象集団 22名、安全性：22名、薬物動態：22名
<b>診断及び選択基準：</b> 食事療法と運動療法のみで治療、又はメトホルミン塩酸塩治療中の2型糖尿病男女患者。年齢 18～65

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

歳、BMI 25~35 kg/m <sup>2</sup> 、収縮期血圧 90~155 mmHg、拡張期血圧 45~100 mmHg である者。メトホルミン塩酸塩以外の血糖降下薬で治療中の患者は除外した。
<b>被験薬：</b> 3 mL ガラスカートリッジに充てんしたリキシセナチド 100 µg/mL 注射液 用量：20 µg（容量 200 µL）、単回投与 投与方法：皮下投与 ロット番号：FRA-00894、40B001 及び BX1000773
<b>投与期間：</b> 各期 1 日間、2 期 <b>観察期間：</b> スクリーニング開始から事後検査来院まで 6 週間 スクリーニング期間：2~21 日間、第 1 期：2 日間、休薬期間：1~7 日間；第 2 期：2 日間、事後検査来院：1 日間
<b>対照薬：</b> プラセボ（生理食塩水） 用量：200 µL、単回投与 投与方法：皮下投与 ロット番号：FRA-00931、40B001 及び BX1000578
<b>評価基準：</b> <b>薬力学：</b> 規定時点で、血清中インスリン、血清中 C-ペプチド、血漿中グルカゴン及び血中グルコース濃度を測定した。 <b>薬力学パラメータ：</b> インスリン AUC、C-ペプチド AUC、グルカゴン濃度及びグルコース消失速度定数 <b>主要評価項目：</b> 第 1 相インスリン分泌反応—静脈内グルコース負荷後 0~10 分間のインスリン-AUC <sub>(0-10min)</sub> <b>副次評価項目：</b> 第 2 相インスリン分泌反応—静脈内グルコース負荷後 10~120 分間のインスリン-AUC <sub>(10-120min)</sub> 、同負荷後 0~10 分間の C-ペプチド AUC <sub>(0-10min)</sub> と 10~120 分間の AUC <sub>(10-120min)</sub> 、グルカゴン濃度及びグルコース消失速度定数 <b>安全性：</b> 有害事象（自覚症状及び他覚所見）、標準血液学的検査及び血液生化学検査、尿検査、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図及びグルコース注入中の心電図モニタリング <b>薬物動態：</b> 血漿中リキシセナチド濃度；C <sub>max</sub> 、t <sub>max</sub> 、AUC <sub>last</sub> 及び AUC
<b>薬物動態用検体の採取時点及び分析方法：</b> <b>薬物動態用検体採取時点</b> リキシセナチド又はプラセボを皮下投与した時点を 0 時点と定義した。 血漿中リキシセナチド濃度の測定用に、リキシセナチド投与の 0、0.5、1.0、1.5、2.0、2.17（=130 分）、2.33（=140 分）、2.5、2.75、3.0、3.5、4.0、5.0、6.0、8.0 及び 12.0 時間後に血液を採取した。 血漿中グルコース、インスリン、C-ペプチド及びグルカゴンの測定用に、グルコース静脈内投与前 300、

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

240、180、120、60、30、15、10、5 及び 0 分と、静脈内投与後 2、4、6、8、10、12、15、20、30、45、60、90 及び 120 分に血液を採取した。

**測定法**

血漿中リキシセナチドは、ELISA 法で測定した。定量下限は 12 pg/mL であった(測定範囲: 12~220 pg/mL、必要血漿量: 100 µL)。

インスリン、C-ペプチド及びグルカゴン濃度は、ペプチド特異的な放射免疫測定法で分析した。グルコース濃度は分光光度分析法(ヘキソキナーゼ法)で測定した。

**薬物動態評価項目の算出法**

規定時点における血漿中リキシセナチド濃度を記録した。

**統計手法:**

**解析対象集団:**

薬力学解析の主要解析対象集団は、各期 2 日間の試験日及び両投与法の検体採取を完了した全解析対象被験者からなる評価可能集団である。

**薬力学:**

自然対数変換したインスリン-AUC<sub>(0-10min)</sub>、インスリン-AUC<sub>(10-120min)</sub>、C-ペプチド AUC<sub>(0-10min)</sub>、C-ペプチド AUC<sub>(10-120min)</sub>、及びグルコース消失速度定数を、SAS<sup>®</sup> PROC MIXED を用い、投与順序内での被験者ブロックに対する投与法の分散共分散行列 R の構造に特定の仮定を置かない(unstructured)線形混合効果モデルで解析した。これらのパラメータについて、幾何平均の比(プラセボに対するリキシセナチドの比)の推定値及び p 値を、混合効果モデルの枠組みで算出した。

**薬物動態:**

血漿中リキシセナチド濃度については、PK パラメータ C<sub>max</sub>、t<sub>max</sub>、AUC<sub>last</sub> 及び AUC をノンコンパートメントモデルで計算した。リキシセナチドの PK パラメータは記述統計量を用いて要約した。

**安全性:** 記述統計量を用いて要約した。PCSA 基準に該当した個々の値にはフラグを付加した。TEAE について被験者数及びその割合(%)を要約した。

**被験者数:**

18 名の患者数(治験を完了した患者数)は、インスリン-AUC<sub>(0-10min)</sub>について、被験者内標準偏差を 0.9 と仮定し、検出力 90%、有意水準 5%で、リキシセナチド皮下投与後にプラセボと比較して 3 倍の増加が検出可能な被験者数である。

**要約:**

**薬力学の結果:**

本プラセボ対照クロスオーバー試験では、糖尿病患者におけるリキシセナチド 20 µg の単回皮下投与によって、グルコース負荷試験によるインスリン分泌反応が回復した。第 1 相及び第 2 相インスリン分泌はそれぞれ約 6 倍及び 3 倍の上昇、第 1 相及び第 2 相 C-ペプチド分泌はそれぞれ約 6 倍及び 2 倍の上昇を示し、更に、グルコース消失速度定数の 2 倍の上昇が示された。本試験条件下では、リキシセナチド投与はグルカゴン分泌には影響を与えなかった。

**安全性の結果:**

本治験中、患者 4 名において計 13 件の有害事象が報告された。10 件の TEAE 及び治験薬投与期間後に 3 件の有害事象が発現した。最も多く報告された有害事象は「悪心」、「嘔吐」、「頭痛」(各 3 件)であり、続いて「血栓性静脈炎」(2 件)及び「下痢」(1 件)であった。いずれの有害事象も重度又は

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

重篤ではなかった。

1件以上の TEAE を発現した患者は、リキシセナチド投与群の 21 名中 3 名（14.3%）、及びプラセボ群 21 名中 1 名（4.8%）であった。リキシセナチド投与群の 1 名はグルコース負荷試験に反応した TEAE 「二段脈」を発現したため、投与中止となった。

患者 2 名における胃腸系の有害事象が、治験薬投与と関連ありと評価された。この 2 名のうち 1 名は、いずれの投与方法でも有害事象を発現した。もう 1 名はリキシセナチド投与後に発現した。

**薬物動態の結果：**リキシセナチドの  $AUC_{last}$  と  $AUC$  の平均値は、それぞれ 449 h.pg/mL と 529 h.pg/mL であった。 $C_{max}$  の平均値は 83.9 pg/mL で、 $t_{max}$  の中央値は 1.98 時間であった。

**結論：**

本プラセボ対照クロスオーバー試験で、2 型糖尿患者にリキシセナチド 20  $\mu$ g を単回皮下投与したとき、グルコース負荷試験による第 1 相インスリン分泌反応が回復し、第 2 相分泌反応も改善した。また C-ペプチド分泌でも、同様の結果が示された。グルコースの消失は促進されたが、グルカゴン分泌の抑制には影響を与えなかった。

リキシセナチドは投与から 2 時間後に最高血漿中濃度を示した。

リキシセナチドは全体的に良好な忍容性を示し、治験に参加した 21 名の被験者において安全であると評価された。最も多く報告された AE は「悪心」、「嘔吐」、「頭痛」であり、続いて「血栓性静脈炎」及び「下痢」であった。いずれの有害事象も重度又は重篤ではなかった。

報告書の日付：20■■年■■月■■日

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

2.20 [ACT6011] 2型糖尿病患者対象第II相プラセボ対照試験〔海外〕（参考資料）

[添付資料番号 5.3.4.2-2]

2.20.1 概要

ACT6011 試験の概要を表 47に示す。

表 47 - 概要（ACT6011 試験）

<b>治験実施計画書の識別コード：</b> AVE0010A/2001
<b>治験の標題：</b> 2型糖尿病患者に対するリキシセナチドの増量投与時の安全性、忍容性及び薬物動態並びに薬力学の検討（ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、第IIa相試験）
<b>治験調整医師：</b> [REDACTED]（[REDACTED]）
<b>実施医療機関：</b> 南アフリカの3施設（1施設は環境の変化により患者の組み入れ前に治験自体を中止した）
<b>公表文献：</b> なし
<b>治験期間：</b> 最初の患者の組入れ日：20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 最後の患者の完了日：20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日
<b>開発のフェーズ：</b> 第IIa相
<b>目的：</b> 食後血糖に対して、統計的に有意で臨床的にも意味のある効果を有し、かつ良好な忍容性を示すリキシセナチドの用量を特定する。 <b>主要目的：</b> 標準食の朝食摂取による血糖値の上昇に対して、リキシセナチドをQD又はBIDで段階的に増量投与したときの効果を評価する。 <b>副次目的：</b> リキシセナチドの段階的増量投与による薬力学、薬物動態、安全性、及び忍容性を評価し、また、血漿中の抗リキシセナチド抗体産生の有無を検討する。
<b>治験方法：</b> 多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験 試験適合患者を以下の投与群のいずれかにランダムに割り付けた。 <ul style="list-style-type: none"><li>リキシセナチドQD群：リキシセナチドを朝投与、プラセボを夕投与</li><li>リキシセナチドBID群：リキシセナチドを朝夕投与</li></ul>

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

- プラセボ群：プラセボを朝夕投与

リキシセナチドの開始用量は 5 µg 皮下投与（QD 又は BID 投与）とし、その投与量での安全性と忍容性を確認後、以下の予定で 4 日ごとに 2.5 µg ずつ増量した。

- Day 1~Day 4 : 5.0 µg
- Day 5~ Day 8 : 7.5 µg
- Day 9~Day 12 : 10.0 µg
- Day 13~Day16 : 12.5 µg
- Day 17~Day 20 : 15.0 µg
- Day 21~Day 24 : 17.5 µg
- Day 25~Day 28 : 20.0 µg

リキシセナチドの投与期間は最長 28 日間であり、最高用量は 20 µg QD 又は BID 投与であった。

増量を制限する有害事象が発現した場合には、その患者は現行用量又は直前の用量で試験を継続するか、又は治験薬の投与を中止することとした。各患者の用量の増量は、治験責任医師が盲検下で安全性及び忍容性データを評価して決定した。

治験薬投与後中止した場合であっても、治験依頼者の裁量で別の患者の組入れを可とした。ただし、治験薬との因果関係が否定できない有害事象のために治験薬の投与を中止した場合には、替りの患者の組入れは不可とした。

**患者数：**

予定：60 名（プラセボ群：20 名、QD 群：20 名、BID 群：20 名）  
ランダム化：65 名（プラセボ群：23 名、QD 群：21 名、BID 群：21 名）  
投与：64 名（プラセボ群：22 名、QD 群：21 名、BID 群：21 名）

**評価：**

有効性／薬力学：64 名（プラセボ群：22 名、QD 群：21 名、BID 群：21 名）  
安全性：64 名（プラセボ群：22 名、QD 群：21 名、BID 群：21 名）  
薬物動態：37 名（QD 群：17 名、BID 群：20 名）

**診断及び選択基準：**主な選択基準は以下のとおりである。

- 男性又は女性
- 年齢が 18 歳以上 70 歳以下
- 2 種類までの経口糖尿病薬（スルホニルウレア剤又はメトホルミン塩酸塩）で治療を行っており、3 カ月前から症状が安定している 2 型糖尿病患者

**被験薬：**リキシセナチド

**用量：**

開始用量を 5 µg とし、その後 4 日ごとに 2.5 µg ずつ、最高で 20 µg 又は最大忍容量（用量制限が必要な有害事象の発現）まで増量

**投与方法：**

朝食及び夕食 15 分前に各患者に皮下投与した。QD 群では、リキシセナチドを朝投与し、プラセボを夕投与した。BID 群では、朝夕ともリキシセナチドを投与した。

ロット番号：1648、1649、1650、1651

<p><b>投与期間</b>：28 日間</p> <p><b>観察期間</b>：投与前 2 日間 + 投与期間 28 日間 + 最終投与後 14 日間（最長）</p>
<p><b>対照薬</b>：プラセボ</p> <p>用量：リキシセナチドと同容量</p> <p>投与方法：朝食及び夕食 15 分前に各患者に皮下投与した。</p> <p>ロット番号：1644、1645、1646、1647</p>
<p><b>評価基準</b>：</p> <p><b>有効性／薬力学</b>：</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 各用量の Day -1 及び Day 4 での朝食、昼食及び夕食各標準食前後の血糖値</li><li>• Day -1、Day 12（10 µg 投与の 4 日目）及び Day 28（最終投与日）での血清インスリン、C-ペプチド及びグルカゴン、胃腸ホルモン（ガストリン及び胃抑制ペプチド）</li><li>• 各用量の Day 3 での朝空腹時血糖値</li><li>• Day -1、Day 12（10 µg 投与の 4 日目）及び Day 28（最終投与日）での標準食朝食後の <sup>13</sup>C-オクタノン酸呼吸テストによる胃排泄能測定</li></ul> <p><b>安全性</b>：</p> <p>有害事象、臨床検査（一般血液学的検査、生化学検査及び尿検査）、抗リキシセナチド抗体の有無、身体所見、血圧及び心拍数（臥位 5 分後）、標準 12 誘導心電図、注射部位反応</p> <p><b>薬物動態</b>：</p> <p>Day 4（5 µg 投与 4 日目）、Day 12（10 µg 投与 4 日目）及び Day 28（20 µg 又は最終用量投与 4 日目）での 24 時間の薬物動態プロファイル</p>
<p><b>統計手法</b>：</p> <p>主要評価変数は、最大忍容量での 4 日目の血糖値 <math>AUC_{[0:14h-4:55h]}</math> のベースラインからの変化量とした。主要評価変数の投与群間差の解析には、共分散分析を用いた。適宜、記述統計量及びグラフで示した。他の薬力学評価項目についても同様に解析した。</p> <p>薬物動態解析は可能な限りノンコンパートメントモデルを用いた。分散分析を行い、適宜、記述統計量とグラフで示した。</p> <p>安全性評価項目は記述統計量を用いて要約した。</p>
<p><b>要約</b>：</p> <p><b>患者の割付け及び患者背景</b>：</p> <p>患者 64 名を各投与群（プラセボ群 22 名、リキシセナチド QD 群 21 名、BID 群 21 名）にランダムに割り付け、治験薬が 1 回以上投与された。これらの患者のうち 1 名（QD 群）が、投与 20 日目に過敏症の有害事象のため試験を中止した。</p> <p>患者の平均年齢は 53.9 歳（36～68 歳）で、男性が 59.4%（38/64 名）、また、白人が 34.4%（22/64 名）、黒人が 48.4%（31/64 名）、混血が 17.2%（11/64 名）であった。糖尿病と診断されてからの平均年数は 7.0 年で、診断時の平均年齢は 47.2 歳であった。</p> <p><b>身体測定データの結果</b>：</p> <p>ベースラインの体重は、リキシセナチド QD 群（平均 89.4 kg）がプラセボ群（83.8 kg）及び BID 群（83.7</p>

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

kg) よりもやや高かった。全体的に、いずれの投与群でも治験期間中に体重がやや減少した。ベースラインからの体重の変化量について、リキシセナチドのいずれの用法及び用量群でもプラセボ群との差に統計的有意性はなかった。

ベースラインでの注射部位の皮膚の厚さは、全投与群を通してほぼ同じであった。

**薬力学の結果：**

下表に、最大忍容量での薬力学の主要評価変数及び重要な副次評価変数について、プラセボ群との差を要約する。

Variable	Treatment difference at highest well-tolerated dose vs. placebo (p-value)	
	QD (N=21)	BID (N=21)
Change from baseline to Day 4 in the postprandial blood glucose AUC (h.mg/dL) at:		
Breakfast (primary analysis variable)	-381.3 (<0.0001)	-362.9 (<0.0001)
Lunch	-277.5 (0.0004)	-256.1 (0.0011)
Dinner	-179.1 (0.0162)	-357.5 (<0.0001)
Change from baseline to Day 4 in fasting blood glucose (mg/dL)	-20.2 (0.1039)	-25.0 (0.0477)
Change from baseline to Day 4 in average 7-point blood glucose profile (mg/dL)	-47.8 (0.0007)	-56.2 (0.0001)
Change from baseline to Day 29 in HbA1c (%) <sup>a</sup>	-0.550 (0.0184)	-0.550 (0.0169)
Change from baseline to Day 4 in the HOMA insulin sensitivity parameters ([ $\mu$ IU/mL]/[mmol/L]):		
Beta cell function	1.36 (0.1265)	1.30 (0.2278)
Insulin resistance	0.83 (0.1655)	0.82 (0.1492)

<sup>a</sup> Change at all doses on Day 29.

HOMA = homeostasis model assessment.

最大忍容量での投与 4 日目で、朝食後の血糖値 AUC のベースラインからの変化量（最大忍容量での投与 4 日目の値 - ベースラインの値）をプラセボ群と比較すると、リキシセナチド QD 群及び BID 群では有意な差（リキシセナチド各群の値 - プラセボの値）が認められた。更に、食後血糖値 AUC のベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、いずれの用量のリキシセナチドを投与した場合でも、すなわち、リキシセナチド QD 群の朝食後及びリキシセナチド BID 群の朝食後及び夕食後で、すべて有意であった。昼食時の食後血糖値 AUC のベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、リキシセナチド QD 群の全用量ですべて有意であった。また、リキシセナチド BID 群でも 12.5  $\mu$ g 以上の用量でその差が統計的に有意であった。夕食時では、リキシセナチド QD 群の 5 及び 10  $\mu$ g 投与時を除き、全用量でプラセボ群との比較で統計的に有意であった。すなわち、ほとんどの患者で最大忍容量であった最高用量 20  $\mu$ g までの全用量で、リキシセナチドは標準食食後血糖値の上昇を低減させた。

HOMA パラメータを除き、リキシセナチド BID 群で主要な副次評価変数、及び QD 群で 7 点の平均血糖プロフィール及び HbA1c は、最大忍容量でプラセボ群と比較して統計的に有意であった。リキシセナチド QD 群では、最大忍容量での投与 3 日目の空腹時血糖値はプラセボ群との差が統計的に有意 ( $p = 0.0145$ ) であったが、投与 4 日目には統計的に有意ではなかった。

最大忍容量でのベースラインからの体重の変化量のプラセボ群との差は、QD 群又は BID 群とも統計的に有意ではなかったが、このことはリキシセナチド投与で観察された血糖値低下作用が体重減少によるものではないことを示している。

ほぼすべての場合で、リキシセナチド QD 群、BID 群とも薬力学変数のプラセボ群との差の程度は、用量依存的な傾向を示した。

血糖コントロールで最も重要な予後パラメータである HbA1c は、ベースラインと 29 日目に測定した値とで明らかな直線関係が見られ、リキシセナチド群ではすべて試験中に HbA1c 値が低下した。

HOMA パラメータである  $\beta$  細胞機能の変化にはプラセボ群と比較して統計的有意差はなかったが、最大忍容量のリキシセナチド QD 群及び BID 群の投与 4 日目で、ベースラインからの変化量は QD 群で 57.34 ( $\mu\text{IU/mL}$ )/( $\text{mmol/L}$ ) 上昇し、BID 群で 63.74 ( $\mu\text{IU/mL}$ )/( $\text{mmol/L}$ ) 上昇した。一方プラセボ群では、14.87 ( $\mu\text{IU/mL}$ )/( $\text{mmol/L}$ ) の上昇であった。このことは、 $\beta$  細胞のインスリン分泌能の改善を示唆している。これらの結果は、インスリン及び C-ペプチドに関するデータによっても支持され、特にリキシセナチド BID 群ではベースラインで空腹時血糖は最低であったにもかかわらず、投与後のインスリン及び C-ペプチド値の変化量は最大であった。

リキシセナチドによる他の薬力学作用は、標準食食後のグルカゴンの抑制と胃排出能の低下であった。

消化管ホルモン（ガストリンと胃抑制ペプチド）に関しては、分析が困難であり、意味のあるデータは得られなかった。

#### 薬物動態の結果：

リキシセナチド QD 群及び BID 群の患者の約 50%で、29 日目及び最終来院日の血漿中に抗リキシセナチド抗体が検出された。抗体の存在は血漿中のリキシセナチドの正確な測定を妨げるので、29 日目の抗体陽性患者と陰性患者とを分けて薬物動態の解析を実施した。投与 4 日目及び 12 日目の解析では、これら両群の患者の薬物動態に差はなかった（14 日目には全患者が抗体陰性であった）。薬物動態の解析は 29 日目に抗体陰性であった患者を中心とした。

定常状態では、リキシセナチドの血漿中濃度は用量（5、10、20  $\mu\text{g}$ ）に比例して上昇した。各用量で QD 群と BID 群の朝食時の濃度－時間プロファイルは類似しており、BID 群での夕食時の濃度－時間プロファイルは同日朝食時のプロファイルと類似していた。

平均  $\text{AUC}_{[0:14\text{h}-23:55\text{h}]}$  及び  $C_{\text{max}}$  は、用量及び投与回数にほぼ比例して上昇した。BID 群では 5 及び 10  $\mu\text{g}$  で平均  $\text{AUC}_{[0:14\text{h}-9:55\text{h}]}$  と平均  $\text{AUC}_{[9:55\text{h}-23:55\text{h}]}$  は同程度であったが、20  $\mu\text{g}$  では、 $\text{AUC}_{[9:55\text{h}-23:55\text{h}]}$  は  $\text{AUC}_{[0:14\text{h}-9:55\text{h}]}$  よりもやや高かった。5 及び 10  $\mu\text{g}$  では、 $t_{\text{max}[0:14\text{h}-9:55\text{h}]}$  の中央値が、BID 群（1.75 時間）で QD 群（1.25 時間）よりもやや長かった。これは  $t_{\text{max}[0:14\text{h}-23:55\text{h}]}$  の中央値でも認められ、BID 群（2.25 時間）と QD 群（1.25 時間）の差は更に大きかった。20  $\mu\text{g}$  では  $t_{\text{max}}$  の中央値は QD 群及び BID 群で同じであった（1.25 時間）。

両群の全用量を通じ、定常状態でのリキシセナチドの  $\text{CL}/F_{[0:14-23:55\text{h}],\text{ss}}$  の平均値は 21.2~28.5 L/時であり、投与群及び用量とは無関係であった。両群の全用量を通じ、排泄半減期の中央値は 2.2~4.3 時間であった。

Peak-to-trough fluctuation (PTF) $_{[0:14\text{h}-23:55\text{h}]}$  及び  $\text{PTF}_{[0:14\text{h}-9:55\text{h}]}$  の平均値は増量に伴って上昇した。BID 群では用量 5  $\mu\text{g}$  で  $\text{PTF}_{[0:14\text{h}-9:55\text{h}]}$  と  $\text{PTF}_{[9:55\text{h}-23:55\text{h}]}$  は同程度であったが、10 及び 20  $\mu\text{g}$  では、 $\text{PTF}_{[9:55\text{h}-23:55\text{h}]}$  は  $\text{PTF}_{[0:14\text{h}-9:55\text{h}]}$  よりも高かった。

#### 薬力学と薬物動態の関係：

29 日目に抗体陰性を示した患者で、血糖値  $\text{AUC}_{[0:14\text{h}-4:55\text{h}]}$  の変化量とリキシセナチド  $\text{AUC}_{[0:14\text{h}-9:55\text{h}]}$  との関係調べた。QD 群と BID 群の比較でリキシセナチド  $\text{AUC}_{[0:14\text{h}-9:55\text{h}]}$  と血糖値  $\text{AUC}_{[0:14\text{h}-4:55\text{h}]}$  に差は認められなかった。この PD パラメータに対する曝露による影響は観察されなかった。

#### 安全性の結果：

治験薬投与期間中の TEAE の発現率は、リキシセナチド群で 73.8% (31/42 名)、プラセボ群で 50.0% (11/22

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

名)であり、リキシセナチドの方が高かったが、リキシセナチド QD 群では 76.2% (16/21 名) BID 群では 71.4% (15/21 名) で同程度であった。リキシセナチド群で最も多かった TEAE は頭痛 23.8% (10/42 名)、次いで低血糖症 11.9% (5/42 名)、悪心 11.9% (5/42 名)、下痢 9.5% (4/42 名)、上気道感染 9.5% (4/42 名)、浮動性めまい 7.1% (3/42 名) 及び鼓腸 7.1% (3/42 名) であった。頭痛と低血糖症はリキシセナチド群でプラセボ群よりも多く、下痢と鼓腸はプラセボ群では認められなかった。注目すべきは、下痢がリキシセナチドの QD 群のみで生じたことである。また、悪心又は嘔吐がプラセボ群よりもリキシセナチド群で明らかに多くはなかったことである (表 48、表 49)。

免疫系障害 (すべて過敏症) はプラセボ群とリキシセナチド群で同様に発現した (各群 1 名ずつ)。リキシセナチド QD 群の 1 名は、20 日目の 15 µg を投与中に全身性アレルギー反応 (そう痒を伴う全身性蕁麻疹) が発現したため治験薬の投与を中止したが、リキシセナチド抗体は陰性であった。過敏症を示した残りの 2 名は食物摂取によるアレルギーと考えられた。

リキシセナチド QD 群及び BID 群の患者の 57% が試験中に抗リキシセナチド抗体陽性であったが、プラセボ群では陰性であり、試験中にこれらの抗体が原因の免疫系障害による有害事象はなかった (表 50)。低血糖症はプラセボ群 (1 名) よりもリキシセナチド群 (QD 群 2 名、BID 群 3 名) で多く発現したが、総数は少なかった。低血糖症の TEAE によって投与を中止した患者はいなかった (表 51)。

重篤な TEAE は認められなかった。

注射部位反応の頻度はリキシセナチド QD 群では朝夕ともプラセボ群と同程度であり、BID 群ではプラセボ群よりやや低かった。各群で最も多く報告された注射部位反応は紅斑であった。すべての注射部位反応は軽度であり、いずれの患者でも、びらん、乾燥、鱗屑、あかぎれ、ひび割れ、痂皮又はガラス状の表皮は見られなかった。この様にリキシセナチドは局所的にも良好な忍容性を示した。

また、臨床検査、バイタルサイン、心電図、又は身体所見に関するデータからも、懸念される兆候は認められなかった。本治験でリキシセナチドは全身及び局所的に安全であり、忍容性は良好であった。

**結論：**

リキシセナチドの QD 及び BID 投与は、ほとんどの患者で最大忍容量であった最高用量 20 µg までの全用量で、標準食摂取による血糖値の上昇を低減させた。これらの知見は副次薬力学データ、特に HbA1c と β 細胞機能に関するデータによって支持された。

29 日目に抗体陰性を示した患者の薬物動態解析で、リキシセナチド濃度は定常状態で用量に比例して上昇することが示された。平均  $C_{max}$  及び平均 AUC は用量と投与回数にほぼ比例して上昇した。 $t_{max}$  の中央値は QD 及び BID 投与群の全用量で類似していた。

血漿中リキシセナチド AUC と血糖値 AUC の変化量に関連は見られなかったが、これは低い血漿中リキシセナチド AUC で、既に血糖値 AUC に対する最大効果に達している可能性がある。

リキシセナチドは全身及び局所的に安全で、良好な忍容性を示した。

報告書の日付：20 年 月 日

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 48 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団 (ACT6011 試験)

	Number (%) of subjects			
	Placebo (N=22)	Lixisenatide		Pooled (N=42)
		QD (N=21)	BID (N=21)	
All TEAEs	11 (50.0%)	16 (76.2%)	15 (71.4%)	31 (73.8%)
All possibly related TEAEs	4 (18.2%)	5 (23.8%)	7 (33.3%)	12 (28.6%)
Serious TEAEs	0	0	0	0
Possibly related serious TEAEs	0	0	0	0
TEAEs leading to discontinuation of study medication	0	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)
Possibly related TEAEs leading to discontinuation of study medication	0	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)

N = mITT population (randomized and treated subjects); TEAE = treatment-emergent adverse event.  
Source: 1ae0001t

表 49 - TEAE - 安全性解析対象集団 (ACT6011 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=22)	Lixisenatide		Pooled (N=42)
		QD (N=21)	BID (N=21)	
Any class	11 (50.0%)	16 (76.2%)	15 (71.4%)	31 (73.8%)
感染症および寄生虫症	5 (22.7%)	1 (4.8%)	3 (14.3%)	4 (9.5%)
上気道感染	2 (9.1%)	1 (4.8%)	3 (14.3%)	4 (9.5%)
胃腸炎	1 (4.5%)	0	0	0
尿路感染	1 (4.5%)	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (4.5%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)
正色素性正球形貧血	0	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)
免疫系障害	1 (4.5%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	2 (4.8%)
過敏症	1 (4.5%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	2 (4.8%)
代謝および栄養障害	1 (4.5%)	3 (14.3%)	3 (14.3%)	6 (14.3%)
低血糖症	1 (4.5%)	2 (9.5%)	3 (14.3%)	5 (11.9%)
痛風	0	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)
神経系障害	5 (22.7%)	7 (33.3%)	6 (28.6%)	13 (31.0%)
頭痛	4 (18.2%)	6 (28.6%)	4 (19.0%)	10 (23.8%)
浮動性めまい	1 (4.5%)	1 (4.8%)	2 (9.5%)	3 (7.1%)
灼熱感	2 (9.1%)	0	0	0
嗜眠	1 (4.5%)	0	0	0
錯感覚	1 (4.5%)	0	0	0
心臓障害	0	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)
狭心症	0	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)
血管障害	0	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)
高血圧	0	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=22)	Lixisenatide		
		QD (N=21)	BID (N=21)	Pooled (N=42)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.5%)	1 (4.8%)	2 (9.5%)	3 (7.1%)
口腔咽頭痛	1 (4.5%)	0	2 (9.5%)	2 (4.8%)
咽喉絞扼感	0	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)
胃腸障害	2 (9.1%)	7 (33.3%)	6 (28.6%)	13 (31.0%)
悪心	2 (9.1%)	2 (9.5%)	3 (14.3%)	5 (11.9%)
下痢	0	4 (19.0%)	0	4 (9.5%)
鼓腸	0	2 (9.5%)	1 (4.8%)	3 (7.1%)
便秘	1 (4.5%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	2 (4.8%)
消化不良	1 (4.5%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	2 (4.8%)
嘔吐	2 (9.1%)	0	2 (9.5%)	2 (4.8%)
上腹部痛	0	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)
腹部不快感	1 (4.5%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	2 (9.5%)	1 (4.8%)	3 (7.1%)
発疹	0	1 (4.8%)	1 (4.8%)	2 (4.8%)
接触性皮膚炎	0	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)
そう痒症	0	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)
そう痒性皮膚疹	0	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)
筋骨格系および結合組織障害	4 (18.2%)	4 (19.0%)	1 (4.8%)	5 (11.9%)
関節痛	1 (4.5%)	2 (9.5%)	0	2 (4.8%)
筋痙縮	0	2 (9.5%)	0	2 (4.8%)
頸部痛	0	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)
四肢痛	0	0	1 (4.8%)	1 (2.4%)
背部痛	2 (9.1%)	0	0	0
筋骨格痛	1 (4.5%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.5%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	2 (4.8%)
熱感	1 (4.5%)	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)
注射部位腫瘍	0	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)
血管穿刺部位疼痛	0	0	1 (4.8%)	1 (2.4%)
臨床検査	0	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)
心電図QT延長	0	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)
心電図再分極異常	0	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (9.5%)	0	2 (4.8%)
軟部組織損傷	0	2 (9.5%)	0	2 (4.8%)
挫傷	0	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)
外科および内科処置	0	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)
抜歯	0	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide pooled group, then the lixisenatide QD group, then the lixisenatide BID group.

PGM=PRODOPSAVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6011\_i\_t.sas  
OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_teae\_6011\_i\_t.i.rf (07JUL2011 - 17:15)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 50 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団 (ACT6011 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide			
	Placebo (N=22)	QD (N=21)	BID (N=21)	Pooled (N=42)
Any class	4 (18.2%)	5 (23.8%)	7 (33.3%)	12 (28.6%)
免疫系障害	1 (4.5%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	2 (4.8%)
過敏症	1 (4.5%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	2 (4.8%)
代謝および栄養障害	1 (4.5%)	2 (9.5%)	3 (14.3%)	5 (11.9%)
低血糖症	1 (4.5%)	2 (9.5%)	3 (14.3%)	5 (11.9%)
神経系障害	1 (4.5%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	2 (4.8%)
頭痛	0	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)
浮動性めまい	0	0	1 (4.8%)	1 (2.4%)
灼熱感	1 (4.5%)	0	0	0
胃腸障害	2 (9.1%)	2 (9.5%)	3 (14.3%)	5 (11.9%)
悪心	2 (9.1%)	1 (4.8%)	2 (9.5%)	3 (7.1%)
便秘	1 (4.5%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	2 (4.8%)
下痢	0	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)
鼓腸	0	0	1 (4.8%)	1 (2.4%)
嘔吐	2 (9.1%)	0	1 (4.8%)	1 (2.4%)
腹部不快感	1 (4.5%)	0	0	0
消化不良	1 (4.5%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)
そう痒症	0	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)
そう痒性皮疹	0	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.5%)	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)
注射部位腫瘍	0	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)
熱感	1 (4.5%)	0	0	0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE related to investigational product.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide pooled group, then the lixisenatide QD group, then the lixisenatide BID group.

PGM=PRODOPSAVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6011\_i\_t.sas  
OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_relation\_6011\_i\_t\_i.rtf (07JUL2011 - 17:15)

表 51 - 治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団 (ACT6011 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=22)	Lixisenatide		
		QD (N=21)	BID (N=21)	Pooled (N=42)
Any class	0	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)
免疫系障害	0	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)
過敏症	0	1 (4.8%)	0	1 (2.4%)

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE leading to permanent treatment discontinuation.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide pooled group, then the lixisenatide QD group, then the lixisenatide BID group.

PGM=PRODOPSAVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6011\_i\_t.sas  
OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_discont\_6011\_i\_t\_i.rtf (07JUL2011 - 17:16)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

2.21 [PDY10931] 2型糖尿病患者対象第II相実薬対照試験〔海外〕（参考資料）

[添付資料番号 5.3.4.2-3]

2.21.1 概要

PDY10931 試験の概要を表 52に示す。

表 52 - 概要（PDY10931 試験）

<b>治験実施計画書の識別コード：</b> PDY10931
<b>治験の標題：</b> メトホルミン塩酸塩でコントロール不十分な2型糖尿病患者に対してリキシセナチド又はリラグルチドを4週間1日1回投与したときの食後血漿グルコースに対する効果の検討（ランダム化、非盲検、2群、並行群間比較試験）
<b>治験調整医師：</b> ■■■■■（■■■■■）
<b>実施医療機関：</b> ドイツの7施設
<b>公表文献：</b> なし
<b>治験期間：</b> 最初の患者の組入れ日：20■■年■■月■■日 最後の患者の完了日：20■■年■■月■■日（最後の確認日：20■■年■■月■■日）
<b>開発のフェーズ：</b> 第IIa相
<b>目的：</b> <b>主要目的：</b> 2型糖尿病患者に対してリキシセナチド20 µgを4週間反復皮下投与した場合の効果を、標準食朝食後PPG-AUCの低下を指標として1.8 mg リラグルチドと比較して検討する。 <b>副次目的：</b> <ul style="list-style-type: none"><li>2型糖尿病患者に対してリキシセナチドを4週間投与した場合の以下の項目に対する効果を、リラグルチドと比較して評価する。<ul style="list-style-type: none"><li>- 最大 PPG エクスカーション、及び標準食朝食後のインスリン、プロインスリン、C-ペプチド及びグルカゴンの血漿中濃度の変化量</li><li>- 血漿グルコースの24時間濃度推移</li><li>- HbA1c</li><li>- 満腹感の指標（オベスタチン、PYY<sub>3-36</sub>、オキシントモジュリン）</li></ul></li><li>2型糖尿病患者に対する4週間の投与期間でのリキシセナチド及びリラグルチドの臨床的及び臨床検査の安全性プロファイルの評価</li></ul>

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

<b>治験方法：</b> 1日1回4週間投与（開始用量2週間投与＋維持用量2週間投与）でのランダム化、非盲検、2群、並行群間比較、多施設共同試験
<b>患者数：</b> 予定：120名（リキシセナチド群60名、リラグルチド群60名） ランダム化：148名（リキシセナチド群77名、リラグルチド群71名） 投与：148名（リキシセナチド群77名、リラグルチド群71名） <b>評価：</b> 有効性／薬力学：143名（リキシセナチド群75名、リラグルチド群68名） 安全性：148名（リキシセナチド群77名、リラグルチド群71名）
<b>診断及び選択基準：</b> スクリーニング時点の1年以上前にWHO基準によって2型糖尿病と診断された男性及び女性患者で、FPGが7 mmol/L（126 mg/dL）以上又は2時間PPGが11.1 mmol/L（200 mg/dL）以上であり、スクリーニング前3ヵ月間以上にわたり1.5 g/日以上メトホルミン塩酸塩が投与されコントロール不十分であり、スクリーニング時のHbA1cが6.5%以上9%以下の患者。
<b>被験薬：</b> リキシセナチド、3 mL ガラスカートリッジ入り 100 µg/mL 注射液 用量：開始用量 10 µg、維持量 20 µg 投与方法：ペン型注入器（OptiClik <sup>®</sup> ）で1日1回空腹時皮下投与 ロット番号：FRA-01282 / 40C008 C1005517
<b>投与期間：</b> 開始用量 10 µg を 2 週間投与、その後維持量 20 µg を 2 週間投与 <b>観察期間：</b> 最大 7 週間
<b>対照薬：</b> リラグルチド、プレフィルド 3 mL Victoza <sup>®</sup> ペン入り 6 mg/mL 注射液 用量：開始用量 0.6 mg を 1 週間投与、1.2 mg を 1 週間投与、その後維持量 1.8 mg を 2 週間投与 投与方法：Victoza ペンで1日1回空腹時皮下投与 ロット番号：YP50068
<b>評価基準：</b> <b>薬力学：</b> <b>主要評価項目：</b> Day 28 の標準食朝食開始時（治験薬投与後 30 分）から朝食摂取後 4 時間（治験薬投与後 4 時間 30 分）まで測定した PPG から、線形台形公式を用いて算出した補正済みの（食前値を基準とした）PPG-AUC <sub>0:30-4:30h</sub> のベースラインからの変化量 <b>副次評価項目：</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Day 28 の朝食開始時（治験薬投与後 30 分）から朝食摂取後 4 時間（治験薬投与後 4 時間 30 分）までの PPG エクスカーション（FPG を基準とした PPG の最大変化量）のベースラインからの変化量</li><li>ベースラインと Day 28 の血漿グルコースの 24 時間濃度推移</li><li>Day -1 と Day 28 のプロインスリン、インスリン、C-ペプチドの血清中濃度、グルカゴンの血漿中濃度</li><li>Day 28 の標準食朝食開始時（治験薬投与後 30 分）から朝食摂取後 4 時間（治験薬投与後 4 時間 30 分）まで測定したプロインスリン、インスリン、C-ペプチドの食後血漿中濃度の補正済みの（食前</li></ul>

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

値を基準とした)  $AUC_{0:30-4:30}$  のベースラインからの変化量 (7点プロファイル)

- プロインスリン/インスリン比のベースラインから Day 28 までの変化量
- HbA1c のベースラインから Day 28 までの変化量
- 満腹感の指標 (PYY3-36、オキシントモジュリン、オベスタチン) のベースラインから Day 28 までの時間を一致させた変化量

薬力学評価項目のうち、プロインスリン、インスリン、及び C-ペプチドは血清中で定量し、グルコース、グルカゴン、PYY<sub>3-36</sub>、オキシントモジュリン、及びオベスタチンは血漿中で定量した。

**安全性 :**

患者が報告した又は治験責任医師が記録した有害事象、標準的な血液学的検査及び血液化学検査、自動読取り心電図、バイタルサイン

**統計手法 :**

**薬力学 :**

主要薬力学解析対象集団は mITT 集団とした。この集団は、治験実施計画書の遵守状況を問わず、ランダム化され、リキシセナチド又はリラグルチドを少なくとも 1 回投与され、主要又は副次薬力学評価項目についてベースラインの測定値と少なくとも 1 つのベースライン後の測定値を有するすべての患者の集団である。

主要評価項目 ( $PPG-AUC_{0:30-4:30h}$  のベースラインから Week 4 までの変化量) を含むすべての連続値の薬力学評価項目について、投与群及び実施医療機関を固定効果、ベースライン値を共変量とする共分散分析モデルを用いて解析した。

リキシセナチドとリラグルチドの差の点推定値とその両側 95%信頼区間を、モデルの枠組みで線形対比を用いて算出した。主要薬力学評価項目の統計検定は、有意水準 5%の両側検定とした。

**安全性 :**

4 週間のランダム化投与期間の安全性解析は記述的に行い、安全性解析対象集団に基づいて行った。安全性解析対象集団は、ランダム化され、投与量にかかわらずリキシセナチド又はリラグルチドを少なくとも 1 回投与されたすべての被験者と定義した。ランダム化により割り付けられた治験薬とは異なる治験薬を投与された被験者については、投与された治験薬の群として解析することとした。安全性解析は、投与群別に、個々の値 (臨床的に意味のある異常) 及び記述統計 (心電図及びバイタルサインのパラメータについてのみ、適宜、要約表及びプロット) の検討に基づいて行った。器官別大分類及び基本語で分類し、被験者数と割合 (%) を要約した。個々の臨床検査値、バイタルサイン及び心電図データを一覧にし、PCSA 及び臨床検査基準範囲の上下限值を超えた値にはフラグを付加した。異常及び PCSA に該当した患者の頻度を投与群別に各種パラメータについて要約した。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

**要約：**

2 型糖尿病患者 148 名がランダム化され、144 名が 4 週間の治験薬の投与を終了した。リキシセナチド群 75 名、リラグルチド群 69 名であった。各群 2 名が TEAE のために治験薬の投与を中止した（安全性の結果の項参照）。ベースラインの人口統計学的特性及び患者特性は両群間で同様であった（下表）。

**Demographics and patient characteristics at baseline, safety population**

	<b>Lixisenatide group</b>	<b>Liraglutide group</b>
N	77	71
Mean Age (years) [min-max]	60.5 [44 – 74]	59.7 [37 – 74]
Sex (n, %)		
Male	49 (63.6%)	50 (70.4%)
Female	28 (36.4%)	21 (29.6%)
Mean BMI (kg/m <sup>2</sup> ) [min-max]	31.23 [23.3-38.2]	31.33 [21.8-38.5]
Duration of diabetes (years): median [min-max]	6.71 [1.1-30.8]	6.69 [1.1-25.6]
Duration of metformin treatment (years): median [min-max]	5.03 [0.3-16.6]	4.67 [0.3-16.8]

N=number of patients; BMI = body mass index; max = maximum; min = minimum

**薬力学の結果：**

**主要評価項目**

2 型糖尿病患者を対象とした本 4 週間投与試験で、食前値を基準とした PPG-AUC<sub>0:30-4:30h</sub> (h.mg/dL) のベースラインから Day 28 までの変化量 (Day 28 の値 - ベースラインの値) は、リキシセナチド群で -227.25、リラグルチド群で -72.83 であった。リラグルチド群と比較したリキシセナチド群の変化量の差 (リキシセナチド群の値 - リラグルチド群の値) は -154.42 (95%信頼区間: -180.30, -128.54) であり、PPG-AUC<sub>0:30-4:30h</sub> はリキシセナチド群でリラグルチド群と比較して統計的に有意に減少した (p < 0.0001) (下表)

**食前値を基準とした食後血漿グルコース AUC<sub>0:30-4:30h</sub> (h.mg/dL) のベースラインからの変化量の推定値**

Treatment group	N	Mean (SEM or SE) <sup>a</sup>			95% CI of difference	p-value
		Day -1 corrected AUC <sub>0:30-4:30h</sub> (baseline)	Estimated corrected AUC <sub>0:30-4:30h</sub> change from Baseline to Day 28	Estimated lixisenatide versus liraglutide difference		
Lixisenatide	75	169.41 (9.70)	-227.25 (9.93)	-154.42	(-180.30; -128.54)	<0.0001
Liraglutide	68	183.86 (12.24)	-72.83 (10.30)			

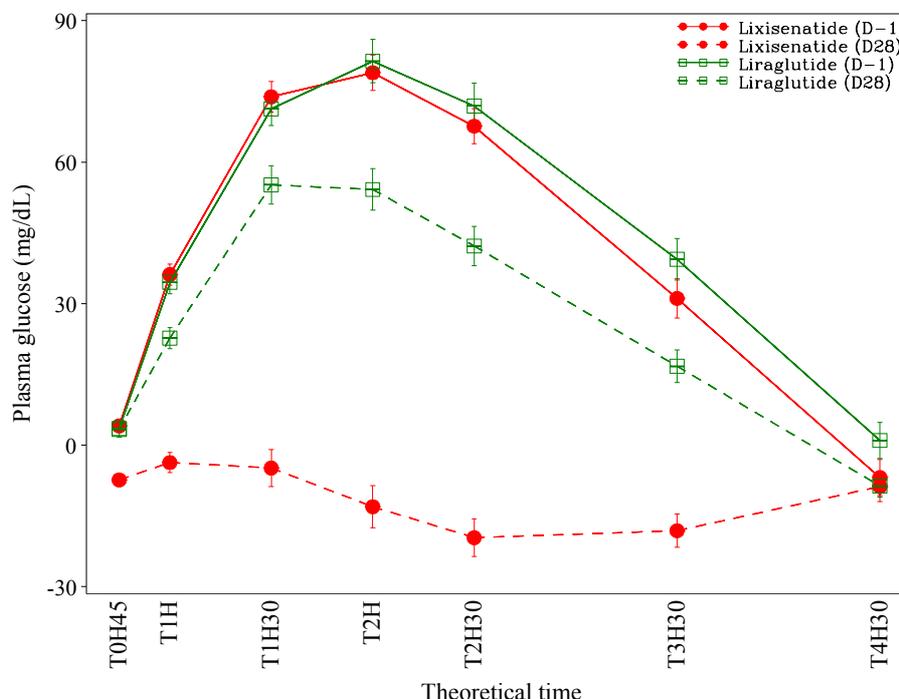
<sup>a</sup> SEM for baseline values and SE for estimated AUC values

AUC = area under the curve; CI = confidence interval; SE = standard error; SEM = standard error of the mean

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

リキシセナチド群では標準食朝食後のPPGの増加に対する低下が、リラグルチド群と比較してより大きかった（下図）。

Day -1 と Day 28 の食後血漿グルコースの食前値からの変化量 (平均値 ± SEM) — 薬力学解析対象集団



PGM=PRODOPS/AVE0010/PDY10931/CSR/REPORT/PGM/eff\_desc\_chg\_g\_e\_glup.sasOUT=REPORT/OUTPUT/eff\_desc\_chg\_g\_e\_glup\_x.rtf (24MAY2011 - 8:49)

副次評価項目

リキシセナチド群では Day 28 に PPG エクスカーションの大幅な改善が認められ、最大 PPG (mg/dL) はリキシセナチド群で -70.43、リラグルチド群で -24.93 であった。リラグルチド群と比較したリキシセナチド群の差の点推定値 (95%信頼区間) は -45.50 (-55.21, -35.80) であり、PPG エクスカーションはリキシセナチド群でリラグルチド群と比較して統計的に有意な低下が認められた (p < 0.0001)。

4週間投与後 (Day 28) に 2 時間 PPG が 140 mg/dL 未満であった患者の割合は、リキシセナチド群で 69.3% (52/75 名)、リラグルチド群で 29.4% (20/68 名) であった。

Day 28 の 24 時間血漿グルコース推移を Day -1 と比較したところ、リキシセナチド群の T12h30 の夕食前を除き、両群とも血漿グルコースは全体的に低下し、リキシセナチド群では食事摂取後の最大 PPG 値が減少した。

食事負荷後の遊離インスリン及び C-ペプチドの 7 点測定での変動は両群で異なっており、リキシセナチド群では遊離インスリン及び C-ペプチドの AUC がベースラインから Day 28 までに減少したのに対し、リラグルチド群では増加した。両項目の群間差は統計的に有意であった (p < 0.0001) (下表)。プロインスリンの AUC は両群とも減少したが、減少の程度はリキシセナチド群のほうが少なかった。グルカゴンの AUC 減少は、リラグルチド群と比べてリキシセナチド群でより顕著であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

**プロインスリン、遊離インスリン、C-ペプチド、及びグルカゴンの食前値を基準とした食後 AUC<sub>0:30-4:30h</sub> のベースラインからの変化量の推定値**

Parameter	Treatment group	N	Mean (SEM or SE) <sup>a</sup>			95% CI of difference	p-value
			Day -1 corrected AUC <sub>0:30-4:30h</sub> (baseline)	Estimated corrected AUC <sub>0:30-4:30h</sub> change value from Baseline to Day 28	Estimated lixisenatide versus liraglutide difference		
Pro-insulin (h.µIU/mL)	Lixisenatide	75	5.68 (0.72)	-1.27 (0.55)	1.20	(-0.24; 2.63)	0.1007
	Liraglutide	68	6.54 (0.66)	-2.47 (0.57)			
Free insulin (h.µIU/mL)	Lixisenatide	75	99.55 (5.04)	-64.22 (7.07)	-69.56	(-87.98; -51.14)	<0.0001
	Liraglutide	68	93.24 (6.95)	5.34 (7.33)			
C-peptide (h.ng/mL)	Lixisenatide	75	10.61 (0.51)	-5.03 (0.66)	-6.07	(-7.78; -4.35)	<0.0001
	Liraglutide	68	9.99 (0.59)	1.04 (0.68)			
Glucagon (h.pg/mL)	Lixisenatide	75	27.10 (6.99)	-46.71 (7.52)	-21.24	(-41.02; -1.86)	0.032
	Liraglutide	68	16.47 (9.58)	-25.28 (7.77)			

<sup>a</sup> SEM for baseline values and SE for estimated AUC values

N=number of patients; AUC = area under the curve; CI = confidence interval; SE = standard error; SEM = standard error of the mean

プロインスリン／遊離インスリン比は Day 28 の食事前でわずかに低下し、変化量の平均値はリキシセナチド群で -0.07、リラグルチド群で -0.06 で、両群で同程度であった。また両群とも、食事負荷試験後の経時的な変動はどの測定時点でもわずかであった。

平均 HbA1c はいずれの群でも低下し、ベースラインから Day 28 までで、リキシセナチド群では 7.20% から 6.89% に、リラグルチド群で 7.41% から 6.92% に低下した。リラグルチド群と比較したリキシセナチド群のベースラインからの変化量の差の点推定値は 0.14% (p = 0.0111) であった。

**安全性の結果：**

本治験中に死亡又は重篤な有害事象は発現しなかった。各群 2 名が TEAE のために治験薬の投与を中止した(表 53)。リキシセナチド群では、1 名で一過性の薬疹が発現し、その 1 日後に注射部位発疹 (Day 16 のチャレンジテスト後) が発現した。アレルギー反応評価委員会によりそれぞれ、蕁麻疹及び注射部位の局所反応と診断された。別の患者に Day 21 に薬物過敏症が発現し、アレルギー反応評価委員会により血管浮腫と診断された。アレルギー反応評価委員会により治験薬との因果関係が否定できないアレルギー反応と判定されたのは、薬疹と薬物過敏症の 2 件のみであった。リラグルチド群では、2 名の患者で Day 11 / 12 に治験薬の投与が中止された。1 名は腹部仙痛及び腹痛を伴う重度の下痢のためであり、もう 1 名は中等度の悪心及び軽度の消化不良のためであった(表 55)。

本治験中、いずれの群でも低血糖症及び膵炎は報告されなかった。

TEAE の発現率はリキシセナチド群で 58.4% (45/77 名)、リラグルチド群で 73.2% (52/71 名) であり、リキシセナチド群の方が低かった。これは主に、食欲減退、胃腸障害 (下痢、腹部膨満、及び上部腹痛) 及び神経系障害 (浮動性めまい) の発現率の違いに関連していた。最も多く報告された TEAE (一方又は両群で > 10%) は、食欲減退、悪心、消化不良、下痢、頭痛、腹部膨満、背部痛、及び嘔吐であった(表 54)。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスミア皮下注

**結論：**

2型糖尿病患者を対象とした4週間の投与期間の本試験では、リラグルチドと比較してリキシセナチドでPPG エクスカーションの大きな改善が得られた。標準食朝食後、PPG-AUC<sub>0:30-4:30h</sub> (h.mg/dL) のベースラインからの減少は、リキシセナチド群で-227.25、リラグルチド群で-72.83であり、リキシセナチド群の方が有意に大きかった (p<0.0001)。このPPG低下効果は、リキシセナチド群では血清インスリンのAUCの減少を伴っていたが、リラグルチド群ではわずかに増加していた。また、血漿グルカゴンのAUCの減少はリキシセナチド群の方がリラグルチド群より大きかった。

リキシセナチドとリラグルチドは、全般的にいずれも良好な忍容性を示した。

報告書の日付：20■■年■■月■■日

表 53 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団 (PDY10931 試験)

	<b>Lixisenatide (N=77)</b>	<b>Liraglutide (N=71)</b>
Patients with any TEAE	45 (58.4%)	52 (73.2%)
Patients with any serious TEAE	0	0
Patients with any TEAE leading to death	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	2 (2.6%)	2 (2.8%)

TEAE: Treatment Emergent Adverse Event

On-treatment period : time from the first IP injection (included) up to 3 days after the last injection of IP administration (included).

n (%) = number and percentage of patients with at least one adverse event

PGM=PRODOPS/AVE0010/PDY10931/CSR/REPORT/PGM/ae\_overview\_t\_s.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae\_overview\_t\_s\_i.rtf (29MAR2011 - 9:06)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 54 - TEAE - 安全性解析対象集団 (PDY10931 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=77)	Liraglutide (N=71)
Any class	45 (58.4%)	52 (73.2%)
感染症および寄生虫症	6 (7.8%)	9 (12.7%)
鼻咽頭炎	3 (3.9%)	5 (7.0%)
咽頭炎	2 (2.6%)	0
尿路感染	1 (1.3%)	2 (2.8%)
喉頭炎	0	1 (1.4%)
口腔ヘルペス	0	1 (1.4%)
免疫系障害	1 (1.3%)	0
薬物過敏症	1 (1.3%)	0
代謝および栄養障害	15 (19.5%)	26 (36.6%)
食欲減退	14 (18.2%)	26 (36.6%)
食物渴望	1 (1.3%)	0
精神障害	1 (1.3%)	3 (4.2%)
錯乱状態	1 (1.3%)	0
気力低下	0	2 (2.8%)
落ち着きのなさ	0	1 (1.4%)
神経系障害	12 (15.6%)	17 (23.9%)
頭痛	9 (11.7%)	11 (15.5%)
振戦	2 (2.6%)	0
注意力障害	1 (1.3%)	0
浮動性めまい	1 (1.3%)	4 (5.6%)
片頭痛	1 (1.3%)	0
頸原性頭痛	1 (1.3%)	0
体位性めまい	0	1 (1.4%)
企図振戦	0	1 (1.4%)
嗜眠	0	1 (1.4%)
錯感覚	0	2 (2.8%)
心臓障害	1 (1.3%)	0
動悸	1 (1.3%)	0
血管障害	1 (1.3%)	2 (2.8%)
高血圧	1 (1.3%)	2 (2.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.6%)	2 (2.8%)
咳嗽	2 (2.6%)	0
しゃっくり	0	1 (1.4%)
口腔咽頭痛	0	1 (1.4%)
胃腸障害	28 (36.4%)	33 (46.5%)
悪心	17 (22.1%)	16 (22.5%)
嘔吐	8 (10.4%)	5 (7.0%)
消化不良	6 (7.8%)	12 (16.9%)
腹部膨満	5 (6.5%)	9 (12.7%)
上腹部痛	2 (2.6%)	1 (1.4%)
便秘	2 (2.6%)	5 (7.0%)
下痢	2 (2.6%)	11 (15.5%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=77)	Liraglutide (N=71)
鼓腸	2 (2.6%)	2 (2.8%)
おくび	1 (1.3%)	1 (1.4%)
歯痛	1 (1.3%)	1 (1.4%)
腹痛	0	2 (2.8%)
口内乾燥	0	1 (1.4%)
硬便	0	1 (1.4%)
胃食道逆流性疾患	0	2 (2.8%)
消化器痛	0	1 (1.4%)
皮膚および皮下組織障害	3 (3.9%)	2 (2.8%)
薬疹	2 (2.6%)	0
寝汗	1 (1.3%)	0
アレルギー性そう痒症	1 (1.3%)	0
そう痒症	0	2 (2.8%)
発疹	0	1 (1.4%)
蕁麻疹	0	1 (1.4%)
筋骨格系および結合組織障害	7 (9.1%)	9 (12.7%)
背部痛	3 (3.9%)	8 (11.3%)
関節痛	2 (2.6%)	0
筋骨格痛	1 (1.3%)	0
頸部痛	1 (1.3%)	0
四肢痛	1 (1.3%)	0
筋痙縮	0	1 (1.4%)
変形性関節症	0	1 (1.4%)
腎および尿路障害	0	1 (1.4%)
排尿困難	0	1 (1.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (13.0%)	12 (16.9%)
疲労	5 (6.5%)	4 (5.6%)
注射部位血腫	1 (1.3%)	0
注射部位そう痒感	1 (1.3%)	0
注射部位発疹	1 (1.3%)	0
易刺激性	1 (1.3%)	0
注射部位丘疹	1 (1.3%)	0
悪寒	0	1 (1.4%)
冷感	0	1 (1.4%)
注射部位硬結	0	2 (2.8%)
末梢性浮腫	0	1 (1.4%)
発熱	0	1 (1.4%)
口渇	0	1 (1.4%)
口渇感減少	0	1 (1.4%)
早期満腹	0	1 (1.4%)
臨床検査	1 (1.3%)	0
リパーゼ増加	1 (1.3%)	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (5.2%)	1 (1.4%)
処置後血腫	2 (2.6%)	1 (1.4%)
家庭内事故	1 (1.3%)	0
交通事故	1 (1.3%)	0
挫傷	1 (1.3%)	0
四肢損傷	1 (1.3%)	0
骨格損傷	1 (1.3%)	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=77)	Liraglutide (N=71)
外科および内科処置	0	1 (1.4%)
半月板手術	0	1 (1.4%)

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide group.

PGM=PRODOPS\AVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_10931\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_teae\_10931\_s\_t\_i.rtf (12JUL2011 - 10:40)

表 55 - 治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団 (PDY10931 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=77)	Liraglutide (N=71)
Any class	2 (2.6%)	2 (2.8%)
免疫系障害	1 (1.3%)	0
薬物過敏症	1 (1.3%)	0
胃腸障害	0	2 (2.8%)
腹痛	0	1 (1.4%)
下痢	0	1 (1.4%)
消化不良	0	1 (1.4%)
悪心	0	1 (1.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.3%)	0
注射部位発疹	1 (1.3%)	0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE leading to permanent treatment discontinuation.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide group.

PGM=PRODOPS\AVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_10931\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_discont\_10931\_s\_t\_i.rtf (12JUL2011 - 10:41)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

2.22 [PDY6797] 2型糖尿病患者対象第II相プラセボ対照試験 [日本・海外] (評価資料)

[添付資料番号 5.3.5.1-1]

2.22.1 概要

PDY6797 試験の概要を表 56に示す。

表 56 - 概要 (PDY6797 試験)

<b>治験実施計画書の識別コード :</b> PDY6797
<b>治験の標題 :</b> スルホニルウレア剤又はスルホニルウレア剤とメトホルミン塩酸塩でコントロール不十分な日本人及び白人の2型糖尿病患者に対するリキシセナチド5µg及び10µg単回投与時の安全性及び薬物動態並びにリキシセナチド5µg~30µg1日1回又は1日2回5週間又は6週間漸増投与時の有効性、安全性及び薬物動態の検討(ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、国際共同試験)
<b>医学専門家 :</b> [REDACTED] ([REDACTED])
<b>実施医療機関 :</b> 5カ国(日本、ドイツ、オランダ、オーストラリア、南アフリカ)の30施設
<b>公表文献 :</b> なし
<b>治験期間 :</b> 最初の患者の組入れ日 : 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 最後の患者の完了日 : 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日
<b>開発のフェーズ :</b> 第II相
<b>目的 :</b> <b>主要目的 :</b> 2型糖尿病患者へリキシセナチドをQD投与及びBID漸増投与したとき、標準食朝食PPGの上昇に対する最大忍容量のリキシセナチドの効果を評価すること。 <b>副次目的 :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>日本人及び白人の2型糖尿病患者にリキシセナチドをQD投与及びBID漸増投与したとき、標準食朝食PPGの上昇に対する最大忍容量のリキシセナチドの効果について、投与群と人種の交互作用を評価すること。</li><li>日本人及び白人の2型糖尿病患者にリキシセナチドを5µg及び10µgQD投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価すること。</li><li>日本人及び白人の2型糖尿病患者にリキシセナチドをQD投与及びBID漸増投与したときの、薬力学、安全性、忍容性及び薬物動態を評価すること。</li></ul>
<b>治験方法 :</b> 日本人及び白人の患者を対象とした、国際多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

<b>及び反復漸増投与混合、並行群間比較試験</b>
<b>患者数：</b> 予定：120名（日本人60名、白人60名） ランダム化：120名（日本人63名、白人57名） 投与：120名（日本人63名、白人57名） <b>評価：</b> 有効性： 110名（PP 集団：日本人58名、白人52名）、119名（mITT 集団：日本人63名、白人56名） 安全性：120名（日本人63名、白人57名） 薬物動態：120名（プラセボを含む：日本人63名、白人57名）
<b>診断及び選択基準：</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• 日本人及び白人の男性又は女性患者。女性患者は、閉経後1年以上経過している又はスクリーニング時点の3ヵ月以上前までの外科的手術により妊娠できない状態である。 外国に住んでいる日本人患者とは次のとおり定義する。 1) 日本国籍を持つ、2) 両親が日本人である、3) 外国に住んで5年以内である。</li><li>• スクリーニング時点の年齢が20歳以上75歳以下</li><li>• スクリーニング時点の1年以上前に、米国糖尿病学会の診断基準に従って2型糖尿病と確定診断されている</li><li>• スルホニルウレア剤の単独又はスルホニルウレア剤とメトホルミン塩酸塩で治療を行っており、症状が安定している2型糖尿病患者。スクリーニング時点の少なくとも3ヵ月前から用法及び用量を変更しておらず、かつ、その他の糖尿病治療薬を使用していない</li><li>• スクリーニング時点のBMIが35 kg/m<sup>2</sup>以下</li><li>• スクリーニング時点のHbA1cが7.0%以上10.0%以下</li><li>• スクリーニング時点のFPGが108 mg/dL以上250 mg/dL以下（6.0 mmol/L以上13.9 mmol/L以下）</li></ul>
<b>被験薬：リキシセナチド</b> <b>用量：</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• 単回投与期：5 µg又は10 µg</li><li>• 反復漸増投与期： 開始用量を1回5 µg又は10 µgとしてQD又はBID投与し、1週間ごとに1回あたりの投与量を5 µgずつ増加して、QD群では1日量として最大30 µg、BID群では1日量として最大60 µgまで増量した。QD群ではリキシセナチドを朝投与、プラセボを夕投与した。BID群ではリキシセナチドを朝夕とも投与した。</li></ul> <b>投与方法：</b> 朝食前及び夕食前30分に皮下投与 <b>ロット番号：</b> FRA-00530
<b>投与期間：</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• 単回投与期；1日間</li><li>• 反復漸増投与期；6週間±2日間（第1コホート：開始用量は1回5 µg）及び5週間±2日間（第2コホート：開始用量は1回10 µg）</li></ul>

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

<b>観察期間：</b> 患者あたり、61 ± 5 日間（第 2 コホート）又は 68 ± 5 日間（第 1 コホート）
<b>対照薬：</b> プラセボ <b>用量：</b> リキシセナチドと同じ容量 <b>投与方法：</b> 朝食前及び夕食前 30 分に皮下投与 <b>ロット番号：</b> FRA-00524, FRA-00616
<b>評価基準：</b> <b>有効性：</b> <b>主要有効性評価変数：</b> 標準食朝食 PPG-AUC <sub>[0:29h-4:30h]</sub> (h.mg/dL) のベースラインから最大忍容量での最終評価時までの変化量。 <b>副次有効性評価変数：</b> <ul style="list-style-type: none"><li>標準食朝食 PPG、インスリン値及びグルカゴン値 AUC<sub>[0:29h-4:30h]</sub> (h.mg/dL) のベースラインから 10、20 及び 30 µg での最終評価時までの変化量</li><li>標準食朝食 2 時間及び夕食 2 時間 PPG (mg/dL) のベースラインから 10、20 及び 30 µg 又は最大忍容量での最終評価時までの変化量</li><li>FPG (mg/dL)、空腹時インスリン値 (µU/mL)、空腹時グルカゴン値 (pg/mL)、フルクトサミン値 (µmol/L)、HbA1c 値 (%) 及び体重 (kg) のベースラインから最大忍容量での最終評価時までの変化量</li></ul> <b>安全性：</b> 注射部位反応を含む有害事象、バイタルサイン（血圧及び心拍数）、標準 12 誘導心電図、臨床検査（血液学的検査及び生化学検査）、低血糖症、血漿中抗リキシセナチド抗体 <b>薬物動態：</b> <b>単回投与期：</b> 投与後 24 時間までの血漿中リキシセナチド濃度 <b>反復投与期：</b> 10、20 及び 30 µg 又は最大忍容量での最終観察日での朝投与後 10 時間まで及び夕投与後 2.5 時間までの血漿中リキシセナチド濃度。各用量での以下のパラメータについて、ノンコンパートモデルを用いて算出（ <b>BID 投与の場合、朝投与から τ = 10 時間まで</b> ） <ul style="list-style-type: none"><li>AUC<sub>(τ),ss</sub>、C<sub>max(τ),ss</sub>、t<sub>max(τ),ss</sub>、t<sub>1/2(τ),ss</sub></li></ul> <b>尿中リキシセナチド濃度</b>
<b>薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：</b> 薬物動態用血漿検体を以下のように採取した。 <b>単回投与期：</b> 0（投与前）、投与後 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.5、4.5、6.5、10、12.5、及び 24 時間 <b>反復投与期：</b> 0（朝投与前）、朝投与後 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.5、4.5、6.5、10.0 時間、及び夕投与後 2.5 時間 リキシセナチドの血漿中濃度は、バリデーション済みの ELISA 法で分析した。リキシセナチドの定量下限は 12 pg/mL であった。各指定日の朝に血液検体を採取し、抗リキシセナチド抗体を測定した。 尿検体は、投与開始時（1 日目）と各指定日（10、20 及び 30 µg 投与日の各最終日）に、朝夕投与間の 10 時間分を採取した。尿中リキシセナチド濃度は、血漿中濃度分析と同じバリデーション済み ELISA 法で分析した。尿検体は分析前にヒト EDTA 血漿で 1/20 に希釈したので、リキシセナチドの定量下限は 240 pg/mL

であった。ヒト EDTA 血漿で希釈したことで、検体のマトリックスがキャリブレーションのマトリックスに類似することになるため、本測定法はバリデーション済みとみなすことができる。

**統計手法：**

血漿中リキシセナチドに関するすべての PK パラメータを、人種、用量及び抗体の有無別に要約した。

主要有効性解析は、主要有効性評価変数について、PP 集団で投与群、コホート、人種、及び投与群と人種の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルで行った。

リキシセナチド QD 群とプラセボ群の比較、及びリキシセナチド BID 群とプラセボ群との比較では、調整平均とその 95%信頼区間及び p 値を、全体及び人種別に求めた。

上述した共分散分析モデルを用いて、潜在的な投与群と人種の交互作用について検定した。

他の副次有効性評価変数も、上述した主要評価変数と同じモデルで解析した。

更に薬力学変数について、値及びベースラインからの変化量に関して、患者数、平均、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を用いて記述統計量を要約した。

各用量の最終投与時における血糖値 AUC / 該当用量を人種別に要約し、用量反応関係を評価した。

日本人及び白人患者間の効果の類似性は、有効性、安全性、及び PK/PD 解析結果に基づいた。

**要約：**

**有効性の結果：**

PP 集団では、主要有効性評価変数である PPG-AUC<sub>[0:29h-4:30h]</sub> (h.mg/dL) のベースラインから最大忍容量での最終評価時までの変化量（最終評価時の値 - ベースラインの値）に関し、プラセボ群と対比較した調整平均の差（リキシセナチド群の値 - プラセボ群の値）は、リキシセナチド QD 群で - 333.4、BID 群で - 288.8 であり、両群のプラセボ群との差はいずれも統計的に有意であった。

PPG-AUC<sub>[0:29h-4:30h]</sub> (h.mg/dL) について、プラセボと対比較した調整平均の差は、日本人ではリキシセナチド QD 群で - 406.7、BID 群で - 346.3、白人ではそれぞれ - 260.1、 - 231.3 であり、これら人種別のリキシセナチド QD 群及び BID 群のプラセボ群との差はいずれも有意であった。

PPG-AUC<sub>[0:29h-4:30h]</sub> については、投与群と人種の交互作用の検定で統計的に有意であった (p = 0.0074)。この交互作用は量的なもの、すなわち、各人種でリキシセナチドの効果が観察されたが、その効果の程度は白人よりも日本人の方が大きかった。

**安全性の結果：**

本試験中に死亡例はなく、重症低血糖症も報告されなかった。白人で初回投与後に 2 例（プラセボ群 1 例、リキシセナチド BID 群 1 例）の重篤な有害事象（第二度房室ブロック、冠動脈疾患各 1 例）が発現し、投与中止に至った。これら 2 例の重篤な有害事象に対しては、いずれも治験責任医師及び治験依頼者とも、治験薬との因果関係が否定できると判断した。更に、日本人の BID 群 1 名が、治験薬投与期間中に発現した TEAE（反復投与期でのウイルス性胃腸炎）により投与中止に至った。

TEAE 発現例数とその発現率 (%) は、日本人及び白人でのリキシセナチド QD 群と BID 群とで同程度であった。最も多く報告された TEAE は、悪心、嘔吐及び下痢を含む胃腸障害であった。総じて安全性に関して人種に関連した違いは認められなかった。

抗リキシセナチド抗体陽性の患者が認められたが、両人種間で特に違いは見られなかった。日本人 26.2% (11/42 名) 及び白人 28.9% (11/38 名) が、投与終了時に抗リキシセナチド抗体陽性であった。

**薬物動態に関する結果：**

抗体陰性患者の 10、20 及び 30 µg QD 群の定常状態での各 AUC<sub>(t),ss</sub> 平均値は、日本人でそれぞれ 367、869 及び 1100 h.pg/mL、白人でそれぞれ 325、941 及び 574 h.pg/mL であった。また、各 C<sub>max</sub> 平均値は日本人

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

でそれぞれ 80.4、172 及び 194 pg/mL、白人で 61.6、133 及び 95.8 pg/mL であった。BID 群での曝露量（朝投与後）も同様であった。単回投与期及び反復投与期のいずれでも、抗リキシセナチド抗体陰性白人の QD 群を除き、日本人、白人とも薬物曝露量は用量に伴い増加した。

日本人及び白人とも PK パラメータのばらつきは比較的大きく、曝露量は類似しており、かなり重なっていた。曝露量で観察された差は、恐らく両集団間の体重差によるものと考えられた（ベースラインの平均体重は、日本人 66 kg、白人 86 kg）。

抗リキシセナチド抗体陽性患者では  $C_{max}$  と AUC が抗体陰性患者よりも高く、また、日本人及び白人ともばらつきが大きかった。

**結論：**

主要有効性評価変数には、各人種でリキシセナチド QD 群及び BID 群ともに、プラセボ群に対して有意差が認められた。

主要有効性評価変数に関する投与群と人種の交互作用の検定は統計的に有意であり（ $p = 0.0074$ ）、数値的には日本人でより高い効果があることが示唆された。

安全性は全般的に日本人及び白人間で同様であった。日本人及び白人とも最も多く報告された TEAE は、悪心、嘔吐及び下痢を含む胃腸障害であり、内訳は同様であった。日本人及び白人間で 20 µgQD 群での TEAE の内訳はほぼ同一であった。

日本人及び白人患者ともに PK パラメータのばらつきは比較的大きく、曝露量は類似しており、かなり重なっていた。曝露量で観察された差は、恐らく両集団間の体重差によるものと考えられる（ベースラインの平均体重は、日本人 66 kg、白人 86 kg）。

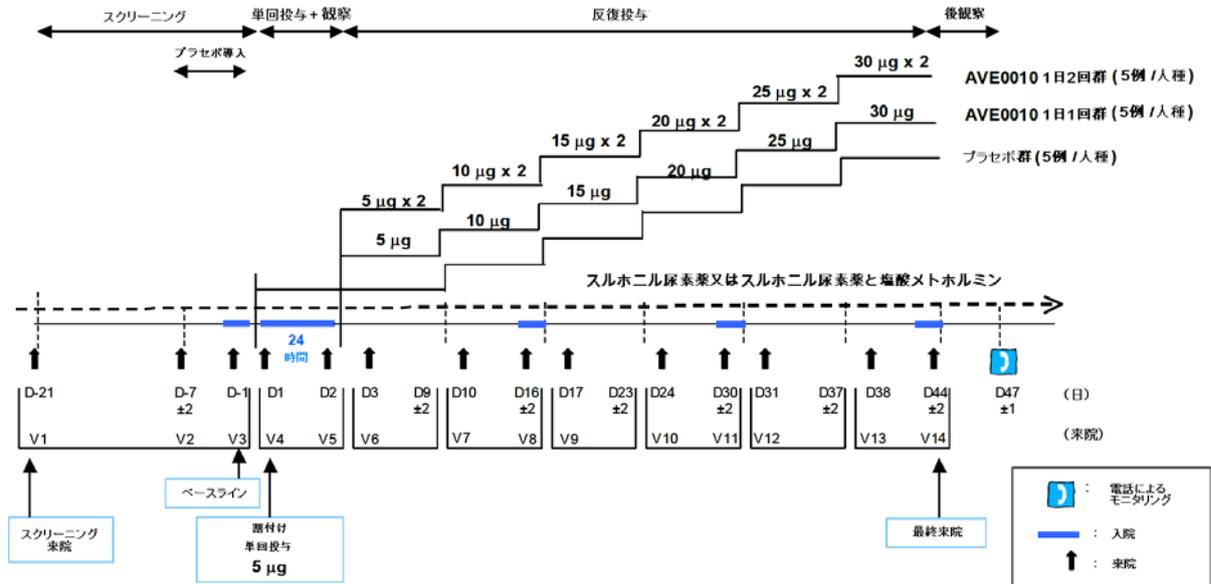
日本人及び白人いずれでも、抗リキシセナチド抗体陽性患者の  $C_{max}$  及び AUC は、抗リキシセナチド抗体陰性患者に比べて高値であり、ばらつきが大きかった。

報告書の日付：20■■年■■月■■日

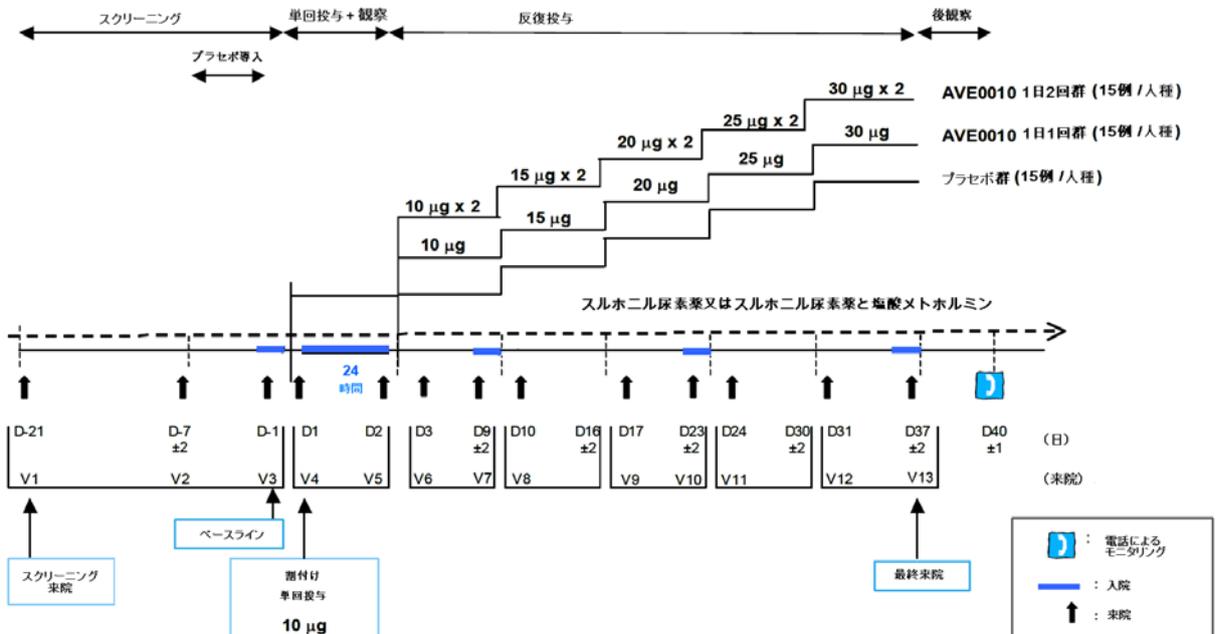
2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスミア皮下注

図 21 - 治験デザイン (PDY6797 試験)

第1コホート (開始用量 1回 5 µg)



第2コホート (開始用量 1回 10 µg)



## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

### 2.22.1.1 患者数の設定根拠

主解析には PP 集団を用いることとした。早期中止例を含む重大な治験実施計画書逸脱患者を 20% と見込み、有意水準 5% の両側 t 検定を用いて共通の標準偏差を 250 h.mg/dL と仮定すると、各人種の各投与群に各々 20 名の患者を割り付けることにより（第 1 コホートと第 2 コホートを併せて 16 名の患者が PP 集団として評価可能となる）、最大忍容量の最終観察日での標準食朝食後の PPG-AUC<sub>[0:29h-4:30h]</sub> (h.mg/dL) のベースラインからの変化量について、リキシセナチド投与群とプラセボ投与群の差 -300 h.mg/dL を 90% の検出力で検出することができる。以上より、割付け患者数を 120 名（日本人 60 名及び白人 60 名）とした。

本試験で仮定した群間差及び標準誤差は、ACT6011 試験（リキシセナチド BID 群 [平均値 ± 標準偏差] : -360 ± 211 h.mg/dL、プラセボ群 [平均値 ± 標準偏差] : 3 ± 211 h.mg/dL) の結果に基づいた。

### 2.22.2 治験対象集団

#### 2.22.2.1 患者の内訳

患者の内訳を図 22 に示す。120 名の患者が割付け表に基づいて正しくランダム化された。その中で、日本人及び白人の内訳は、それぞれプラセボ群で 21 名及び 19 名、リキシセナチド QD 群で 20 名及び 19 名、リキシセナチド BID 群で 22 名及び 19 名であった。

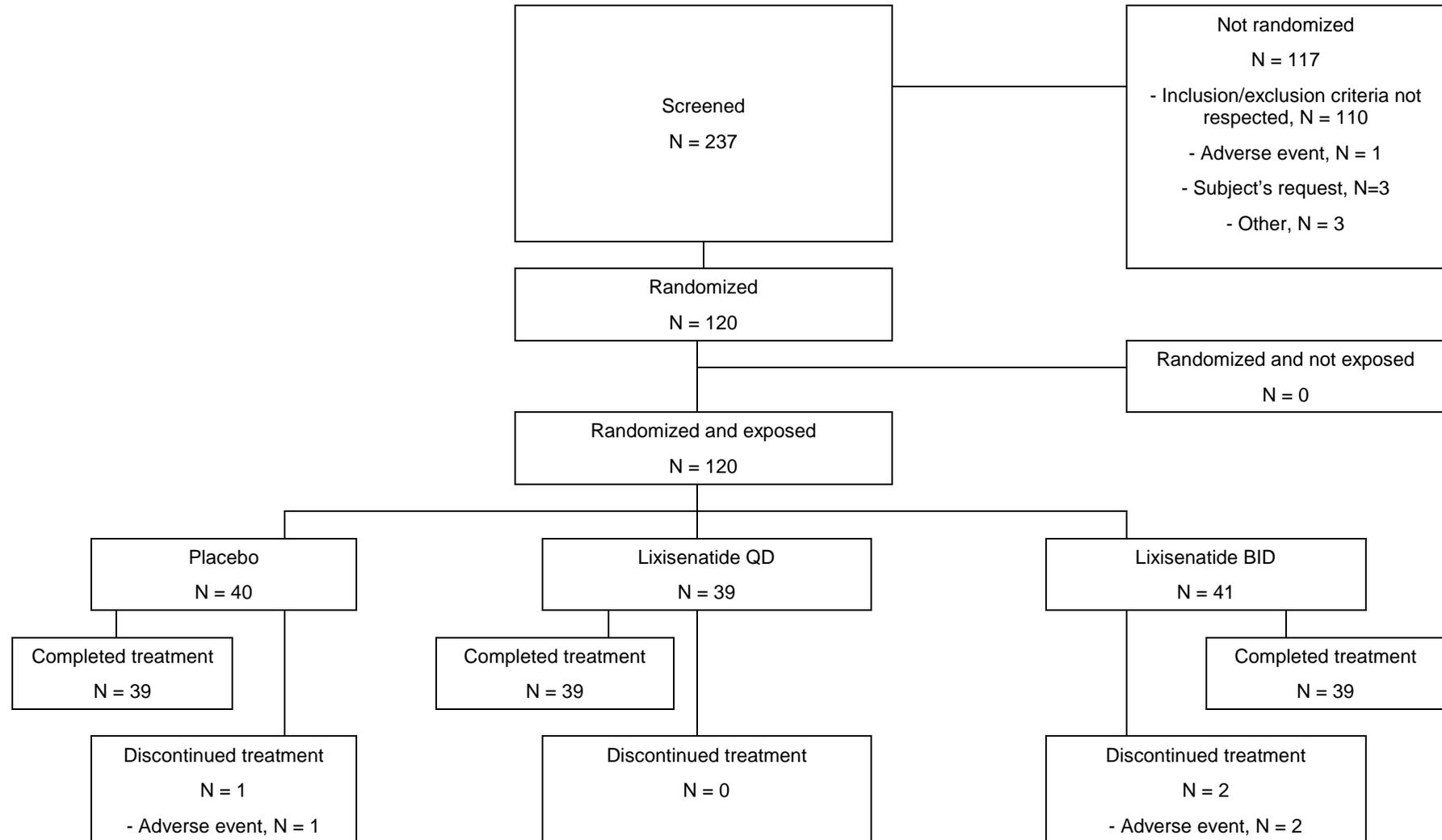
ランダム化されたすべての患者は治験薬に曝露され、117 名（97.5%）の患者が治験を完了した。治験中止の 3 名（リキシセナチド BID 群：日本人及び白人各 1 名、プラセボ群：白人 1 名）はいずれも有害事象によるものであった。

解析対象集団の症例数を表 57 に示す。白人のリキシセナチド BID 群の 1 名を、投与開始後の有効性評価指標の欠測により mITT 集団から除外した。

PP 集団からの除外理由の詳細を人種ごとに表 58 に示す。治験実施計画書からの逸脱により PP 集団から 10 名を除外した（日本人：リキシセナチド QD 群 3 名、BID 群 2 名、白人：プラセボ群 1 名、リキシセナチド QD 群 2 名、BID 群 2 名）。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

図22 - 患者の内訳 (PDY6797 試験)



2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 57 - 解析対象集団の症例数 (PDY6797 試験)

	Japanese				Caucasian			
	Placebo (N=21)	Lixisenatide		Total (N=63)	Placebo (N=19)	Lixisenatide		Total (N=57)
QD (N=20)		BID (N=22)	QD (N=19)			BID (N=19)		
Randomized subjects	21 (100%)	20 (100%)	22 (100%)	63 (100%)	19 (100%)	19 (100%)	19 (100%)	57 (100%)
Safety population*	21 (100%)	20 (100%)	22 (100%)	63 (100%)	19 (100%)	19 (100%)	19 (100%)	57 (100%)
mITT population	21 (100%)	20 (100%)	22 (100%)	63 (100%)	19 (100%)	19 (100%)	18 (94.7%)	56 (98.2%)
Per-protocol population	21 (100%)	17 (85.0%)	20 (90.9%)	58 (92.1%)	18 (94.7%)	17 (89.5%)	17 (89.5%)	52 (91.2%)

\*Subjects who were randomized and exposed.

PGM=AVE0010/PDY6797/CSR\_03/BS/PGM\_RPT/i\_6\_1\_1\_subjacc.sas OUT=OUTPUT/i\_6\_1\_1\_subjacc\_byeth.rtf (09SEP2008 - 15:00)

表 58 - 人種ごとの PP 集団からの除外例数とその理由- randomized 集団 (PDY6797 試験)

	Japanese			Caucasian		
	Placebo (N=21)	Lixisenatide		Placebo (N=19)	Lixisenatide	
QD (N=20)		BID (N=22)	QD (N=19)		BID (N=19)	
Total number of subjects excluded from per-protocol population	0	3	2	1	2	2
Did not reach 20 µg at the last day of the week 6 for cohort 1 or at the last day of the week 5 for cohort 2	0	3 (15.0%)	2 (9.1%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)
Did not receive treatment as randomized	0	0	0	0	0	0
Did not have stable usage of sulfonylurea and/or metformin during treatment	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
Prohibited concomitant medication used during treatment	0	0	0	0	0	1 (5.3%)

% calculated using the number of randomized subjects as the denominator

PGM=AVE0010/PDY6797/CSR\_03/BS/PGM\_RPT/a\_14\_2\_2\_1\_ppc\_byeth.sas OUT=OUTPUT/a\_14\_2\_2\_1\_ppc\_byeth.rtf (01APR2008 - 14:02)

### 2.22.2.2 患者背景

患者全体及び人種ごとの背景をそれぞれ表 59 及び表 60 に示す。患者全体の背景（年齢、性別、糖尿病罹病期間）は、投与群間で類似していた。平均年齢は 61.77 歳であり、全体の 78.3%（94/120 名）が男性であった。

日本人が 63 名、白人が 57 名であった。ベースライン時の平均 BMI は、日本人が 24.36 kg/m<sup>2</sup>、白人が 28.55 kg/m<sup>2</sup> であった。また、スルホニルウレア剤単剤を投与されていた患者の割合は、日本人 68.3%（43/63 名）、白人 14.0%（8/57 名）であり、白人の 86.0%（49/57 名）はスルホニルウレア剤とメトホルミンが併用投与されていた。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 59 - 患者全体の背景 – 安全性解析対象集団 (PDY6797 試験)

	Placebo (N=40)	Lixisenatide		Total (N=120)
		QD (N=39)	BID (N=41)	
Age (years)				
Number	40	39	41	120
Mean (SD)	61.35 (8.50)	61.38 (7.75)	62.54 (7.45)	61.77 (7.87)
Median	62.50	62.00	64.00	62.00
Min : Max	36.0 : 73.0	44.0 : 74.0	47.0 : 75.0	36.0 : 75.0
Age group (years)				
<65	27 (67.5%)	27 (69.2%)	22 (53.7%)	76(63.3%)
≥65	13 (32.5%)	12 (30.8%)	19 (46.3%)	44 (36.7%)
Gender				
Male	34 (85.0%)	28 (71.8%)	32 (78.0%)	94 (78.3%)
Female	6 (15.0%)	11 (28.2%)	9 (22.0%)	26 (21.7%)
Height (cm)				
Number	40	39	41	120
Mean (SD)	169.83 (9.47)	167.87 (9.72)	167.95 (8.52)	168.55 (9.21)
Median	171.50	168.00	169.00	169.00
Min : Max	148.0 : 186.0	150.0 : 188.0	150.0 : 187.0	148.0 : 188.0
BMI (kg/m <sup>2</sup> )				
Number	40	39	41	120
Mean (SD)	26.39 (3.50)	25.09 (3.65)	27.51 (4.36)	26.35 (3.95)
Median	26.00	24.80	26.90	26.00
Min : Max	19.5 : 33.8	18.8 : 33.3	19.9 : 34.7	18.8 : 34.7
BMI group (kg/m <sup>2</sup> )				
<25	12 (30.0%)	20 (51.3%)	13 (31.7%)	45 (37.5%)
≥25 to <30	21 (52.5%)	15 (38.5%)	16 (39.0%)	52 (43.3%)
≥30 to <35	7 (17.5%)	4 (10.3%)	12 (29.3%)	23 (19.2%)
≥35	0	0	0	0
Prior OAD use				
Sulfonylurea	18 (45.0%)	14 (35.9%)	19 (46.3%)	51 (42.5%)
Sulfonylurea + metformin	22 (55.0%)	25 (64.1%)	22 (53.7%)	69 (57.5%)
Duration of T2D (years)				
Number	40	39	41	120
Mean (SD)	8.44 (4.93)	11.71 (6.17)	10.39 (9.26)	10.17 (7.12)
Median	8.35	10.35	7.35	9.37
Min : Max	1.4 : 21.4	2.5 : 26.8	1.2 : 45.3	1.2 : 45.3
Duration of metformin use (years)				
Number	22	25	22	69
Mean (SD)	3.54 (4.24)	5.32 (5.04)	7.11 (9.95)	5.32 (6.87)
Median	1.79	2.58	4.28	2.53
Min : Max	0.3 : 17.3	0.4 : 16.4	0.3 : 45.3	0.3 : 45.3
Duration of sulfonylurea use (years)				
Number	40	39	41	120

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

	Lixisenatide			
	Placebo (N=40)	QD (N=39)	BID (N=41)	Total (N=120)
Mean (SD)	3.01 (3.52)	4.23 (4.65)	3.48 (3.95)	3.57 (4.06)
Median	1.50	2.05	1.77	1.91
Min : Max	0.3 : 17.3	0.3 : 16.4	0.3 : 18.1	0.3 : 18.1
Metformin total daily dose (g/day)				
Number	22	25	22	69
Mean (SD)	1.33 (0.72)	1.43 (0.87)	1.62 (0.95)	1.46 (0.85)
Median	1.00	1.00	2.00	1.50
Min : Max	0.3 : 2.6	0.3 : 3.0	0.3 : 4.3	0.3 : 4.3
Sulfonylurea total daily dose (mg/day)				
Glibenclamide				
Number	8	11	14	33
Mean (SD)	5.84 (4.65)	5.82 (3.97)	4.63 (2.89)	5.32 (3.66)
Median	5.00	5.00	3.63	5.00
Min : Max	1.3 : 15.0	1.8 : 15.0	1.3 : 10.0	1.3 : 15.0
Glibomet**				
Number	0	1	1	2
Mean (SD)		10.00 (NC)	20.00 (NC)	15.00 (7.07)
Median		10.00	20.00	15.00
Min : Max		10.0 : 10.0	20.0 : 20.0	10.0 : 20.0
Gliclazide				
Number	11	7	7	25
Mean (SD)	143.64 (102.30)	94.29 (55.03)	200.00 (136.26)	145.60 (106.73)
Median	160.00	80.00	240.00	160.00
Min : Max	20.0 : 320.0	20.0 : 160.0	10.0 : 320.0	10.0 : 320.0
Glimepiride				
Number	19	16	19	54
Mean (SD)	2.00 (1.00)	3.41 (2.01)	3.05 (1.93)	2.79 (1.76)
Median	2.00	3.00	3.00	2.00
Min : Max	1.0 : 4.0	0.5 : 6.0	1.0 : 8.0	0.5 : 8.0
Glipizide				
Number	0	1	0	1
Mean (SD)		10.00 (NC)		10.00 (NC)
Median		10.00		10.00
Min : Max		10.0 : 10.0		10.0 : 10.0
Tolbutamide				
Number	2	2	0	4
Mean (SD)	1000.00 (707.11)	1750.00 (353.55)		1375.00 (629.15)
Median	1000.00	1750.00		1500.00
Min : Max	500.0 : 1500.0	1500.0 : 2000.0		500.0 : 2000.0

\*Subjects who were randomized and exposed.

\*\*Glibenclamide component.

OAD = oral anti-diabetes drug.

PGM=AVE0010/PDY6797/CSR\_03/BS/PGM\_RPT/i\_6\_1\_4\_demobase.sas OUT=OUTPUT/i\_6\_1\_4\_demobase.rtf (09SEP2008 - 14:55)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 60 - 人種ごとの患者の背景 - 安全性解析対象集団 (PDY6797 試験)

	Japanese				Caucasian			
	Placebo (N=21)	AVE0010		Total (N=63)	Placebo (N=19)	AVE0010		Total (N=57)
		QD (N=20)	BID (N=22)			QD (N=19)	BID (N=19)	
Age (years)								
Number	21	20	22	63	19	19	19	57
Mean (SD)	61.67 (9.50)	62.65 (6.60)	61.09 (7.83)	61.78 (7.98)	61.00 (7.49)	60.05 (8.80)	64.21 (6.81)	61.75 (7.81)
Median	64.00	62.00	63.50	63.00	62.00	61.00	66.00	62.00
Min : Max	36.0 : 73.0	47.0 : 74.0	47.0 : 74.0	36.0 : 74.0	39.0 : 71.0	44.0 : 74.0	47.0 : 75.0	39.0 : 75.0
Age group (years)								
<65	13 (61.9%)	12 (60.0%)	13 (59.1%)	38 (60.3%)	14 (73.7%)	15 (78.9%)	9 (47.4%)	38 (66.7%)
≥65	8 (38.1%)	8 (40.0%)	9 (40.9%)	25 (39.7%)	5 (26.3%)	4 (21.1%)	10 (52.6%)	19 (33.3%)
Gender								
Male	16 (76.2%)	14 (70.0%)	17 (77.3%)	47 (74.6%)	18 (94.7%)	14 (73.7%)	15 (78.9%)	47 (82.5%)
Female	5 (23.8%)	6 (30.0%)	5 (22.7%)	16 (25.4%)	1 (5.3%)	5 (26.3%)	4 (21.1%)	10 (17.5%)
Height (cm)								
Number	21	20	22	63	19	19	19	57
Mean (SD)	164.48 (8.07)	163.40 (8.09)	164.86 (6.80)	164.27 (7.56)	175.74 (7.19)	172.58 (9.20)	171.53 (9.06)	173.28 (8.57)
Median	165.00	163.00	166.50	165.00	176.00	173.00	172.00	174.00
Min : Max	148.0 : 179.0	150.0 : 178.0	150.0 : 176.0	148.0 : 179.0	155.0 : 186.0	156.0 : 188.0	154.0 : 187.0	154.0 : 188.0
BMI (kg/m <sup>2</sup> )								
Number	21	20	22	63	19	19	19	57
Mean (SD)	24.53 (3.22)	22.55 (2.23)	25.85 (4.39)	24.36 (3.64)	28.45 (2.55)	27.77 (2.84)	29.43 (3.53)	28.55 (3.02)
Median	24.60	23.00	24.85	23.80	28.70	27.80	29.20	27.80
Min : Max	19.5 : 33.0	18.8 : 26.6	19.9 : 34.7	18.8 : 34.7	23.9 : 33.8	23.0 : 33.3	24.9 : 34.6	23.0 : 34.6
BMI group (kg/m <sup>2</sup> )								
<25	11 (52.4%)	17 (85.0%)	12 (54.5%)	40 (63.5%)	1 (5.3%)	3 (15.8%)	1 (5.3%)	5 (8.8%)
≥25 to <30	9 (42.9%)	3 (15.0%)	6 (27.3%)	18 (28.6%)	12 (63.2%)	12 (63.2%)	10 (52.6%)	34 (59.6%)
≥30 to <35	1 (4.8%)	0	4 (18.2%)	5 (7.9%)	6 (31.6%)	4 (21.1%)	8 (42.1%)	18 (31.6%)
≥35	0	0	0	0	0	0	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

	Japanese				Caucasian			
	Placebo (N=21)	AVE0010		Total (N=63)	Placebo (N=19)	AVE0010		Total (N=57)
		QD (N=20)	BID (N=22)			QD (N=19)	BID (N=19)	
Prior OAD use								
Sulfonylurea	15 (71.4%)	12 (60.0%)	16 (72.7%)	43 (68.3%)	3 (15.8%)	2 (10.5%)	3 (15.8%)	8 (14.0%)
Sulfonylurea + metformin	6 (28.6%)	8 (40.0%)	6 (27.3%)	20 (31.7%)	16 (84.2%)	17 (89.5%)	16 (84.2%)	49 (86.0%)
Duration of T2D (years)								
Number	21	20	22	63	19	19	19	57
Mean (SD)	7.93 (4.48)	12.62 (7.56)	9.37 (9.21)	9.92 (7.52)	9.01 (5.45)	10.76 (4.25)	11.57 (9.43)	10.44 (6.72)
Median	8.00	10.84	5.71	8.00	8.44	10.35	10.08	10.08
Min : Max	1.5 : 15.0	2.9 : 26.8	1.4 : 40.3	1.4 : 40.3	1.4 : 21.4	2.5 : 20.0	1.2 : 45.3	1.2 : 45.3
Duration of metformin use (years)								
Number	6	8	6	20	16	17	16	49
Mean (SD)	1.12 (1.01)	2.68 (2.15)	2.01 (2.05)	2.01 (1.87)	4.44 (4.65)	6.57 (5.56)	9.03 (11.09)	6.68 (7.68)
Median	0.73	1.93	1.57	1.39	2.77	7.44	6.85	4.31
Min : Max	0.3 : 3.0	0.4 : 6.1	0.3 : 5.9	0.3 : 6.1	0.3 : 17.3	0.5 : 16.4	0.3 : 45.3	0.3 : 45.3
Duration of sulfonylurea use (years)								
Number	21	20	22	63	19	19	19	57
Mean (SD)	2.03 (2.27)	1.52 (1.21)	1.77 (1.72)	1.77 (1.78)	4.11 (4.33)	7.09 (5.23)	5.47 (4.84)	5.56 (4.88)
Median	1.34	1.22	0.87	1.22	2.68	7.44	5.25	4.06
Min : Max	0.3 : 8.7	0.3 : 5.0	0.3 : 5.9	0.3 : 8.7	0.4 : 17.3	0.4 : 16.4	0.8 : 18.1	0.4 : 18.1
Metformin total daily dose (g/day)								
Number	6	8	6	20	16	17	16	49
Mean (SD)	0.54 (0.19)	0.56 (0.18)	0.50 (0.16)	0.54 (0.17)	1.63 (0.61)	1.84 (0.75)	2.04 (0.76)	1.83 (0.71)
Median	0.50	0.50	0.50	0.50	1.85	2.00	2.00	2.00
Min : Max	0.3 : 0.8	0.3 : 0.8	0.3 : 0.8	0.3 : 0.8	0.9 : 2.6	0.9 : 3.0	0.9 : 4.3	0.9 : 4.3

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

	Japanese				Caucasian			
	Placebo (N=21)	AVE0010		Total (N=63)	Placebo (N=19)	AVE0010		Total (N=57)
		QD (N=20)	BID (N=22)			QD (N=19)	BID (N=19)	
Sulfonylurea total daily dose (mg/day)								
Glibenclamide								
Number	6	7	10	23	2	4	4	10
Mean (SD)	3.54 (1.66)	5.00 (2.89)	4.25 (2.90)	4.29 (2.58)	12.75 (3.18)	7.25 (5.61)	5.56 (3.07)	7.68 (4.75)
Median	3.75	5.00	3.13	3.75	12.75	6.13	4.38	6.13
Min : Max	1.3 : 5.0	2.5 : 10.0	1.3 : 10.0	1.3 : 10.0	10.5 : 15.0	1.8 : 15.0	3.5 : 10.0	1.8 : 15.0
Glibomet**								
Number	0	0	0	0	0	1	1	2
Mean (SD)						10.00 (NC)	20.00 (NC)	15.00 (7.07)
Median						10.00	20.00	15.00
Min : Max						10.0 : 10.0	20.0 : 20.0	10.0 : 20.0
Gliclazide								
Number	4	3	2	9	7	4	5	16
Mean (SD)	45.00 (25.17)	46.67 (30.55)	85.00 (106.07)	54.44 (46.67)	200.00 (83.27)	130.00 (38.30)	246.00 (125.62)	196.88 (96.31)
Median	40.00	40.00	85.00	40.00	160.00	140.00	320.00	160.00
Min : Max	20.0 : 80.0	20.0 : 80.0	10.0 : 160.0	10.0 : 160.0	120.0 : 320.0	80.0 : 160.0	30.0 : 320.0	30.0 : 320.0
Glimepiride								
Number	10	10	10	30	9	6	9	24
Mean (SD)	2.00 (1.25)	3.35 (1.97)	2.50 (1.58)	2.62 (1.67)	2.00 (0.71)	3.50 (2.26)	3.67 (2.18)	3.00 (1.89)
Median	1.50	3.00	2.00	2.00	2.00	3.50	3.00	2.50
Min : Max	1.0 : 4.0	0.5 : 6.0	1.0 : 6.0	0.5 : 6.0	1.0 : 3.0	1.0 : 6.0	1.0 : 8.0	1.0 : 8.0
Glipizide								
Number	0	0	0	0	0	1	0	1
Mean (SD)						10.00 (NC)		10.00 (NC)
Median						10.00		10.00
Min : Max						10.0 : 10.0		10.0 : 10.0
Tolbutamide								
Number	1	0	0	1	1	2	0	3

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスミア皮下注

	Japanese AVE0010				Caucasian AVE0010			
	Placebo (N=21)	QD (N=20)	BID (N=22)	Total (N=63)	Placebo (N=19)	QD (N=19)	BID (N=19)	Total (N=57)
Mean (SD)	500.00 (NC)			500.00 (NC)	1500.00 (NC)	1750.00 (353.55)		1666.67 (288.68)
Median	500.00			500.00	1500.00	1750.00		1500.00
Min : Max	500.0 : 500.0			500.0 : 500.0	1500.0 : 1500.0	1500.0 : 2000.0		1500.0 : 2000.0

\*Subjects who were randomized and exposed.

\*\*Glibenclamide component.

OAD = oral anti-diabetes drug.

PGM=AVE0010/PDY6797/CSR\_03/BS/PGM\_RPT/i\_6\_1\_4\_demobase.sas OUT=OUTPUT/i\_6\_1\_4\_demobase\_byeth.rtf (09SEP2008 - 14:56)

### 2.22.3 有効性の評価

#### 2.22.3.1 主要評価項目

PP 集団全体の主要有効性評価変数である PPG-AUC<sub>[0:29h-4:30h]</sub>のベースラインから最大忍容量での最終評価時までの変化量を表 61 に示す。PPG-AUC<sub>[0:29h-4:30h]</sub>のベースラインから最大忍容量での最終評価時までの変化量をプラセボ群と対比較した調整平均の差は、リキシセナチド QD 群で -333.4 h.mg/dL、BID 群で -288.8 h.mg/dL であり、いずれも有意であった (いずれも p<0.0001)。

表 61 - 標準食食後血漿グルコース-時間曲線下面積のベースラインから最大忍容量での最終評価時までの変化量 - PP 集団全体 (PDY6797 試験)

AUC <sub>[0:29h-4:30h]</sub> (h.mg/dL) of postprandial plasma glucose after standardized breakfast test	Placebo (N=39)	Lixisenatide	
		QD (N=34)	BID (N=37)
Baseline			
Number	38	34	37
Mean (SD)	887.0 (166.9)	830.0 (156.1)	870.8 (175.6)
Median	877.1	818.2	869.4
Min : Max	575 : 1222	541 : 1133	524 : 1193
Endpoint			
Number	38	34	37
Mean (SD)	772.4 (140.5)	420.4 (105.7)	473.5 (126.9)
Median	758.3	393.0	437.3
Min : Max	517 : 1045	260 : 644	309 : 852
Change			
Number	38	34	37
Mean (SD)	-114.5 (126.6)	-409.6 (170.6)	-397.3 (202.8)
Median	-127.0	-391.2	-384.5
Min : Max	-356 : 193	-813 : 42	-769 : 329
LS mean (SE)	-94.1 (19.58)	-427.5 (20.40)	-382.9 (19.80)
LS mean difference vs. placebo			
Estimate (SE)	-	-333.4 (26.91)	-288.8 (26.12)
95% CI	-	(-386.78 to -280.00)	(-340.63 to -237.00)
p-value*	-	<.0001	<.0001

\*p-value derived using an ANCOVA model with treatment, cohort, ethnicity, and treatment-by-ethnicity interaction as fixed factors and baseline value as a covariate.

PGM=AVE0010/PDY6797/CSR\_03/BS/PGM\_RPT/i\_6\_2\_1\_eff.sas OUT=OUTPUT/i\_6\_2\_1\_eff\_GLUA.rtf (10SEP2008 - 10:13)

PPG-AUC<sub>[0:29h-4:30h]</sub>のベースラインから最大忍容量での最終評価時までの変化量を人種ごとに表 62 に示す。プラセボ群と対比較した調整平均の差は、日本人のリキシセナチド QD 群で -406.7 h.mg/dL、BID 群で -346.3 h.mg/dL、白人のリキシセナチド QD 群で -260.1 h.mg/dL、BID 群で -231.3 h.mg/dL であり、白人及び日本人のリキシセナチド QD 群及び BID 群の PPG-AUC の減少は、いずれもプラセボ群に比べて統計的に有意であった (いずれも p<0.0001)。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 62 - 人種ごとの標準食食後血漿グルコース-時間曲線下面積のベースラインから最大忍容量での最終評価時までの変化量- PP 集団 (PDY6797 試験)

AUC <sub>[0:29h-4:30h]</sub> (h.mg/dL) of postprandial plasma glucose after standardized breakfast test	Japanese			Caucasian		
	Placebo (N=21)	Lixisenatide		Placebo (N=18)	Lixisenatide	
		QD (N=17)	BID (N=20)		QD (N=17)	BID (N=17)
Baseline						
Number	21	17	20	17	17	17
Mean (SD)	871.6 (156.3)	877.0 (157.8)	861.3 (197.1)	905.9 (182.1)	782.9 (143.6)	881.9 (151.7)
Median	853.1	893.3	837.3	922.8	782.4	891.0
Min : Max	575 : 1219	546 : 1133	524 : 1193	628 : 1222	541 : 1075	614 : 1185
Endpoint						
Number	21	17	20	17	17	17
Mean (SD)	783.8 (136.6)	377.2 (109.2)	434.9 (130.5)	758.4 (148.2)	463.6 (84.6)	518.9 (109.5)
Median	760.5	350.9	399.2	756.2	481.8	506.6
Min : Max	531 : 1045	260 : 644	309 : 852	517 : 997	347 : 599	363 : 770
Change						
Number	21	17	20	17	17	17
Mean (SD)	-87.8 (127.6)	-499.8 (155.3)	-426.4 (240.9)	-147.6 (121.0)	-319.3 (136.4)	-363.0 (146.1)
Median	-119.5	-507.2	-432.0	-131.3	-336.7	-327.7
Min : Max	-297 : 193	-813 : -239	-769 : 329	-356 : 51	-593 : 42	-671 : -145
LS mean (SE)	-75.9 (25.53)	-482.5 (28.66)	-422.2 (25.98)	-112.3 (28.13)	-372.4 (28.06)	-343.6 (28.27)
LS mean difference vs. placebo						
Estimate (SE)	-	-406.7 (36.74)	-346.3 (35.15)	-	-260.1 (39.52)	-231.3 (38.63)
95% CI	-	(-479.53 to -333.77)	(-416.04 to -276.56)	-	(-338.52 to -181.73)	(-307.96 to -154.71)
p-value*	-	<.0001	<.0001	-	<.0001	<.0001

\*p-value derived using an ANCOVA model with treatment, cohort, ethnicity, and treatment-by-ethnicity interaction as fixed factors and baseline value as a covariate.

PGM=AVE0010/PDY6797/CSR\_03/BS/PGM\_RPT/i\_6\_2\_1\_eff.sas OUT=OUTPUT/i\_6\_2\_1\_eff\_GLUA\_byeth.rf (10SEP2008 - 10:13)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

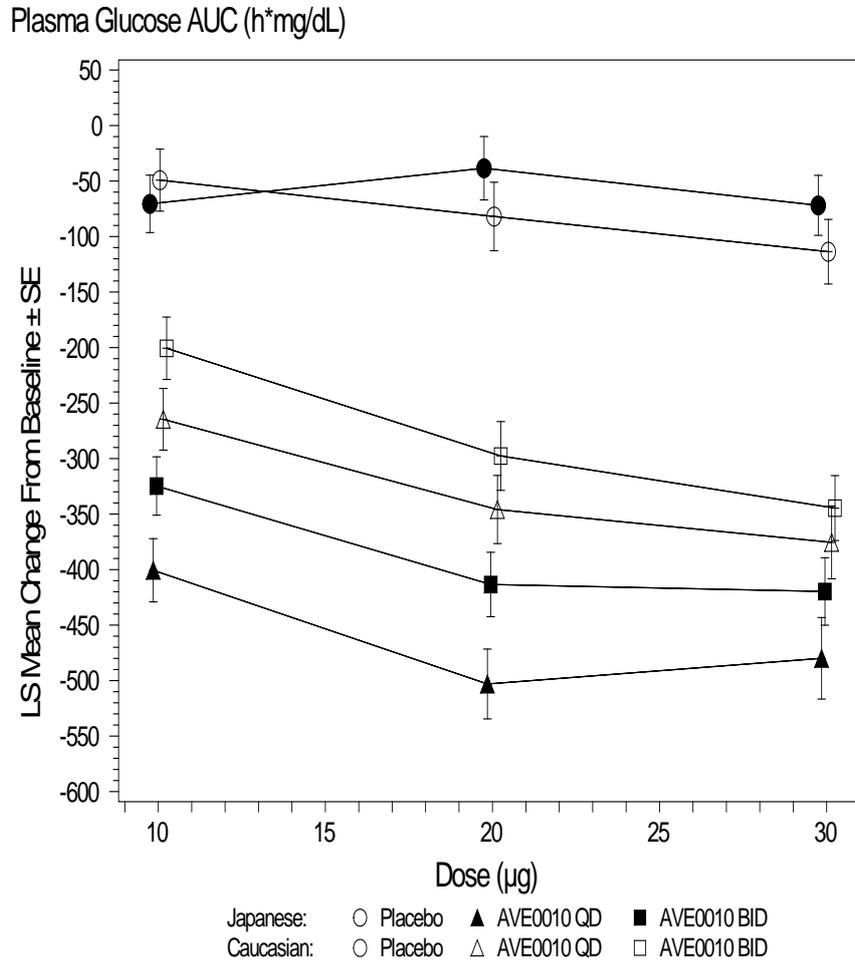
主要評価変数である PPG-AUC<sub>[0:29h-4:30h]</sub> のベースラインから最大忍容量での最終評価時までの変化量について、mITT 集団を用いた投与群と人種間の交互作用は統計的に有意であった ( $p = 0.0074$ )。また、その交互作用は量的なものであり、リキシセナチドの効果は各人種で見られ、効果の程度は白人よりも日本人でより大きかった。QD 及び BID 併合リキシセナチド群についてプラセボ群に対する両人種間の調整平均の差 ± 標準誤差 (95%信頼区間) は、 $-122.3 \pm 44.81$  h.mg/dL ( $-211.10, -33.51$ ) であった ( $p = 0.0074$ )。同様の差はリキシセナチド QD 群のみでも見られた。リキシセナチド QD 群のプラセボ群に対する日本人と白人間の変化量の調整平均の差 ± 標準誤差 (95%信頼区間) は、 $-160.6 \pm 46.13$  h.mg/dL ( $-252.55, -68.59$ ) であった ( $p = 0.0009$ )。

### 2.22.3.2 副次評価項目

#### 2.22.3.2.1 用量ごとの食後血糖値時間曲線下面積

標準食朝食後の PPG-AUC<sub>[0:29h-4:30h]</sub> のベースラインから 10、20 及び 30 µg での最終評価時までの変化量を人種ごとに図 23 に示す。各人種のリキシセナチド QD 群及び BID 群とも、プラセボ群と対比較した差はすべての用量で統計的に有意であった (いずれも  $p < 0.0001$ )。日本人では 20 µg で変化量が最大に達した。白人でも 20 µg で変化量が最大に達し、30 µg でも類似した変化量であった。両用量での変化量は、QD 群及び BID 群のいずれでも 10 µg 用量での変化量より大きかった。

図 23 - 各用量での食後血漿グルコース時間曲線下面積の変化量 - PP 集団 (PDY6797 試験)



### 2.22.3.2.2 用量ごとの食後 2 時間血漿グルコース

2 時間 PPG の用量ごと又は最大忍容量での最終評価時までの変化量を人種ごとに表 63 に示す。2 時間 PPG をプラセボ群と対比較した調整平均の差は、日本人ではリキシセナチド QD 群及び BID 群とも 20 µg で変化量が最大に達した。白人ではリキシセナチド QD 群及び BID 群とも 20 µg と 30 µg での低下は同程度であり、10 µg 用量での低下より大きかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスミア皮下注

表 63 - 人種ごとの標準食後 2 時間血漿グルコースのベースラインから各用量での最終評価時又は最大忍容量での最終評価時までの変化量 – PP 集団  
 (PDY6797 試験)

2-hour postprandial plasma glucose (mg/dL) after standardized breakfast test	Japanese			Caucasian		
	Placebo (N=21)	Lixisenatide		Placebo (N=18)	Lixisenatide	
		QD (N=17)	BID (N=20)		QD (N=17)	BID (N=17)
Baseline						
Number	21	17	20	18	17	17
Mean (SD)	254.7 (51.1)	257.3 (56.1)	240.4 (67.4)	254.2 (52.1)	220.6 (42.4)	249.2 (48.6)
Median	245.9	260.0	241.5	251.0	218.9	241.0
Min : Max	119 : 328	145 : 346	108 : 347	168 : 330	142 : 301	172 : 341
10 µg						
Number	20	17	19	18	17	17
Mean (SD)	228.4 (45.0)	110.0 (32.4)	140.4 (47.1)	236.2 (65.2)	144.9 (40.8)	181.2 (38.0)
Median	211.5	107.9	138.9	237.5	127.0	174.9
Min : Max	173 : 334	64 : 188	72 : 278	121 : 405	92 : 230	130 : 243
Change at 10 µg						
Number	20	17	19	18	17	17
Mean (SD)	-25.9 (34.5)	-147.2 (56.9)	-99.8 (85.1)	-18.0 (36.7)	-75.7 (49.3)	-68.1 (45.3)
Median	-36.6	-151.9	-112.1	-16.9	-82.0	-58.9
Min : Max	-73 : 87	-272 : -61	-226 : 170	-76 : 81	-150 : 41	-154 : -4
LS mean (SE)	-19.3 (9.77)	-138.3 (10.76)	-102.3 (9.89)	-11.6 (10.19)	-91.1 (10.49)	-64.6 (10.53)
LS mean difference vs. placebo						
Estimate (SE)	-	-119.0 (13.89)	-83.1 (13.51)	-	-79.5 (14.47)	-53.0 (14.22)
95% CI	-	(-146.56 to -91.46)	(-109.89 to -56.26)	-	(-108.21 to -50.81)	(-81.24 to -24.81)
20 µg						
Number	20	17	19	18	17	17
Mean (SD)	242.8 (44.4)	76.8 (14.1)	109.9 (55.6)	232.8 (63.7)	117.4 (35.1)	143.9 (38.7)
Median	235.5	76.9	87.9	215.9	116.0	145.0
Min : Max	164 : 331	55 : 111	72 : 298	104 : 406	63 : 196	89 : 223
Change at 20 µg						
Number	20	17	19	18	17	17
Mean (SD)	-13.2 (59.8)	-180.5 (49.8)	-126.3 (100.4)	-21.4 (52.9)	-103.2 (58.9)	-105.4 (51.8)
Median	-12.1	-180.9	-149.0	-36.6	-113.0	-98.0
Min : Max	-97 : 148	-265 : -71	-259 : 190	-104 : 82	-218 : 54	-181 : -18

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

2-hour postprandial plasma glucose (mg/dL) after standardized breakfast test	Japanese			Caucasian		
	Placebo (N=21)	Lixisenatide		Placebo (N=18)	Lixisenatide	
		QD (N=17)	BID (N=20)		QD (N=17)	BID (N=17)
LS mean (SE)	-6.6 (10.51)	-173.5 (11.56)	-136.7 (10.62)	-16.2 (10.94)	-126.8 (11.25)	-104.8 (11.31)
LS mean difference vs. placebo						
Estimate (SE)	-	-166.9 (14.90)	-130.2 (14.56)	-	-110.7 (15.54)	-88.6 (15.27)
95% CI	-	(-196.47 to -137.34)	(-159.04 to -101.28)	-	(-141.51 to -79.86)	(-118.90 to -58.33)
30 µg						
Number	20	11	16	18	14	17
Mean (SD)	226.7 (44.7)	82.3 (39.5)	107.6 (45.6)	216.8 (51.0)	97.5 (29.5)	129.5 (45.1)
Median	233.5	72.1	90.0	218.0	105.9	105.9
Min : Max	127 : 285	59 : 199	69 : 232	138 : 333	37 : 132	76 : 232
Change at 30 µg						
Number	20	11	16	18	14	17
Mean (SD)	-29.4 (54.2)	-158.1 (40.7)	-134.9 (93.4)	-37.4 (40.9)	-125.2 (43.2)	-119.7 (57.4)
Median	-31.0	-176.0	-142.0	-34.0	-125.5	-111.0
Min : Max	-131 : 115	-212 : -83	-260 : 124	-121 : 40	-195 : -21	-235 : -30
LS mean (SE)	-19.8 (9.98)	-159.8 (13.52)	-135.5 (11.12)	-29.5 (10.36)	-141.9 (11.66)	-115.3 (10.72)
LS mean difference vs. placebo						
Estimate (SE)	-	-140.0 (16.06)	-115.7 (14.30)	-	-112.4 (15.39)	-85.9 (14.38)
95% CI	-	(-171.93 to -108.08)	(-144.13 to -87.29)	-	(-143.00 to -81.83)	(-114.45 to -57.30)
Highest well tolerated dose						
Number	21	17	20	18	17	17
Mean (SD)	226.1 (43.6)	86.6 (44.1)	102.5 (41.9)	216.8 (51.0)	100.2 (32.1)	129.5 (45.1)
Median	232.9	72.1	86.5	218.0	105.9	105.9
Min : Max	127 : 285	59 : 205	69 : 232	138 : 333	37 : 161	76 : 232
Change at highest well tolerated dose						
Number	21	17	20	18	17	17
Mean (SD)	-28.6 (53.0)	-170.7 (55.7)	-137.8 (88.9)	-37.4 (40.9)	-120.4 (47.5)	-119.7 (57.4)
Median	-27.9	-178.0	-142.0	-34.0	-122.0	-111.0
Min : Max	-131 : 115	-277 : -73	-260 : 124	-121 : 40	-195 : -21	-235 : -30
LS mean (SE)	-20.6 (9.64)	-160.3 (10.83)	-141.4 (9.75)	-30.0 (10.26)	-140.1 (10.56)	-116.0 (10.60)
LS mean difference vs. placebo						
Estimate (SE)	-	-139.7 (13.82)	-120.8 (13.27)	-	-110.0 (14.56)	-86.0 (14.32)
95% CI	-	(-167.14 to -112.31)	(-147.12 to -94.47)	-	(-138.93 to -81.15)	(-114.43 to -57.63)

PGM=AVE0010/PDY6797/CSR\_03/BS/PGM\_RPT/i\_6\_2\_3\_eff.sas OUT=OUTPUT/i\_6\_2\_3\_eff\_GLU5\_byeth.rf (10SEP2008 - 10:20)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

### 2.22.3.2.3 空腹時血漿グルコース

FPG のベースラインから最大忍容量での最終評価時までの変化量を人種ごとに表 64 に示す。FPG のプラセボ群と対比較した調整平均の差は、日本のリキシセナチド QD 群で  $-22.3$  mg/dL、BID 群で  $-31.1$  mg/dL であり、白人では QD 群で  $-14.9$  mg/dL、BID 群で  $-22.6$  mg/dL であった。

### 2.22.3.2.4 HbA1c

HbA1c のベースラインから最大忍容量での最終評価時までの変化量を人種ごとに表 65 に示す。HbA1c のプラセボ群と対比較した調整平均の差は、日本人のリキシセナチド QD 群で  $-0.76\%$ 、BID 群で  $-0.89\%$  であり、白人の QD 群で  $-0.31\%$ 、BID 群で  $-0.56\%$  であった。

### 2.22.3.2.5 体重

体重のベースラインから最大忍容量での最終評価時までの変化量をプラセボ群と対比較した調整平均の差は、日本人のリキシセナチド QD 群で  $0.36$  kg、BID 群で  $0.34$  kg であり、白人患者の QD 群で  $-1.54$  kg、BID 群で  $-1.32$  kg であった。

プラセボ群で日本人 1 名の体重が  $12.5$  kg の減少を示した。この患者の体重は、スクリーニング時、ベースライン及び投与終了時で、それぞれ  $64.0$ 、 $76.0$  及び  $63.5$  kg と記録されており、ベースラインの体重が間違っ て記録されていた疑いがあった。当該患者を除いた場合、プラセボ群との調整平均の差は、全患者のリキシセナチド QD 群で  $-0.85$  kg ( $p = 0.0113$ )、BID 群で  $-0.80$  kg ( $p = 0.015$ ) であった。また、人種ごとのプラセボ群と対比較した調整平均の差 (95%信頼区間) は、日本人患者でのリキシセナチド QD 群で  $-0.18$  kg ( $-1.10, 0.73$ )、BID 群で  $-0.27$  kg ( $-1.14, 0.16$ ) であり、有意な体重減少ではなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 64 - 人種ごとの空腹時血漿グルコースのベースラインから最大忍容量での最終評価時までの変化量 - PP 集団 (PDY6797 試験)

Fasting plasma glucose (mg/dL)	Japanese			Caucasian		
	Placebo (N=21)	Lixisenatide		Placebo (N=18)	Lixisenatide	
		QD (N=17)	BID (N=20)		QD (N=17)	BID (N=17)
Baseline						
Number	21	17	20	18	17	17
Mean (SD)	147.6 (33.1)	154.3 (25.3)	167.1 (31.5)	185.9 (38.8)	171.6 (33.8)	171.8 (48.0)
Median	152.9	156.0	156.9	188.5	161.1	165.0
Min : Max	99 : 205	98 : 199	121 : 215	118 : 264	129 : 255	98 : 305
Highest well tolerated dose						
Number	21	17	20	18	17	17
Mean (SD)	139.9 (32.6)	119.7 (21.2)	115.8 (27.0)	160.6 (38.7)	140.6 (21.2)	132.9 (15.4)
Median	136.9	123.9	107.5	155.9	141.1	127.0
Min : Max	80 : 214	66 : 151	86 : 188	81 : 245	102 : 180	114 : 172
Change at highest well tolerated dose						
Number	21	17	20	18	17	17
Mean (SD)	-7.8 (25.6)	-34.6 (22.6)	-51.2 (25.2)	-25.3 (44.4)	-31.0 (28.7)	-38.9 (46.2)
Median	-2.9	-33.9	-48.5	-30.4	-15.0	-37.1
Min : Max	-62 : 38	-74 : 9	-105 : 1	-98 : 101	-101 : -2	-160 : 52
LS mean (SE)	-18.7 (5.62)	-41.1 (6.21)	-49.8 (5.64)	-11.8 (6.09)	-26.8 (6.06)	-34.4 (6.13)
LS mean difference vs. placebo						
Estimate (SE)	-	-22.3 (8.00)	-31.1 (7.75)	-	-14.9 (8.33)	-22.6 (8.32)
95% CI	-	(-38.20 to -6.47)	(-46.43 to -15.68)	-	(-31.47 to 1.57)	(-39.06 to -6.04)

PGM=AVE0010/PDY6797/CSR\_03/BS/PGM\_RPT/i\_6\_2\_3\_eff.sas OUT=OUTPUT/i\_6\_2\_3\_eff\_GLU1\_byeth.rtf (10SEP2008 - 10:21)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 65 - 人種ごとの HbA1c のベースラインから最大忍容量での最終評価時までの変化量 – PP 集団 (PDY6797 試験)

HbA1c (%)	Japanese			Caucasian		
	Placebo (N=21)	Lixisenatide		Placebo (N=18)	Lixisenatide	
		QD (N=17)	BID (N=20)		QD (N=17)	BID (N=17)
Baseline						
Number	21	17	20	18	17	17
Mean (SD)	8.64 (0.76)	8.59 (0.70)	8.64 (0.88)	8.11 (0.65)	7.75 (0.54)	8.32 (0.81)
Median	8.60	8.40	8.75	8.10	7.80	8.20
Min : Max	7.5 : 9.8	7.5 : 9.9	7.1 : 10.3	6.9 : 9.3	6.7 : 8.8	7.0 : 9.5
Highest well tolerated dose						
Number	21	17	20	18	17	17
Mean (SD)	8.20 (0.67)	7.41 (0.46)	7.32 (0.83)	7.74 (0.71)	7.17 (0.44)	7.35 (0.76)
Median	8.30	7.30	7.00	7.90	7.10	7.10
Min : Max	6.9 : 9.6	6.6 : 8.3	6.3 : 9.3	6.4 : 8.9	6.5 : 7.9	6.4 : 8.9
Change at highest well tolerated dose						
Number	21	17	20	18	17	17
Mean (SD)	-0.43 (0.37)	-1.18 (0.44)	-1.32 (0.56)	-0.37 (0.50)	-0.58 (0.32)	-0.98 (0.34)
Median	-0.30	-1.10	-1.20	-0.30	-0.60	-1.00
Min : Max	-1.1 : 0.1	-2.3 : -0.5	-2.5 : -0.5	-1.7 : 0.3	-1.2 : 0.2	-1.4 : 0.0
LS mean (SE)	-0.37 (0.090)	-1.13 (0.100)	-1.26 (0.091)	-0.44 (0.095)	-0.75 (0.101)	-1.00 (0.098)
LS mean difference vs. placebo						
Estimate (SE)	-	-0.76 (0.128)	-0.89 (0.122)	-	-0.31 (0.134)	-0.56 (0.133)
95% CI	-	(-1.012 to -0.505)	(-1.133 to -0.648)	-	(-0.573 to -0.043)	(-0.820 to -0.293)

PGM=AVE0010/PDY6797/CSR\_03/BS/PGM\_RPT/i\_6\_2\_3\_eff.sas OUT=OUTPUT/i\_6\_2\_3\_eff\_HBA1C\_byeth.rtf (10SEP2008 - 10:22)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

### 2.22.3.2.6 インスリン

標準食朝食後の血漿インスリン  $AUC_{[0:29h-4:30h]}$  のベースラインから各用量又は最大忍容量での最終評価時までの変化量について、日本人の QD 群で用量反応性が認められた。

空腹時インスリンのベースラインから最大忍容量での最終評価時までの変化量につき、プラセボ群と対比較した調整平均の差±標準誤差は、日本人のリキシセナチド QD 群で  $-0.26 \pm 1.30 \mu\text{IU/mL}$ 、 $\text{BID}$  群で  $0.36 \pm 1.22 \mu\text{IU/mL}$  であり、白人の QD 群で  $0.90 \pm 1.34 \mu\text{IU/mL}$ 、 $\text{BID}$  群で  $3.72 \pm 1.34 \mu\text{IU/mL}$  であった。

### 2.22.3.2.7 グルカゴン

標準食朝食後の血漿グルカゴン  $AUC_{[0:29h-4:30h]}$  のベースラインから各用量又は最大忍容量での最終評価時までの変化量については、両人種とも用量反応性は認められなかった。

空腹時グルカゴンのベースラインから最大忍容量での最終評価時までの変化量につき、プラセボ群と対比較した調整平均の差±標準誤差は、日本人のリキシセナチド QD 群で  $-0.75 \pm 3.85 \text{ pg/mL}$ 、 $\text{BID}$  群で  $1.22 \pm 3.69 \text{ pg/mL}$  であり、白人の QD 群で  $-10.96 \pm 4.04 \text{ pg/mL}$ 、 $\text{BID}$  群で  $1.25 \pm 3.99 \text{ pg/mL}$  であった。

### 2.22.3.2.8 フルクトサミン

フルクトサミンのベースラインからの最大忍容量での最終評価時までの変化量につき、プラセボと対比較した調整平均の差±標準誤差は、日本人のリキシセナチド QD 群で  $-33.6 \pm 8.36 \mu\text{mol/L}$ 、 $\text{BID}$  群で  $-51.6 \pm 7.85 \mu\text{mol/L}$  であり、白人の QD 群で  $-8.6 \pm 8.81 \mu\text{mol/L}$ 、 $\text{BID}$  群で  $-27.0 \pm 8.64 \mu\text{mol/L}$  であった。

## 2.22.4 安全性の評価

### 2.22.4.1 曝露状況

曝露状況を表 66 に示す。平均投与期間は 36.84～38.80 日間の範囲であった。

人種ごとの試験終了時点での最終投与量を表 67 に示す。試験終了時点で 20  $\mu\text{g}$  以上の用量が投与された患者の割合は、85% (17/20 名、日本人の QD 群) から 100% (21/21 名、日本人のプラセボ群) の範囲であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 66 - 曝露状況 - 安全性解析対象集団\* (PDY6797 試験)

	Japanese			Caucasian		
	Placebo (N=21)	Lixisenatide		Placebo (N=19)	Lixisenatide	
		QD (N=20)	BID (N=22)		QD (N=19)	BID (N=19)
Extent of exposure (days)						
Number	21	20	22	19	19	19
Mean (SD)	38.19 (2.96)	38.80 (3.17)	38.23 (3.26)	36.84 (9.29)	38.42 (3.50)	36.89 (9.30)
Median	37.00	37.00	37.00	37.00	37.00	37.00
Min : Max	35.0 : 44.0	36.0 : 45.0	35.0 : 44.0	1.0 : 44.0	35.0 : 44.0	1.0 : 44.0
Number (%) subjects**:						
Day 1 - 2	0	0	0	1 (5.3%)	0	1 (5.3%)
Day 3 - 9	0	0	0	0	0	0
Day 10 - 16	0	0	0	0	0	0
Day 17 - 23	0	0	0	0	0	0
Day 24 - 30	0	0	0	0	0	0
Day 31 - 37	16 (76.2%)	12 (60.0%)	14 (63.6%)	11 (57.9%)	13 (68.4%)	11 (57.9%)
Day 38 - 44	5 (23.8%)	7 (35.0%)	8 (36.4%)	7 (36.8%)	6 (31.6%)	7 (36.8%)
> Day 44	0	1 (5.0%)	0	0	0	0

\*Subjects who were randomized and exposed.

\*\*1st cohort subjects had one week longer duration than 2nd cohort subjects.

PGM=AVE0010/PDY6797/CSR\_03/BS/PGM\_RPT/i\_6\_1\_3\_expose.sas OUT=OUTPUT/i\_6\_1\_3\_expose.rtf (09SEP2008 - 10:32)

表 67 - 人種ごとの試験終了時点での最終投与量の患者の割合- 安全性解析対象集団\* (PDY6797 試験)

Final dose	Japanese			Caucasian		
	Placebo (N=21)	Lixisenatide		Placebo (N=19)	Lixisenatide	
		QD (N=20)	BID (N=22)		QD (N=19)	BID (N=19)
5 µg	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
10 µg	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)
15 µg	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)	0	0	0
20 µg	1 (4.8%)	2 (10.0%)	2 (9.1%)	0	2 (10.5%)	0
25 µg	0	4 (20.0%)	2 (9.1%)	0	1 (5.3%)	0
30 µg	20 (95.2%)	11 (55.0%)	16 (72.7%)	18 (94.7%)	15 (78.9%)	18 (94.7%)

\*Subjects who were randomized and exposed.

PGM=AVE0010/PDY6797/CSR\_03/BS/PGM\_RPT/i\_6\_1\_3\_dose.sas OUT=OUTPUT/i\_6\_1\_3\_dose\_final.rtf (09SEP2008 - 12:25)

## 2.22.4.2 有害事象

### 2.22.4.2.1 有害事象の要約

TEAE の要約を人種ごとに表 68 に示す。TEAE が発現した患者数及び発現率は、日本人及び白人のリキシセナチド QD 群及び BID 群で類似していた。

#### 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

総じて、安全性に関して日本人及び白人患者間で明らかな違いは認められなかった。

治験期間中に死亡及び重症低血糖症は報告されなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE が 3 名 4 件に見られた。その中の 2 名（白人のプラセボ群、リキシセナチド BID 群各 1 名）は、重篤な TEAE であり、初回投与後に発現した。他の 1 名は日本人のリキシセナチド BID 群であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスミア皮下注

表 68 - 人種ごとの TEAE の要約 - 安全性解析対象集団\* (PDY6797 試験)

	Japanese			Caucasian		
	Placebo (N=21)	Lixisenatide		Placebo (N=19)	Lixisenatide	
QD (N=20)		BID (N=22)	QD (N=19)		BID (N=19)	
Subjects with any TEAE	13 (61.9%)	17 (85.0%)	17 (77.3%)	16 (84.2%)	18 (94.7%)	14 (73.7%)
Subjects with any serious TEAE	0	0	0	1 (5.3%)	0	1 (5.3%)
Subjects permanently discontinued due to TEAE	0	0	1 (4.5%)	1 (5.3%)	0	1 (5.3%)

\*Subjects who were randomized and exposed.

TEAE = treatment emergent adverse event.

PGM=AVE0010/PDY6797/CSR\_03/BS/PGM\_RPT/i\_6\_3\_aeover.sas OUT=OUTPUT/i\_6\_3\_aeover.rtf (09SEP2008 - 15:01)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

2.22.4.2.2 有害事象の発現状況

TEAE の発現頻度を人種ごとに表 69に示す。発現した主な TEAE は胃腸障害（器官別大分類）であり、最も高頻度で見られた TEAE は悪心であった。

報告された TEAE の程度は、軽度又は中等度が主であった。

表 69 - 人種ごとの TEAE - 安全性解析対象集団（PDY6797 試験）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Japanese			Caucasian		
	Placebo (N=21)	Lixisenatide		Placebo (N=19)	Lixisenatide	
		QD (N=20)	BID (N=22)		QD (N=19)	BID (N=19)
Any class	13 (61.9%)	17 (85.0%)	17 (77.3%)	16 (84.2%)	18 (94.7%)	14 (73.7%)
感染症および寄生虫症	3 (14.3%)	4 (20.0%)	2 (9.1%)	4 (21.1%)	4 (21.1%)	3 (15.8%)
鼻咽頭炎	3 (14.3%)	4 (20.0%)	1 (4.5%)	2 (10.5%)	0	1 (5.3%)
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (4.5%)	0	1 (5.3%)	0
鼻炎	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)
インフルエンザ	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
ウイルス血症	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (5.3%)
咽頭炎	1 (4.8%)	0	0	0	0	0
上気道感染	0	0	0	1 (5.3%)	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	1 (5.3%)
貧血	0	0	0	0	0	1 (5.3%)
代謝および栄養障害	3 (14.3%)	7 (35.0%)	8 (36.4%)	1 (5.3%)	6 (31.6%)	5 (26.3%)
低血糖症	2 (9.5%)	4 (20.0%)	7 (31.8%)	0	5 (26.3%)	2 (10.5%)
食欲減退	0	3 (15.0%)	1 (4.5%)	1 (5.3%)	2 (10.5%)	4 (21.1%)
低血糖性意識消失	1 (4.8%)	0	0	0	0	0
精神障害	1 (4.8%)	1 (5.0%)	1 (4.5%)	0	3 (15.8%)	2 (10.5%)
不安	0	0	1 (4.5%)	0	1 (5.3%)	0
不快気分	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
不眠症	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
気力低下	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
中期不眠症	0	0	0	0	0	1 (5.3%)
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	1 (5.3%)
緊張	1 (4.8%)	0	0	0	0	0
神経系障害	5 (23.8%)	6 (30.0%)	0	7 (36.8%)	5 (26.3%)	5 (26.3%)
頭痛	1 (4.8%)	3 (15.0%)	0	7 (36.8%)	3 (15.8%)	4 (21.1%)
浮動性めまい	1 (4.8%)	3 (15.0%)	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)
振戦	0	2 (10.0%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)
頭部不快感	0	1 (5.0%)	0	0	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Japanese			Caucasian		
	Placebo (N=21)	Lixisenatide		Placebo (N=19)	Lixisenatide	
		QD (N=20)	BID (N=22)		QD (N=19)	BID (N=19)
精神的機能障害	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
坐骨神経痛	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
傾眠	1 (4.8%)	0	0	0	1 (5.3%)	0
体位性めまい	1 (4.8%)	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	1 (4.8%)	0	0	0	0	0
味覚減退	0	0	0	1 (5.3%)	0	0
眼障害	1 (4.8%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
視力障害	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
霧視	1 (4.8%)	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
乗物酔い	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
心臓障害	1 (4.8%)	1 (5.0%)	2 (9.1%)	1 (5.3%)	2 (10.5%)	3 (15.8%)
動悸	0	1 (5.0%)	0	0	0	1 (5.3%)
狭心症	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
左脚ブロック	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
不整脈	0	0	1 (4.5%)	0	0	0
第二度房室ブロック	0	0	0	0	0	1 (5.3%)
右脚ブロック	0	0	0	0	0	1 (5.3%)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイ特症候群	0	0	1 (4.5%)	0	0	0
冠動脈疾患	0	0	0	1 (5.3%)	0	0
上室性期外収縮	1 (4.8%)	0	0	0	0	0
血管障害	1 (4.8%)	3 (15.0%)	0	0	0	1 (5.3%)
起立性低血圧	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
末梢冷感	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
ほてり	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
高血圧	0	0	0	0	0	1 (5.3%)
潮紅	1 (4.8%)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.8%)	2 (10.0%)	1 (4.5%)	2 (10.5%)	1 (5.3%)	4 (21.1%)
鼻出血	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)
あくび	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)	0	0	0
咳嗽	0	0	0	2 (10.5%)	0	2 (10.5%)
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	2 (10.5%)
アレルギー性鼻炎	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
上気道閉塞	0	0	0	0	0	1 (5.3%)
喘息	1 (4.8%)	0	0	0	0	0
発声障害	0	0	0	1 (5.3%)	0	0
鼻漏	0	0	0	1 (5.3%)	0	0
胃腸障害	3 (14.3%)	12 (60.0%)	11 (50.0%)	5 (26.3%)	12 (63.2%)	10 (52.6%)
悪心	0	10 (50.0%)	4 (18.2%)	1 (5.3%)	6 (31.6%)	4 (21.1%)
下痢	1 (4.8%)	1 (5.0%)	5 (22.7%)	4 (21.1%)	2 (10.5%)	4 (21.1%)
嘔吐	0	2 (10.0%)	4 (18.2%)	0	3 (15.8%)	2 (10.5%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Japanese			Caucasian		
	Placebo (N=21)	Lixisenatide		Placebo (N=19)	Lixisenatide	
		QD (N=20)	BID (N=22)		QD (N=19)	BID (N=19)
便秘	1 (4.8%)	2 (10.0%)	3 (13.6%)	0	0	1 (5.3%)
腹部膨満	0	2 (10.0%)	0	1 (5.3%)	2 (10.5%)	1 (5.3%)
消化不良	0	0	2 (9.1%)	0	2 (10.5%)	1 (5.3%)
おくび	0	2 (10.0%)	0	0	0	2 (10.5%)
腹部不快感	1 (4.8%)	1 (5.0%)	2 (9.1%)	0	0	1 (5.3%)
上腹部痛	1 (4.8%)	0	1 (4.5%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)
鼓腸	0	0	0	0	0	3 (15.8%)
腹痛	1 (4.8%)	2 (10.0%)	0	0	0	0
硬便	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
逆流性食道炎	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
心窩部不快感	0	0	1 (4.5%)	0	0	0
皮膚および皮下組 織障害	1 (4.8%)	3 (15.0%)	5 (22.7%)	0	3 (15.8%)	4 (21.1%)
多汗症	0	3 (15.0%)	4 (18.2%)	0	2 (10.5%)	3 (15.8%)
発疹	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)
冷汗	1 (4.8%)	0	2 (9.1%)	0	0	0
ざ瘡	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
筋骨格系および結 合組織障害	0	2 (10.0%)	0	0	2 (10.5%)	2 (10.5%)
背部痛	0	1 (5.0%)	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)
筋肉痛	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
四肢痛	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
関節痛	0	0	0	0	0	1 (5.3%)
腎および尿路障害	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)
頻尿	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)
排尿困難	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
乏尿	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
生殖系および乳房 障害	0	0	0	1 (5.3%)	0	0
骨盤不快感	0	0	0	1 (5.3%)	0	0
一般・全身障害お よび投与部位の 状態	2 (9.5%)	6 (30.0%)	7 (31.8%)	3 (15.8%)	5 (26.3%)	5 (26.3%)
疲労	0	0	2 (9.1%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)	3 (15.8%)
悪寒	0	3 (15.0%)	1 (4.5%)	0	0	0
熱感	0	1 (5.0%)	0	0	1 (5.3%)	0
無力症	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)	0	0	0
注射部位血腫	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)
異常感	0	0	2 (9.1%)	0	0	0
胸部不快感	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
冷感	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
インフルエンザ 様疾患	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
注射部位出血	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
注射部位疼痛	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
注射部位反応	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
易刺激性	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
カテーテル留置 部位関連反応	0	0	0	0	0	1 (5.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Japanese			Caucasian		
	Placebo (N=21)	Lixisenatide		Placebo (N=19)	Lixisenatide	
		QD (N=20)	BID (N=22)		QD (N=19)	BID (N=19)
空腹	0	0	1 (4.5%)	1 (5.3%)	0	0
早期満腹	0	0	0	0	0	1 (5.3%)
適用部位紅斑	1 (4.8%)	0	0	0	0	0
口渴	1 (4.8%)	0	0	0	0	0
臨床検査	1 (4.8%)	0	0	1 (5.3%)	3 (15.8%)	0
血中ビリルビン 増加	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
血中ブドウ糖 減少	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
心電図QRS 群延長	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
心電図T波逆 転	1 (4.8%)	0	0	0	1 (5.3%)	0
血中カリウム増 加	0	0	0	1 (5.3%)	0	0
収縮期血圧低 下	0	0	0	1 (5.3%)	0	0
傷害、中毒および 処置合併症	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
関節損傷	0	0	0	0	1 (5.3%)	0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide combined group, then the lixisenatide QD combined group, then the lixisenatide BID combined group.

PGM=PRODOPSAVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6797\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_teae\_6797\_s\_t\_i.rtf (07JUL2011 - 17:57)

高頻度で見られた TEAE の悪心、嘔吐及び下痢について、人種ごと、用量ごとの発現状況を表 70 に示す。悪心、嘔吐及び下痢の人種間での内訳は類似しており、特に 20 µg の QD 群で悪心、嘔吐及び下痢が発現した日本人の数は白人とほぼ同じであった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 70 - 人種ごとの増量段階別、悪心、嘔吐、下痢の発現頻度 - 安全性解析対象集団\* (PDY6797 試験)

	Japanese			Caucasian		
	Placebo (N=21)	Lixisenatide		Placebo (N=19)	Lixisenatide	
		QD (N=20)	BID (N=22)		QD (N=19)	BID (N=19)
Nausea total	0	10 (50.0%)	4 (18.2%)	1 (5.3%)	6 (31.6%)	4 (21.1%)
Single dose						
5 µg	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
10 µg	0	1 (5.0%)	0	0	2 (10.5%)	0
Repeating dose						
5 µg	0	0	0	0	0	1 (5.3%)
10 µg	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)	0	3 (15.8%)	0
15 µg	0	2 (10.0%)	0	0	2 (10.5%)	0
20 µg	0	5 (25.0%)	2 (9.1%)	1 (5.3%)	4 (21.1%)	3 (15.8%)
25 µg	0	2 (10.0%)	1 (4.5%)	0	2 (10.5%)	2 (10.5%)
30 µg	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
Vomiting total	0	2 (10.0%)	4 (18.2%)	0	3 (15.8%)	2 (10.5%)
Single dose						
5 µg	0	0	0	0	0	0
10 µg	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)	0	0	0
Repeating dose						
5 µg	0	0	0	0	0	1 (5.3%)
10 µg	0	0	1 (4.5%)	0	2 (10.5%)	0
15 µg	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
20 µg	0	1 (5.0%)	2 (9.1%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)
25 µg	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
30 µg	0	0	0	0	0	1 (5.3%)
Diarrhea total	1 (4.8%)	1 (5.0%)	5 (22.7%)	4 (21.1%)	2 (10.5%)	4 (21.1%)
Single dose						
5 µg	0	0	0	0	0	1 (5.3%)
10 µg	0	0	1 (4.5%)	1 (5.3%)	0	2 (10.5%)
Repeating dose						
5 µg	0	0	0	0	0	0
10 µg	1 (4.8%)	0	1 (4.5%)	1 (5.3%)	0	1 (5.3%)
15 µg	0	0	1 (4.5%)	1 (5.3%)	0	0
20 µg	0	0	2 (9.1%)	0	1 (5.3%)	0
25 µg	0	0	0	1 (5.3%)	0	0
30 µg	0	1 (5.0%)	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)

\*Subjects who were randomized and exposed.

PGM=AVE0010/PDY6797/CSR\_03/BS/PGM\_RPT/i\_6\_3\_nvd.sas OUT=OUTPUT/i\_6\_3\_nvd.rtf (09SEP2008 - 12:12)

TEAE の発現率と治験終了時の抗リキシセナチド抗体の有無に関して、明らかな相関はなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

2.22.4.2.3 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現状況を人種ごとに表 71 に示す。いずれかの群で 15% 以上の発現率であった治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、悪心及び低血糖症であった。

表 71 - 人種ごとの治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団 (PDY6797 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Japanese			Caucasian		
	Placebo (N=21)	Lixisenatide		Placebo (N=19)	Lixisenatide	
		QD (N=20)	BID (N=22)		QD (N=19)	BID (N=19)
Any class	8 (38.1%)	14 (70.0%)	16 (72.7%)	4 (21.1%)	13 (68.4%)	9 (47.4%)
感染症および寄生 虫症	0	0	0	1 (5.3%)	0	0
鼻炎	0	0	0	1 (5.3%)	0	0
代謝および栄養障 害	3 (14.3%)	6 (30.0%)	7 (31.8%)	1 (5.3%)	5 (26.3%)	5 (26.3%)
低血糖症	2 (9.5%)	3 (15.0%)	6 (27.3%)	0	4 (21.1%)	2 (10.5%)
食欲減退	0	3 (15.0%)	1 (4.5%)	1 (5.3%)	2 (10.5%)	4 (21.1%)
低血糖性意識 消失	1 (4.8%)	0	0	0	0	0
精神障害	1 (4.8%)	1 (5.0%)	0	0	1 (5.3%)	0
不快気分	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
気力低下	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
緊張	1 (4.8%)	0	0	0	0	0
神経系障害	2 (9.5%)	5 (25.0%)	0	2 (10.5%)	2 (10.5%)	1 (5.3%)
浮動性めまい	1 (4.8%)	3 (15.0%)	0	0	1 (5.3%)	0
振戦	0	2 (10.0%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)
頭痛	0	2 (10.0%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0
頭部不快感	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
精神的機能障 害	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
感覚鈍麻	1 (4.8%)	0	0	0	0	0
眼障害	1 (4.8%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
視力障害	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
霧視	1 (4.8%)	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
乗物酔い	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
心臓障害	1 (4.8%)	1 (5.0%)	1 (4.5%)	0	0	0
動悸	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
不整脈	0	0	1 (4.5%)	0	0	0
上室性期外収 縮	1 (4.8%)	0	0	0	0	0
血管障害	1 (4.8%)	2 (10.0%)	0	0	0	0
末梢冷感	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
ほてり	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
潮紅	1 (4.8%)	0	0	0	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Japanese			Caucasian		
	Placebo (N=21)	Lixisenatide		Placebo (N=19)	Lixisenatide	
		QD (N=20)	BID (N=22)		QD (N=19)	BID (N=19)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)	0	0	0
あくび	0	1 (5.0%)	1 (4.5%)	0	0	0
胃腸障害	1 (4.8%)	12 (60.0%)	10 (45.5%)	2 (10.5%)	10 (52.6%)	6 (31.6%)
悪心	0	10 (50.0%)	4 (18.2%)	1 (5.3%)	6 (31.6%)	3 (15.8%)
嘔吐	0	2 (10.0%)	4 (18.2%)	0	2 (10.5%)	1 (5.3%)
便秘	0	2 (10.0%)	3 (13.6%)	0	0	0
腹部膨満	0	2 (10.0%)	0	0	2 (10.5%)	0
おくび	0	2 (10.0%)	0	0	0	2 (10.5%)
腹部不快感	1 (4.8%)	1 (5.0%)	2 (9.1%)	0	0	1 (5.3%)
下痢	0	0	3 (13.6%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0
消化不良	0	0	2 (9.1%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)
腹痛	0	2 (10.0%)	0	0	0	0
鼓腸	0	0	0	0	0	2 (10.5%)
硬便	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
逆流性食道炎	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
上腹部痛	1 (4.8%)	0	1 (4.5%)	0	0	0
心窩部不快感	0	0	1 (4.5%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (4.8%)	3 (15.0%)	5 (22.7%)	0	2 (10.5%)	1 (5.3%)
多汗症	0	3 (15.0%)	3 (13.6%)	0	2 (10.5%)	1 (5.3%)
冷汗	1 (4.8%)	0	2 (9.1%)	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
頻尿	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.8%)	6 (30.0%)	5 (22.7%)	1 (5.3%)	3 (15.8%)	2 (10.5%)
悪寒	0	3 (15.0%)	1 (4.5%)	0	0	0
疲労	0	0	1 (4.5%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)
熱感	0	1 (5.0%)	0	0	1 (5.3%)	0
異常感	0	0	2 (9.1%)	0	0	0
無力症	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
胸部不快感	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
冷感	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
注射部位出血	0	1 (5.0%)	0	0	0	0
注射部位反応	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
易刺激性	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
空腹	0	0	1 (4.5%)	1 (5.3%)	0	0
早期満腹	0	0	0	0	0	1 (5.3%)
口渇	1 (4.8%)	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
血中ブドウ糖減少	0	0	0	0	1 (5.3%)	0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE related to investigational product.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide combined group, then the lixisenatide QD combined group, then the lixisenatide BID combined group.

PGM=PRODOPSAVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6797\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_relation\_6797\_s\_t\_i.rtf (07JUL2011 - 17:57)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

2.22.4.2.4 死亡

治験期間中に死亡例は報告されなかった。

2.22.4.2.5 重篤な有害事象

重篤な TEAE を人種ごとに表 72 に示す。白人のリキシセナチド BID 群に第二度房室ブロック、白人のプラセボ群に冠動脈疾患の重篤な TEAE が各 1 名に発現し、いずれも初回投与後であり治験薬の投与を中止した。治験責任医師、治験依頼者とも、治験薬との因果関係が否定できると判断した。

表 72 - 人種ごとの重篤な TEAE - 安全性解析対象集団 (PDY6797 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Japanese			Caucasian		
	Placebo (N=21)	Lixisenatide		Placebo (N=19)	Lixisenatide	
		QD (N=20)	BID (N=22)		QD (N=19)	BID (N=19)
Any class	0	0	0	1 (5.3%)	0	1 (5.3%)
心臓障害	0	0	0	1 (5.3%)	0	1 (5.3%)
第二度房室ブ ロック	0	0	0	0	0	1 (5.3%)
冠動脈疾患	0	0	0	1 (5.3%)	0	0

n (%) = number and percentage of patients with at least one serious TEAE.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide combined group, then the lixisenatide QD combined group, then the lixisenatide BID combined group.

PGM=PRODOPSAVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6797\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_serious\_6797\_s\_t\_i.rtf (07JUL2011 - 17:58)

2名の重篤な TEAE の詳細を以下に示す。

1. 症例番号\*L6797097、第二度房室ブロック、リキシセナチド 10 µg BID 群 (第 2 コホート)

患者情報:	症例番号*L6797097、白人、女性、66歳、発現時リキシセナチド 10 µg
有害事象名:	第二度房室ブロック (重篤)、高血圧
因果関係:	第二度房室ブロック: 否定できる (治験責任医師) / 否定できる (治験依頼者)
関連病歴:	変形性関節症、高血圧、第一度房室ブロック、
併用薬:	Glimepiride, moxonidin, carvedilol, atacand, hydrochlorothiazide
処置:	治験薬の投与中止 (Day 1)
経過:	Day 1、治験薬 10 µg 初回投与後 2 時間に無症候性の第二度房室ブロックが発現し、心電図上で確認された。加えて、同日に高血圧の増悪が有害事象として治験責任医師より報告された。治験責任医師は、2.5 時間目には心電図上で第二度房室ブロックが検出されなかったことを確認した。治験薬の投与を中止し、高血圧の増悪に対して amlodipine 5 mg の投与を開始し、β遮断薬 (carvedilol) 及び moxonidin の投与を中止した。5 日後に実施した 24 時間連続測定心電図で、治験薬は投与しなかったものの再び間欠的な第二度房室ブロックが認められた。
転帰:	回復 (Day 1)

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

2. 症例番号\*L6797087、冠動脈疾患、プラセボ群（第2コホート）

患者情報：	症例番号*L6797087、白人、男性、67歳、発現時プラセボ
有害事象名：	冠動脈疾患（重篤）
因果関係：	否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）
関連病歴：	高コレステロール血症、高血圧（軽度）
併用薬：	Gliclazide, procydin, centrum +50, garlic & parsley サプリメント, rosuvastatin, cranberry サプリメント, viral guard, milk thistle
処置：	治験薬の投与中止（Day 1）
経過：	Day 1、治験薬の初回投与後2時間に心電図上でQTc延長（> 500 ms）及び無症候性の広汎性T波陰転が報告された。スクリーニング時点の臨床検査では、高血糖（9.27 mmol/mL）である以外は正常であった。血管造影のために入院し、左前下行枝動脈と回旋動脈の鈍縁枝閉塞が明らかとなった。血管形成術が施行されステントが埋込まれ、Plavixの投与を開始した。
転帰：	回復

2.22.4.2.6 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE を表 73 に示す。日本人でリキシセナチド 10 µg BID 群の 1 名が反復投与期に発現したウイルス性胃腸炎により治験薬の投与を中止した。白人では重篤な TEAE が発現した 2 名（プラセボ群の冠動脈疾患、リキシセナチド BID 群の高血圧の増悪を伴う第二度房室ブロック、各 1 名）が治験薬の投与を中止した。治験期間中に妊娠の報告はなかった。

表 73 - 治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団（PDY6797 試験）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Japanese			Caucasian		
	Placebo (N=21)	Lixisenatide		Placebo (N=19)	Lixisenatide	
		QD (N=20)	BID (N=22)		QD (N=19)	BID (N=19)
Any class	0	0	1 (4.5%)	1 (5.3%)	0	1 (5.3%)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (4.5%)	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (4.5%)	0	0	0
心臓障害	0	0	0	1 (5.3%)	0	1 (5.3%)
第二度房室ブロック	0	0	0	0	0	1 (5.3%)
冠動脈疾患	0	0	0	1 (5.3%)	0	0
血管障害	0	0	0	0	0	1 (5.3%)
高血圧	0	0	0	0	0	1 (5.3%)

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE leading to permanent treatment discontinuation.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide combined group, then the lixisenatide QD combined group, then the lixisenatide BID combined group.

PGM=PRODOPSAVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6797\_s\_t.sas  
OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_discont\_6797\_s\_t.i.rtf (07JUL2011 - 17:58)

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.22.4.2.7 その他の注目すべき有害事象

**低血糖：**

症候性低血糖症の発現状況を人種ごとに表 74 に示す。日本人で症候性低血糖症の発現率は、プラセボ群で 14.3% (3/21 名)、リキシセナチド QD 群で 20.0% (4/20 名)、BID 群で 31.8% (7/22 名) であり、白人ではプラセボ群で 0% (0/19 名)、リキシセナチド QD 群で 21.1% (4/19 名)、BID 群で 10.5% (2/19 名) であった。これらのすべての患者がスルホニルウレア剤の投与を受けていた。治験期間中、重症低血糖は報告されなかった。

表 74 - 人種ごとの症候性低血糖症の発現状況\* (PDY6797 試験)

Hypoglycemia type BG level	Japanese			Caucasian		
	Lixisenatide			Placebo (N=19)	Lixisenatide	
	Placebo (N=21)	QD (N=20)	BID (N=22)		QD (N=19)	BID (N=19)
Symptomatic hypoglycemia	3 (14.3%)	4 (20.0%)	7 (31.8%)	0	4 (21.1%)	2 (10.5%)
BG <60 mg/dL (3.3 mmol/L)	1 (4.8%)	3 (15.0%)	5 (22.7%)	0	4 (21.1%)	2 (10.5%)
No BG reported	2 (9.5%)	1 (5.0%)	3 (13.6%)	0	0	0

\*Subjects who were randomized and exposed.

BG = blood glucose.

PGM=AVE0010/PDY6797/CSR\_03/BS/PGM\_RPT/i\_6\_3\_hypo.sas OUT=OUTPUT/i\_6\_3\_hypo.rtf (09SEP2008 - 10:34)

**アレルギー又はアレルギー様反応：**

治験責任医師によって報告された疑わしきアレルギー（アレルギー様）反応を盲検下で判定するためアレルギー反応評価委員会が設けられた。12名の患者で発現した疑わしきアレルギー（アレルギー様）反応がアレルギー反応評価委員会で評価され、そのうちの1名がアレルギー反応（アレルギー性鼻炎）と判定されたが、治験薬との因果関係が否定できると判断された。

**注射部位反応：**

適用部位紅斑が日本人のプラセボ群 1 名で報告された。注射部位疼痛及び注射部位反応が白人リキシセナチド QD 群 1 名で報告された。

**心血管事象：**

心臓障害（器官別大分類）の発現率は全体で 5.0% (2/40 名、プラセボ群) から 12.2% (5/41 名、リキシセナチド BID 群) の範囲であった。人種ごとにみると、日本人では 4.8% (1/21 名、プラセボ群) から 9.1% (2/22 名、BID 群) の範囲、白人では 5.3% (1/19 名、プラセボ群) から 15.8% (3/19 名、BID 群) の範囲であった。

血管障害（器官別大分類）の発現率は、全体で 2.4% (1/41 名、BID 群) から 5.1% (2/39 名、QD 群) の範囲であった。人種ごとにみると、日本人では 0% (0/22 名、BID 群) から 10.0% (2/20 名、QD 群)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

の範囲、白人では 0% (0/19 名、プラセボ群及びリキシセナチド QD 群) から 5.3% (1/19 名、BID 群) の範囲であった。

### 2.22.4.3 臨床検査

総じて特筆すべき臨床検査値の変動は認められなかった。

ヘモグロビン、ヘマトクリット及び白血球分画で PCSA が発現した患者が数名いた。また、1 名の患者で、総ビリルビン値がスクリーニング時点から治験を通してやや上昇した。脂質パラメータの変動は、投与群 (QD 群又は BID 群) 別、人種別又はスタチン使用の有無別で一定の傾向は認められなかった。

#### 2.22.4.3.1 バイタルサイン及び心電図

##### バイタルサイン：

主な PCSA は起立性低血圧であり、その頻度は全体で投与群を通して類似していた：

- 拡張期血圧 (立位 - 臥位)  $\leq -10$  mmHg : プラセボ群 45.0% (18/40 名)、QD 群 41.0% (16/39 名)、BID 群 48.8% (20/41 名).
- 収縮期血圧 (立位 - 臥位)  $\leq -20$  mmHg : プラセボ群 40.0% (16/40 名)、QD 群 46.2% (18/39 名); BID 群 41.5% (17/41 名).

人種別でみると、発現頻度は日本人が白人よりやや高かった：

日本人

- 拡張期血圧 (立位 - 臥位)  $\leq -10$  mm Hg : プラセボ群 52.4% (11/21 名)、QD 群 50.0% (10/20 名)、BID 群 59.1% (13/22 名).
- 収縮期血圧 (立位 - 臥位)  $\leq -20$  mm Hg : プラセボ群 42.9% (9/21 名)、QD 群 55.0% (11/20 名)、BID 群 50.0% (11/22 名).

白人

- 拡張期血圧 (立位 - 臥位)  $\leq -10$  mm Hg : プラセボ群 36.8% (7/19 名)、QD 群 31.6% (6/19 名)、BID 群 36.8% (7/19 名).
- 収縮期血圧 (立位 - 臥位)  $\leq -20$  mm Hg : プラセボ群 36.8% (7/19 名)、QD 群 36.8% (7/19 名)、BID 群 31.6% (6/19 名).

バイタルサインの異常は臨床的に意味のあるものとは考えられなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

### 心電図：

主な PCSA は QTc の異常であり、その頻度は投与群及び人種を通して類似していた。心電図異常は冠動脈疾患の重篤な TEAE が発現した患者を除き、臨床的に意味のあるものとは考えられなかった。

### 2.22.4.4 抗リキシセナチド抗体

リキシセナチドに対する抗体を発現した患者が認められ、全体で 120 名のうち 80 名の患者が抗リキシセナチド抗体陽性であった。投与終了時で日本人 26.2% (11/42 名) 及び白人 28.9% (11/38 名) が、抗リキシセナチド抗体陽性であり、人種間で明らかな違いは見られなかった。1 名の日本人患者ではベースラインから抗リキシセナチド抗体陽性であり、治験期間を通して低い陽性の抗リキシセナチド抗体力価を示した。

### 2.22.5 薬物動態の評価

抗体陰性患者のリキシセナチド 10、20 及び 30 µgQD 群の平均  $AUC_{(t),ss}$  は、日本人でそれぞれ 367、869 及び 1100 h.pg/mL、白人でそれぞれ 325、941 及び 574 h.pg/mL であり、平均  $C_{max}$  は、日本人でそれぞれ 80.4、172 及び 194 pg/mL、白人でそれぞれ 61.6、133 及び 95.8 pg/mL であった。BID 群（朝投与）での曝露量も類似していた。

日本人及び白人で PK パラメータのばらつきは比較的大きく、曝露量は類似しており、かなり重なっていた。曝露量で観察された差は、恐らく両集団間での体重差によるものと考えられた（ベースラインで日本人は平均 66 kg、白人は平均 86 kg）。

単回投与期（5 及び 10 µg）及び反復投与期（10、20 及び 30 µg QD 又は BID の各最終日）のいずれでも、治験薬の曝露量は、抗リキシセナチド抗体陰性の白人患者の QD 群を除き、日本人及び白人とも用量とともに増加した。抗リキシセナチド抗体陰性の白人患者の QD 群を除き、投与量で調節した  $C_{max}$  と  $AUC_{(t)}$  の投与量群の比は同様であり、薬物動態の用量比例性が示された。

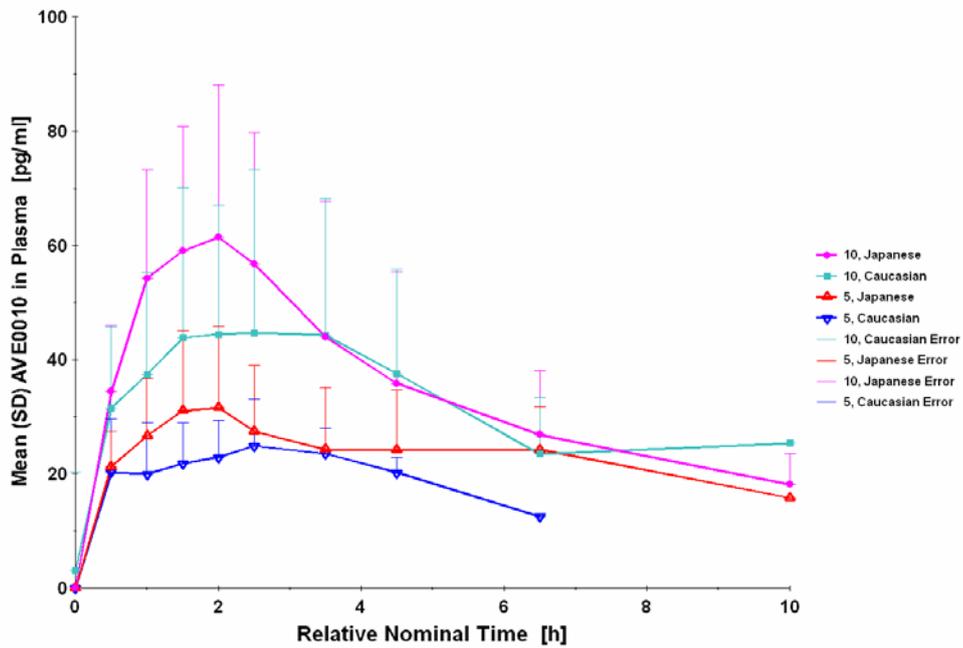
日本人及び白人とも抗リキシセナチド抗体陽性患者の  $C_{max}$  及び AUC は、抗リキシセナチド抗体陰性患者に比べて高値であり、ばらつきが大きかった。

#### 2.22.5.1 血漿中リキシセチド濃度推移

抗リキシセナチド抗体陰性患者でのリキシセナチド 5 µg 又は 10 µgQD 投与後の平均血漿中濃度推移を人種ごとに [図 24](#) に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスミア皮下注

図 24 - 初回投与後の血漿中リキシセチド濃度推移 (PDY6797 試験)



人種ごと、用法ごとのリキシセチド反復投与時の定常状態でのリキシセチド平均血漿中濃度推移につき、抗リキシセチド抗体陰性患者での 10 µg 投与を図 25 に、20 µg 投与を図 26 に、30 µg 投与を図 27 に、また抗リキシセチド抗体陽性患者での 20 µg 投与を図 28 に、30 µg 投与を図 29 にそれぞれ示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスマア皮下注

図 25 - 定常状態での血漿中リキシセチド濃度推移 (抗リキシセナチド抗体陰性患者、10 µg)  
 (PDY6797 試験)

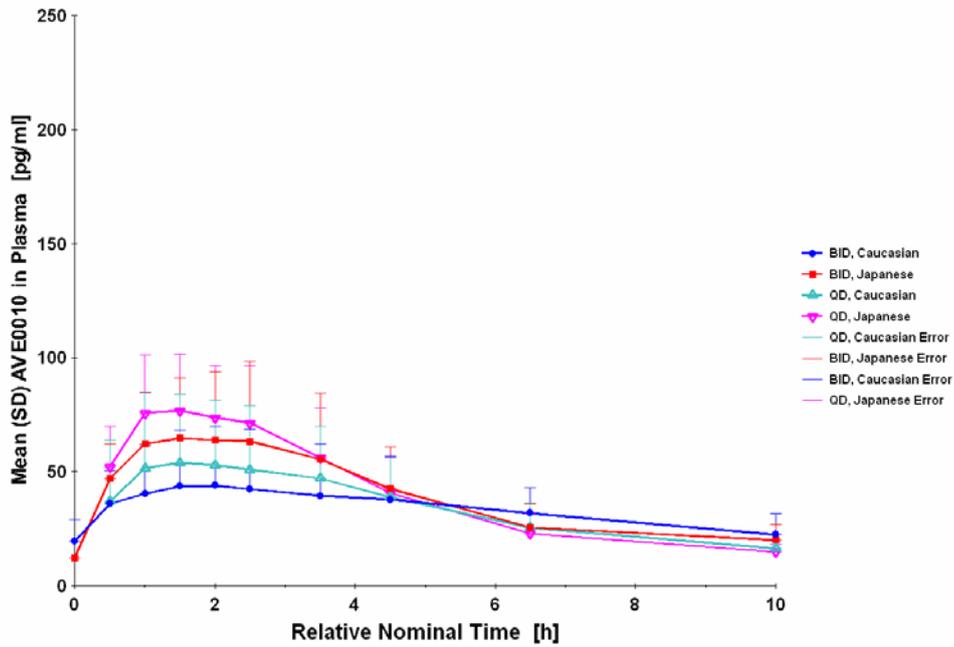
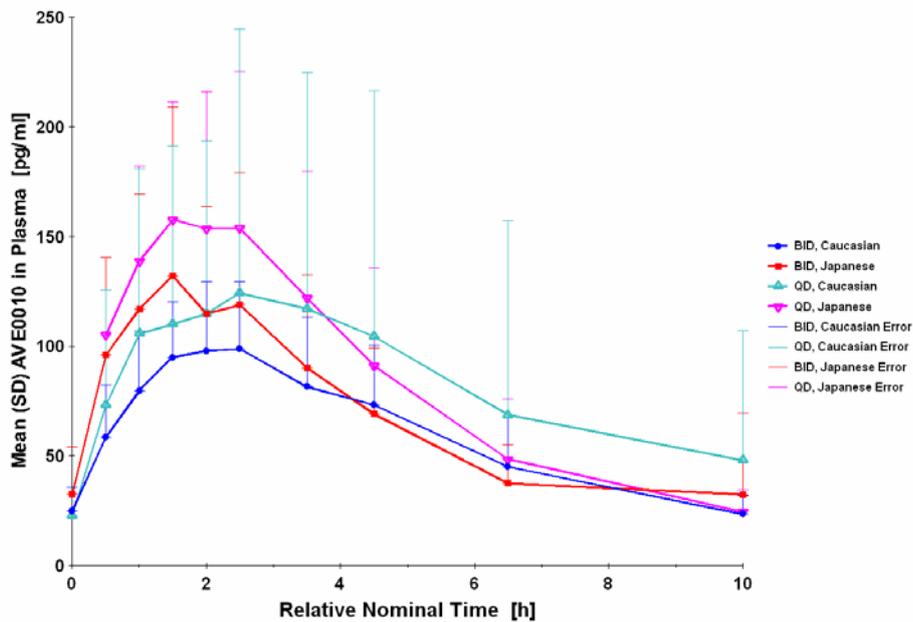


図 26 - 定常状態での血漿中リキシセチド平均濃度推移 (抗リキシセナチド抗体陰性患者、20 µg)  
 (PDY6797 試験)



2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスマア皮下注

図 27 - 定常状態での血漿中リキシセチド平均濃度推移 (抗リキシセナチド抗体陰性患者、30 µg)  
 (PDY6797 試験)

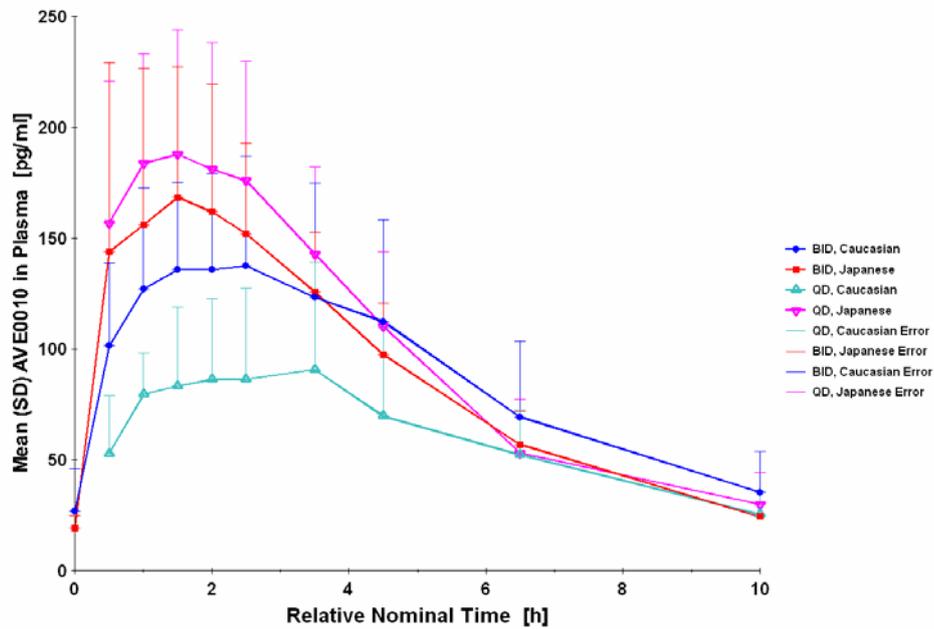
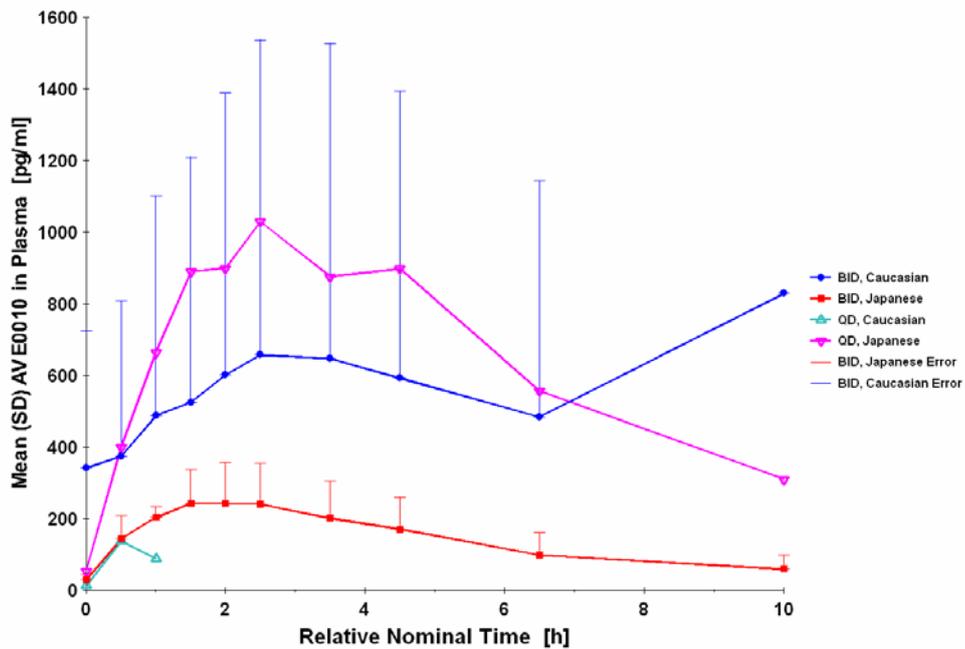
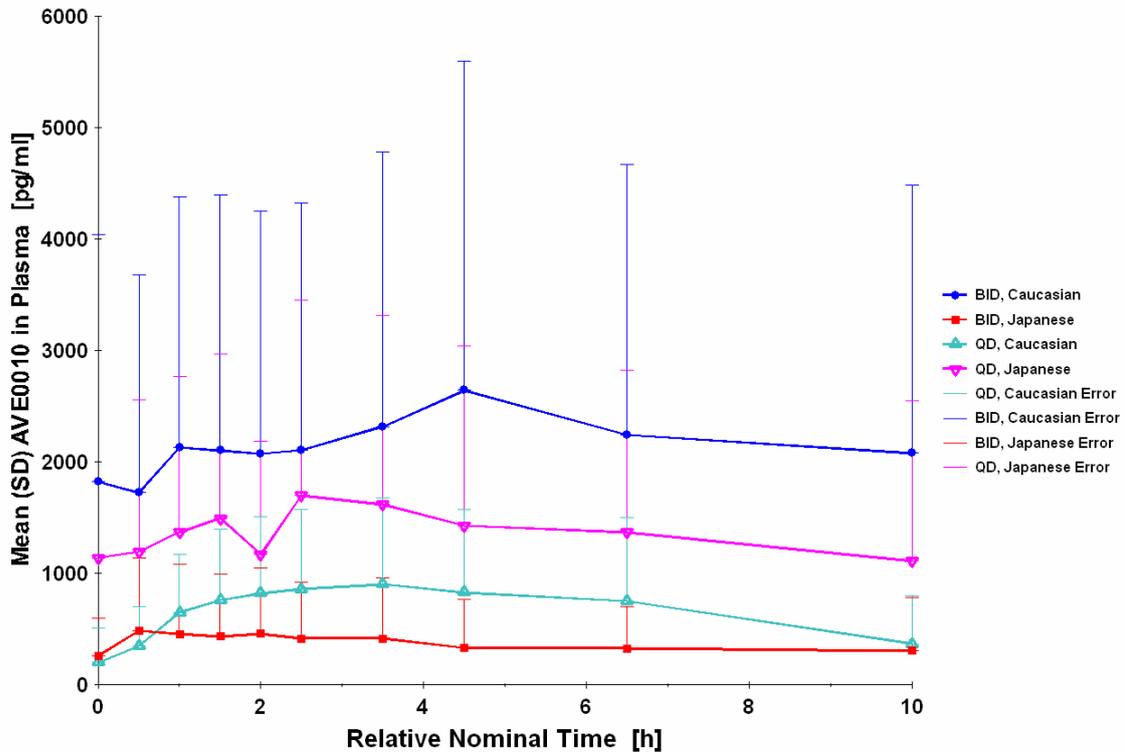


図 28 - 定常状態での血漿中リキシセチド平均濃度推移 (抗リキシセナチド抗体陽性患者、20 µg)  
 (PDY6797 試験)



2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスミア皮下注

図 29 - 定常状態での血漿中リキシセチド平均濃度推移 (抗リキシセチド抗体陽性患者、30 µg)  
 (PDY6797 試験)



2.22.5.2 薬物動態パラメータ

用量ごとのリキシセチド単回投与後の PK パラメータを人種ごとに表 75 示す。また用量ごとのリキシセチド反復投与最終日での PK パラメータにつき、抗体陰性患者での QD 投与を表 76 に、BID 投与を表 77 に、抗体陽性患者での QD 投与を表 78 に、BID 投与を表 79 にそれぞれ示す。

抗体陰性及び陽性の患者で投与量（用量）群を固定効果とした分散分析モデルを用い、用量で調整した  $C_{max}$  と  $AUC_t$  の投与量群の比について、各用法（QD と BID）別、人種別に用量比例性を統計的に検討した。抗体陰性の白人の QD 投与では用量反応関係は認められなかったが、それ以外の用量では薬物動態と用量の比例関係が示された。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 75 - 人種ごとのリキシセナチド 5 µg 及び 10 µg 単回投与後の薬物動態パラメータ (PDY6797 試験)

Parameter [Units]	Dose [µg]	Japanese							Caucasians						
		N	Mean	CV%	Geo-Mean	Min	Median	Max	N	Mean	CV%	Geo-Mean	Min	Median	Max
AUC [h.pg/mL]	5	3	226	30.4	219	161	219	298	1	175	-	175	175	175	175
	10	8	303	54.8	264	102	277	607	8	385	33.4	365	212	390	596
AUC <sub>0-24h</sub> [h.pg/mL]	5	10	111	61.3	94.2	33.2	93.8	260	7	109	42.4	97.4	32.4	110	163
	10	9	291	53.1	251	82.1	275	577	13	262	63.6	204	44.7	218	588
AUC <sub>last</sub> [h.pg/mL]	5	10	97.7	61.3	82.3	26.0	85.1	227	7	90.0	45.4	79.5	25.3	89.2	139
	10	9	267	55.5	230	75.8	250	559	13	228	63.7	177	36.3	194	485
AUC <sub>Ext</sub> (%)	5	10	49.9	52.5	43.9	21.5	39.0	86.7	5	48.4	43.7	45.0	28.1	40.5	79.6
	10	9	19.0	39.8	17.8	7.96	17.7	34.8	12	30.1	59.5	25.9	8.53	23.2	69.1
T <sub>max</sub> [h]	5	10	1.60	24.8	1.55	1.00	1.50	2.00	7	2.36	26.3	2.30	1.50	2.50	3.50
	10	9	1.73	51.7	1.53	0.570	1.50	3.50	13	2.09	58.0	-	0.000	2.00	4.50
C <sub>max</sub> [pg/mL]	5	10	31.7	44.9	28.8	15.6	30.2	55.2	7	25.3	31.0	24.3	15.4	24.6	39.1
	10	9	65.6	36.3	61.9	36.5	67.0	106	13	54.4	56.1	46.7	18.1	49.5	120
CL/F [l/h]	5	3	23.5	30.4	22.8	16.8	22.8	31.0	1	28.6	-	28.6	28.6	28.6	28.6
	10	8	44.1	60.9	37.9	16.5	36.2	98.1	8	28.9	36.5	27.4	16.8	26.1	47.2
T <sub>1/2,z</sub> [h]	5	10	4.88	86.9	3.64	1.60	2.92	14.6	5	4.83	71.5	4.14	2.65	3.52	10.9
	10	9	2.24	61.6	2.01	1.33	2.04	5.79	12	3.12	40.7	2.89	1.38	2.67	5.38

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 76 - 人種ごとのリキシセナチド 10、20 及び 30 µgQD 最終投与後の薬物動態パラメータ（抗リキシセナチド抗体陰性患者）(τ= 24 時間)（PDY6797 試験）

Parameter [Units]	Dose [µg]	Japanese							Caucasians						
		N	Mean	CV%	Geo-Mean	Min	Median	Max	N	Mean	CV%	Geo-Mean	Min	Median	Max
AUC <sub>τ</sub> [h.pg/mL]	10	20	367	38.0	340	127	378	759	16	325	49.3	289	96.7	319	788
	20	16	869	46.6	785	417	780	1 660	14	941	113	691	258	752	4 470
	30	9	1 100	30.5	1 050	608	1 180	1 690	8	574	61.3	447	95.6	577	1 100
AUC <sub>0-10h</sub> [h.pg/mL]	10	20	362	37.1	337	127	378	729	16	295	54.4	258	96.0	288	759
	20	16	807	42.6	742	417	715	1 450	14	813	102	626	243	646	3 570
	30	9	989	28.9	951	591	1 060	1 540	8	523	56.7	418	93.7	568	951
T <sub>max</sub> [h]	10	20	1.57	37.7	1.46	0.480	1.50	2.50	16	2.36	40.4	2.15	1.00	2.50	3.50
	20	16	1.78	32.5	1.66	0.480	1.75	2.50	14	2.48	25.4	2.40	1.52	2.49	3.50
	30	9	1.43	37.4	1.35	0.920	1.47	2.50	8	2.75	30.7	2.62	1.50	3.00	3.50
C <sub>max</sub> [pg/mL]	10	20	80.4	31.3	76.5	35.7	77.9	147	16	61.6	51.1	55.1	23.1	53.0	147
	20	16	172	35.5	163	107	145	288	14	133	89.0	108	42.7	104	517
	30	9	194	27.6	188	132	183	309	8	95.8	44.1	84.4	25.4	109	149
CL(τ)/F [l/h]	10	20	32.3	50.6	29.4	13.2	26.5	79.0	16	40.1	64.8	34.6	12.7	31.3	103
	20	16	28.1	45.0	25.5	12.1	25.6	48.0	14	35.6	61.7	29.0	4.48	26.6	77.4
	30	9	30.1	36.3	28.5	17.7	25.5	49.3	8	96.9	104	67.1	27.2	52.1	314
T <sub>1/2</sub> [h]	10	20	2.19	27.4	2.12	1.47	2.03	3.75	16	3.82	67.7	3.30	1.72	2.80	12.2
	20	16	2.50	21.5	2.45	1.84	2.32	3.39	14	3.05	18.3	3.00	2.23	3.27	3.90
	30	9	3.11	21.6	3.05	2.40	2.94	4.10	8	2.84	30.3	2.74	1.84	2.77	4.47

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 77 - 人種ごとのリキシセナチド 10、20 及び 30 µg BID 最終投与後の薬物動態パラメータ（抗リキシセナチド抗体陰性患者）(τ= 10 時間)（PDY6797 試験）

Parameter [Units]	Dose [µg]	Japanese							Caucasians						
		N	Mean	CV%	Geo-Mean	Min	Median	Max	N	Mean	CV%	Geo-Mean	Min	Median	Max
AUC <sub>τ</sub> [h.pg/mL]	10	18	330	51.1	285	47.7	313	807	17	255	72.7	175	23.0	231	583
	20	16	658	45.7	588	215	628	1 190	15	571	38.3	526	175	590	943
	30	10	899	22.9	878	593	873	1 270	13	897	37.5	840	394	885	1 560
T <sub>max</sub> [h]	10	18	1.55	47.1	1.35	0.470	1.50	2.50	17	1.76	47.1	NC	0.000	2.00	3.50
	20	16	1.69	60.1	NC	0.000	1.50	4.50	16	1.75	39.1	1.59	0.480	1.98	2.50
	30	10	1.50	47.5	1.31	0.480	1.50	2.50	13	2.11	44.4	1.92	0.980	1.50	3.50
C <sub>max</sub> [pg/mL]	10	18	73.7	45.4	67.1	19.7	67.0	173	17	48.2	55.9	40.2	14.0	50.9	91.8
	20	16	145	56.8	125	43.2	125	354	16	101	36.9	90.4	13.4	102	155
	30	10	184	34.5	175	101	171	327	13	151	34.0	144	90.6	140	241
CL(τ)/F [l/h]	10	18	44.2	99.8	35.0	12.4	32.0	210	17	95.3	116	57.0	17.1	43.4	434
	20	16	39.0	59.3	34.0	16.8	31.9	93.1	15	42.2	55.1	38.0	21.2	33.9	114
	30	10	35.0	23.2	34.2	23.6	34.4	50.6	13	38.3	40.8	35.7	19.3	33.9	76.0
T <sub>1/2</sub> [h]	10	18	2.73	33.6	2.60	1.54	2.42	4.60	16	5.30	71.5	4.46	2.36	3.53	14.4
	20	16	2.64	29.1	2.56	1.65	2.48	5.10	15	3.13	26.3	3.03	1.80	3.03	4.64
	30	10	2.68	18.9	2.64	2.08	2.58	3.75	13	3.12	26.1	3.02	1.74	3.19	4.55

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 78 - 人種ごとのリキシセナチド 10、20 及び 30 µgQD 最終投与後の薬物動態パラメータ（抗リキシセナチド抗体陽性患者）（τ= 24 時間）（PDY6797 試験）

Parameter [Units]	Dose [µg]	Japanese						Caucasians					
		N	Mean	CV%	Min	Median	Max	N	Mean	CV%	Min	Median	Max
AUC <sub>τ</sub> [h.pg/mL]	10	0	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-
	20	1	8 220	-	8 220	8 220	8 220	0	-	-	-	-	-
	30	2	26 400	123	3 440	26 400	49 400	6	9 530	95.5	1 480	7 020	26 900
AUC <sub>0-10h</sub> [h.pg/mL]	10	0	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-
	20	1	6 520	-	6 520	6 520	6 520	1	118	-	118	118	118
	30	2	13 500	109	3 070	13 500	24 000	6	6 850	90.3	1 140	4 580	17 900
T <sub>max</sub> [h]	10	0	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-
	20	1	2.58	-	2.58	2.58	2.58	1	0.480	-	0.480	0.480	0.480
	30	2	2.50	0.000	2.50	2.50	2.50	6	3.51	25.5	2.50	3.54	4.50
C <sub>max</sub> [pg/mL]	10	0	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-
	20	1	1 030	-	1 030	1 030	1 030	1	138	-	138	138	138
	30	2	1 700	103	463	1 700	2 940	6	972	82.6	167	605	2 160
CL(τ)/F [l/h]	10	0	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-
	20	1	2.43	-	2.43	2.43	2.43	0	-	-	-	-	-
	30	2	4.66	123	0.608	4.66	8.71	6	6.78	103	1.12	4.37	20.3
T <sub>1/2</sub> [h]	10	0	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-
	20	1	4.17	-	4.17	4.17	4.17	0	-	-	-	-	-
	30	2	9.23	106	2.32	9.23	16.1	6	5.32	51.3	2.43	4.79	10.4

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスミア皮下注

表 79 -人種ごとのリキシセナチド 10、20 及び 30 µgBID 最終投与後の薬物動態パラメータ（抗リキシセナチド抗体陽性患者）（τ= 10 時間）（PDY6797 試験）

Parameter [Units]	Dose [µg]	Japanese						Caucasians					
		N	Mean	CV%	Min	Median	Max	N	Mean	CV%	Min	Median	Max
AUC <sub>τ</sub> [h.pg/mL]	10	1	467	-	467	467	467	0	-	-	-	-	-
	20	3	1 450	45.0	821	1 400	2 120	2	5 170	134	265	5 170	10 100
	30	4	4 010	132	933	1 590	11 900	4	22 200	109	618	19 600	48 900
T <sub>max</sub> [h]	10	1	1.50	-	1.50	1.50	1.50	0	-	-	-	-	-
	20	3	1.33	43.3	1.00	1.00	2.00	2	1.26	141	0.000	1.26	2.52
	30	5	2.70	84.8	0.480	2.50	6.50	4	3.25	58.6	0.480	4.00	4.50
C <sub>max</sub> [pg/mL]	10	1	81.0	-	81.0	81.0	81.0	0	-	-	-	-	-
	20	3	260	36.6	178	237	364	2	676	126	72.0	676	1 280
	30	5	542	116	139	338	1 650	4	2 670	110	121	2 200	6 150
CL(τ)/F [l/h]	10	1	21.4	-	21.4	21.4	21.4	0	-	-	-	-	-
	20	3	16.0	47.4	9.44	14.3	24.4	2	38.8	134	1.99	38.8	75.6
	30	4	19.4	70.9	2.51	21.5	32.1	4	15.3	148	0.614	6.01	48.5
T <sub>1/2</sub> [h]	10	1	2.82	-	2.82	2.82	2.82	0	-	-	-	-	-
	20	3	3.51	12.9	3.23	3.26	4.03	2	7.24	72.1	3.55	7.24	10.9
	30	4	4.82	44.4	2.91	4.27	7.81	4	10.2	75.3	4.19	7.86	21.0

2.23 [DRI6012] 2型糖尿病患者対象第II相プラセボ対照試験〔海外〕（評価資料）

[添付資料番号 5.3.5.1-2]

2.23.1 概要

DRI6012 試験の概要を表 80に示す。

表 80 - 概要（DRI6012 試験）

<b>治験実施計画書の識別コード：</b> DRI6012
<b>治験の標題：</b> メトホルミン塩酸塩で治療中の2型糖尿病患者に対してリキシセナチドを13週間投与したときの安全性、忍容性及び有効性の検討（国際共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、用量反応試験）
<b>治験責任医師：</b> ■■■■■（■■■■■）、他
<b>実施医療機関：</b> 7カ国（ブラジル、カナダ、ポーランド、ルーマニア、ロシア、ウクライナ、米国）の133施設
<b>公表文献：</b> なし
<b>治験期間：</b> 最初の患者の組入れ日：20■■年■■月■■日 最後の患者の完了日：20■■年■■月■■日
<b>開発のフェーズ：</b> 第II相
<b>目的：</b> <b>主要目的：</b> メトホルミン塩酸塩で治療中の2型糖尿病患者に対して、リキシセナチドをQD及びBID連日投与したときの用量反応関係について評価すること。 <b>副次目的：</b> <ul style="list-style-type: none"><li>リキシセナチドをQD及びBID連日投与したときの血糖パラメータに対する効果を評価すること。</li><li>リキシセナチドを連日投与したときの安全性及び忍容性を評価すること。</li><li>リキシセナチドを連日投与したときの薬物動態プロファイルを評価すること。</li></ul>
<b>治験デザイン：</b> 国際共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較
<b>患者数：</b> 予定：500名、ランダム化：542名、投与：542名
<b>評価：</b> 有効性：529名、安全性：542名、薬物動態：311名（標準試験食負荷128名、負荷なし183名） 薬力学：201名（すべて標準試験食負荷）

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

<p><b>診断及び選択基準：</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 30～75歳の男性又は女性の2型糖尿病患者。</li><li>• スクリーニング前の少なくとも3ヵ月間、1日1g以上の一定用量のメトホルミン塩酸塩で治療を受けている患者。</li><li>• スクリーニング時点のBMIが25～40 kg/m<sup>2</sup>、HbA1cが7.0%以上9.0%未満の患者。</li></ul>
<p><b>被験薬：</b>リキシセナチド、皮下投与</p> <p>用量： 5 µg、10 µg、20 µg又は30 µgをBID投与（朝食前及び夕食前投与）（1日用量10 µg、20 µg、40 µg又は60 µgに相当）、又はQD投与（朝食前投与。夕食前には相当する容量のプラセボ投与）。20 µg又は30 µg群に割り付けられた患者は10 µgから開始し、割り付けられた用量まで1週間ごとに5 µgずつ増量。</p> <p>投与方法：朝食前（BID及びQD）及び夕食前（BIDのみ）0～60分に皮下投与</p> <p>ロット番号：FRA00371, FRA00372, FRA00373, FRA00384</p>
<p><b>投与期間：</b>プラセボ導入期2週間 + 治験薬投与13週間</p> <p><b>観察期間：</b>15～17週間（スクリーニング期及び導入期を含む）</p>
<p><b>対照薬：</b>プラセボ</p> <p>用量：リキシセナチドと同じ容量</p> <p>投与方法： 朝食前及び夕食前0～60分に皮下投与（プラセボ群）、夕食前0～60分に皮下投与（リキシセナチドQD群）</p> <p>ロット番号：FRA00263, FRA00355, FRA00570, FRA00577</p>
<p><b>評価基準：</b></p> <p><b>有効性：</b> HbA1c、血漿フルクトサミン、FPG、平均自己測定7点血糖値、体重、ウエスト周囲長、脂質</p> <p><b>薬力学：</b> 標準試験食負荷変数（指定施設の全患者で標準試験食負荷後、PPG、血清インスリン、プロインスリン、C-ペプチド及びグルカゴン測定）</p> <p><b>安全性：</b> 有害事象、重篤な有害事象、血液学的検査、血液生化学検査、抗リキシセナチド抗体、バイタルサイン、心電図</p> <p><b>薬物動態：</b> AUC<sub>(0-4.5 h)</sub>、C<sub>max</sub>、t<sub>max</sub>、C<sub>trough</sub></p>
<p><b>薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：</b></p> <p>Visit 11（Week 13）に、試験食負荷前（0分）と試験食負荷開始後30、60、120、180、及び240分に、全患者の約半数から検体を採取した。治験薬投与との関係は、投与前（試験食負荷前30分）、投与後0.5、1、1.5、2.5、3.5、及び4.5時間に相当した。</p> <p>リキシセナチドの血漿中濃度は、バリテーション済みのELISA法で分析した。リキシセナチドの定量下限は12 pg/mLであった。</p> <p>Visit 4（ベースライン）、Visit 8（Week 4）、及びVisit 11（Week 13）の朝の投与前に血液検体を採取</p>

し、ヒト抗リキシセナチド抗体を測定した。

**統計手法：**

**有効性：**

主要有効性解析は、HbA1cのベースラインから最終評価時までの変化量について行った。主要な統計解析は、投与群と実施国を固定効果、ベースラインのHbA1cを共変量とした共分散分析モデルを用いた。要約統計量には、実薬投与群とプラセボ投与群間の調整平均の差の95%信頼区間も含めた。Linear trend testの多重性の調整は、段階的な検定手順を適用した。連続値の副次有効性評価変数は、主要有効性評価変数と同じ方法で解析した。カテゴリ値の有効性評価変数は、頻度分布を示し、実施国を層としたCochran-Mantel-Haenszel法で解析した。適宜これらをグラフ化した。HbA1cのベースラインからの変化量は、抗リキシセナチド抗体の有無（陽性、陰性）別でも解析した。

**安全性：**

安全性に関するすべての成績は、安全性解析対象集団について適宜標準的な表で示した。有害事象に関しては、治験薬投与中に発現したTEAEを中心に評価した。有害事象の解析に検定は行わなかった。臨床検査値については記述統計量を示し、PCSAの頻度分布と変化に関する表を含めた。バイタルサイン、理学的検査所見、及び心電図評価は記述統計量で要約した。

**薬物動態：**

各時点での血漿中濃度は、投与群別また抗体の有無別に、平均、標準偏差、変動係数、最小値と最大値、及び幾何平均によって要約した。リキシセナチド投与群では、投与群ごとの平均値だけでなく、個々のリキシセナチド濃度についても治験実施計画どおりの検体採取時刻を用いて経時的にプロットした。対数変換した $AUC_{(0-4.5h)}$ 及び $C_{max}$ を投与群を要因とした分散分析モデルで解析した。分散分析モデルにより、各投与群の $AUC_{(0-4.5h)}$ 及び $C_{max}$ の幾何平均とその95%信頼区間を求めた。 $t_{max}$ はノンパラメトリック法で解析した。投与群別に、ノンパラメトリック法で中央値の95%信頼区間を算出した。また、PKパラメータは抗体の有無（陰性、陽性、高PKで陽性、正常PKで陽性）別にも要約した。

**薬力学：**

試験食負荷を受けた患者（指定施設の全患者）を用いた解析で、投与群と実施国を固定効果、ベースラインの薬力学値を共変量とした共分散分析モデルによって、薬力学パラメータのベースラインからWeek 13までの変化量を解析し、投与群を比較した。各投与群の調整平均と標準誤差とともに、プラセボ群と各リキシセナチド投与群の比較に対する推定値とその95%信頼区間も示した。

**要約：**

**有効性／薬力学の結果：**

主要評価変数であるHbA1cについて、各用法（QD及びBID）で用量反応性が認められた。段階的な検定手順によるlinear trend testでは、プラセボ群とすべての実薬投与群の比較で有意差が認められた。プラセボ群と対比較した調整平均の差（95%信頼区間）は、5 µg QD群での-0.28%（-0.47%、-0.09%）から30 µg BID群での-0.69%（-0.88%、-0.49%）の範囲であった。ベースラインから最終評価時までのHbA1c値の低下は、30 µg（BID又はQD）で最大に達したが、QD群では20 µgで-0.50%、30 µgで-0.57%、BID群ではそれぞれ-0.57%、-0.69%であり、30 µgと20 µgの差は臨床的に意味のあるものではなかった。また、10 µg BID群と20 µg QD群（1日用量は同じ）では、HbA1c値の低下に臨床的に意味のある差は見られなかった（ベースラインからのプラセボ群との差の低下は、それぞれ-0.59%、-0.50%）。

HbA1cの達成度別の解析結果は、主要解析による結果と矛盾しなかった。最終評価時でHbA1cが7.0%未満となった患者の割合は、プラセボ群との対比較ですべての群で統計的に有意であった（QD群47.3%～68.6%、BID群51.0%～77.4%）。HbA1cが7.0%未満となった患者の割合は、30 µg QD群で68.6%（35/52名）、20 µg QD群で67.9%（36/53名）、10 µg BID群で64.8%（35/54名）であり、30 µg QD群は20 µg QD群と比較してわずかに高くなっただけであり、10 µg BID群は30 µg QD群と比較してやや低かった。HbA1cが7.0%未満となった患者の割合は30 µg BID群が77.4%（41/53名）で最も高かった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

試験終了時に血糖コントロールがより改善した患者（HbA1cが6.5%未満まで低下）の割合は、プラセボ群で7.5%（8/108名）であったのに対し、リキシセナチド20、30 µg QD群、及び5、10、20 µg BID群で31.4%（16/51名）～35.2%（19/54名）、30 µg BID群で43.4%（23/53名）であり、いずれもプラセボ群よりも有意に高かった。

抗リキシセナチド抗体陽性患者の割合は、43.1%（22/51名、10 µg QD群）から71.2%（37/52名、20 µg BID群）の範囲であった。しかし、試験終了時の抗リキシセナチド抗体の有無（陽性、陰性）とHbA1cのベースラインからの変化量との間に、明白な関係は認められなかった。

FPGの低下は用量依存的であり、30 µg（BID又はQD）で最大効果を示した。リキシセナチド群では、ベースラインから最終評価時までのFPGの変化量の調整平均は-0.19 mmol/L（-3.39 mg/dL）（5 µg BID群）から-1.42 mmol/L（-25.56 mg/dL）（30 µg BID群）の範囲であったが、プラセボ群では-0.21 mmol/L（-3.71 mg/dL）であった。プラセボ群に対する段階的な検定手順によるlinear trend testでは、30 µg QD群、10 µg BID群、20 µg BID群、及び30 µg BID群で統計的有意差が認められた。20 µg QD群でもFPGは低下したが統計的に有意ではなかった（FPG低下のプラセボ群との差は-0.59 mmol/L（-10.72 mg/dL）、 $p = 0.0533$ ）。

朝食2時間PPG及びPPG-AUC<sub>(0-4h)</sub>は、両用法で用量反応関係が認められた。食後血清インスリンAUC<sub>(0-4h)</sub>はQD投与で、食後2時間の血清インスリンは20及び30 µg QD群、30 µg BID群でプラセボ群と比較して有意に低下した。食後2時間のC-ペプチドではQD投与で統計的に有意な用量反応関係が認められ、20及び30 µg QD群ではプラセボ群と比較して有意に低下した。食後2時間のグルカゴンは、5 µg QD群を除くすべてのリキシセナチド群で有意に低下していた。

平均自己測定7点血糖値では両用法で用量反応関係が認められたが、ベースラインからの低下のプラセボ群との差は20 µg QD群で-1.21 mmol/L（-21.81 mg/dL）、30 µg QD群で-1.34 mmol/L（-22.36 mg/dL）であり、同程度であった。また、10 µg BID群では-1.07 mmol/L（-19.22 mg/dL）でさらなる低下は見られず、20 µg BID群では-1.30 mmol/L（-23.43 mg/dL）、30 µg BID群では-1.55 mmol/L（-27.86 mg/dL）であった。

ベースラインからの体重減少のプラセボ群との差は、30 µg BID群を除き、QD群が相当するBID群よりも大きかった（特に20 µg QD群と10 µg BID群の比較）。20 µg QD群、30 µg QD群、及び30 µg BID群は、プラセボ群に対して有意であり、プラセボ群と対比較した調整平均の差（95%信頼区間）は、20 µg QD群で-1.07 kg（-1.918, -0.217）、30 µg QD群で-1.53 kg（-2.384, -0.671）、30 µg BID群で-1.95 kg（-2.794, -1.104）であった。両用法（QD及びBID）で明らかな用量反応関係が認められ、リキシセナチドの用量増加に伴い平均体重の減少が大きくなった。

ウエスト周囲長に関しては、試験終了時で10及び30 µg BID群で有意な減少が認められた。

### 安全性の結果：

TEAEの報告に用法（QD又はBID）間で特に違いは認められなかったが、TEAE発現の患者の割合（%）は両用法とも用量依存的であった。主な報告は胃腸障害（器官別大分類）に属するものであり、最も高頻度で報告されたTEAEは悪心であった。悪心が発現した患者数には、両用法とも明らかな用量反応関係が認められた。その頻度はリキシセナチドQD群では7.3%（4/55名、5 µg）から35.2%（19/54名、30 µg）の範囲であり、20 µg QD群では25.5%（14/55名）であった。BID群では7.5%（4/53名、5 µg）から33.3%（18/54名、30 µg）の範囲であり、10 µg BID群では14.3%（8/56名）であった。他に多く報告されたTEAEは、下痢、嘔吐、頭痛、浮動性めまいであった。下痢の発現率は30 µg BID群で25.9%（14/54名）であったが、20 µg QD群では9.1%（5/55名）、10 µg BID群では7.1%（4/56名）と低かった。嘔吐の発現率は30 µg QD群で18.5%（10/54名）であったが、20 µg QD群では5.5%（3/55名）、10 µg BID群では7.1%（4/56名）であった。悪心、嘔吐、下痢の胃腸障害はほとんどが投与開始後最初の3～6週間で発現し、経時的に減少した。重症度は軽度又は中等度が多かった。

重篤なTEAEは、治験薬投与期間中に計11名（プラセボ群3名、リキシセナチド群8名、各群では0～3名）で報告された。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

治験薬の投与中止に至った TEAE は、プラセボ群で 2 名、リキシセナチド 5、10、20 µg QD 群及び 5、10 µg BID 群で各群 0~2 名に発現したが、QD 群の 30 µg では 6 名、BID 群の 20 µg で 8 名、30 µg で 4 名と多く発現した。これらは主に胃腸障害であった。

症候性低血糖症は、プラセボ群 0.9% (1/109 名) で報告されたのに対し、リキシセナチド群では QD 群で各用量 1~2 名、BID 群で各用量 1~3 名で報告された。試験中に重症低血糖は報告されなかった。

臨床検査値、バイタルサイン、心電図所見、又は身体所見に、投与群間で意味のある差異は認められず、また、懸念される所見も認められなかった。

安全性解析対象集団のうち抗リキシセナチド抗体が測定された患者は 520 名であり、抗体陽性患者の割合は 48.1% (250/520 名)、陰性患者の割合は 51.9% (270/520 名) であり、用量との関連はなかった。治験終了時で抗体陽性集団と抗体陰性集団間で安全性と忍容性に違いは認められなかった。

**薬物動態の結果：**

QD 群、BID 群とも用量に応じてリキシセナチドの曝露量は増加した。抗体陰性及び陽性の患者で投与群と実施国を固定効果とした分散分析モデルを用い、用量で調整した  $C_{max}$  と  $AUC_{(0-4.5h)}$  の投与量群の比について、各用法 (QD と BID) ごとに用量比例性を統計的に解析した。一部の群で例数が少なく結果の解釈に限界があるものの、抗体陰性患者の 30 µg QD 群と 5 µg QD 群で  $C_{max}$  を比較した場合を除き、全投与群で用量で調整した  $C_{max}$  及び  $AUC_{(0-4.5h)}$  に薬物動態と用量との比例性が示された。

抗体陰性患者では、長期投与後の曝露量のばらつきは大きくなかったが、抗体陽性患者では極めて大きかった。

追加の薬物動態評価を行った患者集団 (すなわち標準試験食を負荷した患者) では、QD 群の患者の 42%、BID 群の患者の 73% で抗体が検出された。

**結論：**

本試験では、ベースラインで HbA1c 値が中等度に上昇 (7.55%) していた患者で、主要評価変数である試験終了時の HbA1c 値のベースラインからの低下に、リキシセナチド QD 群、BID 群とも用量反応関係が認められた。

また、PPG、FPG、及び平均自己測定 7 点血糖値等の他の血糖パラメータでも、両用法で用量反応関係が認められた (高用量ほど効果が高かった)。高用量群では、食後インスリン及び C-ペプチドの用量依存的な低下が観察された。

リキシセナチドは GLP-1 受容体作動薬と一致する安全性プロファイルを示し、良好な忍容性を示した。報告された TEAE に、両用法 (QD 又は BID) 間で関連ある差異は認められなかった。TEAE を発現した患者数に、両用法とも用量反応関係が認められ、これは試験中に最も多く報告された TEAE である悪心で顕著であった。重篤な TEAE が発現した患者は少なく、用量又は用法のいずれとも相関は見られなかった。症候性低血糖症の発現は少なかった。

QD 群、BID 群ともに、リキシセナチドの曝露量は用量に伴い増加し、用量で調整した  $C_{max}$  及び  $AUC_{(0-4.5h)}$  の比の解析から、一部の群で例数が少なく結果の解釈に限界があるものの、抗体陰性患者での 30 µg QD 群と 5 µg QD 群の比較を除き、薬物動態と用量との比例性が示された。

追加の薬物動態評価を行った患者集団 (すなわち標準試験食を負荷した患者) では、QD 群の患者の 42%、BID 群の患者の 73% で抗リキシセナチド抗体が検出された。抗体陰性患者では、長期投与後の曝露量のばらつきは大きくなかったが、抗体陽性患者では極めて大きかった。

抗リキシセナチド抗体の有無 (陽性、陰性) と有効性 (HbA1c の結果) 及び安全性・忍容性との間に明らかな関係性は認められなかった。

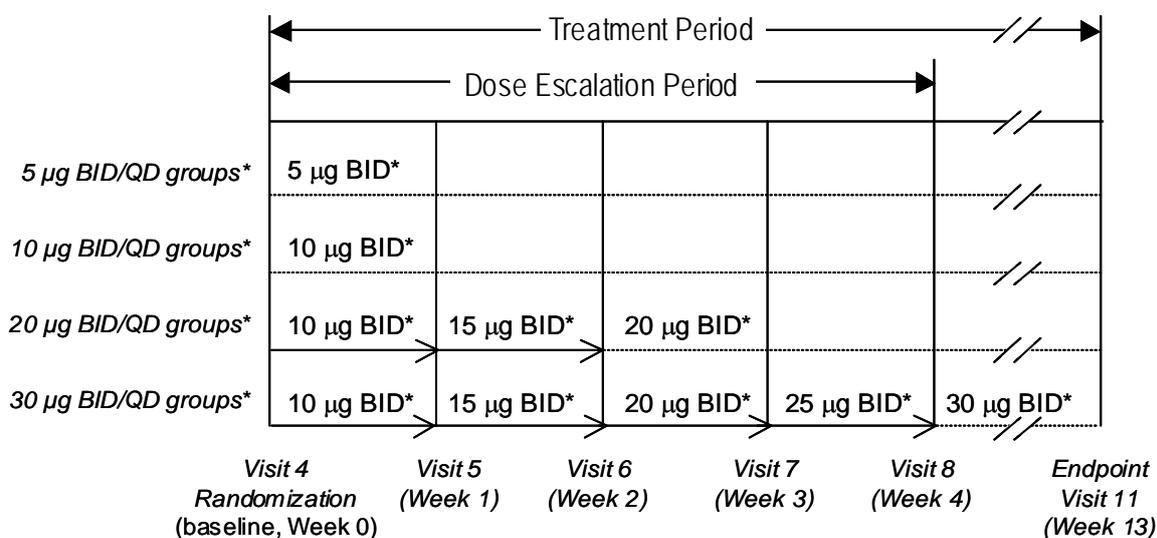
高用量のリキシセナチドで、多くの血糖パラメータに良好な血糖コントロール状態が観察されたが、BID と QD を比べても、関連がある違いはほとんどなかった。本治験で評価した最高用量 (すなわち 30 µg QD

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

又は BID) の使用を制限する主な要因は、胃腸障害の有害事象であった(悪心、嘔吐、又は下痢)。  
結論として、本試験で最適なリスク/ベネフィット(有効性/忍容性)は、リキシセナチド 20 µg QD 群で認められ、ベースラインで中等度に上昇していた HbA1c 値(7.55%)が 0.69%低下した。また、この用量及び用法では統計的に有意な体重減少も認められ(ベースラインから約 - 3 kg)、過体重や肥満症が多い 2 型糖尿病患者に対しては付加価値となる可能性がある。1 日 1 回皮下投与は 1 日 2 回投与よりも簡便であり、また、長期の服薬コンプライアンスにも役立つものと考えられる。

報告書の日付: 20■■年■■月■■日

図 30 - 試験デザイン (DRI6012 試験)



\* Treatment at the indicated dose with either AVE0010A or volume-matched placebo.

2.23.1.1 患者数の設定根拠

患者数は、実薬群とプラセボ群間で意味のある差が検出できるように算出した。リキシセナチド群とプラセボ群の HbA1c の差 0.6%を検出するために、標準偏差を 1.2%と仮定すると、81%の検出力で検出できる患者数は、実薬群各 50 名及びプラセボ群 100 名であった。仮定した標準偏差は糖尿病試験に関する過去の社内データに基づいた。

2.23.2 試験対象集団

2.23.2.1 患者の内訳

患者の内訳を図 31 に示す。1466 名の患者がスクリーニングされ、その中で 542 名が、プラセボ群又はリキシセナチド群のいずれかに割り付けられた(プラセボ群 109 名、5 µg QD 群 55 名、10 µg QD

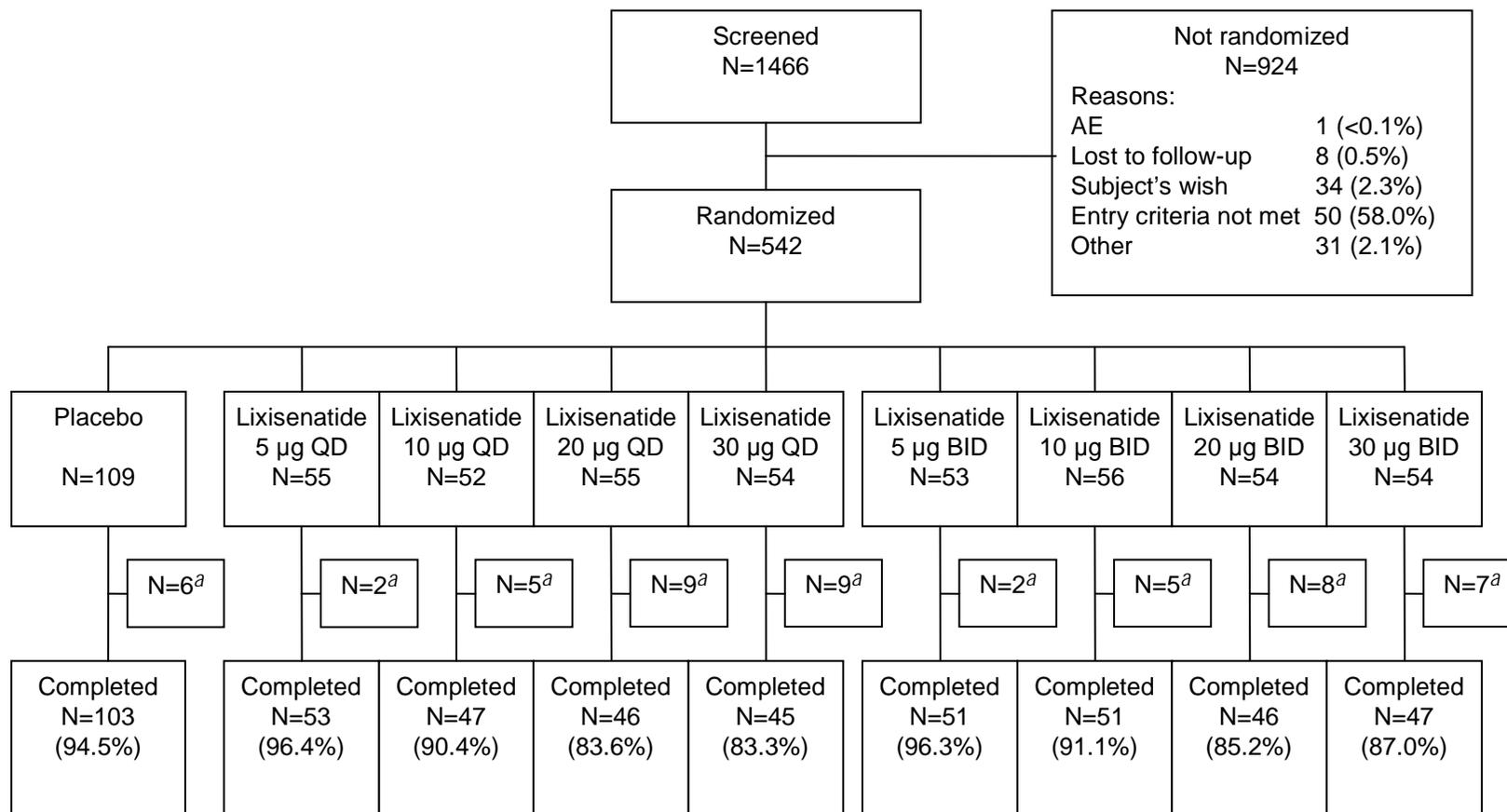
### 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

群 52 名、20 µg QD 群 55 名、30 µg QD 群 54 名、5 µg BID 群 53 名、10 µg BID 群 56 名、20 µg BID 群 54 名、30 µg BID 群 54 名)。489 名 (90.2%) の患者が予定した治験期間を完了し、53 名が治験を中止した。主な中止理由は有害事象によるものであり、20 µg BID 群 14.8% (8/54 名)、30 µg OD 群 11.1% (6/54 名) 及び 30 µg BID 群 9.3% (5/54 名) で、他の群に比べて高い頻度であった。

解析対象集団の症例数を表 81 に示す。割り付けられた患者のうち、ベースライン後の有効性指標の欠測により 13 名を ITT 解析集団から除外した (プラセボ群 1 名、5 µg QD 群 0 名、10 µg QD 群 1 名、20 µg QD 群 2 名、30 µg QD 群 2 名、5 µg BID 群 2 名、10 µg BID 群 2 名、20 µg BID 群 2 名、30 µg BID 群 1 名)。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

図 31 - 患者の内訳 (DRI6012 試験)



N = Number of subjects.

a Number of premature discontinuations during the study.

Source: @@Appendix 14.2.1, Table 14.2.1.1.1 in Appendix 14.2.1.1.1

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスミア皮下注

表 81 - 解析対象集団の症例数 (DRI6012 試験)

	Lixisenatide								
	Placebo (N=109)	QD				BID			
		5 µg (N=55)	10 µg (N=52)	20 µg (N=55)	30 µg (N=54)	5 µg (N=53)	10 µg (N=56)	20 µg (N=54)	30 µg (N=54)
Randomized subjects	109 (100%)	55 (100%)	52 (100%)	55 (100%)	54 (100%)	53 (100%)	56 (100%)	54 (100%)	54 (100%)
Safety population*	109 (100%)	55 (100%)	52 (100%)	55 (100%)	54 (100%)	53 (100%)	56 (100%)	54 (100%)	54 (100%)
ITT population	108 (99.1%)	55 (100%)	51 (98.1%)	53 (96.4%)	52 (96.3%)	51 (96.2%)	54 (96.4%)	52 (96.3%)	53 (98.1%)
Per-protocol population	101 (92.7%)	51 (92.7%)	45 (86.5%)	45 (81.8%)	39 (72.2%)	50 (94.3%)	49 (87.5%)	42 (77.8%)	46 (85.2%)

\* Safety population is defined as subjects who were randomized and exposed.

PGM=AVE0010/DRI6012/CSR\_03/BS/PGM\_RPT/a\_14\_2\_1\_1\_disps.sas OUT=OUTPUT/ a\_14\_2\_1\_1\_disps.rtf (29AUG2008 - 13:25)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

### 2.23.2.2 患者背景

治験に組み入れられた患者の背景を表 82 に示す。患者背景（年齢、性別、人種、糖尿病罹病期間、経口糖尿病薬の服薬期間、メトホルミン塩酸塩での治療及び 1 日用量）は均等に分布しており、有効性、薬物動態又は安全性評価に影響を与える可能性のある投与群間差は認められなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 82 - 患者背景 - 安全性解析対象集団 (DRI6012 試験)

	Lixisenatide									
	Placebo (N=109)	QD				BID				Total (N=542)
		5 µg (N=55)	10 µg (N=52)	20 µg (N=55)	30 µg (N=54)	5 µg (N=53)	10 µg (N=56)	20 µg (N=54)	30 µg (N=54)	
Age (years)										
N	109	55	52	55	54	53	56	54	54	542
Mean (SD)	56.27 (9.15)	56.80 (7.80)	55.38 (9.21)	55.38 (9.86)	56.50 (8.67)	57.08 (8.15)	55.96 (7.94)	56.74 (8.29)	55.28 (9.10)	56.17 (8.71)
Median	56.00	58.00	56.00	55.00	57.00	59.00	56.00	56.00	55.00	56.00
Min : Max	30.0 : 73.0	33.0 : 74.0	33.0 : 74.0	30.0 : 72.0	35.0 : 72.0	42.0 : 74.0	36.0 : 72.0	42.0 : 72.0	30.0 : 72.0	30.0 : 74.0
Age Group										
< 65	86 (78.9%)	47 (85.5%)	42 (80.8%)	43 (78.2%)	42 (77.8%)	43 (81.1%)	46 (82.1%)	43 (79.6%)	44 (81.5%)	436 (80.4%)
≥ 65	23 (21.1%)	8 (14.5%)	10 (19.2%)	12 (21.8%)	12 (22.2%)	10 (18.9%)	10 (17.9%)	11 (20.4%)	10 (18.5%)	106 (19.6%)
Gender										
Male	61 (56.0%)	26 (47.3%)	31 (59.6%)	28 (50.9%)	27 (50.0%)	25 (47.2%)	29 (51.8%)	20 (37.0%)	23 (42.6%)	270 (49.8%)
Female	48 (44.0%)	29 (52.7%)	21 (40.4%)	27 (49.1%)	27 (50.0%)	28 (52.8%)	27 (48.2%)	34 (63.0%)	31 (57.4%)	272 (50.2%)
Race										
Caucasian	84 (77.1%)	38 (69.1%)	36 (69.2%)	45 (81.8%)	43 (79.6%)	46 (86.8%)	45 (80.4%)	42 (77.8%)	35 (64.8%)	414 (76.4%)
Black	12 (11.0%)	5 (9.1%)	6 (11.5%)	1 (1.8%)	6 (11.1%)	2 (3.8%)	2 (3.6%)	2 (3.7%)	9 (16.7%)	45 (8.3%)
Asian/oriental	0	2 (3.6%)	2 (3.8%)	2 (3.6%)	0	0	1 (1.8%)	0	1 (1.9%)	8 (1.5%)
Multiracial	6 (5.5%)	5 (9.1%)	4 (7.7%)	2 (3.6%)	1 (1.9%)	2 (3.8%)	7 (12.5%)	5 (9.3%)	6 (11.1%)	38 (7.0%)
Other	7 (6.4%)	5 (9.1%)	4 (7.7%)	5 (9.1%)	4 (7.4%)	3 (5.7%)	1 (1.8%)	5 (9.3%)	3 (5.6%)	37 (6.8%)
Hispanic										
Yes	8 (7.3%)	3 (5.5%)	3 (5.8%)	5 (9.1%)	3 (5.6%)	5 (9.4%)	6 (10.7%)	5 (9.3%)	1 (1.9%)	39 (7.2%)
No	99 (90.8%)	49 (89.1%)	48 (92.3%)	49 (89.1%)	49 (90.7%)	48 (90.6%)	48 (85.7%)	48 (88.9%)	52 (96.3%)	490 (90.4%)
Unknown	2 (1.8%)	3 (5.5%)	1 (1.9%)	1 (1.8%)	2 (3.7%)	0	2 (3.6%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	13 (2.4%)
Duration of diabetes diagnosis (in years)										
N	109	55	52	55	54	53	56	54	54	542
Mean (SD)	7.14 (5.35)	7.18 (4.85)	6.18 (4.11)	6.39 (6.77)	5.98 (4.77)	6.17 (5.97)	6.44 (4.95)	6.61 (5.12)	6.95 (5.43)	6.62 (5.29)
Median	5.47	6.19	5.13	5.14	3.97	4.66	5.38	5.67	5.55	5.27
Min : Max	1.1 : 24.3	1.1 : 20.5	1.0 : 19.0	1.1 : 46.8	1.1 : 21.2	1.0 : 39.2	0.6 : 24.2	0.6 : 20.3	0.9 : 31.1	0.6 : 46.8
Age at onset of T2D (in years)										
N	109	55	52	55	54	53	56	54	54	542
Mean (SD)	49.69 (8.69)	50.19 (7.88)	49.83 (10.26)	49.60 (9.77)	51.12 (8.32)	51.48 (9.66)	50.03 (8.59)	50.77 (9.71)	48.96 (9.87)	50.13 (9.13)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

	Lixisenatide									
	Placebo (N=109)	QD				BID				Total (N=542)
		5 µg (N=55)	10 µg (N=52)	20 µg (N=55)	30 µg (N=54)	5 µg (N=53)	10 µg (N=56)	20 µg (N=54)	30 µg (N=54)	
Median	49.71	50.37	50.39	50.40	50.02	51.11	49.87	51.14	49.50	50.05
Min : Max	23.7 : 72.4	29.1 : 66.0	24.6 : 70.0	25.1 : 68.5	33.7 : 69.0	21.5 : 72.3	29.9 : 68.7	22.9 : 70.7	17.6 : 67.0	17.6 : 72.4
Duration of OAD (in years)										
N	108	55	52	55	54	53	56	54	54	541
Mean (SD)	5.10 (4.60)	5.42 (4.11)	5.06 (4.49)	4.56 (3.82)	4.40 (3.33)	4.00 (3.37)	4.46 (3.53)	5.41 (4.69)	5.38 (5.10)	4.89 (4.20)
Median	3.89	5.21	4.04	4.22	3.41	2.77	4.28	3.32	4.11	3.94
Min : Max	0.4 : 22.3	0.3 : 20.1	0.4 : 18.6	0.3 : 15.5	0.4 : 17.3	0.4 : 11.5	0.4 : 17.3	0.3 : 20.3	0.5 : 31.1	0.3 : 31.1
Duration of Metformin use (in years)										
N	109	55	52	55	54	53	56	54	54	542
Mean (SD)	3.46 (3.50)	3.19 (2.48)	3.42 (2.98)	3.31 (3.43)	2.93 (2.35)	2.80 (2.64)	3.85 (3.61)	3.50 (3.98)	4.04 (5.28)	3.40 (3.47)
Median	2.41	2.90	2.23	2.78	2.49	1.97	2.77	2.00	2.18	2.28
Min : Max	0.3 : 21.9	0.3 : 12.0	0.3 : 12.0	0.3 : 15.5	0.4 : 12.3	0.4 : 11.2	0.3 : 17.3	0.3 : 15.5	0.4 : 31.1	0.3 : 31.1
Total daily dose of Metformin (g/day)										
N	109	55	52	55	54	53	56	54	54	542
Mean (SD)	1.78 (0.53)	1.64 (0.51)	1.75 (0.53)	1.78 (0.55)	1.90 (0.50)	1.77 (0.55)	1.69 (0.46)	1.63 (0.50)	1.70 (0.55)	1.74 (0.52)
Median	1.70	1.70	1.70	1.70	2.00	1.70	1.70	1.70	1.70	1.70
Min : Max	1.0 : 2.6	1.0 : 2.6	1.0 : 2.6	1.0 : 2.6	1.0 : 3.0	1.0 : 2.6	1.0 : 2.6	1.0 : 2.6	1.0 : 2.6	1.0 : 3.0
Smoking status										
Current smoker	17 (15.6%)	5 (9.1%)	9 (17.3%)	3 (5.5%)	12 (22.2%)	6 (11.3%)	6 (10.7%)	8 (14.8%)	8 (14.8%)	74 (13.7%)
Non-smoker	62 (56.9%)	34 (61.8%)	29 (55.8%)	36 (65.5%)	30 (55.6%)	35 (66.0%)	35 (62.5%)	31 (57.4%)	31 (57.4%)	323 (59.6%)
Previous smoker	30 (27.5%)	16 (29.1%)	14 (26.9%)	16 (29.1%)	12 (22.2%)	12 (22.6%)	15 (26.8%)	15 (27.8%)	15 (27.8%)	145 (26.8%)

\* Safety population is defined as subjects who were randomized and exposed.

Age calculated as consent date - birth date.

PGM=AVE0010/DRI6012/CSR\_03/BS/PGM\_RPT/a\_14\_2\_4\_1\_demg.sas OUT=OUTPUT/a\_14\_2\_4\_1\_demg\_1.rtf (29AUG2008 - 13:25)

### 2.23.3 有効性の評価

#### 2.23.3.1 主要評価項目

主要評価変数である HbA1c のベースラインから最終評価時までの変化量を表 83 に、投与群ごとの変化量（平均値 ± 標準誤差）を図 32 に示す。試験期間中、すべての群で HbA1c はベースラインから最終評価時まで低下した。リキシセナチド群で HbA1c のベースラインからの変化量の調整平均は、 $-0.47\%$ （ $5\ \mu\text{g QD}$  群）から  $-0.87\%$ （ $30\ \mu\text{g BID}$  群）の範囲にあり、プラセボ群では  $-0.18\%$  であった。プラセボ群と対比較した差（95%信頼区間）は、 $5\ \mu\text{g QD}$  群の  $-0.28\%$ （ $-0.47\%, -0.09\%$ ）から  $30\ \mu\text{g BID}$  群の  $-0.69\%$ （ $-0.88\%, -0.49\%$ ）の範囲であった。

プラセボ群に対する各投与群の段階的な検定手順による linear trend test ではすべてのリキシセナチド群で有意であった（ $5\ \mu\text{g QD}$  群で  $p = 0.0056$ 、 $10\ \mu\text{g QD}$  群で  $p = 0.0033$ 、それ以外の群ではすべて  $p < 0.0001$ ）。

各用法（QD 又は BID）で用量反応関係が認められた。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 83 - HbA1c のベースラインから最終評価時までの変化量 - ITT 集団 (DRI6012 試験)

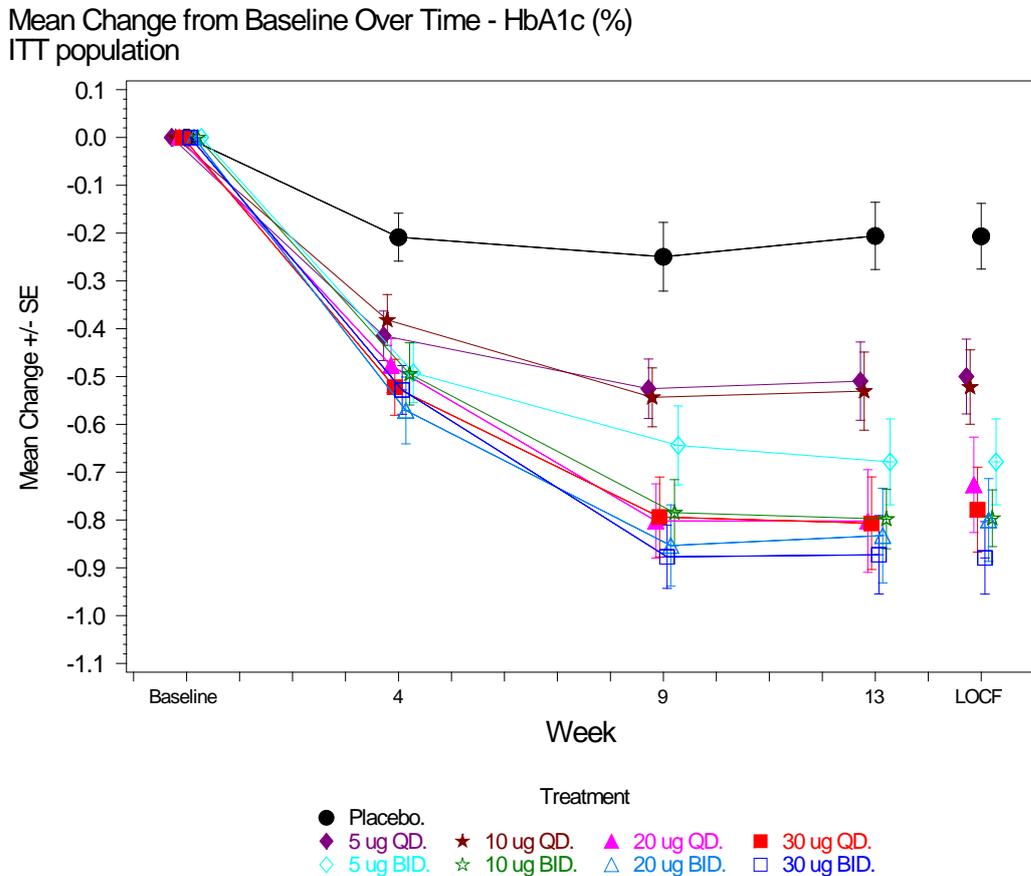
HbA1c (%)	Placebo (N=108)	Lixisenatide							
		5 µg QD (N=55)	10 µg QD (N=51)	20 µg QD (N=53)	30 µg QD (N=52)	5 µg BID (N=51)	10 µg BID (N=54)	20 µg BID (N=52)	30 µg BID (N=53)
Baseline									
N	107	55	50	53	51	51	54	52	53
Mean (SD)	7.53 (0.63)	7.58 (0.72)	7.53 (0.64)	7.58 (0.66)	7.53 (0.67)	7.58 (0.56)	7.53 (0.61)	7.62 (0.67)	7.47 (0.52)
Median	7.40	7.60	7.40	7.40	7.60	7.50	7.45	7.50	7.40
Min : Max	6.3 : 9.4	5.4 : 8.9	6.3 : 9.8	6.6 : 9.7	6.0 : 9.1	6.0 : 9.2	6.2 : 8.8	6.2 : 9.7	6.2 : 9.0
Endpoint									
N	107	55	50	53	51	51	54	52	53
Mean (SD)	7.32 (0.73)	7.08 (0.75)	7.01 (0.67)	6.85 (1.03)	6.75 (0.78)	6.90 (0.76)	6.73 (0.63)	6.82 (0.61)	6.59 (0.55)
Median	7.20	7.10	6.90	6.60	6.70	6.90	6.60	6.75	6.60
Min : Max	5.6 : 10.0	5.3 : 8.7	5.9 : 9.3	5.7 : 12.7	5.0 : 8.9	5.1 : 8.9	5.6 : 8.3	5.7 : 8.9	5.3 : 7.9
Change									
N	107	55	50	53	51	51	54	52	53
Mean (SD)	-0.21 (0.71)	-0.50 (0.58)	-0.52 (0.55)	-0.73 (0.73)	-0.78 (0.63)	-0.68 (0.64)	-0.80 (0.44)	-0.80 (0.62)	-0.88 (0.55)
Median	-0.10	-0.40	-0.55	-0.80	-0.70	-0.70	-0.80	-0.80	-0.90
Min : Max	-2.5 : 2.6	-1.8 : 0.6	-1.8 : 0.8	-2.2 : 3.0	-2.7 : 1.0	-1.9 : 1.3	-1.7 : 0.2	-2.6 : 0.7	-2.1 : 0.4
LS Mean (SE)	-0.18 (0.073)	-0.47 (0.090)	-0.50 (0.095)	-0.69 (0.093)	-0.76 (0.094)	-0.65 (0.093)	-0.78 (0.091)	-0.75 (0.093)	-0.87 (0.095)
LS Mean difference (SE) vs. Placebo	-	-0.28 (0.097)	-0.31 (0.100)	-0.50 (0.098)	-0.57 (0.099)	-0.47 (0.099)	-0.59 (0.098)	-0.57 (0.099)	-0.69 (0.098)
95% CI	-	(-0.472 to -0.091)	(-0.508 to -0.115)	(-0.695 to -0.310)	(-0.768 to -0.377)	(-0.661 to -0.271)	(-0.784 to -0.401)	(-0.760 to -0.372)	(-0.878 to -0.492)
P-value*									
Step down linear trend test (QD)		0.0056	0.0033	<.0001	<.0001				
(BID)						<.0001	<.0001	<.0001	<.0001

\* Step down linear trend test on change from baseline to endpoint applied the contrasts [-2, -1, 0, 1, 2], [-3, -1, 1, 3], [-1, 0, 1], [-1, 1] from highest to lowest dose, respectively, for BID and QD regimen. Adjusted for baseline value and country.

PGM=AVE0010/DRI6012/CSR\_03/BS/PGM\_RPT/a\_14\_2\_6\_1\_eff.sas OUT=OUTPUT/a\_14\_2\_6\_1\_eff\_HBA1.rtf (28AUG2008 - 15:31)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

図 32 - HbA1c のベースラインからの変化量の経時推移 - ITT 集団 (DRI6012 試験)



2.23.3.2 副次評価項目

2.23.3.2.1 HbA1c の達成度別の解析

HbA1c の達成度別の解析結果 (HbA1c が 6.5%未満、7.0%未満又は 7.5%未満であった患者の割合) を表 84に示す。HbA1c が 7.0%未満となった患者の割合は、プラセボ群では 31.8% (34/108 名)、リキシセナチド群では 47.3% (26/55 名、5 µg QD 群) から 77.4% (41/53 名、30 µg BID 群) の範囲であり、プラセボ群との対比較ではすべてのリキシセナチド群で統計的に有意であった。各用法で用量反応関係が認められた。

最終評価時に血糖コントロールがさらに改善した患者 (HbA1c が 6.5%未満となった患者) の割合は、プラセボ群 7.5% (8/108 名) に対してリキシセナチド群で有意に高く、20 及び 30 µg QD 群、及び 5、10 及び 20 µg BID 群で 31.4% (16/51 名) から 35.2% (19/54 名) の範囲、30 µg BID 群で 43.4% (23/53 名) であった (すべての BID 投与群で  $p < 0.0001$ )。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスミア皮下注

表 84 - HbA1c が最終評価時で 6.5%未満、7%未満又は 7.5%未満となった患者の割合 - ITT 集団 (DRI6012 試験)

HbA1c (%) value at endpoint	Placebo (N=108)	Lixisenatide							
		5 µg QD (N=55)	10 µg QD (N=51)	20 µg QD (N=53)	30 µg QD (N=52)	5 µg BID (N=51)	10 µg BID (N=54)	20 µg BID (N=52)	30 µg BID (N=53)
< 6.5 %	8 (7.5%)	10 (18.2%)	9 (18.0%)	18 (34.0%)	17 (33.3%)	16 (31.4%)	19 (35.2%)	17 (32.7%)	23 (43.4%)
P-value vs Placebo <sup>a</sup>	-	0.0315	0.0534	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
< 7.0 %	34 (31.8%)	26 (47.3%)	26 (52.0%)	36 (67.9%)	35 (68.6%)	26 (51.0%)	35 (64.8%)	32 (61.5%)	41 (77.4%)
P-value vs Placebo <sup>a</sup>	-	0.0460	0.0133	<.0001	<.0001	0.0217	<.0001	0.0006	<.0001
< 7.5 %	67 (62.6%)	39 (70.9%)	41 (82.0%)	45 (84.9%)	42 (82.4%)	42 (82.4%)	48 (88.9%)	47 (90.4%)	49 (92.5%)
P-value vs Placebo <sup>a</sup>	-	0.2735	0.0152	0.0035	0.0154	0.0127	0.0005	0.0003	<.0001

<sup>a</sup> Derived from CMH test stratified by country.

PGM=AVE0010/DRI6012/CSR\_03/BS/PGM\_RPT/a\_14\_2\_6\_1\_effcat.sas OUT=OUTPUT/a\_14\_2\_6\_1\_effcat.rtf (28AUG2008 - 16:17)

### 2.23.3.2.2 体重

体重のベースラインから最終評価時までの変化量を表 85 に示す。体重のベースラインから最終評価時までの変化量について、リキシセナチド投与群での調整平均は $-2.00$  kg ( $5$   $\mu$ g QD 群) から $-3.89$  kg ( $30$   $\mu$ g BID 群) の範囲であり、プラセボ群では $-1.94$  kg であった。プラセボ群との段階的な検定手順による linear trend test では、 $20$   $\mu$ g QD 群、 $30$   $\mu$ g QD 群及び  $30$   $\mu$ g BID 群で統計的に有意であり、プラセボ群と対比較した調整平均の差 (95%信頼区間) は、 $20$   $\mu$ g QD 群で $-1.07$  kg ( $-1.918, -0.217$ )、 $30$   $\mu$ g QD 群で $-1.53$  kg ( $-2.384, -0.671$ )、 $30$   $\mu$ g BID 群で $-1.95$  kg ( $-2.794, -1.104$ ) であった。

明確な用量反応関係が各用法で認められた。すなわち、各用法 (QD 又は BID) で、リキシセナチドの投与量が高いほどより大きな平均体重の減少が観察された。

### 2.23.3.2.3 ウエスト周囲長

ウエスト周囲長は、体重の解析結果と相応して治験期間中で低下した。ウエスト周囲長のベースラインから最終評価時までの変化量について、リキシセナチド群の調整平均は、 $-1.75$  cm ( $5$   $\mu$ g QD 群) から $-3.98$  cm ( $30$   $\mu$ g BID 群) の範囲であり、プラセボ群では $-2.04$  cm であった。プラセボ群と対比較した差 (95%信頼区間) は、 $5$   $\mu$ g QD 群での  $0.28$  cm ( $-1.02, 1.58$ ) から  $30$   $\mu$ g BID 群での $-1.94$  cm ( $-3.25, -0.64$ ) の範囲であった。プラセボ群との段階的な検定手順による linear trend test では、 $10$   $\mu$ g BID 群及び  $30$   $\mu$ g BID 群で統計的に有意であり、プラセボ群との調整平均の差 (95%信頼区間) は、 $10$   $\mu$ g BID 群で $-1.49$  cm ( $-2.80, -0.18$ )、 $30$   $\mu$ g BID 群で $-1.94$  cm ( $-3.25, -0.64$ ) であった。QD 群では統計的に有意な差は観察されなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 85 - 体重の変化量- ITT 集団 (DRI6012 試験)

Weight (kg)	Placebo (N=108)	Lixisenatide							
		5 µg QD (N=55)	10 µg QD (N=51)	20 µg QD (N=53)	30 µg QD (N=52)	5 µg BID (N=51)	10 µg BID (N=54)	20 µg BID (N=52)	30 µg BID (N=53)
Baseline									
N	108	54	50	52	51	51	53	52	53
Mean (SD)	87.66 (13.69)	84.83 (15.56)	90.66 (17.37)	88.93 (17.11)	87.17 (15.19)	86.26 (14.41)	90.02 (16.90)	88.18 (16.76)	87.55 (13.74)
Median	87.40	82.50	88.40	88.05	87.00	84.00	89.80	86.00	88.90
Min : Max	61.0 : 138.8	54.4 : 126.0	59.4 : 147.0	52.4 : 127.0	57.3 : 132.9	56.0 : 129.0	60.5 : 130.0	50.0 : 120.2	58.9 : 120.2
Endpoint									
N	108	54	50	52	51	51	53	52	53
Mean (SD)	86.15 (13.57)	83.31 (15.17)	88.64 (17.63)	86.34 (17.39)	84.15 (15.14)	84.61 (14.29)	88.18 (17.30)	86.00 (16.57)	84.12 (12.95)
Median	85.50	81.40	84.65	87.50	83.50	83.50	87.50	83.00	82.60
Min : Max	61.0 : 139.3	51.3 : 123.0	58.6 : 144.7	49.0 : 125.2	54.0 : 130.2	55.9 : 120.9	61.0 : 131.0	47.0 : 119.9	56.1 : 112.9
Change									
N	108	54	50	52	51	51	53	52	53
Mean (SD)	-1.51 (2.22)	-1.51 (2.65)	-2.02 (2.64)	-2.59 (3.14)	-3.02 (2.86)	-1.65 (2.56)	-1.85 (2.74)	-2.18 (2.15)	-3.43 (2.68)
Median	-1.25	-1.10	-1.75	-2.20	-2.50	-1.60	-1.40	-2.15	-3.70
Min : Max	-10.1 : 6.4	-10.3 : 4.5	-9.7 : 2.2	-11.2 : 3.6	-12.5 : 1.5	-8.1 : 5.0	-11.9 : 2.3	-9.3 : 2.1	-8.6 : 1.2
LS Mean (SE)	-1.94 (0.317)	-2.00 (0.398)	-2.39 (0.418)	-3.01 (0.413)	-3.47 (0.412)	-2.10 (0.406)	-2.21 (0.405)	-2.61 (0.409)	-3.89 (0.414)
LS Mean difference (SE) vs. Placebo	-	-0.05 (0.428)	-0.45 (0.439)	-1.07 (0.433)	-1.53 (0.436)	-0.16 (0.436)	-0.27 (0.431)	-0.67 (0.433)	-1.95 (0.430)
95% CI	-	(-0.896 to 0.786)	(-1.310 to 0.415)	(-1.918 to -0.217)	(-2.384 to -0.671)	(-1.020 to 0.692)	(-1.120 to 0.572)	(-1.521 to 0.181)	(-2.794 to -1.104)
P-value*									
Step down linear trend test (QD)		0.9299	0.2962	0.0099	<.0001				
(BID)						0.6920	0.5010	0.1058	<.0001

\* Step down linear trend test on change from baseline to endpoint applied the contrasts [-2, -1, 0, 1, 2], [-3, -1, 1, 3], [-1, 0, 1], [-1, 1]

from highest to lowest dose, respectively, for BID and QD regimen. Adjusted for baseline value and country.

PGM=AVE0010/DRI6012/CSR\_03/BS/PGM\_RPT/a\_14\_2\_6\_2\_eff.sas OUT=OUTPUT/a\_14\_2\_6\_2\_eff\_WT.rtf (28AUG2008 - 16:34)

#### 2.23.3.2.4 空腹時血漿グルコース値

FPG のベースラインから最終評価時までの変化量を表 86 に示す。FPG のベースラインから最終評価時までの変化量について、リキシセナチド群での調整平均は、 $-0.19$  mmol/L ( $-3.39$  mg/dL) (5  $\mu$ g BID 群) から  $-1.42$  mmol/L ( $-25.56$  mg/dL) (30  $\mu$ g BID 群) の範囲にあり、プラセボ群では  $-0.21$  mmol/L ( $-3.71$  mg/dL) であった。プラセボ群と対比較した差 (95%信頼区間) は、5  $\mu$ g BID 群での  $0.02$  mmol/L ( $-0.50, 0.53$  mmol/L) [ $0.32$  mg/dL ( $-8.934, 9.579$  mg/dL)] から 30  $\mu$ g BID 群での  $-1.21$  mmol/L ( $-1.73, -0.70$  mmol/L) [ $-21.85$  mg/dL ( $-31.116, -12.591$  mg/dL)] の範囲にあった。プラセボ群との段階的な検定手順による linear trend test では、30  $\mu$ g QD 群、10  $\mu$ g BID 群、20  $\mu$ g BID 群、30  $\mu$ g BID 群で統計的に有意であった。

用量反応関係は、BID 投与群と高用量 (20  $\mu$ g 及び 30  $\mu$ g) の QD 群で認められた。

#### 2.23.3.2.5 平均自己測定 7 点血糖値

平均自己測定 7 点血糖値のベースラインから最終評価時までの変化量について、リキシセナチド群での調整平均は、 $-0.88$  mmol/L ( $-15.84$  mg/dL) (5  $\mu$ g BID 群) から  $-2.08$  mmol/L ( $-37.43$  mg/dL) (30  $\mu$ g BID 群) の範囲であり、プラセボ群では  $-0.53$  mmol/L ( $-9.57$  mg/dL) であった。プラセボ群と対比較した差 (95%信頼区間) は、5  $\mu$ g BID 群での  $-0.35$  mmol/L ( $-0.88, 0.18$  mmol/L) [ $-6.27$  mg/dL ( $-15.805, 3.266$  mg/dL)] から 30  $\mu$ g BID 群での  $-1.55$  mmol/L ( $-2.06, -1.03$  mmol/L) [ $-27.86$  mg/dL ( $-37.148, -18.578$  mg/dL)] の範囲であった。プラセボ群との段階的な検定手順による linear trend test では、5  $\mu$ g BID 群以外のすべてのリキシセナチド投与群で、統計的に有意であった。

用量反応関係が両用法で認められた。

#### 2.23.3.2.6 朝食後 2 時間の有効性変数及び朝食後 0 から 4 時間の曲線下面積 (薬力学の結果)

##### 食後血漿グルコース :

朝食後 2 時間 PPG のベースラインから最終評価時までの変化量を表 87 に示す。2 時間 PPG のベースラインから最終評価時までの変化量について、調整平均はすべての群で低下し、プラセボ群で調整平均  $-0.41$  mmol/L ( $-7.42$  mg/dL) に対してリキシセナチド投与群で  $-2.01$  ~  $-4.61$  mmol/L ( $-36.17$  ~  $-83.08$  mg/dL) であり、より大きな低下であった。段階的な検定手順による linear trend test では、すべてのリキシセナチド投与群で統計的に有意であった。

用量反応関係が両用法で認められた。

PPG-AUC<sub>(0-4h)</sub> でも両用法で用量反応関係が認められた。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 86 - 空腹時血漿グルコースのベースラインから最終評価時までの変化量 - ITT 集団 (DRI6012 試験)

単位 : mmol/L

Fasting plasma glucose (mmol/L)	Placebo (N=108)	Lixisenatide							
		5 µg QD (N=55)	10 µg QD (N=51)	20 µg QD (N=53)	30 µg QD (N=52)	5 µg BID (N=51)	10 µg BID (N=54)	20 µg BID (N=52)	30 µg BID (N=53)
Baseline									
N	104	52	50	52	51	51	54	51	51
Mean (SD)	8.80 (2.10)	8.37 (2.16)	8.74 (2.00)	8.44 (1.85)	8.78 (2.14)	8.79 (1.76)	9.10 (2.25)	9.06 (2.03)	8.94 (2.35)
Median	8.45	7.95	8.40	8.20	8.20	8.70	8.75	9.00	8.30
Min : Max	5.8 : 17.5	5.2 : 15.4	5.3 : 16.6	3.9 : 16.6	6.2 : 14.4	5.6 : 14.3	5.1 : 16.5	5.3 : 14.5	5.8 : 16.5
Endpoint									
N	104	52	50	52	51	51	54	51	51
Mean (SD)	8.58 (2.04)	7.89 (1.87)	8.22 (2.00)	7.78 (2.31)	7.76 (1.94)	8.59 (2.13)	8.00 (2.14)	7.82 (1.49)	7.47 (1.78)
Median	8.40	7.55	7.80	7.35	7.10	8.00	7.35	7.60	7.00
Min : Max	4.3 : 15.1	3.8 : 15.3	4.8 : 14.4	4.9 : 19.4	4.6 : 14.6	5.7 : 14.1	4.9 : 16.1	5.2 : 11.9	4.4 : 12.1
Change									
N	104	52	50	52	51	51	54	51	51
Mean (SD)	-0.22 (1.99)	-0.48 (1.75)	-0.51 (1.44)	-0.66 (1.68)	-1.02 (1.44)	-0.19 (1.70)	-1.09 (1.29)	-1.24 (1.52)	-1.47 (2.24)
Median	-0.15	-0.35	-0.75	-0.80	-0.90	0.00	-1.20	-1.20	-1.20
Min : Max	-7.7 : 4.9	-6.4 : 2.6	-2.8 : 4.5	-7.7 : 3.7	-5.8 : 1.2	-4.1 : 4.3	-4.8 : 2.9	-5.1 : 4.8	-9.6 : 3.1
LS Mean (SE)	-0.21 (0.191)	-0.62 (0.242)	-0.54 (0.249)	-0.80 (0.246)	-1.02 (0.245)	-0.19 (0.242)	-0.98 (0.239)	-1.13 (0.245)	-1.42 (0.250)
LS Mean difference (SE) vs. Placebo	-	-0.41 (0.260)	-0.33 (0.263)	-0.59 (0.260)	-0.81 (0.262)	0.02 (0.262)	-0.77 (0.257)	-0.92 (0.262)	-1.21 (0.262)
95% CI	-	(-0.926 to 0.097)	(-0.851 to 0.183)	(-1.106 to -0.084)	(-1.326 to -0.298)	(-0.496 to 0.532)	(-1.275 to -0.266)	(-1.437 to -0.408)	(-1.727 to -0.699)
P-value*									
Step down linear trend test (QD)		0.1201	0.2226	0.0533	0.0037				
(BID)						0.9421	0.0052	<.0001	<.0001

\* Step down linear trend test on change from baseline to endpoint applied the contrasts [-2, -1, 0, 1, 2], [-3, -1, 1, 3], [-1, 0, 1], [-1, 1] from highest to lowest dose, respectively, for BID and QD regimen. Adjusted for baseline value and country. PGM=AVE0010/DRI6012/CSR\_03/BS/PGM\_RPT/a\_14\_2\_6\_2\_eff.sas OUT=OUTPUT/a\_14\_2\_6\_2\_eff\_FPG.rtf (28AUG2008 - 16:34)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

単位 : mg/dL

Fasting plasma glucose (mg/dL)	Placebo (N=108)	AVE0010							
		5 µg QD (N=55)	10 µg QD (N=51)	20 µg QD (N=53)	30 µg QD (N=52)	5 µg BID (N=51)	10 µg BID (N=54)	20 µg BID (N=52)	30 µg BID (N=53)
Baseline									
N	104	52	50	52	51	51	54	51	51
Mean (SD)	158.60 (37.77)	150.80 (38.87)	157.38 (36.06)	151.98 (33.28)	158.25 (38.54)	158.28 (31.70)	163.87 (40.56)	163.19 (36.56)	161.04 (42.39)
Median	152.22	143.22	151.32	147.72	147.72	156.73	157.63	162.13	149.52
Min : Max	104.5 : 315.3	93.7 : 277.4	95.5 : 299.0	70.3 : 299.0	111.7 : 259.4	100.9 : 257.6	91.9 : 297.2	95.5 : 261.2	104.5 : 297.2
Endpoint									
N	104	52	50	52	51	51	54	51	51
Mean (SD)	154.63 (36.78)	142.14 (33.70)	148.15 (35.96)	140.10 (41.54)	139.88 (34.90)	154.82 (38.41)	144.18 (38.54)	140.90 (26.91)	134.51 (32.02)
Median	151.32	136.01	140.52	132.41	127.90	144.12	132.41	136.91	126.10
Min : Max	77.5 : 272.0	68.5 : 275.6	86.5 : 259.4	88.3 : 349.5	82.9 : 263.0	102.7 : 254.0	88.3 : 290.0	93.7 : 214.4	79.3 : 218.0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Fasting plasma glucose (mg/dL)	AVE0010								
	Placebo (N=108)	5 µg QD (N=55)	10 µg QD (N=51)	20 µg QD (N=53)	30 µg QD (N=52)	5 µg BID (N=51)	10 µg BID (N=54)	20 µg BID (N=52)	30 µg BID (N=53)
Change									
N	104	52	50	52	51	51	54	51	51
Mean (SD)	-3.97 (35.80)	-8.66 (31.60)	-9.22 (25.93)	-11.88 (30.23)	-18.37 (25.93)	-3.46 (30.59)	-19.68 (23.30)	-22.29 (27.46)	-26.53 (40.43)
Median	-2.70	-6.31	-13.51	-14.41	-16.21	0.00	-21.62	-21.62	-21.62
Min : Max	-138.7 : 88.3	-115.3 : 46.8	-50.4 : 81.1	-138.7 : 66.7	-104.5 : 21.6	-73.9 : 77.5	-86.5 : 52.2	-91.9 : 86.5	-172.9 : 55.8
LSMean (SE)	-3.71 (3.444)	-11.18 (4.358)	-9.72 (4.478)	-14.43 (4.431)	-18.33 (4.417)	-3.39 (4.367)	-17.59 (4.312)	-20.32 (4.421)	-25.56 (4.505)
LSMean difference (SE) vs Placebo	-	-7.47 (4.690)	-6.01 (4.742)	-10.72 (4.686)	-14.62 (4.714)	0.32 (4.711)	-13.88 (4.628)	-16.61 (4.716)	-21.85 (4.715)
95% CI	-	(-16.686 to 1.742)	(-15.328 to 3.306)	(-19.922 to -1.510)	(-23.886 to -5.362)	(-8.934 to 9.579)	(-22.973 to -4.787)	(-25.881 to -7.349)	(-31.116 to -12.591)
P-value*									
Step down linear trend test									
(QD)		0.1201	0.2226	0.0533	0.0037				
(BID)						0.9421	0.0052	<.0001	<.0001

\* Step down linear trend test on change from baseline to endpoint applied the contrasts [-2, -1, 0, 1, 2], [-3, -1, 1, 3], [-1, 0, 1], [-1, 1]  
from highest to lowest dose, respectively, for BID and QD regimen. Adjusted for baseline value and country.  
PGM=PRODOPS/AVE0010/OVERALL/CTD\_2013\_10/REPORT/PGM/a\_14\_2\_6\_2\_eff.sas OUT=REPORT/OUTPUT/a\_14\_2\_6\_2\_eff\_FPG\_i.rtf (05FEB2013 - 15:37)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 87 - 食後 2 時間血漿グルコースのベースラインから最終評価時までの変化量 - ITT 集団 (DRI6012 試験)

単位 : mmol/L

2-hour postprandial (after breakfast) plasma glucose (mmol/L)	Lixisenatide								
	Placebo (N=108)	5 µg QD (N=55)	10 µg QD (N=51)	20 µg QD (N=53)	30 µg QD (N=52)	5 µg BID (N=51)	10 µg BID (N=54)	20 µg BID (N=52)	30 µg BID (N=53)
Baseline									
N	41	18	20	17	16	22	20	17	18
Mean (SD)	11.72 (3.46)	12.83 (2.26)	13.11 (3.40)	11.55 (2.61)	12.29 (2.17)	12.35 (2.59)	11.56 (3.21)	12.15 (3.01)	12.57 (3.24)
Median	10.60	12.50	12.40	10.70	12.45	12.35	10.90	12.40	12.35
Min : Max	4.0 : 19.7	8.8 : 16.7	9.6 : 24.6	8.1 : 16.6	9.3 : 16.5	8.0 : 17.8	7.3 : 20.0	7.8 : 17.3	5.3 : 18.2
Endpoint									
N	41	18	20	17	16	22	20	17	18
Mean (SD)	11.59 (3.76)	10.40 (2.02)	9.01 (3.04)	8.34 (3.86)	8.06 (3.07)	10.29 (2.06)	8.42 (2.42)	8.08 (2.71)	7.74 (2.66)
Median	10.50	10.50	8.05	8.00	7.20	10.00	8.55	7.50	7.25
Min : Max	5.4 : 20.2	6.5 : 13.8	4.3 : 15.9	4.4 : 20.2	4.2 : 13.9	6.7 : 13.9	4.9 : 15.9	5.3 : 14.4	4.8 : 14.9
Change									
N	41	18	20	17	16	22	20	17	18
Mean (SD)	-0.13 (3.39)	-2.43 (2.95)	-4.10 (3.13)	-3.22 (3.51)	-4.23 (2.19)	-2.06 (3.21)	-3.14 (2.58)	-4.07 (3.09)	-4.83 (4.02)
Median	0.40	-1.75	-3.55	-3.80	-4.20	-1.50	-3.40	-3.60	-4.55
Min : Max	-8.1 : 9.8	-7.4 : 3.4	-8.7 : 3.0	-10.1 : 4.7	-9.7 : -0.9	-6.9 : 4.3	-7.8 : 1.7	-10.9 : 1.4	-10.5 : 1.7
LS Mean (SE)	-0.41 (0.464)	-2.12 (0.674)	-3.57 (0.623)	-3.65 (0.677)	-4.33 (0.714)	-2.01 (0.612)	-3.51 (0.623)	-4.12 (0.682)	-4.61 (0.677)
LS Mean difference (SE) vs Placebo	-	-1.71 (0.774)	-3.16 (0.748)	-3.24 (0.785)	-3.92 (0.803)	-1.60 (0.718)	-3.10 (0.741)	-3.71 (0.782)	-4.20 (0.770)
95% CI	-	(-3.234 to -0.181)	(-4.635 to -1.684)	(-4.791 to -1.694)	(-5.504 to -2.333)	(-3.014 to -0.179)	(-4.558 to -1.634)	(-5.252 to -2.164)	(-5.719 to -2.681)
P-value*									
Step down liner trend test (QD)		0.0233	<.0001	<.0001	<.0001				
(BID)						0.0332	<.0001	<.0001	<.0001

\* Step down trend test on change from baseline to endpoint applied to the contrasts [-2,-1,0,1,2],[-3,-1,1,3],[-1,0,1],[-1,1]

from highest to lowest doses for BID and QD regimen, respectively.

PGM=AVE0010/DRI6012/CSR\_03/BS/PGM\_RPT/a\_14\_2\_6\_2\_eff.sas OUT=OUTPUT/ a\_14\_2\_6\_2\_eff\_PPG.rtf (28AUG2008 - 16:38)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスミア皮下注

単位 : mg/dL

2-hour postprandial (after breakfast) plasma glucose (PPG)(mg/dL)	AVE0010								
	Placebo (N=108)	5 µg QD (N=55)	10 µg QD (N=51)	20 µg QD (N=53)	30 µg QD (N=52)	5 µg BID (N=51)	10 µg BID (N=54)	20 µg BID (N=52)	30 µg BID (N=53)
Baseline									
N	41	18	20	17	16	22	20	17	18
Mean (SD)	211.12 (62.30)	231.19 (40.72)	236.08 (61.28)	208.12 (46.98)	221.36 (39.17)	222.48 (46.57)	208.16 (57.76)	218.93 (54.18)	226.49 (58.42)
Median	190.96	225.18	223.38	192.76	224.28	222.48	196.36	223.38	222.48
Min : Max	72.1 : 354.9	158.5 : 300.8	172.9 : 443.2	145.9 : 299.0	167.5 : 297.2	144.1 : 320.7	131.5 : 360.3	140.5 : 311.7	95.5 : 327.9
Endpoint									
N	41	18	20	17	16	22	20	17	18
Mean (SD)	208.84 (67.69)	187.35 (36.33)	162.22 (54.79)	150.16 (69.61)	145.13 (55.22)	185.39 (37.04)	151.59 (43.66)	145.60 (48.78)	139.41 (47.96)
Median	189.16	189.16	145.02	144.12	129.71	180.15	154.03	135.11	130.61
Min : Max	97.3 : 363.9	117.1 : 248.6	77.5 : 286.4	79.3 : 363.9	75.7 : 250.4	120.7 : 250.4	88.3 : 286.4	95.5 : 259.4	86.5 : 268.4

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

2-hour postprandial (after breakfast) plasma glucose (PPG)(mg/dL)	AVE0010								
	Placebo (N=108)	5 µg QD (N=55)	10 µg QD (N=51)	20 µg QD (N=53)	30 µg QD (N=52)	5 µg BID (N=51)	10 µg BID (N=54)	20 µg BID (N=52)	30 µg BID (N=53)
Change									
N	41	18	20	17	16	22	20	17	18
Mean (SD)	-2.28 (61.05)	-43.84 (53.13)	-73.86 (56.33)	-57.97 (63.23)	-76.23 (39.46)	-37.09 (57.86)	-56.57 (46.47)	-73.33 (55.72)	-87.07 (72.47)
Median	7.21	-31.53	-63.95	-68.46	-75.66	-27.02	-61.25	-64.85	-81.97
Min : Max	-145.9 : 176.5	-133.3 : 61.3	-156.7 : 54.0	-181.9 : 84.7	-174.7 : -16.2	-124.3 : 77.5	-140.5 : 30.6	-196.4 : 25.2	-189.2 : 30.6
LSMean (SE)	-7.42 (8.356)	-38.17 (12.144)	-64.33 (11.228)	-65.83 (12.190)	-78.01 (12.861)	-36.17 (11.022)	-63.19 (11.228)	-74.21 (12.286)	-83.08 (12.196)
LSMean difference (SE) vs Placebo	-	-30.76 (13.937)	-56.91 (13.467)	-58.41 (14.136)	-70.59 (14.473)	-28.75 (12.939)	-55.77 (13.346)	-66.80 (14.096)	-75.66 (13.863)
95% CI	-	(-58.261 to -3.252)	(-83.493 to -30.336)	(-86.307 to -30.512)	(-99.154 to -42.027)	(-54.289 to -3.218)	(-82.112 to -29.433)	(-94.614 to -38.977)	(-103.018 to -48.298)
P-value*									
Step down linear trend test (QD)		0.0233	<.0001	<.0001	<.0001				
(BID)						0.0332	<.0001	<.0001	<.0001

\* Step down trend test on change from baseline to endpoint applied the contrasts [-2, -1, 0, 1, 2], [-3, -1, 1, 3], [-1, 0, 1], [-1, 1] from highest to lowest dose for BID and QD regimen, respectively.

PGM=PRODOPS/AVE0010/OVERALL/CTD\_2013\_10/REPORT/PGM/a\_14\_2\_6\_2\_eff.sas OUT=REPORT/OUTPUT/a\_14\_2\_6\_2\_eff\_PPG\_i.rtf (05FEB2013 - 15:38)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

### 食後血漿グルカゴン：

朝食後 2 時間血漿グルカゴンのベースラインから最終評価時までの変化量の調整平均は、リキシセナチド群では減少したが（-4.54 から -13.03 ng/L の範囲）、プラセボ群では増加した（9.12 ng/L）。段階的な検定手順による linear trend test では、リキシセナチド 5 µg QD 群を除き、統計的に有意であった。

いずれの用法でも用量反応関係は認められなかった。

### 食後血清インスリン：

朝食後 2 時間血清インスリンのベースラインから最終評価時までの変化量の調整平均は、リキシセナチド 10 µg BID 群を除き減少した（-21.55 から -148.27 pmol/L の範囲）。プラセボ群では増加した（36.43 pmol/L）。段階的な検定手順による linear trend test では、リキシセナチド 20 及び 30 µg QD 群、30 µg BID 群で統計的に有意であった。用量反応関係が QD 群及び高用量（20 及び 30 µg）の BID 群で認められた。

食後血清インスリン  $AUC_{(0-4h)}$  は QD 投与で、用量反応関係が認められた。

ほとんどのリキシセナチド群で認められたインスリンの減少は、グルコースの低下を伴っており、リキシセナチドのグルコース依存的インスリン分泌効果と一致していた。

### 食後 C-ペプチド：

朝食後 2 時間 C-ペプチドのベースラインから最終評価時までの変化量の調整平均は、すべての群で減少し、リキシセナチド群では -0.002 から -0.65 nmol/L の範囲、プラセボ群では -0.12 nmol/L であった。段階的な検定手順による linear trend test では、リキシセナチド 20 及び 30 µg QD 群で統計的に有意であった。

QD 群では用量反応関係が認められたが、BID 群では認められなかった。

## 2.23.3.2.7 HbA1c の抗リキシセナチド抗体有無別解析

HbA1c の抗リキシセナチド抗体有無（抗体陽性又は陰性）別の変化量を表 88 に示す。30 µg QD 群を除き、抗体陽性患者及び抗体陰性患者で HbA1c の変化量の中央値はリキシセナチド各群で同程度であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスミア皮下注

表 88 - HbA1c の抗リキシセナチド抗体有無別の変化量- ITT 集団 (DRI6012 試験)

	Lixisenatide							
	QD				BID			
	5 µg (N=55)	10 µg (N=51)	20 µg (N=53)	30 µg (N=52)	5 µg (N=51)	10 µg (N=54)	20 µg (N=52)	30 µg (N=53)
Positive								
N	32	22	26	29	32	36	37	33
Mean (SD)	-0.44 (0.55)	-0.51 (0.48)	-0.72 (0.90)	-0.96 (0.45)	-0.62 (0.50)	-0.71 (0.42)	-0.79 (0.61)	-0.95 (0.56)
Median	-0.35	-0.60	-0.90	-0.90	-0.70	-0.80	-0.80	-1.00
Min : Max	-1.8 : 0.6	-1.8 : 0.2	-2.2 : 3.0	-1.8 : -0.1	-1.5 : 0.8	-1.5 : 0.2	-2.6 : 0.7	-2.0 : 0.4
Negative								
N	23	28	25	22	19	17	14	18
Mean (SD)	-0.59 (0.63)	-0.53 (0.61)	-0.73 (0.55)	-0.55 (0.77)	-0.78 (0.84)	-0.96 (0.44)	-0.80 (0.70)	-0.81 (0.51)
Median	-0.50	-0.50	-0.80	-0.40	-0.90	-1.00	-0.85	-0.80
Min : Max	-1.6 : 0.5	-1.6 : 0.8	-1.7 : 0.5	-2.7 : 1.0	-1.9 : 1.3	-1.7 : -0.2	-2.0 : 0.4	-2.1 : 0.0

PGM=AVE0010/DRI6012/CSR\_03/BS/PGM\_RPT/a\_14\_2\_6\_2\_hba1c\_anti.sas OUT=OUTPUT/ a\_14\_2\_6\_2\_hba1c\_anti.rtf (28AUG2008 - 16:33)

## 2.23.4 安全性の評価

### 2.23.4.1 曝露状況

各投与群の平均投与期間は 83.43～89.70 日間の範囲にあり、中央値はいずれも 92.00 日間であった。リキシセナチド群で 13 週間以上の投与を完了した患者の割合は、83.3% (45/54 名、30 µg QD 群) から 96.2% (51/53 名、5 µg BID 群) の範囲であり、プラセボ群では 94.5% (103/109 名) であった。

試験終了時点での最終投与量別の患者の割合を表 89 に示す。試験最終時点で割り付けられた用量が投与されていた患者の割合は、5 µg QD 群、5 µg BID 群、10 µg BID 群ではすべての患者であり、開始用量 10 µg QD 又は BID から増量したリキシセナチド群 (20 µg 及び 30 µg の QD 群及び BID 群) の患者では、85.2% (46/54 名、30 µg QD 群) から 90.9% (50/55 名、20 µg QD 群) の範囲であった。いずれの用法でも、試験最終時点で割り付けられた用量が投与されていた患者の割合は最高投与量の 30 µg で最も低かった。

### 2.23.4.2 有害事象

#### 2.23.4.2.1 有害事象の要約

TEAE の要約を表 90 に示す。治験期間中、各群とも 50.0% (26/52 名、10 µg QD 群) から 77.8% (42/54 名、30 µg QD 群) の患者で TEAE が報告された。TEAE の報告に、用法間で特に差はなかった。プラセボ群での TEAE の発現率は、59.6% (65/109 名) であった。

重篤な TEAE は、治験薬投与中にプラセボ群で 3 名、リキシセナチド群全体で 8 名で報告された。最も頻度が高かったのは 30 µg QD 群の 3 名 (5.6%) であり、5 µg QD 群及び BID 群、及び 30 µg BID 群では報告されなかった。治験期間中、死亡例は報告されなかった。

TEAE のために治験を中止した患者の割合は、リキシセナチドの QD 群で 1.8% (1/55 名) から 11.1% (6/54 名)、BID 群で 0% (0/53 名) から 14.8% (8/54 名) の範囲であった。TEAE により治験中止に至った患者の割合は、20 µg BID 群、30 µg QD 群及び 30 µg BID 群で他の低用量群より高かった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 89 - 試験終了時点での最終投与量別患者の割合 - 安全性解析対象集団 (DRI6012 試験)

Highest Dose	Placebo (N=109)	Lixisenatide							
		QD				BID			
		5 µg (N=55)	10 µg (N=52)	20 µg (N=55)	30 µg (N=54)	5 µg (N=53)	10 µg (N=56)	20 µg (N=54)	30 µg (N=54)
5 ug	28 (25.7%)	55 (100%)	1 (1.9%)	0	0	53 (100%)	0	0	0
10 ug	28 (25.7%)	0	51 (98.1%)	2 (3.6%)	3 (5.6%)	0	56 (100%)	1 (1.9%)	2 (3.7%)
15 ug	2 (1.8%)	0	0	3 (5.5%)	3 (5.6%)	0	0	4 (7.4%)	0
20 ug	25 (22.9%)	0	0	50 (90.9%)	1 (1.9%)	0	0	49 (90.7%)	1 (1.9%)
25 ug	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	3 (5.6%)
30 ug	26 (23.9%)	0	0	0	46 (85.2%)	0	0	0	48 (88.9%)

\* Safety population is defined as subjects who were randomized and exposed.

PGM=AVE0010/DRI6012/CSR\_03/BS/PGM\_RPT/a\_14\_2\_5\_1\_finaldose.sas OUT=OUTPUT/a\_14\_2\_5\_1\_finaldose.rtf (28AUG2008 - 12:23)

表 90 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団 (DRI6012 試験)

	Placebo (N=109)	Lixisenatide							
		QD				BID			
		5 µg (N=55)	10 µg (N=52)	20 µg (N=55)	30 µg (N=54)	5 µg (N=53)	10 µg (N=56)	20 µg (N=54)	30 µg (N=54)
Subjects with any TEAEs	65 (59.6%)	31 (56.4%)	26 (50.0%)	37 (67.3%)	42 (77.8%)	30 (56.6%)	32 (57.1%)	38 (70.4%)	40 (74.1%)
Subjects with any serious TEAEs	3 (2.8%)	0	1 (1.9%)	1 (1.8%)	3 (5.6%)	0	1 (1.8%)	2 (3.7%)	0
Subjects permanently discontinued due to TEAEs	2 (1.8%)	1 (1.8%)	2 (3.8%)	2 (3.6%)	6 (11.1%)	0	2 (3.6%)	8 (14.8%)	4 (7.4%)

\* Safety population is defined as subjects who were randomized and exposed.

% calculated using the number of safety subjects as the denominator.

TEAE = treatment-emergent adverse event.

PGM=AVE0010/DRI6012/CSR\_03/BS/PGM\_RPT/a\_14\_2\_7\_1\_aeover.sas OUT=OUTPUT/a\_14\_2\_7\_1\_aeover.rtf (29AUG2008 - 8:42)

#### 2.23.4.2.2 有害事象

すべての TEAE を表 91 に示す。GLP-1 受容体作動薬では、悪心、嘔吐及び下痢の胃腸障害が一般的に知られた有害事象であり、本試験でも高頻度に報告された TEAE であった。最も高頻度で報告された TEAE は悪心であり、その発現率は、プラセボ群では 4.6% (5/109 名) であったに対し、リキシセナチド QD 群で 7.3% (4/55 名、5 µg) から 35.2% (19/54 名、30 µg) の範囲、リキシセナチド BID 群で 7.5% (4/53 名、5 µg) から 33.3% (18/54 名、30 µg) の範囲であり、両用法で明らかな用量反応関係が認められた。20 µg QD 群の発現率は 25.5% (14/55 名) であった。

その他、発現頻度が高かった TEAE は、下痢、嘔吐、頭痛及び浮動性めまいであった。

報告されたほとんどの TEAE は軽度か中等度であった。

#### 2.23.4.2.3 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 92 に示した。いずれかの投与群で 10%以上の頻度で発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、悪心と嘔吐であった。

治験薬との因果関係が否定できない悪心についても、総じて用量反応関係が認められた。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 91 - TEAE - 安全性解析対象集団 (DRI6012 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=109)	Lixisenatide							
		QD				BID			
		5 µg (N=55)	10 µg (N=52)	20 µg (N=55)	30 µg (N=54)	5 µg (N=53)	10 µg (N=56)	20 µg (N=54)	30 µg (N=54)
Any class	65 (59.6%)	31 (56.4%)	26 (50.0%)	37 (67.3%)	42 (77.8%)	30 (56.6%)	32 (57.1%)	38 (70.4%)	40 (74.1%)
感染症および寄生虫症	19 (17.4%)	4 (7.3%)	4 (7.7%)	9 (16.4%)	11 (20.4%)	9 (17.0%)	7 (12.5%)	12 (22.2%)	9 (16.7%)
インフルエンザ	5 (4.6%)	0	1 (1.9%)	1 (1.8%)	2 (3.7%)	1 (1.9%)	1 (1.8%)	3 (5.6%)	1 (1.9%)
鼻咽頭炎	5 (4.6%)	0	2 (3.8%)	1 (1.8%)	1 (1.9%)	0	0	0	2 (3.7%)
副鼻腔炎	1 (0.9%)	0	0	0	2 (3.7%)	1 (1.9%)	0	2 (3.7%)	1 (1.9%)
尿路感染	1 (0.9%)	0	1 (1.9%)	2 (3.6%)	0	1 (1.9%)	1 (1.8%)	0	1 (1.9%)
胃腸炎	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (1.9%)	1 (1.8%)	2 (3.7%)	0
咽頭炎	0	2 (3.6%)	0	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.9%)	0
気管支炎	2 (1.8%)	1 (1.8%)	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)	0	0
上気道感染	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	2 (3.7%)	1 (1.9%)
耳感染	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	1 (1.8%)	0	0
迷路炎	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.9%)	0
下気道感染	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	1 (1.8%)	0	0
爪真菌症	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.9%)
扁桃炎	1 (0.9%)	0	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)	0	0
ウイルス感染	1 (0.9%)	0	0	0	0	2 (3.8%)	0	0	0
ダニ皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (1.9%)
蜂巣炎	1 (0.9%)	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0
感染性結膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
膀胱炎	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
デング熱	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0
丹毒	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0
感染性皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0
限局性感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
ライム病	0	0	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	0
足部白癬	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	0	0	0
歯膿瘍	0	0	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	0
ウイルス性発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
細菌性気管支炎	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0
気道感染	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=109)	Lixisenatide							
		QD				BID			
		5 µg (N=55)	10 µg (N=52)	20 µg (N=55)	30 µg (N=54)	5 µg (N=53)	10 µg (N=56)	20 µg (N=54)	30 µg (N=54)
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
穿孔性虫垂炎	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
外耳炎	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
外陰部腔炎	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
爪感染	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の 新生物（嚢胞およびポリー プを含む）	3 (2.8%)	0	0	1 (1.8%)	1 (1.9%)	0	0	0	1 (1.9%)
急性骨髄性白血病	0	0	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	0
基底細胞癌	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0
皮膚良性新生物	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
悪性黒色腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
脂肪腫	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
扁平上皮癌	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺新生物	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
子宮平滑筋腫	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.9%)	1 (1.8%)	0	1 (1.8%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (1.8%)	0	1 (1.9%)
貧血	1 (0.9%)	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.9%)
リンパ節症	0	0	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	0
好中球減少症	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
好中球増加症	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0
免疫系障害	3 (2.8%)	2 (3.6%)	1 (1.9%)	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
アナフィラキシー反応	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0	0
食物アレルギー	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
過敏症	1 (0.9%)	1 (1.8%)	0	0	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	0	0	0
ラテックスアレルギー	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
節足動物刺傷アレルギー	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
甲状腺腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide								
	Placebo (N=109)	QD				BID			
		5 µg (N=55)	10 µg (N=52)	20 µg (N=55)	30 µg (N=54)	5 µg (N=53)	10 µg (N=56)	20 µg (N=54)	30 µg (N=54)
代謝および栄養障害	9 (8.3%)	4 (7.3%)	6 (11.5%)	5 (9.1%)	8 (14.8%)	6 (11.3%)	4 (7.1%)	8 (14.8%)	6 (11.1%)
食欲減退	2 (1.8%)	1 (1.8%)	2 (3.8%)	2 (3.6%)	3 (5.6%)	2 (3.8%)	3 (5.4%)	5 (9.3%)	4 (7.4%)
低血糖症	1 (0.9%)	1 (1.8%)	2 (3.8%)	2 (3.6%)	2 (3.7%)	3 (5.7%)	1 (1.8%)	3 (5.6%)	1 (1.9%)
高コレステロール血症	1 (0.9%)	2 (3.6%)	0	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0	0	1 (1.9%)
高トリグリセリド血症	1 (0.9%)	1 (1.8%)	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0
無自覚性低血糖	2 (1.8%)	0	2 (3.8%)	0	0	0	0	0	0
食欲亢進	1 (0.9%)	0	1 (1.9%)	0	1 (1.9%)	0	0	0	0
アルコール不耐性	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0	0
高血糖	1 (0.9%)	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0	0
脂質異常症	1 (0.9%)	0	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	0
精神障害	4 (3.7%)	1 (1.8%)	1 (1.9%)	2 (3.6%)	3 (5.6%)	1 (1.9%)	3 (5.4%)	1 (1.9%)	0
不安	1 (0.9%)	0	0	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (1.8%)	0	0
神経過敏	2 (1.8%)	0	1 (1.9%)	0	2 (3.7%)	0	0	0	0
不眠症	1 (0.9%)	0	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.9%)	0
うつ病	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	0	0	0
失見当識	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
ストレス	0	0	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	0
神経系障害	18 (16.5%)	10 (18.2%)	7 (13.5%)	15 (27.3%)	16 (29.6%)	11 (20.8%)	12 (21.4%)	10 (18.5%)	11 (20.4%)
頭痛	11 (10.1%)	7 (12.7%)	3 (5.8%)	7 (12.7%)	7 (13.0%)	7 (13.2%)	5 (8.9%)	6 (11.1%)	4 (7.4%)
浮動性めまい	7 (6.4%)	1 (1.8%)	4 (7.7%)	4 (7.3%)	6 (11.1%)	3 (5.7%)	5 (8.9%)	2 (3.7%)	5 (9.3%)
振戦	0	0	0	0	1 (1.9%)	2 (3.8%)	4 (7.1%)	2 (3.7%)	0
傾眠	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.9%)	2 (3.8%)	2 (3.6%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)
味覚異常	1 (0.9%)	0	0	3 (5.5%)	0	0	0	0	1 (1.9%)
片頭痛	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	1 (1.8%)	0	1 (1.9%)
錯感覚	0	0	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)
嗜眠	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
坐骨神経痛	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	1 (1.9%)
失神	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.9%)	0
感覚鈍麻	1 (0.9%)	0	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	0
反射減弱	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	0	0	0
意識消失	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0
神経圧迫	0	0	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=109)	Lixisenatide							
		QD				BID			
		5 µg (N=55)	10 µg (N=52)	20 µg (N=55)	30 µg (N=54)	5 µg (N=53)	10 µg (N=56)	20 µg (N=54)	30 µg (N=54)
脳血管発作	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
注意力障害	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	1 (0.9%)	1 (1.8%)	0	2 (3.6%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (1.8%)	0	0
霧視	1 (0.9%)	1 (1.8%)	0	1 (1.8%)	0	1 (1.9%)	0	0	0
結膜炎	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0
眼乾燥	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
開放隅角緑内障	0	0	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (0.9%)	0	0	1 (1.8%)	1 (1.9%)	0	1 (1.8%)	1 (1.9%)	2 (3.7%)
耳痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)
耳鳴	1 (0.9%)	0	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	1 (1.9%)
回転性めまい	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	1 (1.8%)	0	0
心臓障害	5 (4.6%)	1 (1.8%)	1 (1.9%)	0	3 (5.6%)	2 (3.8%)	1 (1.8%)	0	4 (7.4%)
頻脈	0	1 (1.8%)	1 (1.9%)	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
狭心症	0	0	0	0	2 (3.7%)	0	0	0	0
上室性期外収縮	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.9%)
心室性期外収縮	1 (0.9%)	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
心房細動	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
第一度房室ブロック	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0
徐脈	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
心筋線維症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
動悸	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
左脚ブロック	3 (2.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	2 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0	2 (3.7%)	1 (1.9%)	0	3 (5.6%)	0
高血圧	1 (0.9%)	1 (1.8%)	0	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.9%)	0
ほてり	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.9%)	0
低血圧	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
末梢冷感	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0
静脈瘤	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (2.8%)	1 (1.8%)	2 (3.8%)	1 (1.8%)	2 (3.7%)	2 (3.8%)	2 (3.6%)	4 (7.4%)	2 (3.7%)
口腔咽頭痛	1 (0.9%)	1 (1.8%)	0	1 (1.8%)	1 (1.9%)	0	1 (1.8%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide								
	Placebo (N=109)	QD				BID			
		5 µg (N=55)	10 µg (N=52)	20 µg (N=55)	30 µg (N=54)	5 µg (N=53)	10 µg (N=56)	20 µg (N=54)	30 µg (N=54)
咳嗽	1 (0.9%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.9%)	1 (1.8%)	0	0
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)
気管支痙攣	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0	0
発声障害	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
鼻出血	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0
鼻閉	0	0	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
くしゃみ	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0
気道うっ血	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0
喘鳴	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	20 (18.3%)	12 (21.8%)	11 (21.2%)	23 (41.8%)	28 (51.9%)	12 (22.6%)	15 (26.8%)	25 (46.3%)	31 (57.4%)
悪心	5 (4.6%)	4 (7.3%)	6 (11.5%)	14 (25.5%)	19 (35.2%)	4 (7.5%)	8 (14.3%)	12 (22.2%)	18 (33.3%)
下痢	8 (7.3%)	3 (5.5%)	4 (7.7%)	5 (9.1%)	4 (7.4%)	3 (5.7%)	4 (7.1%)	6 (11.1%)	14 (25.9%)
嘔吐	1 (0.9%)	2 (3.6%)	3 (5.8%)	3 (5.5%)	10 (18.5%)	3 (5.7%)	4 (7.1%)	4 (7.4%)	2 (3.7%)
消化不良	2 (1.8%)	1 (1.8%)	2 (3.8%)	2 (3.6%)	2 (3.7%)	1 (1.9%)	2 (3.6%)	4 (7.4%)	2 (3.7%)
腹痛	2 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.9%)	1 (1.8%)	4 (7.4%)	0	4 (7.1%)	1 (1.9%)	3 (5.6%)
上腹部痛	0	2 (3.6%)	0	3 (5.5%)	2 (3.7%)	1 (1.9%)	0	2 (3.7%)	3 (5.6%)
便秘	2 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.9%)	0	3 (5.6%)	0	0	3 (5.6%)	2 (3.7%)
腹部膨満	1 (0.9%)	2 (3.6%)	1 (1.9%)	1 (1.8%)	1 (1.9%)	0	0	1 (1.9%)	0
腹部不快感	1 (0.9%)	0	0	1 (1.8%)	1 (1.9%)	0	1 (1.8%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)
鼓腸	0	0	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)	2 (3.7%)	1 (1.9%)
歯痛	1 (0.9%)	0	0	2 (3.6%)	0	2 (3.8%)	0	0	0
流涎過多	0	0	1 (1.9%)	0	1 (1.9%)	0	0	0	0
下腹部痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
口唇炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
齲齒	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
口内乾燥	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
十二指腸潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
変色便	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
食中毒	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
胃食道逆流性疾患	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	0	0	0
血便排泄	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
胃排出不全	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
歯周炎	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System	Lixisenatide									
	Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=109)	QD				BID			
			5 µg (N=55)	10 µg (N=52)	20 µg (N=55)	30 µg (N=54)	5 µg (N=53)	10 µg (N=56)	20 µg (N=54)	30 µg (N=54)
唾液腺痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	
嘔吐性嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	
下部消化管出血	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	
吐き戻し	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	
直腸出血	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	
消化管運動過剰	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	
口の感覚鈍麻	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	
胆嚢穿孔	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	
皮膚および皮下組織障害	6 (5.5%)	3 (5.5%)	1 (1.9%)	2 (3.6%)	3 (5.6%)	2 (3.8%)	4 (7.1%)	5 (9.3%)	5 (9.3%)	
多汗症	1 (0.9%)	2 (3.6%)	0	1 (1.8%)	3 (5.6%)	1 (1.9%)	2 (3.6%)	3 (5.6%)	4 (7.4%)	
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.9%)	0	
そう痒症	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	1 (1.8%)	0	0	
発疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)	
無汗症	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	0	0	0	
冷汗	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0	0	
皮下出血	0	0	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	0	
寝汗	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0	
蕁麻疹	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0	
血管浮腫	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	
血性水疱	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	
皮膚炎	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	
紅斑	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	
皮膚病変	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	
筋骨格系および結合組織障害	9 (8.3%)	5 (9.1%)	3 (5.8%)	4 (7.3%)	8 (14.8%)	3 (5.7%)	7 (12.5%)	8 (14.8%)	5 (9.3%)	
背部痛	1 (0.9%)	0	2 (3.8%)	2 (3.6%)	4 (7.4%)	1 (1.9%)	1 (1.8%)	2 (3.7%)	1 (1.9%)	
四肢痛	3 (2.8%)	1 (1.8%)	1 (1.9%)	2 (3.6%)	2 (3.7%)	1 (1.9%)	0	2 (3.7%)	0	
関節痛	4 (3.7%)	1 (1.8%)	0	1 (1.8%)	0	1 (1.9%)	2 (3.6%)	2 (3.7%)	1 (1.9%)	
筋痙縮	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	0	0	2 (3.7%)	
筋骨格痛	1 (0.9%)	0	1 (1.9%)	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)	0	0	
骨痛	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	
変形性関節症	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.9%)	0	
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0	0	2 (3.6%)	0	0	

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide								
	Placebo (N=109)	QD				BID			
		5 µg (N=55)	10 µg (N=52)	20 µg (N=55)	30 µg (N=54)	5 µg (N=53)	10 µg (N=56)	20 µg (N=54)	30 µg (N=54)
外骨腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0
痛風性関節炎	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0	0
筋攣縮	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0
筋力低下	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
筋肉痛	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
頸部痛	0	0	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	0
足底筋膜炎	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
滑液包炎	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢不快感	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (0.9%)	0	0	2 (3.6%)	1 (1.9%)	2 (3.8%)	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)
排尿困難	0	0	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.9%)	0
腎仙痛	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	1 (1.9%)
糖尿	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
ケトン尿	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
腎臓痛	0	0	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	0
血尿	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	3 (5.6%)	1 (1.9%)
亀頭包皮炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0
膣分泌物	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0
膣出血	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0
勃起不全	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
子宮肥大	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (4.6%)	4 (7.3%)	8 (15.4%)	8 (14.5%)	13 (24.1%)	5 (9.4%)	11 (19.6%)	9 (16.7%)	14 (25.9%)
無力症	0	0	2 (3.8%)	5 (9.1%)	3 (5.6%)	0	2 (3.6%)	2 (3.7%)	5 (9.3%)
注射部位血腫	1 (0.9%)	2 (3.6%)	1 (1.9%)	0	2 (3.7%)	2 (3.8%)	2 (3.6%)	3 (5.6%)	2 (3.7%)
注射部位疼痛	1 (0.9%)	0	0	1 (1.8%)	4 (7.4%)	0	1 (1.8%)	0	3 (5.6%)
発熱	0	0	0	2 (3.6%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0	0	2 (3.7%)
注射部位そう痒感	0	0	2 (3.8%)	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0	1 (1.9%)	0
注射部位反応	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.9%)	0	1 (1.8%)	0	2 (3.7%)
疲労	3 (2.8%)	0	1 (1.9%)	1 (1.8%)	0	1 (1.9%)	0	1 (1.9%)	0
悪寒	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (1.9%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide								
	Placebo (N=109)	QD				BID			
		5 µg (N=55)	10 µg (N=52)	20 µg (N=55)	30 µg (N=54)	5 µg (N=53)	10 µg (N=56)	20 µg (N=54)	30 µg (N=54)
注射部位紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.9%)	0
倦怠感	0	0	0	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0	0	0
疼痛	0	0	0	2 (3.6%)	0	0	0	0	0
早期満腹	0	1 (1.8%)	1 (1.9%)	0	0	0	0	0	0
胸痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0
空腹	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
注射部位過敏反応	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0
注射部位炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
注射部位発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
局所腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
末梢性浮腫	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	0	0	0
口渇	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
注射部位変色	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
注射部位腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
血管穿刺部位出血	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0
注射部位不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
血管穿刺部位血腫	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0	0
注射部位斑	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
臨床検査	7 (6.4%)	6 (10.9%)	2 (3.8%)	0	5 (9.3%)	2 (3.8%)	1 (1.8%)	2 (3.7%)	1 (1.9%)
好中球数減少	0	0	1 (1.9%)	0	1 (1.9%)	0	1 (1.8%)	0	0
尿中白血球陽性	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (1.9%)
尿中ビリルビン増加	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.9%)	0
尿中血陽性	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.9%)	0
単球数減少	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0
血小板数減少	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	1 (1.8%)	0	0
肝酵素上昇	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0
尿中ウロビリノーゲン増加	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.9%)	0
血中ブドウ糖増加	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	0	0	0
血圧上昇	1 (0.9%)	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
ヘマトクリット増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
ヘモグロビン増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
尿中ヘモグロビン陽性	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
リンパ球数増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=109)	Lixisenatide							
		QD				BID			
		5 µg (N=55)	10 µg (N=52)	20 µg (N=55)	30 µg (N=54)	5 µg (N=53)	10 µg (N=56)	20 µg (N=54)	30 µg (N=54)
赤血球数増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
白血球数異常	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	0	0	0
心電図異常T波	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
尿中亜硝酸塩陽性	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0
尿中ケトン体陽性	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0
心筋虚血の心電図所見	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	0	0	0
アラニン・アミノトラン スフェラーゼ増加	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
血中カリウム増加	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
心電図QT延長	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	2 (1.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	11 (10.1%)	1 (1.8%)	0	5 (9.1%)	5 (9.3%)	2 (3.8%)	5 (8.9%)	5 (9.3%)	6 (11.1%)
過量投与	5 (4.6%)	0	0	5 (9.1%)	4 (7.4%)	0	1 (1.8%)	5 (9.3%)	5 (9.3%)
転倒	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	1 (1.8%)	0	0
皮膚裂傷	0	0	0	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0	0	0
薬剤誤投与	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (1.9%)
角膜擦過傷	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	0	0	0
むち打ち損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
肉離れ	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
挫傷	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
熱傷	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
四肢損傷	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
眼内異物	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
外傷性血腫	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
過少量投与	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
関節損傷	2 (1.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0
処置による疼痛	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide combined group.

PGM=PRODOPS\AVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6012\_s\_t.sas OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_teae\_6012\_s\_t\_i.rtf (07JUL2011 - 17:19)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 92 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団 (DRI6012 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=109)	Lixisenatide							
		QD				BID			
		5 µg (N=55)	10 µg (N=52)	20 µg (N=55)	30 µg (N=54)	5 µg (N=53)	10 µg (N=56)	20 µg (N=54)	30 µg (N=54)
Any class	25 (22.9%)	10 (18.2%)	19 (36.5%)	21 (38.2%)	29 (53.7%)	10 (18.9%)	18 (32.1%)	26 (48.1%)	28 (51.9%)
感染症および寄生虫症	1 (0.9%)	1 (1.8%)	0	0	1 (1.9%)	0	2 (3.6%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)
咽頭炎	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
耳感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
迷路炎	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0
ウイルス性発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
鼻炎	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
好中球減少症	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
貧血	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	1 (0.9%)	1 (1.8%)	1 (1.9%)	0	0	0	0	0	0
アナフィラキシー反応	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0	0
過敏症	1 (0.9%)	1 (1.8%)	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	5 (4.6%)	3 (5.5%)	5 (9.6%)	3 (5.5%)	6 (11.1%)	3 (5.7%)	3 (5.4%)	8 (14.8%)	5 (9.3%)
食欲減退	2 (1.8%)	1 (1.8%)	2 (3.8%)	1 (1.8%)	3 (5.6%)	2 (3.8%)	2 (3.6%)	5 (9.3%)	4 (7.4%)
低血糖症	1 (0.9%)	1 (1.8%)	1 (1.9%)	2 (3.6%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (1.8%)	3 (5.6%)	1 (1.9%)
無自覚性低血糖	2 (1.8%)	0	2 (3.8%)	0	0	0	0	0	0
食欲亢進	1 (0.9%)	0	1 (1.9%)	0	1 (1.9%)	0	0	0	0
高コレステロール血症	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	1 (0.9%)	0	1 (1.9%)	1 (1.8%)	2 (3.7%)	0	1 (1.8%)	0	0
神経過敏	1 (0.9%)	0	1 (1.9%)	0	1 (1.9%)	0	0	0	0
不安	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0
不眠症	0	0	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide								
	Placebo (N=109)	QD				BID			
		5 µg (N=55)	10 µg (N=52)	20 µg (N=55)	30 µg (N=54)	5 µg (N=53)	10 µg (N=56)	20 µg (N=54)	30 µg (N=54)
神経系障害	7 (6.4%)	1 (1.8%)	4 (7.7%)	7 (12.7%)	8 (14.8%)	4 (7.5%)	6 (10.7%)	6 (11.1%)	6 (11.1%)
浮動性めまい	4 (3.7%)	0	3 (5.8%)	4 (7.3%)	4 (7.4%)	2 (3.8%)	3 (5.4%)	2 (3.7%)	2 (3.7%)
頭痛	5 (4.6%)	1 (1.8%)	1 (1.9%)	1 (1.8%)	3 (5.6%)	3 (5.7%)	0	4 (7.4%)	3 (5.6%)
振戦	0	0	0	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)	3 (5.4%)	1 (1.9%)	0
傾眠	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.9%)	0	1 (1.8%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)
味覚異常	1 (0.9%)	0	0	2 (3.6%)	0	0	0	0	1 (1.9%)
意識消失	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0
片頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
眼障害	1 (0.9%)	0	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)	0	0
眼乾燥	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
霧視	1 (0.9%)	0	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (0.9%)	0	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)	0	0
耳鳴	1 (0.9%)	0	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
心臓障害	1 (0.9%)	1 (1.8%)	1 (1.9%)	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (1.9%)
頻脈	0	1 (1.8%)	1 (1.9%)	0	0	0	0	0	0
動悸	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
上室性期外収縮	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
心室性期外収縮	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	0	0	0
左脚ブロック	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	3 (5.6%)	0
ほてり	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.9%)	0
高血圧	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0
末梢冷感	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0
胃腸障害	6 (5.5%)	6 (10.9%)	9 (17.3%)	17 (30.9%)	22 (40.7%)	4 (7.5%)	9 (16.1%)	21 (38.9%)	20 (37.0%)
悪心	3 (2.8%)	3 (5.5%)	5 (9.6%)	10 (18.2%)	18 (33.3%)	2 (3.8%)	6 (10.7%)	11 (20.4%)	13 (24.1%)
嘔吐	1 (0.9%)	0	1 (1.9%)	2 (3.6%)	9 (16.7%)	2 (3.8%)	2 (3.6%)	3 (5.6%)	2 (3.7%)
下痢	1 (0.9%)	2 (3.6%)	4 (7.7%)	3 (5.5%)	1 (1.9%)	0	1 (1.8%)	3 (5.6%)	5 (9.3%)
消化不良	2 (1.8%)	0	2 (3.8%)	2 (3.6%)	1 (1.9%)	0	1 (1.8%)	4 (7.4%)	1 (1.9%)
便秘	1 (0.9%)	1 (1.8%)	1 (1.9%)	0	1 (1.9%)	0	0	3 (5.6%)	1 (1.9%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide								
	Placebo (N=109)	QD				BID			
		5 µg (N=55)	10 µg (N=52)	20 µg (N=55)	30 µg (N=54)	5 µg (N=53)	10 µg (N=56)	20 µg (N=54)	30 µg (N=54)
腹痛	1 (0.9%)	0	0	0	1 (1.9%)	0	1 (1.8%)	1 (1.9%)	3 (5.6%)
上腹部痛	0	1 (1.8%)	0	1 (1.8%)	1 (1.9%)	0	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)
鼓腸	0	0	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)	2 (3.7%)	1 (1.9%)
腹部膨満	0	0	1 (1.9%)	1 (1.8%)	1 (1.9%)	0	0	1 (1.9%)	0
腹部不快感	0	0	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)	1 (1.9%)	0
流涎過多	0	0	1 (1.9%)	0	1 (1.9%)	0	0	0	0
血便排泄	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
胃排出不全	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0
唾液腺痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0
嘔吐性嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0
吐き戻し	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0
消化管運動過剰	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
口の感覚鈍麻	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (2.8%)	0	1 (1.9%)	0	3 (5.6%)	0	3 (5.4%)	3 (5.6%)	3 (5.6%)
多汗症	1 (0.9%)	0	0	0	3 (5.6%)	0	2 (3.6%)	3 (5.6%)	3 (5.6%)
冷汗	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
血管浮腫	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.8%)	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
筋力低下	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
関節痛	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (4.6%)	2 (3.6%)	4 (7.7%)	3 (5.5%)	8 (14.8%)	3 (5.7%)	7 (12.5%)	5 (9.3%)	11 (20.4%)
注射部位疼痛	1 (0.9%)	0	0	1 (1.8%)	4 (7.4%)	0	1 (1.8%)	0	3 (5.6%)
無力症	0	0	1 (1.9%)	1 (1.8%)	1 (1.9%)	0	1 (1.8%)	1 (1.9%)	3 (5.6%)
注射部位血腫	1 (0.9%)	0	0	0	0	2 (3.8%)	1 (1.8%)	1 (1.9%)	2 (3.7%)
注射部位そう痒感	0	0	2 (3.8%)	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0	1 (1.9%)	0
注射部位反応	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.9%)	0	1 (1.8%)	0	2 (3.7%)
悪寒	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (1.9%)
疲労	3 (2.8%)	0	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (1.9%)	0
注射部位紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.9%)	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide								
	Placebo (N=109)	QD				BID			
		5 µg (N=55)	10 µg (N=52)	20 µg (N=55)	30 µg (N=54)	5 µg (N=53)	10 µg (N=56)	20 µg (N=54)	30 µg (N=54)
早期満腹	0	1 (1.8%)	1 (1.9%)	0	0	0	0	0	0
空腹	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
注射部位過敏反応	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0
注射部位炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
注射部位発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
倦怠感	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0
末梢性浮腫	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	0	0	0
注射部位変色	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
注射部位腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
血管穿刺部位出血	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0
注射部位不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
臨床検査	5 (4.6%)	2 (3.6%)	1 (1.9%)	0	3 (5.6%)	0	0	1 (1.9%)	0
好中球数減少	0	0	1 (1.9%)	0	1 (1.9%)	0	0	0	0
単球数減少	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0
白血球数異常	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	0	0	0
尿中ビリルビン増加	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0
尿中ウロビリノーゲン増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
心電図QT延長	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	2 (1.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	2 (3.6%)	0	0	0	0	0
過量投与	0	0	0	2 (3.6%)	0	0	0	0	0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE related to investigational product.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide combined group.

PGM=PRODOPSAVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6012\_s\_t.sas OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_relation\_6012\_s\_t.i.rtf (07JUL2011 - 17:19)

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

### 2.23.4.2.4 死亡

治験期間中に死亡例は報告されなかった。

### 2.23.4.2.5 重篤な有害事象

重篤な TEAE を表 93 に示す。治験薬投与期間中に重篤な TEAE が報告されたのは、プラセボ群で 3 名（穿孔性虫垂炎、扁平上皮癌、脳血管発作、各 1 名）、リキシセナチド群で 10 µgQD 群 1 名（アナフィラキシー反応）、20 µgQD 群 1 名（急性骨髄性白血病）、30 µgQD 群 3 名（基底細胞癌、意識消失、失神、各 1 名）、10 µgBID 群 1 名（非心臓性胸痛）、20 µgBID 群 2 名（胆嚢穿孔、胸痛、各 1 名）の計 8 名であり、5 µgQD 群及び 5 µgBID 群及び 30 µgBID 群では発現しなかった。

重篤な TEAE の発現頻度は低く、種々の器官別分類に属する事象であり、投与量と頻度との因果関係を示すエビデンスはなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 93 - 重篤な TEAE - 安全性解析対象集団 (DRI6012 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=109)	Lixisenatide							
		QD				BID			
		5 µg (N=55)	10 µg (N=52)	20 µg (N=55)	30 µg (N=54)	5 µg (N=53)	10 µg (N=56)	20 µg (N=54)	30 µg (N=54)
Any class	3 (2.8%)	0	1 (1.9%)	1 (1.8%)	3 (5.6%)	0	1 (1.8%)	2 (3.7%)	0
感染症および寄生虫症	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
穿孔性虫垂炎	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の 新生物 (嚢胞およびポリー プを含む)	1 (0.9%)	0	0	1 (1.8%)	1 (1.9%)	0	0	0	0
急性骨髄性白血病	0	0	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	0
基底細胞癌	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0
扁平上皮癌	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0	0
アナフィラキシー反応	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0	0
神経系障害	1 (0.9%)	0	0	0	2 (3.7%)	0	0	0	0
意識消失	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0
失神	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0
脳血管発作	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0
胆嚢穿孔	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0
一般・全身障害および投与部 位の状態	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.9%)	0
胸痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0

n (%) = number and percentage of patients with at least one serious TEAE.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide combined group.

PGM=PRODOPSAVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6012\_s\_t.sas OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_serious\_6012\_s\_t\_i.rtf (07JUL2011 - 17:20)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

以下に 11 名の重篤な TEAE の詳細を記載する。

1. 患者番号\*L6012211、アナフィラキシー反応、リキシセナチド 10 µgQD 群

---

患者情報：	患者番号*L6012211、白人、男性、52 歳、リキシセナチド 1 日 1 回 10µg
有害事象名：	アナフィラキシー反応（重篤）
因果関係：	否定できない（治験責任医師）／否定できない（治験依頼者）
関連病歴：	脂質異常症
併用薬：	Metformin, ezetimibe+ simvastatin
処置：	治験薬の投与中止
経過：	Day20、投与後 10 分に足にそう痒感が発現し、全身に広がり 30 分続いた。患者は中等度と判断し、治験薬の投与を 3 日間中断した。 Day 23、投与後約 10 分で全身にそう痒症が発現し、口唇及び舌の腫脹、口唇のしびれ感、及び呼吸困難も認められ、中等度のアナフィラキシー反応（報告事象名：アナフィラキシー反応）として報告された。救急車が 5 分以内に到着した。患者は嚥下が可能であったため、自己判断で diphenhydramine hydrochloride を食さじ 2 杯服用し 1 時間で回復した。アレルギー反応評価委員会は本事象を grade 1 の「アナフィラキシー反応」で重篤、治験薬との因果関係が否定できないと判定した。患者は、抗リキシセナチド抗体判定のための採血を拒否した。
転帰：	回復（Day 23）

---

2. 患者番号\*L6012490、急性骨髄性白血病、リキシセナチド 20 µgQD 群

---

患者情報：	患者番号*L6012490、白人、女性、68 歳、リキシセナチド 1 日 1 回 20µg
有害事象名：	急性骨髄性白血病（重篤）
因果関係：	否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）
関連病歴：	高血圧、高脂血症
併用薬：	Metformin, ramipril, lacidipine, bisoprolol
処置：	治験薬の投与中止
経過：	Day 56、20 µg を投与中に、発熱、咳嗽及び脱力を伴う扁桃炎が発現した。 Day 68、白血病の疑いにより治験薬の投与は中止された。 Day 69、患者は入院し、amoxicillin と clarithromycin が投与されたが改善しなかったため、追加の検査を実施し、急性骨髄性白血病（報告事象名：急性骨髄性白血病）と診断され、重篤な有害事象として報告された。
転帰：	不明

---

3. 患者番号\*L6012280、基底細胞癌、リキシセナチド 30 µgQD 群

---

患者情報：	患者番号*L6012280、白人、女性、57 歳、リキシセナチド 1 日 1 回 30µg
有害事象名：	基底細胞癌（重篤）
因果関係：	否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）
関連病歴：	メラノサイト性母斑、高血圧
併用薬：	Metformin, amlodipine, hydrochlorothiazide
処置：	治験薬の投与継続
経過：	2 年前（2005 年）より右肩に母斑の既往があり、患者は 4 ヶ月前（2006 年 12 月）からこの母斑から出血が見られると報告した。 Day 29、患者は生検を受け、組織病理学的結果から基底細胞癌（報告事象名：基底細胞皮膚癌）と診断され、重篤な有害事象として報告された。根治的治療として病変を全摘した。治験薬に対する処置は取られなかった。

---

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Day 65、治験責任医師から後遺症なく回復したと報告された。  
患者は治験を完了した。治験責任医師は、合併症の可能性を指摘した。

転 帰： 回復 (Day 65)

---

4. 患者番号\*L6012008、意識消失、リキシセナチド 30 µgQD 群

患者情報： 患者番号\*L6012008、白人、男性、65歳、リキシセナチド1日1回30µg  
有害事象名： 意識消失（重篤）、過量投与、悪心、多汗症、浮動性めまい、不安  
因果関係： 意識消失：否定できない（治験責任医師）／否定できない（治験依頼者）  
関連病歴： 高血圧  
併用薬： Metformin, amlodipine besylate + enalapril maleate)  
処 置： 治験薬の投与中止  
経 過： Day 6 (Visit 5)、ランダム化以降 30 µg を投与していることが判明し、過量投与（報告事象名：過量投与）の非重篤な有害事象として報告された。過量投与期間中には有害事象は発現しなかった。患者は Day 6 の朝は 15µg を投与するよう指示され、次の日の朝からは 30 µg で継続投与するよう指示された。  
Day 13、朝投与後 1 時間で悪心、多汗症、浮動性めまい（報告事象名：悪心、発汗、浮動性めまい）の非重篤な有害事象が発現し、2~3 時間続いた。程度は中等度と判断された。  
Day 14、患者は朝 8:45 に治験薬を投与し、9:00 に朝食を摂った。1 時間後、前日と同じ非重篤な有害事象が発現し、さらに今回は不安（報告事象名：不安）、意識消失（報告事象名：意識消失）が発現した。意識消失は治験責任医師によって重篤と判断された。目撃した妻の報告によると、患者は椅子から転落し、無反応であった。意識消失の正確な持続期間は不明であるが、ほんの数秒から数分の間と報告され、後遺症なく回復した。患者には緊急処置は施されず、臨床的検査も実施されなかった。  
Day 15、朝、治験薬を投与する前で朝食も摂っていなかったが、悪心、多汗症、浮動性めまいの中等度の非重篤な有害事象が発現した。患者は治験薬の投与を中止することを決定した。  
転 帰： 回復 (Day 14)

---

5. 患者番号:L6012195、失神、リキシセナチド 30 µgQD 群

患者情報： 患者番号\*L6012195、黒人、男性、62歳、リキシセナチド1日1回30µg  
有害事象名： 失神（重篤）  
因果関係： 否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）  
関連病歴： 高血圧、冠動脈疾患、脂質異常症  
併用薬： Metformin, metoprolol, hydrochlorothiazide, nifedipine, pravastatin  
処 置： 治験薬の投与中断 (Day 37~40)  
経 過： Day 34、インフルエンザが発現し OTC 薬 (Tylenol cold/sinus) を服用した。  
Day 37、患者は失神して病院に緊急搬送され、入院した。重度の失神（報告事象名：失神）と診断された。発熱に対して acetaminophen が投与された。頭部 CT スキャン、心機能検査及び全培養は陰性で、入院中に合併症は認められなかった。  
Day 39、発熱はなく意識清明であり、限局性の訴えもなかった。  
Day 40、状態が安定して退院した（回復）。Day 37 から Day 40 の入院期間中、治験薬の投与は中断された。  
転 帰： 回復 (Day 40)

\*新薬承認情報提供時に置き換え

## 6. 患者番号\*L60120213、非心臓性胸痛、リキシセナチド 10 µg BID 群

患者情報：	患者番号*L60120213、白人、女性、56歳、リキシセナチド 1回 10µg 1日 2回
有害事象名：	非心臓性胸痛（重篤）
因果関係：	否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）
関連病歴：	高血圧、肥満、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症
併用薬：	Metformin, atorvastatin, fenofibrate, ezetimibe+simvastatin, nisoldipine, metoprolol, clopidogrel
処置：	治験薬の投与中断（2回）
経過：	Day 31、治験薬の最終投与から約9時間後、左前胸部に突然鋭い痛みが連続で7、8回起こった。この「胸やけ」のような痛みは安静時に起こり、息切れを伴い、1回あたり数秒間持続した。発汗、悪心、嘔吐はなかった。患者は掛り付けの医師によって救急処置室に搬送され、同日入院した。CTスキャンで肺塞栓症や他の急性肺疾患は除外され、心電図は正常であった。臨床検査でクレアチンキナーゼ（CK）、CKMB及びトロポニンは、それぞれ262、7.5及び0.02～0.03であった。心臓病専門医の診察により、最終的に非心臓性胸痛（報告事象名：非心臓性胸痛）と診断された。 Day 32、患者は退院した。Day 31の夜とDay 32の朝、治験薬の投与は中断されたが、その後治験薬の投与は継続され、治験は完了した。治験責任医師は血管疾患又は胃食道逆流性疾患の合併症であった可能性を指摘した。
転帰：	回復（Day 32）

## 7. 患者番号\*L6012501、胸痛、リキシセナチド 20 µg BID 群

患者情報：	患者番号*L6012501、白人、男性、70歳、リキシセナチド 1回 20 µg 1日 2回
有害事象名：	胸痛（重篤）、過量投与
因果関係：	胸痛：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）
関連病歴：	甲状腺機能低下症
併用薬：	Metformin, L-thyroxine
処置：	なし（治験薬投与終了後発現）
経過：	Day 1、初回は10 µg投与から開始すべきであったが、患者は朝と夕方、いずれも20 µgを投与し、本事象は非重篤の過量投与（報告事象名：過量投与）として報告された。過量投与中有有害事象は発現しなかった。 Day 2、朝の投与は行わず、夕方から正しい用量である10 µg投与から再開された。 Day 95（治験薬投与終了3日後）、10段階の8程度の鋭い、胸骨下又は中腺痛が発現し、目が覚めた。痛みは胸を動かすと、特に仰臥位から前に曲げると、また、胸の正中線を圧迫すると強くなった。息切れ、悪心、嘔吐は発現せず、痛みが首、顎、腕、背中に放散することはなかった。痛みは10時間続き、患者は身動きができなかった。 Day 96、患者は入院し、重篤な有害事象の胸痛（報告事象名：重症の胸痛）として報告された。救急治療室でMotrin <sup>®</sup> とZofran <sup>®</sup> が投与され疼痛は改善した。最初の診断では筋骨格系の胸痛は肋軟骨炎による可能性が最も高かった。心電図にて左脚ブロックパターンを伴う洞調律が認められた。身体所見として血圧130/70 mm Hg、心拍数80回/分、呼吸数20回/分、聴診による頸動脈雑音、ギャロップ、クリック音、心雑音及び摩擦音はいずれも無く、臓器肥大及び腹水は無かった。食事中及び食事後に疼痛の変化は見られず、Pepcid <sup>®</sup> 及び消化酵素でも疼痛の重症度に変化はなかった。 Day 97、胸部CTスキャンにて両側胸鎖関節に軽度の退行性変化が認められた。同日に実施した負荷心エコーでは、心室の大きさは正常で、ドップラー検査にてグレード1の拡張機能障害を伴う左室収縮機能の軽度の低下、左脚ブロックに一致する中隔共同運動障害、及び中等度の肺高血圧症を伴う軽度の三尖弁閉鎖不全が認められた。 Day 92が治験薬の最終投与日であったため、治験薬に対する処置は取られなかった。 Day 98、胸痛は後遺症なく回復した。治験責任医師は、両側性の肋軟骨炎が原因である可

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

能性を示唆した。

転 帰： 回復 (Day 98)

---

8. 患者番号:\*L6012368、胆嚢穿孔、リキシセナチド 20 µgBID 群

患者情報： 患者番号\*L6012368、混血、女性、54 歳、リキシセナチド 1 回 20µg 1 日 2 回  
有害事象名： 胆嚢穿孔 (重篤)  
因果関係： 否定できる (治験責任医師) / 否定できる (治験依頼者)  
関連病歴： 高血圧  
併用薬： Metformin, enalapril, acetylsalicylic acid  
処 置： 治験薬の投与中止  
経 過： Day 60、夕方、患者は夕食前に治験薬を投与した。同日、腹痛及び発熱で入院し、胆嚢穿孔 (報告事象名：胆嚢破裂による急性腹症) と診断され入院し、重篤な有害事象として報告された。  
Day 62、患者は手術を受け、Day 65 に退院した。  
Day 61、入院中に即効性インスリンを 6 時間毎に投与するため治験薬の投与は中止された。  
治験責任医師は、合併症であった可能性を示唆した。  
転 帰： 回復 (Day 65)

---

9. 患者番号:\*L6012075、穿孔性虫垂炎、プラセボ群

患者情報： 患者番号\*L6012075、白人、男性、62 歳、プラセボ  
有害事象名： 穿孔性虫垂炎 (重篤)  
因果関係： 否定できる (治験責任医師) / 否定できる (治験依頼者)  
関連病歴： 高血圧  
併用薬： Metformin, irbesartan, metoprolol  
処 置： 治験薬の投与中止  
経 過： Day 53、右下腹部に重度の痛みが突然起こった。  
Day 54、入院し、緊急腹腔鏡下虫垂切除術を受けた。診断名は穿孔性虫垂炎 (報告事象名：穿孔性虫垂) であった。虫垂切除後、cefoxitin と metronidazole が投与された。発熱のない状態が維持され、白血球数は基準範囲内であった。  
Day 54、入院中にインスリン投与が必要だったため、治験薬の投与は中止された。同日、穿孔性虫垂炎は後遺症なく回復した。  
Day 58、退院した。  
転 帰： 回復 (Day 54)

---

10. 患者番号\*L6012281、扁平上皮癌、プラセボ群

患者情報： 患者番号\*L6012281、白人、男性、68 歳、プラセボ  
有害事象名： 扁平上皮癌 (重篤)  
因果関係： 否定できる (治験責任医師) / 否定できる (治験依頼者)  
関連病歴： 高血圧、脂質異常症  
併用薬： Metformin, enalapril, amlodipine, sotalol, hydrochlorothiazide, atorvastatin, acetylsalicylic acid  
処 置： 治験薬の投与継続  
経 過： Day 22 以内 (日付不明)、右上腕に紅斑性、結節性の皮膚病変が認められた。外用 betamethasone dipropionate + gentamicin sulfate が処方された。  
Day 64、生検の結果、軽度の皮膚有棘細胞癌 (報告事象名：有棘細胞癌 (皮膚)) と診断され、重篤な有害事象として報告された。  
Day 113、手術を受けて病変が完全切除され、Day 114 に退院した。  
治験薬に対する処置は取られなかった。  
転 帰： 回復 (Day 113)

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

11. 患者番号\*L6012523、脳血管発作、プラセボ群

---

患者情報：	患者番号*L6012523、黒人、女性、58歳、プラセボ
有害事象名：	脳血管発作（重篤）
因果関係：	否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）
関連病歴：	高血圧
併用薬：	Metformin, synthroid, verapamil
処置：	治験薬の投与中断
経過：	Day 9、患者はピリピリ感、しびれ感、脱力、及び右側麻痺の症状が見られ、重度の脳血管発作（報告事象名：脳卒中）を発現した。同日、患者は入院した。CT スキャンで急性の頭蓋内異常は認められなかった。頸動脈ドップラー検査でも血行動態的に有意な狭窄の所見はなかった。心エコーでは4つの心腔の大きさはすべて正常であった。治療薬として clopidogrel が投与された。治験薬の投与は同日中断された。 Day 10、脳血管発作は後遺症（NOS）を伴って回復した。 Day 11、治験薬の投与が再開された。
転帰：	後遺症

---

2.23.4.2.6 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE を表 94 に示す。治験薬の投与中止に至った TEAE は、プラセボ群では 109 名中 2 名（1.8%）に発現し、リキシセナチド群では 20 µg 以下の QD 群及び 10 µg 以下の BID 群で 2 名以下であったが、30 µg QD 群、20 及び 30 µg BID 群では 4～8 名であり、リキシセナチド 20 µg BID 群 14.8%（8/54 名）及び 30 µg QD 群 11.1%（6/54 名）で頻度が高かった（>10%）。

治験薬の投与中止に至った TEAE の主なものは胃腸障害であり、投与中止の原因の約半数を占め、特にリキシセナチドの高用量群で顕著であった（胃腸障害が原因で治験薬の投与を中止したのはリキシセナチド 30 µg QD 群では 6 名中 4 名、20 µg BID 群では 8 名中 5 名であった）。9 名で報告された悪心及び 6 名で報告された嘔吐は、最も頻度が高い投与中止に至った TEAE であり、用量反応関係が認められた。治験薬の投与中止に至ったその他の TEAE には、用量反応関係が認められなかった。

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 94 - 治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団 (DRI6012 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=109)	Lixisenatide							
		QD				BID			
		5 µg (N=55)	10 µg (N=52)	20 µg (N=55)	30 µg (N=54)	5 µg (N=53)	10 µg (N=56)	20 µg (N=54)	30 µg (N=54)
Any class	2 (1.8%)	1 (1.8%)	2 (3.8%)	2 (3.6%)	6 (11.1%)	0	2 (3.6%)	8 (14.8%)	4 (7.4%)
感染症および寄生虫症	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
穿孔性虫垂炎	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の 新生物 (嚢胞およびポリー プを含む)	0	0	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	0
急性骨髄性白血病	0	0	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	1 (1.8%)	1 (1.9%)	0	0	0	0	0	0
アナフィラキシー反応	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0	0
過敏症	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0
食欲減退	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0
神経系障害	0	0	1 (1.9%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)
浮動性めまい	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
頭痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0
意識消失	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0
傾眠	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0
心臓障害	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0	0
頻脈	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	1 (1.8%)	4 (7.4%)	0	1 (1.8%)	5 (9.3%)	2 (3.7%)
悪心	0	0	0	1 (1.8%)	2 (3.7%)	0	1 (1.8%)	3 (5.6%)	2 (3.7%)
嘔吐	0	0	0	0	4 (7.4%)	0	0	0	1 (1.9%)
下痢	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0
鼓腸	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0
嘔吐性嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=109)	Lixisenatide							
		QD				BID			
		5 µg (N=55)	10 µg (N=52)	20 µg (N=55)	30 µg (N=54)	5 µg (N=53)	10 µg (N=56)	20 µg (N=54)	30 µg (N=54)
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0
胆嚢穿孔	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.9%)	0
多汗症	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0
蕁麻疹	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.7%)	2 (3.7%)
注射部位反応	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.7%)
疲労	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0
注射部位過敏反応	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0
臨床検査	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE leading to permanent treatment discontinuation.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide combined group.

PGM=PRODOPSAVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6012\_s\_t.sas OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_discont\_6012\_s\_t\_i.rtf (07JUL2011 - 17:20)

#### 2.23.4.2.7 その他の注目すべき有害事象

##### **心臓障害：**

リキシセナチド投与群と心臓障害の TEAE 発現率に明確な用量反応関係はなかった。心臓障害の TEAE が見られた患者の多くは、心臓病の危険因子又は既往歴を有していた。心臓血管系への安全性上の兆候又は問題点は認められなかった。

##### **低血糖：**

症候性低血糖症がプラセボ群 0.9% (1/109 名) で報告されたのに対し、リキシセナチド群では 3.0% (13/433 名) で報告され、QD 群で各用量 1~2 名、BID 群で各用量 1~3 名であった。症候性低血糖症の発現率とリキシセナチド投与量との間に明確な関連はなかった。2 名以上の患者で症候性低血糖症が報告されたのは、10 µg QD 群 3.8% (2/52 名)、5 µg BID 群 5.7% (3/53 名) 及び 20 µg BID 群 5.6% (3/54 名) であった。

治験期間中、重症低血糖は報告されなかった。

##### **アレルギー反応：**

アレルギー反応がプラセボ群では 2.75% (3/109 名) で発現したのに対し、リキシセナチド投与群では 0.93% (4/433 名) で発現した。リキシセナチド 10 µg QD 群の 1 名で報告された 1 件のアナフィラキシー反応は重篤な有害事象であった。

リキシセナチド群の 2 名 (5 µg QD 群及び 10 µg BID 群、各 1 名) 及びプラセボ群の 3 名にグレード 1 (すなわち、無治療又は抗ヒスタミン薬のみで治療) の蕁麻疹が発現した。また、プラセボ群の 1 名は、蕁麻疹の発現後 9 日目に口唇の軽度血管性浮腫を発現し、血管性浮腫発現から 1 日以内に回復した。リキシセナチド投与群の 1 名 (20 µg BID 群) に局所注射部位の高感受性が発現した。この局所注射部位の高感受性は、アレルギー反応評価委員会で「アレルギー反応：皮膚の遅延性免疫反応」と診断され、グレード 2 (すなわち、カテコールアミン又はステロイドで治療) に分類された。

アレルギー反応が発現した患者の治験終了時の抗リキシセナチド抗体の有無に関し、抗体陽性と抗体陰性の間で明確な関連は認められなかった。リキシセナチド群で蕁麻疹が発現した 2 名の患者のうち 1 名 (症例番号\*L6012390、5 µg QD 群) は治験終了時に抗リキシセナチド抗体陰性であり、もう 1 名 (症例番号\*L6012500、10 µg BID 群) は抗体陽性であった。皮膚の遅延性免疫反応が発現した患者 (症例番号\*L6012119、20 µg BID 群) は、治験終了時に抗体陽性であった。アナフィラキシー反応を発現した患者 (症例番号\*L6012211、10 µg QD 群) の治験終了時での抗体の有無は、血液採取のための来院を患者が拒否したため欠測であった。

\*新薬承認情報提供時に置き換え

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

### 注射部位反応：

注射部位反応は稀であり（事象ごとに0～4名）、プラセボ群（1名）に比較してリキシセナチド 30 µg QD 群（4名）でより多くの注射部位刺激が報告された以外、投与との関連は観察されなかった。注射部位反応及び類似事象は、プラセボ群と比較してリキシセナチド高用量群（30 µg QD 群）でやや高い頻度で発現した。一方、低用量群とプラセボ群間では、注射部位そう痒症（プラセボ群：0名、リキシセナチド 10 µg QD 群：2名、その他のリキシセナチド投与群：0～1名）を除き、差異は見られなかった。

### 2.23.4.3 臨床検査

肝機能パラメータ及び他のパラメータの臨床検査データには特に安全性上の問題又は兆候は認められなかった。肝機能検査でのいくつかの変動は TEAE として報告されたが、それらは稀であり、独立したものであった。

### 2.23.4.4 バイタルサイン及び心電図

収縮期血圧上昇の PCSA（治験期間中のいずれかの時点で 160 mm Hg 以上でかつ 20 mm Hg 以上の上昇）が、プラセボ群で 9.2%（10/109 名）、リキシセナチド投与群で 5.5%（24/433 名）に認められた。また、収縮期血圧低下の PCSA（95 mm Hg 以下でかつベースラインから 20 mm Hg 以上の低下）が、プラセボ群では発現しなかったのに対し、リキシセナチド投与群では 11 名に認められた。

心拍数増加の PCSA（120 回/分以上でかつベースラインから 20 回/分以上の増加）が、リキシセナチド投与群の 2 名（10 µg BID 群、20 µg BID 群各 1 名）に認められた。

バイタルサインには、治験期間中、個々の患者で臨床的に意味のある異常は認められなかった。

心電図での心拍数減少の PCSA（50 回/分以下でかつベースラインから 20 回/分以上の減少）がリキシセナチド 10 µg QD 群の 1 名で認められた。

治験期間中、臨床的に重大と考えられる >500 ms の QTc 延長が、プラセボ群で 4 名、及びリキシセナチド 5 µg QD 群及び 20 µg BID 群各 1 名で認められた。

### 2.23.4.5 抗リキシセナチド抗体

安全性解析対象集団のうち抗リキシセナチド抗体が測定された患者は 520 名であり、抗体陽性患者の割合は 48.1%（250/520 名）、陰性患者の割合は 51.9%（270/520 名）であった。治験終了時で抗体陽性集団と抗体陰性集団間で安全性と忍容性に違いは認められなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

抗リキシセナチド抗体と GLP-1 (7-37) 及びグルカゴンの交差反応性を検討したが、交差反応性は示唆されなかった。したがって、抗リキシセナチド抗体と両ペプチドとの *in vivo* での相互作用は、高い確率で除外できるものと考えられる。

### 2.23.5 薬物動態の評価

QD 群、BID 群ともに、用量に応じてリキシセナチドの曝露量は増加した。一部の群で例数が少なく結果の解釈に限界があるものの、QD 群の抗リキシセナチド抗体陰性患者で 30 µg と 5 µg で  $C_{max}$  を比較した場合を除き、その他のすべての投与群で、用量で調整した  $C_{max}$  と  $AUC_{(0-4.5 h)}$  の投与量群の比は薬物動態と用量との比例性が示された。長期投与後の曝露量のばらつきは、抗体陰性患者では大きくなかったが、抗体陽性患者では大きかった。一部の患者では抗リキシセナチド抗体が検出され、追加で薬物動態評価を行った患者集団（すなわち、標準試験食を負荷した患者）では、QD 群の 42% 及び BID 群の 73% の患者で抗体が検出された。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

2.24 [EFC6018] 2型糖尿病患者対象第III相プラセボ対照試験〔日本・海外〕(評価資料)

[添付資料番号 5.3.5.1-3]

2.24.1 概要

EFC6018 試験の概要を表 95に示す。

表 95 - 概要 (EFC6018 試験)

<b>治験実施計画書の識別コード：</b> EFC6018
<b>治験の標題：</b> 糖尿病治療薬を使用していない2型糖尿病患者に対してリキシセナチドを12週間投与したときの有効性及び安全性の検討（ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験）
<b>治験調整医師：</b> ██████████ (██████████)
<b>実施医療機関：</b> 12カ国（日本、米国、ポーランド、ロシア、ベルギー、ルーマニア、ウクライナ、韓国、インド、イスラエル、メキシコ、チュニジア）の68施設
<b>公表文献：</b> Monotherapy with GLP-1 receptor agonist, lixisenatide, significantly improves glycemic control in type 2 diabetic patients. Diabetologia. 2010;53, (Supp 1): S330
<b>治験期間：</b> 最初の患者の組入れ日：20██年██月██日 最後の患者の完了日：20██年██月██日
<b>開発のフェーズ：</b> 第III相
<b>目的：</b> <b>主要目的：</b> 2型糖尿病患者に対して、リキシセナチドを2段階増量法を用いて12週間投与した場合の血糖コントロールについて、HbA1cの低下を指標として、プラセボと比較して評価すること。 <b>副次目的：</b> <ul style="list-style-type: none"><li>● リキシセナチドの以下の項目に対する効果を評価する。<ul style="list-style-type: none"><li>- 1段階増量法を用いて12週間投与した場合の血糖コントロール（HbA1cの低下）</li><li>- Week 12での体重</li><li>- Week 12でのFPG</li><li>- Week 12での標準試験食負荷2時間後のPPG（指定施設の全患者が対象となる：割付け患者の約半数）</li></ul></li><li>● リキシセナチドの安全性及び忍容性の評価</li></ul>

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

<ul style="list-style-type: none"> <li>•母集団薬物動態法を用いたリキシセナチド薬物動態の評価</li> <li>•抗リキシセナチド抗体産生の評価</li> </ul>
<p><b>治験デザイン：</b> 二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、不均衡割付け、4群、並行群間比較、多施設共同、国際共同治験</p>
<p><b>患者数：</b> 予定：360名、ランダム化：361名、投与：361名* *日本人43名を含む。</p> <p><b>評価：</b> 有効性：359名、安全性：361名、薬物動態：356名</p>
<p><b>診断及び選択基準：</b> 主な選択基準は以下のとおりである。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•スクリーニング時点の2ヵ月以上に2型糖尿病と診断されている</li> <li>•スクリーニング前3ヵ月間に糖尿病治療薬の投与を受けていない</li> <li>•スクリーニング時点のHbA1cが7%以上10%以下</li> </ul>
<p><b>被験薬：</b> リキシセナチド 用量：10 µg / 15 µg / 20 µg 投与方法：皮下投与 ロット番号：FRA00931 / 40B001 / BX1000578</p>
<p><b>投与期間：</b> 12週間 <b>観察期間：</b> 15週間 ± 10日間</p>
<p><b>対照薬：</b> プラセボ 用量：10 µg / 15 µg / 20 µg と同じ容量 投与方法：皮下投与 ロット番号：FRA00894 / 40B001 / BX1000773</p>
<p><b>評価基準：</b></p> <p><b>有効性：</b> 主要評価項目：ベースラインからWeek 12までのHbA1c値の変化量 副次評価項目：Week 12にHbA1cが7%未満又は6.5%以下になった患者の割合（%）、ベースラインからWeek 12までの体重、FPG、標準食食後2時間PPGの各変化量、及び治験薬投与期間中に救済治療が必要となった患者の割合（%）</p> <p><b>安全性：</b> 有害事象（特にTEAE）、症候性低血糖症、臨床検査、バイタルサイン、心電図。</p> <p><b>抗リキシセナチド抗体評価：</b> 抗リキシセナチド抗体産生の有無及び濃度をベースライン、Week 2、4及び12に測定。検体は朝、治験薬投与前に採取。</p> <p><b>薬物動態：</b> 測定用の検体は、Week 2、4及び12に、治験薬投与前に1度、及び投与後1～4時間に1度採取する。また、薬理活性のあるリキシセナチド濃度をin vitroで測定した。</p>

**統計手法：**

**有効性：**

リキシセナチドの有効性を mITT 集団を用いて（割り付けられた投与群で）評価した。この集団は、治験実施計画書の遵守状況を問わず、ランダム化され、二重盲検の治験薬を少なくとも1回投与され、主要又は副次有効性評価変数についてベースラインの測定値と少なくとも1つのベースライン後の測定値の両方を有するすべての患者の集団である。

主要有効性評価項目（ベースラインから Week 12 までの HbA1c の変化量）について、投与群（リキシセナチド 2 段階増量群及びプラセボ群、リキシセナチド 1 段階増量群及びプラセボ群）、ランダム化時の層別因子（スクリーニング時の HbA1c [8.0%未満、8.0%以上] 及びスクリーニング時の BMI [30 kg/m<sup>2</sup> 未満、30 kg/m<sup>2</sup> 以上]）、及び実施国を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量とした共分散分析モデルを用いて解析した。

第 1 種の過誤を調整するため段階的な検定手順を適用した。まずリキシセナチド 2 段階増量群と併合プラセボ群を比較した。検定結果が統計的に有意であった場合、次にリキシセナチド 1 段階増量群と併合プラセボ群を比較することとした。

主要評価項目に用いた方法と同様に、副次有効性評価項目の連続変数はすべて、ベースラインの値を共変量とした前述の共分散分析モデルを用いて解析した。副次有効性評価項目のカテゴリー変数（Week 12 での HbA1c が 7.0%未満となった患者の割合又は HbA1c が 6.5%以下となった患者の割合 [HbA1c 達成度別の解析]、及び Week 12 までに救済治療が必要となった患者の割合）のデータを、ランダム化時の層別因子を層とした Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 法を用いて解析した。

**安全性：**

安全性解析対象集団は、ランダム化され、投与量にかかわらず治験薬を少なくとも1回投与されたすべての患者と定義した。有害事象、臨床検査、バイタルサイン、及び心電図データの評価は記述的に行った。

**抗リキシセナチド抗体：**

抗リキシセナチド抗体の有無及び濃度に関するデータを一覧にし、記述統計量を用いて要約した。

**薬物動態：**

リキシセナチドの個々の血漿中濃度及び薬理活性のあるリキシセナチド濃度のデータを、記述統計量を用いて要約した。

**要約：**

**有効性の結果：**

リキシセナチドの投与により、HbA1cはベースラインから最終評価時（Week 12）までで統計的に有意に減少した。HbA1cのベースラインから最終評価時までの変化量（最終評価時の値 - ベースラインの値）の調整平均は、併合プラセボ群で - 0.19%、リキシセナチド2段階増量群で - 0.73%、1段階増量群で - 0.85%であり、プラセボとの差（リキシセナチド群の値 - プラセボ群の値）は、2段階増量群で - 0.54%（ $p < 0.0001$ ）、1段階増量群で - 0.66%（ $p < 0.0001$ ）であった。CMH検定を用いたHbA1cの達成度別の解析（最終評価時点でHbA1cが6.5%以下又は7%未満となった患者の割合）により、リキシセナチド両群でプラセボ群と比較して有意な効果が認められた。

2時間PPG及びグルコースエクスカージョンの結果から示されるように、リキシセナチド投与により食後血糖コントロールは改善した。PPGは、リキシセナチド両群とも併合プラセボ群と比較して統計的に有意な改善が認められた。

体重はリキシセナチド両群とも平均で約2 kg減少したが、プラセボ群とは統計的に有意ではなかった。

FPGは、リキシセナチド両群とも併合プラセボ群と比較して臨床的に意味のある低下が認められた。

救済治療が必要となった患者の割合は、併合プラセボ群2.5%（3/121名）、リキシセナチド2段階増量群1.7%（2/120名）、1段階増量群0.8%（1/118名）、であり、いずれも同程度であった。

#### 安全性の結果：

死亡例は報告されなかった。試験期間中、重篤な有害事象がリキシセナチド 2 段階増量群 1 名、プラセボ群 5 名に発現した。治験薬の投与中止に至った TEAE は、リキシセナチド 2 段階増量群 4.2% (5/120 名)、1 段階増量群 2.5% (3/119 名)、併合プラセボ群 0.8% (1/112 名) で発現した。リキシセナチド群の主な中止理由は、胃腸障害（器官別大分類）に属する有害事象の発現であった（表 103）。

TEAE の発現率はリキシセナチド 2 段階増量群 52.5% (63/120 名)、1 段階増量群 54.6% (65/119 名)、併合プラセボ群 45.1% (55/122 名) であり、リキシセナチド各群の方がプラセボ群よりやや発現率が高かった。これは主に胃腸障害の発現率の差が関与しているものと考えられた。最も発現率が高かったのは、GLP-1 受容体作動薬で一般的に見られる悪心であり、プラセボ群 4.1% (5/122 名) に対してリキシセナチド 2 段階増量群 24.2% (29/120 名)、1 段階増量群 20.2% (24/119 名) であった。

治験実施計画書で定義した症候性低血糖症が試験期間中プラセボ群 1.6% (2/122 名)、リキシセナチド 2 段階増量群 2.5% (3/120 名)、1 段階増量群 0.8% (1/119 名)、計 6 名に認められた。これらはいずれも治験実施計画書で定義した重症症候性低血糖症ではなかった。

リキシセナチド群 11 名で注射部位反応が報告されたが、いずれも投与中止には至らなかった。アレルギー反応評価委員会で診断されたアレルギー反応がリキシセナチド群 2 名 (0.8%) で発現し、いずれも治験薬との因果関係が否定できないと判定されたが、重篤ではなかった。

試験期間中、膵炎は報告されなかった。

臨床検査値について臨床的に意味のある変動は認められなかった。リパーゼ又はアミラーゼの上昇（基準値上限の 3 倍以上）はいずれの投与群でも認められなかった。

拡張期及び収縮期血圧、心拍数又は心電図パラメータに臨床的に意味のある変動は認められなかった。

#### 抗リキシセナチド抗体

ベースラインで、リキシセナチド群の 11 名の患者は既に抗体が陽性であった。抗体陽性患者の割合は投与期間とともに増加し、12 週後では 55%~60% であった。抗体陽性患者集団と抗体陰性患者集団で有害事象の発現に大きな違いはなかった。

ベースラインで抗体陽性患者の抗体濃度はほとんどが定量下限未満であり (11 名中 9 名が定量下限未満、1 名が定量下限を超えていた。1 名はベースラインでの抗体測定値なし)、3 名を除き Week 2 でも同様であった。Week 4 では抗体陽性患者の約 2/3 で抗体濃度が測定可能であった (幾何平均値は 2 段階増量群で 32.942 nmol/L、1 段階増量群で 20.679 nmol/L)。Week 12 ではリキシセナチド両群とも抗体濃度は 15 nmol/L 以下に減少した。

#### 薬物動態の結果：

抗リキシセナチド抗体陰性の患者で、リキシセナチド 20 µg/日投与後の血漿リキシセナチド濃度の中央値は、約 60 pg/mL であった (Week 2、4 及び 12 で、それぞれ 59.70、56.35 及び 55.25 pg/mL)。これら 3 回の来院日のリキシセナチド投与前の血漿リキシセナチド濃度の中央値は、いずれも定量下限未満であった。一方、抗体陽性患者での血漿リキシセナチド濃度の中央値は、投与期間に応じて著しく上昇し (Week 2、4 及び 12 の投与後で、それぞれ 71.45、125.0 及び 451.0 pg/mL)、Week 12 の投与前でも 190.5 pg/mL であった。治験終了時 (Week 12) に抗リキシセナチド抗体が陽性の患者のうち、薬理活性のあるリキシセナチド濃度が投与前で定量下限 (40 pg/mL) を超えていたのは 81 名中 31 名であり、その幾何平均値は 122 pg/mL であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

**結論：**

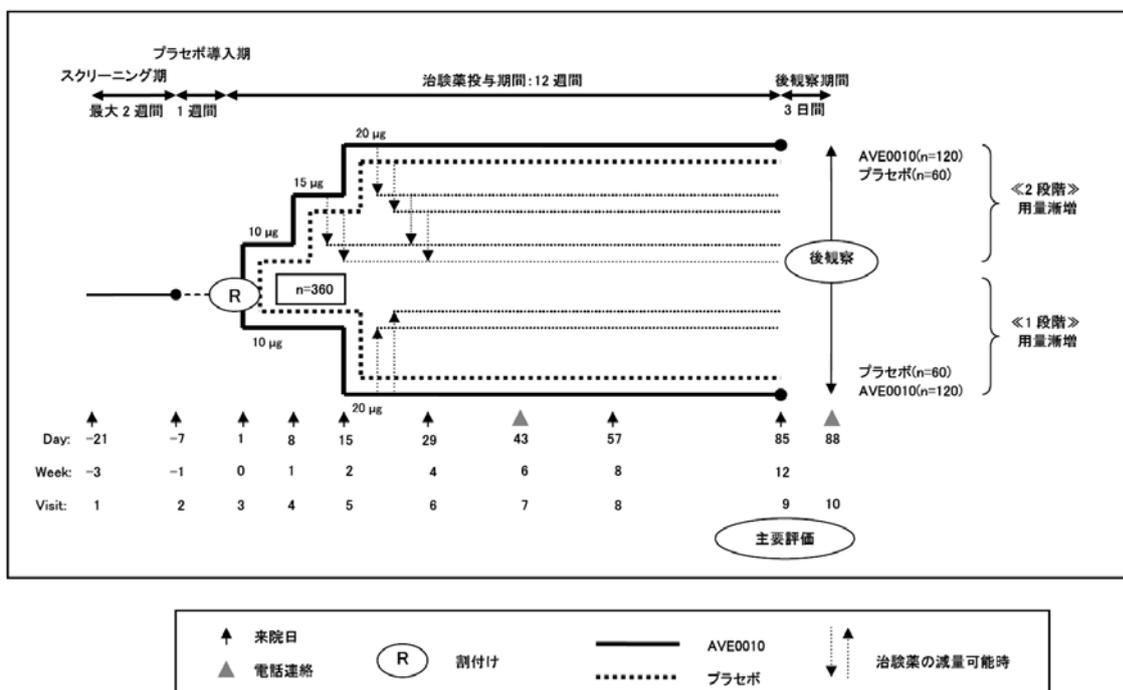
本治験結果より、2型糖尿病患者にリキシセナチドを12週間投与するとHbA1cが統計的に有意に低下し、血糖コントロールが有意に改善することが示された。PPG及びFPGも同様に改善した。

リキシセナチドの治療効果は、2段階増量群でも1段階増量群でも同様であった。

リキシセナチドの12週間投与での忍容性は良好であった。忍容性に関してリキシセナチド2段階増量法と1段階増量法で差がなく、特に消化管での忍容性も同様であった。

報告書の日付：20■■年■■月■■日

図 33 - 治験デザイン (EFC6018 試験)



2.24.1.1 患者数の設定根拠

患者数は、主要評価項目であるベースラインから Week 12 までの HbA1c の変化量に基づき算出した。算出には、共通の標準偏差を 1.2%、両側有意水準 5% と仮定し、2 標本 t 検定に基づいて nQuery Advisor® 5.0 を使用した。

ベースラインから Week 12 までの HbA1c の変化量について、リキシセナチド群とプラセボ併合群の差 0.5% を、90% の検出力で検出するために必要な患者数は、1 群 120 名 (リキシセナチド群: 120 名、

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

併合プラセボ群 2×60名) と考えられた。なお、HbA1c 低下に関する群間差 0.5%は、文献等から設定した。

## 2.24.2 治験対象集団

### 2.24.2.1 患者の内訳

患者の内訳を図 34に示す。795名の患者がスクリーニングされ、361名の患者がランダム化された。プラセボ群は2段階増量法、1段階増量法いずれも61名であり、リキシセナチド2段階増量群は120名、1段階増量群は119名であった。

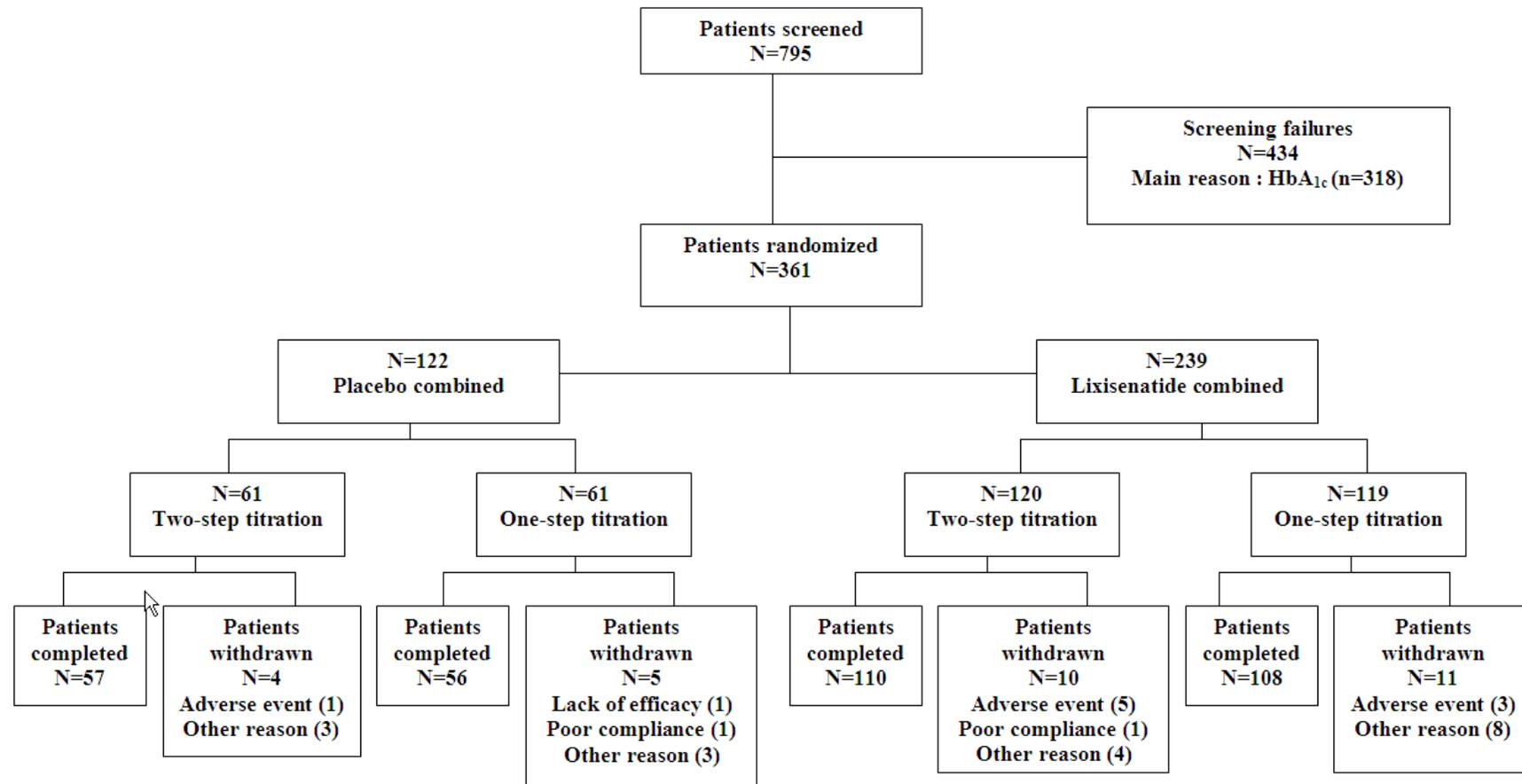
30名の患者が治験薬の投与を中止したが、治験薬の投与を中止した患者の割合は、プラセボ群とリキシセナチド群、及びリキシセナチドの両群間で同様であった。

治験薬投与中止の主な理由は、その他（患者自身の判断又は同意の撤回 18名）及び有害事象（9名）であった。

解析対象症例の内訳を表 96に示す。ランダム化された361名すべての患者に治験薬が投与された。2名の患者がベースライン後の有効性評価データがなかったため mITT 解析対象集団から除外され、5名の患者が検体欠如のため PK 解析対象集団から除外された。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスミア皮下注

図 34 - 患者の内訳 (EFC6018 試験)



2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 96 - 解析対象症例数- randomized 集団 (EFC6018 試験)

	Placebo			Lixisenatide			All
	Two-step Titration	One-step Titration	Combined	Two-step Titration	One-step Titration	Combined	
Randomized population	61 (100%)	61 (100%)	122 (100%)	120 (100%)	119 (100%)	239 (100%)	361 (100%)
Efficacy populations							
Modified Intent-to-Treat (mITT)	61 (100%)	60 (98.4%)	121 (99.2%)	120 (100%)	118 (99.2%)	238 (99.6%)	359 (99.4%)
PK Population	61	59	120	118	118	236	356
Safety population	61	61	122	120	119	239	361

PK = pharmacokinetics.

Note: The Safety and PK population patients are tabulated according to treatment actually received (as treated).

For the efficacy population, patients are tabulated according to their randomized treatment (as randomized).

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC6018/CSR\_02/REPORT/PGM/anp\_dispopulations\_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/i\_anp\_dispopulations\_t\_i.rtf (24MAY2010 - 15:11)

2.24.2.2 患者背景

安全性解析対象集団の患者の背景及びスクリーニング時の患者特性を表 97に示す。いずれの投与群とも類似していた。リキシセナチド両群間で性別に不均衡は認められず、年齢の中央値は 54 歳 (20 ~85 歳) であり、主に白人 (72.9%) であった。

表 97 - 患者背景 及びスクリーニング時の患者特性- 安全性解析対象集団 (EFC6018 試験)

	Placebo			Lixisenatide			All
	Two-step Titration (N=61)	One-step Titration (N=61)	Combined (N=122)	Two-step Titration (N=120)	One-step Titration (N=119)	Combined (N=239)	
Age (years)							
Number	61	61	122	120	119	239	361
Mean (SD)	54.5 (11.2)	53.6 (10.9)	54.1 (11.0)	53.3 (9.7)	53.8 (10.9)	53.5 (10.3)	53.7 (10.5)
Median	55.0	53.0	54.5	54.0	53.0	54.0	54.0
Min : Max	31 : 75	33 : 85	31 : 85	21 : 78	20 : 82	20 : 82	20 : 85
Age Group (years) [n (%)]							
Number	61	61	122	120	119	239	361
<50	20 (32.8%)	20 (32.8%)	40 (32.8%)	44 (36.7%)	34 (28.6%)	78 (32.6%)	118(32.7%)
≥50 to <65	30 (49.2%)	34 (55.7%)	64 (52.5%)	64 (53.3%)	69 (58.0%)	133(55.6%)	197(54.6%)
≥65 to <75	8 (13.1%)	5 (8.2%)	13 (10.7%)	11 (9.2%)	11 (9.2%)	22 (9.2%)	35 (9.7%)
≥75	3 (4.9%)	2 (3.3%)	5 (4.1%)	1 (0.8%)	5 (4.2%)	6 (2.5%)	11 (3.0%)
Sex [n (%)]							
Number	61	61	122	120	119	239	361
Male	36 (59.0%)	24 (39.3%)	60 (49.2%)	63 (52.5%)	63 (52.9%)	126(52.7%)	186(51.5%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

	Placebo			Lixisenatide			All (N=361)
	Two-step Titration (N=61)	One-step Titration (N=61)	Combined (N=122)	Two-step Titration (N=120)	One-step Titration (N=119)	Combined (N=239)	
Female	25 (41.0%)	37 (60.7%)	62 (50.8%)	57 (47.5%)	56 (47.1%)	113(47.3%)	175(48.5%)
Race [n (%)]							
Number	61	61	122	120	119	239	361
Caucasian/White	43 (70.5%)	47 (77.0%)	90 (73.8%)	88 (73.3%)	85 (71.4%)	173(72.4%)	263(72.9%)
Black	2 (3.3%)	1 (1.6%)	3 (2.5%)	0	3 (2.5%)	3 (1.3%)	6 (1.7%)
Asian/Oriental	14 (23.0%)	10 (16.4%)	24 (19.7%)	27 (22.5%)	29 (24.4%)	56 (23.4%)	80 (22.2%)
Other	2 (3.3%)	3 (4.9%)	5 (4.1%)	5 (4.2%)	2 (1.7%)	7 (2.9%)	12 (3.3%)
Ethnicity [n (%)]							
Number	61	61	122	120	119	239	361
Hispanic	15 (24.6%)	16 (26.2%)	31 (25.4%)	25 (20.8%)	22 (18.5%)	47 (19.7%)	78 (21.6%)
Non Hispanic	46 (75.4%)	45 (73.8%)	91 (74.6%)	95 (79.2%)	97 (81.5%)	192(80.3%)	283(78.4%)
Screening HbA1c (%)							
Number	61	61	122	120	119	239	361
Mean (SD)	8.15 (0.87)	8.20 (0.91)	8.18 (0.89)	8.11 (0.91)	8.20 (0.84)	8.16 (0.87)	8.16 (0.88)
Median	8.00	8.00	8.00	7.95	8.00	8.00	8.00
Min : Max	7.0 : 10.0	7.0 : 10.0	7.0 : 10.0	7.0 : 10.0	7.0 : 9.9	7.0 : 10.0	7.0 : 10.0
Randomized strata of screening HbA1c (%) [n (%)]							
Number	61	61	122	120	119	239	361
<8	30 (49.2%)	30 (49.2%)	60 (49.2%)	60 (50.0%)	58 (48.7%)	118(49.4%)	178(49.3%)
≥8	31 (50.8%)	31 (50.8%)	62 (50.8%)	60 (50.0%)	61 (51.3%)	121(50.6%)	183(50.7%)
Screening BMI (kg/m <sup>2</sup> )							
Number	61	61	122	120	119	239	361
Mean (SD)	31.70 (6.64)	31.81 (6.79)	31.76 (6.69)	32.34 (6.72)	31.65 (6.62)	31.99 (6.66)	31.91 (6.66)
Median	30.80	31.18	30.96	31.13	30.89	31.05	31.05
Min : Max	20.1 : 56.0	20.6 : 58.7	20.1 : 58.7	20.6 : 50.3	20.8 : 53.7	20.6 : 53.7	20.1 : 58.7
Randomized strata of screening BMI (kg/m <sup>2</sup> ) [n (%)]							
Number	61	61	122	120	119	239	361
<30	25 (41.0%)	26 (42.6%)	51 (41.8%)	50 (41.7%)	49 (41.2%)	99 (41.4%)	150(41.6%)
≥30	36 (59.0%)	35 (57.4%)	71 (58.2%)	70 (58.3%)	70 (58.8%)	140(58.6%)	211(58.4%)

BMI = Body Mass Index.

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC6018/CSR\_02/REPORT/PGM/dem\_demo\_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/i\_dem\_demo\_t\_i.rtf  
(24MAY2010 - 15:14)

## 2.24.3 有効性の評価

### 2.24.3.1 主要評価項目

主要評価項目である HbA1c のベースラインから最終評価時(Week 12)までの変化量を表 98に示す。  
HbA1c のベースラインから Week 12 までの変化量について、併合プラセボ群と比較した調整平均の差

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

は、リキシセナチド2段階増量群で-0.54% (p<0.0001)、1段階増量群で-0.66% (p<0.0001)であり、両群とも併合プラセボ群と比較して統計的に有意な低下が認められた。

表 98 - HbA1cのベースラインから最終評価時までの変化量 - mITT 集団 (EFC6018 試験)

HbA1c (%)	Placebo Combined (N=121)	Lixisenatide	
		Two-step Titration (N=120)	One-step Titration (N=118)
Baseline			
Number	112	113	114
Mean (SD)	8.07 (0.92)	7.97 (0.91)	8.06 (0.85)
Median	7.80	7.70	7.90
Min : Max	6.5 : 10.7	6.6 : 9.9	6.7 : 10.5
Endpoint			
Number	112	113	114
Mean (SD)	7.80 (1.35)	7.20 (1.19)	7.11 (0.89)
Median	7.50	6.90	7.00
Min : Max	5.4 : 13.6	5.2 : 13.0	5.4 : 9.8
Change from baseline to endpoint			
Number	112	113	114
Mean (SD)	-0.27 (1.09)	-0.77 (0.94)	-0.94 (0.72)
Median	-0.30	-0.80	-0.90
Min : Max	-2.7 : 3.3	-3.0 : 3.1	-3.0 : 0.8
LS Mean (SE) <sup>(a)</sup>	-0.19 (0.121)	-0.73 (0.116)	-0.85 (0.119)
LS Mean difference (SE) vs. placebo combined <sup>(a)</sup>		-0.54 (0.123)	-0.66 (0.122)
95% CI		(-0.785 to -0.300)	(-0.903 to -0.423)
p-value		<0.0001	<0.0001

(a) Analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment groups (two-step titration lixisenatide and placebo arms, one-step titration lixisenatide and placebo arms), randomization strata of screening HbA1c (<8.0, ≥8.0%), randomization strata of screening body mass index (<30, ≥30 kg/m<sup>2</sup>), and country as fixed effects and baseline HbA1c value as a covariate. The comparison between each lixisenatide group and the placebo combined group was achieved through appropriate contrasts.

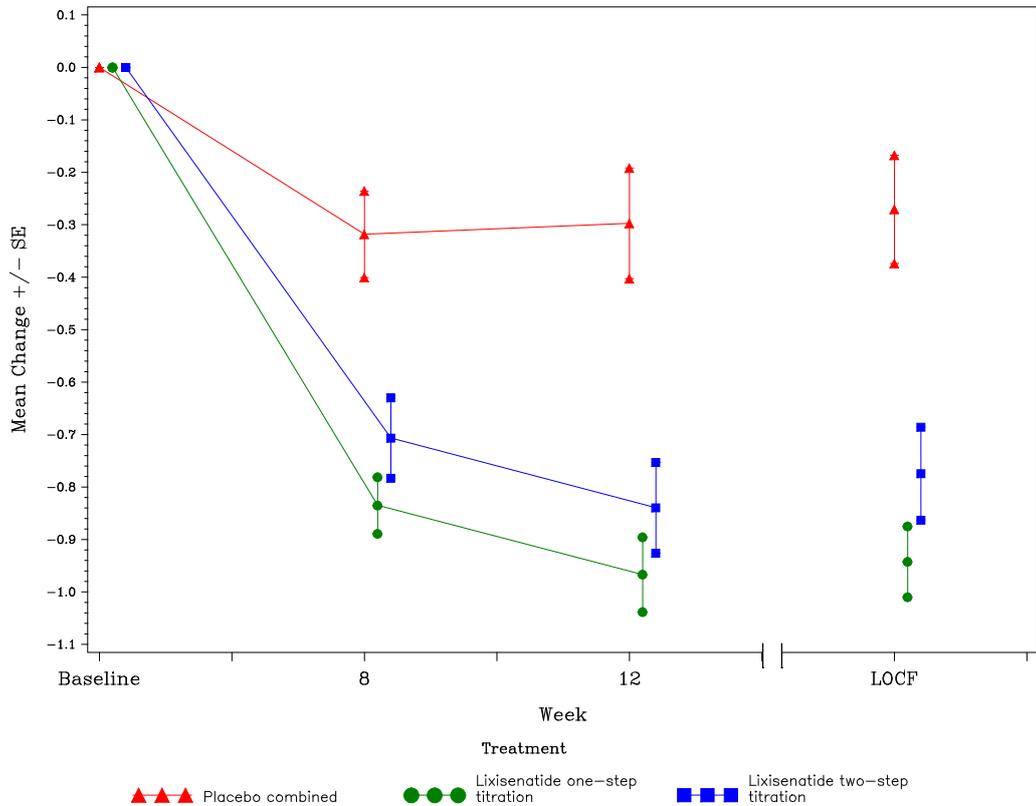
The analysis excluded measurements obtained after the introduction of rescue medication and/or after the treatment cessation plus 3 days.

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC6018/CSR\_02/REPORT/PGM/eff\_ancova\_t.sas  
OUT=REPORT/OUTPUT/i\_eff\_ancova\_t\_HbA1c\_i.rtf (24MAY2010 - 13:22)

HbA1cのベースラインから各来院日及び最終評価時までの経時推移を図35に示す。併合プラセボ群ではWeek 8以降で低下が見られなかったが、リキシセナチドの両群では治験終了時まで継続して低下が認められた。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスミア皮下注

図 35 - HbA1c のベースラインからの変化量の経時推移 - mITT 集団 (EFC6018 試験)



The analysis excluded measurements obtained after the introduction of rescue medication and/or after the treatment cessation plus 3 days.

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC6018/CSR\_02/REPORT/PGM/i\_eff\_HbA1c\_chg\_byvisit\_g.sas  
 OUT=REPORT/OUTPUT/i\_eff\_HbA1c\_chg\_byvisit\_g.i.rtf (24MAY2010 - 13:27)

2.24.3.2 副次評価項目

2.24.3.2.1 HbA1c の達成度別の解析

Week 12 で HbA1c が 6.5%以下又は 7.0%未満となった患者の割合を表 99に示す。Week 12 で HbA1c が 6.5%以下又は 7%未満となった患者の割合は、リキシセナチド両群とも併合プラセボ群と比較して統計的に有意な効果が認められた。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 99 - HbA1c が最終評価時に 6.5%以下又は 7%未満となった患者の割合 (%) - mITT 集団  
(EFC6018 試験)

HbA1c (%)	Placebo Combined (N=121)	Lixisenatide	
		Two-step Titration (N=120)	One-step Titration (N=118)
Number	112	113	114
≤6.5%	14 (12.5%)	36 (31.9%)	29 (25.4%)
>6.5%	98 (87.5%)	77 (68.1%)	85 (74.6%)
p-value vs. Placebo Combined(a)	-	0.0005	0.0095
Number	112	113	114
<7.0%	30 (26.8%)	59 (52.2%)	53 (46.5%)
≥7.0%	82 (73.2%)	54 (47.8%)	61 (53.5%)
p-value vs. Placebo Combined(a)	-	<0.0001	0.0013

(a) Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) method stratified by randomization strata of screening HbA1c (<8.0 or ≥ 8.0 %) and randomization strata of screening body mass index (<30 or ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>).

The analysis excluded measurements obtained after the introduction of rescue medication and/or after the treatment cessation plus 3 day.

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC6018/CSR\_02/REPORT/PGM/eff\_HbA1c\_cmh\_t.sas  
OUT=REPORT/OUTPUT/i\_eff\_HbA1c\_cmh\_t\_i.rtf (24MAY2010 - 13:29)

### 2.24.3.2.2 食後 2 時間血漿グルコース

指定施設で実施した標準試験食負荷後 2 時間 PPG のベースラインから最終評価時までの変化量を表 100 に示す。2 時間 PPG のベースラインから Week 12 までの変化量について、併合プラセボと比較した調整平均の差は、リキシセナチド 2 段階増量群で -3.86 mmol/L (-69.62 mg/dL) (p <0.0001)、1 段階増量群で -4.82 mmol/L (-86.90 mg/dL) (p <0.0001) であり、両群とも併合プラセボ群と比較して統計的に有意に改善した。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 100 - 食後 2 時間血漿グルコースのベースラインから最終評価時までの変化量 - mITT 集団  
(EFC6018 試験)

単位 : mmol/L

2-hr Post-prandial Plasma Glucose (mmol/L)	Placebo Combined (N=62)	Lixisenatide	
		Two-step Titration (N=60)	One-step Titration (N=65)
Baseline			
Number	54	53	62
Mean (SD)	13.99 (4.78)	14.67 (3.78)	14.55 (3.36)
Median	14.15	14.80	14.15
Min : Max	5.5 : 30.2	6.1 : 22.0	6.5 : 22.6
Endpoint			
Number	54	53	62
Mean (SD)	13.42 (4.54)	9.90 (5.05)	8.77 (4.11)
Median	12.80	8.40	8.20
Min : Max	4.7 : 26.3	3.5 : 25.1	4.3 : 26.3
Change from baseline to endpoint			
Number	54	53	62
Mean (SD)	-0.57 (4.44)	-4.77 (4.53)	-5.77 (3.90)
Median	-0.90	-4.90	-5.80
Min : Max	-14.7 : 17.8	-16.6 : 5.3	-12.7 : 10.4
LS Mean (SE) <sup>(a)</sup>	-0.65 (0.563)	-4.51 (0.572)	-5.47 (0.549)
LS Mean difference (SE) vs. placebo combined <sup>(a)</sup>		-3.86 (0.765)	-4.82 (0.741)
95% CI		(-5.375 to -2.353)	(-6.287 to -3.361)
p-value		<0.0001	<0.0001

(a) Analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment groups (two-step titration lixisenatide and placebo arms, one-step titration lixisenatide and placebo arms), randomization strata of screening HbA1c (<8.0, ≥8.0%), randomization strata of screening body mass index (<30, ≥30 kg/m<sup>2</sup>), and country as fixed effects and baseline 2-hour post-prandial plasma glucose value as a covariate.

The comparison between each lixisenatide group and the placebo combined group was achieved through appropriate contrasts.

The analysis excluded measurements obtained after the introduction of rescue medication and/or after the treatment cessation.

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC6018/CSR\_02/REPORT/PGM/eff\_ancova\_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/i\_eff\_ancova\_t\_pd3glu\_i.rtf (24MAY2010 - 13:23)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

単位 : mg/dL

2-hr Post-prandial Plasma Glucose (mg/dL)	Placebo Combined (N=62)	Lixisenatide	
		Two-step Titration (N=60)	One-step Titration (N=65)
Baseline			
Number	54	53	62
Mean (SD)	251.97 (86.08)	264.24 (68.14)	262.06 (60.45)
Median	254.91	266.62	254.91
Min : Max	99.1 : 544.0	109.9 : 396.3	117.1 : 407.1
Endpoint			
Number	54	53	62
Mean (SD)	241.70 (81.84)	178.31 (90.95)	158.04 (74.11)
Median	230.59	151.32	147.72
Min : Max	84.7 : 473.8	63.1 : 452.2	77.5 : 473.8
Change from baseline to endpoint			
Number	54	53	62
Mean (SD)	-10.28 (79.97)	-85.93 (81.53)	-104.02 (70.20)
Median	-16.21	-88.27	-104.49
Min : Max	-264.8 : 320.7	-299.0 : 95.5	-228.8 : 187.4
LS Mean (SE) <sup>(a)</sup>	-11.63 (10.138)	-81.24 (10.300)	-98.53 (9.896)
LS Mean difference (SE) vs. placebo combined <sup>(a)</sup>		-69.62 (13.782)	-86.90 (13.341)
95% CI		(-96.836 to -42.397)	(-113.250 to -60.549)
p-value		<0.0001	<0.0001

(a) Analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment groups (two-step titration lixisenatide and placebo arms, one-step titration lixisenatide and placebo arms), randomization strata of screening HbA1c (<8.0, ≥8.0%), randomization strata of screening body mass index (<30, ≥30 kg/m<sup>2</sup>), and country as fixed effects and baseline 2-hour post-prandial plasma glucose value as a covariate.

The comparison between each lixisenatide group and the placebo combined group was achieved through appropriate contrasts.

The analysis excluded measurements obtained after the introduction of rescue medication and/or after the treatment cessation.

PGM=PRODOPS/AVE0010/OVERALL/CTD\_2013\_10/REPORT/PGM/eff\_ancova\_t.sas  
OUT=REPORT/OUTPUT/i\_eff\_ancova\_t\_pd3glu\_etc6018\_i.rtf (05FEB2013 - 15:31)

### 2.24.3.2.3 体重

体重の変化量を表 101 に示す。体重は、リキシセナチド両群ともベースラインと比較して最終評価時に約 2 kg 減少したが、いずれも併合プラセボ群と比較して有意差は認められなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 101 - 体重のベースラインから最終評価時までの変化量 - mITT 集団 (EFC6018 試験)

Body Weight (kg)	Placebo Combined (N=121)	Lixisenatide	
		Two-step Titration (N=120)	One-step Titration (N=118)
<b>Baseline</b>			
Number	116	117	115
Mean (SD)	85.75 (22.06)	89.13 (22.21)	87.14 (20.93)
Median	82.00	87.00	84.70
Min : Max	46.2 : 186.0	47.0 : 160.0	44.5 : 159.2
<b>Endpoint</b>			
Number	116	117	115
Mean (SD)	83.77 (21.57)	87.12 (21.78)	85.21 (20.94)
Median	80.60	84.00	82.90
Min : Max	44.8 : 186.0	47.5 : 156.0	45.1 : 156.3
<b>Change from baseline to endpoint</b>			
Number	116	117	115
Mean (SD)	-1.98 (2.77)	-2.01 (2.68)	-1.92 (2.78)
Median	-1.35	-1.50	-2.00
Min : Max	-12.9 : 2.7	-11.9 : 4.4	-11.8 : 6.1
LS Mean (SE) <sup>(a)</sup>	-1.98 (0.341)	-1.96 (0.326)	-1.92 (0.338)
LS Mean difference (SE) vs. placebo combined <sup>(a)</sup>		0.02 (0.344)	0.06 (0.343)
95% CI		(-0.654 to 0.701)	(-0.612 to 0.737)
p-value		0.9462	0.8549

(a) Analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment groups (two-step titration lixisenatide and placebo arms, one-step titration lixisenatide and placebo arms), randomization strata of screening HbA1c (<8.0, ≥8.0%), randomization strata of screening body mass index (<30, ≥30 kg/m<sup>2</sup>), and country as fixed effects and baseline body weight value as a covariate.

The comparison between each lixisenatide group and the placebo combined group was achieved through appropriate contrasts.

The analysis excluded measurements obtained after the introduction of rescue medication and/or after the treatment cessation plus 3 days.

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC6018/CSR\_02/REPORT/PGM/eff\_ancova\_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/i\_eff\_ancova\_t\_weight\_i.rtf (24MAY2010 - 13:23)

#### 2.24.3.2.4 空腹時血漿グルコース

本試験では検定の多重性を考慮して段階的な検定手順を適用することにしており、先行する検定(体重)で有意な群間差が検証されなかったため、FPGの検定については探索的に実施した。

リキシセナチド両群とも併合プラセボ群と比較して臨床的に意味のある減少が認められた。

#### 2.24.3.2.5 救済治療が必要となった患者の割合

救済治療が必要となった患者の割合は、併合プラセボ群 2.5% (3/121名)、リキシセナチド2段階増量群 1.7% (2/120名)、1段階増量群 0.8%(1/118名)であり、リキシセナチド各群と併合プラセボ群間に有意な差は認められなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

2.24.3.2.6 グルコースエクスカージョン

ベースラインから Week12 までのグルコースエクスカージョン（標準試験食負荷 2 時間 PPG – 治験薬投与前の食前 30 分の FPG）はリキシセナチドの投与によって大幅に低下し、その変化量について併合プラセボ群と比較した調整平均の差（95%信頼区間）は、リキシセナチド 2 段階増量群で -3.10 mmol/L（-4.3000, -1.898 mmol/L）[-55.83 mg/dL（-77.467, -34.187 mg/dL）]、1 段階増量増加群で -3.69 mmol/L（-4.853, -2.527 mmol/L）[-66.47 mg/dL（-87.420, -45.526 mg/dL）]であった。

2.24.4 安全性の評価

2.24.4.1 曝露状況

累積曝露期間は、併合プラセボ群で 27.2 人年、リキシセナチド 2 段階増量群で 26.7 人年、1 段階増量群で 26.6 人年であり、いずれの群でも同程度であった。投与期間の中央値はいずれの群も 85 日間であった。ほとんどの患者がいずれかの治験薬を 57 日間以上投与しており、その割合は併合プラセボ群で 93.4%（114/122 名）、リキシセナチド 2 段階増量群 92.5%（111/120 名）、1 段階増量群 92.4%（110/119 名）であった。

最終投与量別の患者の割合を表 102 に示す。二重盲検期間終了時点で最終投与量が目標とした 20 µg に達していた患者の割合は、プラセボ群で 99.2%（121/122 名）、リキシセナチド 2 段階増量群で 90.8%（109/120 名）、1 段階増量群で 88.2%（105/119 名）であった。

表 102 - 二重盲検試験期間終了時点での最終投与量別患者の割合 - 安全性解析対象集団（EFC6018 試験）

Final Dose	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step Titration (N=61)	One-step Titration (N=61)	Combined (N=122)	Two-step Titration (N=120)	One-step Titration (N=119)	Combined (N=239)
10 µg	0	1 (1.6%)	1 (0.8%)	5 (4.2%)	13 (10.9%)	18 (7.5%)
15 µg	0	0	0	6 (5.0%)	1 (0.8%)	7 (2.9%)
20 µg	61 (100%)	60 (98.4%)	121 (99.2%)	109 (90.8%)	105 (88.2%)	214 (89.5%)

Dose = Dose of active drug or volume-matched placebo.

Note: Percents are calculated using the number of safety patients as the denominator.

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC6018/CSR\_02/REPORT/PGM/cdc\_dose\_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/i\_cdc\_dose\_t\_final\_i.rtf (24MAY2010 - 13:37)

## 2.24.4.2 有害事象

### 2.24.4.2.1 有害事象の要約

TEAE の要約を表 103 に示す。死亡例は報告されなかった。重篤な有害事象はプラセボ群 5 名、リキシセナチド群 1 名で報告された。TEAE のために治験薬の投与が中止された患者の割合は、併合プラセボ群で 0.8% (1/122 名)、リキシセナチド群で 3.3% (8/239 名) であった。リキシセナチド群で治験薬投与中止となった主な理由は、胃腸障害 (器官別大分類) に属する有害事象の発現であった。

TEAE が発現した患者の割合は、併合プラセボ群 45.1% (55/122 名)、リキシセナチド 2 段階増量群 52.5% (63/120 名)、1 段階増量群 54.6% (65/119 名) であり、リキシセナチド両群とも併合プラセボ群と比較してやや高かったが、これは主に胃腸障害 (主に悪心及び嘔吐) の発現率の差が関与しているものと考えられた。

表 103 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団 (EFC6018 試験)

	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step Titration (N=61)	One-step Titration (N=61)	Combined (N=122)	Two-step Titration (N=120)	One-step Titration (N=119)	Combined (N=239)
Patients with any TEAE	25 (41.0%)	30 (49.2%)	55 (45.1%)	63 (52.5%)	65 (54.6%)	128 (53.6%)
Patients with any serious TEAE	3 (4.9%)	2 (3.3%)	5 (4.1%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Patients with any TEAE leading to death	0	0	0	0	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	5 (4.2%)	3 (2.5%)	8 (3.3%)

TEAE: Treatment Emergent Adverse Event.

n (%) = number and percentage of patients with at least one adverse event

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC6018/CSR\_02/REPORT/PGM/ae\_overview\_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/i\_ae\_overview\_t\_i.rtf (24MAY2010 - 12:13)

### 2.24.4.2.2 有害事象

すべての TEAE を表 104 に示す。最も多く報告された TEAE は胃腸障害 (器官大分類) に属するものであり、特に悪心、嘔吐及び下痢が多かった。以下にその概要を記載する。胃腸障害以外で頻度が高かったのは頭痛であり、併合プラセボ群 11.5% (14/122 名) に対してリキシセナチド 2 段階増量群 8.3% (10/120 名)、1 段階増量群 7.6% (9/119 名) であった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

### 悪心

悪心の発現率は、併合プラセボ群 4.1% (5/122 名) に対し、リキシセナチド 2 段階増量群 24.2% (29/120 名)、1 段階増量群 20.2% (24/119 名) であり、リキシセナチド群の方が高かった。

悪心の発現は投与後最初の 3 週間で最も多く、Week 7 から治験終了にかけて発現率は低下した。消失時期に関して一定の傾向は認められなかった。

ほとんどの悪心が軽度又は中等度であり治療なしで回復した。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悪心が主であった。

治験薬の投与中止に至った悪心はリキシセナチド群でのみ発現し、2 段階増量群で 120 名中 3 名 (2.5%)、1 段階増量群で 119 名中 3 名 (2.5%) であった。

### 嘔吐

嘔吐はリキシセナチド群でのみ発現し、発現率は 2 段階増量群 7.5% (9/120 名)、1 段階増量群 6.7% (8/119 名) であった。

嘔吐の発現は投与後最初の 3 週間で最も多く、Week 6 から治験終了にかけて発現率は低下した。ほとんどの患者では Week 6 から Week 7 の間に消失した。

ほとんどの嘔吐が軽度又は中等度であり治療なしで回復した。いずれも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。

治験薬の投与中止に至った嘔吐は、リキシセナチド群でのみ発現し、2 段階増量群で 120 名中 1 名 (0.8%)、1 段階増量群で 119 名中 1 名 (0.8%) であった。

### 下痢

下痢の発現率は、併合プラセボ群で 2.5% (3/122 名)、リキシセナチド 2 段階増量群で 2.5% (3/120 名)、1 段階増量群で 3.4% (4/119 名) と同程度であった。

下痢の発現時期及び消失時期に関して一定の傾向は認められなかった。

ほとんどの下痢が軽度又は中等度であり治療なしで回復した。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下痢が主であった。

治験薬の投与中止に至った下痢は発現しなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 104 - TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6018 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step dose increase (N=61)	One-step dose increase (N=61)	Combined (N=122)	Two-step dose increase (N=120)	One-step dose increase (N=119)	Combined (N=239)
Any class	25 (41.0%)	30 (49.2%)	55 (45.1%)	63 (52.5%)	65 (54.6%)	128 (53.6%)
感染症および寄生 虫症	8 (13.1%)	10 (16.4%)	18 (14.8%)	17 (14.2%)	15 (12.6%)	32 (13.4%)
鼻咽頭炎	3 (4.9%)	1 (1.6%)	4 (3.3%)	6 (5.0%)	5 (4.2%)	11 (4.6%)
上気道感染	0	0	0	2 (1.7%)	4 (3.4%)	6 (2.5%)
咽頭炎	2 (3.3%)	1 (1.6%)	3 (2.5%)	2 (1.7%)	0	2 (0.8%)
尿路感染	0	2 (3.3%)	2 (1.6%)	2 (1.7%)	0	2 (0.8%)
咽頭扁桃炎	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
蜂巣炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
胃腸炎	1 (1.6%)	2 (3.3%)	3 (2.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
皮膚感染	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
扁桃炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
耳感染	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
ウイルス性胃腸 炎	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
インフルエンザ	0	1 (1.6%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
喉頭炎	0	1 (1.6%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
腔感染	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
膀胱炎	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0	0	0
爪真菌症	0	1 (1.6%)	1 (0.8%)	0	0	0
皮下組織膿瘍	0	1 (1.6%)	1 (0.8%)	0	0	0
歯膿瘍	0	1 (1.6%)	1 (0.8%)	0	0	0
歯感染	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0	0	0
良性、悪性および 詳細不明の新生 物(嚢胞およびポ リープを含む)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	2 (1.6%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
乳頭腫	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
結腸癌第3期	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0	0	0
脂肪腫	0	1 (1.6%)	1 (0.8%)	0	0	0
血液およびリンパ 系障害	2 (3.3%)	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
好酸球増加症	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
白血球減少症	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0	0	0
血小板減少症	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
甲状腺腫	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
代謝および栄養障 害	1 (1.6%)	1 (1.6%)	2 (1.6%)	6 (5.0%)	6 (5.0%)	12 (5.0%)
食欲減退	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	3 (2.5%)	5 (4.2%)	8 (3.3%)
低血糖症	1 (1.6%)	1 (1.6%)	2 (1.6%)	4 (3.3%)	1 (0.8%)	5 (2.1%)
精神障害	0	0	0	3 (2.5%)	1 (0.8%)	4 (1.7%)
落ち着きのなさ	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step dose increase (N=61)	One-step dose increase (N=61)	Combined (N=122)	Two-step dose increase (N=120)	One-step dose increase (N=119)	Combined (N=239)
抑うつ気分	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
不眠症	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
神経系障害	9 (14.8%)	8 (13.1%)	17 (13.9%)	22 (18.3%)	15 (12.6%)	37 (15.5%)
頭痛	9 (14.8%)	5 (8.2%)	14 (11.5%)	10 (8.3%)	9 (7.6%)	19 (7.9%)
浮動性めまい	1 (1.6%)	2 (3.3%)	3 (2.5%)	9 (7.5%)	4 (3.4%)	13 (5.4%)
傾眠	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	2 (1.7%)	1 (0.8%)	3 (1.3%)
味覚異常	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
振戦	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
不随意性筋収縮	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
神経痛	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
注意力障害	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
手根管症候群	0	1 (1.6%)	1 (0.8%)	0	0	0
肋間神経痛	0	1 (1.6%)	1 (0.8%)	0	0	0
眼障害	2 (3.3%)	0	2 (1.6%)	2 (1.7%)	0	2 (0.8%)
眼の炎症	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
嚢胞様黄斑浮腫	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
白内障	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0	0	0
眼痛	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
回転性めまい	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
心臓障害	1 (1.6%)	1 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.7%)	5 (4.2%)	7 (2.9%)
動悸	0	0	0	1 (0.8%)	3 (2.5%)	4 (1.7%)
頻脈	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
心房細動	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
心室性期外収縮	0	1 (1.6%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
急性心筋梗塞	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0	0	0
狭心症	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0	0	0
血管障害	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.7%)	3 (1.3%)
血腫	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
高血圧	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
低血圧	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.6%)	4 (6.6%)	5 (4.1%)	3 (2.5%)	6 (5.0%)	9 (3.8%)
口腔咽頭痛	0	3 (4.9%)	3 (2.5%)	1 (0.8%)	3 (2.5%)	4 (1.7%)
咳嗽	1 (1.6%)	1 (1.6%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.7%)	3 (1.3%)
発声障害	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
呼吸困難	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
あくび	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (1.6%)	1 (0.8%)	0	0	0
胃腸障害	7 (11.5%)	10 (16.4%)	17 (13.9%)	39 (32.5%)	38 (31.9%)	77 (32.2%)
悪心	3 (4.9%)	2 (3.3%)	5 (4.1%)	29 (24.2%)	24 (20.2%)	53 (22.2%)
嘔吐	0	0	0	9 (7.5%)	8 (6.7%)	17 (7.1%)
下痢	1 (1.6%)	2 (3.3%)	3 (2.5%)	3 (2.5%)	4 (3.4%)	7 (2.9%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step dose increase (N=61)	One-step dose increase (N=61)	Combined (N=122)	Two-step dose increase (N=120)	One-step dose increase (N=119)	Combined (N=239)
上腹部痛	0	0	0	4 (3.3%)	2 (1.7%)	6 (2.5%)
便秘	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	4 (3.3%)	2 (1.7%)	6 (2.5%)
消化不良	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	2 (1.7%)	2 (1.7%)	4 (1.7%)
腹部膨満	0	0	0	1 (0.8%)	3 (2.5%)	4 (1.7%)
歯痛	1 (1.6%)	1 (1.6%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.7%)	3 (1.3%)
腹痛	0	2 (3.3%)	2 (1.6%)	2 (1.7%)	0	2 (0.8%)
腹部不快感	0	0	0	0	2 (1.7%)	2 (0.8%)
おくび	0	0	0	0	2 (1.7%)	2 (0.8%)
大腸炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
鼓腸	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
血便排泄	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
痔核	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
菌周炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
胃腸音異常	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
アフタ性口内 炎	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
胃炎	0	1 (1.6%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
十二指腸潰瘍	0	1 (1.6%)	1 (0.8%)	0	0	0
歯肉炎	0	1 (1.6%)	1 (0.8%)	0	0	0
イレウス	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
胆嚢コレステリ ン沈着症	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
脂肪肝	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
高ビリルビン血 症	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
皮膚および皮下組 織障害	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	3 (2.5%)	5 (4.2%)	8 (3.3%)
多汗症	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	2 (1.7%)	0	2 (0.8%)
皮膚乾燥	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
発疹	0	0	0	0	2 (1.7%)	2 (0.8%)
接触性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
筋骨格系および結 合組織障害	1 (1.6%)	5 (8.2%)	6 (4.9%)	8 (6.7%)	5 (4.2%)	13 (5.4%)
背部痛	0	2 (3.3%)	2 (1.6%)	4 (3.3%)	2 (1.7%)	6 (2.5%)
関節痛	0	0	0	1 (0.8%)	2 (1.7%)	3 (1.3%)
筋痙縮	0	0	0	2 (1.7%)	0	2 (0.8%)
筋力低下	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
頸部痛	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
四肢痛	0	1 (1.6%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
線維筋痛	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
筋骨格痛	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	2 (3.3%)	2 (1.6%)	0	0	0
腎および尿路障害	0	1 (1.6%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
血尿	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
尿管攣縮	0	1 (1.6%)	1 (0.8%)	0	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step dose increase (N=61)	One-step dose increase (N=61)	Combined (N=122)	Two-step dose increase (N=120)	One-step dose increase (N=119)	Combined (N=239)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.3%)	1 (1.6%)	3 (2.5%)	9 (7.5%)	12 (10.1%)	21 (8.8%)
注射部位そう痒感	0	0	0	2 (1.7%)	4 (3.4%)	6 (2.5%)
疲労	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	4 (3.3%)	1 (0.8%)	5 (2.1%)
無力症	0	1 (1.6%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	3 (2.5%)	4 (1.7%)
注射部位疼痛	0	0	0	1 (0.8%)	2 (1.7%)	3 (1.3%)
注射部位血腫	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
悪寒	0	0	0	0	2 (1.7%)	2 (0.8%)
注射部位紅斑	0	0	0	0	2 (1.7%)	2 (0.8%)
注射部位出血	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
注射部位発疹	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
発熱	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
医療機器破損	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
倦怠感	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
臨床検査	1 (1.6%)	3 (4.9%)	4 (3.3%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
体重減少	0	1 (1.6%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
血中ブドウ糖増加	0	1 (1.6%)	1 (0.8%)	0	0	0
心雑音	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0	0	0
リパーゼ増加	0	1 (1.6%)	1 (0.8%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (3.3%)	2 (3.3%)	4 (3.3%)	3 (2.5%)	1 (0.8%)	4 (1.7%)
熱射病	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
擦過傷	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
四肢損傷	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
人による咬傷	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
転倒	1 (1.6%)	2 (3.3%)	3 (2.5%)	0	0	0
尺骨骨折	0	1 (1.6%)	1 (0.8%)	0	0	0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide combined group, then the lixisenatide two-step dose increase group, then the lixisenatide one-step dose increase group.

PGM=PRODOPS\AVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6018\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_teae\_6018\_s\_t\_i.rtf (08JUL2011 - 13:26)

2.24.4.2.3 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治験薬との因果関係が否定できないTEAEを表105に示す。治験薬との因果関係が否定できないTEAEの発現状況もTEAE全体の発現状況と同様であり、発現率が高いTEAEは悪心及び嘔吐を含めた胃腸障害、及び頭痛であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 105 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6018 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step dose increase (N=61)	One-step dose increase (N=61)	Combined (N=122)	Two-step dose increase (N=120)	One-step dose increase (N=119)	Combined (N=239)
Any class	9 (14.8%)	7 (11.5%)	16 (13.1%)	33 (27.5%)	40 (33.6%)	73 (30.5%)
感染症および寄生 虫症	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
上気道感染	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
血液およびリンパ 系障害	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0	0	0
白血球減少症	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0	0	0
代謝および栄養障 害	0	0	0	5 (4.2%)	6 (5.0%)	11 (4.6%)
食欲減退	0	0	0	3 (2.5%)	5 (4.2%)	8 (3.3%)
低血糖症	0	0	0	3 (2.5%)	1 (0.8%)	4 (1.7%)
精神障害	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
落ち着きのなさ	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
神経系障害	2 (3.3%)	4 (6.6%)	6 (4.9%)	12 (10.0%)	10 (8.4%)	22 (9.2%)
頭痛	2 (3.3%)	2 (3.3%)	4 (3.3%)	5 (4.2%)	4 (3.4%)	9 (3.8%)
浮動性めまい	0	2 (3.3%)	2 (1.6%)	5 (4.2%)	3 (2.5%)	8 (3.3%)
傾眠	0	0	0	2 (1.7%)	1 (0.8%)	3 (1.3%)
味覚異常	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
振戦	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
注意力障害	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
耳および迷路障害	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
回転性めまい	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
心臓障害	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0	2 (1.7%)	2 (0.8%)
動悸	0	0	0	0	2 (1.7%)	2 (0.8%)
急性心筋梗塞	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
高血圧	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
呼吸器、胸郭およ び縦隔障害	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
あくび	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
胃腸障害	4 (6.6%)	3 (4.9%)	7 (5.7%)	28 (23.3%)	28 (23.5%)	56 (23.4%)
悪心	2 (3.3%)	1 (1.6%)	3 (2.5%)	26 (21.7%)	22 (18.5%)	48 (20.1%)
嘔吐	0	0	0	9 (7.5%)	8 (6.7%)	17 (7.1%)
上腹部痛	0	0	0	2 (1.7%)	2 (1.7%)	4 (1.7%)
腹部膨満	0	0	0	1 (0.8%)	3 (2.5%)	4 (1.7%)
消化不良	0	0	0	1 (0.8%)	2 (1.7%)	3 (1.3%)
便秘	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
おくび	0	0	0	0	2 (1.7%)	2 (0.8%)
鼓腸	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
痔核	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step dose increase (N=61)	One-step dose increase (N=61)	Combined (N=122)	Two-step dose increase (N=120)	One-step dose increase (N=119)	Combined (N=239)
胃腸音異常	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
腹部不快感	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
下痢	1 (1.6%)	1 (1.6%)	2 (1.6%)	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
腹痛	0	1 (1.6%)	1 (0.8%)	0	0	0
皮膚および皮下組 織障害	0	0	0	1 (0.8%)	4 (3.4%)	5 (2.1%)
発疹	0	0	0	0	2 (1.7%)	2 (0.8%)
多汗症	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
筋骨格系および結 合組織障害	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
筋痙縮	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
筋骨格痛	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0	0	0
一般・全身障害お よび投与部位の 状態	0	0	0	4 (3.3%)	8 (6.7%)	12 (5.0%)
注射部位そう 痒感	0	0	0	2 (1.7%)	4 (3.4%)	6 (2.5%)
注射部位血腫	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
注射部位疼痛	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
悪寒	0	0	0	0	2 (1.7%)	2 (0.8%)
注射部位紅斑	0	0	0	0	2 (1.7%)	2 (0.8%)
疲労	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
注射部位発疹	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
無力症	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
倦怠感	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
臨床検査	0	1 (1.6%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
体重減少	0	1 (1.6%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE related to investigational product.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide combined group, then the lixisenatide two-step dose increase group, then the lixisenatide one-step dose increase group.

PGM=PRODOPS\AVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6018\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_relation\_6018\_s\_t\_i.rtf (08JUL2011 - 13:27)

#### 2.24.4.2.4 死亡

治験期間中に死亡例は報告されなかった。

#### 2.24.4.2.5 重篤な有害事象

重篤な TEAE を表 106 に示す。治験期間中、重篤な TEAE はリキシセナチド 2 段階増量群で 1 名（甲状腺腫）、プラセボ群で 5 名（結腸癌第 3 期、急性心筋梗塞、イレウス、血中ブドウ糖増加、尺骨骨折、各 1 名）に発現した。

表 106 - 重篤な TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6018 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step dose increase (N=61)	One-step dose increase (N=61)	Combined (N=122)	Two-step dose increase (N=120)	One-step dose increase (N=119)	Combined (N=239)
Any class	3 (4.9%)	2 (3.3%)	5 (4.1%)	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
良性、悪性および 詳細不明の新生 物(嚢胞およびポ リープを含む) 結腸癌第3期	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0	0	0
内分泌障害 甲状腺腫	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
心臓障害 急性心筋梗塞	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0	0	0
1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
胃腸障害 イレウス	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0	0	0
1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0
臨床検査 血中ブドウ糖 増加	0	1 (1.6%)	1 (0.8%)	0	0	0
0	1 (1.6%)	1 (0.8%)	0	0	0	0
傷害、中毒および 処置合併症 尺骨骨折	0	1 (1.6%)	1 (0.8%)	0	0	0
0	1 (1.6%)	1 (0.8%)	0	0	0	0

n (%) = number and percentage of patients with at least one serious TEAE.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide combined group, then the lixisenatide two-step dose increase group, then the lixisenatide one-step dose increase group.

PGM=PRODOPSAVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6018\_s\_t.sas  
OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_serious\_6018\_s\_t\_i.rtf (08JUL2011 - 13:28)

以下に、6名の重篤な TEAE の詳細を記載する。

### 1. 患者番号\*L6018280、甲状腺腫、リキシセナチド2段階増量群

**患者情報:** 患者番号\*L6018280、白人、男性、42歳、発現時リキシセナチド1日1回(QD)15µg  
**有害事象名:** 甲状腺腫(重篤)、脂肪肝、胆嚢コレステリン沈着症、高ビリルビン血症  
**因果関係:** 甲状腺腫: 否定できる(治験責任医師) / 否定できる(治験依頼者)  
**関連病歴:** 左葉甲状腺機能正常性結節性甲状腺腫、脂質異常症、肥満、不全片麻痺、左脚ブロック;  
呼吸不全、咽頭炎、嚥下障害  
**併用薬:** Atorvastatin calcium, insulin human  
**処置:** 治験薬の投与中断 (Day 10~14)  
**経過:** [Day 1~7] 10µg、[Day 8~15] 15µg (Day 10~14は0µg)、[Day 16] 20µg、[Day 17~29] 15µg、[Day 30~93] 20µg QD投与。  
Day 10、重度の甲状腺腫(報告事象名: 左葉甲状腺機能正常性結節性甲状腺腫の悪化)が確認された。発声障害及び甲状腺左葉の中等度肥大を訴え、同日に入院し、Day 11に甲状腺左葉切除術を受けた。合併症を併発することなく回復した。頭部及び頸部への放射線治療歴はなく、甲状腺抗体の検査は行われなかった。組織病理学検査で副甲状腺嚢腫が認められ、内分泌学的検査が必要となった。内分泌医は、FT4値に著変なしと判断し、本有害事

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

象は甲状腺機能正常性の甲状腺腫と解釈した。  
Day 12、退院した。

転 帰： 回復 (Day 13)

---

2. 患者番号\*L6018316、結腸癌第3期、プラセボ群

---

患者情報： 患者番号\*L6018316、黒人、女性、60歳、プラセボ  
有害事象名： 結腸癌第3期（重篤）  
因果関係： 否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）  
関連病歴： 筋骨格痛、高血圧、椎間板変性症；外科的脊椎固定、子宮体部癌、子宮摘出、卵巣摘出  
併用薬： Diovan amlo, fentanyl, midazolam hydrochloride, pantoprazole sodium, insulin  
処 置： 治験薬の投与中止 (Day 19)  
経 過： Day 7、直腸出血が報告された。  
Day 9、大腸内視鏡検査で直腸にポリープ様の腫瘤が認められ、癌が疑われた。生検により、中分化型浸潤性結腸癌第3期（報告事象名：下部結腸の T3N2MO 腺癌）であることが判明した。治験薬の投与は継続していた。  
Day 22、入院し、下部前部結腸の切除術及び付随的な虫垂切除術を受けた。術後に問題はなく、Day 30に退院した。軟食を摂取可能で、ぜん動運動及び術創の治癒は良好であった。  
Day 19、患者の依頼により治験薬の投与は中止された。  
転 帰： 回復 (Day 30／投与中止 11日後)

---

3. 患者番号\*L6018345、急性心筋梗塞、プラセボ群

---

患者情報： 患者番号\*L6018345、アジア人、男性、67歳、プラセボ  
有害事象名： 急性心筋梗塞（重篤）、安定狭心症  
因果関係： 急性心筋梗塞：否定できない（治験責任医師）／否定できない（治験依頼者）  
関連病歴： なし  
併用薬： Alprazolam, acetylsalicylic acid, atorvastatin, bisacodyl, carvedilol, clopidogrel, dexamethasone, diazepam, glyceryl trinitrate, insulin human, nicorandil, pantoprazole, heparin-fraction sodium salt, pheniramine, streptokinase, isosorbide mononitrate, metformin, rabeprazole, ramipril  
処 置： 治験薬の投与中断 (Day 44～50)  
経 過： Day 5、安定狭心症を合併していると診断され、重篤ではなかったが、冠動脈造影が予定された。Day 7には回復した。  
Day 44、中等度の急性心筋梗塞（報告事象名：急性下壁 [ST 上昇] 心筋梗塞）が発現し、3時間続く前胸部痛を訴え、入院した。集中治療室 (ICU) に入室させ、ストレプトキナーゼによる血栓溶解療法及び支持療法が開始された。状態が安定し、改善し始めた時点で、ICU から一般病棟に移った。治験薬の投与は、Day 44 から Day 50 まで中断された。  
Day 47、心エコー検査で安静時の左室収縮機能は駆出率が 64% で局所壁運動異常は認められず、グレード 1 の拡張機能障害及び血栓溶解療法後の下壁心筋梗塞が認められた。  
Day 50、急性心筋梗塞は回復した。安定した状態が維持されたため、  
Day 51、患者は治験責任医師の勧めにより投与を再開したが、Day 63 に投与を中止し、治験参加の同意を撤回した。  
転 帰： 回復 (Day 50)

---

4. 患者番号\*L6018358、イレウス、プラセボ群

---

患者情報： 患者番号\*L6018358、白人、男性、63歳、プラセボ  
有害事象名： イレウス（重篤）、  
因果関係： 否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）  
関連病歴： 肥満、椎骨痛；心筋梗塞、高コレステロール血症、腸骨動脈塞栓症  
併用薬： Acenocoumarol, pentoxifylline, diosmin, tolperisone, drotaverine hydrochloride

\*新薬承認情報提供時に置き換え

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

処置： 治験薬の投与中断（Day 24）  
経過： Day 21、重度のイレウスが発現した。  
Day 23、イレウスは重篤となり、悪心及び嘔吐のために入院した。  
Day 24 に実施された胃内視鏡検査では、食物残渣が認められ、ぜん動の妨げとなっていた。  
同日回復した。治験薬の投与は Day 24 に中断され、Day 25 に再開された。  
転帰： 回復（Day 24）

---

### 5. 患者番号\*L6018267、血中ブドウ糖増加、プラセボ群

---

患者情報： 患者番号\*L6018267、ヒスパニック、女性、81歳、プラセボ  
有害事象名： 血中ブドウ糖増加（重篤）、低血糖症、尿管攣縮  
因果関係： 血中ブドウ糖増加：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）  
関連病歴： 高血圧、便秘、脂質異常症、アルツハイマー病、骨粗鬆症；胆嚢切除  
併用薬： Bezafibrate, cinnarizine, chlortalidone, nimesulide, metoprolol, hyoscine butylbromide, metamizole sodium, ranitidine, ciprofloxacin hydrochloride, risperidone, enoxaparin, metformin, metoclopramide, ranitidine, sennoside A+B, clonazepam  
処置： 治験薬の投与中断（Day 64～69）  
経過： Day 26、中等度の尿管攣縮が発現したが、Day 28 には処置にて回復した。  
Day 57、低血糖症になり（血糖値：51 mg/dL）。脱力と錯乱が発現したが、娘が Ensure とグレープフルーツジュースを与えたところ、1時間以内に回復した。  
Day 64、傾眠、錯乱、無力症及び疲労が発現し、自己測定血糖値が 366 mg/dL の中等度の血中ブドウ糖増加（報告事象名：空腹時血糖値上昇）のため、入院した。  
治験薬の投与は、入院のため Day 64 から Day 69 まで中断され、Day 70 に再開された。  
転帰： 回復（Day 69）

---

### 6. 患者番号\*L6018122、尺骨骨折、プラセボ群

---

患者情報： 患者番号\*L6018122、白人、男性、46歳、プラセボ  
有害事象名： 尺骨骨折（重篤）、転倒  
因果関係： 尺骨骨折：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）  
関連病歴： 動脈性高血圧、うつ病、心室中隔肥大  
併用薬： Acetylsalicylic acid, captopril, telmisartan, ketorolac, calcium carbonate, cefotaxime, ketorolac  
処置： 治験薬の投与継続  
経過： Day 27、不慮の転倒により、中等度の尺骨骨折（報告事象名：右尺骨骨折）を受傷した。  
副木固定が行われたが、医師の助言に従わなかったため手術が必要となった。  
Day 58、再建用プレートを用いた観血的整復固定術及び骨移植のため入院し、重篤な有害事象として報告された。治験薬に対する処置は取られなかった。  
転帰： 回復（Day 137）

---

#### 2.24.4.2.6 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE を表 107 に示す。TEAE により治験薬の投与中止に至った TEAE の発現した患者の割合は、併合プラセボ群 0.8% (1/122 名)、リキシセナチド 2 段階増量群 4.2% (5/120 名)、1 段階増量群 2.5% (3/119 名) であった、リキシセナチド群で治験薬の投与中止に至った主な TEAE は悪心を含めた胃腸障害であった。リキシセナチド群では治験薬の投与中止に至った 8 名中 6 名が悪心のためであったが、群別では両群とも 3 名（いずれも 2.5%）であり同程度であった。

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 107 - 治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6018 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step dose increase (N=61)	One-step dose increase (N=61)	Combined (N=122)	Two-step dose increase (N=120)	One-step dose increase (N=119)	Combined (N=239)
Any class	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	5 (4.2%)	3 (2.5%)	8 (3.3%)
良性、悪性および 詳細不明の新生 物(嚢胞およびポ リープを含む) 結腸癌第3期	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0	0	0
代謝および栄養障 害 食欲減退	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
血管障害 高血圧	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
胃腸障害 悪心 嘔吐 大腸炎 血便排泄 上腹部痛	0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0	5 (4.2%) 3 (2.5%) 1 (0.8%) 1 (0.8%) 1 (0.8%) 0	3 (2.5%) 3 (2.5%) 1 (0.8%) 0 0 1 (0.8%)	8 (3.3%) 6 (2.5%) 2 (0.8%) 1 (0.4%) 1 (0.4%) 1 (0.4%)

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE leading to permanent treatment discontinuation.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide combined group, then the lixisenatide two-step dose increase group, then the lixisenatide one-step dose increase group.

PGM=PRODOPS\AVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6018\_s\_t.sas  
OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_discont\_6018\_s\_t\_i.rtf (08JUL2011 - 13:29)

2.24.4.2.7 その他の注目すべき有害事象

**低血糖：**

低血糖症はリキシセナチド2段階増量群 3.3% (4/120名)、リキシセナチド1段階増量群 0.8% (1/119名)、併合プラセボ群 1.6% (2/122名)、計7名に見られた。これらのうち、治験実施計画書で定義した症候性低血糖症はリキシセナチド2段階増量群 3名 (2.5%)、リキシセナチド1段階増量群 1名 (0.8%)、併合プラセボ群 2名 (1.6%)、計6名であった。いずれも治験実施計画書で定義した重症症候性低血糖症ではなかった。治験薬の投与中止に至った症候性低血糖症は認められなかった。

**注射部位反応：**

注射部位反応が11名の患者に見られ、すべてリキシセナチド群であり、2段階増量群 3.3% (4/120名)、1段階増量群 5.9% (7/119名)であった。いずれも重篤又は重度な症状ではなく、治験薬の投与中止に至るものでもなかった。

**アレルギー反応：**

アレルギー反応が1段階増量群で3名に報告された (蕁麻疹、右手の発疹、首と手の皮疹、各1名)。

\*新薬承認情報提供時に置き換え

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

いずれも重篤ではなかった。そのうち蕁麻疹、右手の発疹がアレルギー反応評価委員会でアレルギー反応と判定され、いずれも治験薬との因果関係が否定できないと判定された。なお、右手の発疹はアレルギー反応評価委員会では「血管浮腫」と判定された。

首と手の皮疹の1名はアレルギー反応評価委員会ではアレルギー反応とは判定されず、治験薬との因果関係は否定できると判定された。患者は治療により回復し、治験を完了した。

蕁麻疹の1名は、hydrocortisoneとchlorpheniramine maleateの投与により発現した日に回復し、治験薬の投与継続が可能であった。患者は蕁麻疹が再発することなく治験を完了した。

血管浮腫の1名は、嘔吐と腹痛のために治験薬の投与を中止した。

リキシセナチド2段階増量群及びプラセボ群ではアレルギー反応は発現しなかった。

### 肺炎の疑い：

治験期間中、いずれの群でも肺炎の疑いは報告されなかった。

## 2.24.4.3 臨床検査

脂質検査で PCSA の発現頻度は、リキシセナチド両群とも低く、プラセボ群と同程度であった。

膵酵素であるリパーゼ及びアミラーゼの上昇（基準値上限の3倍超）、腎機能検査としてクレアチニン及び尿酸値の PCSA 及び肝機能検査の PCSA は、いずれの群でも認められなかった。

脂質検査、膵酵素、腎機能、肝機能及びその他の臨床検査データを評価した結果、特異的な安全性上の問題及び一定の兆候は認められなかった。また、有害事象につながる PCSA もなかった。

## 2.24.4.4 バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン及び心電図の PCSA を評価した結果、特異的な安全性上の問題及び一定の兆候は認められなかった。

## 2.24.4.5 抗リキシセナチド抗体

抗リキシセナチド抗体の経時的な発現状況を表 108 に示す。ベースラインでリキシセナチド2段階増量群 8.0% (8/100名) 及び1段階増量群 3.0% (3/100名) の患者が既に抗リキシセナチド抗体陽性であったが、いずれの患者でも治験以前に他の GLP-1 受容体作動薬が投与されていたとの報告はなかった。抗体陽性患者の割合は投与期間と共に増加し、12週間投与後でリキシセナチド2段階増量群 55.7% (49/88名)、1段階増量群 59.8% (52/87名) であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 108 - 抗リキシセナチド抗体の経時的な発現状況- 安全性解析対象集団 (EFC6018 試験)

Visit	Antibody Status n/N1(%)	Lixisenatide	
		Two-step Titration (N=120)	One-step Titration (N=119)
Baseline	Positive	8/100 (8.0%)	3/100 (3.0%)
	Negative	92/100 (92.0%)	97/100 (97.0%)
Week 2	Positive	13/106 (12.3%)	5/98 (5.1%)
	Negative	93/106 (87.7%)	93/98 (94.9%)
Week 4	Positive	44/101 (43.6%)	35/98 (35.7%)
	Negative	57/101 (56.4%)	63/98 (64.3%)
Week 12	Positive	49/88 (55.7%)	52/87 (59.8%)
	Negative	39/88 (44.3%)	35/87 (40.2%)
Prior to rescue	Positive	1/1 (100%)	0/0
	Negative	0/1	0/0
End of treatment	Positive	56/118 (47.5%)	63/109 (57.8%)
	Negative	62/118 (52.5%)	46/109 (42.2%)

N = the number of patients in the Safety population.

N1 = the number of patients with available anti-lixisenatide antibody status in the Safety population.

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC6018/CSR\_02/REPORT/PGM/cdc\_abstatusbyvisit\_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/i\_cdc\_abstatusbyvisit\_t\_i.rtf (15APR2011 - 12:22)

一般的に、抗リキシセナチド抗体陽性患者集団と陰性患者集団間で有害事象のプロファイルに大きな違いは認められなかった。

ベースラインで抗体陽性患者の抗体濃度はほとんどが定量下限未満であり（11名中9名が定量下限未満、1名が定量下限を超えていた。1名はベースラインでの抗体測定値なし）、3名を除き Week 2でも同様であった。Week 4では抗体陽性患者の約 2/3 で抗体濃度が測定可能であった（幾何平均は2段階増量群で 32.942 nmol/L、1段階増量群で 20.679 nmol/L）。Week 12ではリキシセナチド両群とも抗体濃度は 15 nmol/L 以下に減少した。

### 2.24.5 薬物動態の評価

抗リキシセナチド抗体陰性患者集団で、Week 2、Week 4 及び Week 12 でのリキシセナチド 20 µg 投与後の薬物濃度中央値は、それぞれ 59.70 pg/mL、56.35 pg/mL 及び 55.25 pg/mL であった。各時点の投与前での薬物濃度中央値は、すべて定量下限未満であった。

一方、抗リキシセナチド抗体陽性患者集団の各時点でのリキシセナチド投与後の薬物濃度中央値は、それぞれ 71.45 pg/mL、125.0 pg/mL 及び 451.0 pg/mL と上昇が見られた。また、Week 12 の投与前でも 190.5 pg/mL に達していた。試験終了時（Week 12）に抗リキシセナチド抗体が陽性の患者のうち、薬理活性のあるリキシセナチド濃度が投与前で定量下限（40 pg/mL）を超えていたのは 81 名中 34 名であり、その幾何平均は 122 pg/mL であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

2.25 [EFC6015] 2型糖尿病患者対象第III相プラセボ対照試験〔日本・海外〕（評価資料）

[添付資料番号 5.3.5.1-4]

2.25.1 概要

EFC6015 試験の概要を表 109に示す。

表 109 - 概要（EFC6015 試験）

<b>治験実施計画書の識別コード：</b> EFC6015
<b>治験の標題：</b> スルホニルウレア剤でコントロール不十分な2型糖尿病患者に対してスルホニルウレア剤にリキシセナチドを上乗せして24週間及び延長投与したときの有効性及び安全性の検討（ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、2群、並行群間比較、多施設共同試験）
<b>治験調整医師：</b> ██████████ (██████████)
<b>実施医療機関：</b> 16カ国（日本、米国、ドイツ、ロシア、ブルガリア、チェコ、オランダ、ルーマニア、韓国、台湾、タイ、インド、イスラエル、トルコ、エジプト、チュニジア）の136施設
<b>公表文献（参考文献）：</b> なし
<b>治験期間：</b> 最初の患者の組入れ日：20██年██月██日 最後の患者の完了日：20██年██月██日
<b>開発のフェーズ：</b> 第III相
<b>目的：</b> <b>主要目的：</b> 2型糖尿病患者に対して、リキシセナチドをスルホニルウレア剤又はスルホニルウレア剤＋メトホルミン塩酸塩への上乗せ治療として24週間投与した場合の血糖コントロールについて、HbA1cの低下を指標として、プラセボと比較して評価する。 <b>副次目的：</b> <ul style="list-style-type: none"><li>リキシセナチドの以下の項目に対する効果の評価<ul style="list-style-type: none"><li>- HbA1cが7%未満又は6.5%以下となった患者の割合</li><li>- 体重</li><li>- FPG</li><li>- HOMA-βで評価するβ細胞機能</li><li>- 標準試験食負荷2時間後PPG、グルカゴン、インスリン、プロインスリン、C-ペプチド（指定施設の全患者が対象となる：割付け患者の約30%）</li></ul></li></ul>

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスミア皮下注

<ul style="list-style-type: none"> <li>• リキシセナチドの安全性及び忍容性の評価</li> <li>• リキシセナチドの薬物動態及び抗リキシセナチド抗体産生の評価</li> </ul>
<p><b>治験方法：</b>          本治験は、2段階増量法（10 µg QD 投与で1週間、15 µg QD 投与で1週間、その後維持用量として20 µg QD 投与）を用いた、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、2群、並行群間比較、不均等割付け、多施設共同、国際共同治験である。実薬投与かプラセボ投与かについて二重盲検とし、治験薬の用量については非盲検とする。</p>
<p><b>患者数：</b> 予定：855名、ランダム化：859名、投与：859名*          * 日本人127名を含む。</p> <p><b>評価：</b> 有効性：856名、安全性：859名、薬物動態：845名</p>
<p><b>診断及び選択基準：</b>          スクリーニング時点の1年以上前に2型糖尿病と診断され、スルホニルウレア剤単独又はスルホニルウレア剤+メトホルミン塩酸塩でコントロールが不十分である患者。スルホニルウレア剤はスクリーニング前3ヵ月間、一定の用量で投与していること。メトホルミン塩酸塩（使用している場合）はスクリーニング前3ヵ月間、1.5g/日以上（ただし、日本では0.75g/日以上、韓国では1.0g/日以上）の一定の用量で使用していること。スクリーニング時のHbA1cが7%以上10%以下の患者。</p>
<p><b>被験薬：</b> リキシセナチド          用量：10 µg / 15 µg / 20 µg          投与方法：皮下投与          ロット番号：CL-12800、CL-13357、C1005516、CL-13971</p>
<p><b>投与期間：</b> 76週間以上（二重盲検の治験薬主要投与24週間+二重盲検の治験薬延長投与）  <b>観察期間：</b>          最短期間約79週間（スクリーニング期最大2週間+プラセボ導入期1週間+二重盲検の治験薬主要投与期間24週間+二重盲検の治験薬延長投与期間+後観察期間3日間）</p>
<p><b>対照薬：</b> プラセボ          用量：10 µg / 15 µg / 20 µg と同容量          投与方法：皮下投与          ロット番号：CL-12799、CL-12797 及び C1005518</p>
<p><b>評価基準：</b>  <b>有効性：</b>          主要評価項目：HbA1cのベースラインからWeek 24までの変化量          副次評価項目：          Week 24にHbA1cが7.0%未満又は6.5%以下となった患者の割合（%）、ベースラインからWeek 24までの体重、FPG及びHOMA-βで評価したβ細胞機能の変化量、ベースラインからWeek 24までの標準食負荷後2時間のPPG、グルコースエクスカージョン、グルカゴン、血漿インスリン、プロインスリン及びC-ペプチドの変化量、24週間の治験薬投与期間中に救済治療が必要となった患者の割合（%）、及びベースラインからWeek 24までに5%以上体重が減少した患者の割合（%）  <b>安全性：</b>          有害事象、特にTEAE、症候性低血糖症の発現、臨床検査データ、バイタルサイン、及び心電図データ</p>

**抗リキシセナチド抗体：**

抗リキシセナチド抗体産生の有無及び濃度をベースライン、Week2、4、24、76 及び 100 に測定した。Week 76 前に最終来院となった場合には、その時点でも検体を採取した。検体は、朝、治験薬投与前に採取した。抗体と内因性 GLP-1 及びグルカゴンとの交互作用を主要最終評価時 (Week 24) に検討した。

**薬物動態：**

リキシセナチドの血漿中濃度を評価するための検体を Week 2、24、76、及び 100 に採取した。Week 76 前に治験薬投与終了来院が実施された場合、検体を救済治療の開始前及び治療終了時にも採取した。検体は治験薬投与前に 1 回採取し、その後、投与後 1~4 時間以内に 1 回採取した。

リキシセナチドの総濃度を算出した時点及び Week 4 に、投与前の薬理活性のあるリキシセナチド濃度を *in vitro* で測定した。

**統計手法：**

**有効性：**

リキシセナチドの有効性を mITT 集団を用いて (割り付けられた投与群で) 評価した。この集団は、治験実施計画書の遵守状況を問わず、ランダム化され、二重盲検の治験薬を少なくとも 1 回投与され、主要又は副次有効性評価変数についてベースラインの測定値と少なくとも 1 つのベースライン後の測定値の両方を有するすべての患者の集団である。

主要有効性評価項目 (ベースラインから Week 24 までの HbA1c の変化量) について、投与群 (リキシセナチド群、プラセボ群)、ランダム化時の層別因子 (スクリーニング時の HbA1c [8.0%未満、8.0%以上] 及びスクリーニング時のメトホルミン塩酸塩の使用の有無)、及び実施国を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量とした共分散分析モデルを用いて解析した。

第 1 種の過誤を調整するため段階的な検定手順を適用した。主要有効性評価項目が有意水準 5% で統計的に有意であった場合に、副次有効性評価項目について (標準食後 2 時間の PPG、FPG、体重、及び HOMA-β で評価した β 細胞機能のベースラインから Week 24 までの変化量、並びに 24 週間の治験薬投与期間中に救済治療が必要となった患者の割合の順で) 検定を実施した。ある評価項目についての検定が有意水準 5% 統計的に有意ではなかった場合は、その後の評価項目の検定は探索的に実施した。上述した項目以外の副次有効性評価項目に対して多重性の調整は行わなかった。

主要評価項目に用いた方法と同様に、副次有効性評価項目の連続変数はすべて、ベースラインの値を共変量とした前述の共分散分析モデルを用いて解析した。副次有効性評価項目のカテゴリー変数 (Week 24 での HbA1c が 7.0% 未満となった患者の割合又は HbA1c が 6.5% 以下となった患者の割合 [HbA1c の達成度別の解析]、及び Week 24 までの投与期間中に救済治療が必要となった患者の割合) を Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて解析した。延長投与期間中及び治験薬投与終了時の有効性評価項目の結果は、記述統計量によってのみ評価することとした。

**安全性：**

安全性解析対象集団は、ランダム化され、投与量にかかわらず治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての患者と定義した。有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び心電図データの評価は記述的に行った。

**抗リキシセナチド抗体：**

抗リキシセナチド抗体の有無及び濃度、並びに抗体と内因性 GLP-1 及びグルカゴンとの交差反応性に関するデータを一覧にし、記述統計量を用いて要約した。

**薬物動態：**

リキシセナチドの個々の血漿中濃度及び薬理活性のあるリキシセナチド濃度データを、記述統計量を用いて要約した。

**要約：**

**有効性の結果：**

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

安全性解析対象集団のベースラインの人口統計学的特性及び患者特性は、両群間で同様であった。全体として、スクリーニング来院時に、15.6% (134/859 名) がスルホニルウレア剤単独投与、84.4% (725/859 名) がスルホニルウレア剤とメトホルミン塩酸塩の併用投与を受けており、この割合は両群間で同様であった。

主要有効性評価項目である HbA1c のベースラインから最終評価時 (Week 24) までの変化量 (最終評価時の値 - ベースラインの値) の調整平均は、リキシセナチド群で -0.85%、プラセボ群で -0.10% であり、プラセボ群と比較した差 (リキシセナチド群の値 - プラセボ群の値) は -0.74% (95%信頼区間: -0.867, -0.621,  $p < 0.0001$ ) で、リキシセナチドのプラセボと比較した有効性が示された。HbA1c の低下は、抗体陽性の患者と抗体陰性の患者で同程度であった。

CMH 法を用いた HbA1c の達成度別の解析 (すなわち、Week 24 で HbA1c が 6.5% 以下又は 7.0% 未満となった患者の割合) でも、リキシセナチド群はプラセボ群に対して有意差が認められた。Week 24 で HbA1c が 6.5% 以下となった患者の割合は、リキシセナチド群で 19.3% (105/544 名)、プラセボ群で 4.7% (13/274 名)、HbA1c が 7% 未満となった患者の割合は、リキシセナチド群で 36.4% (198/544 名)、プラセボ群で 13.5% (37/274 名) であった。

標準食食後 2 時間 PPG のベースラインから Week 24 までの変化量の調整平均は、リキシセナチド群で -6.19 mmol/L (-111.48 mg/dL)、プラセボ群で -0.21 mmol/L (-3.80 mg/dL) であり、プラセボ群と比較した差 (95%信頼区間) は -5.98 mmol/L (-6.912, -5.043 mmol/L) [-107.68 mg/dL (-124.516, -90.843 mg/dL)] ( $p < 0.0001$ ) であった。グルコースエクスカージョンの解析も同様な結果であった。

FPG のベースラインから Week 24 までの変化量の調整平均は、リキシセナチド群で -0.99 mmol/L (-17.84 mg/dL)、プラセボ群で -0.36 mmol/L (-6.44 mg/dL) であり、プラセボ群と比較した差 (95%信頼区間) は -0.63 mmol/L (-0.919, -0.346 mmol/L) [-11.40 mg/dL (-16.563, -6.241 mg/dL)] ( $p < 0.0001$ ) であった。

体重のベースラインから Week 24 までの変化量の調整平均は、リキシセナチド群で -1.76 kg、プラセボ群で -0.93 kg であり、プラセボ群と比較した差 (95%信頼区間) は -0.84 kg (-1.250, -0.421,  $p < 0.0001$ ) であった。

24 週間の治験薬投与期間中に救済治療が必要となった患者の割合 (%) は、リキシセナチド群 4.0% (23/570 名)、プラセボ群 12.6% (36/286 名) であり、リキシセナチド群はプラセボ群の 1/3 と有意に低かった ( $p < 0.0001$ 、多重性の調整なし)。

標準試験食負荷での結果は次のとおりである。リキシセナチド群で、ベースラインから Week 24 までに、空腹時及び食後 2 時間のグルカゴン、空腹時及び食後 2 時間の血漿インスリン、空腹時及び食後 2 時間のプロインスリンの低下が認められた。これらの低下は延長投与期間中も維持された。リキシセナチド群及びプラセボ群でのベースラインから Week 24 までの空腹時のプロインスリン/インスリン比、及び空腹時の C-ペプチドの低下は同程度であり、これは延長投与期間中も維持された。食後 2 時間の C-ペプチドの低下はリキシセナチド群がプラセボ群よりもやや大きかった。

HOMA- $\beta$  のリキシセナチド群の増加の中央値は 4.37 であったのに対してプラセボ群では -0.33 であったが、プラセボ群と比較した調整平均の差 (95%信頼区間) は -1.80 (-12.424, 8.819) であり、両群間に有意差は認められなかった ( $p = 0.7387$ )。ノンパラメトリックな解析による感度分析では、リキシセナチド群はプラセボ群と比較して有意差が認められた ( $p = 0.0011$ )。

24 週間の治験薬主要投与期間で、有効性評価項目 (HbA1c、FPG、食後 2 時間の PPG 及び体重) に対するリキシセナチドの臨床的有効性が認められ、延長投与期間中も維持された。

### 安全性の結果:

リキシセナチド群の患者 2 名で死亡に至る TEAE が発現した (表 119)。重篤な TEAE はリキシセナチド群で 10.1% (58/574 名)、プラセボ群で 12.3% (35/285 名) に発現し、発現率は同程度であった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

全評価期間中、リキシセナチド群の 30.9% (177/573 名)、プラセボ群の 28.7% (82/285 名) が治験薬の投与を早期に中止したが、治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した患者の割合は、リキシセナチド群で 12.4% (71/574 名)、プラセボ群で 7.7% (22/285 名) であり、リキシセナチド群の方が高かった。治験薬の投与中止に至った TEAE のうち、最も発現率が高かったのはリキシセナチド群の悪心で 4.2% (24/574 名) であり、プラセボ群では 0.4% (1/285 名) であった。なお、24 週間の投与期間中では、リキシセナチド群の 12.9% (74/573 名) 及びプラセボ群の 10.8% (31/286 名) が治験薬投与を早期に中止したが、治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した患者の割合は、リキシセナチド群で 9.8% (56/574 名) 及びプラセボ群で 4.9% (14/285 名) であった。

TEAE の発現率はリキシセナチド群で 81.5% (468/574 名)、プラセボ群で 75.8% (216/285 名) であり、リキシセナチド群の方がやや高かったが、これは主に胃腸障害 (器官別大分類) に属する TEAE の発現状況の違いに関連していた。リキシセナチド群で最も多く報告された TEAE は、GLP-1 受容体作動薬で知られている悪心であった。悪心の発現率はリキシセナチド群で 28.0% (161/574 名)、プラセボ群で 8.8% (25/285 名)、嘔吐の発現率はそれぞれ 10.6% (61/574 名) 及び 5.3% (15/285 名) であり、いずれもリキシセナチド群の方が高かった。

全評価期間中、治験実施計画書で定義した症候性低血糖症の発現率は、リキシセナチド群で 22.1% (127/574 名)、プラセボ群で 17.9% (51/285 名) であり、その 100 人年あたりの発現件数はリキシセナチド群で 46.9 件、プラセボ群で 56.0 件とリキシセナチド群の方が低かった。血中グルコースが 60 mg/dL 未満の症候性低血糖症の発現率は、リキシセナチド群で 19.3% (111/574 名)、プラセボ群で 15.1% (43/285 名) であり、その 100 人年あたりの発現件数はリキシセナチド群で 39.9 件、プラセボ群で 51.4 件とリキシセナチド群の方が低かった。治験の全評価期間中に治験実施計画書に定義された重症症候性低血糖症は、リキシセナチド群で 0.3% (2/574 名)、プラセボ群で 0.4% (1/285 名) に発現した。

注射部位反応がリキシセナチド群で 4.9% (28/574 名)、プラセボ群で 2.8% (8/285 名) で報告されたが、治験責任医師により重篤又は重度と判断された事象はなかった。リキシセナチド群の 3 名は注射部位反応により治験薬の投与を中止した。

リキシセナチド群の 1.9% (11/574 名)、プラセボ群の 0.4% (1/285 名) で、アレルギー反応評価委員会によりアレルギー反応と判断された TEAE が発現し、このうちリキシセナチド群の 1 件の事象 (局所反応) はアレルギー反応評価委員会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。リキシセナチド群の 2 名では、アレルギー反応評価委員会によりアナフィラキシーショックと判断された重篤な TEAE が発現した。1 名は、節足動物刺傷アレルギー (投与中止には至らなかった)、他の 1 名は、抗生物質の静脈内投与後のアナフィラキシーショック (患者が既に投与を中止した後に発現) であった。いずれの事象もアレルギー反応評価委員会又は治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できると判断された。

膵酵素 (リパーゼ又はアミラーゼ) の変動が「膵炎の疑い」として報告されたのは、リキシセナチド群で 2.6% (15/574 名)、プラセボ群で 3.2% (9/285 名) であった。これらのうち地域の胃腸病専門医及び/又は画像評価によって膵炎が確認されたのは、リキシセナチド群で 5 名 (0.9%、膵炎 1 名、急性膵炎 2 名、慢性膵炎 2 名)、プラセボ群で 2 名 (0.7%、急性膵炎 1 名、反応性膵炎 1 名) であった。

血中カルシトニン増加 (カルシトニン値 20 ng/L 以上、ただし、リキシセナチド群の 1 名の数値は 20 ng/L 未満) の TEAE は、リキシセナチド群で 1.4% (8/574 名)、プラセボ群で 1.8% (5/285 名) に発現し、このうちリキシセナチド群の 1 名は重篤であった。リキシセナチド群の 1 名に甲状腺 C 細胞過形成の TEAE が報告され、この TEAE は治験薬の投与中止後に重篤になった。

心臓障害の TEAE の発現率は、リキシセナチド群で 5.9% (34/574 名)、プラセボ群で 4.2% (12/285 名) に発現し、両群で同程度であった。

血液学的検査、脂質パラメータ、膵酵素、クレアチニン、尿酸、及び肝機能検査での PCSA の発現率は、全般的に両群で同程度であった。

ベースラインで、リキシセナチド群の 6.7% (34/504 名) 及びプラセボ群の 2.0% (5/252 名) は既に抗

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

リキシセナチド抗体が陽性であった。リキシセナチド群の抗体陽性の患者の割合は投与期間とともに増加した。Week 24 でリキシセナチド群の 62.3% (215/345 名)、76 週後で 77.2% (261/338 名) が抗体陽性であったが、その後、この割合は減少した (Week 100 で 71.2% [79/111 名])。

ベースライン及び Week 2 で抗リキシセナチド抗体濃度は、抗体陽性患者の半数以上が定量下限 (3.21 nmol/L) 未満であった。Week 4 では、抗体陽性患者 149 名のうち 90 名 (60.4%) で抗体濃度が定量下限を超えた (中央値: 16.050 nmol/L)。その後、平均抗体濃度は低下し、Week 24 に 190/284 名、Week 76 に 147/239 名、及び Week 100 に 40/79 名と半数以上が定量下限未満になった。

これらの患者では、いずれも抗体と内因性 GLP-1 又はグルカゴンとの交差反応性は認められなかった。全般的に、抗体陽性及び陰性患者集団間に、TEAE プロファイルの大きな違いはなかった。

バイタルサインのデータ及び心電図所見に、特定の安全性の兆候は認められなかった。収縮期血圧及び拡張期血圧に、両群ともわずかで同程度の低下が認められた。ベースラインから最終投与時までの心拍数の変化量は両群ともごくわずかであった。

**薬物動態の結果：**

抗リキシセナチド抗体陰性の患者で、Week 2、24、76、及び 100 のリキシセナチド 20 µg/日投与後のリキシセナチド濃度の中央値は、それぞれ 65.35 pg/mL、70.90 pg/mL、64.30 pg/mL、及び 110.50 pg/mL であった。投与前の濃度の中央値は、Week 2、24、及び 76 では定量下限未満、Week 100 で 15.50 pg/mL であった。

抗体陽性の患者では、投与後の濃度の中央値は Week 2 で 83.20 pg/mL であったが、Week 24 で 299.0 pg/mL、Week 76 で 462.5 pg/mL、Week 100 で 383.0 pg/mL と投与期間中に著しく上昇した。投与前の中央値は Week 2 で定量下限未満であったが、Week 24 で 149.0 pg/mL、Week 76 で 185.0 pg/mL、Week 100 で 206.0 pg/mL にまで上昇した。Week 24 及び Week 76 に、40%を超える患者で投与前の薬理活性のあるリキシセナチド濃度が定量下限を上回っていた。Week 24 の抗体陽性の患者 198 名中 88 名、及び Week 76 の抗体陽性の患者 251 名中 108 名での薬理活性のあるリキシセナチド濃度の中央値は、それぞれ 97.85 pg/mL 及び 120.45 pg/mL であった。薬理活性のあるリキシセナチドの比率 (薬理活性のあるリキシセナチド濃度 / 総リキシセナチド濃度) の中央値は Week 24 で 0.269 及び Week 76 で 0.185 であった。

**結論：**

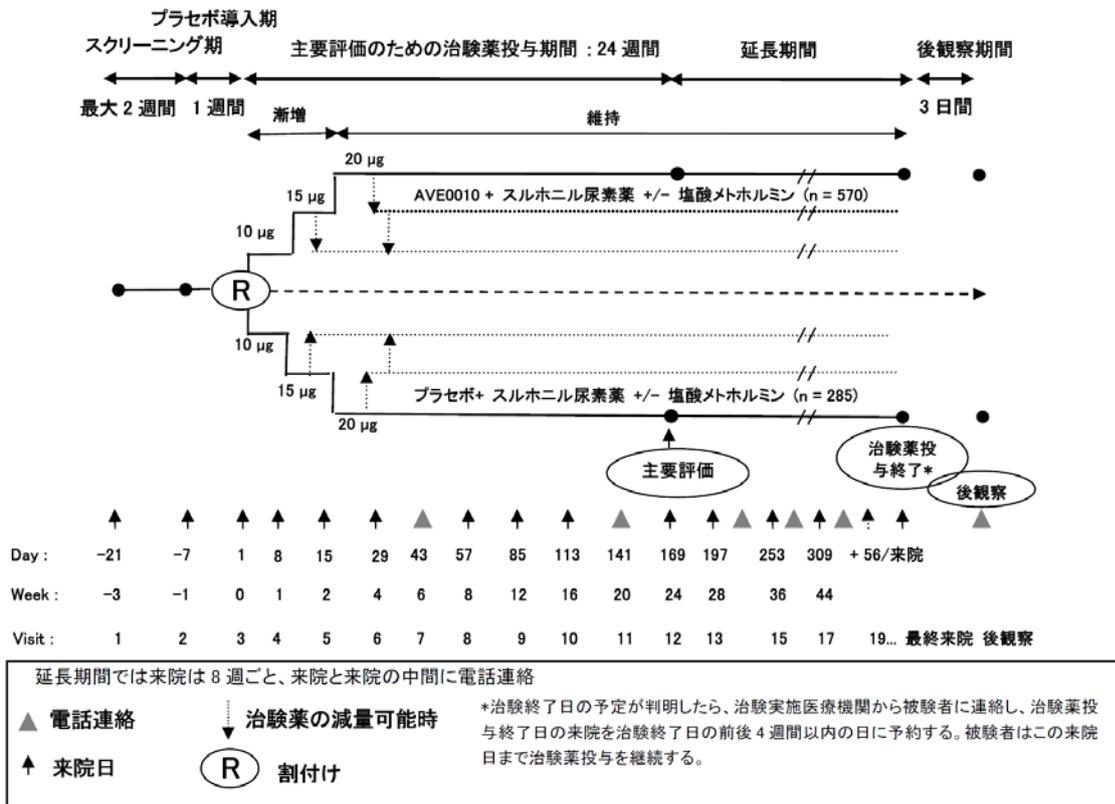
本試験の結果より、スルホニルウレア剤単独又はスルホニルウレア剤とメトホルミン塩酸塩併用ではコントロール不十分な 2 型糖尿病患者の血糖コントロール及び体重減少に対し、リキシセナチド 24 週間上乗せ投与での有効性がプラセボより優れていることが明らかとなった。

24 週間の投与期間及び延長投与期間 (76 週間以上の投与) のリキシセナチドの忍容性は良好であった。TEAE の発現率及び試験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、リキシセナチド群がプラセボ群よりもやや高かった。重篤な TEAE の発現率はリキシセナチド群及びプラセボ群で同程度であった。症候性低血糖症を発現した患者の割合は、リキシセナチド群がプラセボ群よりもやや高かったが、症候性低血糖症の 100 人年あたりの発現件数は、リキシセナチド群がプラセボ群よりも低かった。注射部位反応を示した患者の割合は、リキシセナチド群がプラセボ群よりもやや高かった。悪心及び嘔吐は、リキシセナチド群でプラセボ群より高頻度に報告された。

報告書の日付：20■■年■■月■■日

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

図 36 - 治験デザイン (EFC6015 試験)



2.25.1.1 患者数の設定根拠

患者数は、主要有効性評価項目であるベースラインから Week 24 までの HbA1c の変化量に基づき算出した。算出には、共通の標準偏差を 1.3%、両側有意水準 5% と仮定し、2 標本 t 検定に基づいて nQuery Advisor (R) 5.0 を使用した。

ベースラインから Week 24 までの HbA1c の変化量について、リキシセナチド群とプラセボ群の差 0.5% (又は 0.4%) を、99% (又は 98%) の検出力で検出するために必要な患者数は、855 名 (リキシセナチド群 570 名及びプラセボ群 285 名) で十分であると考えられた。

## 2.25.2 治験対象集団

### 2.25.2.1 患者の内訳

患者数の内訳を図 37 に示す。16 カ国 136 の施設で 1438 名の患者がスクリーニングされ、887 名がプラセボ導入期に進み、859 名の患者がリキシセナチド群又はプラセボ群にランダム化された。リキシセナチド群 573 名、プラセボ群 286 名であった。ランダム化された 859 名のすべての患者が治験薬の投与を受けた。

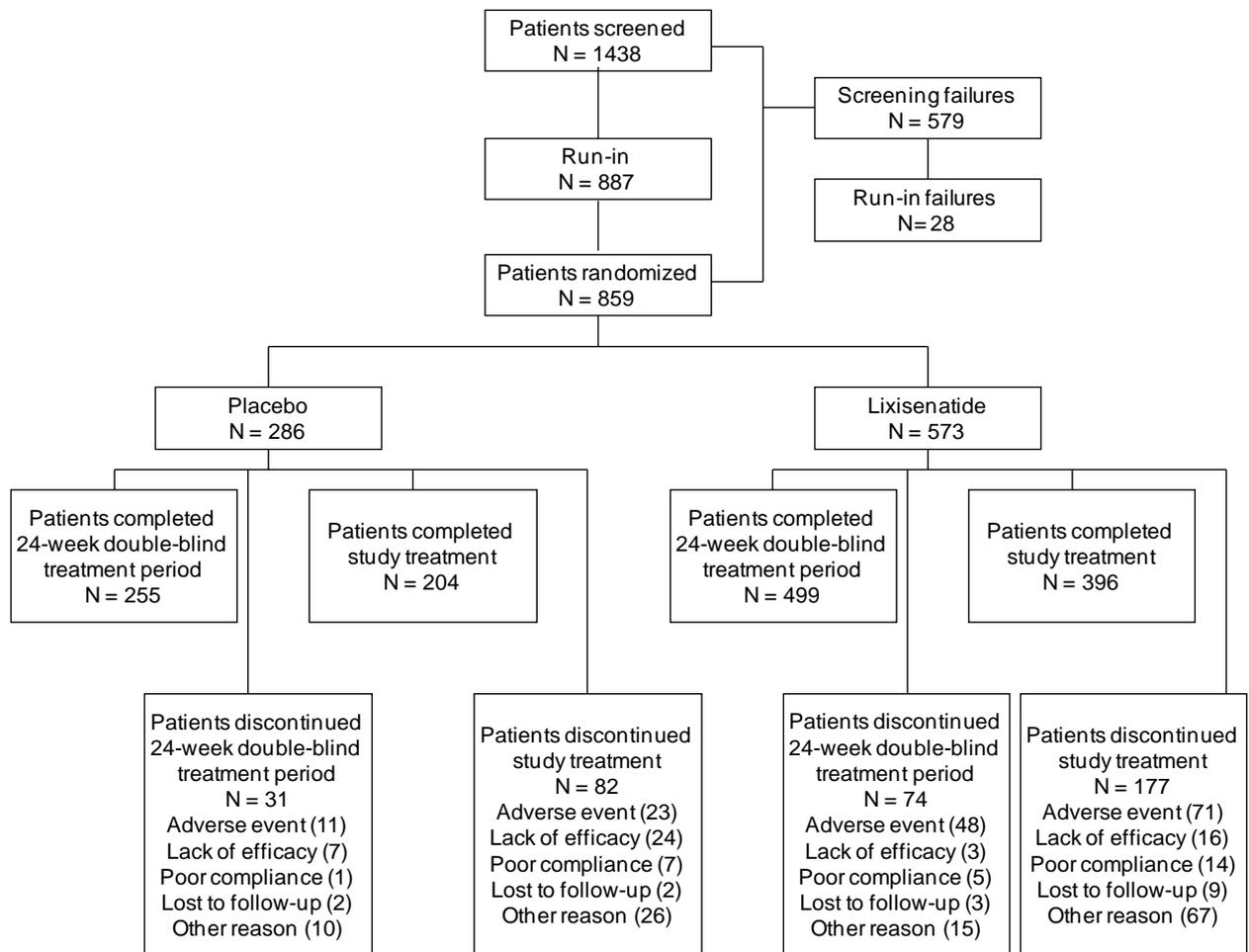
ランダム化された 859 名のうち、468 名（リキシセナチド群の 313 名、プラセボ群の 155 名）が食事負荷試験に参加した。

全投与期間中（24 週間の投与期間及び延長投与期間）、259 名（30.2%）で治験薬の投与が早期に中止された。投与が中止された患者の割合は、リキシセナチド群で 30.9%（177/573 名）、プラセボ群で 28.7%（82/286 名）であり、両群で同程度であった。リキシセナチド群での投与中止の主な理由は「有害事象」であり 12.4%（71/573 名、プラセボ群では 8.0% [23/286 名]）、次いで「その他の理由」で 11.7%（67/573 名）であった。プラセボ群での投与中止の主な理由は「その他の理由」であり 9.1%（26/286 名）、次いで「有効性の欠如」であり 8.4%（24/286 名、リキシセナチド群では 2.8% [16/573 名]）であった。「その他の理由」による中止は、治験責任医師により有害事象とは関連していないことが確認された。患者の希望により治験薬の投与が中止されたのは、リキシセナチド群で 25.8%（148/573 名）、プラセボ群で 22.4%（64/286 名）であった。

24 週間の投与期間でも同様であった。この期間に治験薬の投与を早期に中止したのは、リキシセナチド群で 12.9%（74/573 名）、プラセボ群で 10.8%（31/286 名）であり。中止の主な理由は「有害事象」でリキシセナチド群 8.4%（48/573 名）、プラセボ群 3.8%（11/286 名）、次いで「その他の理由」でリキシセナチド群 2.6%（15/573 名）、プラセボ群 3.5%（10/286 名）であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスマ皮下注

図 37 - 患者の内訳 (EFC6015 試験)



解析対象集団の症例数を表 110 に示す。リキシセナチド群の 3 名が、ベースライン後の有効性データがなかったため mITT 解析集団から除外された。

1 名の患者 (患者番号\*L6015454) が IVRS でプラセボ群に割り付けられたが、誤ってリキシセナチドの薬剤キットが配付され、治験期間の大部分 (561 日のうち 543 日) 投与された。したがって、この患者は、有効性解析集団の mITT 集団ではプラセボ群として集計され、安全性解析集団ではリキシセナチド群として集計された。

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 110 - 解析対象集団-ランダム化された患者集団 (EFC6015 試験)

	Placebo (N=286)	Lixisenatide (N=573)	All (N=859)
Randomized population	286 (100%)	573 (100%)	859 (100%)
Efficacy population			
Modified Intent-to-Treat (mITT)	286 (100%)	570 (99.5%)	856 (99.7%)
Safety population	285	574	859
PK population	281	564	845

PK = Pharmacokinetics.

Note: The safety and PK population patients are tabulated according to treatment actually received (as treated).

For the efficacy population, patients are tabulated according to their randomized treatment (as randomized).

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC6015/CSR\_01/REPORT/PGM/anp\_dispopulations\_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/i\_anp\_dispopulations\_t\_i.rtf (20APR2011 - 3:47)

2.25.2.2 患者背景

安全性解析対象集団の患者背景を表 111 に示す。安全性解析対象集団のベースラインの人口統計学的特性及び患者特性は、両群間でほぼ同様であった。年齢の中央値は 58.0 歳であった。患者は白人が 52.2% (448/859 名) であり、アジア人が 44.8% (385/859 名) であった。ベースラインで患者の 44.5% (382/859 名) が肥満であり、BMI の中央値は 28.93 kg/m<sup>2</sup> であった。

表 111 - 患者背景-安全性解析対象集団 (EFC6015 試験)

	Placebo (N = 285)	Lixisenatide (N = 574)	All (N = 859)
Age (years)			
Number	285	574	859
Mean (SD)	57.8 (10.1)	57.0 (9.8)	57.2 (9.9)
Median	58.0	58.0	58.0
Min : Max	20 : 78	25 : 79	20 : 79
Age group (years) [n (%)]			
Number	285	574	859
< 50	60 (21.1%)	129 (22.5%)	189 (22.0%)
≥ 50 to < 65	151 (53.0%)	314 (54.7%)	465 (54.1%)
≥ 65 to < 75	65 (22.8%)	116 (20.2%)	181 (21.1%)
≥ 75	9 (3.2%)	15 (2.6%)	24 (2.8%)
Gender [n (%)]			
Number	285	574	859
Male	150 (52.6%)	284 (49.5%)	434 (50.5%)
Female	135 (47.4%)	290 (50.5%)	425 (49.5%)
Race [n (%)]			
Number	285	574	859
Caucasian/White	151 (53.0%)	297 (51.7%)	448 (52.2%)
Black	9 (3.2%)	17 (3.0%)	26 (3.0%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Asian/Oriental	125 (43.9%)	260 (45.3%)	385 (44.8%)
Other	0	0	0
Ethnicity [n (%)]			
Number	285	574	859
Hispanic	5 (1.8%)	18 (3.1%)	23 (2.7%)
Not Hispanic	280 (98.2%)	556 (96.9%)	836 (97.3%)
Screening HbA1c (%)			
Number	285	574	859
Mean (SD)	8.32 (0.81)	8.37 (0.82)	8.36 (0.82)
Median	8.30	8.30	8.30
Min : Max	7.0 : 10.0	7.0 : 10.0	7.0 : 10.0
Randomization strata of screening HbA1c (%) [n (%)]			
Number	285	574	859
< 8	101 (35.4%)	202 (35.2%)	303 (35.3%)
≥ 8	184 (64.6%)	372 (64.8%)	556 (64.7%)
Randomization strata of metformin use at screening [n (%)]			
Number	285	574	859
Yes	240 (84.2%)	483 (84.1%)	723 (84.2%)
No	45 (15.8%)	91 (15.9%)	136 (15.8%)
Baseline BMI (kg/m <sup>2</sup> )			
Number	285	574	859
Mean (SD)	30.42 (6.64)	30.13 (6.62)	30.22 (6.62)
Median	29.29	28.66	28.93
Min : Max	19.5 : 59.3	19.0 : 60.8	19.0 : 60.8
Baseline BMI Categories (kg/m <sup>2</sup> ) [n (%)]			
Number	285	574	859
< 30	152 (53.3%)	325 (56.6%)	477 (55.5%)
≥ 30	133 (46.7%)	249 (43.4%)	382 (44.5%)

BMI = Body Mass Index.

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC6015/CSR\_01/REPORT/PGM/dem\_demo\_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/i\_dem\_demo\_t\_i.rtf (20APR2011 - 4:07)

### 2.25.3 有効性の評価

#### 2.25.3.1 主要評価項目

主要評価項目である HbA1c のベースラインから最終評価時 (Week 24) までの変化量を表 112 に示す。HbA1c のベースラインから Week 24 までの変化量の調整平均は、リキシセナチド群で -0.85%、プラセボ群で -0.10% であった。プラセボと比較した差 (95%信頼区間) は -0.74% (-0.867, -0.621) であり、リキシセナチド群の HbA1c の低下はプラセボ群と比較して統計的に有意であった ( $p < 0.0001$ )。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 112 - HbA1c (%) のベースラインから Week 24 までの変化量 - mITT 集団 (EFC6015 試験)

HbA1c (%)	Placebo (N = 286)	Lixisenatide (N = 570)
Baseline		
Number	274	544
Mean (SD)	8.22 (0.83)	8.28 (0.86)
Median	8.20	8.20
Min : Max	6.4 : 10.8	6.5 : 12.5
Week 24 (LOCF)		
Number	274	544
Mean (SD)	8.10 (1.11)	7.40 (1.00)
Median	7.90	7.30
Min : Max	6.0 : 12.2	5.1 : 12.4
Change from baseline to week 24 (LOCF)		
Number	274	544
Mean (SD)	-0.12 (0.82)	-0.88 (0.93)
Median	-0.10	-0.90
Min : Max	-2.4 : 3.1	-3.3 : 3.4
LS Mean (SE) <sup>a</sup>	-0.10 (0.071)	-0.85 (0.061)
LS Mean difference (SE) vs. Placebo <sup>a</sup>		
95% CI	-	-0.74 (0.063)
p-value	-	(<-0.867 to -0.621)
		< .0001

LOCF = Last observation carry forward.

a Analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment groups (lixisenatide and placebo), randomization strata of screening HbA1c (<8.0, ≥8.0%), randomization strata of metformin use at screening, and country as fixed effects and baseline HbA1c value as a covariate.

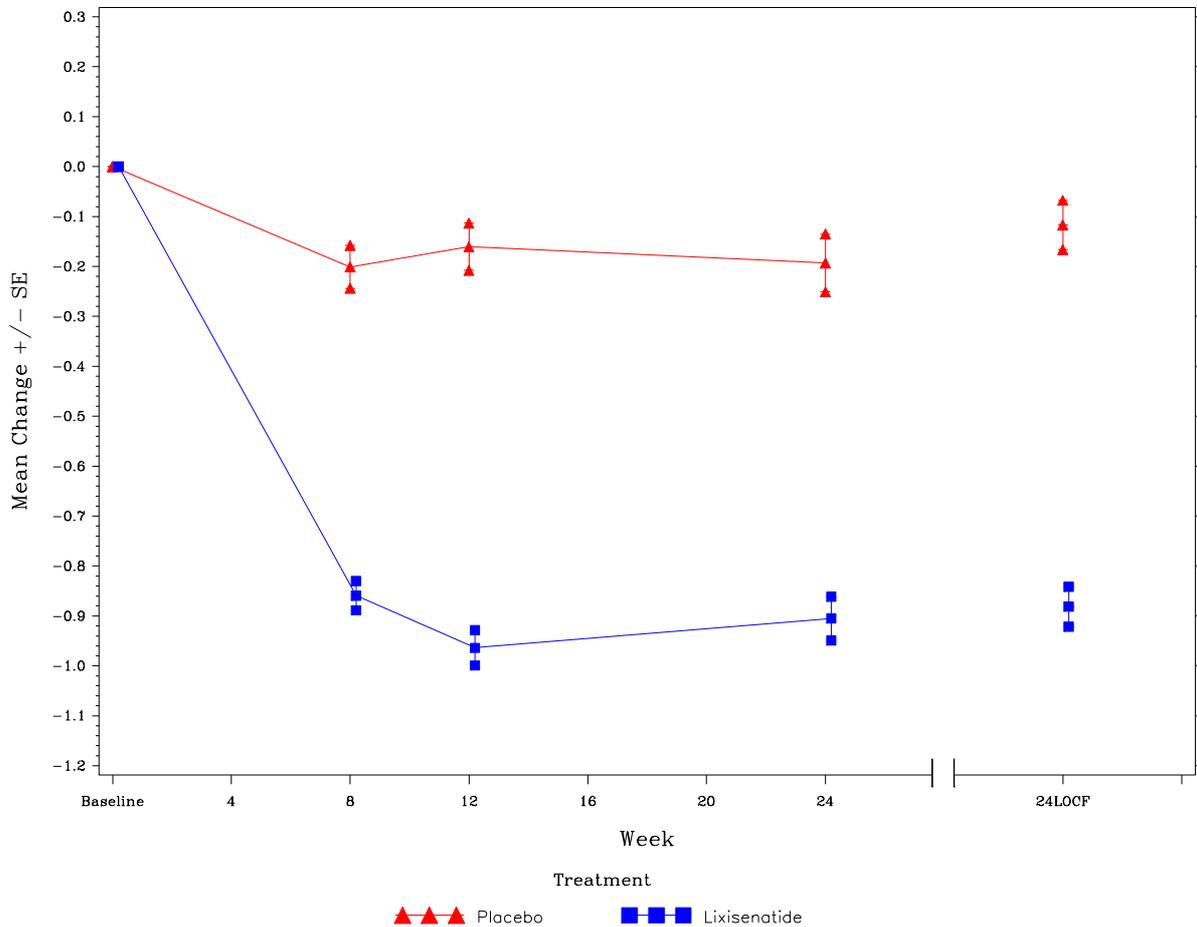
Note: The analysis included measurements obtained before the introduction of rescue medication and up to 3 days after the last dose of the double-blind investigational product injection on or before Visit 12 (Week24), or Day 169 if Visit 12 (Week 24) is not available. Patients with both baseline and Week 24 (LOCF) measurements are included.

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC6015/CSR\_01/REPORT/PGM/eff\_ancova\_t.sas  
OUT=REPORT/OUTPUT/i\_eff\_ancova\_t\_hba1c\_i.rtf (20APR2011 - 3:23)

HbA1c の変化量のベースラインから各来院日までの経時推移を 24 週間の投与期間について [図 38](#) に示す。両群とも、最初の 12 週間で HbA1c の最大低下が観察され、その数値はその後も維持されたが、HbA1c の低下はリキシセナチド群がプラセボ群よりも大きかった。なお、リキシセナチド群の HbA1c の低下は 24 週を超えて延長投与期間中も比較的維持された。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスマア皮下注

図 38 - HbA1c (%) のベースラインからの変化量の Week 24 までの経時推移 -  
 mITT 集団 (EFC6015 試験)



LOCF = Last observation carry forward.

Note: The plot included measurements obtained before the introduction of rescue medication and up to 3 days after the last dose of the double-blind investigational product injection on or before Visit 12 (Week 24), or Day 169 if Visit 12 (Week 24) is not available.

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC6015/CSR\_01/REPORT/PGM/eff\_hba1c\_chg\_byvisit\_g.sas  
 OUT=REPORT/OUTPUT/i\_eff\_hba1c\_chg\_byvisit\_24w\_i\_g\_i.rtf (20APR2011 - 3:39)

2.25.3.2 副次評価項目

2.25.3.2.1 Week 24 での HbA1c の達成度別の解析

Week 24 で HbA1c が 6.5%以下又は 7%未満となった患者の割合を表 113 に示す。リキシセナチドの有効性は、Week 24 での HbA1c の達成度別の解析でも確認された。Week 24 で HbA1c が 6.5%以下となった患者の割合は、リキシセナチド群で 19.3% (105/544 名)、プラセボ群で 4.7% (13/274 名)、また 7.0%未満となった患者の割合は、リキシセナチド群で 36.4% (198/544 名)、プラセボ群で 13.5%

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

(37/274名)であり、いずれの達成度でもリキシセナチド群はプラセボ群に対して有意であった (p <0.0001)。

表 113 - Week 24 に HbA1c 値が 6.5%以上又は 7.0%未満となった患者数 - mITT 集団 (EFC6015 試験)

HbA1c (%)	Placebo (N = 286)	Lixisenatide (N = 570)
Number	274	544
≤ 6.5%	13 (4.7%)	105 (19.3%)
> 6.5%	261 (95.3%)	439 (80.7%)
p-value vs. placebo <sup>a</sup>	-	< 0.0001
Number	274	544
< 7.0%	37 (13.5%)	198 (36.4%)
≥ 7.0%	237 (86.5%)	346 (63.6%)
p-value vs. placebo <sup>a</sup>	-	< 0.0001

<sup>a</sup> Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) method stratified by randomization strata of screening HbA1c (<8.0 or ≥8.0 %) and randomization strata of metformin use at screening (Yes or No).

Note: The analysis included measurements obtained before the introduction of rescue medication and up to 3 days after the last dose of the double-blind investigational product injection on or before Visit 12 (Week24), or Day 169 if Visit 12 (Week 24) is not available.  
PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC6015/CSR\_01/REPORT/PGM/eff\_hba1c\_cmh\_t.sas  
OUT=REPORT/OUTPUT/i\_eff\_hba1c\_cmh\_t\_i.rtf (20APR2011 - 3:32)

2.25.3.2.2 食後の血漿グルコース

食事負荷試験で評価されたすべての副次評価項目については、食事負荷試験が指定施設でのみ実施されていることに留意しなければならない。

2時間 PPG のベースラインから Week 24 までの変化量の共分散分析モデルでの解析結果を表 114 に示す。ベースラインから Week 24 までの変化量の調整平均は、リキシセナチド群で -6.19 mmol/L (-111.48 mg/dL)、プラセボ群で -0.21 mmol/L (-3.80 mg/dL) であった。プラセボと比較した差 (95%信頼区間) は -5.98 mmol/L (-6.912, -5.043 mmol/L) [-107.68 mg/dL (-124.516, -90.843 mg/dL)] であり、リキシセナチド群の2時間 PPG の低下はプラセボ群と比較して統計的に有意であった (p <0.0001)。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスミア皮下注

表 114 - 指定施設での食後 2 時間血漿グルコースのベースラインから Week 24 までの変化量 - mITT 集団  
 (EFC6015 試験)

単位 : mmol/L

	Placebo (N = 286)	Lixisenatide (N = 570)
<b>2-hour postprandial plasma glucose (mmol/L)</b>		
Baseline		
Number	120	249
Mean (SD)	16.55 (3.74)	16.61 (4.09)
Median	16.70	16.50
Min : Max	7.3 : 25.0	5.0 : 29.3
Week 24 (LOCF)		
Number	120	249
Mean (SD)	16.67 (3.89)	10.61 (4.73)
Median	16.85	9.80
Min : Max	7.6 : 27.1	3.2 : 24.5
Change from baseline to week 24 (LOCF)		
Number	120	249
Mean (SD)	0.12 (3.71)	-6.00 (5.39)
Median	0.20	-5.90
Min : Max	-10.8 : 17.7	-21.6 : 11.9
LS Mean (SE) <sup>a</sup>	-0.21 (0.489)	-6.19 (0.408)
LS Mean difference (SE) vs. Placebo <sup>a</sup>	-	-5.98 (0.475)
95% CI	-	(-6.912 to -5.043)
p-value		< .0001

LOCF = Last observation carry forward.

<sup>a</sup> Analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment groups (lixisenatide and placebo), randomization strata of screening HbA1c (<8.0, ≥8.0%), randomization strata of metformin use at screening (Yes, No), and country as fixed effects and baseline 2-hour postprandial plasma glucose value as a covariate.

Note: The analysis included measurements obtained before the introduction of rescue medication and up to the date of the last dose of the double-blind investigational product injection on or before Visit 12 (Week24), or Day 169 if Visit 12 (Week 24) is not available. Patients with both baseline and Week 24 (LOCF) measurements are included.

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC6015/CSR\_01/REPORT/PGM/eff\_ancova\_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/i\_eff\_ancova\_t\_pd3glu\_i.rtf (20APR2011 - 3:24)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

単位 : mg/dL

2-hour postprandial plasma glucose (mg/dL)	Placebo (N=286)	Lixisenatide (N=570)
Baseline		
Number	120	249
Mean (SD)	298.20 (67.46)	299.31 (73.61)
Median	300.85	297.24
Min : Max	131.5 : 450.4	90.1 : 527.8
Week 24 (LOCF)		
Number	120	249
Mean (SD)	300.31 (70.15)	191.20 (85.21)
Median	303.55	176.54
Min : Max	136.9 : 488.2	57.6 : 441.4
Change from baseline to week 24 (LOCF)		
Number	120	249
Mean (SD)	2.10 (66.79)	-108.10 (97.14)
Median	3.60	-106.29
Min : Max	-194.6 : 318.9	-389.1 : 214.4
LS Mean (SE) <sup>a</sup>	-3.80 (8.817)	-111.48 (7.346)
LS Mean difference (SE) vs. Placebo <sup>a</sup>	-	-107.68 (8.561)
95% CI	-	(-124.516 to -90.843)
p-value		<.0001

LOCF = Last observation carry forward.

<sup>a</sup> Analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment groups (lixisenatide and placebo), randomization strata of screening HbA1c (<8.0, ≥8.0%), randomization strata of metformin use at screening (Yes, No), and country as fixed effects and baseline 2-hour postprandial plasma glucose value as a covariate.

Note: The analysis included measurements obtained before the introduction of rescue medication and up to the date of the last dose of the double-blind investigational product injection on or before Visit 12 (Week24), or Day 169 if Visit 12 (Week 24) is not available. Patients with both baseline and Week 24 (LOCF) measurements are included.

PGM=PRODOPS/AVE0010/OVERALL/CTD\_2013\_10/REPORT/PGM/eff\_ancova\_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/i\_eff\_ancova\_t\_pd3glu\_etc6015\_i.rtf (05FEB2013 - 15:31)

### 2.25.3.2.3 空腹時血漿グルコース

FPG のベースラインから Week 24 までの変化量の共分散分析モデルでの解析結果を表 115 に示す。FPG のベースラインから Week 24 までの変化量の調整平均は、リキシセナチド群で -0.99 mmol/L (-17.84 mg/dL)、プラセボ群で -0.36 mmol/L (-6.44 mg/dL) であった。プラセボと比較した差 (95%信頼

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

区間) は -0.63 mmol/L (-0.919, -0.346 mmol/L) [-11.40 mg/dL (-16.563, -6.241 mg/dL)] であり、リキシセナチド群の FPG の低下はプラセボ群と比較して統計的に有意であった (p < 0.0001)。

表 115 - 空腹時血漿グルコースのベースラインから Week 24 までの変化量 - mITT 集団  
(EFC6015 試験)

単位 : mmol/L

<b>Fasting plasma glucose (mmol/L)</b>	<b>Placebo (N = 286)</b>	<b>Lixisenatide (N = 570)</b>
Baseline		
Number	283	564
Mean (SD)	9.29 (2.37)	9.67 (2.24)
Median	9.20	9.40
Min : Max	4.4 : 19.6	4.6 : 19.8
Week 24 (LOCF)		
Number	283	564
Mean (SD)	9.19 (2.33)	8.74 (2.32)
Median	8.90	8.60
Min : Max	3.6 : 19.4	2.4 : 21.5
Change from baseline to week 24 (LOCF)		
Number	283	564
Mean (SD)	-0.10 (2.00)	-0.93 (2.37)
Median	-0.20	-0.83
Min : Max	-6.8 : 7.0	-15.7 : 6.3
LS Mean (SE) <sup>a</sup>	-0.36 (0.161)	-0.99 (0.139)
LS Mean difference (SE) vs. Placebo <sup>a</sup>	-	-0.63 (0.146)
95% CI	-	(-0.919 to -0.346)
p-value		< .0001

LOCF = Last observation carry forward.

<sup>a</sup> Analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment groups (lixisenatide and placebo), randomization strata of screening HbA1c (<8.0, ≥8.0%), metformin use at screening (Yes, No), and country as fixed effects and baseline fasting plasma glucose as a covariate. Note: The analysis included measurements obtained before the introduction of rescue medication and up to 1 day after the last dose of the double-blind investigational product injection on or before Visit 12 (Week24), or Day 169 if Visit 12 (Week 24) is not available. Patients with both baseline and Week 24 (LOCF) measurements are included.

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC6015/CSR\_01/REPORT/PGM/eff\_ancova\_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/i\_eff\_ancova\_t\_fpg\_i.rtf (20APR2011 - 3:23)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

単位：mg/dL

	Placebo (N=286)	Lixisenatide (N=570)
<b>Fasting plasma glucose (mg/dL)</b>		
Baseline		
Number	283	564
Mean (SD)	167.44 (42.70)	174.22 (40.30)
Median	165.74	169.34
Min : Max	79.3 : 353.1	82.9 : 356.7
Week 24 (LOCF)		
Number	283	564
Mean (SD)	165.58 (42.03)	157.47 (41.76)
Median	160.33	154.93
Min : Max	64.9 : 348.6	43.2 : 387.3
Change from baseline to week 24 (LOCF)		
Number	283	564
Mean (SD)	-1.86 (36.05)	-16.75 (42.68)
Median	-3.60	-14.86
Min : Max	-122.5 : 125.2	-282.8 : 113.5
LS Mean (SE) <sup>a</sup>	-6.44 (2.908)	-17.84 (2.512)
LS Mean difference (SE) vs. Placebo <sup>a</sup>	-	-11.40 (2.630)
95% CI	-	(-16.563 to -6.241)
p-value		<.0001

LOCF = Last observation carry forward.

<sup>a</sup> Analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment groups (lixisenatide and placebo), randomization strata of screening HbA1c (<8.0, ≥8.0%), metformin use at screening (Yes, No), and country as fixed effects and baseline fasting plasma glucose as a covariate.

Note: The analysis included measurements obtained before the introduction of rescue medication and up to 1 day after the last dose of the double-blind investigational product injection on or before Visit 12 (Week24), or Day 169 if Visit 12 (Week 24) is not available. Patients with both baseline and Week 24 (LOCF) measurements are included.

PGM=PRODOPS/AVE0010/OVERALL/CTD\_2013\_10/REPORT/PGM/eff\_ancova\_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/i\_eff\_ancova\_t\_fpg\_efc6015\_i.rtf (05FEB2013 - 15:31)

### 2.25.3.2.4 体重

体重のベースラインから Week 24 までの変化量の共分散分析モデルでの解析結果を表 116 に示す。体重のベースラインから Week 24 までの変化量の調整平均は、リキシセナチド群で -1.76 kg、プラセボ群で -0.93 kg であった。プラセボと比較した差 (95%信頼区間) は -0.84 kg (-1.250, -0.421) であり、リキシセナチド群の体重減少は、プラセボ群と比較して統計的に有意であった (p < 0.0001)。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 116 - 体重のベースラインから Week 24 までの変化量- mITT 集団 (EFC6015 試験)

<b>Body weight (kg)</b>	<b>Placebo (N = 286)</b>	<b>Lixisenatide (N = 570)</b>
<b>Baseline</b>		
Number	278	554
Mean (SD)	84.52 (22.81)	82.58 (21.88)
Median	80.85	78.00
Min : Max	45.3 : 166.8	45.7 : 200.4
<b>Week 24 (LOCF)</b>		
Number	278	554
Mean (SD)	83.63 (22.98)	80.91 (21.37)
Median	80.20	76.75
Min : Max	45.5 : 168.6	44.6 : 191.4
<b>Change from baseline to week 24 (LOCF)</b>		
Number	278	554
Mean (SD)	-0.89 (2.48)	-1.67 (3.08)
Median	-1.00	-1.30
Min : Max	-12.4 : 14.1	-16.9 : 16.3
LS Mean (SE) <sup>a</sup>	-0.93 (0.234)	-1.76 (0.202)
LS Mean difference (SE) vs. Placebo <sup>a</sup>	-	-0.84 (0.211)
95% CI	-	(-1.250 to -0.421)
p-value		< .0001

LOCF = Last observation carry forward.

a Analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment groups (lixisenatide and placebo), randomization strata of screening HbA1c (<8.0, ≥8.0%), metformin use at screening (Yes, No), and country as fixed effects and baseline body weight as a covariate.

Note: The analysis included measurements obtained before the introduction of rescue medication and up to 3 days after the last dose of the double-blind investigational product injection on or before Visit 12 (Week24), or Day 169 if Visit 12 (Week 24) is not available.

Patients with both baseline and Week 24 (LOCF) measurements are included.

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC6015/CSR\_01/REPORT/PGM/eff\_ancova\_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/i\_eff\_ancova\_t\_weight\_i.rtf (20APR2011 - 3:24)

### 2.25.3.2.5 ホメオスタシスモデル評価

HOMA-β のベースラインから Week 24 までの変化量の共分散分析モデルでの解析結果を表 117 に示す。HOMA-β のベースラインから Week 24 までの変化量は、リキシセナチド群で 4.76、プラセボ群で 3.05 であった。プラセボと比較した調整平均の差 (95%信頼区間) は -1.80 (-12.424, 8.819) であり、事前に規定したパラメトリックな解析では両群間に有意差は認められなかった (p=0.7387)。ベースラインから Week 24 までの HOMA-β の変化量はリキシセナチド群 (4.76) がプラセボ群 (3.05) よりも大きかったが、変化量の調整平均はリキシセナチド群 (4.83) がプラセボ群 (6.63) よりも小さかった。これはリキシセナチドの外れ値が影響しているものと考えられた (なお、外れ値を除いたパラメトリックな解析でも、結論に影響はなかった)。正規性の仮定が成立していなかったため、ノンパラメトリックな解析による感度分析を実施した結果、2 群の差の推定値 (95% 信頼区間) は 5.68 (2.526, 9.058) であり、両群間に統計的に有意差が認められた (p=0.0011)。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 117 - 指定施設での HOMA-β のベースラインから Week 24 までの変化量-  
mITT 集団 (EFC6015 試験)

HOMA-β	Placebo (N = 286)	Lixisenatide (N = 570)
Baseline		
Number	116	241
Mean (SD)	35.07 (40.46)	34.57 (77.41)
Median	23.17	22.00
Min : Max	2.3 : 282.6	3.2 : 1036.0
Week 24 (LOCF)		
Number	116	241
Mean (SD)	38.12 (60.72)	39.34 (42.88)
Median	22.41	27.50
Min : Max	4.2 : 585.6	2.4 : 468.2
Change from baseline to week 24 (LOCF)		
Number	116	241
Mean (SD)	3.05 (54.57)	4.76 (83.61)
Median	-0.33	4.37
Min : Max	-112.1 : 528.2	-1023.0 : 434.6
LS Mean (SE) <sup>a</sup>	6.63 (5.663)	4.83 (4.686)
LS Mean difference (SE) vs. Placebo <sup>a</sup>	-	-1.80 (5.400)
95% CI	-	(-12.424 to 8.819)
p-value		0.7387

LOCF = Last observation carry forward.

<sup>a</sup> Analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment groups (lixisenatide and placebo), randomization strata of screening HbA1c (<8.0, ≥8.0%), metformin use at screening (Yes, No), and country as fixed effects and baseline HOMA-β value as a covariate.

Note: The analysis included measurements obtained before the introduction of rescue medication and up to the date of the last dose of the double-blind investigational product injection on or before Visit 12 (Week24), or Day 169 if Visit 12 (Week 24) is not available. Patients with both baseline and Week 24 (LOCF) measurements are included.

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC6015/CSR\_01/REPORT/PGM/eff\_ancova\_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/i\_eff\_ancova\_t\_homabeta\_i.rtf (20APR2011 - 3:24)

### 2.25.3.2.6 救済治療

検定の多重性を調整する方法に従い、先行する検定 (HOMA-β) で統計的に有意な群間差が検証されなかったため、Week 24 に救済治療が必要となった患者の割合 (%) に関する検定は探索的に行った。24 週間の治験薬投与期間中に救済治療が必要となった患者の割合は、リキシセナチド群で 4.0% (23/570 名)、プラセボ群で 12.6% (36/286 名) であり、リキシセナチド群がプラセボ群よりも有意に低かった。

### 2.25.3.2.7 グルコースエクスカージョン

標準食負荷後のグルコースエクスカージョンのベースラインから Week 24 までの変化量について、プラセボ群と比較したリキシセナチド群の調整平均の差 (95%信頼区間) は -5.57 mmol/L (-6.397,

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

-4.744 mmol/L) [-100.35 mg/dL (-115.239, -85.461 mg/dL)] であり、リキシセナチド群ではプラセボ群と比較して大きく低下した。

### 2.25.3.2.8 グルカゴン

空腹時及び標準食負荷後2時間のグルカゴンのベースラインから Week 24 までの変化量について、プラセボ群と比較したリキシセナチド群の調整平均の差(95%信頼区間)は、空腹時グルカゴンで-4.14 ng/L (-8.977, 0.706)、食後2時間のグルカゴンで-22.14 ng/L (-27.912, -16.371) であり、リキシセナチド群ではプラセボ群と比較して低下した。

### 2.25.3.2.9 血漿インスリン

ベースライン時の平均血漿インスリン値は、リキシセナチド群で 59.21 pmol/L、プラセボ群で 66.52 pmol/L であった。空腹時及び標準食負荷後2時間の血漿インスリンのベースラインから Week 24 までの変化量について、プラセボ群と比較した調整平均の差(95%信頼区間)は、空腹時血漿インスリンで-5.45 pmol/L (-17.790, 6.890)、食後2時間の血漿インスリンで-65.45 pmol/L (-100.217, -30.684) であり、リキシセナチド群ではプラセボ群と比較して低下した。

### 2.25.3.2.10 プロインスリン

空腹時及び標準食負荷後2時間のプロインスリンのベースラインから Week 24 までの変化量について、プラセボ群と比較したリキシセナチド群の調整平均の差(95%信頼区間)は、空腹時プロインスリンで-5.28 pmol/L (-9.018, -1.546)、食後2時間のプロインスリンで-7.75 pmol/L (-15.128, -0.369) であり、リキシセナチド群では空腹時プロインスリン及び標準食負荷後2時間のプロインスリンがプラセボ群と比較して低下した。

### 2.25.3.2.11 プロインスリン/インスリン比

ベースラインの空腹時プロインスリン/インスリン比は、リキシセナチド群で 0.69、プラセボ群で 0.63 であった。空腹時及び標準食食後2時間のプロインスリン/インスリン比のベースラインから Week 24 までの変化量について、プラセボ群と比較したリキシセナチド群の調整平均の差(95%信頼区間)は、空腹時プロインスリン/インスリン比で-0.09 (-0.178, 0.006)、食後2時間のプロインスリン/インスリン比で 0.14 (0.047, 0.237) であり、リキシセナチド群で食後2時間のプロインスリン/インスリン比がプラセボ群と比較して増加した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

### 2.25.3.2.12 C-ペプチド

空腹時及び標準食負荷後 2 時間の C-ペプチドのベースラインから Week 24 までの変化量について、プラセボ群と比較したリキシセナチド群の調整平均の差 (95%信頼区間) は、空腹時 C-ペプチドで  $-0.01$  nmol/L ( $-0.084, 0.059$ )、食後 2 時間の C-ペプチドで  $-0.23$  nmol/L ( $-0.398, -0.066$ ) であり、リキシセナチド群では標準食負荷後 2 時間の C-ペプチドがプラセボ群と比較して低下した。

### 2.25.4 安全性の評価

#### 2.25.4.1 曝露状況

累積曝露期間はリキシセナチド群で 816.7 人年、プラセボ群で 407.9 人年であり、リキシセナチド群の累積曝露期間はプラセボ群のおよそ 2 倍であった。

曝露期間の中央値はリキシセナチド群で 610.0 日、プラセボ群で 617.0 日であり、両群間で同程度であった。

最終投与日の記載がなかったのは、リキシセナチド群で 13 名、プラセボ群で 3 名であり、欠如の主な理由は、追跡不能 (リキシセナチド群 9 名、プラセボ群 2 名) であった。そのため解析計画書のデータ取扱い規定に従って、これらの患者の投与期間は「Missing duration」とされた。

平均投与期間はリキシセナチド群で 531.7 日 (76.0 週)、プラセボ群で 528.4 日 (75.5 週) であった。安全性解析対象集団 859 名のうち、169 日間 (24 週間) 以上投与された患者がリキシセナチド群で 85.2% (489/574 名)、プラセボ群で 87.7% (250/285 名)、365 日間 (52 週間) 以上投与された患者がリキシセナチド群で 78.65% (451/574 名)、プラセボ群で 76.5% (218/285 名)、547 日間 (18 ヶ月間) 以上投与された患者がリキシセナチド群で 66.0% (379/574 名)、プラセボ群で 67.4% (192/285 名) であった。

最終投与量別の患者数を表 118 に示す。最終投与時に目標用量の 20 µg を維持していた患者の割合は、リキシセナチド群で 89.7% (515 名) であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスミア皮下注

表 118 - 二重盲検の治験薬投与期間終了時の最終 1 日用量別患者数 - 安全性解析対象集団 (EFC6015 試験)

Final dose	Placebo (N = 285)	Lixisenatide (N = 574)
10 µg	5 (1.8%)	32 (5.6%)
15 µg	4 (1.4%)	27 (4.7%)
20 µg	276 (96.8%)	515 (89.7%)

Dose = Dose of active drug or volume-matched placebo.

Note: Percentages are calculated using the number of safety patients as the denominator.

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC6015/CSR\_01/REPORT/PGM/cdc\_dose\_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/i\_cdc\_dose\_t\_final\_i.rtf  
 (20APR2011 - 3:48)

2.25.4.2 有害事象

2.25.4.2.1 有害事象の要約

TEAE の要約を表 119 に示す。本治験中にリキシセナチド群 3 名、プラセボ群 1 名、計 4 名の患者が死亡した。これらのうち、リキシセナチド群の 2 名は全評価期間中に死に至る TEAE が発現し、他の 2 名（各群 1 名）は治験薬の投与を中止した患者で起こったものである。重篤な TEAE は、全評価期間中にリキシセナチド群で 10.1% (58/574 名)、プラセボ群で 12.3% (35/285 名) で発現し、両群で発現率は同程度であった。治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した患者の割合は、リキシセナチド群で 12.4% (71/574 名)、プラセボ群で 7.7% (22/285 名) であり、リキシセナチド群がプラセボ群よりも高かった。全評価期間中、最も多く報告された投与中止に至った TEAE はリキシセナチド群での悪心であり、4.2% (24/574 名) であった。プラセボ群では 0.4% (1/285 名) であった。

TEAE が発現した患者の割合は、リキシセナチド群で 81.5% (468/574 名)、プラセボ群では 75.8% (216/285 名) であった。

表 119 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団 (EFC6015 試験)

	Placebo (N=285)	Lixisenatide (N=574)
Patients with any TEAE	216 (75.8%)	468 (81.5%)
Patients with any serious TEAE	35 (12.3%)	58 (10.1%)
Patients with any TEAE leading to death	0	2 (0.3%)
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	22 (7.7%)	71 (12.4%)

TEAE: Treatment Emergent Adverse Event

n (%) = number and percentage of patients with at least one adverse event

Note: On-treatment period for the whole study = the time from the first dose of double-blind study medication up to 3 days after the last dose administration.

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC6015/CSR\_01/REPORT/PGM/ae\_overview\_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/i\_ae\_overview\_t\_i.rtf  
 (20APR2011 - 4:31)

#### 2.25.4.2.2 有害事象

すべての TEAE を、全評価期間及び 24 週間の投与期間についてそれぞれ表 120 及び表 121 に示す。リキシセナチド群に最も多く報告された TEAE は胃腸障害（器官別大分類）に属するものであり、その中で多い事象は悪心、下痢、及び嘔吐であった。以下のその概要を記載する。

胃腸障害以外で、高頻度で報告された TEAE は、低血糖症がリキシセナチド群で 24.6%（141/574 名）、プラセボ群で 19.3%（55/285 名）、鼻咽頭炎がリキシセナチド群で 15.9%（91/574 名）、プラセボ群で 20.4%（58/285 名）、浮動性めまいがリキシセナチド群で 10.5%（60/名）、プラセボ群で 6.3%（18/285 名）であった。24 週間の投与期間でも同様な結果が認められた。低血糖症については 2.25.4.2.7 項 で詳細を記載する。

##### 悪心

悪心は、リキシセナチド群で最も高頻度に報告された TEAE であった。頻度はリキシセナチド群 28.0%（161/574 名）、プラセボ群 8.8%（25/285 名）であり、プラセボ群と比較して高かった。

リキシセナチド群の悪心の発現は投与後最初の 3 週間が最も多く、Week 3 から治験薬の投与終了にかけて発現率は減少した。主に最初の 9 週間で消失した。

1 名を除きすべての悪心が軽度又は中等度であり、ほとんどが治療なしで回復した。

全評価期間を通じ、治験薬の投与中止に至った悪心が発現した患者の割合はリキシセナチド群で 4.2%（24/574 名）、プラセボ群で 0.4%（1/285 名）であった。

##### 嘔吐

嘔吐の発現率は、リキシセナチド群で 10.6%（61/574 名）、プラセボ群で 5.3%（15/285 名）であり、リキシセナチド群の方が高かった。

リキシセナチド群の嘔吐の発現は投与後最初の 4 週間が最も多く、Week 4 から治験薬の投与終了にかけて発現率は減少した。主に最初の 9 週間で消失した。

すべての嘔吐が軽度又は中等度であり、ほとんどの患者が治療なしで回復した。

全評価期間を通じ、治験中止に至った嘔吐は、リキシセナチド群でのみ発現し、その割合は 1.4%（8/574 名）であった。

##### 下痢

下痢の発現率は、リキシセナチド群で 12.4%（71/574 名）、プラセボ群で 9.5%（27/285 名）であり、リキシセナチド群の方がやや高かった。

リキシセナチド群の下痢の発現は投与後最初の 4 週間が最も多く、Week 9 から治験薬の投与終了にかけて減少した。消失時期に関して一定の傾向は認められなかった。

すべての下痢が軽度又は中等度であり、主として治療なしで回復した。

### 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

全評価期間を通じ、治験中止に至った下痢が発現した患者の割合は、リキシセナチド群で0.7% (4/574名)、プラセボ群で0.4% (1/285名)であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 120 - 全評価期間での TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6015 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=285)	Lixisenatide (N=574)
Any class	216 (75.8%)	468 (81.5%)
感染症および寄生虫症	121 (42.5%)	238 (41.5%)
鼻咽喉炎	58 (20.4%)	91 (15.9%)
上気道感染	21 (7.4%)	43 (7.5%)
インフルエンザ	11 (3.9%)	30 (5.2%)
気管支炎	7 (2.5%)	25 (4.4%)
副鼻腔炎	2 (0.7%)	15 (2.6%)
尿路感染	8 (2.8%)	14 (2.4%)
胃腸炎	6 (2.1%)	13 (2.3%)
ウイルス感染	3 (1.1%)	13 (2.3%)
膀胱炎	2 (0.7%)	10 (1.7%)
ウイルス性胃腸炎	2 (0.7%)	6 (1.0%)
鼻炎	0	6 (1.0%)
帯状疱疹	2 (0.7%)	5 (0.9%)
ウイルス性上気道感染	1 (0.4%)	5 (0.9%)
咽喉炎	1 (0.4%)	4 (0.7%)
足部白癬	1 (0.4%)	4 (0.7%)
歯膿瘍	2 (0.7%)	4 (0.7%)
せつ	4 (1.4%)	3 (0.5%)
歯髄炎	2 (0.7%)	3 (0.5%)
耳感染	1 (0.4%)	2 (0.3%)
消化管感染	1 (0.4%)	2 (0.3%)
下気道感染	1 (0.4%)	2 (0.3%)
爪真菌症	3 (1.1%)	2 (0.3%)
中耳炎	1 (0.4%)	2 (0.3%)
レンサ球菌性咽喉炎	0	2 (0.3%)
肺炎	3 (1.1%)	2 (0.3%)
急性腎盂腎炎	0	2 (0.3%)
ヘリコバクター性胃炎	0	2 (0.3%)
ウイルス性気道感染	2 (0.7%)	2 (0.3%)
気道感染	1 (0.4%)	2 (0.3%)
口腔ヘルペス	1 (0.4%)	2 (0.3%)
急性扁桃炎	0	1 (0.2%)
癰	1 (0.4%)	1 (0.2%)
慢性副鼻腔炎	0	1 (0.2%)
感染性結膜炎	0	1 (0.2%)
ウイルス性結膜炎	0	1 (0.2%)
感染性下痢	0	1 (0.2%)
憩室炎	0	1 (0.2%)
毛包炎	0	1 (0.2%)
皮膚真菌感染	2 (0.7%)	1 (0.2%)
性器カンジダ症	0	1 (0.2%)
腎感染	0	1 (0.2%)
迷路炎	0	1 (0.2%)
喉頭炎	0	1 (0.2%)
レプトスピラ症	0	1 (0.2%)
限局性感染	0	1 (0.2%)
外耳炎	1 (0.4%)	1 (0.2%)
慢性中耳炎	0	1 (0.2%)
爪囲炎	0	1 (0.2%)
骨盤内炎症性疾患	0	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=285)	Lixisenatide (N=574)
百日咳	0	1 (0.2%)
腎盂腎炎	0	1 (0.2%)
膿疱性皮疹	0	1 (0.2%)
唾液腺炎	0	1 (0.2%)
扁桃炎	0	1 (0.2%)
水痘	0	1 (0.2%)
ウイルス性咽頭炎	0	1 (0.2%)
外陰部膿瘍	0	1 (0.2%)
四肢膿瘍	0	1 (0.2%)
アデノイド咽頭炎	0	1 (0.2%)
熱傷部感染	0	1 (0.2%)
ヘリコバクター感染	0	1 (0.2%)
癜風	0	1 (0.2%)
菌肉感染	0	1 (0.2%)
感染性小腸結腸炎	0	1 (0.2%)
白癬感染	0	1 (0.2%)
感染性滑液包炎	0	1 (0.2%)
真菌性性器感染	0	1 (0.2%)
ウイルス性腸炎	0	1 (0.2%)
女性性器感染	0	1 (0.2%)
外陰腔真菌感染	1 (0.4%)	1 (0.2%)
急性副鼻腔炎	2 (0.7%)	0
体部白癬	1 (0.4%)	0
蜂巣炎	4 (1.4%)	0
真菌感染	1 (0.4%)	0
単純ヘルペス	1 (0.4%)	0
ヘルペスウイルス感染	1 (0.4%)	0
麦粒腫	1 (0.4%)	0
乳腺炎	1 (0.4%)	0
扁桃周囲膿瘍	1 (0.4%)	0
皮膚感染	1 (0.4%)	0
外陰部腔カンジダ症	1 (0.4%)	0
菌感染	1 (0.4%)	0
ヘルペス性大腸炎	1 (0.4%)	0
感染性表皮嚢胞	1 (0.4%)	0
菌肉膿瘍	1 (0.4%)	0
細菌性関節炎	1 (0.4%)	0
肛門性器疣贅	1 (0.4%)	0
ブドウ球菌性創感染	1 (0.4%)	0
細菌性結膜炎	1 (0.4%)	0
細菌性腔炎	1 (0.4%)	0
チクングニヤウイルス感染	1 (0.4%)	0
H1N1インフルエンザ	1 (0.4%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	8 (2.8%)	16 (2.8%)
肝臓血管腫	0	2 (0.3%)
脂肪腫	1 (0.4%)	2 (0.3%)
結腸の良性新生物	0	1 (0.2%)
甲状腺の良性新生物	0	1 (0.2%)
脳の良性新生物	0	1 (0.2%)
胃癌	0	1 (0.2%)
声門癌	0	1 (0.2%)
直腸癌	0	1 (0.2%)
直腸S状結腸癌	0	1 (0.2%)
子宮平滑筋腫	1 (0.4%)	1 (0.2%)
大腸腺腫	1 (0.4%)	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=285)	Lixisenatide (N=574)
胃腺腫	0	1 (0.2%)
前立腺癌	0	1 (0.2%)
腎新生物	0	1 (0.2%)
副腎新生物	0	1 (0.2%)
副腎腺腫	1 (0.4%)	0
乳癌	2 (0.7%)	0
肝の悪性新生物	1 (0.4%)	0
前立腺新生物	1 (0.4%)	0
神経腫	1 (0.4%)	0
単クローン性免疫グロブリン血症	1 (0.4%)	0
<b>血液およびリンパ系障害</b>	<b>8 (2.8%)</b>	<b>17 (3.0%)</b>
貧血	4 (1.4%)	11 (1.9%)
鉄欠乏性貧血	3 (1.1%)	2 (0.3%)
白血球増加症	0	1 (0.2%)
白血球減少症	1 (0.4%)	1 (0.2%)
好中球減少症	0	1 (0.2%)
好中球増加症	0	1 (0.2%)
正色素性正球形貧血	0	1 (0.2%)
出血性貧血	0	1 (0.2%)
<b>免疫系障害</b>	<b>3 (1.1%)</b>	<b>7 (1.2%)</b>
季節性アレルギー	3 (1.1%)	4 (0.7%)
アナフィラキシーショック	0	1 (0.2%)
食物アレルギー	0	1 (0.2%)
節足動物刺傷アレルギー	0	1 (0.2%)
<b>内分泌障害</b>	<b>2 (0.7%)</b>	<b>6 (1.0%)</b>
甲状腺機能低下症	0	2 (0.3%)
甲状腺腫	1 (0.4%)	1 (0.2%)
慢性甲状腺炎	0	1 (0.2%)
副腎腫瘍	0	1 (0.2%)
甲状腺C細胞過形成	0	1 (0.2%)
副甲状腺機能亢進症	1 (0.4%)	0
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>74 (26.0%)</b>	<b>176 (30.7%)</b>
低血糖症	55 (19.3%)	141 (24.6%)
食欲減退	8 (2.8%)	26 (4.5%)
高トリグリセリド血症	2 (0.7%)	6 (1.0%)
高血糖	3 (1.1%)	3 (0.5%)
脂質異常症	3 (1.1%)	3 (0.5%)
高カリウム血症	3 (1.1%)	2 (0.3%)
悪液質	0	1 (0.2%)
脱水	0	1 (0.2%)
痛風	1 (0.4%)	1 (0.2%)
高コレステロール血症	2 (0.7%)	1 (0.2%)
高尿酸血症	2 (0.7%)	1 (0.2%)
ビタミンD欠乏	0	1 (0.2%)
高脂血症	2 (0.7%)	1 (0.2%)
過食	1 (0.4%)	0
無自覚性低血糖	3 (1.1%)	0
低マグネシウム血症	1 (0.4%)	0
低ナトリウム血症	1 (0.4%)	0
食欲亢進	1 (0.4%)	0
食欲障害	1 (0.4%)	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=285)	Lixisenatide (N=574)
精神障害	15 (5.3%)	37 (6.4%)
不眠症	5 (1.8%)	14 (2.4%)
うつ病	6 (2.1%)	10 (1.7%)
不安	1 (0.4%)	4 (0.7%)
神経過敏	0	2 (0.3%)
ストレス	0	2 (0.3%)
激越	0	1 (0.2%)
薬物乱用	0	1 (0.2%)
気分変調性障害	0	1 (0.2%)
悪夢	0	1 (0.2%)
パニック発作	0	1 (0.2%)
落ち着きのなさ	0	1 (0.2%)
単純型統合失調症	0	1 (0.2%)
統合失調症、妄想型	0	1 (0.2%)
睡眠障害	0	1 (0.2%)
身体化障害	0	1 (0.2%)
離脱症候群	0	1 (0.2%)
消極的思考	0	1 (0.2%)
錯乱状態	1 (0.4%)	0
神経症	2 (0.7%)	0
神経系障害	60 (21.1%)	151 (26.3%)
浮動性めまい	18 (6.3%)	60 (10.5%)
頭痛	20 (7.0%)	44 (7.7%)
振戦	3 (1.1%)	18 (3.1%)
感覚鈍麻	5 (1.8%)	8 (1.4%)
糖尿病性ニューロパチー	4 (1.4%)	6 (1.0%)
傾眠	0	6 (1.0%)
味覚異常	0	5 (0.9%)
片頭痛	0	4 (0.7%)
末梢性ニューロパチー	6 (2.1%)	4 (0.7%)
一過性脳虚血発作	1 (0.4%)	4 (0.7%)
脳梗塞	0	3 (0.5%)
頸腕症候群	0	3 (0.5%)
嗜眠	0	3 (0.5%)
反射減弱	0	2 (0.3%)
神経痛	0	2 (0.3%)
錯感覚	1 (0.4%)	2 (0.3%)
坐骨神経痛	0	2 (0.3%)
緊張性頭痛	1 (0.4%)	2 (0.3%)
意識変容状態	0	1 (0.2%)
自律神経失調	0	1 (0.2%)
灼熱感	0	1 (0.2%)
頸髄症	0	1 (0.2%)
頸髄神経根痛	0	1 (0.2%)
注意力障害	0	1 (0.2%)
体位性めまい	0	1 (0.2%)
てんかん	0	1 (0.2%)
知覚過敏	0	1 (0.2%)
筋痙直	0	1 (0.2%)
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (0.2%)
失神寸前の状態	1 (0.4%)	1 (0.2%)
椎骨脳底動脈不全	0	1 (0.2%)
平衡障害	1 (0.4%)	1 (0.2%)
第7脳神経麻痺	1 (0.4%)	1 (0.2%)
ラクナ梗塞	2 (0.7%)	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=285)	Lixisenatide (N=574)
虚血性脳梗塞	1 (0.4%)	1 (0.2%)
虚血性脳卒中	1 (0.4%)	1 (0.2%)
睡眠の質低下	0	1 (0.2%)
振動覚低下	0	1 (0.2%)
味覚過敏	0	1 (0.2%)
味覚消失	1 (0.4%)	0
無嗅覚	1 (0.4%)	0
手根管症候群	1 (0.4%)	0
ジストニー	1 (0.4%)	0
本態性振戦	1 (0.4%)	0
前兆を伴う片頭痛	1 (0.4%)	0
脊髄症	2 (0.7%)	0
神経圧迫	1 (0.4%)	0
失神	1 (0.4%)	0
腰髄神経根障害	1 (0.4%)	0
神経根炎	1 (0.4%)	0
眼障害	20 (7.0%)	46 (8.0%)
糖尿病性網膜症	6 (2.1%)	9 (1.6%)
霧視	0	8 (1.4%)
結膜炎	3 (1.1%)	6 (1.0%)
白内障	2 (0.7%)	5 (0.9%)
緑内障	1 (0.4%)	3 (0.5%)
眼乾燥	2 (0.7%)	2 (0.3%)
眼瞼炎	0	1 (0.2%)
核性白内障	0	1 (0.2%)
アレルギー性結膜炎	1 (0.4%)	1 (0.2%)
眼のアレルギー	0	1 (0.2%)
眼刺激	0	1 (0.2%)
眼痛	1 (0.4%)	1 (0.2%)
虹彩毛様体炎	0	1 (0.2%)
流涙増加	0	1 (0.2%)
後囊部混濁	0	1 (0.2%)
網膜動脈血栓症	0	1 (0.2%)
網膜静脈閉塞	0	1 (0.2%)
網膜症	0	1 (0.2%)
視力低下	0	1 (0.2%)
視力障害	0	1 (0.2%)
硝子体出血	0	1 (0.2%)
眼精疲労	1 (0.4%)	0
結膜出血	1 (0.4%)	0
眼の炎症	1 (0.4%)	0
硝子体混濁	1 (0.4%)	0
眼部不快感	1 (0.4%)	0
虹彩血管新生	1 (0.4%)	0
耳および迷路障害	3 (1.1%)	24 (4.2%)
回転性めまい	1 (0.4%)	14 (2.4%)
耳痛	0	3 (0.5%)
耳鳴	2 (0.7%)	3 (0.5%)
突発難聴	0	2 (0.3%)
メニエール病	0	1 (0.2%)
耳閉	0	1 (0.2%)
頭位性回転性めまい	1 (0.4%)	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=285)	Lixisenatide (N=574)
心臓障害	12 (4.2%)	34 (5.9%)
動悸	4 (1.4%)	10 (1.7%)
狭心症	5 (1.8%)	3 (0.5%)
冠動脈疾患	1 (0.4%)	3 (0.5%)
急性心筋梗塞	1 (0.4%)	2 (0.3%)
不安定狭心症	1 (0.4%)	2 (0.3%)
完全房室ブロック	0	2 (0.3%)
冠動脈狭窄	0	2 (0.3%)
心筋梗塞	1 (0.4%)	2 (0.3%)
上室性期外収縮	0	2 (0.3%)
不整脈	0	1 (0.2%)
心房細動	0	1 (0.2%)
徐脈	0	1 (0.2%)
左脚ブロック	0	1 (0.2%)
心不全	0	1 (0.2%)
うっ血性心不全	0	1 (0.2%)
僧帽弁閉鎖不全症	0	1 (0.2%)
頻脈	0	1 (0.2%)
心室性期外収縮	0	1 (0.2%)
急性冠動脈症候群	1 (0.4%)	1 (0.2%)
拡張機能障害	0	1 (0.2%)
心筋虚血	1 (0.4%)	0
血管障害	17 (6.0%)	41 (7.1%)
高血圧	11 (3.9%)	25 (4.4%)
潮紅	0	2 (0.3%)
起立性低血圧	2 (0.7%)	2 (0.3%)
ほてり	1 (0.4%)	2 (0.3%)
大動脈狭窄	0	1 (0.2%)
高血圧クリーゼ	0	1 (0.2%)
低血圧	0	1 (0.2%)
間欠性跛行	0	1 (0.2%)
末梢冷感	0	1 (0.2%)
表在性血栓性静脈炎	0	1 (0.2%)
静脈不全	1 (0.4%)	1 (0.2%)
四肢静脈血栓症	0	1 (0.2%)
末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (0.2%)
閉塞性動脈硬化症	1 (0.4%)	1 (0.2%)
血栓性静脈炎	1 (0.4%)	0
四肢動脈狭窄	1 (0.4%)	0
大動脈硬化症	1 (0.4%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	29 (10.2%)	56 (9.8%)
咳嗽	12 (4.2%)	14 (2.4%)
口腔咽頭痛	4 (1.4%)	11 (1.9%)
鼻閉	2 (0.7%)	7 (1.2%)
副鼻腔うっ血	3 (1.1%)	7 (1.2%)
鼻出血	1 (0.4%)	6 (1.0%)
アレルギー性鼻炎	1 (0.4%)	5 (0.9%)
鼻漏	0	4 (0.7%)
しゃっくり	0	3 (0.5%)
湿性咳嗽	0	3 (0.5%)
喘息	1 (0.4%)	2 (0.3%)
肺うっ血	1 (0.4%)	2 (0.3%)
低音性連続性ラ音	0	2 (0.3%)
発声障害	0	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=285)	Lixisenatide (N=574)
呼吸困難	2 (0.7%)	1 (0.2%)
肺線維症	0	1 (0.2%)
季節性鼻炎	0	1 (0.2%)
血管運動性鼻炎	0	1 (0.2%)
上気道の炎症	1 (0.4%)	1 (0.2%)
気道うっ血	0	1 (0.2%)
咽頭紅斑	1 (0.4%)	1 (0.2%)
労作性呼吸困難	1 (0.4%)	0
間質性肺疾患	1 (0.4%)	0
呼吸障害	1 (0.4%)	0
副鼻腔ポリープ	1 (0.4%)	0
咽喉刺激感	1 (0.4%)	0
上気道閉塞	1 (0.4%)	0
胃腸障害	84 (29.5%)	281 (49.0%)
悪心	25 (8.8%)	161 (28.0%)
下痢	27 (9.5%)	71 (12.4%)
嘔吐	15 (5.3%)	61 (10.6%)
消化不良	4 (1.4%)	34 (5.9%)
便秘	11 (3.9%)	30 (5.2%)
腹痛	8 (2.8%)	22 (3.8%)
腹部膨満	3 (1.1%)	21 (3.7%)
上腹部痛	7 (2.5%)	17 (3.0%)
胃炎	2 (0.7%)	16 (2.8%)
歯痛	6 (2.1%)	11 (1.9%)
齲蝕	2 (0.7%)	7 (1.2%)
腹部不快感	8 (2.8%)	6 (1.0%)
胃食道逆流性疾患	3 (1.1%)	6 (1.0%)
歯周炎	5 (1.8%)	6 (1.0%)
逆流性食道炎	1 (0.4%)	6 (1.0%)
腸炎	0	3 (0.5%)
痔炎	1 (0.4%)	3 (0.5%)
十二指腸炎	0	2 (0.3%)
小腸炎	1 (0.4%)	2 (0.3%)
鼓腸	1 (0.4%)	2 (0.3%)
胃ポリープ	0	2 (0.3%)
胃潰瘍	1 (0.4%)	2 (0.3%)
舌炎	0	2 (0.3%)
口腔内潰瘍形成	0	2 (0.3%)
急性膵炎	1 (0.4%)	2 (0.3%)
慢性膵炎	0	2 (0.3%)
下腹部痛	1 (0.4%)	1 (0.2%)
大腸炎	0	1 (0.2%)
結腸ポリープ	2 (0.7%)	1 (0.2%)
口内乾燥	1 (0.4%)	1 (0.2%)
十二指腸潰瘍	0	1 (0.2%)
嚥下障害	0	1 (0.2%)
おくび	0	1 (0.2%)
変色便	0	1 (0.2%)
食中毒	1 (0.4%)	1 (0.2%)
排便回数増加	0	1 (0.2%)
びらん性胃炎	0	1 (0.2%)
歯肉出血	0	1 (0.2%)
痔核	0	1 (0.2%)
裂孔ヘルニア	1 (0.4%)	1 (0.2%)
胃酸過多	0	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=285)	Lixisenatide (N=574)
過敏性腸症候群	0	1 (0.2%)
メレナ	0	1 (0.2%)
隣嚢胞	0	1 (0.2%)
消化性潰瘍	0	1 (0.2%)
偽憩室疾患	0	1 (0.2%)
幽門痙攣	0	1 (0.2%)
流涎過多	0	1 (0.2%)
口内炎	0	1 (0.2%)
舌潰瘍	0	1 (0.2%)
歯の障害	0	1 (0.2%)
歯の脱落	0	1 (0.2%)
結腸直腸ポリープ	0	1 (0.2%)
口の感覚鈍麻	0	1 (0.2%)
腹部ヘルニア	0	1 (0.2%)
肛門直腸不快感	0	1 (0.2%)
腹部腫瘍	1 (0.4%)	0
腹部圧痛	1 (0.4%)	0
血性下痢	1 (0.4%)	0
憩室	2 (0.7%)	0
十二指腸ポリープ	2 (0.7%)	0
硬便	1 (0.4%)	0
歯肉炎	2 (0.7%)	0
隣萎縮	1 (0.4%)	0
歯周病	1 (0.4%)	0
臍ヘルニア	1 (0.4%)	0
出血性肛門潰瘍	1 (0.4%)	0
<b>肝胆道系障害</b>	<b>8 (2.8%)</b>	<b>19 (3.3%)</b>
脂肪肝	7 (2.5%)	9 (1.6%)
胆石症	0	3 (0.5%)
肝腫大	2 (0.7%)	3 (0.5%)
胆嚢炎	0	2 (0.3%)
胆管結石	0	1 (0.2%)
肝炎	0	1 (0.2%)
肝細胞損傷	0	1 (0.2%)
高ビリルビン血症	0	1 (0.2%)
胆嚢ポリープ	0	1 (0.2%)
胆道ジスキネジー	0	1 (0.2%)
肝病変	0	1 (0.2%)
慢性胆嚢炎	1 (0.4%)	0
急性肝炎	1 (0.4%)	0
胆道障害	1 (0.4%)	0
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>31 (10.9%)</b>	<b>49 (8.5%)</b>
多汗症	4 (1.4%)	12 (2.1%)
そう痒症	3 (1.1%)	7 (1.2%)
冷汗	1 (0.4%)	3 (0.5%)
発疹	4 (1.4%)	3 (0.5%)
蕁麻疹	2 (0.7%)	3 (0.5%)
水疱	3 (1.1%)	2 (0.3%)
皮膚炎	0	2 (0.3%)
斑状出血	0	2 (0.3%)
湿疹	4 (1.4%)	2 (0.3%)
過角化	1 (0.4%)	2 (0.3%)
全身性皮疹	0	2 (0.3%)
全身性そう痒症	0	2 (0.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=285)	Lixisenatide (N=574)
脱毛症	1 (0.4%)	1 (0.2%)
接触性皮膚炎	1 (0.4%)	1 (0.2%)
皮膚乾燥	1 (0.4%)	1 (0.2%)
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (0.2%)
嵌入爪	3 (1.1%)	1 (0.2%)
神経皮膚炎	0	1 (0.2%)
紅斑性皮疹	0	1 (0.2%)
皮膚病変	0	1 (0.2%)
顔面腫脹	0	1 (0.2%)
乾皮症	0	1 (0.2%)
光線性皮膚症	0	1 (0.2%)
顔面感覚鈍麻	0	1 (0.2%)
皮下出血	1 (0.4%)	0
紅色汗疹	1 (0.4%)	0
寝汗	1 (0.4%)	0
丘疹性皮疹	1 (0.4%)	0
そう痒性皮疹	1 (0.4%)	0
皮膚障害	1 (0.4%)	0
皮膚剥脱	1 (0.4%)	0
皮膚のつっぱり感	1 (0.4%)	0
色素沈着障害	1 (0.4%)	0
筋骨格系および結合組織障害	55 (19.3%)	125 (21.8%)
背部痛	12 (4.2%)	36 (6.3%)
関節痛	11 (3.9%)	20 (3.5%)
四肢痛	6 (2.1%)	17 (3.0%)
筋骨格痛	7 (2.5%)	13 (2.3%)
筋肉痛	2 (0.7%)	10 (1.7%)
変形性関節症	4 (1.4%)	10 (1.7%)
筋痙縮	4 (1.4%)	9 (1.6%)
関節周囲炎	2 (0.7%)	8 (1.4%)
関節炎	5 (1.8%)	5 (0.9%)
関節腫脹	0	4 (0.7%)
肩回旋筋腱板症候群	0	4 (0.7%)
腱鞘炎	2 (0.7%)	4 (0.7%)
側腹部痛	3 (1.1%)	3 (0.5%)
頸部痛	2 (0.7%)	3 (0.5%)
腱炎	0	3 (0.5%)
筋骨格系胸痛	3 (1.1%)	3 (0.5%)
滑液包炎	1 (0.4%)	2 (0.3%)
外骨腫	0	2 (0.3%)
筋力低下	0	2 (0.3%)
関節リウマチ	0	2 (0.3%)
脊柱管狭窄症	0	2 (0.3%)
滑膜炎	0	2 (0.3%)
骨痛	0	1 (0.2%)
筋膜炎	0	1 (0.2%)
関節硬直	0	1 (0.2%)
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.4%)	1 (0.2%)
筋炎	0	1 (0.2%)
骨端症	0	1 (0.2%)
骨吸収亢進	0	1 (0.2%)
変形性脊椎症	2 (0.7%)	1 (0.2%)
斜頸	0	1 (0.2%)
線維筋痛	0	1 (0.2%)
筋膜疼痛症候群	0	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=285)	Lixisenatide (N=574)
骨減少症	0	1 (0.2%)
椎間板突出	3 (1.1%)	1 (0.2%)
筋骨格硬直	0	1 (0.2%)
筋骨格不快感	0	1 (0.2%)
足変形	0	1 (0.2%)
椎間板変性症	1 (0.4%)	1 (0.2%)
椎間板障害	0	1 (0.2%)
脊椎すべり症	0	1 (0.2%)
痛風性関節炎	1 (0.4%)	0
弾発指	5 (1.8%)	0
筋緊張	1 (0.4%)	0
狭窄性腱鞘炎	1 (0.4%)	0
四肢不快感	1 (0.4%)	0
口腔内の外骨性隆起	1 (0.4%)	0
<b>腎および尿路障害</b>	<b>9 (3.2%)</b>	<b>24 (4.2%)</b>
尿管結石	0	4 (0.7%)
排尿困難	2 (0.7%)	4 (0.7%)
頻尿	1 (0.4%)	3 (0.5%)
尿失禁	0	3 (0.5%)
腎結石症	2 (0.7%)	2 (0.3%)
腎嚢胞	1 (0.4%)	2 (0.3%)
膀胱刺激症状	0	1 (0.2%)
遺尿	0	1 (0.2%)
血尿	2 (0.7%)	1 (0.2%)
夜間頻尿	0	1 (0.2%)
腎障害	0	1 (0.2%)
急性腎不全	1 (0.4%)	1 (0.2%)
有痛性排尿困難	0	1 (0.2%)
尿閉	1 (0.4%)	1 (0.2%)
尿流量減少	0	1 (0.2%)
糖尿病性腎症	0	1 (0.2%)
尿路結石	1 (0.4%)	0
慢性腎不全	1 (0.4%)	0
腎盂腎杯拡張症	1 (0.4%)	0
<b>妊娠、産褥および周産期の状態</b>	<b>0</b>	<b>1 (0.2%)</b>
妊娠	0	1 (0.2%)
<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>7 (2.5%)</b>	<b>14 (2.4%)</b>
良性前立腺肥大症	5 (1.8%)	3 (0.5%)
勃起不全	0	3 (0.5%)
前立腺炎	1 (0.4%)	2 (0.3%)
亀頭炎	0	1 (0.2%)
乳房腫瘍	0	1 (0.2%)
腔ポリープ	0	1 (0.2%)
乳房石灰化	0	1 (0.2%)
閉経後出血	0	1 (0.2%)
外陰腔灼熱感	0	1 (0.2%)
萎縮性外陰腔炎	1 (0.4%)	0
精巣上体炎	1 (0.4%)	0
腔分泌物	1 (0.4%)	0
<b>先天性、家族性および遺伝性障害</b>	<b>1 (0.4%)</b>	<b>0</b>
大腸腺腫性ポリポース	1 (0.4%)	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=285)	Lixisenatide (N=574)
一般・全身障害および投与部位の状態	36 (12.6%)	115 (20.0%)
疲労	6 (2.1%)	25 (4.4%)
無力症	7 (2.5%)	24 (4.2%)
末梢性浮腫	6 (2.1%)	13 (2.3%)
注射部位そう痒感	0	9 (1.6%)
インフルエンザ様疾患	4 (1.4%)	8 (1.4%)
発熱	5 (1.8%)	8 (1.4%)
空腹	3 (1.1%)	6 (1.0%)
注射部位疼痛	5 (1.8%)	6 (1.0%)
非心臓性胸痛	1 (0.4%)	6 (1.0%)
注射部位紅斑	0	5 (0.9%)
悪寒	0	4 (0.7%)
倦怠感	2 (0.7%)	4 (0.7%)
疼痛	1 (0.4%)	4 (0.7%)
炎症	0	4 (0.7%)
胸痛	2 (0.7%)	3 (0.5%)
浮腫	1 (0.4%)	3 (0.5%)
胸部不快感	0	2 (0.3%)
熱感	0	2 (0.3%)
注射部位出血	0	2 (0.3%)
注射部位硬結	0	2 (0.3%)
注射部位反応	1 (0.4%)	2 (0.3%)
口渇	0	2 (0.3%)
顔面浮腫	1 (0.4%)	1 (0.2%)
顔面痛	0	1 (0.2%)
冷感	0	1 (0.2%)
びくびく感	1 (0.4%)	1 (0.2%)
注射部位過敏反応	0	1 (0.2%)
注射部位発疹	0	1 (0.2%)
注射部位蕁麻疹	0	1 (0.2%)
易刺激性	0	1 (0.2%)
心突然死	0	1 (0.2%)
注射部位腫脹	0	1 (0.2%)
注射部位結節	0	1 (0.2%)
高熱	1 (0.4%)	0
注射部位腫瘤	1 (0.4%)	0
臨床検査	33 (11.6%)	69 (12.0%)
血中ブドウ糖減少	11 (3.9%)	30 (5.2%)
リパーゼ増加	4 (1.4%)	14 (2.4%)
血中カルシトニン増加	5 (1.8%)	7 (1.2%)
血中アミラーゼ増加	2 (0.7%)	6 (1.0%)
体重減少	1 (0.4%)	4 (0.7%)
ヘモグロビン減少	1 (0.4%)	3 (0.5%)
血中トリグリセリド増加	0	2 (0.3%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.3%)
体重増加	2 (0.7%)	2 (0.3%)
白血球数減少	0	2 (0.3%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.2%)
血中ブドウ糖異常	0	1 (0.2%)
心雑音	0	1 (0.2%)
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	1 (0.2%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	0	1 (0.2%)
心拍数増加	0	1 (0.2%)
好中球数減少	0	1 (0.2%)
白血球数増加	0	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=285)	Lixisenatide (N=574)
頸動脈雑音	0	1 (0.2%)
糖鎖抗原 19-9 増加	0	1 (0.2%)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.4%)	1 (0.2%)
隣酵素増加	4 (1.4%)	1 (0.2%)
体温上昇	1 (0.4%)	0
ヘマトクリット減少	1 (0.4%)	0
前立腺特異性抗原増加	1 (0.4%)	0
肝酵素上昇	1 (0.4%)	0
腎機能検査異常	1 (0.4%)	0
傷害、中毒および処置合併症	37 (13.0%)	67 (11.7%)
転倒	12 (4.2%)	10 (1.7%)
挫傷	5 (1.8%)	9 (1.6%)
交通事故	2 (0.7%)	7 (1.2%)
皮膚裂傷	2 (0.7%)	6 (1.0%)
関節捻挫	2 (0.7%)	5 (0.9%)
四肢損傷	1 (0.4%)	5 (0.9%)
肉離れ	3 (1.1%)	4 (0.7%)
肋骨骨折	0	3 (0.5%)
擦過傷	0	3 (0.5%)
熱傷	0	3 (0.5%)
第2度熱傷	0	2 (0.3%)
むち打ち損傷	0	2 (0.3%)
半月板障害	1 (0.4%)	2 (0.3%)
関節損傷	1 (0.4%)	2 (0.3%)
下肢骨折	1 (0.4%)	2 (0.3%)
処置による悪心	0	2 (0.3%)
動物咬傷	1 (0.4%)	1 (0.2%)
足関節部骨折	1 (0.4%)	1 (0.2%)
節足動物咬傷	3 (1.1%)	1 (0.2%)
節足動物刺傷	1 (0.4%)	1 (0.2%)
背部損傷	0	1 (0.2%)
化学物質中毒	0	1 (0.2%)
鎖骨骨折	0	1 (0.2%)
上顎炎	0	1 (0.2%)
手骨折	0	1 (0.2%)
損傷	0	1 (0.2%)
多発性外傷	0	1 (0.2%)
膝蓋骨骨折	0	1 (0.2%)
眼窩周囲血腫	0	1 (0.2%)
外傷性気胸	0	1 (0.2%)
橈骨骨折	1 (0.4%)	1 (0.2%)
軟部組織損傷	0	1 (0.2%)
皮下血腫	0	1 (0.2%)
手首関節骨折	0	1 (0.2%)
歯肉損傷	0	1 (0.2%)
創傷	2 (0.7%)	1 (0.2%)
外傷性出血	0	1 (0.2%)
胸部損傷	0	1 (0.2%)
上肢骨折	0	1 (0.2%)
化学的損傷	0	1 (0.2%)
薬剤誤投与	1 (0.4%)	1 (0.2%)
処置による疼痛	0	1 (0.2%)
靭帯断裂	0	1 (0.2%)
歯の完全脱臼	0	1 (0.2%)
処置による頭痛	0	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=285)	Lixisenatide (N=574)
腓骨骨折	1 (0.4%)	0
足骨折	2 (0.7%)	0
頭部損傷	1 (0.4%)	0
筋損傷	1 (0.4%)	0
刺創	1 (0.4%)	0
ストレス骨折	1 (0.4%)	0
尺骨骨折	1 (0.4%)	0
開放創	1 (0.4%)	0
骨格損傷	1 (0.4%)	0
処置後血腫	1 (0.4%)	0
ステント内冠動脈再狭窄	1 (0.4%)	0
外科および内科処置	5 (1.8%)	11 (1.9%)
経皮的冠インターベンション	4 (1.4%)	4 (0.7%)
冠動脈形成	0	3 (0.5%)
抜歯	0	2 (0.3%)
手根管除圧	0	1 (0.2%)
ポリープ切除	0	1 (0.2%)
末梢神経除圧	0	1 (0.2%)
冠動脈ステント挿入	1 (0.4%)	0
白内障手術	1 (0.4%)	0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide group.

PGM=PRODOPSAVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6015\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_teae\_6015\_s\_t\_i.rtf (07JUL2011 - 17:31)

表 121 - 24 週間の投与期間での TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6015 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=285)	Lixisenatide (N=574)
Any class	174 (61.1%)	392 (68.3%)
感染症および寄生虫症	73 (25.6%)	117 (20.4%)
鼻咽頭炎	27 (9.5%)	38 (6.6%)
上気道感染	12 (4.2%)	21 (3.7%)
インフルエンザ	5 (1.8%)	15 (2.6%)
尿路感染	4 (1.4%)	9 (1.6%)
膀胱炎	1 (0.4%)	7 (1.2%)
気管支炎	3 (1.1%)	6 (1.0%)
胃腸炎	4 (1.4%)	5 (0.9%)
副鼻腔炎	0	5 (0.9%)
ウイルス感染	2 (0.7%)	5 (0.9%)
せつ	1 (0.4%)	2 (0.3%)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.4%)	2 (0.3%)
消化管感染	1 (0.4%)	2 (0.3%)
肺炎	2 (0.7%)	2 (0.3%)
鼻炎	0	2 (0.3%)
菌膿瘍	1 (0.4%)	2 (0.3%)
ウイルス性上気道感染	0	2 (0.3%)
慢性副鼻腔炎	0	1 (0.2%)
ウイルス性結膜炎	0	1 (0.2%)
耳感染	1 (0.4%)	1 (0.2%)
毛包炎	0	1 (0.2%)
皮膚真菌感染	0	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=285)	Lixisenatide (N=574)
限局性感染	0	1 (0.2%)
爪真菌症	3 (1.1%)	1 (0.2%)
中耳炎	0	1 (0.2%)
骨盤内炎症性疾患	0	1 (0.2%)
咽頭炎	0	1 (0.2%)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (0.2%)
歯髄炎	0	1 (0.2%)
腎盂腎炎	0	1 (0.2%)
膿疱性皮疹	0	1 (0.2%)
足部白癬	1 (0.4%)	1 (0.2%)
ウイルス性咽頭炎	0	1 (0.2%)
アデノイド咽頭炎	0	1 (0.2%)
ウイルス性腸炎	0	1 (0.2%)
体部白癬	1 (0.4%)	0
蜂巣炎	1 (0.4%)	0
単純ヘルペス	1 (0.4%)	0
ヘルペスウイルス感染	1 (0.4%)	0
麦粒腫	1 (0.4%)	0
外耳炎	1 (0.4%)	0
皮膚感染	1 (0.4%)	0
外陰部腔カンジダ症	1 (0.4%)	0
細菌性関節炎	1 (0.4%)	0
細菌性結膜炎	1 (0.4%)	0
細菌性腔炎	1 (0.4%)	0
外陰腔真菌感染	1 (0.4%)	0
チクングニヤウイルス感染	1 (0.4%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.7%)	7 (1.2%)
脂肪腫	1 (0.4%)	2 (0.3%)
胃癌	0	1 (0.2%)
肝臓血管腫	0	1 (0.2%)
直腸癌	0	1 (0.2%)
直腸S状結腸癌	0	1 (0.2%)
胃腺腫	0	1 (0.2%)
前立腺新生物	1 (0.4%)	0
神経腫	1 (0.4%)	0
血液およびリンパ系障害	3 (1.1%)	6 (1.0%)
貧血	1 (0.4%)	2 (0.3%)
鉄欠乏性貧血	1 (0.4%)	2 (0.3%)
白血球増加症	0	1 (0.2%)
白血球減少症	1 (0.4%)	1 (0.2%)
好中球減少症	0	1 (0.2%)
好中球増加症	0	1 (0.2%)
免疫系障害	2 (0.7%)	4 (0.7%)
季節性アレルギー	2 (0.7%)	3 (0.5%)
食物アレルギー	0	1 (0.2%)
内分泌障害	0	3 (0.5%)
甲状腺腫	0	1 (0.2%)
甲状腺機能低下症	0	1 (0.2%)
甲状腺C細胞過形成	0	1 (0.2%)
代謝および栄養障害	52 (18.2%)	127 (22.1%)
低血糖症	37 (13.0%)	103 (17.9%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=285)	Lixisenatide (N=574)
食欲減退	6 (2.1%)	25 (4.4%)
高トリグリセリド血症	2 (0.7%)	3 (0.5%)
痛風	0	1 (0.2%)
高カリウム血症	1 (0.4%)	1 (0.2%)
高尿酸血症	1 (0.4%)	1 (0.2%)
高コレステロール血症	1 (0.4%)	0
高血糖	3 (1.1%)	0
無自覚性低血糖	2 (0.7%)	0
低ナトリウム血症	1 (0.4%)	0
高脂血症	1 (0.4%)	0
<b>精神障害</b>	<b>9 (3.2%)</b>	<b>16 (2.8%)</b>
不眠症	5 (1.8%)	5 (0.9%)
うつ病	2 (0.7%)	4 (0.7%)
不安	0	2 (0.3%)
激越	0	1 (0.2%)
薬物乱用	0	1 (0.2%)
神経過敏	0	1 (0.2%)
悪夢	0	1 (0.2%)
パニック発作	0	1 (0.2%)
睡眠障害	0	1 (0.2%)
離脱症候群	0	1 (0.2%)
消極的思考	0	1 (0.2%)
錯乱状態	1 (0.4%)	0
神経症	1 (0.4%)	0
<b>神経系障害</b>	<b>28 (9.8%)</b>	<b>96 (16.7%)</b>
浮動性めまい	11 (3.9%)	46 (8.0%)
頭痛	11 (3.9%)	24 (4.2%)
振戦	1 (0.4%)	14 (2.4%)
糖尿病性ニューロパチー	2 (0.7%)	5 (0.9%)
感覚鈍麻	1 (0.4%)	5 (0.9%)
傾眠	0	4 (0.7%)
味覚異常	0	3 (0.5%)
嗜眠	0	2 (0.3%)
末梢性ニューロパチー	1 (0.4%)	2 (0.3%)
錯感覚	1 (0.4%)	2 (0.3%)
一過性脳虚血発作	0	2 (0.3%)
意識変容状態	0	1 (0.2%)
頸腕症候群	0	1 (0.2%)
注意力障害	0	1 (0.2%)
知覚過敏	0	1 (0.2%)
反射減弱	0	1 (0.2%)
片頭痛	0	1 (0.2%)
筋痙直	0	1 (0.2%)
坐骨神経痛	0	1 (0.2%)
緊張性頭痛	0	1 (0.2%)
椎骨脳底動脈不全	0	1 (0.2%)
平衡障害	1 (0.4%)	1 (0.2%)
虚血性脳梗塞	0	1 (0.2%)
振動覚低下	0	1 (0.2%)
味覚過敏	0	1 (0.2%)
味覚消失	1 (0.4%)	0
無嗅覚	1 (0.4%)	0
ジストニー	1 (0.4%)	0
失神寸前の状態	1 (0.4%)	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=285)	Lixisenatide (N=574)
虚血性脳卒中	1 (0.4%)	0
眼障害	8 (2.8%)	24 (4.2%)
糖尿病性網膜症	2 (0.7%)	5 (0.9%)
霧視	0	5 (0.9%)
結膜炎	1 (0.4%)	4 (0.7%)
緑内障	0	3 (0.5%)
白内障	1 (0.4%)	2 (0.3%)
核性白内障	0	1 (0.2%)
眼痛	0	1 (0.2%)
流涙増加	0	1 (0.2%)
後囊部混濁	0	1 (0.2%)
網膜症	0	1 (0.2%)
視力障害	0	1 (0.2%)
硝子体出血	0	1 (0.2%)
眼精疲労	1 (0.4%)	0
眼乾燥	1 (0.4%)	0
眼の炎症	1 (0.4%)	0
虹彩血管新生	1 (0.4%)	0
耳および迷路障害	2 (0.7%)	11 (1.9%)
回転性めまい	1 (0.4%)	7 (1.2%)
耳痛	0	2 (0.3%)
耳鳴	1 (0.4%)	1 (0.2%)
突発難聴	0	1 (0.2%)
心臓障害	9 (3.2%)	17 (3.0%)
動悸	4 (1.4%)	8 (1.4%)
狭心症	2 (0.7%)	2 (0.3%)
上室性期外収縮	0	2 (0.3%)
完全房室ブロック	0	1 (0.2%)
徐脈	0	1 (0.2%)
左脚ブロック	0	1 (0.2%)
冠動脈疾患	1 (0.4%)	1 (0.2%)
頻脈	0	1 (0.2%)
急性心筋梗塞	1 (0.4%)	0
不安定狭心症	1 (0.4%)	0
血管障害	6 (2.1%)	19 (3.3%)
高血圧	3 (1.1%)	13 (2.3%)
潮紅	0	2 (0.3%)
ほてり	0	2 (0.3%)
低血圧	0	1 (0.2%)
末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (0.2%)
静脈不全	1 (0.4%)	0
閉塞性動脈硬化症	1 (0.4%)	0
大動脈硬化症	1 (0.4%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (4.9%)	31 (5.4%)
咳嗽	8 (2.8%)	7 (1.2%)
鼻閉	2 (0.7%)	4 (0.7%)
口腔咽頭痛	1 (0.4%)	4 (0.7%)
鼻出血	0	3 (0.5%)
アレルギー性鼻炎	0	3 (0.5%)
副鼻腔うっ血	1 (0.4%)	3 (0.5%)
鼻漏	0	2 (0.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=285)	Lixisenatide (N=574)
しゃっくり	0	1 (0.2%)
湿性咳嗽	0	1 (0.2%)
肺うっ血	1 (0.4%)	1 (0.2%)
季節性鼻炎	0	1 (0.2%)
低音性連続性ラ音	0	1 (0.2%)
上気道の炎症	0	1 (0.2%)
気道うっ血	0	1 (0.2%)
咽頭紅斑	1 (0.4%)	1 (0.2%)
呼吸困難	1 (0.4%)	0
労作性呼吸困難	1 (0.4%)	0
間質性肺疾患	1 (0.4%)	0
咽喉刺激感	1 (0.4%)	0
<b>胃腸障害</b>	<b>57 (20.0%)</b>	<b>235 (40.9%)</b>
悪心	20 (7.0%)	145 (25.3%)
下痢	19 (6.7%)	51 (8.9%)
嘔吐	10 (3.5%)	50 (8.7%)
消化不良	1 (0.4%)	31 (5.4%)
便秘	8 (2.8%)	20 (3.5%)
腹部膨満	2 (0.7%)	18 (3.1%)
腹痛	4 (1.4%)	10 (1.7%)
上腹部痛	2 (0.7%)	8 (1.4%)
胃炎	0	7 (1.2%)
歯痛	3 (1.1%)	5 (0.9%)
腹部不快感	3 (1.1%)	4 (0.7%)
歯周炎	1 (0.4%)	4 (0.7%)
鼓腸	1 (0.4%)	2 (0.3%)
膵炎	0	2 (0.3%)
慢性膵炎	0	2 (0.3%)
逆流性食道炎	0	2 (0.3%)
大腸炎	0	1 (0.2%)
結腸ポリープ	0	1 (0.2%)
齲歯	0	1 (0.2%)
十二指腸潰瘍	0	1 (0.2%)
十二指腸炎	0	1 (0.2%)
おくび	0	1 (0.2%)
変色便	0	1 (0.2%)
食中毒	1 (0.4%)	1 (0.2%)
排便回数増加	0	1 (0.2%)
胃ポリープ	0	1 (0.2%)
歯肉出血	0	1 (0.2%)
痔核	0	1 (0.2%)
胃酸過多	0	1 (0.2%)
過敏性腸症候群	0	1 (0.2%)
口腔内潰瘍形成	0	1 (0.2%)
流涎過多	0	1 (0.2%)
舌潰瘍	0	1 (0.2%)
歯の障害	0	1 (0.2%)
歯の脱落	0	1 (0.2%)
腹部ヘルニア	0	1 (0.2%)
腹部腫瘍	1 (0.4%)	0
下腹部痛	1 (0.4%)	0
腹部圧痛	1 (0.4%)	0
血性下痢	1 (0.4%)	0
憩室	1 (0.4%)	0
口内乾燥	1 (0.4%)	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=285)	Lixisenatide (N=574)
十二指腸ポリープ	1 (0.4%)	0
胃潰瘍	1 (0.4%)	0
胃食道逆流性疾患	2 (0.7%)	0
歯肉炎	2 (0.7%)	0
急性膵炎	1 (0.4%)	0
出血性肛門潰瘍	1 (0.4%)	0
肝胆道系障害	4 (1.4%)	11 (1.9%)
脂肪肝	3 (1.1%)	5 (0.9%)
胆石症	0	3 (0.5%)
肝腫大	1 (0.4%)	2 (0.3%)
肝炎	0	1 (0.2%)
肝細胞損傷	0	1 (0.2%)
胆嚢ポリープ	0	1 (0.2%)
急性肝炎	1 (0.4%)	0
皮膚および皮下組織障害	12 (4.2%)	33 (5.7%)
多汗症	3 (1.1%)	11 (1.9%)
そう痒症	1 (0.4%)	6 (1.0%)
冷汗	0	2 (0.3%)
斑状出血	0	2 (0.3%)
発疹	1 (0.4%)	2 (0.3%)
全身性そう痒症	0	2 (0.3%)
脱毛症	1 (0.4%)	1 (0.2%)
水疱	2 (0.7%)	1 (0.2%)
皮膚炎	0	1 (0.2%)
湿疹	0	1 (0.2%)
神経皮膚炎	0	1 (0.2%)
紅斑性皮疹	0	1 (0.2%)
全身性皮疹	0	1 (0.2%)
皮膚病変	0	1 (0.2%)
蕁麻疹	0	1 (0.2%)
顔面感覚鈍麻	0	1 (0.2%)
接触性皮膚炎	1 (0.4%)	0
過角化	1 (0.4%)	0
嵌入爪	2 (0.7%)	0
寝汗	1 (0.4%)	0
皮膚のつっぱり感	1 (0.4%)	0
筋骨格系および結合組織障害	23 (8.1%)	53 (9.2%)
背部痛	2 (0.7%)	14 (2.4%)
筋痙縮	3 (1.1%)	6 (1.0%)
関節痛	6 (2.1%)	5 (0.9%)
筋骨格痛	2 (0.7%)	5 (0.9%)
筋肉痛	0	4 (0.7%)
関節炎	1 (0.4%)	3 (0.5%)
側腹部痛	1 (0.4%)	3 (0.5%)
変形性関節症	1 (0.4%)	3 (0.5%)
関節腫脹	0	2 (0.3%)
関節周囲炎	1 (0.4%)	2 (0.3%)
腱鞘炎	0	2 (0.3%)
滑液包炎	0	1 (0.2%)
外骨腫	0	1 (0.2%)
筋膜炎	0	1 (0.2%)
関節硬直	0	1 (0.2%)
腰部脊柱管狭窄症	0	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=285)	Lixisenatide (N=574)
筋力低下	0	1 (0.2%)
頸部痛	0	1 (0.2%)
骨端症	0	1 (0.2%)
四肢痛	1 (0.4%)	1 (0.2%)
骨吸収亢進	0	1 (0.2%)
関節リウマチ	0	1 (0.2%)
肩回旋筋腱板症候群	0	1 (0.2%)
変形性脊椎症	1 (0.4%)	1 (0.2%)
滑膜炎	0	1 (0.2%)
腱炎	0	1 (0.2%)
筋膜疼痛症候群	0	1 (0.2%)
筋骨格硬直	0	1 (0.2%)
筋骨格不快感	0	1 (0.2%)
椎間板変性症	0	1 (0.2%)
脊椎すべり症	0	1 (0.2%)
弾発指	3 (1.1%)	0
筋緊張	1 (0.4%)	0
筋骨格系胸痛	2 (0.7%)	0
四肢不快感	1 (0.4%)	0
口腔内の外骨性隆起	1 (0.4%)	0
<b>腎および尿路障害</b>	<b>3 (1.1%)</b>	<b>12 (2.1%)</b>
尿管結石	0	2 (0.3%)
頻尿	0	2 (0.3%)
排尿困難	1 (0.4%)	1 (0.2%)
血尿	0	1 (0.2%)
夜間頻尿	0	1 (0.2%)
腎嚢胞	0	1 (0.2%)
急性腎不全	0	1 (0.2%)
有痛性排尿困難	0	1 (0.2%)
尿閉	1 (0.4%)	1 (0.2%)
尿流量減少	0	1 (0.2%)
腎結石症	1 (0.4%)	0
腎盂腎杯拡張症	1 (0.4%)	0
<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>1 (0.4%)</b>	<b>7 (1.2%)</b>
良性前立腺肥大症	0	3 (0.5%)
勃起不全	0	2 (0.3%)
亀頭炎	0	1 (0.2%)
膣ポリープ	0	1 (0.2%)
膣分泌物	1 (0.4%)	0
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>22 (7.7%)</b>	<b>71 (12.4%)</b>
無力症	3 (1.1%)	17 (3.0%)
疲労	4 (1.4%)	16 (2.8%)
注射部位そう痒感	0	9 (1.6%)
注射部位疼痛	4 (1.4%)	6 (1.0%)
注射部位紅斑	0	5 (0.9%)
空腹	3 (1.1%)	4 (0.7%)
悪寒	0	3 (0.5%)
末梢性浮腫	3 (1.1%)	3 (0.5%)
疼痛	0	3 (0.5%)
インフルエンザ様疾患	2 (0.7%)	2 (0.3%)
倦怠感	0	2 (0.3%)
発熱	3 (1.1%)	2 (0.3%)
顔面浮腫	0	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=285)	Lixisenatide (N=574)
顔面痛	0	1 (0.2%)
熱感	0	1 (0.2%)
びくびく感	0	1 (0.2%)
注射部位出血	0	1 (0.2%)
注射部位過敏反応	0	1 (0.2%)
注射部位硬結	0	1 (0.2%)
注射部位発疹	0	1 (0.2%)
注射部位反応	1 (0.4%)	1 (0.2%)
注射部位蕁麻疹	0	1 (0.2%)
浮腫	1 (0.4%)	1 (0.2%)
口渇	0	1 (0.2%)
心突然死	0	1 (0.2%)
注射部位腫脹	0	1 (0.2%)
注射部位結節	0	1 (0.2%)
炎症	0	1 (0.2%)
非心臓性胸痛	1 (0.4%)	1 (0.2%)
胸痛	1 (0.4%)	0
高熱	1 (0.4%)	0
臨床検査	16 (5.6%)	41 (7.1%)
血中ブドウ糖減少	4 (1.4%)	20 (3.5%)
リパーゼ増加	3 (1.1%)	8 (1.4%)
血中アミラーゼ増加	0	4 (0.7%)
血中カルシトニン増加	2 (0.7%)	4 (0.7%)
ヘモグロビン減少	1 (0.4%)	3 (0.5%)
体重減少	1 (0.4%)	3 (0.5%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.2%)
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	1 (0.2%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.2%)
心拍数増加	0	1 (0.2%)
隣酵素増加	3 (1.1%)	1 (0.2%)
ヘマトクリット減少	1 (0.4%)	0
肝酵素上昇	1 (0.4%)	0
腎機能検査異常	1 (0.4%)	0
傷害、中毒および処置合併症	15 (5.3%)	28 (4.9%)
転倒	5 (1.8%)	3 (0.5%)
関節捻挫	0	3 (0.5%)
挫傷	2 (0.7%)	3 (0.5%)
交通事故	0	2 (0.3%)
肉離れ	1 (0.4%)	2 (0.3%)
皮膚裂傷	1 (0.4%)	2 (0.3%)
下肢骨折	0	2 (0.3%)
処置による悪心	0	2 (0.3%)
動物咬傷	0	1 (0.2%)
節足動物咬傷	1 (0.4%)	1 (0.2%)
節足動物刺傷	1 (0.4%)	1 (0.2%)
肋骨骨折	0	1 (0.2%)
むち打ち損傷	0	1 (0.2%)
手首関節骨折	0	1 (0.2%)
擦過傷	0	1 (0.2%)
創傷	1 (0.4%)	1 (0.2%)
半月板障害	0	1 (0.2%)
四肢損傷	0	1 (0.2%)
胸部損傷	0	1 (0.2%)
薬剤誤投与	1 (0.4%)	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=285)	Lixisenatide (N=574)
処置による疼痛	0	1 (0.2%)
足関節部骨折	1 (0.4%)	0
足骨折	1 (0.4%)	0
刺創	1 (0.4%)	0
ストレス骨折	1 (0.4%)	0
尺骨骨折	1 (0.4%)	0
外科および内科処置	3 (1.1%)	3 (0.5%)
ポリープ切除	0	1 (0.2%)
抜歯	0	1 (0.2%)
経皮的冠インターベンション	3 (1.1%)	1 (0.2%)

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide group.

PGM=PRODOPS\AVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6015m\_s\_t.sas  
OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_teae\_6015m\_s\_t\_i.rtf (07JUL2011 - 17:34)

2.25.4.2.3 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治験薬との因果関係が否定されない TEAE を、全評価期間及び 24 週間の投与期間についてそれぞれ表 122 及び表 123 に示した。治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現率は、リキシセナチド群で 48.4% (278/574 名)、プラセボ群で 31.9% (91/285 名) であり、リキシセナチド群の方が高かった。24 週間の投与期間でも一致した結果が認められた。

治験薬との因果関係が否定できない悪心の発現率は、リキシセナチド群で 23.3% (134/574 名)、プラセボ群で 4.2% (12/285 名) であり、リキシセナチド群の方が高かった。

治験薬との因果関係が否定できない嘔吐の発現率は、リキシセナチド群で 7.1% (41/574 名)、プラセボ群で 1.1% (3/285 名) であり、リキシセナチド群の方が高かった。

治験薬との因果関係が否定できない下痢の発現率は、リキシセナチド群で 3.7% (21/574 名)、プラセボ群で 3.9% (11/285 名) であり、両群で同程度であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 122 - 全評価期間での治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団  
(EFC6015 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=285)	Lixisenatide (N=574)
Any class	91 (31.9%)	278 (48.4%)
感染症および寄生虫症	3 (1.1%)	4 (0.7%)
胃腸炎	2 (0.7%)	2 (0.3%)
耳感染	0	1 (0.2%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.2%)
口腔ヘルペス	1 (0.4%)	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.4%)	0
白血球減少症	1 (0.4%)	0
内分泌障害	0	2 (0.3%)
慢性甲状腺炎	0	1 (0.2%)
甲状腺C細胞過形成	0	1 (0.2%)
代謝および栄養障害	40 (14.0%)	128 (22.3%)
低血糖症	36 (12.6%)	111 (19.3%)
食欲減退	5 (1.8%)	23 (4.0%)
無自覚性低血糖	2 (0.7%)	0
食欲亢進	1 (0.4%)	0
精神障害	0	6 (1.0%)
激越	0	1 (0.2%)
不安	0	1 (0.2%)
神経過敏	0	1 (0.2%)
落ち着きのなさ	0	1 (0.2%)
身体化障害	0	1 (0.2%)
消極的思考	0	1 (0.2%)
神経系障害	15 (5.3%)	56 (9.8%)
浮動性めまい	5 (1.8%)	32 (5.6%)
頭痛	7 (2.5%)	12 (2.1%)
振戦	3 (1.1%)	10 (1.7%)
味覚異常	0	3 (0.5%)
傾眠	0	2 (0.3%)
意識変容状態	0	1 (0.2%)
自律神経失調	0	1 (0.2%)
灼熱感	0	1 (0.2%)
脳梗塞	0	1 (0.2%)
糖尿病性ニューロパチー	0	1 (0.2%)
注意力障害	0	1 (0.2%)
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (0.2%)
失神寸前の状態	0	1 (0.2%)
無嗅覚	1 (0.4%)	0
眼障害	4 (1.4%)	8 (1.4%)
霧視	0	3 (0.5%)
糖尿病性網膜症	3 (1.1%)	2 (0.3%)
白内障	0	1 (0.2%)
緑内障	0	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=285)	Lixisenatide (N=574)
視力低下	0	1 (0.2%)
虹彩血管新生	1 (0.4%)	0
耳および迷路障害	0	2 (0.3%)
回転性めまい	0	2 (0.3%)
心臓障害	3 (1.1%)	7 (1.2%)
動悸	2 (0.7%)	3 (0.5%)
上室性期外収縮	0	2 (0.3%)
狭心症	1 (0.4%)	1 (0.2%)
頻脈	0	1 (0.2%)
血管障害	2 (0.7%)	4 (0.7%)
潮紅	0	1 (0.2%)
高血圧	2 (0.7%)	1 (0.2%)
ほてり	0	1 (0.2%)
閉塞性動脈硬化症	0	1 (0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.7%)	2 (0.3%)
鼻出血	0	1 (0.2%)
しゃっくり	0	1 (0.2%)
労作性呼吸困難	1 (0.4%)	0
間質性肺疾患	1 (0.4%)	0
胃腸障害	33 (11.6%)	182 (31.7%)
悪心	12 (4.2%)	134 (23.3%)
嘔吐	3 (1.1%)	41 (7.1%)
消化不良	1 (0.4%)	22 (3.8%)
下痢	11 (3.9%)	21 (3.7%)
便秘	6 (2.1%)	15 (2.6%)
腹部膨満	1 (0.4%)	11 (1.9%)
腹痛	3 (1.1%)	5 (0.9%)
胃炎	1 (0.4%)	5 (0.9%)
腹部不快感	1 (0.4%)	4 (0.7%)
上腹部痛	2 (0.7%)	4 (0.7%)
胃食道逆流性疾患	0	2 (0.3%)
急性膵炎	1 (0.4%)	2 (0.3%)
逆流性食道炎	1 (0.4%)	2 (0.3%)
下腹部痛	1 (0.4%)	1 (0.2%)
おくび	0	1 (0.2%)
鼓腸	1 (0.4%)	1 (0.2%)
びらん性胃炎	0	1 (0.2%)
舌炎	0	1 (0.2%)
胃酸過多	0	1 (0.2%)
過敏性腸症候群	0	1 (0.2%)
膵炎	0	1 (0.2%)
流涎過多	0	1 (0.2%)
結腸ポリープ	1 (0.4%)	0
憩室	1 (0.4%)	0
口内乾燥	1 (0.4%)	0
十二指腸ポリープ	1 (0.4%)	0
硬便	1 (0.4%)	0
肝胆道系障害	0	2 (0.3%)
胆嚢炎	0	1 (0.2%)
肝炎	0	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=285)	Lixisenatide (N=574)
皮膚および皮下組織障害	5 (1.8%)	13 (2.3%)
多汗症	2 (0.7%)	5 (0.9%)
冷汗	0	3 (0.5%)
そう痒症	0	2 (0.3%)
全身性そう痒症	0	2 (0.3%)
湿疹	0	1 (0.2%)
蕁麻疹	0	1 (0.2%)
水疱	1 (0.4%)	0
そう痒性皮疹	1 (0.4%)	0
色素沈着障害	1 (0.4%)	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.1%)	3 (0.5%)
筋痙縮	1 (0.4%)	1 (0.2%)
筋肉痛	0	1 (0.2%)
変形性関節症	0	1 (0.2%)
背部痛	1 (0.4%)	0
弾発指	1 (0.4%)	0
腎および尿路障害	0	1 (0.2%)
尿管結石	0	1 (0.2%)
生殖系および乳房障害	2 (0.7%)	0
良性前立腺肥大症	2 (0.7%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (3.9%)	48 (8.4%)
無力症	3 (1.1%)	13 (2.3%)
疲労	1 (0.4%)	8 (1.4%)
注射部位そう痒感	0	8 (1.4%)
注射部位紅斑	0	5 (0.9%)
注射部位疼痛	3 (1.1%)	5 (0.9%)
空腹	0	3 (0.5%)
注射部位反応	1 (0.4%)	2 (0.3%)
倦怠感	1 (0.4%)	2 (0.3%)
悪寒	0	1 (0.2%)
顔面浮腫	0	1 (0.2%)
びくびく感	0	1 (0.2%)
注射部位出血	0	1 (0.2%)
注射部位過敏反応	0	1 (0.2%)
注射部位硬結	0	1 (0.2%)
注射部位発疹	0	1 (0.2%)
注射部位蕁麻疹	0	1 (0.2%)
注射部位結節	0	1 (0.2%)
高熱	1 (0.4%)	0
浮腫	1 (0.4%)	0
臨床検査	15 (5.3%)	35 (6.1%)
血中ブドウ糖減少	6 (2.1%)	19 (3.3%)
リパーゼ増加	3 (1.1%)	8 (1.4%)
血中カルシトニン増加	3 (1.1%)	4 (0.7%)
血中アミラーゼ増加	1 (0.4%)	3 (0.5%)
体重減少	0	2 (0.3%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.2%)
好中球数減少	0	1 (0.2%)
白血球数減少	0	1 (0.2%)
隣酵素増加	3 (1.1%)	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=285)	Lixisenatide (N=574)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.2%)
処置による悪心	0	1 (0.2%)
外科および内科処置	1 (0.4%)	0
経皮的冠インターベンション	1 (0.4%)	0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE related to investigational product.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide group.

PGM=PRODOPS\AVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6015\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_relation\_6015\_s\_t\_i.rtf (07JUL2011 - 17:31)

表 123 - 24 週間の投与期間での治験薬との因果関係が否定されない TEAE - 安全性解析対象集団  
(EFC6015 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=285)	Lixisenatide (N=574)
Any class	67 (23.5%)	244 (42.5%)
感染症および寄生虫症	2 (0.7%)	3 (0.5%)
胃腸炎	2 (0.7%)	2 (0.3%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.2%)
血液およびリンパ系障害	1 (0.4%)	0
白血球減少症	1 (0.4%)	0
内分泌障害	0	1 (0.2%)
甲状腺 C 細胞過形成	0	1 (0.2%)
代謝および栄養障害	26 (9.1%)	99 (17.2%)
低血糖症	21 (7.4%)	81 (14.1%)
食欲減退	5 (1.8%)	22 (3.8%)
無自覚性低血糖	1 (0.4%)	0
精神障害	0	3 (0.5%)
激越	0	1 (0.2%)
神経過敏	0	1 (0.2%)
消極的思考	0	1 (0.2%)
神経系障害	12 (4.2%)	47 (8.2%)
浮動性めまい	4 (1.4%)	28 (4.9%)
頭痛	6 (2.1%)	11 (1.9%)
振戦	1 (0.4%)	7 (1.2%)
味覚異常	0	3 (0.5%)
傾眠	0	2 (0.3%)
意識変容状態	0	1 (0.2%)
糖尿病性ニューロパシー	0	1 (0.2%)
注意力障害	0	1 (0.2%)
無嗅覚	1 (0.4%)	0
眼障害	2 (0.7%)	5 (0.9%)
霧視	0	2 (0.3%)
白内障	0	1 (0.2%)
糖尿病性網膜症	1 (0.4%)	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=285)	Lixisenatide (N=574)
緑内障	0	1 (0.2%)
虹彩血管新生	1 (0.4%)	0
耳および迷路障害	0	2 (0.3%)
回転性めまい	0	2 (0.3%)
心臓障害	2 (0.7%)	6 (1.0%)
動悸	2 (0.7%)	3 (0.5%)
上室性期外収縮	0	2 (0.3%)
頻脈	0	1 (0.2%)
血管障害	0	3 (0.5%)
潮紅	0	1 (0.2%)
高血圧	0	1 (0.2%)
ほてり	0	1 (0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.7%)	2 (0.3%)
鼻出血	0	1 (0.2%)
しゃっくり	0	1 (0.2%)
労作性呼吸困難	1 (0.4%)	0
間質性肺疾患	1 (0.4%)	0
胃腸障害	27 (9.5%)	169 (29.4%)
悪心	11 (3.9%)	126 (22.0%)
嘔吐	1 (0.4%)	39 (6.8%)
下痢	9 (3.2%)	20 (3.5%)
消化不良	1 (0.4%)	20 (3.5%)
腹部膨満	1 (0.4%)	11 (1.9%)
便秘	5 (1.8%)	10 (1.7%)
腹部不快感	1 (0.4%)	4 (0.7%)
上腹部痛	1 (0.4%)	4 (0.7%)
胃炎	0	4 (0.7%)
腹痛	3 (1.1%)	3 (0.5%)
おくび	0	1 (0.2%)
鼓腸	1 (0.4%)	1 (0.2%)
胃酸過多	0	1 (0.2%)
過敏性腸症候群	0	1 (0.2%)
逆流性食道炎	0	1 (0.2%)
流涎過多	0	1 (0.2%)
下腹部痛	1 (0.4%)	0
口内乾燥	1 (0.4%)	0
急性膵炎	1 (0.4%)	0
肝胆道系障害	0	1 (0.2%)
肝炎	0	1 (0.2%)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.7%)	12 (2.1%)
多汗症	1 (0.4%)	5 (0.9%)
冷汗	0	2 (0.3%)
そう痒症	0	2 (0.3%)
全身性そう痒症	0	2 (0.3%)
蕁麻疹	0	1 (0.2%)
水疱	1 (0.4%)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.7%)	2 (0.3%)
筋痙縮	1 (0.4%)	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=285)	Lixisenatide (N=574)
筋肉痛	0	1 (0.2%)
弾発指	1 (0.4%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (2.5%)	43 (7.5%)
無力症	1 (0.4%)	10 (1.7%)
注射部位そう痒感	0	8 (1.4%)
疲労	1 (0.4%)	7 (1.2%)
注射部位紅斑	0	5 (0.9%)
注射部位疼痛	2 (0.7%)	5 (0.9%)
空腹	0	3 (0.5%)
倦怠感	0	2 (0.3%)
悪寒	0	1 (0.2%)
顔面浮腫	0	1 (0.2%)
びくびく感	0	1 (0.2%)
注射部位出血	0	1 (0.2%)
注射部位過敏反応	0	1 (0.2%)
注射部位発疹	0	1 (0.2%)
注射部位反応	1 (0.4%)	1 (0.2%)
注射部位蕁麻疹	0	1 (0.2%)
注射部位結節	0	1 (0.2%)
高熱	1 (0.4%)	0
浮腫	1 (0.4%)	0
臨床検査	6 (2.1%)	22 (3.8%)
血中ブドウ糖減少	2 (0.7%)	13 (2.3%)
血中カルシトニン増加	0	3 (0.5%)
リパーゼ増加	2 (0.7%)	3 (0.5%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.2%)
血中アマラーゼ増加	0	1 (0.2%)
体重減少	0	1 (0.2%)
隣酵素増加	2 (0.7%)	1 (0.2%)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.2%)
処置による悪心	0	1 (0.2%)

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE related to investigational product.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide group.

PGM=PRODOPPS\AVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6015m\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_relation\_6015m\_s\_t\_i.rtf (07JUL2011 - 17:35)

#### 2.25.4.2.4 死亡

本治験中に、リキシセナチド群の2名が全評価期間中（投与期間及び最終投与後3日までの期間）に死亡した。また、リキシセナチド群及びプラセボ群の各1名が治験薬の投与中止後に死亡した。

全評価期間中に死亡したリキシセナチド群2名の死に至る TEAE は、心筋梗塞(患者番号\*L6015637)及び突然死(患者番号\*L6015006)であった。治験薬の投与中止後の死亡は、リキシセナチド群の、治験薬投与中止後に肺炎及び胆管炎が発現し、その治療後の多臓器不全での死亡(患者番号\*L6015128)、及びプラセボ群の、治験薬投与中止後に発現した呼吸不全での死亡(患者番号\*L6015313)、各1名であった。

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

4名とも治験薬との因果関係が否定できると判断された。

以下に死亡4名の詳細について記載する。

1. 患者番号\*L6015637、死亡／心筋梗塞、リキシセナチド群

---

患者情報：	患者番号*L6015637、白人、女性、73歳、発現時リキシセナチド1日1回（QD）20 µg
有害事象名：	心筋梗塞（重篤）、インフルエンザ
因果関係：	心筋梗塞：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）
関連病歴：	高血圧、喘息、慢性胆嚢炎、胆嚢切除、肥満、情動障害、白内障、腎結石症、慢性脳虚血、糖尿病性網膜症、糖尿病性ニューロパチー、骨端症、心不全 NYHA 分類2度、狭心症、うっ血性心不全
併用薬：	Gliclazide, metformin, beclometasone dipropionate, acetylsalicylic acid, hydrochlorothiazide, losartan, diltiazem, paracetamol
処置：	（該当せず）
経過：	〔Day 1～7〕 10 µg、〔Day 8～14〕 15 µg、〔Day 15～348〕 20 µgQD 投与。 Day 348（12:00）、自宅にて胸痛を認め、重度の心筋梗塞（報告事象名：致死的な心筋梗塞）と診断された。同日（14:00）、病院への搬送中に被験者は心筋梗塞のため死亡した。 Day 348、治験薬の最終投与を受けていた。剖検は行われなかった。
転帰：	死亡（Day 348）

---

2. 患者番号\*L6015006、死亡／心突然死、リキシセナチド群

---

患者情報：	患者番号*L6015006、黒人、男性、47歳、発現時リキシセナチド1日1回（QD）15 µg
有害事象名：	心突然死（重篤）
因果関係：	否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）
関連病歴：	便秘、胸やけ、爪真菌症、高脂血症、脂質異常症
併用薬：	Gliclazide, metformin, calcium carbonate-magnesia, pravastatin
処置：	（該当せず）
経過：	〔Day 1～7〕 10 µg、〔Day 8～17〕 15 µgQD 投与。 Day 17、患者は仕事に典型的な狭心痛を認め、血行動態不安定で倒れ、無反応となった。心肺蘇生を試みるも奏効せず、救急外来到着時に死亡が宣告された（22:30）。死因は心筋梗塞であると考えられた。 Day 17、治験薬の最終投与を受けていた。 剖検が行われ、両心室肥大を伴う心拡大、左前下行枝及び右冠動脈の重度の冠動脈粥状硬化症、下腹部の中等度の限局性大動脈粥状硬化症（初期の糖尿病性糸球体硬化症）、肺うっ血、浮腫が認められた。 剖検報告書によると、死亡の直接の原因は心不整脈に伴う突然で予期できない心突然死（報告事象名：心突然死）であった。
転帰：	死亡（Day 17）

---

3. 患者番号\*L6015128、死亡／肺炎／胆管炎／多臓器不全、リキシセナチド群

---

患者情報：	患者番号*L6015128、アジア人、男性、68歳、リキシセナチド投与中止後発現
有害事象名：	肺炎（重篤）、胆管炎（重篤）、多臓器不全（重篤）、消化不良、低血糖症、注射部位硬結、高血圧、上気道感染
因果関係：	全重篤な有害事象：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）
関連病歴：	胃痙攣、十二指腸潰瘍、高血圧、尿路結石、糖尿病性網膜症、狭心症、糖尿病性ニューロパチー、脂肪肝、肥満、足部白癬、近視、爪白癬、裂孔ヘルニア、便秘、心筋梗塞、結腸ポリープ、慢性胃炎、不整脈、白内障、心房細動、うっ血性心不全、全身浮腫、結腸ポリ

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

一ブ切除、脂質異常症、歯槽膿漏、糖尿病性腎症、逆流性食道炎、萎縮性胃炎、腎小嚢胞、花粉アレルギー、腰痛症、冠動脈バイパス移植

併用薬 : Glimepiride, urea, taraxacum citrate, butenafine hydrochloride, nifedipine, amiodarone hydrochloride, acetylsalicylic acid, valsartan, lansoprazole, unspecified herbal medicine, omeprazole, PL gran, dextromethorphan hydrobromide, aminophylline hydrate, carperitide, cefepime hydrochloride, famotidine, furosemide, heparin sodium, insulin human, midazolam, pazufloxacin, methylprednisolone sodium succinate

処置 : 肺炎、胆管炎、多臓器不全 : なし (投与中止後発現)

経過 : [Day 1~7] 10 µg、[Day 8~14] 15 µg、[Day 15~288] 20 µgQD 投与。  
Day 288、治験依頼者により誤って非盲検化されたため、治験薬の投与が中止された。

投与中止 236 日後、息切れを伴う発熱 (38.5°C) が発現し、両側下の肺炎と診断された。投与中止 237 日後 (Day 525)、体温 37.2°C、血圧 146/75 mm Hg、軽度の足部浮腫、聴診で両側ラ音が認められ、酸素補給 10 L/分で酸素飽和度 81%の状態、緊急治療室へ来院した。患者は入院し、胸部 X 線検査の結果から重度の肺炎 (報告事象名 : 肺炎) の診断が確定された。CT スキャンで、両側にエアブロンコグラムを伴う、びまん性の浸潤影が肺に認められた。心電図で左室壁運動減少を伴い駆出率 50~55%、陳旧性心筋梗塞、左心房拡張、両側胸水が認められた。C-反応性蛋白は 14 (単位及び基準範囲不明)、白血球数は 14,300 (単位及び基準範囲不明) 乳酸脱水素酵素は 751 (単位及び基準範囲不明) であった。患者は心不全及び陳旧性心筋梗塞を併発した肺炎と診断された。その後換気を要する進行性の呼吸状態悪化が発現した。患者は静注の aminophylline hydrate, carperitide, cefepime hydrochloride, famotidine, furosemide, heparin sodium, insulin human, midazolam, pazufloxacin, methylprednisolone sodium succinate により治療された。レジオネラの尿中抗原検査、肺炎球菌の尿中抗原検査、クロストリジウム・ディフィシルの抗原 (toxin A/B) 検査が行われ、結果は陰性であった。

投与中止 241 日後、間質性の陰影及び酸素供給が改善し、methylprednisolone sodium succinate 40 mg/日及び pazufloxacin mesilate 1000 mg の 1 日 2 回の 5 日間静注投与により治療された。不明な日付に、腎不全と診断され、血中尿素窒素 (値不明) 及びクレアチニン (値不明) の上昇が認められた。

投与中止 242 日後、細胞診で炎症性反応が認められ、カリニ肺炎は否定された。

投与中止 248 日後、炎症性反応は改善され、患者は抜管された。

投与中止 249 日後、呼吸状態が悪化し、再び挿管された。

投与中止 268 日後 (Day 556)、重度の胆管炎 (報告事象名 : 胆管炎) と診断され、同日、気管切開が実施された。人工呼吸は継続され、肺炎再発及び胆道感染のため抗生物質の投与を再開された。同時に、肝機能及び腎機能の一時的な悪化があった (値の記載なし)。

投与中止 293 日後 (Day 581)、総ビリルビンの顕著な上昇 (値不明) を伴う黄疸の発現が認められた。同日、重度の多臓器不全 (報告事象名 : 多臓器不全) が発現した。

投与中止 309 日後、総ビリルビン 18.9 (単位及び基準範囲不明)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 29 (単位及び基準範囲不明)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ 14 (単位及び基準範囲不明)、アルカリホスファターゼ 777 (単位及び基準範囲不明)、γ グルタミルトランスペプチダーゼ 66 (単位及び基準範囲不明)、クレアチニン 34.3 (単位及び基準範囲不明)、白血球数 14700 (単位及び基準範囲不明)、赤血球 258 (単位及び基準範囲不明)、ヘモグロビン 7.6、ヘマトクリット 23.0、血小板 2.7 (単位及び基準範囲不明) であった。

投与中止 311 日後 (Day 599、22:35)、多臓器不全のため病院にて死亡した。主な死因は感染であった。死亡時に肺炎及び胆管炎の転帰は未回復であった。剖検は行われなかった。

転帰 : 肺炎、胆管炎 : 未回復、多臓器不全 : 死亡 (Day 599/投与中止 311 日後)

#### 4. 患者番号\*L6015313、死亡／胆道仙痛／多発性筋炎／呼吸不全、プラセボ群

患者情報：	患者番号*L6015313、白人、女性、72歳、発現時プラセボ
有害事象名：	胆道仙痛（重篤）、多発性筋炎（重篤）、呼吸不全（重篤）、そう痒症、トランスアミナーゼ上昇、錯感覚、うつ病
因果関係：	全重篤な有害事象：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）
関連病歴：	胆嚢切除、薬物アレルギー、総胆管結石症手術、白内障手術、リウマチ性関節炎、高血圧、陰部脂肪腫切除、脂質異常症、ファーター乳頭狭窄に対する乳頭切開
併用薬：	Gliclazide, insulin glargine, insulin glulisine, pioglitazone, fenofibrate, imidapril, metoprolol, chondroitin sulfate sodium, baralgina, ciprofloxacin hydrochloride, ursodeoxycholic acid, citalopram hydrobromide, pyridoxine, alprazolam, prednisone, folic acid, insulin human, potassium chloride, colecalciferol-calcium carbonate, lansoprazole, methotrexate
処置：	なし（治験薬投与中止後の発現）
経過：	<p>Day 1、ベースライン時、ALT 16 IU/L で正常（基準範囲：6～32 IU/L）、AST 17 IU/L で正常（基準範囲：9～34 IU/L）、GGT 27 IU/L で正常（基準範囲：5～50 IU/L）であった。2010/01（日付不明）、ビリルビン 6.0 μmol/L で正常（基準範囲：3～21 μmol/L）であったが、肝機能検査値（ALT 及び AST、値の記載なし）及びクレアチンキナーゼ（CK、値の記載なし）は上昇しており、これは fibrates 及び pioglitazone による可能性が疑われた。両剤はその後、投与中止された。fibrates 及び pioglitazone の投与中止にもかかわらず、肝機能検査値（ALT 及び AST）上昇は、胆汁うっ滞を示す酵素（AP [値の記載なし] 及び GGT）の値と共に悪化していた。</p> <p>Day 366、ALT 85 IU/L（2.7 x ULN [基準値上限の 2.7 倍]）及び AST 75 IU/L（2.2 x ULN）と、中等度のトランスアミナーゼ上昇（報告事象名：アミノトランスフェラーゼ上昇）が発現した。</p> <p>Day 375、超音波検査で総胆管結石症や肝臓の変化は認められなかった。本報告書報告日の時点で、患者はプラセボ 20 μg/日を投与されていた。治験薬はトランスアミナーゼ上昇（報告事象名：アミノトランスフェラーゼ上昇）のため投与中止された。</p> <p>Day 376、治験薬の投与は中止された。</p> <p>投与中止 11 日後、以下のように、ALT が 340 IU/L（10.6 x ULN）へ上昇し、AST は 285 IU/L（8.4 x ULN）へ上昇し、同時に GGT は 249 IU/L（5.0 x ULN）へ上昇した。</p> <p>ALT（基準範囲: 6～32 IU/L）： [Day 1] 16 → [Day 255] 24 → [Day 366] 85（2.7 x ULN） → [Day 372] 102（3.2 x ULN） → [投与中止 11 日後] 340（10.6 x ULN） → [投与中止 102 日後] 346（10.8 x ULN）</p> <p>AST（基準範囲: 9～34 IU/L）： [Day 1] 17 → [Day 255] 26 → [Day 366] 75（2.2 x ULN） → [Day 372] 84（2.5 x ULN） → [投与中止 11 日後] 285（8.4 x ULN） → [投与中止 102 日後] 170（5.0 x ULN）</p> <p>GGT（基準範囲: 5～50 IU/L）： [Day 1] 27 → [Day 255] 20 → [Day 366] 19 → [Day 372] 19 → [投与中止 11 日後] 249（5.0 x ULN） → [投与中止 102 日後] 33</p> <p>ビリルビン（基準範囲: 3～21 μmol/L）： [Day 1] 6 → [Day 255] 6 → [Day 366] 6 → [Day 372] 5 → [投与中止 11 日後] 8 → [投与中止 102 日後] 7</p> <p>投与中止 13 日後、再発性、中等度の胆道仙痛（報告事象名：総胆管結石症による胆道仙痛）が発現した。</p> <p>投与中止 17 日後（Day 393）、患者は入院し、碎石及び胆石摘出を伴う内視鏡的逆行性胆道膵管撮影を受けた。術後、患者は炎症性パラメータのわずかな上昇が認められ、ciprofloxacin による治療後に正常化した。アミラーゼ上昇の併発はなかった。</p> <p>投与中止 26 日後、胆道仙痛（報告事象名：総胆管結石症による胆道仙痛）は回復し、患者は退院した。退院後、筋力低下の進行を訴え、神経科医により行われた臨床検査の再検</p>

\*新薬承認情報提供時に置き換え

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

査にて CK-MB 上昇が認められた。

投与中止 62 日後、多発性筋炎の発現が認められ、中等度、非重篤と評価された。患者は既往歴として 1999 年からの関節リウマチがあり、リウマチ専門医の診察を受け、リウマチ性多発筋痛と診断され、prednisolone の投与が開始された。

投与中止 102 日後、ALT 346 IU/L (10.8 x ULN) の上昇と AST 170 IU/L (5.0 x ULN) の上昇が認められた。

投与中止 104 日後 (Day 480)、症状 (上肢脱力、運動困難、四肢脱力、歩行及び嚥下困難) 進行のため入院し、ミオグロビン及びアミノトランスフェラーゼ (トランスアミナーゼ上昇) の高値が認められた。患者は自分の体を洗うことや髪をブラッシングすることができず、頻繁に転倒していた。検査の結果、中等度の多発性筋炎 (報告事象名: 多発性筋炎) と診断され methotrexate 10 mg (皮下投与)、folic acid、lansoprazole、calcium-vitamin D、human insulin、insulin glargine、potassium chloride により治療され、prednisolone の投与量は 50 mg/日に増量された。入院中、運動性及び嚥下にわずかな改善が見られ、可溶性核抗原抗体は陰性であったが、筋肉酵素は高値のままであった。

投与中止 117 日後、methotrexate の投与量は 15 mg (皮下投与) へ増量された。

投与中止 122 日後、患者は退院した。

投与中止 190 日後、患者は多発性筋炎が進行したため、呼吸筋が侵され呼吸困難及び呼吸不全を引き起こし、重度の呼吸不全 (報告事象名: 呼吸不全) が発現した。

投与中止 193 日後 (Day 569)、患者は入院し、粘膜分泌物の吸引を伴う気管支鏡検査を受けた。患者は酸素補給及び ciprofloxacin により治療された。

投与中止 196 日後 (Day 572、15:00)、呼吸不全のため死亡した。死亡時にトランスアミナーゼ上昇及び多発性筋炎の転帰は未回復であった。剖検を行われた。

後日、剖検報告を治験責任医師から受理した。剖検報告の結論は、組織学的に証明された全般化のない肝細胞癌 (平均 5 cm の大きさ)、多発性筋炎、左大腿静脈血栓症、両側連続性肺塞栓症 (新及び旧)、両側気管支肺炎であった。

転 帰 : 胆道仙痛 : 回復 (Day 402)、多発性筋炎 : 未回復、呼吸不全 : 死亡 (Day 572/投与中止 196 日後)

---

### 2.25.4.2.5 重篤な有害事象

すべての重篤な TEAE を、全評価期間及び 24 週間の投与期間についてそれぞれ表 124 及び表 125 に示す。全評価期間中に、リキシセナチド群で 10.1% (58/574 名) 及びプラセボ群で 12.3% (35/285 名) に重篤な TEAE が発現した。最も頻繁に報告された重篤な TEAE は心臓障害 (器官別大分類) に属するものであり、リキシセナチド群で 2.1% (12/574 名)、プラセボ群で 1.8% (5/285 名) で発現した。24 週間の投与期間での重篤な TEAE の発現率はリキシセナチド群で 3.5% (20/574 名)、プラセボ群で 5.6% (16/285 名) であり、いずれも 6% 未満であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 124 - 全評価期間での重篤な TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6015 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=285)	Lixisenatide (N=574)
Any class	35 (12.3%)	58 (10.1%)
感染症および寄生虫症	6 (2.1%)	3 (0.5%)
尿路感染	1 (0.4%)	2 (0.3%)
レプトスピラ症	0	1 (0.2%)
急性腎盂腎炎	0	1 (0.2%)
蜂巣炎	2 (0.7%)	0
肺炎	1 (0.4%)	0
ヘルペス性大腸炎	1 (0.4%)	0
細菌性関節炎	1 (0.4%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	4 (1.4%)	6 (1.0%)
脳の良性新生物	0	1 (0.2%)
胃癌	0	1 (0.2%)
声門癌	0	1 (0.2%)
直腸癌	0	1 (0.2%)
直腸S状結腸癌	0	1 (0.2%)
前立腺癌	0	1 (0.2%)
乳癌	2 (0.7%)	0
肝の悪性新生物	1 (0.4%)	0
子宮平滑筋腫	1 (0.4%)	0
免疫系障害	0	2 (0.3%)
アナフィラキシーショック	0	1 (0.2%)
節足動物刺傷アレルギー	0	1 (0.2%)
代謝および栄養障害	2 (0.7%)	1 (0.2%)
低血糖症	1 (0.4%)	1 (0.2%)
高血糖	1 (0.4%)	0
精神障害	0	2 (0.3%)
うつ病	0	1 (0.2%)
単純型統合失調症	0	1 (0.2%)
統合失調症、妄想型	0	1 (0.2%)
神経系障害	6 (2.1%)	6 (1.0%)
脳梗塞	0	2 (0.3%)
一過性脳虚血発作	1 (0.4%)	2 (0.3%)
第7脳神経麻痺	1 (0.4%)	1 (0.2%)
虚血性脳卒中	1 (0.4%)	1 (0.2%)
浮動性めまい	1 (0.4%)	0
本態性振戦	1 (0.4%)	0
ラクナ梗塞	1 (0.4%)	0
眼障害	0	3 (0.5%)
白内障	0	1 (0.2%)
核性白内障	0	1 (0.2%)
硝子体出血	0	1 (0.2%)
耳および迷路障害	0	2 (0.3%)
突発難聴	0	2 (0.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=285)	Lixisenatide (N=574)
心臓障害	5 (1.8%)	12 (2.1%)
急性心筋梗塞	1 (0.4%)	2 (0.3%)
不安定狭心症	1 (0.4%)	2 (0.3%)
完全房室ブロック	0	2 (0.3%)
冠動脈疾患	1 (0.4%)	2 (0.3%)
心筋梗塞	1 (0.4%)	2 (0.3%)
狭心症	2 (0.7%)	1 (0.2%)
うっ血性心不全	0	1 (0.2%)
冠動脈狭窄	0	1 (0.2%)
僧帽弁閉鎖不全症	0	1 (0.2%)
急性冠動脈症候群	1 (0.4%)	1 (0.2%)
血管障害	2 (0.7%)	2 (0.3%)
大動脈狭窄	0	1 (0.2%)
末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (0.2%)
高血圧	1 (0.4%)	0
血栓性静脈炎	1 (0.4%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.4%)	1 (0.2%)
しゃっくり	0	1 (0.2%)
間質性肺疾患	1 (0.4%)	0
胃腸障害	2 (0.7%)	9 (1.6%)
逆流性食道炎	0	2 (0.3%)
結腸ポリープ	0	1 (0.2%)
下痢	1 (0.4%)	1 (0.2%)
胃炎	0	1 (0.2%)
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.2%)
痔核	0	1 (0.2%)
裂孔ヘルニア	0	1 (0.2%)
急性膵炎	1 (0.4%)	1 (0.2%)
慢性膵炎	0	1 (0.2%)
肝胆道系障害	1 (0.4%)	4 (0.7%)
胆嚢炎	0	2 (0.3%)
胆石症	0	1 (0.2%)
肝炎	0	1 (0.2%)
急性肝炎	1 (0.4%)	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.1%)	1 (0.2%)
肩回旋筋腱板症候群	0	1 (0.2%)
背部痛	1 (0.4%)	0
椎間板突出	2 (0.7%)	0
腎および尿路障害	2 (0.7%)	2 (0.3%)
尿管結石	0	1 (0.2%)
急性腎不全	0	1 (0.2%)
尿路結石	1 (0.4%)	0
尿閉	1 (0.4%)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.4%)	0
大腸腺腫性ポリポーシス	1 (0.4%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.7%)	2 (0.3%)
胸痛	1 (0.4%)	1 (0.2%)
心突然死	0	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=285)	Lixisenatide (N=574)
発熱	1 (0.4%)	0
臨床検査	0	1 (0.2%)
血中カルシウム増加	0	1 (0.2%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.1%)	9 (1.6%)
交通事故	0	3 (0.5%)
足関節部骨折	1 (0.4%)	1 (0.2%)
手骨折	0	1 (0.2%)
多発性外傷	0	1 (0.2%)
膝蓋骨骨折	0	1 (0.2%)
眼窩周囲血腫	0	1 (0.2%)
外傷性気胸	0	1 (0.2%)
挫傷	0	1 (0.2%)
下肢骨折	0	1 (0.2%)
筋損傷	1 (0.4%)	0
ステント内冠動脈再狭窄	1 (0.4%)	0
外科および内科処置	3 (1.1%)	5 (0.9%)
経皮的冠インターベンション	2 (0.7%)	3 (0.5%)
冠動脈形成	0	2 (0.3%)
冠動脈ステント挿入	1 (0.4%)	0

n (%) = number and percentage of patients with at least one serious TEAE.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide group.

PGM=PRODOPSAVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6015\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_serious\_6015\_s\_t\_i.rtf (07JUL2011 - 17:32)

表 125 - 24 週間の投与期間での重篤な TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6015 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=285)	Lixisenatide (N=574)
Any class	16 (5.6%)	20 (3.5%)
感染症および寄生虫症	3 (1.1%)	1 (0.2%)
尿路感染	1 (0.4%)	1 (0.2%)
蜂巣炎	1 (0.4%)	0
細菌性関節炎	1 (0.4%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	3 (0.5%)
胃癌	0	1 (0.2%)
直腸癌	0	1 (0.2%)
直腸S状結腸癌	0	1 (0.2%)
代謝および栄養障害	1 (0.4%)	1 (0.2%)
低血糖症	0	1 (0.2%)
高血糖	1 (0.4%)	0
神経系障害	2 (0.7%)	1 (0.2%)
一過性脳虚血発作	0	1 (0.2%)
浮動性めまい	1 (0.4%)	0
虚血性脳卒中	1 (0.4%)	0
眼障害	0	1 (0.2%)
核性白内障	0	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=285)	Lixisenatide (N=574)
耳および迷路障害	0	1 (0.2%)
突発難聴	0	1 (0.2%)
心臓障害	4 (1.4%)	2 (0.3%)
完全房室ブロック	0	1 (0.2%)
冠動脈疾患	1 (0.4%)	1 (0.2%)
急性心筋梗塞	1 (0.4%)	0
狭心症	1 (0.4%)	0
不安定狭心症	1 (0.4%)	0
血管障害	0	1 (0.2%)
末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.4%)	0
間質性肺疾患	1 (0.4%)	0
胃腸障害	2 (0.7%)	4 (0.7%)
結腸ポリープ	0	1 (0.2%)
下痢	1 (0.4%)	1 (0.2%)
痔核	0	1 (0.2%)
慢性膵炎	0	1 (0.2%)
急性膵炎	1 (0.4%)	0
肝胆道系障害	1 (0.4%)	2 (0.3%)
胆石症	0	1 (0.2%)
肝炎	0	1 (0.2%)
急性肝炎	1 (0.4%)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4%)	0
背部痛	1 (0.4%)	0
腎および尿路障害	0	2 (0.3%)
尿管結石	0	1 (0.2%)
急性腎不全	0	1 (0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.4%)	1 (0.2%)
心突然死	0	1 (0.2%)
胸痛	1 (0.4%)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4%)	1 (0.2%)
下肢骨折	0	1 (0.2%)
足関節部骨折	1 (0.4%)	0
外科および内科処置	1 (0.4%)	1 (0.2%)
経皮的冠インターベンション	1 (0.4%)	1 (0.2%)

n (%) = number and percentage of patients with at least one serious TEAE.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide group.

PGM=PRODOPSAVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6015m\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_serious\_6015m\_s\_t\_i.rtf (07JUL2011 - 17:35)

死亡例（前述）以外の 91 名（リキシセナチド群 56 名、プラセボ群 35 名）の重篤な TEAE の詳細を本 2.7.6 内 2.25.6 項に記載した。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

2.25.4.2.6 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE を、全評価期間及び 24 週間の投与期間についてそれぞれ表 126 及び表 127 に示す。治験薬の中止に至った TEAE を発現した患者の割合は、リキシセナチド群で 12.4% (71/574 名)、プラセボ群で 7.7% (22/285 名) であった。両群とも最も多い原因は、胃腸障害 (器官別大分類) に属する TEAE であり、リキシセナチド群で 6.4% (37/574 名)、プラセボ群で 2.1% (6/285 名) であった。そのうちリキシセナチド群で最も多い原因の TEAE は悪心であり、リキシセナチド群で 4.2% (24/574 名)、プラセボ群で 0.4% (1/285 名) であった。24 週間の投与期間では、治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者の割合は、リキシセナチド群で 9.8% (56/574 名)、プラセボ群で 4.9% (14/285 名) であった。リキシセナチド群で最も高頻度で報告された投与中止の原因の TEAE は悪心であり、リキシセナチド群でのみ 3.8% (22/574 名) で発現した。

表 126 - 全評価期間での治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6015 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=285)	Lixisenatide (N=574)
Any class	22 (7.7%)	71 (12.4%)
感染症および寄生虫症	2 (0.7%)	0
肺炎	1 (0.4%)	0
細菌性関節炎	1 (0.4%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2 (0.7%)	1 (0.2%)
直腸癌	0	1 (0.2%)
乳癌	1 (0.4%)	0
肝の悪性新生物	1 (0.4%)	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.2%)
白血球減少症	0	1 (0.2%)
好中球減少症	0	1 (0.2%)
内分泌障害	0	1 (0.2%)
甲状腺 C 細胞過形成	0	1 (0.2%)
代謝および栄養障害	1 (0.4%)	5 (0.9%)
食欲減退	1 (0.4%)	4 (0.7%)
低血糖症	0	1 (0.2%)
精神障害	0	3 (0.5%)
うつ病	0	1 (0.2%)
神経過敏	0	1 (0.2%)
統合失調症、妄想型	0	1 (0.2%)
神経系障害	2 (0.7%)	7 (1.2%)
浮動性めまい	0	6 (1.0%)
味覚異常	0	1 (0.2%)
末梢性ニューロパチー	1 (0.4%)	0
虚血性脳卒中	1 (0.4%)	0
眼障害	0	3 (0.5%)
糖尿病性網膜症	0	2 (0.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=285)	Lixisenatide (N=574)
白内障	0	1 (0.2%)
耳および迷路障害	0	2 (0.3%)
回転性めまい	0	1 (0.2%)
突発難聴	0	1 (0.2%)
心臓障害	1 (0.4%)	5 (0.9%)
急性心筋梗塞	0	1 (0.2%)
狭心症	0	1 (0.2%)
うっ血性心不全	0	1 (0.2%)
心筋梗塞	0	1 (0.2%)
動悸	0	1 (0.2%)
不安定狭心症	1 (0.4%)	0
血管障害	0	1 (0.2%)
大動脈狭窄	0	1 (0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.4%)	0
間質性肺疾患	1 (0.4%)	0
胃腸障害	6 (2.1%)	37 (6.4%)
悪心	1 (0.4%)	24 (4.2%)
嘔吐	0	8 (1.4%)
下痢	1 (0.4%)	4 (0.7%)
消化不良	0	3 (0.5%)
急性膵炎	1 (0.4%)	2 (0.3%)
腹痛	1 (0.4%)	1 (0.2%)
排便回数増加	0	1 (0.2%)
胃炎	0	1 (0.2%)
膵炎	1 (0.4%)	1 (0.2%)
慢性膵炎	0	1 (0.2%)
下腹部痛	1 (0.4%)	0
肝胆道系障害	0	1 (0.2%)
肝炎	0	1 (0.2%)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.4%)	1 (0.2%)
脱毛症	0	1 (0.2%)
水疱	1 (0.4%)	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.1%)	1 (0.2%)
関節炎	0	1 (0.2%)
背部痛	2 (0.7%)	0
筋骨格系胸痛	1 (0.4%)	0
腎および尿路障害	1 (0.4%)	0
急性腎不全	1 (0.4%)	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (0.2%)
妊娠	0	1 (0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	8 (1.4%)
無力症	0	2 (0.3%)
疲労	0	2 (0.3%)
注射部位疼痛	0	1 (0.2%)
注射部位そう痒感	0	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=285)	Lixisenatide (N=574)
注射部位蕁麻疹	0	1 (0.2%)
心突然死	0	1 (0.2%)
臨床検査	4 (1.4%)	6 (1.0%)
血中カルシトニン増加	0	2 (0.3%)
血中ブドウ糖減少	0	1 (0.2%)
リパーゼ増加	0	1 (0.2%)
体重減少	0	1 (0.2%)
酵素増加	3 (1.1%)	1 (0.2%)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.4%)	0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE leading to permanent treatment discontinuation.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide group.

PGM=PRODOPS\AVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6015\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_discont\_6015\_s\_t\_i.rtf (07JUL2011 - 17:32)

表 127 - 24 週間の投与期間での治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6015 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=285)	Lixisenatide (N=574)
Any class	14 (4.9%)	56 (9.8%)
感染症および寄生虫症	1 (0.4%)	0
細菌性関節炎	1 (0.4%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	1 (0.2%)
直腸癌	0	1 (0.2%)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.2%)
白血球減少症	0	1 (0.2%)
好中球減少症	0	1 (0.2%)
内分泌障害	0	1 (0.2%)
甲状腺C細胞過形成	0	1 (0.2%)
代謝および栄養障害	1 (0.4%)	5 (0.9%)
食欲減退	1 (0.4%)	4 (0.7%)
低血糖症	0	1 (0.2%)
精神障害	0	2 (0.3%)
うつ病	0	1 (0.2%)
神経過敏	0	1 (0.2%)
神経系障害	1 (0.4%)	7 (1.2%)
浮動性めまい	0	6 (1.0%)
味覚異常	0	1 (0.2%)
虚血性脳卒中	1 (0.4%)	0
眼障害	0	2 (0.3%)
白内障	0	1 (0.2%)
糖尿病性網膜症	0	1 (0.2%)
耳および迷路障害	0	1 (0.2%)
回転性めまい	0	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=285)	Lixisenatide (N=574)
心臓障害	1 (0.4%)	1 (0.2%)
動悸	0	1 (0.2%)
不安定狭心症	1 (0.4%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.4%)	0
間質性肺疾患	1 (0.4%)	0
胃腸障害	4 (1.4%)	33 (5.7%)
悪心	0	22 (3.8%)
嘔吐	0	8 (1.4%)
下痢	1 (0.4%)	4 (0.7%)
消化不良	0	3 (0.5%)
排便回数増加	0	1 (0.2%)
胃炎	0	1 (0.2%)
膵炎	0	1 (0.2%)
慢性膵炎	0	1 (0.2%)
腹痛	1 (0.4%)	0
下腹部痛	1 (0.4%)	0
急性膵炎	1 (0.4%)	0
肝胆道系障害	0	1 (0.2%)
肝炎	0	1 (0.2%)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.4%)	1 (0.2%)
脱毛症	0	1 (0.2%)
水疱	1 (0.4%)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.7%)	1 (0.2%)
関節炎	0	1 (0.2%)
背部痛	1 (0.4%)	0
筋骨格系胸痛	1 (0.4%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	8 (1.4%)
無力症	0	2 (0.3%)
疲労	0	2 (0.3%)
注射部位疼痛	0	1 (0.2%)
注射部位そう痒感	0	1 (0.2%)
注射部位蕁麻疹	0	1 (0.2%)
心突然死	0	1 (0.2%)
臨床検査	3 (1.1%)	4 (0.7%)
血中カルシトニン増加	0	1 (0.2%)
血中ブドウ糖減少	0	1 (0.2%)
リパーゼ増加	0	1 (0.2%)
体重減少	0	1 (0.2%)
酵素素増加	3 (1.1%)	0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE leading to permanent treatment discontinuation.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide group.

PGM=PRODOPS\AVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6015m\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_discont\_6015m\_s\_t\_i.rtf (07JUL2011 - 17:35)

#### 2.25.4.2.7 その他の注目すべき有害事象

##### **低血糖：**

全評価期間中に低血糖症を発現した患者の割合は、リキシセナチド群で 24.6% (141/574 名)、プラセボ群で 19.3% (55/285 名) であり、リキシセナチド群の方が高かった。治験実施計画書で定義した症候性低血糖症の発現率は、リキシセナチド群で 22.1% (127/574 名)、プラセボ群で 17.9% (51/285 名) であったが、100 人年あたりの発現件数はリキシセナチド群 (46.9 件) の方がプラセボ群 (56.0 件) より少なかった。全評価期間中、血中グルコースが 60 mg/dL 未満の症候性低血糖症の発現率は、リキシセナチド群で 19.3% (111/574 名)、プラセボ群で 15.1% (43/285 名) であったが、100 人年あたりの発現件数は、リキシセナチド群 (39.9 件) の方がプラセボ群 (51.4 件) より少なかった。

全評価期間中、治験実施計画書で定義した重症症候性低血糖症の発現率は、リキシセナチド群で 0.3% (2/574 名)、プラセボ群で 0.4% (1/285 名) であり、100 人年あたりの件数は、両群とも 0.2 であった。

リキシセナチド群の 1 名 (スルホニルウレア剤への上乗せ) では、症候性低血糖症 (それより前に間欠性の浮動性めまいが発現) により治験薬の投与中止に至った。これらの TEAE は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。

症候性低血糖症の人口統計学的因子 (性別、年齢、人種) での解析では、その発現率はリキシセナチド群、プラセボ群とも同様の結果であり、両群とも男性でやや高く、年齢が高くなる程高い傾向にあった。両群とも人種ごとで同様の発現率であった (ただし黒人では症例数が少ないため、確定的な結論は導き出せない)。また、症候性低血糖症の発現率をスルホニルウレア剤に加えてメトホルミン塩酸塩が併用されていたか否かで解析した場合、プラセボ群ではメトホルミン塩酸塩が併用されていたサブグループの方が高かったが、リキシセナチド群ではメトホルミン塩酸塩併用の有無で同程度であった。

##### **注射部位反応：**

注射部位反応はリキシセナチド群で 4.9% (28/574 名)、プラセボ群で 2.8% (8/285 名) に報告された。注射部位反応を発現したこれらの患者のうち、リキシセナチド群の 28 名中 20 名 (71%) は、治験期間中、抗リキシセナチド抗体陽性であった。リキシセナチド群の 10 名及びプラセボ群の 1 名は、アレルギー反応評価委員会によってアレルギー反応ではない注射部位反応であると判定された。これらのリキシセナチド群の 10 名中 9 名は、抗リキシセナチド抗体陽性であった。

治験責任医師によって重篤又は重度と判断された事象はなかった。リキシセナチド群で最も高頻度で報告された注射部位反応は、注射部位そう痒感及び注射部位疼痛であった。治験薬の投与中止に至った注射部位反応はリキシセナチド群の 0.5% (3/574 名) で発現し、種類は注射部位疼痛、注射部位そう痒感、及び注射部位蕁麻疹であった。両群で、大多数の注射部位反応は最初の 24 週の投与期間中に報告されたものであった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

### アレルギー反応：

全評価期間中、治験責任医師からアレルギー反応の可能性のある事象として計 44 件が報告され、アレルギー反応評価委員会に提出された。これらの症例のうちリキシセナチド群の 11 件（1.9%）及びプラセボ群の 1 件（0.4%）は、アレルギー反応評価委員会によりアレルギー反応と判定されたが、治験薬との因果関係が否定できないと判断されたのは、リキシセナチド群の局所反応の 1 件（患者番号\*L6015202）のみであった。

アレルギー反応評価委員会によりアレルギー反応と判定されたリキシセナチド群の 11 名のうち、8 名は抗リキシセナチド抗体陽性（抗体陽性患者の 1.9%）、2 名は抗リキシセナチド抗体陰性（抗体陰性患者の 1.5%）、及び 1 名は陽性の可能性であった。プラセボ群の 1 名は抗リキシセナチド抗体陰性であった。

リキシセナチド群の 2 名に、アレルギー反応評価委員会によりアナフィラキシーショックと判定された重篤な TEAE が発現した。1 名のアナフィラキシーショックは節足動物刺傷アレルギーに起因し（患者番号\*L6015264、治験薬の投与は継続した）、他の 1 名（患者番号\*L6015522、アナフィラキシーショック）は、別の重篤な TEAE（直腸癌）の手術で抗生物質の静脈内投与後（投与中止から 2 日後）に発現したものである。この 2 件のアナフィラキシーショックは治験責任医師により重篤な TEAE として報告された。いずれの事象もアレルギー反応評価委員会又は治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できると判断された。

リキシセナチド群の他の 1 名のアナフィラキシーショック（患者番号\*L6015522）及びアレルギー性鼻炎の 1 名（患者番号\*L6015213）は治験責任医師により重度と判断された。

### 膵炎の疑い：

本治験中、膵酵素（リパーゼ又はアミラーゼ）の変動が「膵炎の疑い」として報告されたのは、リキシセナチド群で 2.6%（15/574 名）、プラセボ群で 3.2%（9/285 名）であった。

種類は、膵炎がリキシセナチド群で 0.3%（2/574 名）、プラセボ群で 0.4%（1/285 名）、急性膵炎がリキシセナチド群で 0.3%（2/574 名）、プラセボ群で 0.4%（1/285 名）、及び慢性膵炎がリキシセナチド群でのみ 0.3%（2/574 名）であった。これらのうち地域の胃腸病専門医及び／又は画像評価によって膵炎が確認されたのは、リキシセナチド群で 5 名（0.9%、膵炎 1 名、急性膵炎 2 名、慢性膵炎 2 名）、プラセボ群で 2 名（0.7%、急性膵炎 1 名、反応性膵炎 1 名）であった。

「膵炎の疑い」として最も高頻度で報告された TEAE はリパーゼ増加であり、リキシセナチド群で 1.4%（8/574 名）、プラセボ群で 1.4%（4/285 名）で報告された。両群各 1 名で報告された急性膵炎が治験責任医師により重度と判断され、両群各 1 名の急性膵炎及びリキシセナチド群の 1 名の慢性膵炎が重篤と判断された。

\*新薬承認情報提供時に置き換え

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

治験薬の投与中止に至ったのは、膵炎の各群 1 名、急性膵炎の全員（リキシセナチド群 2 名、プラセボ群 1 名）、慢性膵炎のリキシセナチド群の 1 名であり、またリパーゼ増加のリキシセナチド群の 1 名、膵酵素増加のリキシセナチド群の 1 名、プラセボ群の 3 名であった。

### カルシトニン増加：

カルシトニンの測定は、ほとんどの患者が割り付けられた後で治験実施計画書に追加されたため、ほとんどの患者のベースライン値が欠如していた。

本治験中、血中カルシトニン増加（カルシトニン値 20 ng/L 以上）の TEAE が、リキシセナチド群 1.4%（8/574 名）、プラセボ群 1.8%（5/285 名）で報告された。リキシセナチド群の 7 名とプラセボ群の 5 名の有害事象名は「血中カルシトニン増加」であった。リキシセナチド群の他の 1 名（患者番号 \*L6015230）の有害事象名は「甲状腺 C 細胞過形成」であり、この TEAE は治験薬の投与中止後に重篤となった。また、血中カルシトニン増加のリキシセナチド群の 1 名（患者番号 \*L6015220）が追加検査のために入院し、重篤として報告された。すべての事象は治験責任医師により重度ではないと判断された。

血中カルシトニン増加が報告されたリキシセナチド群の 8 名のカルシトニン値は、2 名ではベースライン値は欠測で 50 ng/L 以上に増加した。他の 5 名ではベースライン値が 1 名では基準値上限超及び 20 ng/L 未満、1 名では 20 ng/L 以上 50 ng/L 未満、3 名では欠測であり、いずれも 20 ng/L 以上 50 ng/L 未満に増加した。残りの 1 名はカルシトニン値は 20 ng/L 未満であった。

### 心血管事象：

心臓障害（器官別大分類）の TEAE が発現した患者の割合は、リキシセナチド群で 5.9%（34/574 名）、プラセボ群で 4.2%（12/285 名）であり、両群間で同程度であった。リキシセナチド群の狭心症、心筋梗塞、プラセボ群の不安定狭心症の各 1 名の TEAE は重篤であり、治験薬の投与中止に至った。

## 2.25.4.3 臨床検査

### 脂質パラメータ：

両群の脂質パラメータに関する全般的な PCSA の発現率は低かった。

トリグリセリド値の低下がリキシセナチド群の Week 24 及び治験薬投与中の最終測定値で認められたが（中央値はそれぞれ、-1.961% 及び -3.131%）、プラセボ群では認められなかった。LDL-C 値の増加がリキシセナチド群の Week 24 及び治験薬投与中の最終測定値で認められたが（中央値はそれぞれ、1.875% 及び 4.073%）、プラセボ群では低下が認められた（中央値はそれぞれ、-0.421% 及び -1.701%）。

\*新薬承認情報提供時に置き換え

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

### 膵酵素：

膵酵素に関する治験薬の投与開始から治験終了までの期間での PCSA の発現率は、両群で同程度であった。治験薬の投与開始から治験終了までの期間で基準値上限の 3 倍以上のリパーゼ又はアミラーゼの増加が少数例で認められ、基準値上限の 3 倍以上のリパーゼ増加はリキシセナチド群で 3.2% (18/568 名)、プラセボ群で 3.5% (10/284 名)、基準値上限の 3 倍以上のアミラーゼ増加はリキシセナチド群で 0.5% (3/568 名)、プラセボ群で 0.4% (1/284 名) に発現した。治験薬の投与開始から治験終了までの期間で、基準値上限の 3 倍以上のリパーゼとアミラーゼの両方の増加が認められたのはリキシセナチド群の 1 名のみであり、この患者 (患者番号\*L6015472) は急性膵炎として報告された。

リパーゼ又はアミラーゼの数値が PCSA 上限に達した大多数の患者で、増加は持続することはなく、次回来院時には正常値に回復していた。リキシセナチド群の 2 名及びプラセボ群の 3 名は膵酵素増加 (リパーゼ増加を含む) の TEAE のために治験薬の投与を中止した。

### カルシトニン値：

カルシトニンの測定は、ほとんどの患者が割り付けられた後で治験実施計画書に追加されたため、ほとんどの患者のベースライン値が欠測であった。

基準値上限超のカルシトニン値の全体的な発現率は、両群間で同程度であった。リキシセナチド群の 2 名 (患者番号\*L6015045、\*L6015252) はカルシトニン値が 50 ng/L 以上になった。全評価期間中にカルシトニン値が 20 ng/L 以上になったのは、リキシセナチド群で 2.0% (10/507 名) (カルシトニンが 50 ng/L 以上の患者 2 名を含む)、プラセボ群で 2.8% (7/253 名) であった。これらのうち、リキシセナチド群の 7 名、プラセボ群の 5 名は、治験中に血中カルシトニン値の増加 (カルシトニン値が 20 ng/L 以上、7 日後の再検査で 20 ng/L 以上が確認された) が TEAE として報告されたが、リキシセナチド群 3 名 (患者番号\*L6015256、\*L6015557、\*L6015525)、プラセボ群 2 名 (患者番号\*L6015320、\*L6015636) では、TEAE として報告するための基準を満たしていなかった。リキシセナチド群の 1 名 (患者番号\*L6015067) は、すべてのカルシトニン値が 20 ng/L 未満であったが、カルシトニン増加の TEAE として報告された。両群とも、カルシトニン値は治験を通して安定していたが、投与後の各時点の例数が極めて少ないため、特定の結論を引き出すことはできない。

### 腎機能検査：

クレアチニンに関する PCSA の全体的な発現率は、両群で同程度であった。クレアチニンの PCSA (ベースラインからの変動量が 30% 以上) は、リキシセナチド群で 14.9% (81/545 名)、プラセボ群で 12.7% (35/276 名) であり、PCSA (ベースラインからの変動量が 100% 以上) は、リキシセナチド群で 0.4% (2/545 名)、プラセボ群で 1.1% (3/276 名) であった。

尿酸値が 408  $\mu\text{mol/L}$  を上回った患者の割合は、リキシセナチド群で 32.8% (179/545 名)、プラセボ群で 38.4% (106/276 名) であり、リキシセナチド群の方がプラセボ群よりもやや少なかった (最高値はリキシセナチド群で 726  $\mu\text{mol/L}$ 、プラセボ群で 725  $\mu\text{mol/L}$ )。本治験中、尿酸値 120  $\mu\text{mol/L}$  未満

\*新薬承認情報提供時に置き換え

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

となった患者の割合は、リキシセナチド群 0.4% (2/545 名)、プラセボ群 0.4% (1/276 名) であった (最低値はリキシセナチド群で 87  $\mu\text{mol/L}$ 、プラセボ群で 63  $\mu\text{mol/L}$ )。

両群とも、治験全体にわたってクレアチニン及び尿酸の軽度の増加が認められた。ベースラインから治験薬投与中の最終測定時までのクレアチニン値の変化量は、リキシセナチド群で 5.0  $\mu\text{mol/L}$ 、プラセボ群で 4.9  $\mu\text{mol/L}$  であった。ベースラインから治験薬投与中の最終測定時までの尿酸値の変化量は、リキシセナチド群で 8.5  $\mu\text{mol/L}$ 、プラセボ群で -1.7  $\mu\text{mol/L}$  であった。両群とも、腎機能検査に関して臨床的に意味のある変動は認められなかった。

### 肝機能検査：

肝機能検査に関する PCSA の全体的な発現率は、両群で同程度であった。ALP 値が基準値上限の 1.5 倍を上回ったプラセボ群の 1 名、及び総ビリルビン値が基準値上限の 1.5 倍を上回ったリキシセナチド群の 1 名を除き、肝機能検査の PCSA が発現した患者の大多数ではベースライン値は正常又は欠測であった。Hy's law の症例は両群とも認められなかった。リキシセナチド群で 1 名 (患者番号\*L6015516) が、基準値上限の 20 倍を上回る ALT 及び基準値上限の 10 倍を上回る AST の値となり、重篤な TEAE (肝炎) として報告された。全評価期間中に GGT が正常値の範囲外となった患者の割合は両群で同程度であった。リキシセナチド群及びプラセボ群の各 1 名がトランスアミナーゼ上昇の TEAE として報告された。

### 2.25.4.4 バイタルサイン及び心電図

ベースラインから治験薬投与中の最終測定時までの血圧 (収縮期及び拡張期の両方) に、両群ともわずかな低下が認められた。

Week 24 で、収縮期のベースラインから最終測定時までの変化量は、リキシセナチド群で -1.8 mm Hg、プラセボ群で -2.2 mm Hg であり、対応する拡張期の変化量は、それぞれ -1.0 mm Hg 及び -1.4 mm Hg であった。心拍数のベースラインから最終測定時までの変化量は、リキシセナチド群で -0.1 回/分、プラセボ群で 0.1 回/分であり、両群ともわずかであった。

試験を通して心電図所見で変化が認められた患者は極く少数であり、ほとんどの変化が臨床的に重大なものではなかった。

### 2.25.4.5 抗リキシセナチド抗体

抗リキシセナチド抗体の経時的な発現状況を表 128 に示す。ベースラインで、リキシセナチド群 6.7% (34/504 名)、プラセボ群 2.0% (5/252 名) の患者は既に抗体陽性であった。リキシセナチド群の 1 名を除き、いずれの患者でも治験以前に他の GLP-1 受容体作動薬が投与されていたとの報告はなかった。リキシセナチド群の抗体陽性患者の割合は投与期間と共に増加し、Week 24 には 62.3% (215/345  
\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

名)、76週間のリキシセナチド投与後では77.2% (261/338名)であった。その後この割合は減少し、Week 100では71.2% (79/111名)であった。

表 128 - 抗リキシセナチド抗体の経時的な発現状況 - 安全性解析対象集団 (EFC6015 試験)

Visit	Antibody Status, n/N1(%)	Placebo (N=285)	Lixisenatide (N=574)
Baseline	Positive	5/252 (2.0%)	34/504 (6.7%)
	Negative	247/252 (98.0%)	470/504 (93.3%)
Week 2	Positive	11/221 (5.0%)	52/452 (11.5%)
	Negative	210/221 (95.0%)	400/452 (88.5%)
Week 4	Positive	11/223 (4.9%)	177/450 (39.3%)
	Negative	212/223 (95.1%)	273/450 (60.7%)
Week 24	Positive	22/238 (9.2%)	215/345 (62.3%)
	Negative	216/238 (90.8%)	130/345 (37.7%)
Week 76	Positive	15/175 (8.6%)	261/338 (77.2%)
	Negative	160/175 (91.4%)	77/338 (22.8%)
Week 100	Positive	2/51 (3.9%)	79/111 (71.2%)
	Negative	49/51 (96.1%)	32/111 (28.8%)
Prior to rescue	Positive	9/107 (8.4%)	104/148 (70.3%)
	Negative	98/107 (91.6%)	44/148 (29.7%)
Last on-treatment value	Positive	24/281 (8.5%)	377/561 (67.2%)
	Negative	257/281 (91.5%)	184/561 (32.8%)

N = the number of patients in the Safety population.

N1 = the number of patients with available anti-lixisenatide antibody status in the Safety population at the respective visit.

On-treatment period for anti-lixisenatide antibody=the time from the first dose of double-blind study medication up to 28 days after the last dose administration.

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC6015/CSR\_01/REPORT/PGM/cdc\_abstatusbyvisit\_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/i\_cdc\_abstatusbyvisit\_t\_i.rtf (28JUN2011 - 15:55)

リキシセナチド群で、全評価期間中に抗体陽性であった患者での TEAE 発現率は 84.0% (358/426名)であったのに対して、抗体陰性の患者では 74.8% (101/135名)であった。24週間の投与期間では、抗体陽性の患者で 73.0% (232/318名)、抗体陰性の患者で 61.8% (141/228名)であった。全体として、抗体陽性及び抗体陰性集団間の TEAE プロファイルに大きな違いはなかった。

抗体濃度は、ベースライン及び Week 2 でリキシセナチド群の抗体陽性の患者の半数以上で、定量下限 (3.21 nmol/L) 未満であった。Week 4 では、抗体陽性が観察された患者の 60.4% (90/149名)で抗体濃度が定量下限を超えていた (中央値: 16.050 nmol/L)。その後、抗体濃度は減少し、これらの半数以上は定量下限未満になった (Week 24 で 190/284名、Week 76 で 147/239名、及び Week 100 で 40/79名)。

いずれの患者でも、抗体と GLP-1 及びグルカゴンとの交差反応性は認められなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

### 2.25.5 薬物動態の評価

抗リキシセナチド抗体陰性の患者で、Week 2、24、76、及び100のリキシセナチド20 µg/日投与後のリキシセナチド濃度の中央値は、それぞれ65.35 pg/mL、70.90 pg/mL、64.30 pg/mL、及び110.50 pg/mLであった。対応する投与前の濃度の中央値は、Week 2、24、及び76に定量下限未満、及びWeek 100で15.50 pg/mLであった。

抗体陽性の患者では、治験薬投与期間中にこれらの値は上昇し、Week 2で83.20 pg/mLであったが、Week 24で299.0 pg/mL、Week 76で462.5 pg/mL、Week 100で383.0 pg/mLであった。対応する投与前の中央値はWeek 2で定量下限未満であったが、Week 24で149.0 pg/mL、Week 76では185.0 pg/mL、Week 100では206.0 pg/mLに上昇した。

投与前での薬理活性のあるリキシセナチド濃度は、Week 24及びWeek 76に、40%を超える患者で定量下限を上回っており、Week 24の抗体陽性の患者198名中88名、及びWeek 76の抗体陽性の患者251名中108名での薬理活性のあるリキシセナチド濃度の中央値は、それぞれ97.85 pg/mL及び120.45 pg/mLであった。薬理活性のあるリキシセナチドの比率（薬理活性のあるリキシセナチド濃度/総リキシセナチド濃度）の中央値はWeek 24で0.269及びWeek 76で0.185であった。

### 2.25.6 重篤な有害事象の詳細

以下に、死亡例（前述）以外の91名（リキシセナチド群56名、プラセボ群35名）の重篤なTEAEの詳細を記載する。

#### 2.25.6.1 リキシセナチド群での重篤な有害事象の詳細

##### 1. 患者番号\*L6015338、不安定狭心症、リキシセナチド群

**患者情報：** 患者番号\*L6015338、白人、男性、61歳、発現時リキシセナチド1日1回（QD）20 µg  
**有害事象名：** 不安定狭心症（重篤）、低血糖症、緑内障、消化不良  
**因果関係：** 不安定狭心症：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）  
**関連病歴：** 高血圧、心筋梗塞、冠動脈再建、糖尿病性ニューロパチー、糖尿病性網膜症、脂肪肝、狭心症  
**併用薬：** Gliclazide, perindopril erbumine, bisoprolol fumarate, hydrochlorothiazide, acetylsalicylic acid, timolol maleate  
**処置：** 治験薬の投与中断（Day 296～297）  
**経過：** [Day 1～6] 10 µg、[Day 7～13] 15 µg、[Day 14～557] 20 µg（Day 296～297は0 µg）QD投与。  
数ヵ月間、わずかな労作で胸痛が様々な期間及び重症度で発現し、isosorbide dinitrate sprayにより回復した。胸痛の重症度は数日前から増加し始めた。  
Day 296（10:00）、重度の不安定狭心症（報告事象名：不安定狭心症）の症状進行のため入院した。入院時、心電図検査が行われ、左洞律動、不完全右脚ブロック、左脚前枝へミブロック、第III誘導及びaVF誘導QS型、前胸部におけるST低下が認められた。  
Day 297、選択的冠動脈造影検査を受け、冠循環は右型で、冠動脈に血行動態的に有意な

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

狭窄はなく、左下行前動脈の血流速度の低下が認められた。不明な日付に行われた心臓マーカー検査の結果は基準範囲内と報告された。患者は glyceryl trinitrate, heparin, simvastatin, amlodipine により治療された。

Day 296 から Day 297 まで治験薬の投与は中断され、Day 298 に 20 µgQD 投与で再開された。

Day 301、血行動態的に安定して、不安定狭心症は回復し、退院した。

Day 557、試験継続に疲れた患者の依頼により、治験薬の投与が中止された。

転 帰： 回復 (Day 301)

---

2. 患者番号 \*L6015356、不安定狭心症／冠動脈形成、リキシセナチド群

患者情報： 患者番号\*L6015356、白人、男性、69歳、発現時リキシセナチド1日1回10µg

有害事象名： 不安定狭心症（重篤）、冠動脈形成（重篤）、低血糖症、良性前立腺肥大症

因果関係： 両重篤な有害事象：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）

関連病歴： 慢性閉塞性肺疾患、緑内障、高血圧

併用薬： Gliclazide, metformin hydrochloride, indapamide, acetylsalicylic acid, bisoprolol fumarate, isosorbide dinitrate, fenofibrate, trimetazidine hydrochloride, ramipril

処 置： 不安定狭心症、冠動脈形成：治験薬の投与継続

経 過： [Day 1～252] 10 µg、[Day 253～311] 20 µg、[Day 312～730] 10 µg QD 投与。

患者は1年間に及ぶ胸痛の再発のため isosorbide dinitrate で治療されていた。

Day 215、胸部、背部、頸部、前腕に圧痛があり、圧痛は発現頻度や重症度が増しており、5分間持続した。

Day 225、重度、生命を脅かす不安定狭心症（報告事象名：不安定狭心症）のため集中治療室に入院し、bisoprolol fumarate、isosorbide dinitrate、acetylsalicylic acid、fenofibrate、trimetazidine hydrochloride、ramipril により治療された。治験薬に対する処置は取られなかった。

Day 228、不安定狭心症は回復したが後遺症（詳細不明）が残り、血管形成を予定され安定した状態にて退院した。

Day 229、重度、生命を脅かす不安定狭心症（報告事象名：不安定狭心症）のため再入院した。同日、冠動脈形成（報告事象名：PTCA、不安定狭心症後のLAD及びRCAのステント留置）を受けた。患者は rosuvastatin calcium 及び clopidogrel sulfate により治療された。治験薬に対する処置は取られなかった。

Day 231、不安定狭心症及び冠動脈形成は回復し、退院した。

転 帰： 不安定狭心症、冠動脈形成：回復 (Day 231)

---

3. 患者番号 \*L6015472、急性膵炎、リキシセナチド群

患者情報： 患者番号\*L6015472、白人、女性、79歳、発現時リキシセナチド1日1回(QD)20µg

有害事象名： 急性膵炎（重篤）、インフルエンザ様疾患、胆道ジスキネジー、幽門痙攣

因果関係： 急性膵炎：否定できない（治験責任医師）／否定できない（治験依頼者）

関連病歴： 薬物アレルギー、高血圧、糖尿病性ニューロパチー、糖尿病性網膜症

併用薬： Insulin, gliclazide, metformin, chlortalidone-clonidine hydrochloride, trimetazidine hydrochloride, losartan potassium, sulfamethoxazole-trimethoprim, sandosten calcium, vitamins, mebeverine hydrochloride, phospholipids, thioctic acid, isosorbide dinitrate, omeprazole

処 置： 治験薬の投与中止 (Day 370)

経 過： [Day 1～6] 10 µg、[Day 7～14] 15 µg、[Day 15～370] 20 µg QD 投与。

Day 363、幽門痙攣と診断された。

Day 364、心窩部痛（食物による影響ではない）及び便秘を訴え、幽門痙攣のため診察を受けた。isosorbide dinitrate 及び omeprazole により治療された。

Day 364、アミラーゼ 3149 IU/L (67 x ULN [基準値上限の67倍]、基準範囲：0～130 IU/L)、リパーゼ 8720 IU/L (12.5 x ULN、基準範囲：50～252 IU/L) への上昇が認められた。

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Day 370、中等度の急性膵炎（報告事象名：中毒性急性膵炎）と診断され、本事象は医学的に重篤と判断された。同日、治験薬の投与は急性膵炎のため中止された。投与中止1日後、幽門痙攣は回復し、この事象は非重篤で治験薬との因果関係は否定できると評価された。

投与中止2日後、胃腸病専門医の診察により急性膵炎の診断が確定した。超音波検査で膵臓に年齢による典型的な変化が認められ、これは慢性膵炎と報告された。患者はesomeprazole magnesiumにより治療された。

投与中止9日後（Day 379）、アミラーゼ 99 IU/L、リパーゼ 94 IU/Lと正常で、急性膵炎は全快した。外部の独立した膵炎専門家委員会は、治験薬による長期間の治療後の虚血性イベントを、膵炎の潜在的な原因と考えた。

リパーゼ（基準範囲：0～130 IU/L）：〔Day 1〕 54 → 〔Day 169〕 193（1.5 x ULN） → 〔Day 253〕 84 → 〔Day 364〕 8720（67.1 x ULN） → 〔投与中止1日後〕 397（3.1 x ULN） → 〔投与中止9日後〕 99

アミラーゼ（基準範囲：50～252 IU/L）：〔Day 1〕 86 → 〔Day 169〕 179 → 〔Day 253〕 105 → 〔Day 364〕 3149（12.5 x ULN） → 〔投与中止1日後〕 181 → 〔投与中止9日後〕 94

転 帰： 回復（Day 379／投与中止9日後）

4. 患者番号\*L6015522、直腸癌／アナフィラキシーショック／肛門出血、リキシセナチド群

患者情報： 患者番号\*L6015522、アジア人、男性、49歳、発現時リキシセナチド1日1回（QD）20 µg  
有害事象名： 直腸癌（重篤）、アナフィラキシーショック（重篤）、肛門出血（重篤）、良性前立腺肥大症  
因果関係： 全重篤な有害事象：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）  
関連病歴： 左室肥大、洞性徐脈、脂質異常症、高血圧  
併用薬： Glibenclamide, metformin, osartan potassium, tamsulosin hydrochloride, flavoxate hydrochloride, tranexamic acid, clindamycin, Fleet, dextrose and sodium chloride injection, glucose injection, potassium chloride, insulin human, calcium gluconate, chlorphenamine maleate, solutions for parenteral nutrition, sodium chloride, omeprazole sodium, pethidine, hydrocortisone sodium succinate, gentamicin, prochlorperazine mesylate, phytomenadione, metronidazole, furosemide  
処 置： 直腸癌：治験薬の投与中止（Day 180）、  
アナフィラキシーショック、肛門出血：なし（治験薬投与中止後発現）  
経 過： 〔Day 1～5〕 10 µg、〔Day 6～14〕 15 µg、〔Day 15～180〕 20 µgQD 投与。  
患者は排便困難があり、2か月にわたり少量の円筒型の便や間欠的な血便があり、数週間の便秘があった。  
Day 155、結腸内視鏡検査の結果、硬い潰瘍性の下部直腸腫瘍が認められ、直腸腫瘍による悪性腫瘍が疑われた。  
Day 170、直腸指診が行われ、中等度の直腸癌（報告事象名：直腸の悪性腫瘍）疑いと診断された。本事象は医学的に重篤と判断された。患者は tranexamic acid により治療された。  
Day 180、入院し、同日、直腸癌のため治験薬の投与が中止された。  
投与中止2日後（Day 182）、手術を受けるために手術台に乗せられ、手術の開始前に重度、生命を脅かすアナフィラキシーショック（報告事象名：アナフィラキシーショック）を午前8時55分と午前9時に発現し、血圧は60/40 mm Hg、心拍数は70 bpmであった。併用薬のcefazolinの関与が疑われた。酸素補給及びIVでnorepinephrine、chlorphenamine maleate、hydrocortisone sodium succinate、calcium gluconate、dextrose-sodium chloride（0.9% glucose/saline）、glucose injection（10% glucose/water）が投与された。同日、被験者のバイタルサイン（心拍数80 bpm、血圧94/54 mm Hg、呼吸数17回/分）及び状態は安定し、アナフィラキシーショックは回復したと考えられた。アレルギー反応評価委員会により、アナフィラキシーショックはグレード4と評価された。  
投与中止7日後、試験開腹及びハルトマン手術が行われた。病理報告で直腸の腺癌が認められた。入院中、IVでinsulin human、potassium chloride（15% KCL注）、tranexamic acid、

\*新薬承認情報提供時に置き換え

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

gentamicin、metronidazole、prochlorperazine mesilate、pethidine、phytomenadione、furosemide、omeprazole sodium、glucose、potassium chloride、sodium chloride、monobasic sodium phosphate monohydrate-dibasic sodium phosphate heptahydrate (Fleet)、clindamycin、pethidine、omeprazole、非経口栄養液剤、sodium chloride（生理食塩水注）が投与された。

投与中止 16 日後、退院した。

投与中止 18 日後、中等度の肛門出血（報告事象名：肛門出血）を発現し、肛門出血は非重篤と判定された。

投与中止 19 日後（Day 199）、救急治療室を受診し、投与中止 20 日後、入院した。直腸指診にて鮮血を認めるも、肛門の明らかな腫瘍又は疼痛、腹部の異常な圧痛又は疼痛は認められなかった。入院後、少量の出血が続いたが、出血に伴うヘモグロビン値（データなし）の減少はなかった。静脈内補液、tranexamic acid（IV）、phytomenadione（IV）により治療された。

投与中止 24 日後、患者は退院し、投与中止 31 日後、肛門出血は回復したと考えられた。直腸癌は投与中止 129 日後（Day 309）に回復したと考えられた。

転 帰： 直腸癌：回復（Day 309／投与中止 129 日後）、アナフィラキシーショック：回復（Day 182）、  
肛門出血：回復（Day 211）、

## 5. 患者番号 \*L6015560、直腸 S 状結腸癌、リキシセナチド群

患者情報： 患者番号\*L6015560、アジア人、男性、52 歳、発現時リキシセナチド 1 日 1 回（QD）20 µg

有害事象名： 直腸 S 状結腸癌（重篤）、勃起不全、排便回数増加、不安、腹部膨張、消化不良、腹痛

因果関係： 直腸 S 状結腸癌：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）

関連病歴： 左頬骨骨折、いびき、アレルギー性鼻炎、腰椎の変形性関節症、糖尿病性自律神経ニューロパチー、不安、器質的インポテンス、左親指及び人さし指の挫滅、頻回排便、脂質異常症、糖尿病性腎症、腹部膨満、消化不良

併用薬： Glimepiride, metformin, atorvastatin, pipoxolan, nicametate dihydrogen citrate, trazodone, methyltestosterone, chlormezanone-codeine phosphate-paracetamol-pipoxolan hydrochloride, mebeverine, milzine, loperamide

処 置： 治験薬の投与中止（Day 197）

経 過： [Day 1~7] 10 µg、[Day 8~14] 15 µg、[Day 15~197] 20 µg（Day 183 は 0 µg）QD 投与。

患者は消化不良の繰り返す発現、腹部膨満、食後不快感、長期の排便困難、約 1 年間の慢性下痢の既往歴があった。

Day 154、重度の排便回数増加（報告事象名：頻回排便の悪化）が発現し、非重篤と判定された。患者は dimeticone、mebeverine、aluminium hydroxide-magnesium hydroxide-oxetacaine（Milzine）により治療された。

Day 168、腹部膨張、消化不良、及び機能減退性腸音が認められ、重度の直腸 S 状結腸癌（報告事象名：直腸 S 状結腸移行部の悪性新生物）と診断され、医学的に重篤、死亡のおそれと判断された。

日付は不明であるが、結腸内視鏡検査及び生検を受け、病変が直腸腺癌であることが確認された。治験薬に対する処置は取られなかった。腹部膨張及び消化不良は軽度、非重篤と判定され、治験薬との因果関係は否定できると判定された。Hyoscine butylbromide（IV）、midazolam（IV）、pethidine（IV）、loperamide、bisacodyl、magnesium citrate、domperidone により治療された。

Day 188、患者は腹痛を訴え、非重篤と判定された。

Day 190、腹部 CT スキャンが行われ、結果は直腸 S 状結腸癌と一致し、大腸周囲に脂肪浸潤の存在が認められた。治験薬に対する処置は取られなかった。

日付は不明だが、化学療法と放射線療法の術前併用療法を受けた。

Day 197、排便回数増加のため、治験薬の投与が中止された。

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

投与中止 75 日後、直腸 S 状結腸癌に対する外科的処置のため入院し、投与中止 76 日後、腹腔鏡下低位前方切除術と端々吻合術を受けた。外科報告にて、3.5 x 2.5 x 1.5 cm の潰瘍性腫瘍で、腹膜浸潤なし、肝転移なし、肝外病変なしと記載された。

投与中止 84 日後、回復し、退院した。

投与中止 91 日後、排便回数増加、腹部膨張、腹痛、消化不良は回復した。

入手可能な最終報告の時点で、直腸 S 状結腸癌の転帰は未回復であった。

転 帰： 未回復

6. 患者番号\*L6015454、第 7 脳神経麻痺、リキシセナチド群

患者情報： 患者番号\*L6015454、アジア人、女性、54 歳、発現時リキシセナチド 1 日 1 回 (QD) 15 µg  
有害事象名： 第 7 脳神経麻痺 (重篤)、悪心、食欲減退、帯状疱疹、皮膚裂傷、貧血  
因果関係： 第 7 脳神経麻痺：否定できる (治験責任医師) / 否定できる (治験依頼者)  
関連病歴： 粘膜下筋腫、腹式子宮全摘、両頬のびまん性汗管腫、脂質異常症、高コレステロール血症、胃潰瘍、紅斑性胃炎、脂肪肝、胆嚢小結石、高血圧  
併用薬： Glimepiride, metformin, irbesartan, atorvastatin, benzyhydrochlorothiazide  
処 置： 治験薬の投与継続  
経 過： [Day 1~9] 10 µg、[Day 10~13] 0 µg、[Day 14~42] 20 µg、[Day 43~561] 15 µgQD 投与。  
Day 173、持続性で進行性の左顔面及び口角のしびれ感が認められ、重度の第 7 脳神経麻痺 (報告事象名：左顔面神経麻痺) と診断された。  
Day 174、左顔面神経麻痺及び併発した急性腹痛のため入院した。患者は difenidol hydrochloride, paracetamol, prednisolone, multivitamins (Vit-B complex)、nicametate dihydrogen citrate、静脈内補液、dexamethasone (IV) により治療された。  
日付は不明であるが、顔面神経伝導速度検査及び瞬目反射から第 7 脳神経麻痺の診断が確定し、腹部超音波検査で脂肪肝が認められた。  
Day 176、退院した。治験薬に対する処置は取られなかった。  
Day 179、中等度の左耳介の帯状疱疹が認められ、非重篤で治験薬との因果関係は否定できると判定された。  
Day 197、左耳介の帯状疱疹は、詳細不明の治療後に回復した。  
Day 251、第 7 脳神経麻痺は回復した。  
転 帰： 回復 (Day 251)

7. 患者番号 \*L6015693、脳の良性新生物、リキシセナチド群

患者情報： 患者番号\*L6015693、アジア人、女性、75 歳、発現時リキシセナチド 1 日 1 回 (QD) 20 µg  
有害事象名： 脳の良性新生物 (重篤)、椎間板突出、頸髄症、結腸の良性新生物、胃炎、偽憩室疾患  
因果関係： 脳の良性新生物：否定できる (治験責任医師) / 否定できる (治験依頼者)  
関連病歴： 慢性十二指腸潰瘍 (出血なし)、逆流性食道炎、不整脈、頭痛、失神、回転性めまい、高血圧、浮動性めまい、坐骨神経痛、脊柱管狭窄症、急性咽喉頭炎、糖尿病性ニューロパチー  
併用薬： Glibenclamide, metformin, alprazolam, bisoprolol, amlodipine besilate, zolpidem, irbesartan, dextromethorphan-potassium cresolsulfonate-lysozyme, paracetamol, chlorzoxazone, trichlormethiazide  
処 置： 治験薬の投与継続  
経 過： [Day 1~7] 10 µg、[Day 8~14] 15 µg、[Day 15~701] 20 µgQD 投与。  
Day 219、定期健康診断で受けた MRI にて軽度の脳の良性新生物 (報告事象名：脳の良性新生物) が認められ、本事象は医学的に重篤と判断された。同日、軽度の椎間板突出 (報告事象名：頸椎及び腰椎の突出) 及び軽度の頸髄症が認められ、非重篤で治験薬との因果関係は否定できると判定された。  
Day 253、頭痛を訴え再来院した。

\*新薬承認情報提供時に置き換え

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

Day 254 に再度 MRI を受け、小脳橋角部腫瘍が確認された。

Day 262、軽度の結腸の良性新生物（報告事象名：結腸の良性新生物）と診断され、詳細不明の治療薬による治療後の Day 276 に回復したため、非重篤で治験薬との因果関係は否定できると判定された。

Day 301、入院し、日付は不明であるが、左小脳橋角腫瘍に対してガンマナイフによる放射線手術を受けた。Midazolam、pethidine、glucose (5% glucose、IV)、sodium chloride (sodium chloride 0.9%、IV)、vitamin B1-vitamin B6-vitamin B12 (Neurobion)、dexamethasone (IV)、meglumine gadopentetate (IV) により治療された。外科手術後の入院中、腫脹が発現し、ketorolac (IM)、lidocaine、sodium bicarbonate (IV)、paracetamol、ophthalamo-framykoin、magnesium oxide、prednisolone により治療された。

Day 303、退院した。

Day 485、悪心、嘔吐、腹痛を訴え、ガンマナイフによる放射線手術後の腫脹のため入院し、上部消化管出血は否定された。ステロイド療法及び対症療法を開始された。

Day 490、脳の CT スキャンで、拡大した頸静脈孔付近に左小脳橋角腫瘍周囲の軟部組織病変の増加が認められ、髄質左側に神経原性の腫瘍を引き起こす程度の腫瘍効果が示唆され、両側脳室の拡張を伴う程度の水頭症も認められた。

Day 491、汎内視鏡検査で軽度の胃炎（報告事象名：表層性胃炎）及び偽憩室疾患（報告事象名：十二指腸球部偽性憩室）が認められ、非重篤で治験薬との因果関係は否定できると判定された。

Day 492、退院した。

Day 495、胃炎による2日間の頭痛、進行性の悪心及び嘔吐、偽憩室疾患、ガンマナイフによる放射線手術後の腫脹のため再入院した。患者は flunarizine、magnesium oxide、mosapride、omeprazole、静脈内補液による対症療法を受けた。

Day 500、腹部超音波で軽度の脂肪肝及び胆嚢結石が認められた。

Day 504、退院した。

Day 525、胃炎は回復した。

Day 669、脳の良性新生物は回復した。

Day 700、偽憩室疾患は回復した。

入手可能な最終報告の時点で、椎間板突出及び頸髄症の転帰は未回復であった。

転 帰： 回復 (Day 669)

## 8. 患者番号 \*L6015070、脳梗塞、リキシセナチド群

患者情報： 患者番号 \*L6015070、アジア人、男性、61 歳、発現時リキシセナチド 1 日 1 回 (QD) 20 µg

有害事象名： 脳梗塞（重篤）、悪心、腹部膨満、高血圧、浮動性めまい、滑膜炎、腱鞘炎、脳梗塞

因果関係： 脳梗塞：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）

関連病歴： 高血圧、右手 2～5 指の切断損傷、脂質異常症、神経痛、痛風性関節障害、陈旧性脳梗塞、糖尿病性腎症

併用薬： Glibenclamide, benzbromarone, gemfibrozil, oxethazaine-polymagal-glycyrrhizin, dimeticone, famotidine, amlodipine besilate, oxetacaine-magnesium hydroxide-aluminium hydroxide, metoclopramide hydrochloride, meclizine, nicametate dihydrogen citrate, paracetamol, multivitamins, meclizine ydrichkirfde, trifluoperazine hydrochloride, acetylsalicylic acid, difenidol hydrochloride, tocopheryl nicotinate, betamethasone, chlorzoxazone, diclofenac sodium, aluminium hydroxide-magnesium hydroxide, lidocaine hydrochloride

処 置： 治験薬の投与中断 (Day 521～524)

経 過： [Day 1～7] 10 µg、[Day 8～14] 15 µg、[Day 15～617] 20 µg (Day 521～524 は 0 µg) QD 投与。

Day 514、追跡調査中に、1 日前から続く不明瞭発語、嚥下障害を訴えた。患者からは 1 週間前にも同様の不明瞭発語のエピソードについて報告があった。救急外来に送られ、頭部 CT 検査にて頭蓋内出血は否定された。

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Day 520、頭部 CT 検査にて萎縮変化が認められた。

Day 521、運動性失語症の病因評価及び加療目的で入院した。神経学的検査により運動性発話の非流暢性が認められた。

Day 522、磁気共鳴画像法 (MRI) にて左側の上前頭皮質及び頭頂葉皮質に急性の梗塞、磁気共鳴血管造影 (MRA) にて左 ICA サイフォン部に顕著な狭窄、ドップラースキャンにて両側の頸動脈球に軽度から中等度のアテローム硬化性変化が認められた。軽度の脳梗塞 (報告事象名: 左脳梗塞) と診断された。治験薬の投与が Day 521 に中断され、Day 525 に 1 日 20 µg の用量で再開された。Day 522、言語療法及びリハビリテーションが開始された。患者は paracetamol、dipyridamole、magnesium oxide、piracetam、gemfibrozil による治療を受けた。脳梗塞は医学的に重篤と判断された。本事象は持続時間が 24 時間を超える局所神経障害で虚血性のものであり、脳卒中の判定基準に合致した。

Day 524、発語に改善が認められ、退院した。

転 帰 : 未回復

---

9. 患者番号 \*L6015654、前立腺癌、リキシセナチド群

患者情報 : 患者番号 \*L6015654、白人、男性、71 歳、発現時リキシセナチド 1 日 1 回 (QD)20 µg

有害事象名 : 前立腺癌 (重篤)、回転性めまい、リパーゼ増加、低血糖症、振戦

因果関係 : 前立腺癌 : 否定できる (治験責任医師) / 否定できる (治験依頼者)

関連病歴 : 高血圧、狭心症、心筋梗塞、冠動脈再建、脂質異常症、不眠症

併用薬 : Gliclazide, metformin hydrochloride, ticlopidine hydrochloride, metipamid, zolpidem tartrate, rosuvastatin calcium, amlodipine besilate

処 置 : 治験薬の投与継続

経 過 : [Day 1~7] 10 µg、[Day 8~14] 15 µg、[Day 15~561] 20 µg (以下の日は 0 µg : Day 50, 53, 55) QD 投与

2009 年 11 月 (日付不明)、定期検診の最中に、前立腺特異抗原が 18.8 µg/L と高値であることが判明した。

Day 256、前立腺生検により病期 T2NXMX の篩状癌が認められ、中等度の前立腺癌 (報告事象名: 前立腺癌) と診断された。

Day 276、経直腸検査により左葉の隆起を伴う前立腺の硬化が認められ、管壁は平滑で、便に混合物はなく、生殖器に病理学的所見は認められなかった。外科的治療は予定されず、luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist 及び bicalutamide によるホルモン療法、及び放射線療法による前治療を開始した。前立腺癌は医学的に重篤と判断された。疾患進行はなかった。

転 帰 : 未回復

---

10. 患者番号 \*L6015762、完全房室ブロック/冠動脈疾患/経皮的冠インターベンション、リキシセナチド群

患者情報 : 患者番号 \*L6015762、白人、男性、71 歳、発現時リキシセナチド 1 日 1 回 (QD)10 µg (完全房室ブロック)

有害事象名 : 完全房室ブロック (重篤)、冠動脈疾患 (重篤)、経皮的冠インターベンション (重篤)、回転性めまい、関節腫脹、関節痛、足変形

因果関係 : 全重篤な有害事象 : 否定できる (治験責任医師) / 否定できる (治験依頼者)

関連病歴 : 高血圧、糖尿病性ニューロパチー、乾癬、両側の足及び足関節の関節炎による間欠性疼痛、右側の間欠性肩痛、神経根障害を伴う脊椎症、慢性腎機能不全

併用薬 : Glimepiride, metformin, hydrochlorothiazide, lisinopril, diclofenac, piroxicam, amlodipine, acetylsalicylic acid, clopidogrel sulfate, simvastatin

処 置 : 完全房室ブロック : 治験薬の投与中断 (Day 8~15)、

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

冠動脈疾患、経皮的冠インターベンション（1回目）：治験薬の投与中断（Day 631～632）、  
経皮的冠インターベンション（2回目）：なし（治験薬投与終了後発現）

経過： [Day 1～27] 10 µg（Day 8～15は0 µg）、[Day 28～35] 15 µg、[Day 36～660] 20 µg  
（Day 631～632は0 µg）QD投与。

Day 8、軽度の回転性めまい、労作性呼吸困難にて救急外来を受診し、中等度の完全房室  
ブロック（報告事象名：3度房室ブロック）の診断にて入院した。回転性めまいは非重篤  
と判断され、発現日に回復し、治験薬に関連なしと判断された。治験薬の投与がDay 8に  
中断され、Day 16に1日10 µgの用量にて再開された。患者はテレメトリーによるモニタ  
リングを受けた。

Day 9、心臓ペースメーカーが留置された。

Day 11、患者は退院した。

Day 617、中等度の血管疾患が認められたが、非重篤で治験薬との因果関係は否定でき  
ると判定され、経皮冠動脈インターベンションが施行された。

Day 628、冠動脈疾患（CAD）の症状が認められた。

Day 631、不安定狭心症にて入院した。理学的検査の結果、心拍は規則的で、両側胸部に  
肺胞呼吸音が認められた。冠動脈造影にて右回旋枝（RCX）に90%の狭窄、右冠動脈（RCA）  
に70%の狭窄が確認され、中等度の冠動脈疾患（報告事象名：冠動脈疾患）の診断が確定  
して経皮的冠インターベンション（報告事象名：冠動脈疾患後のPCI）が施行された。治  
験薬の投与はDay 631に中断され、Day 633に再開された。ジエチルスチルベストロール  
（DES）ステントがRCX内及びRCA狭窄に対して留置され、固定（stationary）インター  
ベンションの施行が予定された。追加の矯正治療にはclopidogrel及びsimvastatinがあった。  
Day 632、患者は安定した状態にて退院した。

Day 666、術後6日目に、予定されたRCAインターベンションのため入院した。心電図に  
より左軸偏位（left type electrical position）、心房による心室刺激を伴う洞調律及びそれに  
呼応して再分極障害が認められた。

Day 667、術後7日目に、心カテーテルにてRCAの第2部分に70%の狭窄を特徴とする冠  
動脈疾患が認められた。RPLDでは遠位の直径に50%の突然の変化が認められた。左冠動  
脈において、左前下行枝の巣状硬化が認められたが、血行動態的に重要な病変はなかった。  
RCXではステントに近位の再狭窄はなく、その他の部分（remainder）で血行動態的に重要  
な病変は認められなかった。

日付不明であるが、経皮的冠動脈形成（PTCA）及びRCAへのDESステント留置が施行  
され、血管造影にて良好な結果が得られた。ステントより遠位部に硬化性の40%狭窄部が  
残存した。

Day 668、術後8日目に、再心電図にて左室機能にわずかな制限が認められ、左室駆出率  
は40%であった。

Day 669、術後9日目に、患者は退院した。

転帰： 完全房室ブロック：回復（Day 11）、冠動脈疾患：回復（Day 667）、経皮的冠インターベ  
ンション（1回目）：回復（Day 631）、同（2回目）：回復（Day 667）

11. 患者番号：\*L6015504、裂孔ヘルニア／単純型統合失調症／しゃっくり／うつ病、リキシセナ  
チド群

患者情報： 患者番号 \*L6015504、白人、男性、52歳、発現時リキシセナチド1日1回（QD）20 µg

有害事象名： 裂孔ヘルニア（重篤）、単純型統合失調症（重篤）、しゃっくり（重篤）、うつ病（重篤）、  
咳嗽、血中ブドウ糖減少、体重減少、胃潰瘍、糖尿病性足病変、過角化

因果関係： 全重篤な有害事象；否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）

関連病歴： 胃ひだ形成術、逆流性食道炎に対する外科手術、糖尿病性網膜症、糖尿病性自律神経ニュー

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

併用薬：一ロパチー、糖尿病性ニューロパチー、パーキンソン病、末梢動脈閉塞性疾患、内視鏡的胃底部造瘻術、左 2～5 指の切断、逆流性食道炎、高血圧、しゃっくり、統合失調症  
Glimepiride, metformin, acetylsalicylic acid, enalapril maleate, haloperidol, madopar, metoprolol, xipamide, omeprazole, citalopram gabapentin, esomeprazole magnesium, metoclopramide, pantoprazole, enalapril maleate, baclofen, trihexyphenidyl hydrochloride, vitamin supplement for the eyes

処置：裂孔ヘルニア：治験薬の投与中断（Day 299～303）、  
単純型統合失調症、しゃっくり、うつ病：治験薬の投与継続

経過：〔Day 1～7〕 10 µg、〔Day 8～56〕 15 µg、〔Day 57～172〕 20 µg、〔Day 173～176〕 0 µg、  
〔Day 177～197〕 15 µg、〔Day 198～589〕 20 µg（Day 299～303 は 0 µg） QD 投与。  
2001 年に胃ひだ形成術及び逆流性食道炎に対する外科手術、2006 年に内視鏡的胃底部造瘻術を受けていた。  
Day 200、手術前の内視鏡検査時に中等度の裂孔ヘルニア（報告事象名：滑脱裂孔ヘルニア）と診断された。本事象は中等度で非重篤と判定された。  
Day 298、入院した。  
Day 299、腹腔鏡下胃底ひだ形成を受けた。Day 299 から Day 303 まで治験薬の投与は中断された。  
Day 303、退院した。

Day 333、悲壮感を覚え、自身を傷つけることを恐れて、中等度の単純型統合失調症（報告事象名：単純型統合失調症の悪化）にて入院した。この入院に伴い、enalapril maleate、levodopa/benserazide hydrochl（Madopar）、haloperidol（振戦による）、及び acetylsalicylic acid の併用薬の投与が中止された。Gabapentin、baclofen、及び特定の心理的支援を含む複数の治療（NOS）を受けた。  
Day 345、退院した。

1990 年より活動性のしゃっくりが継続しており、直近の 6 ヶ月間はより頻回で不快なしゃっくりが認められていた。  
Day 542、Day 299 の胃手術後に悪化した中等度のしゃっくり（報告事象名：慢性しゃっくりの悪化）にて入院し、約 14 kg の体重減少も認められた。  
日付不明であるが、胃鏡検査を受け、病期 1 逆流性食道炎、胃内に出血性扁平びらん、胃洞内に回復中の潰瘍（繁栄期 [prospering stadium]）、及び胃体内に癌の疑いが認められた。病理報告では、グレードの小さい洞粘膜、非活動性の慢性胃炎及び小窩過形成が認められたが、H.ピロリ菌及び悪性の所見はなかった。患者は gabapentin、baclofen、carbamazepine、tetrabenazine、及び trihexyphenidyl の投与を受けていたが、十分な症状コントロールは得られなかった。  
2010 年 8 月（日付不明）、cMRT、胸部 MRT、横隔神経 MSAP、及びビデオ喉頭鏡検査を受けたが、しゃっくりの器質的病因は確認されなかった。  
Day 558、退院し、慢性しゃっくりの増加とそれに伴ううつ病エピソードに対して精神科への入院を勧められた。  
Day 639、しゃっくりは回復した。

2005 年、症状は不明であるが、haloperidol の投与と精神的支援を受けていた。  
Day -441、うつ病の治療のため citalopram の投与が開始された。  
Day 571、うつ病（報告事象名：うつ病エピソード）が認められ、本事象は中等度で非重篤と判定された。  
Day 578、中等度のうつ病（報告事象名：うつ病エピソードの悪化）にて入院した。入院時、患者は抑うつで快感消失状態にあり、エネルギーレベル及び精神運動活動の低下が認められ、社会化及び身体衛生を欠いており、単純型統合失調症（報告事象名：慢性統合失調症）の陰性症状を呈していると判断された。神経学的に、軽度の既知の外転及び右側の

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

脱力があったが、錐体外路運動機能障害はなかった。Citalopram を escitalopram に変更し、quetiapine を追加した後、しゃっくり及び陰性症状は改善した。

Day 589、入院が長期化して手持ちの治験薬がなくなったため、治験薬が最終投与された。Day 600、投与中止から 11 日後、骨盤 X 線検査により軽度の変形性股関節症、CAM-インピンジメントと重複する陽性プラーク、及び SIG の退行性変化が認められた（右側がより顕著）。Tiapride の投与も受けた。

Day 611、退院した。

転 帰： 裂孔ヘルニア：回復（Day 303）、単純型統合失調症：回復（Day 345）、しゃっくり：回復（Day 639）、うつ病：回復（Day 611）

### 12. 患者番号\*L6015026、末梢動脈閉塞性疾患、リキシセナチド群

患者情報： 患者番号 \*L6015026、白人、男性、64 歳、発現時リキシセナチド 1 日 1 回（QD）20 µg

有害事象名： 末梢動脈閉塞性疾患（重篤）、悪心、疲労、食欲減退、無力症、冷汗、低血糖症

因果関係： 末梢動脈閉塞性疾患：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）

関連病歴： 高血圧、脂質異常症、心筋梗塞、高コレステロール血症、末梢動脈閉塞性疾患

併用薬： Glimepiride, metformin, bisoprolol, hydrochlorothiazide, simvastatin, acetylsalicylic acid

処 置： 治験薬の投与継続

経 過： [Day 1～14] 10 µg、[Day 15～21] 15 µg、[Day 22～64] 20 µg、[Day 65～91] 15 µg、[Day 92～376] 20 µg（Day 202、361 は 0 µg）QD 投与。

日付不明であるが、浅大腿動脈へのステント留置を伴う経皮的血管形成を受けた。この手技を受けた後、右ふくらはぎの大きな血腫により複数の合併症が起こった。

日付不明であるが、右ふくらはぎに間欠性跛行が認められ、本事象は丘を歩行中に起こることが多かった。

Day 100、中等度の末梢動脈閉塞性疾患（報告事象名：PAD の悪化）の診断にて入院した。入院中、診断及び治療目的で血管造影検査を受け、clopidogrel 及び heparin による治療を受けた。併用薬 metformin の投与は Day 97 から Day 100 まで中断された。

Day 101、退院した。

転 帰： 回復（Day 101）

### 13. 患者番号 \*L6015360、胃食道逆流性疾患／逆流性食道炎、リキシセナチド群

患者情報： 患者番号 \*L6015360、白人、女性、60 歳、発現時リキシセナチド 1 日 1 回（QD）20 µg

有害事象名： 胃食道逆流性疾患（重篤）、逆流性食道炎（重篤）、心拍数増加、頭痛、悪心、浮動性めまい、睡眠障害、視力障害、炎症、インフルエンザ様疾患、多汗症、無力症、悪寒、体重減少、腎障害、脂肪肝、肝腫大、インフルエンザ、上腹部痛、四肢痛、胸痛、ヘリコバクター性胃炎、脊柱管狭窄症

因果関係： 両重篤な有害事象；否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）

関連病歴： 盲腸手術、高血圧、眼の手術、左側肩関節手術

併用薬： Glimepiride, metformin, lercanidipine, hydrochlorothiazide, metoprolol, valsartan, magnesium, ichthammol, triamcinolone acetonide, ibuprofen, cefuroxime axetil, levofloxacin, acetylsalicylic acid, pantoprazole, flupirtine maleate

処 置： 治験薬の投与継続

経 過： [Day 1～8] 10 µg、[Day 9～14] 15 µg、[Day 15～701] 20 µg（Day 401 は 0 µg）QD 投与。

Day 547、一過性の呼吸困難、睡眠障害、及び詳細不明の胸部不快感が認められ、胃食道逆流性疾患及び逆流性食道炎の診断を受けた。

Day 568、中等度の胃食道逆流性疾患（報告事象名：胃食道逆流性疾患）及び中等度の逆流性食道炎（報告事象名：逆流性食道炎）の精査のため入院した。心エコー像、放射線検

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

査及び運動負荷心電図は、冠動脈性心疾患及びリズム障害に対して陰性であった。  
Day 572、胃十二指腸鏡検査を受け、グレード1の逆流性食道炎を伴う心機能不全が確認されるとともに、中グレード (middle grade)、慢性、活動性のヘリコバクター胃炎が認められた。ヘリコバクター性胃炎は非重篤で、治験薬の投与に関連なしと判断された。  
Simvastatin、pantoprazole、amoxicillin、及び metronidazole による治療を受けた。

Day 576、退院した。

転 帰： 胃食道逆流性疾患、逆流性食道炎：回復 (Day 583)

---

14. 患者番号 \*L6015516、肝炎、リキシセナチド群

患者情報： 患者番号 \*L6015516、アジア人、男性、42歳、発現時リキシセナチド1日1回 (QD) 20 µg  
有害事象名： 肝炎 (重篤)  
因果関係： 否定できない (治験責任医師) / 否定できない (治験依頼者)  
関連病歴： なし  
併用薬： Glibenclamide  
処 置： 治験薬の投与中止 (Day 90)  
経 過： [Day 1~6] 10 µg、[Day 7~13] 15 µg、[Day 14~90] 20 µgQD 投与。  
Day 1、ベースライン時、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) は 20 IU/L (基準範囲：6~43 IU/L)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) は 11 IU/L (基準範囲：11~36 IU/L)、及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ (GGT) は 22 IU/L (基準範囲：10~61 IU/L) と正常レベルであった。  
Day 87、無症状であったが、ALT (864 IU/L、20.1 x ULN[基準値上限の 20.1 倍])、AST (590 IU/L、16.4 x ULN)、及び GGT (120 IU/L、2.0 x ULN) の上昇が認められた。医学的に重篤な中等度の肝炎 (報告事象名：薬剤性肝炎) と診断された。本事象により治験薬の投与は中止され、Day 90 に治験薬の最終投与を受けた。  
Day 97、投与中止から7日後、ALT 値は 205 IU/L (4.8 x ULN) に減少し、AST 値は正常化 (29 IU/L) した。肝炎の時間的パターンから、本事象は治験薬の投与中止後に回復したため、薬剤性肝炎の可能性があると判断された。  
Day 104、投与中止から14日後、A型肝炎及びB型肝炎の検査結果から、陳旧性の感染が示唆されたが、ウイルス性肝炎の所見はなかった。同日、胃腸病専門医により、肝炎の診断が確定された。抗核抗体は弱陽性であったが、自己免疫性肝炎を示唆する特徴はなかった。  
Day 111、投与中止から21日後、ALT 値は 35 IU/L、GGT 値は 57 IU/L と正常化した。  
Day 252、投与中止から162日後、アデノウイルス IgG が陽性であったが、最近又は過去の感染を示唆するようなアデノウイルスは検出されなかった。  
AST (基準範囲：11~36 IU/L)： [Day 1] 11 → [Day 87] 590 (16.4 x ULN) → [Day 97] 29 → [Day 103] 18 → [Day 111] 18 → [Day 215] 14  
ALT (基準範囲：6~43 IU/L)： [Day 1] 20 → [Day 87] 864 (20.1 x ULN) → [Day 97] 205 (4.8 x ULN) → [Day 103] 63 (1.5 x ULN) → [Day 111] 35 → [Day 215] 22  
GGT (基準範囲：10~61 IU/L)： [Day 1] 22 → [Day 87] 120 (2.0 x ULN) → [Day 103] 86 (1.4 x ULN) → [Day 111] 57 → [Day 215] 23  
転 帰： 回復 (Day 111 / 投与中止 21 日後)

---

15. 患者番号 \*L6015603、レプトスピラ症、リキシセナチド群

患者情報： 患者番号 \*L6015603、アジア人、男性、37歳、発現時リキシセナチド1日1回 (QD) 20 µg  
有害事象名： レプトスピラ症 (重篤)、処置による悪心、舌炎  
因果関係： レプトスピラ症：否定できる (治験責任医師) / 否定できる (治験依頼者)  
関連病歴： 陰嚢水腫、糖尿病性ニューロパチー、発熱、めまい感、亀頭炎

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

併用薬 : Glibenclamide, metformin, thiamine-pyridoxine-cyanocobalamin  
処置 : 治験薬の投与中断 (Day 248~251)  
経過 : [Day 1~7] 10 µg、[Day 8~18] 15 µg、[Day 19~619] 20 µg (Day 248~251、261~262 は 0 µg) QD 投与。  
Day 248、1 週間来の眼のうっ血を伴う発熱、めまい、嘔吐、及び関節痛の訴えにて入院し、中等度のレプトスピラ症 (報告事象名 : レプトスピラ症) と診断された。発熱に伴って嘔吐及び悪寒が認められた。胸痛とおくびの再発を訴えた。検査により、発熱状態で貧血傾向にあり、頻脈、両側ラ音、及び心窩部圧痛があることが認められた。同日、治験薬の投与は中断された。Amoxicillin、ceftriaxone、amikacin、diphenhydramine、paracetamol、multivitamins-lactobacillus (Becelac forte)、amoxicillin-clavulanic acid (Reclav)、primaquine、P21 Plus、Ryncet、Redoxy-L (ビタミンではなく野菜をベースとする抗酸化物質)、及び diazepam による治療を受けた。  
Day 250、退院した。  
Day 252、治験薬の投与が 20 µg QD 投与で再開された。  
Day 254、回復と判断されたが頸部疼痛及び疲労が残存した。  
転帰 : 回復 (Day 254)

16. 患者番号 \*L6015424、胃癌、リキシセナチド群

患者情報 : 患者番号 \*L6015424、アジア人、男性、67 歳、発現時リキシセナチド 1 日 1 回 (QD) 20 µg  
有害事象名 : 胃癌 (重篤)、関節捻挫、結膜炎、胃癌、鼻咽頭炎、交通事故、擦過傷、歯髄炎  
因果関係 : 胃癌 : 否定できる (治験責任医師) / 否定できる (治験依頼者)  
関連病歴 : 外傷性アキレス腱断裂及び修復、蓄膿ドレナージ、右上肢骨折、食物アレルギー、アルコール性肝障害、糖尿病性腎症、不眠症、上行結腸のポリープ、直腸ポリープ、S 状結腸ポリープ、発疹、糖尿病性網膜症  
併用薬 : Glimepiride, metformin hydrochloride, loxoprofen sodium, olopatadine hydrochloride, moxifloxacin hydrochloride, pranoprofen, hyaluronate sodium, senna leaf-senna pod, sodium picosulfate, hyoscine butylbromide, magnesium citrate, difluprednate, urea  
処置 : 治験薬の投与中断 (Day 136~138)  
経過 : [Day 1~7] 10 µg、[Day 8~14] 15 µg、[Day 15~675] 20 µg (以下の日は 0 µg : Day 136~138, 196, 665) QD 投与。  
Day 113、消化管ファイバースコープによるスクリーニングを受け、前壁及び胃体中部小弯に IIa 期、12 mm の病変 (病理学的グループ V 管状 [tub1]) 及び胃体中部小弯に IIa 期、5 mm の腺腫様病変が認められ、その後、後者の病変は中等度の胃癌 (報告事象名 : 胃癌) と診断された。  
Day 122、胃癌が医学的に重篤と判断された。  
Day 131、食道胃十二指腸内視鏡検査にて上記の病変が確認された。  
Day 136、入院し、治験薬の投与が中断された。  
Day 137、内視鏡的粘膜下層剥離術により胃下部の前壁に位置する IIa 期、20 mm の病変の一塊切除を受けた。  
Day 139、治験薬の投与が再開された。Dimeticone、teprenone、omeprazole、lidocaine、hyoscine butylbromide (IM)、midazolam (IV)、famotidine、human insulin、pethidine hydrochloride、代用血液/灌流液 (Solacet F/Soldem 3A)、magnesium chloride-maltose-potassium chloride-potassium phosphate-sodium acetate-sodium chloride (Actit)、calcium-minerals-vitamin D (Solacet F)、vitamin B1-vitamin B12-vitamin B6 (Vitaneurin)、及び非経口栄養用液剤による治療を受けた。  
Day 143、退院した。  
転帰 : 回復 (Day 137)

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

17. 患者番号 \*L6015653、胆嚢炎、リキシセナチド群

患者情報：	患者番号 *L6015653、アジア人、女性、53歳、発現時リキシセナチド1日1回 (QD) 20 µg
有害事象名：	胆嚢炎 (重篤)、インフルエンザ、膀胱炎、胆石症、脂肪肝、消化不良、嘔吐、うつ病、浮動性めまい、感覚鈍麻
因果関係：	胆嚢炎：否定できない (治験責任医師) / 否定できない (治験依頼者)
関連病歴：	乾燥性湿疹、喘息、急性胃腸炎、糖尿病性ケトアシドーシス、鉄欠乏性貧血、アレルギー性鼻炎、神経症、下肢皮膚炎、右足部白癬、右爪足部白癬
併用薬：	Gliclazide, metformin hydrochloride, lorazepam, seretide, saccharated iron oxide, loxoprofen sodium, electrolytes with carbohydrates, metamizole sodium, oseltamivir phosphate, lyo-diamin, domperidone, bacitracin-fradiomycin sulfate-hydrocortisone, urea, caffeine, serrapeptase, dextromethorphan hydrobromide, lysozyme hydrochloride, clemastine fumarate, hyoscine butylbromide, dimeticone, naphazoline, lidocaine hydrochloride, magnesium citrate, sulphiride, fluvoxamine maleate, betamethasone butyrate propionate, butenafine hydrochloride, terbinafine hydrochloride, tulobuterol, prednisolone, montelukast sodium
処置：	治験薬の投与中断 (Day 255~289)
経過：	[Day 1~6] 10 µg、[Day 7] 0 µg、[Day 8~12] 15 µg、[Day 13~16] 20 µg、[Day 17~27] 15 µg、[Day 28~295] 20 µg (Day 255~289、Day 292~293は0 µg) QD投与。 Day 6、腹部エコーにより大きさが25 mmの胆石、胆嚢肥大、総胆管拡張症が認められたが、肝内胆管拡張症は認められず、中等度の胆石症が示唆された。症状が認められなかったため、経過観察が継続された。 Day 255、心窩部痛及び食物摂取困難を認め、中等度の胆嚢炎 (報告事象名：有石胆嚢炎) の診断にて入院した。入院日に実施された腹部エコーにより胆嚢肥大、総胆管拡張症が認められたが、肝内胆管拡張症は認められなかった。本事象により、Day 255からDay 289まで治験薬の投与は中断された。 Day 289、食事制限が実施され、ranitidine hydrochloride (IV)、glucagon (IM)、flopropione、ursodeoxycholic acid、carbocysteine、diazepam、pethidine hydrochloride、fluvoxamine maleate、lorazepamによる治療を受けた。Day 255に軽度の感覚鈍麻 (報告事象名：左後頭部しびれ感) も発現したが、非重篤で治験薬との因果関係を否定できると判断され、処置を受けることなく発現日に回復した。 Day 270、退院し、Day 279に外科手術が予定された。 Day 277、外科手術のため入院した。 Day 279、腹腔鏡下胆嚢摘出術を受けた。また、loxoprofen sodium、rebamipide、ursodeoxycholic acid、flopropione、acetic acid、acetated ringer、ranitidine hydrochloride、fursultiamine-pyridoxal phosphate hydrate-hydroxocobalamin acetate、及びsulbactam sodium-cefoperazone sodium (Sulperazon) による治療も受けた。 Day 284、退院した。 Day 290、治験薬の投与が再開された。
転帰：	回復 (Day 279)

18. 患者番号 \*L6015411、冠動脈狭窄、リキシセナチド群

患者情報：	患者番号 *L6015411、アジア人、男性、76歳、発現時リキシセナチド1日1回 (QD) 20 µg
有害事象名：	冠動脈狭窄 (重篤)、貧血、鼻咽頭炎、経皮的冠インターベンション、湿性咳嗽
因果関係：	冠動脈狭窄：否定できる (治験責任医師) / 否定できる (治験依頼者)
関連病歴：	脂質異常症、高血圧、結腸癌、高血圧性腎疾患、脂肪肝、多発性腎嚢胞、皮膚角化症、便秘、不眠症、胃炎、下肢膝痛、狭心症、経皮的冠インターベンション、胼胝、心臓動悸、慢性気管支炎、網膜静脈分枝閉塞、心筋梗塞、耳鳴、逆流性食道炎、多発性胃ポリープ、右肩及び右肘部痛、外反母趾、急性心筋梗塞

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

併用薬 : Glibenclamide, metformin hydrochloride, acetylsalicylic acid, atorvastatin calcium, amlodipine besilate, fluticasone propionate, losartan potassium, etizolam, doxazosin mesilate, ranitidine hydrochloride, methyl cellulose, magnesium oxide, kallidinogenase, pirenoxine, ticlopidine hydrochloride, lansoprazole, ferrous sodium citrate, paracetamol, clarithromycin, caffeine-salicylamide-paracetamol-promethazine-methylene., pronase, magnesium citrate, diazepam, tramadol, lidocaine hydrochloride, ambroxol hydrochloride, influenza virus vaccine polyvalent

処置 : 治験薬の投与継続

経過 : [Day 1~4] 10 µg、[Day 5~14] 15 µg、[Day 15~728] 20 µg (以下の日は 0 µg : Day 144, 315, 434, 724~727) QD 投与。

Day 253、症状は認められず、冠動脈造影検査のため入院した。入院日に冠動脈造影検査にて、過去の治療部位は良好な状態にあったが、重大ではない 50% の #2 狭窄が新規に認められた。中枝に重度の狭窄のあることが判明した。末梢左回旋枝の狭窄があり、中等度の冠動脈狭窄 (報告事象名 : 冠動脈狭窄) と診断された。左室造影術 (LVG) にて後壁の運動低下が認められたが、心機能は良好であった。

Day 254、経皮的冠インターベンション (PCI) が施行され、薬剤溶出型ステントが留置された。冠動脈狭窄は医学的に重篤と判断された。

Day 256、退院した。

Day 494、冠動脈造影検査のため入院し、中等度の冠動脈狭窄 (報告事象名 : 冠動脈狭窄) と診断された。冠動脈造影検査 (CAG) にて、前下行枝の #6~7、回旋枝の #11~13、右冠動脈の #4PD を含む部位は良好な状態にあり、その時点では治療が奏効していた。Day 254 に薬剤溶出型ステントが留置された中枝に狭窄のあることが判明した。

Day 495、経皮的冠動脈形成 (PTCA) を受けた。

Day 497、退院した。

転帰 : 冠動脈狭窄 (1 回目) : 回復 (Day 254) 、同 (2 回目) : 回復 (Day 495)

19. 患者番号\*L6015611、突発性難聴/声門癌/胃癌、リキシセナチド群

患者情報 : 患者番号 \*L6015611、アジア人、男性、74 歳、発現時リキシセナチド 1 日 1 回 (QD) 20 µg

有害事象名 : 突発難聴 (重篤)、声門癌 (重篤)、胃癌 (重篤)、悪心、嘔吐、下痢、咽頭紅斑、便秘、鼻咽頭炎、湿性咳嗽、気管支炎

因果関係 : 突発難聴、声門癌 : 否定できる (治験責任医師) / 否定できる (治験依頼者)、胃癌 : 否定できない (治験責任医師) / 否定できない (治験依頼者)

関連病歴 : 糖尿病性腎症、脂肪肝、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、発疹、右腎嚢胞、脾腫、薬物アレルギー

併用薬 : Glibenclamide, metformin hydrochloride, acetylsalicylic acid, fursultiamine, influenza virus vaccine polyvalent, antibiotics-resistant lactic acid bacteria, domperidone, fosfomycin calcium, loperamide hydrochloride, famotidine, cefcapene pivoxil hydrochloride, dextromethorphan hydrobromide, magnesium oxide, caffeine-salicylamide-paracetamol-promethazine-methylene, serrapeptase, sennoside A+B, clarithromycin, lincomycin hydrochloride, loratadine, cefazolin sodium, ambroxol hydrochloride, new lecicarbon, glycerol, A/H1N1 influenza pandemic vaccine, budesonide, garenoxacin mesilate, hydrocortisone sodium succinate, suplatast tosilate, tulobuterol, sodium picosulfate

処置 : 突発性難聴、声門癌 : 治験薬の投与中止 (Day 646) 、胃癌 : なし (治験薬投与終了後発現)

経過 : [Day 1~Day 11] 10 µg、[Day 12~Day 24] 15 µg、[Day 25~Day 165] 10 µg、[Day 166~Day 193] 15 µg、[Day 194~Day 646] 20 µg QD 投与。

Day 631、耳鳴及び中等度の突発難聴 (報告事象名 : 右突発難聴) が発現した。

Day 633、患者は耳鳴及び嘔声を呈し、耳鼻咽喉科的検査により左声帯腫瘍が認められ、

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

後に声門癌（報告事象名：左声門癌）と診断された。

Day 639、患者は咽頭ポリープの切除を受けた。

Day 646、咽頭ポリープが組織学的に重度の声門癌（報告事象名：左声門癌）と診断され、医学的に重篤と判断された。同日患者は中等度の突発難聴（報告事象名：右突発難聴）のため緊急入院した。治験薬の投与は右突発難聴（突発難聴）のため中止され、最終投与は Day 646 であった。患者は、batroxobin (IV)、adenosine triphosphate、serratiopeptidase、mecobalamine、lidocaine hydrochloride による治療を受けた。

投与中止 16 日後、患者は退院した。

投与中止 30 日後、放射線療法を開始した。

投与中止 72 日後、左声門癌に対する総線量 65.25 Gy、29 回の放射線療法が終了した。

投与中止 126 日後（Day 772）、患者は重度の胃癌（報告事象名：胃噴門癌）と診断され、医学的に重篤と判断された。

投与中止 138 日後、患者は入院した。

投与中止 141 日後（Day 787）、患者は胃噴門ポリープの切除、噴門切除、噴門形成、食道残胃吻合（迷走神経保存）を受けた。同日、胃噴門癌（胃癌）は回復したと判断された。

投与中止 155 日後、患者は退院した。入手可能な最終報告の時点で、右突発難聴（突発難聴）及び声門癌（声門癌）は未回復であった。

転 帰： 突発性難聴、声門癌：未回復、胃癌：回復（Day 787）

---

20. 患者番号 \*L6015803、下肢骨折、リキシセナチド群

患者情報： 患者番号 \*L6015803、アジア人、男性、44 歳、発現時リキシセナチド 1 日 1 回（QD）20 µg

有害事象名： 下肢骨折（重篤）、交通事故、乾皮症、足部白癬

因果関係： 下肢骨折：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）

関連病歴： 脂質異常症、網膜動脈硬化症

併用薬： Glimepiride, metformin hydrochloride, insulin glargine, pioglitazone hydrochloride, magnesium oxide

処 置： 治験薬の投与中断（Day 112～115）

経 過： [Day 1～7] 10 µg、[Day 8～14] 15 µg、[Day 15～701] 20 µg（以下の日は 0 µg：Day 112～115, 150, 156, 167, 170, 178, 184, 198, 206, 212, 218, 226, 231, 234, 242, 249, 252, 261, 268～269, 277, 281, 284, 288, 295, 299, 304～305, 312, 316, 319, 323, 327～328, 332～333, 337, 345～346, 353, 357, 361, 363, 367, 371, 378, 381, 383～384, 387, 390～391, 394, 396, 404～405, 408, 412, 414, 417, 422, 424, 427, 430, 434～435, 442, 444, 449, 457, 467, 472, 495, 499, 512～513, 525, 531, 533, 536, 538, 541, 545, 550, 553, 556, 574, 580～581, 602, 512, 619, 624, 630, 634, 647, 649, 659, 664, 686, 693, 700) QD 投与。

Day 112、患者は交通事故（報告事象名：自転車事故（路面凍結及び転倒による自転車滑走））に合い、X 線検査にて左膝頭の骨片及び膝蓋骨骨折が認められた。同日、重度の下肢骨折（報告事象名：自転車事故による膝骨折）と診断され入院した。

日付は不明であるが、骨折した膝の手術を受けスクリューが留置された。治験薬の投与は Day 112 から Day 115 まで中断され、Day 116 に 20 µg/日で再開された。

日付は不明であるが、患者は退院した。

Day 319、追跡の X 線検査で骨の癒合を確認しスクリューが除去され、自転車事故による膝骨折（下肢骨折）は回復したと判断された。

転 帰： 回復（Day 319）

---

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

21. 患者番号 \*L6015173、膝蓋骨骨折、リキシセナチド群

患者情報： 患者番号 \*L6015173、アジア人、女性、61 歳、発現時リキシセナチド 1 日 1 回 (QD) 20 µg  
有害事象名： 膝蓋骨骨折 (重篤)、季節性アレルギー、鼻咽頭炎、注射部位紅斑、腰部脊柱管狭窄症、膀胱炎、関節捻挫、帯状疱疹、関節痛、関節腫脹、半月板障害、むち打ち損傷  
因果関係： 膝蓋骨骨折：否定できる (治験責任医師) / 否定できる (治験依頼者)  
関連病歴： 網膜損傷、高血圧、糖尿病性ニューロパチー、高血圧性心疾患、L4 脊椎すべり症、腰部脊柱管狭窄症、末梢神経障害、慢性胃炎、便秘、膀胱炎、花粉症、花粉アレルギー  
併用薬： Glimepiride, metformin hydrochloride, benidipine, Kakkontou, carbocisteine, lactomin, caffeine-salicylamide-paracetamol-promethazine-methylene, cetirizine hydrochloride, ambroxol hydrochloride, benproperine phosphate, levofloxacin, ketotifen fumarate, cefcapene pivoxil hydrochloride, dequalinium chloride, fexofenadine hydrochloride, limaprost alfadex, 外用 betamethasone, valaciclovir hydrochloride, influenza virus vaccine polyvalent  
処置： 治験薬の投与継続  
経過： [Day 1~9] 10 µg、[Day 10~14] 15 µg、[Day 15~673] 20 µg QD 投与。  
Day 352、患者は単車運転中転倒した。  
Day 354、患者は右足痛を訴え、中等度の膝蓋骨骨折 (報告事象名：右膝蓋骨骨折) と診断され医学的に重篤と判断された。患者は、lornoxican による治療を受けた。  
Day 356、患者は入院し右足のギブス固定を受け安静とされた。患者は、tranexamic acid (IV)、unspecified herbal medicine、ceftriaxone sodium (IV)、IV fluids、ketoprofen (cutaneous)、Zestak (dermatologicals cutaneous)、josamycin、cefpodoxime proxetil、loxoprofen sodium、IV glucose-sodium lactate-potassium chloride-sodium chloride (Soldem 3A)、sulfonate/levoglutamide、azulene sodium、Kakkontou、hyaluronic acid、neurotropin (Standardized organ lysate)、sodium gualenate (Gloriamin) による治療を受けた。  
Day 408、患者は退院した。  
Day 412、患者はリハビリを開始した。  
Day 477、右膝蓋骨骨折 (膝蓋骨骨折) は回復しリハビリは中止された。  
転帰： 回復 (Day 477)

22. 患者番号 \*L6015576、交通事故/狭心症、リキシセナチド群

患者情報： 患者番号 \*L6015576、アジア人、男性、61 歳、発現時リキシセナチド 1 日 1 回 (QD) 20 µg  
有害事象名： 交通事故 (重篤)、狭心症 (重篤)、下痢、不眠症、便秘、皮下血腫、胸水、冠動脈バイパス  
因果関係： 交通事故：否定できる (治験責任医師) / 否定できる (治験依頼者)、狭心症：否定できない (治験責任医師) / 否定できない (治験依頼者)  
関連病歴： 花粉アレルギー、アレルギー性鼻炎、花粉症、高血圧、脂質異常症、慢性胃炎  
併用薬： Glimepiride, metformin hydrochloride, pravastatin sodium, valsartan  
処置： 治験薬の投与中止 (Day 563)  
経過： [Day 1~7] 10 µg、[Day 8~14] 15 µg、[Day 15~563] 20µg (以下の日は 0 µg : Day 225, 253, 277, 285, 362, 398, 421, 455, 469, 476~ 477) QD 投与。  
Day 563、患者は運転中、中等度の交通事故 (報告事象名：交通事故) に合い、頭と体の左側を損傷した。事故直後、胸痛を発現したため入院し、重度の狭心症 (報告事象名：狭心症) と診断された。頭部 CT で皮下出血が認められたが骨折及び出血はなかった。同日、非重篤で軽度の皮下血腫 (報告事象名：交通事故による皮下血腫) が発現した。日付は不明であるが、本事象の際、心電図で I、II、aVF 及び V4~6 に ST 降下が認められた。狭心症のため治験薬の投与は中止され、Day 563 に患者は治験薬の最終投与を受けた。日付は不明であるが、患者は冠動脈評価のため別の病院へ搬送され、トロポニン陽性であったため経過観察となった。心電図再検査により、I、II、aVF 及び V4~6 の ST 降下が持

\*新薬承認情報提供時に置き換え

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

続していたが、心エコーでは心収縮能はほぼ正常であった。患者の胸痛は持続し、運動及び会話中に発現し、前胸部から背部に帯状に広がった。

投与中止 6 日後、心電図の ST 変化は改善した。

投与中止 11 日後、冠動脈造影検査を受け、主要冠動脈すべての狭窄（左主幹部 90%狭窄、左前下行枝 [LAD] と第一対角枝間の 90%の連続性狭窄、左回旋枝 [LCX] の主根幹部の 75%狭窄）が認められた。左室造影では、セグメント 3 の壁運動低下が認められたが総心機能は活発で駆出率は 64.1%であった。

投与中止 14 日後、別の病院での冠動脈バイパス術のため 3 度目の搬送となった。

投与中止 19 日後、患者は LAD への右内胸動脈グラフト、第一対角枝への静脈グラフト、高側壁枝と LCX 14 番への静脈グラフトを含む冠動脈バイパス術を受けた。

日付は不明であるが、その後中等度、非重篤の胸水（報告事象名：術後胸水）が認められ、酸素投与が延長された。

投与中止 19 日後（Day 582）、狭心症及び狭心症による冠動脈バイパスグラフトは回復と判断された。

日付は不明であるが、術後の冠動脈 CT が実施され、すべてのバイパスの開通が示された。

患者は、carvedilol, nicorandil, acetylsalicylic acid, rosuvastatin calcium, sennoside A + B calcium, furosemide, brotizolam, magnesium oxide, omeprazole による治療も受けた。

投与中止 34 日後（Day 597）、患者はリハビリのため第二の病院へ搬送され、胸部 X 線検査では、胸水はほぼ消失していた。同日、胸水は回復したと判断された。

投与中止 38 日後、患者は退院した。

投与中止 54 日後（Day 617）、交通事故及び交通事故による皮下血腫は追加治療なく回復したと判断された。

転 帰： 狭心症：回復（Day 582／投与中止 19 日後）、交通事故：回復（Day 617／投与中止 54 日後）

## 23. 患者番号 \*L6015834、硝子体出血、リキシセナチド群

患者情報： 患者番号\*L6015834、アジア人、男性、62 歳、発現時リキシセナチド 1 日 1 回（QD）20 µg

有害事象名： 硝子体出血（重篤）、低血糖症、空腹、そう痒症、節足動物刺傷、無力症

因果関係： 硝子体出血：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）

関連病歴： 糖尿病性網膜症、白内障

併用薬： Glibenclamide, metformin hydrochloride

処 置： 治験薬の投与継続

経 過： [Day 1～8] 10 µg、[Day 9～15] 15 µg、[Day 16～142] 20µg、[Day 143] 18 µg、[Day 144～170] 20 µg、[Day 171] 18 µg、[Day 172～194] 20 µg、[Day 195～197] 18 µg、[Day 198～285] 20 µg、[Day 286] 18 µg、[Day 287～288] 20 µg、[Day 289～290] 16 µg、[Day 291～368] 20 µg、[Day 369] 18 µg、[Day 370～372] 20 µg、[Day 373] 18 µg、[Day 374～380] 20 µg、[Day 381] 18 µg、[Day 382～677] 20 µgQD 投与。

患者は左眼硝子体出血の既往があり 2007 年に手術を受けていた。

Day 169、視覚のぼやけを訴え、右眼硝子体出血と診断され外用 urea による治療を受けた。

Day 185、患者は carbazochrome sodium sulfate 及び外用 pirenixin による治療を受けた。

Day 283、硝子体出血（報告事象名：硝子体出血）が悪化し、中等度、医学的に重篤と判断された。治験薬に対して取られた処置はなかった。

Day 288、患者は入院し、Day 290 に右眼硝子体出血、白内障、両眼糖尿病性網膜症の手術を受けた。患者は、cefaclor, tropicamide (Mydrin-P)、phenylephrine hydrochloride (Neosynesis)、cefazolin sodium、局所投与 atropine、外用 bromfenac sodium、外用 betamethasone、外用 fluorometholone による治療を受けた。治験責任医師の評価によると、本事象は原発性疾患の改善であった。

Day 296、硝子体出血は回復し、患者は退院した。

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Day 299、患者の視界は明瞭であった。

転 帰： 回復 (Day 296)

24. 患者番号 \*L6015264、節足動物刺傷アレルギー、リキシセナチド群

患者情報： 患者番号 \*L6015264、アジア人、男性、57 歳、発現時リキシセナチド 1 日 1 回 (QD) 20 µg

有害事象名： 節足動物刺傷アレルギー (重篤)

因果関係： 否定できる (治験責任医師) / 否定できる (治験依頼者)

関連病歴： 虫垂炎、虫垂切除、胆嚢切除、胆石、脂肪肝、脂質異常症、腎結石、尿管結石、腎結石に対する体外衝撃波碎石、尿管結石に対する体外衝撃波碎石、蕁麻疹、高血圧

併用薬： Glimepiride, metformin hydrochloride, simvastatin, olmesartan medoxomil

処 置： 治験薬の投与中断 (Day 245~246)

経 過： [Day 1~5] 10 µg、[Day 6~15] 15 µg、[Day 16~783] 20 µg (Day 245~246 は 0 µg) QD 投与。

Day 244、患者は蜂刺傷に合い、30 分後に足のしびれ、全身性蕁麻疹が発現後、失神した。同日、病院へ搬送中意識消失し、意識消失、蕁麻疹及び低血圧 (BP 70mm Hg) の状態で入院した。SpO<sub>2</sub>は 92%であった。患者は、重度、生命を脅かす節足動物刺傷アレルギー (報告事象名：蜂刺され過敏症) と診断されアナフィラキシーショックとなった。患者は酸素投与を受け、oxatomide、IV fluids、electrolytes-maltose (Potacol R) electrolytes、blood substitutes (Acmain)、methylprednisolone sodium succinate、epinephrine hydrochloride (IM) による治療を受けた。治験薬の投与は Day 245~Day 246 の間中断され、Day 247 に 20 µg で再開された。アレルギー反応評価委員会は、本事象を Grade 4 のアナフィラキシーショックと評価し、治験薬との因果関係は否定できると判定した。

Day 245、患者の全身性蕁麻疹は回復した。

Day 246、蜂刺され過敏症 (節足動物刺傷アレルギー) は回復したと判断され、患者は退院した。

転 帰： 回復 (Day 246)

25. 患者番号 \*L6015123、突発難聴/逆流性食道炎、リキシセナチド群

患者情報： 患者番号 \*L6015123、アジア人、男性、55 歳、発現時リキシセナチド 1 日 1 回 (QD) 20 µg

有害事象名： 突発難聴 (重篤)、逆流性食道炎 (重篤)、熱感、非心臓性胸痛

因果関係： 両重篤な有害事象：否定できる (治験責任医師) / 否定できる (治験依頼者)

関連病歴： 逆流性食道炎、高血圧、脂質異常症、発疹

併用薬： Glimepiride, metformin hydrochloride, miglitol, crotamiton-hydrocortisone, lansoprazole, adenosine triphosphate, difenidol hydrochloride, dextran, betahistine mesilate, sodium chloride, hydrocortisone sodium succinate, alprostadil, sodium lactate-sodium chloride-potassium chloride, mecobalamine, sodium bicarbonate, metoclopramide hydrochloride

処 置： 突発難聴：治験薬の投与中断 (Day 66~86)、  
逆流性食道炎：なし (治験薬投与中止後発現)

経 過： [Day 1~5] 10 µg、[Day 6~12] 15 µg、[Day 13~469] 20 µg (以下の日は 0 µg : Day 66~86, 111~114, 195, 363~365) QD 投与。

Day 65、突然中等度の右耳突発難聴 (報告事象名：突発難聴) が発現し、疲労によるストレスが原因とされた。Day 70、浮動性めまい、嘔吐、右耳鳴、耳閉塞感が発現した。患者は、betahistine mesilate、difenidol hydrochloride、dextran (IV)、adenosine triphosphate (IV)、sodium bicarbonate (IV) による治療を受け、耳鼻咽喉科へ紹介された。

Day 71、患者の聴力低下は重度となり、中等度の右突発難聴 (報告事象名：突発難聴) のため入院した。rebamipide、omeprazole、metoclopramide (IV)、sodium chloride (IV)、methylcobalamin (IV)、sodium lactate-sodium chloride-potassium chloride (Solita-T3) (IV) による治療を受けた。治験薬の投与は Day 66~Day 86 の間中断された。Day 85、病状が改善し

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

退院した。

Day 92、他院を受診し、adenosine triphosphate 及び methylcobalamin の 14 日間投与を勧められた。入手可能な最終報告の時点で、突発難聴の転帰は未回復であった。

Day 140、救済薬物療法として miglitol 投与が開始された。

Day 456、悪心が発現し、重度、非重篤の逆流性食道炎（報告事象名：逆流性食道炎悪化）と診断された。

Day 462、悪心のため治験実施医療機関を受診した。

Day 469、胃内視鏡を受け逆流性食道炎が確認され、omeprazole、azulene sulfonate-levoglutamine (Marzulene-S)、sodium bicarbonate-tartaric acid (Unik Zor)、lidocaine による治療を受けた。患者は同意を撤回し、治験薬の投与は中止された。Day 469、患者は治験薬の最終投与を受けた。

投与中止 1 日後 (Day 470)、重度の逆流性食道炎（報告事象名：逆流性食道炎悪化）による悪心、嘔吐のため入院し、mixed amino acid-carbohydrate-electrolyte-vitamin (Bfluid)、prochlorperazine mesilate (IV)、insulin human、lansoprazole、metoclopramide (IV)、carbohydrate-electrolyte infusion (Trifluid) による治療を受けた。

投与中止 4 日後、悪心、嘔吐が改善し退院した。sitagliptin phosphate が開始された。

投与中止 8 日後、逆流性食道炎の悪化（逆流性食道炎）は回復したと判断された。

転 帰： 突発難聴：未回復、逆流性食道炎：回復 (Day 477)

26. 患者番号 \*L6015270、肩回旋筋腱板症候群、リキシセナチド群

患者情報： 患者番号 \*L6015270、アジア人、女性、47 歳、発現時リキシセナチド 1 日 1 回 (QD) 20 µg

有害事象名： 肩回旋筋腱板症候群（重篤）、悪心

因果関係： 肩回旋筋腱板症候群：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）

関連病歴： 脂肪肝、子宮摘出、脂質異常症、胃炎

併用薬： Glimepiride, metformin hydrochloride, omega-3-acid ethyl ester

処 置： 治験薬の投与継続

経 過： [Day 1~6] 10 µg、[Day 7~13] 15 µg、[Day 14~21] 20 µg、[Day 22~27] 15 µg、[Day 28~35] 10 µg、[Day 36~42] 15 µg、[Day 43~729] 20 µg QD 投与。

Day 222、左肩の軽度の疼痛を訴え、軽度、非重篤の肩回旋筋腱板症候群（報告事象名：左肩回旋筋腱板断裂）と診断され、理学療法が開始された。

Day 258、患者は軽度の肩回旋筋腱板症候群（報告事象名：左肩回旋筋腱板断裂）、肩関節硬直、滑膜炎のため入院した。

日付は不明であるが、患者は関節鏡下肩峰下除圧術及び回旋筋腱板修復術を受けた。内容は、左肩の圧迫及び固定、左肩回旋筋腱板縫合、左肩関節滑膜包切開、並びに左肩滑膜分離である。入院経過中、患者は loxoprofen、tramadol、acetaminophen-tramadol (Ultracet)、cefazidone (IV)、netilmicin sulfate (IM)、cefaclor、bupivacaine (IV)、levobupivacaine hydrochloride (IM)、lidocaine (IV)、propofol (IV)、acetaminophen-phenylpropanolamine hydrochloride-phenyltoloxamine citrate (Rinutan, IV)、hyaluronidase、pyridostigmine (IV)、methylprednisolone acetate (IM)、vecuronium bromide (IV)、suxamethonium chloride (IM)、labetalol、alibendol、ambroxol、glycopyrronium bromide (IM)、ranitidine hydrochloride (IM) による治療を受けた。

Day 261、本事象は回復したと判断され、患者は退院した。患者には 4 週間の安静及びその後 6 ヶ月間のリハビリが勧められた。

転 帰： 回復 (Day 261)

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

27. 患者番号 \*L6015253、足関節部骨折、リキシセナチド群

---

患者情報：	患者番号 *L6015253、アジア人、女性、57歳、発現時リキシセナチド1日1回（QD）20 µg
有害事象名：	足関節部骨折（重篤）、血中ブドウ糖減少、低血糖症、口腔咽頭痛、浮動性めまい、胃炎、背部痛、上気道感染、関節痛
因果関係：	足関節部骨折：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）
関連病歴：	十二指腸潰瘍、脂質異常症、高血圧、狭心症
併用薬：	Glimepiride, amlodipine, atorvastatin, olmesartan medoxomil, nicorandil, paracetamol, benzyl mandelate, caffeine, propyphenazone, midazolam, amoxicillin, clarithromycin, pantoprazole sodium sesquihydrate, streptodornase, streptokinase, calcium citrate, colecalciferol
処置：	治験薬の投与継続
経過：	[Day 1～7] 10 µg、[Day 8～14] 15 µg、[Day 15～28] 20 µg、[Day 29～43] 15 µg、 [Day 44～729] 20 µg（Day 158、209～210は0 µg）QD投与。 Day 389、転倒し、中等度の足関節部骨折（報告事象名：足関節部骨折）で入院した。 Day 390、観血的整復術及び左足関節脱臼骨折（外側足関節果部骨折）の2本のラグねじによる内固定を受けた。患者は、cefaclor、rebamipide、ceftezole sodium（IV）、melilotus extract（IV）、aminomethylbenzoic acid、serrapeptase、loxoprofen sodium、meloxicam、tramadol による治療を受けた。 Day 461、患者は退院した。患者は回復途中であったが、入手可能な最終報告の時点で、足関節部骨折の転帰は未回復であった。
転帰：	未回復

---

28. 患者番号 \*L6015323、挫傷、リキシセナチド群

---

患者情報：	患者番号 *L6015323、アジア人、男性、45歳、発現時リキシセナチド1日1回（QD）20 µg
有害事象名：	挫傷（重篤）、糖尿病性ニューロパチー、無力症、浮動性めまい、頭痛、眼痛、顔面浮腫、不眠症、鼻出血、便秘、足部白癬
因果関係：	挫傷：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）
関連病歴：	脂質異常症、高血圧、足部白癬
併用薬：	Glibenclamide, metformin, simvastatin, acetylsalicylic acid, carvedilol, mosapride citrate, candesartan-hydrochlorothiazide, adenine, antitoxic liver extract, bifendate, carnitine, cyanocobalamin, pyridoxine, riboflavin, thiotic acid, pregabalin, paracetamol, zolpidem
処置：	治験薬の投与継続
経過：	[Day 1～7] 10 µg、[Day 8～13] 15 µg、[Day 14～31] 10 µg、[Day 32～44] 15 µg、 [Day 45] 0 µg、[Day 46～55] 20 µg、[Day 56～84] 15 µg、[Day 85～732] 20 µg（以下の日は0 µg：Day 117, 176, 352, 403, 533, 657）QD投与。 Day 463、患者は車で旅行中交通事故に合い、軽度の挫傷が発現し精査のため入院した。 患者は talniflumate、rebamipide、eperisone、tramadol による治療を受けた。 Day 476、患者は退院した。 Day 484、挫傷は回復した。
転帰：	回復（Day 484）

---

29. 患者番号 \*L6015713、核白内障、リキシセナチド群

---

患者情報：	患者番号 *L6015713、アジア人、女性、54歳、発現時リキシセナチド1日1回（QD）20 µg
有害事象名：	核白内障（重篤）、悪心、低血糖症、血中ブドウ糖減少、尿失禁
因果関係：	核白内障：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）
関連病歴：	便秘、アレルギー性鼻炎、塵アレルギー、骨盤内炎症性疾患、閉経後症候群、糖尿病性網膜症、腰痛、良性乳房形成異常、脂質異常症、顔面神経麻痺

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

併用薬 : Gliclazide, metformin, saccharomyces boulardii, aceclofenac, phenylalanine, ranitidine, tiopramide, alprazolam, ascorbic acid, gentamicin sulfate, neomycin sulfate

処置 : 治験薬の投与継続

経過 : [Day 1~7] 10 µg、[Day 8~14] 15 µg、[Day 15~672] 20µg (以下の日は 0 µg : Day 206, 243, 333) QD 投与。  
患者は 2008 年 10 月から霧視の状態であったが治療を受けていなかった。  
Day 1、霧視の状態、軽度、非重篤の核白内障 (報告事象名 : 右眼老人性核白内障) と診断された。外用 gentamicin sulfate 及び neomycin sulfate による治療を受けた。  
Day 82、軽度の核白内障 (報告事象名 : 右眼老人性核白内障) の手術のため入院した。  
Day 83、患者は右眼核白内障の手術を受けた。患者は、methazolamide、bacillus subtilis、erdosteine、naproxen、lactobacillus rhamnosus、streptodornase-streptokinase (Varidase)、levofloxacin、simethicone (Phazyme)、talniflumate、levofloxacin (局所)、betamethasone (局所)、dorzolamide hydrochloride-timolol maleate (Cosopt、局所)、cyclopentolate hydrochloride (局所)、diclofenac (局所)、homatropine (局所)、neomycin-polymyxin B sulfates-dexamethasone (Maxitrol、局所)、ofloxacin (局所)、sodium chloride (IV 及び局所)、isometheptene-acetaminophen-dichloralphenazone (Isocom、(局所)、glucose (IV)、blood substitutes and perfusion solutions (IV)、ceftezole sodium (IV)、epinephrine (IV)、flumazenil (IV)、hyaluronate sodium (IV 及び局所)、lidocaine (IV)、midazolam (IV)、netilmicin sulfate (IV)、pethidine (IM)、piroxicam (IM) による治療を受けた。  
Day 84、患者は退院した。  
Day 90、右眼老人性核白内障 (核白内障) は回復したと判断された。

転帰 : 回復 (Day 90)

30. 患者番号 : \*L6015385、下痢／壊疽／頸髄症、リキシセナチド群

患者情報 : 患者番号 \*L6015385、アジア人、男性、69 歳、下痢 : 発現時リキシセナチド 1 日 1 回 (QD) 20 µg、壊疽及び頸髄症 : リキシセナチド投与中止後発現

有害事象名 : 下痢 (重篤)、壊疽 (重篤)、頸髄症 (重篤)、食欲減退、消化不良、筋力低下、糖尿病性ニューロパチー

因果関係 : 下痢 : 否定できない (治験責任医師) / 否定できない (治験依頼者)、  
壊疽、頸髄症 : 否定できる (治験責任医師) / 否定できる (治験依頼者)

関連病歴 : 糖尿病性腎症、右足関節症、右足脱臼、右足壊疽、貧血、高血圧、両側白内障汎網膜光凝固、下肢切断 (血管性)、左足粉碎骨折、脂質異常症、足部白癬、爪白癬、糖尿病性網膜症

併用薬 : Gliclazide, metformin, insulin lispro, ferrous sulfate, cilostazol, acetylsalicylic acid, irbesartan, berberine hydrochloride, loperamide, nifuroxazide, mecobalamin, nicotinamide, sodium chloride, thiamine hydrochloride, tiopramide hydrochloride, tramadol hydrochloride, ferrous sulfate, itopride hydrochloride, lactobacillus acidophilus, rebamipide, simethicone, tianeptine sodium, ursodeoxycholic acid, unacid, alprostadiol, oenothera biennis oil, thioctic acid, gabapentin, piprinhydrate, benzathine benzylpenicillin, fluorescein sodium, glucose injection, epinephrine, fentanyl, glycopyronium bromide, insulin human, lidocaine, ofloxacin, piroxicam, potassium chloride, pyridostigmine, ramosetron, ranitidine, rocuronium, calcium chloride anhydrous, sodium lactate, ampicillin sodium, beraprost sodium, sulbactam sodium, magnesium oxide, amitriptyline hydrochloride, aluminomagnesium silicate clay

処置 : 下痢 : 治験薬の投与中止 (Day 26)、  
壊疽及び頸髄症 : なし (治験薬投与中止後発現)

経過 : [Day 1~7] 10 µg、[Day 8~14] 15 µg、[Day 15~26] 20 µg QD 投与。  
Day 21、消化不良 (報告事象名 : 消化不良)、食欲減退 (報告事象名 : 食欲不振)、下痢 (報告事象名 : 下痢) (すべて軽度、非重篤) が発現した。患者は、下痢のため berberine hydrochloride, loperamide, nifuroxazide による治療を受けた。消化不良及び食欲減退は治験

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

薬との因果関係が否定できないと判定された。

Day 26、下痢が中等度まで悪化し患者は入院した。Loperamide、nifuroxazide、berberine hydrochloride、mecobalamin (IV)、nicotinamide (IV)、sodium chloride (IV)、thiamine hydrochloride (IV)、tiropamide hydrochloride (IV)、tramadol hydrochloride (IV) による治療を受けた。

Day 27、治験薬の投与は下痢（報告事象名：下痢の悪化）のため中止され、治験薬の最終投与は Day 26 であった。

投与中止 2 日後（Day 28）、下痢の悪化は回復し患者は退院した。同日、軽度、非重篤の筋力低下（報告事象名：両下肢の脱力）が発現し、本事象は治験薬との因果関係が否定できると判定された。

投与中止 12 日後（Day 38）、中等度の右足血管炎が発現し、患者は中等度の壊疽（報告事象名：右第 1 足趾壊疽）の診断で入院した。同日、筋力低下（報告事象名：両腕の筋脱力）及び糖尿病性ニューロパチーが発現した。両事象とも軽度、非重篤、治験薬との因果関係は否定できると判断された。Insulin human (SC)、sodium chloride (IV)、sulbactam-ampicillin (Unacid) (IV)、alprostadil (IV)、irbesartan、oenothera biennis oil、thioctic acid、gabapentin、piprinhyrinate (IM)、benzathine benzylpenicillin (IV and IM)、glucose (IV)、epinephrine (IV)、fentanyl (IV)、glycopyronium bromide (IV)、lidocaine (IV)、piroxicam (IM)、potassium chloride (IV)、pyridostigmine (IV)、ramosetron (IV)、ranitidine (IV)、rocuronium (IV)、calcium chloride anhydrous (IV)、sodium lactate (IV)、ampicillin sodium、beraprost sodium、sulbactam sodium、low-dose acetylsalicylic acid、magnesium oxide、cilostazol、amitriptyline hydrochloride、aluminomagnesium silicate clay (Smectite)、hormones、局所 fluorescein sodium、局所 ofloxacin による治療を受けた。

投与中止 48 日後（Day 74）、右第 1 足趾壊疽（壊疽）は回復した。

投与中止 53 日後（Day 79）、核磁気共鳴画像により確認された頸椎椎間板突出による、重度の頸髄症（報告事象名：圧迫性頸髄症）と診断された。修復術が投与中止 61 日後に予定された。患者は、入院中 batroxobin (IV)、hydrocortisone sodium succinate (IV)、rocuronium bromide (IV)、fentanyl、acetylcysteine (IV)、thrombin (IV)、ceftriaxone sodium (IV)、remifentanyl hydrochloride (IV)、ramosteron hydrochloride (IV)、hetastarch (IV) による治療を受けた。

投与中止 107 日後（Day 133）、食欲不振及び消化不良は回復した。

投与中止 299 日後（Day 325）、糖尿病性ニューロパチーは後遺症（詳細不明）を伴い回復した。

入手可能な最終報告の時点で、両腕筋力低下、両下肢筋力低下及び頸髄症は継続していた。

転 帰： 下痢：回復（Day 28／投与中止 2 日後）、壊疽：回復（Day 74）、頸髄症：未回復

31. 患者番号 \*L6015386、白内障、リキシセナチド群

患者情報： 患者番号 \*L6015386、アジア人、男性、62 歳、発現時リキシセナチド 1 日 1 回（QD）20 µg  
有害事象名： 白内障（重篤）、歯周炎、気管支炎、爪真菌症、脂肪肝、血管運動性鼻炎、慢性中耳炎、発熱  
因果関係： 白内障：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）  
関連病歴： びまん性肝疾患、足部白癬、緑内障、糖尿病性網膜症、慢性単純性苔癬、糖尿病性ニューロパチー、爪真菌症、変形性膝関節症、気管支炎、前立腺肥大症、脂質異常症、白内障  
併用薬： Glimepiride, metformin hydrochloride, sarpogrelate hydrochloride, thioctic acid, acetylsalicylic acid, moexipril, omega-3-fatty acids, fluvastatin, cefalexin, diastase-pancreatin-pepsin-simeticone, paracetamol, streptodornase-streptokinase, tipegidine hibenzate, azelastine hydrochloride, pneumococcal vaccine, mefenamic acid, carbocisteine, teprenone, terbinafine hydrochloride, amorolfine hydrochloride, mometasone furoate, pheniramine.plantago ovata, rino ebastel, trimetazidine hydrochloride, silybum marianum, tibolone  
処 置： 治験薬の投与継続

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

経過： [Day 1~7] 10 µg、 [Day 8~14] 15 µg (Day 12 は 0 µg)、 [Day 15~670] 20 µg (以下の日は 0 µg : Day 38, 64, 73~74, 209, 307~308, 638) QD 投与。  
Day 306、霧視の訴えで入院し、重度の白内障 (報告事象名：白内障) と診断された。胸部 X 線 (後前像)、心電図、及びその他の臨床検査の結果は正常であった。  
Day 307、水晶体乳化術による白内障囊外摘出術を受けた。Almagate、cefpodoxime proxetil、bendazac lysinate、topical levofloxacin、flurbiprofen、fluorometholone、prednisolone acetate、betamethasone (IM)、gentamicin (IM)、viscolastic injection (Viscoat) (IM)、ceftriaxone (IV)、及び micronomicin sulfate (IV) の投与を受けた。  
Day 308、退院した。

転 帰： 回復 (Day 308)

32. 患者番号 \*L6015250、胆石症、リキシセナチド群

患者情報： 患者番号 \*L6015250、アジア人、女性、60 歳、発現時リキシセナチド 1 日 1 回 (QD) 20 µg  
有害事象名： 胆石症 (重篤)  
因果関係： 否定できる (治験責任医師) / 否定できる (治験依頼者)  
関連病歴： 高血圧、糖尿病性ニューロパチー、糖尿病性網膜症、咳嗽  
併用薬： Glimepiride, metformin hydrochloride, acetylsalicylic acid, vitis vinifera seed, eprosartan mesilate, hydrochlorothiazide,  
処 置： 治験薬の投与継続  
経過： [Day 1~8] 10 µg、 [Day 9~15] 15 µg、 [Day 16~477] 20 µg (以下の日は 0 µg : Day 73, 83, 158, 331, 378~379, 381, 391, 403, 406, 453, 461~462, 467) QD 投与。  
Day 21、腹部不快感を訴え、中等度の胆石症 (報告事象名：胆石) と診断された。詳細は不明だが治療を受けた。同事象は非重篤と判断された。  
Day 97、胆石症 (慢性) のため入院し、慢性胆嚢炎及びリンパ節 1 個の反応性過形成も認められた。  
Day 104、腹腔鏡下胆嚢摘出術を受けた。  
Day 109、退院した。

転 帰： 回復 (Day 109)

33. 患者番号 \*L6015055、交通事故、リキシセナチド群

患者情報： 患者番号 \*L6015055、アジア人、男性、45 歳、発現時リキシセナチド 1 日 1 回 (QD) 20 µg  
有害事象名： 交通事故 (重篤)、鼻咽喉炎、挫傷  
因果関係： 交通事故：否定できる (治験責任医師) / 否定できる (治験依頼者)  
関連病歴： 糖尿病性網膜症、糖尿病性ニューロパチー  
併用薬： Glibenclamide, metformin, cilostazol, paracetamol, amoxicillin, cimetidine, cough and cold preparations, hydrocortisone, loxoprofen, clavulanate potassium, benzonatate, cefadroxil, dexibuprofen, serrapeptase  
処 置： 治験薬の投与中断 (Day 242~247)  
経過： [Day 1~7] 10 µg、 [Day 8~16] 15 µg、 [Day 17~706] 20 µg (以下の日は 0 µg : Day 103, 159~160, 162, 232, 237~240, 242~247, 271, 298~299, 312, 390, 418, 422, 425, 460, 458, 474, 509, 530, 533, 536, 567, 586, 607~608, 617~618, 628, 637~638, 649, 655~656, 675~677, 690~691, 698, 703~705) QD 投与。  
Day 241、寝不足のため運転中に眠くなり、軽度の交通事故 (報告事象名：交通事故) に遭い、左肩痛、並びに左肋骨、頸椎及び左手の捻挫のため入院した。全身に挫傷を負い、本事象は非重篤と判断された。同日、空腹時血糖値は 118 mg/dL であり、低血糖症は事故と無関係であった。治験薬の投与は Day 242 から Day 247 まで中断された。  
Day 248、20 µg/日の用量にて治験薬の投与が再開された。  
Day 261、退院した。

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

転 帰 : 回復 (Day 261)

34. 患者番号 \*L6015428、痔核、リキシセナチド群

患者情報 : 患者番号 \*L6015428、アジア人、女性、50 歳、発現時リキシセナチド 1 日 1 回 (QD) 20 µg  
有害事象名 : 痔核 (重篤)、上腹部痛、悪心、消化不良、血中ブドウ糖減少、低血糖症、脂肪肝、歯周炎、痔核、背部痛、不眠症、頭痛、関節痛、筋骨格痛  
因果関係 : 痔核 : 否定できる (治験責任医師) / 否定できる (治験依頼者)  
関連病歴 : 子宮摘出、消化不良、不眠症、萎縮性胃炎、ヘリコバクター・ピロリ陽性  
併用薬 : Glimepiride, metformin, mosapride, ranitidine hydrochloride, itopride hydrochloride, rebamipide, amoxicillin, cefoperazone sodium, chlorhexidine gluconate, orenzyme, diclofenac, lomoxicam, pancreatin, clavulanate potassium, simeticone, sulbactam sodium  
処 置 : 治験薬の投与中断 (Day 93~94)  
経 過 : [Day 1~7] 10 µg、[Day 8~14] 15 µg、[Day 15~28] 20 µg (Day 20 は 0 µg)、Day 29~38] 15 µg (Day 33 は 0 µg)、[Day 39~40] 20 µg、[Day 41~42] 15 µg、[Day 43~673] 20 µg (以下の日は 0 µg : Day 83~84, 93~94, 155, 228, 304, 390~391, 523, 609~610) QD 投与。  
Day 87、下痢と共に肛門部にそう痒感を覚え、重度の痔核 (報告事象名 : 内痔核) と診断された。直腸出血の訴えはなかった。  
Day 92、入院し、痔核切除を受けた。治験薬の投与は Day 93 から Day 94 まで中断され、Day 95 に 20 µg/日の用量にて再開された。また、amikacin sulfate (IM)、cimetidine、diclofenac sodium (IM)、diosmin、piprinhydrinate、prednisolone、tranexamic acid (IV 後 PO)、cefradine、ibuprofen、cefadroxil、clonixin lysinate、pramocaine hydrochloride、及び simethicone による治療も受けた。  
Day 93、退院した。  
転 帰 : 回復 (Day 106)

35. 患者番号 \*L6015607、尿管結石 / 尿路感染 / 胃炎 / 急性腎盂腎炎、リキシセナチド群

患者情報 : 患者番号 \*L6015607、アジア人、女性、65 歳、発現時リキシセナチド 1 日 1 回 (QD) 20 µg  
有害事象名 : 尿管結石 (重篤)、尿路感染 (重篤)、胃炎 (重篤)、急性腎盂腎炎 (重篤)、筋骨格痛、低血糖症、血中ブドウ糖減少、下痢、側腹部痛、便秘、腎結石症、上腹部痛、上気道感染、表在性血栓性静脈炎  
因果関係 : 全重篤な有害事象 : 否定できる (治験責任医師) / 否定できる (治験依頼者)  
関連病歴 : 虫垂切除、高血圧、甲状腺機能低下症、脂質異常症、軽度の脂肪肝、糖尿病性網膜症、糖尿病性ニューロパチー、無石胆嚢炎、胆嚢ポリープ、骨粗鬆症、右手狭窄性腱鞘炎、狭心症  
併用薬 : Glimepiride, metformin, cilnidipine, mosapride, valsartan, atorvastatin calcium, raloxifene hydrochloride, levothyroxine sodium, bisoprolol hemifumarate, isosorbide mononitrate, acetylsalicylic acid, misoprostol, glucose injection, glucoce, ceftriaxone sodium, ringer-lactate, metoclopramide, sodium chloride, paracetamol, ascorbic acid, betalin complex, insulin human, probiotic, ranitidine, bearse, raloxifene, aceclofenac, levofloxacin, varidase, itopride, rowatinex, alverine citrate, loxoprofen, simeticone, smectite, levosulpiride, tiropramide, trimebutine maleate, tramadol hydrochloride,  
処 置 : 尿管結石、尿路感染 : 治験薬の投与中断 (Day 38)、  
胃炎 : 治験薬の投与継続、  
急性腎盂腎炎 : 治験薬の投与中断 (Day 264~267)  
経 過 : [Day 1~7] 10 µg、[Day 8~14] 15 µg、[Day 15~589] 20 µg (以下の日は 0 µg : Day 33, 38, 77, 177, 185, 196, 203, 264~267) QD 投与。  
Day 37、発熱と共に左側腹部痛を認め、重度の尿管結石 (報告事象名 : 尿管結石) 及び尿

\*新薬承認情報提供時に置き換え

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

路感染（報告事象名：尿路感染）と診断された。  
Day 38、入院した。治験薬の投与が1日中断された。  
Day 39、20 µg/日の用量にて治験薬の投与が再開された。  
Day 41、体外衝撃波碎石術を受けた。また、ceftriaxone sodium (IV)、metoclopramide (IV)、paracetamol、ascorbic acid (IV)、human insulin (SC)、multivitamins、itopride、Streptococcus faecium-Bacillus subtilis (Medilac-S)、ranitidine (IV)、atorvastatin、digestive enzyme (BEARSE)、cilnidipine、levothyroxine、mosapride、raloxifene、misoprostol、aceclofenac、levofloxacin、streptokinase、pinene-camphene-fenchone-borneol-anethol-cineol-olive oil (Rowatinex)、alverine citrate、loxoprofen、simeticone、及び静脈内輸液による治療も受けた。  
Day 42、退院した。  
Day 193、中等度の胃炎（報告事象名：急性胃炎）のため入院した。詳細不明の矯正薬による治療を受けた。  
Day 198、退院した。  
Day 264、重度の急性腎盂腎炎（報告事象名：急性腎盂腎炎）及び腎結石症（報告事象名：腎結石）と診断された。  
Day 265、急性腎盂腎炎のため入院した。放射線検査により、腎結石2個 (<0.7 cm) を伴う軽度の両側水腎水尿管症及び左腎嚢胞 (1.2 cm) が認められた。白血球数は  $14 \times 10^3/\text{mm}^3$  (基準範囲:  $4.0 \sim 10.0 \times 10^3/\text{mm}^3$ ) であった。最終診断名は急性腎盂腎炎 (pyelonephritis acute) 及び腎結石であった。治験薬の投与は Day 264 から Day 267 まで中断された。  
Day 268、20 µg/日の用量にて治験薬の投与が再開された。Paracetamol、alibendol、cefotiam (IV)、cimetidine (IV)、doxazosin、ringer lactate (IV)、netilmicin (IV)、sodium chloride (IV)、propiverine、bacillus licheniformis antidiarrheal microorganisms、及び lomefloxacin による治療を受けた。  
Day 272、白血球数は  $5.15 \times 10^3/\text{mm}^3$  (基準範囲:  $4.0 \sim 10.0 \times 10^3/\text{mm}^3$ ) であった。  
Day 273、退院した。  
転 帰 : 尿管結石、尿路感染：回復 (Day 85)、胃炎：回復 (Day 198)、急性腎盂腎炎：回復 (Day 273)

### 36. 患者番号 \*L6015567、結腸ポリープ、リキシセナチド群

患者情報 : 患者番号 \*L6015567、アジア人、女性、71歳、発現時リキシセナチド1日1回 (QD) 20 µg  
有害事象名 : 結腸ポリープ (重篤)、下痢、嘔吐、悪心、低血糖症、ウイルス性結膜炎、膀胱炎、十二指腸潰瘍、胃ポリープ、胃腺腫  
因果関係 : 結腸ポリープ : 否定できる (治験責任医師) / 否定できる (治験依頼者)  
関連病歴 : 子宮摘出、脂肪肝、脂質異常症、高血圧、右脛骨後ろの腫瘍除去  
併用薬 : Glimepiride, metformin, trimebutine, clopidogrel, hydrochlorothiazide, valsartan, pinaverium bromide, fluorometholon E-acetate, grandpaze F, benexate, isepamicin, tosufloxacin  
処 置 : 治験薬の投与中断 (Day 164~165)  
経 過 : [Day 1~8] 10 µg、[Day 9~14] 15 µg、[Day 15~62] 20 µg (以下の日は0 µg : Day 35, 38, 45~46, 58)、[Day 63~84] 15 µg (以下の日は0 µg : Day 67, 83)、[Day 85~168] 20 µg (以下の日は0 µg : Day 88, 93, 122, 132, 141, 142, 156, 159, 164~165, 167) QD 投与。  
Day 45、軽度の下痢が認められ、薬剤 (詳細不明) による治療を受けた。  
Day 52、下痢は回復し、治験薬との因果関係は否定できないと判定された。  
Day 62、悪心 (報告事象名：一過性の悪心)、嘔吐 (報告事象名：一過性の嘔吐)、下痢 (報告事象名：一過性の下痢) (いずれも軽度) 及び中等度の低血糖症が発現した。血糖値は 53 mg/dL で、低血糖症は食事を抜いたためか食事を変更したために起こったものであり、発現日に carbohydrates の経口投与後に回復した。これらの事象はすべて非重篤で治験薬との因果関係は否定できないと判定された。  
Day 163、悪心、嘔吐及び下痢のため入院し、食道胃十二指腸内視鏡検査及び結腸鏡検査

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

を受けた。結腸鏡検査では、中等度の結腸ポリープ（事象報告名：結腸ポリープ）が認められた。食道胃十二指腸内視鏡検査により、十二指腸潰瘍、胃ポリープ、及び胃腺腫が認められ、いずれも軽度であった。これらの事象はすべて非重篤と判断された。入院中に治験薬の投与は Day 164 から Day 165 まで中断された。

Day 165、結腸ポリープ、十二指腸潰瘍、胃ポリープ、及び胃腺腫は回復した。

Day 166、20 µg/日の用量にて治験薬の投与が再開された。

日付不明であるが、結腸ポリープの切除が行われた。

日付不明であるが、退院した。Metoclopramide (IV)、midazolam (IV)、multivitamins (IV)、pantoprazole (IV)、pethidine (IV)、tramadol (IV)、brotizolam、及び trimebutine maleate による治療を受けた。下痢及び嘔吐により治験薬の投与は中止され、Day 168 に治験薬の最終投与を受けた。

Day 168、悪心、嘔吐、及び下痢は回復した。

転 帰： 回復 (Day 165)

37. 患者番号 \*L6015068、眼窩周囲血腫、リキシセナチド群

患者情報： 患者番号 \*L6015068、アジア人、女性、64 歳、発現時リキシセナチド 1 日 1 回 (QD) 20 µg

有害事象名： 眼窩周囲血腫（重篤）、嘔吐、悪心、食欲減退

因果関係： 眼窩周囲血腫：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）

関連病歴： 白内障手術、表層性胃炎、高血圧、糖尿病性ニューロパチー

併用薬： Glimepiride, metformin, trimebutine maleate, atorvastatin, losartan, cimetidine, mosapride, barnidipine

処 置： 治験薬の投与中断 (Day 463~476)

経 過： [Day 1~7] 10 µg、[Day 8~14] 15 µg、[Day 15~30] 20 µg、[Day 31] 0 µg、[Day 32] 15 µg、[Day 33~34] 17 µg、[Day 35~646] 20 µg（以下の日は 0 µg：Day 77, 80, 94, 107, 112, 116, 124, 127, 129, 133, 151, 156, 162, 186, 189, 287~291, 328, 397~399, 463~476）QD 投与。

Day 462、階段で転倒し、重度の眼窩周囲血腫（報告事象名：眼窩周囲挫傷）を発現し入院した。治験薬の投与は Day 463 から Day 476）まで中断された。

Day 477、20 µg/日の用量にて治験薬の投与が再開された。

日付不明であるが、本有害事象のため形成手術を受け、misoprostol、cefbuperazone sodium (IV)、povidone iodine、tramadol (IV)、metoclopramide (IV)、terramycin, benexate、消化酵素、cefalexin、etodolac、paracetamol、hyaluronate sodium、almagate 及び amoxicillin-clavulanate potassium による治療も受けた。

Day 482、退院した。

転 帰： 回復 (Day 482)

38. 患者番号 \*L6015046、心筋梗塞／僧帽弁閉鎖不全症／完全房室ブロック／冠動脈形成／冠動脈バイパス、リキシセナチド群

患者情報： 患者番号 \*L6015046、白人、男性、64 歳、リキシセナチド 20 µg 投与中止 1 日後発現

有害事象名： 心筋梗塞（重篤）、僧帽弁閉鎖不全症（重篤）、完全房室ブロック（重篤）、冠動脈形成（重篤）、冠動脈バイパス（重篤）、悪心、消化不良、鼻咽頭炎、発熱

因果関係： 全重篤な有害事象：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）

関連病歴： 眼圧上昇、糖尿病性ニューロパチー、緑内障、高血圧

併用薬： Glibenclamide, metformin, latanoprost, amiloride, atenolol, hydrochlorothiazide, herbals nos w/minerals nos/vitamins nos, ranitidine, influenza virus vaccine polyvalent, A/H1N1 influenza pandemic vaccine, omeprazole, insulin human, clopidogrel sulfate

処 置： 全重篤な有害事象：なし（治験薬投与中止後発現）

\*新薬承認情報提供時に置き換え

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

**経過：** [Day 1～7] 10 µg、 [Day 8～14] 15 µg、 [Day 15～334] 20 µgQD 投与。  
Day 331、安静時胸痛が認められた。  
Day 334、治験薬の投与が患者により中止された（治験薬の最終投与日は Day 334）。かかりつけの医師による診察を受けた結果、「胃の問題」が考えられ、患者は治療を受けた。治療薬が投与されたが症状は消失しなかった。  
投与中止 1 日後（Day 335）、患者は病院へ紹介された。患者は重度の心筋梗塞（報告事象名：心筋梗塞）（II、III 及び aVF 誘導における 1 mm 超の ST 上昇、V5 及び V6 誘導における 1 mm 未満の ST 上昇、並びに V1、V2 及び V3 誘導における 1 mm 超の ST 下降）と診断され、入院した。これに関連して、クレアチンキナーゼ（CK）値は 198～266 U/L、トロポニン T 値は 4.4 及び 4.7（単位及び正常値は未記載）であった。入院時には中等度の僧帽弁閉鎖不全症（報告事象名：僧帽弁閉鎖不全）及び中等度の完全房室ブロック（報告事象名：第三度房室ブロック）も認められた。同日（投与中止 1 日後）、冠動脈造影検査を受けた結果、冠動脈三枝疾患が認められ、その後右冠動脈に対する重度の冠動脈形成（報告事象名：ステント 2 本を用いた経皮的冠動脈形成）が行われた。  
投与中止 3 日後、CK 値は 205（単位及び正常値は未記載）まで減少した。入院日には発熱も認められた。本有害事象は中等度かつ非重篤で、治験薬との因果関係が否定できると判定され、投与中止 2 日後に無治療で回復した。  
日付は不明であるが、心電図が実施され、不定期な上室性期外収縮を伴う上室性徐脈の可能性、下壁心筋梗塞及び恐らく横壁虚血に起因すると思われる T 波異常が認められた。  
投与中止 5 日後、第三度房室ブロックに対する治療として体外式ペースメーカーが挿入された。  
投与中止 10 日後（Day 344）、僧帽弁閉鎖不全症に対する治療として、重度の冠動脈バイパス（報告事象名：冠動脈バイパス移植）及び僧帽弁輪の装着が行われた。同日（投与中止 10 日後）、中等度の僧帽弁閉鎖不全症は回復したと判断された。  
投与中止 11 日後、完全房室ブロックは回復したと判断され、体外式ペースメーカーによる治療は終了された。患者は omeprazole、insulin human、clopidogrel sulfate、acenocoumarol、low-dose acetylsalicylic acid、bumetanide、paracetamol、perindopril、rabeprazole 及び simvastatin による治療も受けた。  
投与中止 20 日後、心筋梗塞は回復し、患者は同日に退院した。

**転 帰：** 心筋梗塞：回復（Day 354）、僧帽弁閉鎖不全症：回復（Day 344）、完全房室ブロック：回復（Day 345）、冠動脈形成：回復（Day 335）、冠動脈バイパス：回復（Day 344）

### 39. 患者番号 \*L6015660、胆嚢炎、リキシセナチド群

**患者情報：** 患者番号 \*L6015660、白人、男性、48 歳、発現時リキシセナチド 1 日 1 回（QD）20 µg  
**有害事象名：** 胆嚢炎（重篤）、ヘリコバクター性胃炎、十二指腸炎、胃ポリープ、脂肪肝  
**因果関係：** 胆嚢炎：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）  
**関連病歴：** 単径ヘルニア、肥満、下肢静脈瘤、脂質異常症、高血圧、胆石症  
**併用薬：** Glimepiride, metformin, lisinopril, fenofibrate, amoxicillin, clarithromycin, omeprazole, sucralfate  
**処 置：** 治験薬の投与中断（Day 311～312）  
**経 過：** [Day 1～7] 10 µg、 [Day 8～14] 15 µg、 [Day 15～645] 20 µg（Day 311～312 は 0 µg）QD 投与。  
Day 305、患者は重度の胆嚢炎（報告事象名：慢性胆嚢結石の悪化）を発現した。  
Day 308、胆嚢炎により入院した。腹部超音波検査診断では胆嚢結石が認められ、上部消化管内視鏡検査では胃粘膜及び十二指腸球部粘膜の炎症が認められた。  
Day 311、患者は逆行性腹腔鏡下胆嚢摘出術及び肝下部のドレナージを受けた。術後、患者は鎮痛剤及び抗血栓薬による治療を受け、術後 2 日目に肝下部のドレナージ管は抜去された。本有害事象のため、治験薬の投与は Day 311 から Day 312 まで中断された。  
Day 313、治験薬の投与が再開された。

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Day 314、胆嚢炎は回復し、患者は退院した。  
転 帰： 回復 (Day 314)

---

40. 患者番号 \*L6015220、低血糖症／血中カルシトニン増加、リキシセナチド群

---

患者情報： 患者番号 \*L6015220、白人、男性、62歳、発現時リキシセナチド1日1回 (QD) 20 µg  
有害事象名： 低血糖症 (重篤)、血中カルシトニン増加 (重篤)、椎骨脳底動脈不全、高血圧、脂肪肝、高トリグリセリド血症、骨減少症、正色素性正球性貧血、腎嚢胞  
因果関係： 低血糖症：否定できる (治験責任医師) / 否定できる (治験依頼者)  
血中カルシトニン増加：否定できない (治験責任医師) / 否定できない (治験依頼者)  
関連病歴： 高血圧、狭心症、肥満、慢性静脈機能不全、糖尿病性ニューロパチー  
併用薬： Gliclazide, metformin, metoprolol tartrate, indapamide, diosmin-hesperidin, betahistine hydrochloride, nicergoline, zofenopril  
処 置： 治験薬の投与継続  
経 過： [Day 1~9] 10 µg (Day 7は0 µg)、[Day 10~16] 15 µg、[Day 17~588] 20 µg (以下の日は0 µg : Day 26, 182, 215) QD投与。  
Day 91、患者に症状はなかったが、カルシトニン値は26 ng/L (3.0 x ULN [基準値上限の3.0倍]、基準範囲：0~8.4 ng/L)を示し、軽度の血中カルシトニン増加 (報告事象名：カルシトニン値の上昇)が認められた。  
Day 140、治験薬投与から2時間後の13時00分に気絶、冷汗、主として後頭部の頭痛、浮動性めまい、霧視、悪心、疲労及び脱力が認められた。患者は重度の低血糖症 (報告事象名：症候性低血糖症)と診断され、入院した。本有害事象は医学的に重篤と判断され、家事のため食事を抜いたことが原因と考えられた。糖質を経口摂取後、低血糖症は発現日と同じ日の13時10分に回復した。  
Day 143、患者は退院した。  
Day 176、患者に症状はなかったが、カルシトニン値は35 ng/L (4.1 x ULN、基準範囲：0~8.4 ng/L)を示し、カルシトニン増加が認められた。本有害事象は医学的に重篤と判断された。  
Day 204、患者は内分泌科医による評価を受け、更なる評価のため入院が推奨された。  
Day 224、軽度の血中カルシトニン増加 (報告事象名：カルシトニン値の上昇)の結果、患者は甲状腺の形態及び機能評価のため入院した。超音波検査では、低エコー性で不均質性の重要なエコー像が認められた。甲状腺機能は正常であった。抗甲状腺抗体検査のため血清サンプルが採取された。甲状腺機能検査の結果は正常であった。  
Day 227、患者は退院した。最終報告の時点で、血中カルシトニン増加は継続しており、未回復であった。以下に示すとおり、治験期間を通じてカルシトニン値の上昇がみられた。  
カルシトニン (基準範囲：0~8.4 ng/L) : [Day 91] 26 (3.0 x ULN) → [Day 176] 35 (4.1 x ULN) → [Day 218] 27 (3.2 x ULN) → [Day 365] 18 (2.1 x ULN) → [Day 483] 15 (1.8 x ULN) → [Day 532] 22 (2.6 x ULN) → [Day 588] 27 (3.2 x ULN)  
Day 269、甲状腺ペルオキシダーゼ抗体検査は陰性と報告され、クロモグラニン1は正常であった。  
転 帰： 低血糖症：回復 (Day 140)、血中カルシトニン増加：未回復

---

41. 患者番号 \*L6015559、虚血性脳卒中、リキシセナチド群

---

患者情報： 患者番号 \*L6015559、白人、男性、65歳、発現時リキシセナチド1日1回 (QD) 20 µg  
有害事象名： 虚血性脳卒中 (重篤)、頻尿、遺尿  
因果関係： 虚血性脳卒中：否定できる (治験責任医師) / 否定できる (治験依頼者)

\*新薬承認情報提供時に置き換え

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

### リクスミア皮下注

**関連病歴：** 肥満、高血圧、狭心症、冠動脈粥状硬化症、冠動脈性心疾患、本態性高血圧症、高血圧性脳症、慢性腎盂腎炎、骨端症、糖尿病性ニューロパチー、下肢の末梢動脈閉塞性疾患、アテローム性閉塞性動脈硬化症

**併用薬：** Glibenclamide, metformin hydrochloride, rosiglitazone maleate, drotaverine, enalapril, nicotinic acid, acetylsalicylic acid, deproteinized hemoderivative of calf blood, ascorbic acid, pentoxifylline, pyridoxine, thiamine, xantinol nicotinate

**処置：** 治験薬の投与継続

**経過：** [Day 1~7] 10 µg、[Day 8~14] 15 µg、[Day 15~756] 20 µg QD 投与。  
Day 284、24時間以上持続する四肢（左下肢及び手）の突発的な脱力が発現し、患者は外来医師により医学的に重篤な軽度の虚血性脳卒中（報告事象名：上部脳底動脈貯留部における虚血性脳卒中）と診断された。患者は入院を拒み、その後日付は不明であるが、患者は気分が改善したと述べたものの、浮動性めまい、並びに左下肢及び手の脱力は持続していた。  
Day 331、虚血性脳卒中の診断が神経内科医により確定された。また、脳血管疾患、脳粥状硬化症及び緊張性疾患 III と診断された。Amlodipine、losartan、betahistine hydrochloride、hydroxyethyltheophylline-hexobendine-vanillic acid diethylamide (Instenon) 及び Trombo Sec（原文のまま）で治療された。患者は脳 CT、脳実質外動脈の複式スキャン及びリハビリテーションを受けるよう助言された。  
Day 350、虚血性脳卒中は左下肢及び手の脱力の後遺症があるも回復した。本有害事象は24時間以上持続する局所神経脱落症候で、判定基準を満たしていた。

**転帰：** 後遺症 (Day 350)

## 42. 患者番号 :\*L6015702、急性心筋梗塞、リキシセナチド群

**患者情報：** 患者番号 \*L6015702、白人、男性、53歳、発現時リキシセナチド1日1回 (QD) 20 µg

**有害事象名：** 急性心筋梗塞（重篤）、冠動脈形成、気道感染

**因果関係：** 急性心筋梗塞：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）

**関連病歴：** 肥満、網膜の血管障害、自己免疫性甲状腺炎、高血圧

**併用薬：** Glibenclamide, metformin, indapamide, perindopril

**処置：** 治験薬の投与中断 (Day 358~371)

**経過：** [Day 1~8] 10 µg、[Day 9~14] 15 µg、[Day 15~645] 20 µg (Day 358~371 は 0 µg) QD 投与。  
Day 358、患者は持続時間が異なる、最長 60 分間の非労作性狭心症痛を訴え、中等度の急性心筋梗塞（報告事象名：Q波後側壁急性心筋梗塞）の診断で入院した。血行動態不安定は認められず、トロポニン I の上昇が認められた。診察では、心拍数 73 bpm であった。心電図検査が実施され（日付不明）、洞調律及び左室下外側部の心外膜下における変化 (II、III、aVF、V4~6 での ST 上昇) が認められた。患者は全身性血栓溶解を開始されたが、効果は認められなかった。同日 (Day 358)、左冠動脈へのステント留置を含む経皮的冠動脈形成が行われた。  
Day 358、治験薬の投与は中断された。患者は低用量 acetylsalicylic acid、clopidogrel bisulfate、bisoprolol fumarate、ezetimibe 及び atorvastatin calcium による治療を受けた。  
Day 371、患者は虚血性心疾患と診断され、退院した。  
Day 372、治験薬の投与が再開された。  
Day 449、患者は梗塞後心硬化症及び I 度うつ血性心不全の後遺症があるも急性心筋梗塞から回復した。

**転帰：** 後遺症 (Day 449)

## 43. 患者番号 :\*L6015473、慢性膵炎、リキシセナチド群

**患者情報：** 患者番号 \*L6015473、白人、女性、47歳、発現時リキシセナチド1日1回 (QD) 10 µg

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

**有害事象名：** 慢性膵炎（重篤）、胃炎、肝腫大  
**因果関係：** 慢性膵炎：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）  
**関連病歴：** 胆嚢切除、胆石症、肥満、右声帯靭帯ポリープの切除、糖尿病性ニューロパチー、虚血性心疾患、高血圧、狭心症、右声帯靭帯ポリープの再発、慢性胃十二指腸炎、十二指腸胃逆流、消化性潰瘍疾患、慢性気管支炎、高脂血症、脂質異常症、心房細動  
**併用薬：** Gliclazide, metformin, bisoprolol, fosinopril sodium, warfarin, ethacizine, i.v.solutions, antispasmodics/anticholinergics  
**処置：** なし（治験薬投与中止後発現）  
**経過：** [Day 1～4] 10 µg QD 投与。  
Day -8, Day -1 にかけて右腹部痛が認められた。患者は自分自身で omeprazole 及び drotaverine による治療を実施し、良好な効果が得られた。  
Day 1、ランダム化の時点で患者に症状は認められなかったが、夕刻に軽度の上腹部痛が認められた。また、アミラーゼ値は 269 IU/L (2.7 x ULN [基準値上限の 2.7 倍]、基準範囲：28～100 IU/L)、リパーゼ値は 533 IU/L (5.3 x ULN、基準範囲：0～100 IU/L) で、それぞれ上昇が認められた。これらの数値は治験薬の初回投与前に認められており、患者は中等度の慢性膵炎（報告事象名：新たに診断された慢性膵炎の増悪）と診断された。本有害事象は非重篤と評価された。  
Day 4、治験薬の投与は中止された。  
投与中止 1 日後（Day 5）、患者は慢性膵炎に起因する腹痛のため入院した。本有害事象は医学的に重篤と判断され、胆嚢疾患が原因と考えられた。同日、アミラーゼ値及びリパーゼ値はそれぞれ 45 IU/L 及び 78 IU/L に正常化した；超音波検査が実施され、肝腫大、逆流性食道炎 I 及び慢性胃炎増悪が認められた。肝腫大及び慢性胃炎は軽度及び非重篤で、治験薬との因果関係が否定できると判断された。患者は spasmolytic (IV) 及び静注液（静注療法）による治療を受けた。同日（投与中止 1 日後）から頻脈性心房細動が認められた。患者は経食道心エコーを受け、虚血性心疾患の治療のため非外科的診療科へ搬送され、心臓除細動が予定された。  
投与中止 12 日後、慢性膵炎は回復し、患者は退院した。日付は不明であるが、胃炎は治療を追加することなく回復した。最終報告の時点で肝腫大は継続しており未回復であった。  
リパーゼ（基準範囲：0-100 IU/L）：[Day 1] 533 (5.3 x ULN)→[投与中止 1 日後] 78→[投与中止 10 日後] 50  
アミラーゼ（基準範囲：28-100 IU/L）：[Day 1] 269 (2.7 x ULN)→[投与中止 1 日後] 45→[投与中止 10 日後] 61  
**転帰：** 回復（Day 16）

44. 患者番号 \*L6015564、脳梗塞、リキシセナチド群

**患者情報：** 患者番号 \*L6015564、アジア人、男性、55 歳、発現時リキシセナチド 1 日 1 回 (QD) 20 µg  
**有害事象名：** 脳梗塞（重篤）、動悸、悪心、回転性めまい、下痢、低血糖症、疲労、線維筋痛、てんかん  
**因果関係：** 脳梗塞：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）  
**関連病歴：** 開頭、てんかん、脂質異常症、消化不良、糖尿病性網膜症  
**併用薬：** Gliclazide, metformin, carbamazepine, omeprazole, bioflavonoids, rosuvastatin, thiamine-pyridoxine-cyanocobalamin, betahistine, dimenhydrinate, flunarizine, orphenadrine-aspirin-caffeine, magnesium chloride, amitriptyline, sodium chloride  
**処置：** 治験薬の投与継続

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

経過： [Day 1~7] 10 µg、 [Day 8~15] 15 µg、 [Day 16~88] 20 µg (Day 84 は 0 µg)、 [Day 89~197] 15 µg、 [Day 198~646] 20 µg QD 投与。  
Day 558、24 時間以上持続する四肢の脱力及び歩行障害が発現し、患者は軽度の脳梗塞（報告事象名：脳梗塞）と診断された。本事象は非重篤と判断された。  
Day 559、本事象は非致命的脳卒中の判定基準を満たし、臨床事象判定委員会はこの脳梗塞を性質において虚血性と判断した。  
Day 559、頭部 CT スキャンが実施され、橋部右側で 1.2×0.4 cm のラクナ梗塞が新たに認められた。  
Day 566、歩行障害及び疲労が発現し、患者は脳梗塞による永続的又は顕著な障害・機能不全に陥った。脳梗塞は医学的に重篤と判断された。身体所見において、左側身体の運動力はグレード 4~5 であった。Acetylsalicylic acid 及び folic acid で治療された。  
Day 589、患者は神経内科医の診察を受け、脳梗塞は左不全片麻痺（左上下肢の運動力がグレード 4~5）の後遺症があるも回復したと判断された。

転 帰： 後遺症 (Day 589)

---

45. 患者番号 \*L6015004、胸痛、リキシセナチド群

---

患者情報： 患者番号 \*L6015004、白人、女性、39 歳、発現時リキシセナチド 1 日 1 回 (QD) 20 µg  
有害事象名： 胸痛（重篤）、有痛性排尿困難、嘔吐、口腔咽頭痛、耳痛、インフルエンザ、鼻炎、せつ、上腹部痛、頭痛、腹痛、関節痛  
因果関係： 胸痛：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）  
関連病歴： 無月経、続発性不妊、高トリグリセリド血症、脂質異常症、心窩部痛、糖尿病性腎症、糖尿病性ニューロパチー、高血圧  
併用薬： Glibenclamide, metformin, acarbose, famotidine, fenofibrate, cetaminophen-pheniramine maleate-ascorbic acid, cefuroxime axetil, amoxicillin, paracetamol, oxacillin sodium, insulin, trimebutine, chlordiazepoxide-clidinium, niflumic acid, guaiacol  
処 置： 治験薬の投与継続  
経過： [Day 1~9] 10 µg、 [Day 10~14] 15 µg、 [Day 15~708] 20 µg (Day 169~170 は 0 µg) QD 投与。  
Day 587、中等度の胸痛（報告事象名：左腕に放散する労作時胸痛）が認められ、約 10 分間継続した。患者は治療（詳細不明）を受けた。胸痛は非重篤と判断された。  
Day 661、患者は胸痛のため入院し、心電図検査の結果は正常（トロポニン値及びクレアチンホスホキナーゼ値は未測定）であった。Acetylsalicylic acid, isosorbide dinitrate, captopril, diltiazem hydrochloride 及び famotidine で治療された。  
Day 663、冠動脈造影検査の結果も正常で、患者は 11 時 00 分に回復したと考えられた。  
Day 664、胸痛は回復したと判断され、患者は退院した。

転 帰： 回復 (Day 664)

---

46. 患者番号 \*L6015134、手骨折、リキシセナチド群

---

患者情報： 患者番号 \*L6015134、白人、男性、51 歳、発現時リキシセナチド 1 日 1 回 (QD) 10 µg  
有害事象名： 手骨折（重篤）、低血糖症、歯痛、胃腸炎、高血圧、歯周炎  
因果関係： 手骨折：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）  
関連病歴： 虫垂切除、高血圧、糖尿病性腎症、末梢動脈閉塞性疾患、脂質異常症、軽度の頸動脈幹狭窄、糖尿病性ニューロパチー  
併用薬： Glibenclamide, metformin, captopril, nifedipine, acetylsalicylic acid, fenofibrate, dipyridamole, furosemide, niflumic acid, atpulgite, omeprazole, paracetamol, bisoprolol fumarate, amoxicillin, mefenamic acid, oxacillin sodium  
処 置： 治験薬の投与中断 (Day 647~648)  
経過： [Day 1~28] 10 µg、 [Day 29~47] 15 µg、 [Day 48~56] 10 µg、 [Day 57~84] 15 µg、

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

[Day 85~651] 10 µg (Day 647~648は0 µg) QD 投与。

Day 646、患者は家庭で事故を起こし、第2中手骨背面における重度の手骨折(報告事象名:右手の開放骨折)及び右中指の伸筋腱断裂と診断された。手骨折により永続的又は顕著な障害・機能不全に陥り、入院する結果となった。

Day 647、患者は右手骨折の矯正手術を受けた。治験薬の投与は、Day 647からDay 648まで中断され、Day 649に1日1回10 µgの用量にて再開された。患者はDay 647からDay 655までoxacillin sodiumによる治療を受けた。

Day 687、手骨折は回復したと判断された。その後、患者は退院した(日付不明)。

転 帰 : 回復 (Day 687)

---

47. 患者番号 \*L6015427、急性冠動脈症候群/経皮的冠インターベンション、リキシセナチド群

---

患者情報 : 患者番号 \*L6015427、白人、男性、65歳、発現時リキシセナチド1日1回(QD)10 µg

有害事象名 : 急性冠動脈症候群(重篤)、経皮的冠インターベンション(重篤)、浮動性めまい、振戦、回転性めまい

因果関係 : 両重篤な有害事象 : 否定できる(治験責任医師) / 否定できる(治験依頼者)

関連病歴 : 糖尿病性腎症、心筋梗塞、冠動脈再建

併用薬 : Glimepiride, metformin, acetylsalicylate lysine, atenolol, ramipril, atorvastatin calcium, dextropropoxyphene hydrochloride-paracetamol, acetylleucine

処 置 : 両重篤な有害事象 : 治験薬の投与継続

経 過 : [Day 1~10] 10 µg、[Day 11~14] 15 µg、[Day 15~16] 20 µg、[Day 17] 0 µg、[Day 18] 15 µg、[Day 19~28] 0 µg、[Day 29~430] 10 µg (Day 156~174は0 µg)、[Day 431~622] 15 µg (Day 534~535、Day 621は0 µg) QD 投与。

Day 184、胸痛が発現し、患者は中等度の急性冠動脈症候群(報告事象名:急性冠動脈症候群)と診断された。本事象は非重篤と判断された。同日(Day 184)、患者は中等度の経皮的冠インターベンション(報告事象名:急性冠動脈症候群後の経皮的冠インターベンション)を受けた。

Day 185、患者はトロポニン陰性の急性冠動脈症候群のため入院し、ステント留置(Taxusステント)による対角枝血管形成を含む経皮的冠インターベンションを受けた。Clopidogrel及びatorvastatinで治療された。

Day 188、急性冠動脈症候群及び経皮的冠インターベンションは回復したと判断され、患者は退院した。

転 帰 : 急性冠動脈症候群、経皮的冠インターベンション : 回復 (Day 188)

---

48. 患者番号 \*L6015529、一過性脳虚血発作、リキシセナチド群

---

患者情報 : 患者番号 \*L6015529、白人、男性、63歳、発現時リキシセナチド1日1回(QD)20 µg

有害事象名 : 一過性脳虚血発作(重篤)、疼痛、注射部位疼痛、背部痛、転倒、平衡障害、咳嗽、筋痙縮、腹痛、水疱、四肢痛、回転性めまい、背部痛

因果関係 : 一過性脳虚血発作 : 否定できる(治験責任医師) / 否定できる(治験依頼者)

関連病歴 : 高血圧、脂質異常症、糖尿病性ニューロパチー、右耳難聴、背部痛、背部外科手術、内固定による右大腿骨及び右足骨折の観血的整復

併用薬 : Glibenclamide, metformin, pioglitazone hydrochloride, acetylsalicylic acid, acetaminophen-dextromethorphan-doxylamine-pseudoephedrine, lisinopril, simvastatin, ibuprofen, cyclobenzaprine hydrochloride, hydrochlorothiazide

処 置 : 治験薬の投与継続

経 過 : [Day 1~7] 10 µg、[Day 8~14] 15 µg、[Day 15~643] 20 µg QD 投与。

Day 250、持続的な錯感覚を伴う左側顔面の断続的なピリピリ感が認められ、一過性脳虚血発作(報告事象名:一過性脳虚血発作)と診断された。一過性脳虚血発作は重症及び非重篤と評価された。

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Day 265、患者は重度の一過性脳虚血発作（報告事象名：一過性脳虚血発作）の診断により入院した。MRI 検査では、梗塞を示唆する左被殻・淡蒼球部に制限拡散が認められ、脳室周囲白質に小血管機能不全の変化が認められた。入院中に神経学的評価が行われ、MRI による精密検査で脳の左被殻に小さな梗塞が確認された。頸動脈ドップラー検査（実施日不明）では、血管に 30% の狭窄が認められ、一方、超音波検査では駆出率は正常で 60～65% であった。治療として clopidogrel sulfate 及び低用量の acetylsalicylic acid が投与された。本有害事象は、審査委員会の非致死性脳卒中には該当しなかったが、一過性脳虚血発作と判定された。

Day 266、患者は退院し、一過性脳虚血発作（報告事象名：一過性脳虚血発作）は、顔面脱力、しびれ感及びピリピリ感の後遺症があるも回復した。

転 帰： 後遺症（Day 266）

49. 患者番号 \*L6015533、多発性外傷／外傷性気胸／交通事故、リキシセナチド群

患者情報： 患者番号 \*L6015533、白人、女性、65 歳、発現時リキシセナチド 1 日 1 回（QD）20 µg（全有害事象）

有害事象名： 多発性外傷（重篤）、外傷性気胸（重篤）、交通事故（重篤）、歯痛、回転性めまい、関節痛、歯膿瘍、上気道感染

因果関係： 全重篤な有害事象：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）

関連病歴： 高血圧、脂質異常症、子宮摘出術後、高脂血症

併用薬： Glibenclamide, metformin, acetylsalicylic acid, lysine, multivitamins, lipitac, tocopherol, cyanocobalamin, ergocalciferol, lisinopril, simvastatin, amlodipine besilate

処 置： 全重篤な有害事象：治験薬の投与中断（Day 359～384）

経 過： [Day 1～6] 10 µg、[Day 7～14] 15 µg、[Day 15～588] 20 µg（Day 359～384 は 0 µg）QD 投与。

Day 279、回転性めまい（報告事象名：回転性めまい）のエピソードが 1 回認められ、翌日に回復した。

Day 288、軽度の回転性めまいがさらに 1 回認められ、非重篤及び治験薬との因果関係は否定できると判定され、無治療で Day 289 に回復した。

Day 358、朝の血糖値は 242 mg/dL（正常値不明）で重度の短期間の回転性めまいのエピソードが認められ、無治療で同日の早い時点で回復し、非重篤及び治験薬との因果関係は否定できると判定された。同日に患者は建設現場で運転を誤り、トラックの後部にぶつかり、重度の交通事故（報告事象名：自動車事故）に遭い、右肋骨 7 本の骨折を負い、X 線検査及びコンピュータ断層撮影法（CT）で気胸、血胸及び左足首の脱臼骨折が確認された。事故当日の頭部 CT 検査の結果は正常であった。同日に患者は重度の多発性外傷（報告事象名：多発性外傷- 自動車事故による肋骨及び左足首の骨折）及び重度の外傷性気胸（報告事象名：自動車事故による気胸）の診断で入院した。入院後の血行動態は安定しており、グラスゴー外傷尺度のスコアは 15 で、バイタルサインのスコアは 12 で、右気胸及び血胸のため、胸腔チューブが挿入された。同日に交通事故（報告事象名：自動車事故）は気胸及び多発性外傷（肋骨及び足首の骨折）の後遺症があるも回復した。

（日付不明）患者は左足首骨折の観血的整復固定術を受けた。治験薬は Day 359～384、中断された。

Day 364、胸腔チューブが抜去され、外傷性気胸（報告事象名：自動車事故による気胸）は回復したと判断された。

Day 367、患者は退院し、リハビリテーション施設へ移った。

Day 368、多発性外傷（報告事象名：多発性外傷- 自動車事故による肋骨及び左足首の骨折）は回復したと判断された。

Day 385、治験薬の投与が 20 µg QD 投与で再開された。

転 帰： 交通事故：後遺症（Day 358）、外傷性気胸：回復（Day 364）、多発性外傷：回復（Day 368）

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

50. 患者番号 : \*L6015578、急性心筋梗塞、リキシセナチド群

患者情報 :	患者番号 *L6015578、白人、女性、56歳、発現時リキシセナチド 1日 1回 (QD) 20 µg
有害事象名 :	急性心筋梗塞 (重篤)、上気道感染、鼻漏、蕁麻疹、浮腫、反射減弱、疲労、呼吸困難、間欠性跛行、尿路感染
因果関係 :	急性心筋梗塞 : (否定できる (治験責任医師) / 否定できる (治験依頼者))
関連病歴 :	肥満、変形性関節症、閉経後、脂質異常症、無歯、高脂血症、慢性左膝痛、乾癬、虫垂切除、帝王切開、胆嚢切除、胆嚢切除後ヘルニア修復、食物、花粉、家塵及び薬物アレルギー、高血圧
併用薬 :	Glibenclamide, metformin, pioglitazone hydrochloride, acetylsalicylic acid, diphenhydramine hydrochloride
処置 :	治験薬の投与中止 (Day 746)
経過 :	[Day 1~7] 10 µg、[Day 8~14] 15 µg、[Day 15~746] 20 µgQD 投与。 Day 746、患者は進行性の軽度疲労及び 1 週間継続した中等度の歩行中の呼吸困難 (報告事象名 : 息切れ)、並びに重度の跛行 (有害事象名 : 間欠性跛行) を訴えた。また、進行する身体の疼痛及びストレスの増加 (発現日不明) も認められた。疲労、呼吸困難、間欠性跛行は非重篤の有害事象及び治験薬との因果関係が否定できると判断された。 Day 746、23 時 00 分、患者は頸部及び背部の左側の下方へ放散する左上胸部の刺痛のため救急治療室を受診した。初めの心電図検査では、中隔上の誘導で ST 上昇が認められ、トロポニン値は 5.84 (単位不明、正常値 : < 0.06) であった。同日、急性心筋梗塞 (報告事象名 : ST 上昇心筋梗塞) と診断された。 Day 747、急性心筋梗塞 (報告事象名 : ST 上昇心筋梗塞) は重度、死亡のおそれ、医学的に重篤と判断され、患者は入院した。治験薬の投与は本有害事象のため中止され、最終投与日は Day 746 であった。心電図検査 (時間不明) では、洞調律、V1 から V3 における Q 波、I 及び aVL における 3 つの遅発性変化が認められた。検査 (日付不明) ではクレアチンキナーゼ-MB 値が基準値上限を上回っていた。トロポニン値はさらに上昇し 42.07 (単位不明) となり、その後は下降線をたどり 20.3 (単位不明、正常値 : < 0.06) となった。さらに、総コレステロールが 252 (単位不明、基準範囲 : 0~200)、中性脂肪が 270 (単位不明、基準範囲 : 0~150)、高比重リポたん白質が 30 (単位不明、正常値 : > 40)、低比重リポたん白質が 168 (単位不明、基準範囲 : 0~100)、及び超比重リポたん白質が 54 (単位不明、基準範囲 : 0~30) と高値であった。胸部 X 線検査では心拡大が認められた。心カテーテル検査 (日付不明) では上葉の血管分布に軽度の問題及び中等度の心拡大が認められた。 (日付不明) 左冠動脈前下行枝のステント留置を含む経皮的インターベンションが行われた。治療として nitroglycerin (舌下、IV、貼付)、heparin (IV)、acetylsalicylic acid、ondansetron (IV)、furosemide (IV)、lidocaine (IV)、metoprolol (IV)、acetylsalicylic acid、clopidogrel、lisinopril、metoprolol 及び simvastatin が投与された。HbA1c が 8.1% であったため、インスリンの投与が開始された。跛行のため、患者は血管医の診察を受け、fenofibrate の投与、運動、及び食事制限の助言を受けた。 投与中止 1 日後、跛行は回復した。同日に尿路感染が認められ、中等度、非重篤、治験薬との因果関係が否定できると判定され、sulfamethoxazole-trimethoprim の投与が開始された。 投与中止 3 日後、呼吸困難 (報告事象名 : 息切れ) は回復した。 投与中止 4 日後、尿培養で増殖はみられず、sulfamethoxazole-trimethoprim の投与は中止された。 投与中止 4 日後、二次元心エコー検査で左房拡大、僧帽弁尖の軽度肥厚、左室拡大、壁運動異常、三尖弁閉鎖不全、大動脈起始部の中等度の壁肥厚が認められた。同日に急性心筋梗塞 (報告事象名 : ST 上昇心筋梗塞) は回復し、患者は退院した。
転帰 :	回復 (Day 750 / 投与中止 4 日後)

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

51. 患者番号\*L6015415、うっ血性心不全、リキシセナチド群

患者情報：	患者番号*L6015415、白人、女性、72歳、発現時リキシセナチド1日1回（QD）20μg
有害事象名：	うっ血性心不全（重篤）、悪心、浮動性めまい、消化不良、拡張機能障害
因果関係：	うっ血性心不全：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）
関連病歴：	頭痛、高血圧、子宮脱、子宮摘出、高コレステロール血症、脂質異常症、胃食道逆流性疾病、筋痛、花粉アレルギー
併用薬：	Glimepiride, metformin, acetylsalicylic acid, naproxen sodium, naproxen, atenolol, nifedipine, pravastatin, olmesartan medoxomil-hydrochlorothiazide, gemfibrozil, acetaminophen, aluminium hydroxide-magnesium trisilicate-sodium bicarbonate, omeprazole, carvedilol
処置：	治験薬の投与中止（Day 200）
経過：	〔Day 1～6〕10μg、〔Day 7～13〕15μg、〔Day 14～126〕20μg、〔Day 127〕25μg、〔Day 128～200〕20μgQD投与。 Day 200、呼吸困難及び運動耐性の悪化及び疲労の増加が発現し、重度のうっ血性心不全（報告事象名：軽度冠疾患によるうっ血性心不全）と診断された。患者は呼吸困難のため22時00分に来院しDay 201に入院した。 Day 201、X線所見では、心不全、肺水腫が認められ、脳性ナトリウム利尿ペプチド値が477 pg/mL（正常値：<50 pg/mL）まで増加しており、軽度の小血管冠動脈疾患が認められた。入院した日（Day 201）に中等度の拡張機能障害も診断されており、非重篤及び治験薬との因果関係が否定できると判定された。治験薬の投与は本有害事象のため中止され、最終投与日はDay 200であった。治療としてinsulin aspartate、insulin glargine、olmesartan medoxomil、furosemide、amlodipine besilate、potassiumが投与された。 投与中止3日後、うっ血性心不全（報告事象名：軽度冠疾患によるうっ血性心不全）及び拡張機能障害は回復し、患者は退院した。
転帰：	回復（Day 204／投与中止3日後）

52. 患者番号:L6015412、統合失調症、妄想型、リキシセナチド群

患者情報：	患者番号*L6015412、黒人、男性、53歳、発現時リキシセナチド1日1回（QD）20μg
有害事象名：	統合失調症、妄想型（重篤）、水疱、血中ブドウ糖減少
因果関係：	統合失調症、妄想型：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）
関連病歴：	胃再建術損傷、妄想型統合失調症、高血圧
併用薬：	Glipizide, metformin hydrochloride, quetiapine fumarate, trazodone, lisinopril, glucose
処置：	治験薬の投与中断（Day 542～547）
経過：	〔Day 1～8〕10μg、〔Day 9～15〕15μg、〔Day 16～420〕20μg（Day 179、367は0μg）、〔Day 421～469〕40μg、〔Day 470～584〕20μg（Day 542～547は0μg）QD投与。 Day 462、神経医学的評価では、患者は落ち着いており、幻覚はないが時折、偏執的傾向がみられ、妄想が認められた。患者は、時間、場所、人についての見当識があり、協力的で、遠隔及び即時記憶があり、想起ができた。行動障害は認められず、感情は気分と同調しており、自殺・殺人念慮は認められなかった。治療としてquetiapine XR 800 mg/日が投与された。有害事象発現時、患者はリキシセナチド1日40μgの投与を受けていた。 Day 541、重度の統合失調症、妄想型（報告事象名：統合失調症増悪〔妄想型〕）のため入院した。バイタルサイン及び診察結果は正常で、尿検査の結果は陰性であった。本重篤な有害事象発現時、患者はリキシセナチド1日20μgの投与を受けていた。 Day 542、神経学的検査では、見当識は良好に保たれており、即時、近時及び遠隔記憶は障害されていなかったが、知能が平均低値と考えられ、患者は大家に危害を加えることに関する妄想観念を呈しており、自殺及び殺人念慮は否定した。患者はDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) -IVの診断基準に基づく妄想型慢性統合失調症の急性増悪と診断された。Quetiapine及びtrazodoneにて鎮静化が行われ、個別療法、スタッフとのマンツーマンの治療、環境療法、行動療法、社会奉仕介入、及び医学的評価が予

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

定された。治験薬の投与は Day 542 から Day 547 まで中断された。

Day 547、統合失調症、妄想型（報告事象名：統合失調症増悪 [妄想型]）は回復し、患者は退院した。

Day 548、治験薬の投与が 1 日 20 µg にて再開された。

Day 584、治験薬の投与が、統合失調症、妄想型（報告事象名：統合失調症増悪 [妄想型]）のため中止された。

転 帰： 回復 (Day 547)

---

53. 患者番号 \*L6015686、急性腎不全、リキシセナチド群

患者情報： 患者番号 \*L6015686、アジア人、男性、46 歳、発現時リキシセナチド 1 日 1 回 (QD) 20 µg  
有害事象名： 急性腎不全（重篤）、悪心、レンサ球菌性咽頭炎、下痢、浮動性めまい、薬物乱用、パニック発作、肉離れ、血中ブドウ糖減少、起立性低血圧、性器カンジダ症、四肢損傷、鼻咽頭炎、感染性下痢

因果関係： 急性腎不全：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）

関連病歴： 扁桃摘出、両眼網膜変性、両眼網膜のレーザー治療、コカイン乱用、発疹、右手腱修復、脂質異常症、高血圧、季節性アレルギー、間欠的外側上顆炎、間欠的酸逆流、間欠的カンジダ症、糖尿病性ニューロパチー、腎結石、尿酸増加、腎結石粉碎術

併用薬： Insulin glargine, metformin, glimepiride, carvedilol, losartan potassium, valsartan, hydrochlorothiazide, irbesartan, simvastatin, calcium carbonate, fluconazole, acetylsalicylic acid, paracetamol, benzylpenicillin, hydrocodone-paracetamol (Vicodin), ibuprofen, acetaminophen-chlorophenaramine maleate-phenylephrinebitartrate (Alka seltzer), paracetamol-ephedrine sulphate-doxylamine succinate-dextromethorphan hydrobromide (nite-time cold medicine [Nyquil,]) mometasone furoate, sodium chloride,

処 置： 治験薬の投与中断 (Day 113~126)

経 過： [Day 1~7] 10 µg、[Day 8~14] 15 µg、[Day 15~671] 20 µg（以下の日は 0 µg：Day 113~126, 165, 168~169, 188~189, 200, 202, 239, 247~249, 260, 298, 305, 308, 319, 326, 340, 347, 361, 368, 372, 410, 418, 423~424, 463~464, 475, 498, 510, 515, 528, 532, 547, 560~562, 568, 571, 581, 594, 607, 630, 638, 646, 654)QD 投与。

Day 110、背部痛及び排尿困難が認められた。

Day 111、軽度の薬物乱用（報告事象名：コカイン乱用）が認められ、発現日に回復した。薬物乱用時に患者はリキシセナチド 1 日 20 µg の投与を受けていた。

Day 112、患者は重度のパニック発作（報告事象名：パニック発作 [コカイン乱用後]）により救急治療室を受診した。入院時、クレアチニン値は 3.6 mg/dL で、重度の急性腎不全（報告事象名：急性腎不全 [コカイン乱用後]）と診断された。同日の夕刻、クレアチニン値は 2.6 mg/dL であった。治験薬の投与は Day 113 から Day 126 まで中断され、Day 127 に 20 µg にて再開された。治療として生理食塩水が静脈内投与された。

Day 113、クレアチニン値は低下し、本有害事象は回復したと判断され、患者は退院した。

転 帰： 回復 (Day 113)

---

54. 患者番号 \*L6015362、尿路感染／膀胱瘤、リキシセナチド群

患者情報： 患者番号 \*L6015362、白人、女性、62 歳、尿路感染：発現時リキシセナチド 1 日 1 回 (QD) 20 µg、膀胱瘤：投与中止後発現

有害事象名： 尿路感染（重篤）、膀胱瘤（重篤）、低血糖症、膀胱炎、尿路感染、皮膚炎、結膜炎、咽頭炎、不安、うつ病、インフルエンザ、四肢膿瘍、腹痛、悪心、嘔吐、尿路感染、脱水、便秘、膀胱瘤、狭心症

因果関係： 両重篤な有害事象：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）

関連病歴： 左尿管結石除去、胆嚢切除、腰部椎間板切除、アレルギー（ペニシリン）、薬物アレルギー、結腸憩室症、高血圧、骨粗鬆症、胃食道逆流性疾患、アレルギー性鼻炎、左脚ブロッ

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

ク、脂質異常症

併用薬 : Glibenclamide, metformin, lisinopril, calcium carbonate-colecalciferol, simvastatin, loratadine, esomeprazole magnesium, ciprofloxacin hydrochloride, triamcinolone, gentamicin, amoxicillin-clavulanate potassium, lorazepam, fluoxetine hydrochloride, oseltamivir phosphate, sulfamethoxazole-trimethoprim, sulfamethoxazole, tramadol, levofloxacin, acetylsalicylic acid, docusate sodium, omeprazole, macrogol

処置 : 尿路感染 : 治験薬の投与中止 (患者が投与継続を希望しなかったことによる)、膀胱瘤 : なし (治験薬投与中止後発現)

経過 : [Day 1~8] 10 µg、[Day 9~13] 15 µg、[Day 14~233] 20 µg、[Day 234~237] 0 µg、[Day 238~294] 20 µgQD 投与。  
Day 28、患者は尿路感染と診断され、非重篤と判断された。治療として ciprofloxacin が投与され、尿路感染は Day 37 に回復し、治験薬と因果関係が否定できると判定された。  
Day 229、患者は再度尿路感染と診断された。尿路感染は、腹痛を伴っており、非重篤と判定され、治療 (詳細不明) 後、Day 235 に回復した。  
Day 293、腹痛、悪心、嘔吐、及び尿路感染が発現した。  
Day 294、中等度の尿路感染 (報告事象名 : 尿路感染) のため入院した。同日、患者がその後の服薬を希望しなかったため、治験薬の投与は中止された。入院時、患者は臨床的に脱水状態で、生理食塩水の静脈内投与が行われた。腹部 CT 及び超音波検査では、急性膀胱炎の兆候は認められず、問題はなかった。尿検査の結果は、細菌 2+ で、levofloxacin (IV)、低用量の acetylsalicylic acid、docusate sodium、及び omeprazole の投与を受けた。補液後、患者の状態は徐々に改善した。  
Day 296、患者は退院した。  
Day 299、尿路感染、悪心、嘔吐及び腹痛は回復したと判断された。  
投与中止 195 日後 (Day 489)、患者は中等度の膀胱瘤 (報告事象名 : 中等度の膀胱瘤を伴うストレス性尿失禁) と診断された。  
投与中止 196 日後、患者は入院し、膣前壁縫縮術及び経閉鎖孔式尿道スリング術と共に膀胱鏡検査を受けた。Lidocaine (IV)、bupivacaine hydrochloride (IV)、ceftriaxone sodium (IV) が投与された。  
(日付不明) 患者は退院した。  
投与中止 239 日後、膀胱瘤は回復した。

転帰 : 尿路感染 : 回復 (Day 299 / 投与中止 5 日後)、膀胱瘤 : 回復 (Day 533 / 投与中止 239 日後)

55. 患者番号 \*L6015515、一過性脳虚血発作 / 大動脈狭窄、リキシセナチド群

患者情報 : 患者番号 \*L6015515、白人、男性、77 歳、発現時リキシセナチド 1 日 1 回 (QD) 20 µg (両有害事象とも)

有害事象名 : 一過性脳虚血発作 (重篤)、大動脈狭窄 (重篤)、筋痙縮、悪心、血中ブドウ糖減少、関節捻挫、変形性関節症、心房細動、大動脈狭窄、カテーテル留置部位感染、気管炎

因果関係 : 両重篤な有害事象 : 否定できる (治験責任医師) / 否定できる (治験依頼者)

関連病歴 : 扁桃炎、扁桃摘出、口腔ヘルペス、肥満、高脂血症、勃起不全、大動脈狭窄 (軽度収縮期血流)、両側白内障摘出、背部痛、白内障、酸逆流、軽度うつ病、高血圧、脊柱管狭窄症、椎間板骨棘除去、甲状腺機能低下症、脂質異常症

併用薬 : Glipizide, metformin, multivitamins, ascorbic acid, tocopherol, glucosamine, ranitidine, naproxen sodium, paroxetine hydrochloride, atenolol, losartan, levothyroxine, acetylsalicylic acid, enoxaparin sodium, asasantin, serenoa repens, naproxen, paracetamol-tramadol hydrochloride, furosemide, potassium chloride

処置 : 一過性脳虚血発作 : 治験薬の投与中断 (Day 41)、大動脈狭窄 : 治験薬の投与中止 (Day 399)

経過 : [Day 1~6] 10 µg、[Day 7~14] 15 µg、[Day 15~399] 20 µg QD 投与 (以下の日は 0

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

μg : Day 41, 77, 226, 264, 337, 345, 359, 363, 377)。

Day 40、02時00分、患者は短期間、下肢を動かすことができなかった。10時05分、患者は会話の変化(失語)、顔面左側及び身体の動かさずらさ(顔面脱力及び歩行障害)、並びに24時間未満の認知力の低下を認めた。同日の11時00分に患者は救急治療室を受診し、同様の症状が2、3回発現し、13時00分に重度の一過性脳虚血発作(報告事象名:一過性脳虚血発作の発症)と診断され、入院した。入院後は症状の再発は認められなかった。

(日付不明)心エコー検査では重度の大動脈狭窄が認められ、心臓超音波検査及び頭部CT検査では異常は認められなかった。治験薬の投与はDay 41のみ中断された。治療としてacetylsalicylic acid、enoxaparin sodium (IV)、acetylsalicylic acid-dipyridamoleの投与を受けた。本有害事象は非致死性脳卒中判定の基準には合致しなかった。

Day 41、本有害事象は回復したと判断され、患者は退院した。

患者には長年にわたる大動脈狭窄の既往があり、過去1年で進行したため、待機的手術が計画された。

Day 400、患者は重度の大動脈狭窄(報告事象名:大動脈弁置換術を要する大動脈狭窄の進行)のため入院した。治験薬の投与は大動脈狭窄(報告事象名:大動脈弁置換術を要する大動脈狭窄の進行)のため中止され、最終投与日はDay 399であった。

投与中止1日後、患者は長年にわたる大動脈狭窄の修復のため、ブタの弁を用いた待機的な大動脈弁置換術を受けた。手術が行われた日に心房細動(報告事象名:一過性心房細動)が発現し、軽度、非重篤、治験薬と因果関係が否定できると判定された。治療としてwarfarin sodiumが投与された。

投与中止7日後、心房細動(報告事象名:一過性心房細動)、大動脈狭窄(報告事象名:大動脈弁置換術を要する大動脈狭窄の進行)は回復し、患者は同日退院した。

転 帰 : 一過性脳虚血発作:回復(Day 41)、大動脈狭窄:回復(Day 406/投与中止7日後)

56. 患者番号 \*L6015685、冠動脈疾患/経皮的冠インターベンション/錯感覚、リキシセナチド群

患者情報 : 患者番号 \*L6015685、白人、男性、71歳、冠動脈疾患、経皮的冠インターベンション:発現時リキシセナチド1日1回(QD)20 μg、錯感覚:治験終了後発現  
有害事象名 : 冠動脈疾患(重篤)、経皮的冠インターベンション(重篤)、錯感覚(重篤)、低血糖症、悪心、咽頭炎、変形性関節症  
因果関係 : 全重篤な有害事象:否定できる(治験責任医師)/否定できる(治験依頼者)  
関連病歴 : 左膝手術、椎間板変性疾患、左肩回旋筋腱板修復、季節性アレルギー、花粉アレルギー、脂質異常症、高血圧、右肩手術、中皮腫、心筋梗塞、左耳基底細胞癌術後  
併用薬 : Glibenclamide, metformin, acetylsalicylic acid, atenolol, isosorbide, lisinopril, misoprostol, simvastatin, folic acid, loratadine, vitamins, salbutamol, glyceryl trinitrate  
処 置 : 冠動脈疾患、経皮的冠インターベンション:治験薬の投与継続、錯感覚:なし(治験薬投与終了後発現)  
経 過 : [Day 1~7] 10 μg、[Day 8~15] 15 μg、[Day 16~495] 20 μg QD 投与。

Day 113、中等度の典型的狭心症の胸痛が200分間発現し、患者は冠動脈疾患(報告事象名:冠動脈疾患の悪化)と診断された。治療としてglyceryl trinitrate(舌下)が投与された。同日、患者は軽度の経皮的冠インターベンション(報告事象名:冠動脈疾患増悪後の経皮的冠インターベンション)を受けた。

(日付不明)心電図診断が行われたが、変化は認められず、負荷試験は陽性であった。

Day 114、患者は冠動脈疾患(報告事象名:冠動脈疾患の悪化)のため入院し、Taxis ステントの留置を含む経皮的冠インターベンションを受けた。

Day 116、冠動脈疾患(報告事象名:冠動脈疾患の悪化)及び経皮的冠インターベンションは回復したと判断され、clopidogrel及びpantoprazoleの投与が開始された。

\*新薬承認情報提供時に置き換え

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

投与中止 17 日後 (Day 512)、中等度の錯感覚 (報告事象名: 左側錯感覚) が発現し、左側のしびれ感及びピリピリ感が認められた。同日、脳卒中及び心筋梗塞の可能性を除外するため患者は入院し、心臓の診断検査はすべて基準範囲内であった。

(日付不明) 患者は退院した。

投与中止 19 日後、錯感覚 (報告事象名: 左側錯感覚) は無治療で回復した。

転 帰: 冠動脈疾患、経皮的冠インターベンション: 回復 (Day 116)、錯感覚: 回復 (Day 514)

### 2.25.6.2 プラセボ群での重篤な有害事象の詳細

#### 1. 患者番号\*L6015732、肺炎、プラセボ群

患者情報: 患者番号\*L6015732、白人、男性、41 歳、発現時プラセボ  
有害事象名: 肺炎 (重篤)、インフルエンザ、急性腎不全  
因果関係: 肺炎: 否定できる (治験責任医師) / 否定できる (治験依頼者)  
関連病歴: 肥満、高血圧、脂質異常症、糖尿病性ニューロパチー、脂肪肝  
併用薬: Glimepiride, metformin hydrochloride, rosiglitazone maleate, fenofibrate, bisoprolol fumarate, acetaminophen-pheniramine maleate-ascorbic acid, nimesulide  
処 置: なし (治験薬投与中止後発現)  
経 過: Day 179、軽度のインフルエンザ (報告事象名: インフルエンザ) が発現し、非重篤と考えられた。  
Day 183、nimesulide による治療後、インフルエンザから回復した。  
Day 183、患者は発熱 (38°C) を伴う右肩甲下の痛みを認め、中等度の肺炎 (報告事象名: 肺炎) と診断された。患者は amoxicillin-clavulanate potassium (Augmentin) により治療された。  
Day 186、血清クレアチニンが 241 µmol/L (2.2 x ULN [基準値上限の 2.2 倍]、基準範囲 40 ~ 110 µmol/L) と増加していることが認められ、急性腎不全 (報告事象名: 肺炎による急性腎不全) と診断された。急性腎不全は軽度、非重篤であった。肺炎及び急性腎不全のため治験薬の投与は中止された。  
投与中止 3 日後 (Day 189)、肺炎のため入院した。  
投与中止 11 日後、患者は退院した。  
投与中止 17 日後、クレアチニンは 96 µmol/L へと正常化し、急性腎不全は回復したと考えられた。  
投与中止 24 日後、肺炎は回復した。  
クレアチニン (基準範囲: 40~110 µmol/L) : [Day 1] 94 → [Day 170] 90 → [Day 186] 241 (2.2 x ULN) → [Day 203] 96  
転 帰: 回復 (Day 210)

#### 2. 患者番号\*L6015189、一過性脳虚血発作、プラセボ群

患者情報: 患者番号\*L6015189、白人、男性、63 歳、発現時プラセボ  
有害事象名: 一過性脳虚血発作 (重篤)、低血糖症、浮動性めまい、悪心  
因果関係: 一過性脳虚血発作: 否定できる (治験責任医師) / 否定できる (治験依頼者)  
関連病歴: 高血圧、狭心症、心筋梗塞、冠動脈再建、糖尿病性ニューロパチー、一過性脳虚血発作、喫煙  
併用薬: Gliclazide, metformin hydrochloride, bisoprolol fumarate, losartan potassium, acetylsalicylic acid, hydrochlorothiazide-triamterene, vinpocetine, nicergoline  
処 置: 治験薬の投与継続  
経 過: Day 587、左上下肢の筋力低下及び不全失語症 (いずれも持続時間は 24 時間未満) の訴えにて入院し、中等度の一過性脳虚血発作 (報告事象名: 中大脳動脈部位の一過性脳虚血発

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

作) と診断された。入院中の CT スキャンの結果は陰性で、一過性脳虚血発作の診断が確定した。患者は ginkgo biloba、piracetam、perindopril により治療された。治験薬に対する処置は取られなかった。

日付は不明であるが、被験者は退院した。

Day 593、一過性脳虚血発作は回復したと考えられた。

Day 634、中等度の悪心が発現し、非重篤と考えられた。同日、治験薬は悪心のため投与中止された。

投与中止 3 日後、悪心は無治療で回復した。

転 帰： 回復 (Day 593)

---

3. 患者番号\*L6015815、浮動性めまい、プラセボ群

患者情報： 患者番号\*L6015815、白人、女性、57 歳、発現時プラセボ

有害事象名： 浮動性めまい (重篤)

因果関係： 否定できる (治験責任医師) / 否定できる (治験依頼者)

関連病歴： 高血圧、びまん性甲状腺腫、腹腔鏡下子宮摘出術、肥満、糖尿病性ニューロパチー、骨関節症

併用薬： Gliclazide, metformin hydrochloride, acetylsalicylic acid, bisoprolol fumarate, fosinopril sodium, amlodipine besilate, indapamide, emramine teoclate

処 置： 治験薬の投与継続

経 過： Day 86、中等度の浮動性めまい (報告事象名：耳神経学的症候群による浮動性めまい) が発現し、非重篤と判断された。

Day 89、浮動性めまいが悪化したため入院した。メニエール症候群の既往歴があり、浮動性めまいは前庭障害によるものであった。患者は emramine teoclate により治療された。治験薬に対する処置は取られなかった。

Day 92、浮動性めまいは回復し、退院した。

転 帰： 回復 (Day 92)

---

4. 患者番号\*L6015418、大腸腺腫性ポリポース、プラセボ群

患者情報： 患者番号\*L6015418、白人、女性、64 歳、発現時プラセボ

有害事象名： 大腸腺腫性ポリポース (重篤)、狭心症、低血糖症、糖尿病性ニューロパチー、関節炎、腱鞘炎

因果関係： 大腸腺腫性ポリポース：否定できる (治験責任医師) / 否定できる (治験依頼者)

関連病歴： 虫垂切除、薬物アレルギー、胆嚢障害、高血圧、糖尿病性ニューロパチー、狭心症

併用薬： Glimepiride, metformin hydrochloride, methyldopa, furosemide, isosorbide dinitrate, pentaerithrityl tetranitrate, gabapentin, bromazepam, hydrochlorothiazide-reserpine, ketoprofen, methylprednisolone acetate

処 置： 治験薬の投与継続

経 過： Day 593、肛門周囲痛を発現し、断続的な血便 (便表面の鮮血赤色の斑点あり) を認めた。

Day 596、中等度の腸腺腫性ポリポース (報告事象名：結腸ポリプー腺腫様ポリポース) の診断を受け入院した (診断に至った臨床検査の詳細の記載なし)。

Diosmin-hesperidin (Capiven)、clonidine hydrochloride (IM)、pharmacynon-etmsylate (IM)、ketoprofen (IM)、ascorbic acid (IV)、sodium chloride (IV) で治療された。

Day 600、大腸腺腫性ポリポースは回復したと考えられ、日付は不明であるが退院した。

転 帰： 回復 (Day 600)

---

5. 患者番号\*L6015634、血栓性静脈炎、プラセボ群

患者情報： 患者番号\*L6015634、白人、女性、59 歳、発現時プラセボ

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

有害事象名： 血栓性静脈炎（重篤）  
因果関係： 否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）  
関連病歴： 静脈瘤、大伏在静脈手術、右三果部骨折、高血圧、糖尿病性ニューロパチー、狭心症  
併用薬： Gliclazide, metformin, rosiglitazone maleate, bisoprolol, hydrochlorothiazide, lacidipine, quinapril, thioctic acid, pentoxifylline, thioctic acid  
処置： 治験薬の投与継続  
経過： Day 440、疼痛、発赤、炎症性静脈瘤で来院し、中等度の血栓性静脈炎（報告事象名：下肢の血栓性静脈炎）の診断で入院した。患者は安静にするよう指導され ceftriaxone（IV）、benfotiamine-cyanocobalamin（Milgamma－IM）、pentoxifylline（IV）、diclofenac sodium（IM）、dalteparin sodium（SC）、sodium salt, acenocoumarol で治療された。Day 449、血栓性静脈炎は回復し、退院した。  
転帰： 回復（Day 449）

6. 患者番号\*L6015703、肝の悪性新生物、プラセボ群

患者情報： 患者番号\*L6015703、アジア人、男性、54歳、発現時プラセボ  
有害事象名： 肝の悪性新生物（重篤）  
因果関係： 否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）  
関連病歴： 機能的胃腸障害、脊髄感染、狭心症、脂質異常症、慢性歯根歯周炎、慢性腎不全、前立腺肥大症、下部尿路症状、頬粘膜歯肉潰瘍  
併用薬： Glimepiride, metformin, acetylsalicylic acid, isosorbide dinitrate, losartan potassium, amlodipine besilate, rosuvastatin, dexamethasone  
処置： 治験薬の投与中止（Day 185）  
経過： Day 185、右上腹部の鈍痛が肩へ放散し、患者は緊急治療室へ来院し、肝腫瘍疑いで入院した。重度の肝の悪性新生物（報告事象名：肝細胞癌）（診断確定のための検査の詳細は不明）と診断され、glucose（IV）、cefazolin（IV）、multivitamins、piroxicam（局所投与）、sodium chloride（IV）、pantoprazole、furosemide（IV）で治療された。同日、肝の悪性新生物のため治験薬は投与中止された。  
投与中止1日後、外科手術を後日行うこととなり、退院した。  
投与中止10日後、肝腫瘍に対する外科的治療のため再入院した。病理報告書から肝の悪性新生物が確定した。入院中、zopiclone、tranexamic acid（IV）、potassium chloride（IV）、blood substitutes（IV）、dopamine hydrochloride（IV）、gentamicin sulfate（IV）、ketorolac（IV）、pantoprazole（IV）、pethidine（IV）、metoclopramide hydrochloride、salbutamol（吸入）、omeprazole、paracetamol で治療された。  
投与中止18日後、安定した状態にて退院した。  
投与中止151日後、経過観察にて、肝機能検査値及びα-フェトプロテインは正常（検査の詳細の記載なし）で、肝臓のCTスキャンで局所再発は認められず、肝の悪性新生物は回復したと考えられた。  
転帰： 回復（Day 336／投与中止151日後）

7. 患者番号\*L6015639、乳癌／発熱性好中球減少症、プラセボ群

患者情報： 患者番号\*L6015639、アジア人、女性、60歳、発現時プラセボ  
有害事象名： 乳癌（重篤）、発熱性好中球減少症（重篤）、不眠症、上気道感染、食欲減退、悪心、胸部不快感、口腔内潰瘍形成、咳嗽、関節痛  
因果関係： 両重篤な有害事象：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）  
関連病歴： 慢性肝炎、中手関節痛、変性関節疾患、椎間板ヘルニア、脊椎すべり症、頸部扁平上皮癌、頸髄神経根障害、高血圧、発作性夜間呼吸困難

\*新薬承認情報提供時に置き換え

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

**併用薬：** gliclazide, Metformin, amlodipine, losartan potassium, hydrochlorothiazide, ginkgo biloba extract, benzonatate, brown mixture, fexofenadine, etoricoxib, magnesium oxide, mephenoxalone, lorazepam, diclofenac potassium, triamcinolone oral gel, volna-k (nos), cyclophosphamide, dexamethasone, fluorouracil, methotrexate, metoclopramide, sodium chloride, tropisetron

**処置：** 乳癌：治験薬の投与中止（Day 281）、  
発熱性好中球減少症：なし（治験薬投与中止後発現）

**経過：** Day 212、胸のしこりを示し、マンモグラフィーで乳癌の疑いがあった。  
Day 245、重度の乳癌（報告事象名：左乳房の侵襲性腺管癌）のため入院した。  
Day 246、腋窩リンパ節郭清を伴う部分乳房切除を受けたが、病理検査で乳癌の診断が確定されたが、腋窩リンパ節に悪性細胞は認められなかった。  
Day 248、退院した。  
Day 281、乳癌のため治験薬の投与は中止された。  
投与中止1日後、methotrexate (IV)、fluorouracil (IV)、cyclophosphamide (IV)、sodium chloride (IV)、dexamethasone (IV)、metoclopramide (IV)、tropisetron (IV)、tamoxifen を投与開始された。化学療法を2週間おきに9サイクル行われることとなった。  
投与中止115日後、39°Cの発熱、痰を伴わない咳、及び軽度の口腔内潰瘍を訴えた。  
投与中止116日後（Day 397）、中等度の発熱性好中球減少症（報告事象名：化学療法による発熱性好中球減少症）の診断にて入院し、上気道感染が疑われた。抗生物質及び lenograstim-granulocyte colony stimulating factor により治療された。  
投与中止117日後、発熱性好中球減少症は回復し、退院した。入手可能な最終報告の時点で、乳癌の転帰は未回復であった。

**転帰：** 発熱性好中球減少症：回復（Day 398）、乳癌：未回復

## 8. 患者番号\*L6015593、椎間板突出、プラセボ群

**患者情報：** 患者番号\*L6015593、アジア人、男性、66歳、発現時プラセボ

**有害事象名：** 椎間板突出（重篤）

**因果関係：** 否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）

**関連病歴：** 甲状腺腫（詳細不明）、足部白癬、結膜炎、胃炎、その他の機能的胃障害、上気道感染、関節及び下肢痛、脊椎症、純型高コレステロール血症、脂質異常症、下肢浮腫

**併用薬：** Glibenclamide, metformin, rosiglitazone maleate, sildenafil citrate, atorvastatin, etoricoxib, gabapentin, tramadol-acetaminophen

**処置：** 治験薬の投与継続

**経過：** Day 442、椎間板突出（報告事象名：HIVD [椎間板ヘルニア]）、L3/L4、右 L5 神経根障害を伴うと診断された。  
Day 450、中等度の椎間板突出と評価され、加療目的で入院した。診査にて、局所の叩打痛を伴う腰痛、右大腿後部及びふくらはぎ外側にかけての脚のしびれ感、下肢伸展挙上試験両側陰性、筋萎縮を伴う右大腿四頭筋の筋力低下、右膝蓋腱反射減退が認められ、脈拍数 75 bpm、血圧 150/100 mm Hg、呼吸数 16/分で急性期であると思われた。  
日付は不明であるが、右 L3/L4 に対して経皮的内視鏡下椎間板切除を受けた。術後、右大腿脱力及び軽度しびれ感の症状は持続した。  
手術の翌日、リハビリテーションプログラム及び経皮電氣的神経刺激を開始した。患者は tramadol-acetaminophen (Ultracet)、cephazolin (IV)、dextrose and sodium chloride injection (glucose 5% in 0.33% NaCl, IV)、nalbuphine、alfentanil、celecoxib、gabapentin、ketorolac (IM)、magnesium oxide、midazolam (IV)、sodium chloride (sodium chloride 0.9%、IV)、vitamin B1-vitamin B6-vitamin B12 (Neurobion)、dexamethasone (IV) で治療された。  
Day 455、椎間板突出は回復し、同日に退院した。

**転帰：** 回復（Day 455）

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

9. 患者番号\*L6015813、高血糖、プラセボ群

**患者情報：** 患者番号\*L6015813、アジア人、女性、46歳、発現時プラセボ

**有害事象名：** 高血糖（重篤）、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、尿路感染、鼻咽頭炎、食欲減退、不眠症、悪心、出血性肛門潰瘍

**因果関係：** 高血糖：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）

**関連病歴：** 腹部脂肪吸引、混合型高脂血症、コレステリン腫、右耳鼓室形成、左耳の再発を伴う両耳慢性中耳炎、両耳コレステリン腫、わずかな辺縁骨棘を伴う腰椎の変性関節疾患、脂漏性皮膚炎、胃食道逆流性疾患（グレードA）、痔核、直腸ポリープ、肛門潰瘍疑いによる肛門出血、睡眠障害、薬物アレルギー、高血圧、尿路感染

**併用薬：** Glimepiride, metformin hydrochloride, irbesartan, metoprolol succinate, trichlormethiazide, rosuvastatin calcium, amlodipine besilate, alprazolam, ciprofloxacin, midazolam

**処置：** 治験薬の投与継続

**経過：** Day 149、血糖のコントロール不良が認められ、重度の高血糖と診断され、非重篤と判断された。  
Day 154、睡眠の質の悪化と右外側大腿に放散した腰痛を訴え、高血糖（報告事象名：高血糖）を伴う原発性不眠症のため入院した。同日、排便時の出血も訴え（痔核、直腸ポリープでポリープ切除後状態の既往歴があった）、肛門潰瘍と診断され、座薬及び外用薬により治療された。入院中に右外側大腿に放散した腰痛を訴え、保存療法により治療された（治療の詳細は不明）。  
入院中、集中的な食事コントロールの指導、glimepirideの4 mgから8 mgへの増量、metforminの1700 mgから2250 mgへの増量により、血糖がコントロールされ、不眠症が改善した。治験責任医師によると、原発性不眠症は血糖コントロール不良の一因であると思われたが、血糖コントロール不良はライフスタイルの変化に起因するものであった。自己測定空腹時血漿グルコースは、2008/12（測定日不明）の値が124 mg/dLで、Day 154の値が311 mg/dLであった。高血糖は治験薬の効果欠如によるものであると考えられた。  
Day 163、入院中にそう痒感を伴う紅斑性の顔面皮膚変化が発現し、顔面の脂漏性皮膚炎と診断され、外用クリームにより治療された。  
Day 165、開鍵され、患者はプラセボ1日1回20 µgを投与されていたことが判明した。  
Day 169、高血糖は回復し、退院した。

**転帰：** 回復（Day 169）

10. 患者番号\*L6015798、尿路感染／下痢、プラセボ群

**患者情報：** 患者番号\*L6015798、アジア人、女性、62歳、発現時プラセボ

**有害事象名：** 尿路感染（重篤）、下痢（重篤）、浮動性めまい、不眠症、低ナトリウム血症、下痢、嘔吐、血中ブドウ糖減少

**因果関係：** 両重篤な有害事象：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）

**関連病歴：** 腹腔鏡下胆嚢切除、感情病、左足蜂巣炎、左足壊疽、足部白癬、高血圧、白帯下、尿路感染

**併用薬：** Glimepiride, metformin hydrochloride, dimeticone, hyoscine butylbromide, metronidazole, amlodipine, cefalexin, difenidol hydrochloride, phenazopyridine hydrochloride, pipemidic acid, propiverine hydrochloride, amoxicillin, gentamicin, zolpidem tartrate, paracetamol, bisoprolol, cefazolin, ketoprofen, lercanidipine, magnesium oxide, phenazopyridine, sodium chloride, bethanechol, lorazepam

**処置：** 尿路感染：治験薬の投与継続、下痢：治験薬の投与中止（Day 13）

**経過：** Day -22、治験薬の投与開始前、膿尿及び細菌尿を伴う排尿の頻度増加と夜間頻尿を訴え、尿路感染（UTI）と診断された。Metronidazole、sulfamethoxazole-trimethoprim（Bactrim）、propiverine hydrochloride、cefalexin、difenidol hydrochloride、phenazopyridine hydrochloride、amoxicillin、gentamicin（SC）、及びpipemidic acidによる治療を受けた。経口治療薬で症

\*新薬承認情報提供時に置き換え

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

状は改善せず、全身の脱力が認められた。重度の低ナトリウム血症（ナトリウム：118、単位及び基準範囲の明記なし）であることが判明した。

Day 1、ナトリウム値は 134 mmol/L であった（基準範囲：135~145 mmol/L）。

Day 6、中等度の尿路感染（報告事象名：尿路感染の悪化）、糖尿病のコントロール、高血圧、及び低ナトリウム血症の改善のため入院した。検査により、軽度の両下肢の圧痕水腫が認められ、血圧は 182/87 mm Hg、心拍数は 114 回/分、呼吸数は 18 回/分、体温は 36.7°C であった。Paracetamol、bisoprolol、lercanidipine、phenazopyridine、bethanechol、lorazepam、magnesium oxide、ketoprofen (IM)、cefazolin (IV)、gentamicin (IV)、及び sodium chloride (IV) による治療を受けた。

Day 9、低ナトリウム血症が回復し（ナトリウム値の詳細データなし）、中等度の下痢（報告事象名：下痢）が認められた。

Day 10、軽快にて退院した。

Day 12、尿路感染（報告事象名：尿路感染の悪化）は回復したと思われた。

Day 13、中等度の下痢により入院した。水様便（血液又は粘液は認めず）、軽度の下腹部痛、悪心、嘔吐、食欲減退、頭部ふらふら感、及び口渇のエピソードが複数回認められた。感冒、発汗、動悸、発熱、頭痛、呼吸困難、排尿困難、頻尿又は腰痛は認められなかった。Glucose (IV)、insulin (IV)、pioglitazone、kaopectate による治療を受けた。下痢により治験薬の投与が中止され、Day 13 に治験薬の最終投与を受けた。

Day 19、投与中止から 6 日後下痢は回復し、退院した。

転 帰： 尿路感染：回復（Day 12）、下痢：回復（Day 19／投与中止 6 日後）

### 11. 患者番号\*L6015320、ヘルペス性大腸炎、プラセボ群

患者情報： 患者番号 \*L6015320、アジア人、男性、67 歳、発現時プラセボ

有害事象名： ヘルペス性大腸炎（重篤）

因果関係： 否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）

関連病歴： 高血圧、一過性脳虚血発作、脂質異常症、虚血性脳卒中

併用薬： Glimepiride, metformin, amlodipine, acetylsalicylic acid, atenolol, lisinopril, simvastatin

処 置： 治験薬の投与継続

経 過： Day 208、重度の腹痛及び肛門部に重度の疼痛を伴う直腸出血が 2~3 日間持続しているとの訴えがあった。重度のヘルペス性大腸炎（報告事象名：ヘルペス性大腸炎）と診断され、本事象は非重篤と判断された。

Day 210、発熱、悪心、及び嘔吐が発現し、重度のヘルペス性大腸炎（報告事象名：ヘルペス性大腸炎）にて入院した。Acyclovir、amoxicillin、mefenamic acid、mesalazine、metronidazole、chlordiazepoxide-clidinium bromide (Normaxin)、dicyclomine hydrochloride、paracetamol、domperidone-rabeprazole (Acera)、及び multivitamins による治療を受けた。

Day 215、ヘルペス性大腸炎は回復し、退院した。

転 帰： 回復（Day 215）

### 12. 患者番号\*L6015695、本態性振戦、プラセボ群

患者情報： 患者番号 \*L6015695、白人、女性、66 歳、発現時プラセボ

有害事象名： 本態性振戦（重篤）、血中ブドウ糖減少、咳嗽、白内障手術

因果関係： 本態性振戦：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）

関連病歴： 虫垂切除、高血圧、脂質異常症、骨粗鬆症、胃食道逆流性疾患、糖尿病性ニューロパチー、両側白内障、良性本態性振戦、高脂血症

併用薬： Glibenclamide, metformin, omeprazole, propanolol hydrochloride, primidone, simvastatin, duloxetine hydrochloride, thiamine hydrochloride, cyanocobalamin, pyridoxine hydrochloride, acetylsalicylic acid, risedronate sodium, pregabalin, roxithromycin

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

処置： 治験薬の投与中断（Day 281～284）  
経過： Day 280、中等度の本態性振戦（報告事象名：本態性振戦）に対する外科的治療を受けるため入院した。本治験登録後、治療に対する反応が不良なため、選択的手術を受ける予定となった。  
Day 281、治験薬の投与が中断された。同日、両側視床への深部脳刺激装置の留置（電極延長及びバッテリー留置、前頭筋膜固定）を伴う選択的手術を受けた。手術後、発熱又は神経学的障害の発現はなく、頭部 CT 検査にて電極入口部に浮腫又は出血は認められなかった。  
Day 284、退院した。  
Day 285、治験薬の投与が再開された。本態性振戦は回復途中であったが、入手可能な最終報告の時点で未回復であった。  
転帰： 未回復

13. 患者番号\*L6015699、急性膵炎、プラセボ群

患者情報： 患者番号 \*L6015699、白人、男性、58 歳、発現時プラセボ  
有害事象名： 急性膵炎（重篤）、高血糖、皮膚裂傷、関節炎、鼻咽頭炎、貨幣状湿疹  
因果関係： 急性膵炎：否定できない（治験責任医師）／否定できない（治験依頼者）  
関連病歴： 脂質異常症、結腸憩室症、椎弓切除 L5～S1、発疹、高血圧  
併用薬： Glibenclamide, metformin, simvastatin, acetylsalicylic acid, enalapril maleate, ibuprofen, bisoprolol fumarate, influenza virus vaccine polyvalent, etodolac, amoxicillin-clavulanate potassium  
処置： 治験薬の投与中止（Day 169）  
経過： Day 1、ベースライン時、アミラーゼは 40 IU/L（基準範囲：28～120 IU/L）と正常レベルであった。  
Day 170、発熱を伴わない重度の腹痛及び嘔吐（5 回）にて入院した。同日、アミラーゼ値上昇（345 IU/L、3.8 x ULN [基準値上限の 3.8 倍]、基準範囲：20～90 IU/L）が認められ、腹部超音波検査、及び腹部 CT スキャンにより、医学的に重篤な重度の急性膵炎（報告事象名：急性膵炎）と診断された。急性膵炎の原因は急性関節炎の治療薬（etodolac）であった。急性膵炎により治験薬の投与は中止され、Day 169 の治験薬が最終投与となった。経鼻胃管が挿入され、保存療法が行われた。患者の状態は改善し、疼痛を伴わずに飲食することが可能で、排便は正常であった。  
投与中止 5 日後（Day 174）、アミラーゼ値が正常化したと判断され、退院した。以下のとおり、リパーゼ値は治験期間を通して正常であった。  
アミラーゼ（基準範囲：28～120 IU/L）： [Day 1] 40 → [Day 169] 44 → [Day 170] 345（3.8 x ULN）（基準範囲：20～90 IU/L） → [Day 206] 46 → [Day 539] 61（基準範囲：28～150 IU/L）  
リパーゼ（基準範囲：0～100 IU/L）： [Day 1] 16 → [Day 169] 21 → [Day 170] → [Day 206] 27 → [Day 539] 59（基準範囲：0～120 IU/L）  
転帰： 回復（Day 174／投与中止 5 日後）

14. 患者番号\*L6015669、足関節部骨折、プラセボ群

患者情報： 患者番号 \*L6015669、アジア人、男性、77 歳、発現時プラセボ  
有害事象名： 足関節部骨折（重篤）、脂肪肝、足関節部骨折、転倒、関節痛、頭痛、胃潰瘍、十二指腸ポリープ、硬便、鼻咽頭炎、皮下出血  
因果関係： 足関節部骨折：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）  
関連病歴： 腰痛症、左尿管結石、前立腺肥大症、高血圧、末梢動脈閉塞性疾患、皮膚そう痒症、足部白癬、上行結腸ポリープ切除、S 状結腸ポリープ切除、前立腺特異性抗原増加、肩関節周

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

肺炎、胃潰瘍、ヘリコバクター・ピロリ感染、直腸ポリープ、横行結腸ポリープ、糖尿病性網膜症

併用薬： Glibenclamide, metformin hydrochloride, olmesartan medoxomil, ketoconazole, diphenhydramine (軟膏)

処置： 治験薬の投与継続

経過： Day 21、患者は凍結道路で滑って転倒し、関節痛（報告事象名：両側膝関節痛）及び中等度の足関節部骨折（報告事象名：外果の骨折、閉鎖 [右]）に至った。転倒及び関節痛は非重篤な事象と判断された。転倒は発現日に回復し、治験薬との因果関係は否定できると判定された。

Day 22、持続性の疼痛が認められ、X線にて足関節部骨折が確認され、入院した。Chondroitin sulfate sodium (IV)、cocarboxylase hydrochloride (IV)、及び loxoprofen sodium による治療を受け、右膝下にギプス包帯が巻かれた。

Day 42、ギプス包帯が外された。

Day 43、松葉杖によるリハビリテーションが開始された。

Day 60、chondroitin sulfate sodium 及び cocarboxylase の投与が中止された。

Day 68、退院した。退院後、右足関節の持続性の疼痛によりリハビリテーション及び loxoprofen sodium の投与を継続するとともに、Day 114 まで ketoprofen (Mohrus tape) を使用するよう指導された。入手可能な最終報告の時点で、関節痛は未回復であった。

転帰： 回復 (Day 172)

15. 患者番号\*L6015182、蜂巣炎、プラセボ群

患者情報： 患者番号 \*L6015182、アジア人、男性、75 歳、発現時プラセボ

有害事象名： 蜂巣炎（重篤）、感染性表皮嚢胞、鼻咽頭炎、大腸腺腫、肛門性器疣贅、良性前立腺肥大症、蜂巣炎、蕁麻疹、湿疹

因果関係： 蜂巣炎：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）

関連病歴： 薬物アレルギー、下肢複雑骨折（右）、鎖骨骨折手術、半月板手術（左）、蜂巣炎、前立腺肥大症、経尿道的前立腺摘除、下腿の慢性骨髓炎（右）、頸椎椎間板ヘルニア、脂質異常症、糖尿病性網膜症、脂肪肝、大腸ポリープ切除、左側変形性膝関節症、不眠症、アトピー性皮膚炎

併用薬： Glimepiride, metformin hydrochloride, atorvastatin calcium, loxoprofen sodium, flurbiprofen, brotizolam, dimeticone, glucagon, naphazoline, lidocaine hydrochloride, rebamipide, ketoprofen, bifidobacterium lactis, magnesium oxide, proctosedyl, biofermin, dextromethorphan hydrobromide, metamizole sodium, clemastine fumarate, A/H1N1 influenza pandemic vaccine, sodium picosulfate, magnesium citrate, levofloxacin, tamsulosin hydrochloride, chlorhexidine gluconate, cefcapene pivoxil hydrochloride

処置： 治験薬の投与継続

経過： 患者には 20 年来の蜂巣炎の既往歴があった。

Day 402、右踵に化膿及び熱感が認められ、中等度の蜂巣炎（報告事象名：右踵の蜂巣炎）と診断された。

Day 404、右踵に創傷が発現し、cefcapene pivoxil-hydrochloride hydrate (Flomox) による治療を受けた。

Day 405、蜂巣炎にて入院し、点滴注入、flomoxef sodium (IV) 及び tamsulosin hydrochloride による治療を受けた。

Day 412、退院したが、点滴注入は継続された。

Day 426、6 単位/日の insulin glargine の投与が開始された。定期的に包帯が巻かれ、局所 lysozyme hydrochloride、局所 gentamicin sulfate、局所 chlorhexidine gluconate、alprostadil alfadex (IV) 及び flomoxef sodium (IV) による治療を受けた。低血糖症予防のための insulin glargine の用量は 5 単位/日に減量された。

Day 504、形成外科を受診し、Day 543 まで局所 zinc oxide 及び局所 trafermin（遺伝子組換

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

え) の1日1回投与による治療を受けた。

Day 551、同病院を受診し、踵の切開が行われ、celecoxib、cefdinir、limaprost alfadex、rebamipide、及び生理食塩水による治療を受けた。踵の創傷から採取した膿を検査したところ、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 及び大腸菌の感染症が認められた。磁気共鳴画像検査 (MRI) により、軟組織に局限した感染及びいくつかの皮膚の異常が確認された。Cefpodoxime proxetil、levofloxacin、局所 lysozyme hydrochloride、局所 sodium fusidate、及び cefozopran hydrochlorid (IV) による治療を受けた。

Day 586、入院し、局所 lysozyme hydrochloride 及び局所 sodium fusidate による治療を受けた。下肢超音波検査により、右下肢動脈狭窄が認められた。

Day 588、血流改善のため、alprostadil 及び生理食塩水の静脈内投与が開始された。Insulin glargine の1日量は5単位から6単位に増量された。

Day 609、蜂巣炎は軽快し、顆粒形成及び滲出液が認められた。同日、早期回復と糖尿病コントロールのため、insulin glargine の1日量を6単位から8単位に増量する予定となった。入手可能な最終報告の時点で蜂巣炎は継続していた。

転 帰 : 未回復

---

16. 患者番号\*L6015624、狭心症／経皮的冠インターベンション、プラセボ群

---

患者情報 : 患者番号\*L6015624、アジア人、男性、67歳、発現時プラセボ  
有害事象名 : 狭心症 (重篤)、経皮的冠インターベンション (重篤)、背部痛、下痢、筋骨格痛、高脂血症、狭心症、経皮的冠インターベンション  
因果関係 : 両重篤な有害事象 : 否定できない (治験責任医師) / 否定できない (治験依頼者)  
関連病歴 : 食物アレルギー、蕁麻疹、肥満、白内障、近視、萎縮性胃炎、心房粗動、糖尿病性網膜症、脂肪肝、腰部肉離れ、高血圧  
併用薬 : Glimepiride, metformin hydrochloride, insulin glargine, digoxin, warfarin, amlodipine besilate, valsartan, imidapril hydrochloride, diazepam, glucagon, loxoprofen sodium, rebamipide, eperisone hydrochloride, indometacin, fluvastatin sodium, acetylsalicylic acid, nicorandil, nifedipine, clopidogrel sulfate, iopamidol, heparin sodium, pitavastatin calcium  
処 置 : 狭心症 : 治験薬の投与中断 (Day 765)、  
経皮的冠インターベンション : なし (治験薬投与終了後発現)  
経 過 : Day 729、中等度の狭心症 (報告事象名 : 狭心症) と診断された。  
Day 764、本事象にて入院した。  
Day 765、冠動脈カテーテル留置を受けた結果、冠動脈狭窄が認められた。Heparin sodium (IV)、iopamidol (IV)、及び pitavastatin calcium による治療を受けた。同日、治験薬の投与が1日中断された。  
Day 766、退院し、Day 785 に冠動脈狭窄に対する手術が予定された。患者は Day 784 に治験薬の最終投与を受け、治験を終了した。  
Day 786、投与終了から2日後、中等度の経皮的冠インターベンション (報告事象名 : 狭心症による経皮的冠インターベンション) にて入院し、冠動脈カテーテル留置を受けた。Iopamidol (IV) による治療を受けた。  
Day 787、退院した。  
転 帰 : 両重篤な有害事象 : 回復 (Day 786)

---

17. 患者番号\*L6015159、間質性肺疾患、プラセボ群

---

患者情報 : 患者番号 \*L6015159、アジア人、女性、73歳、発現時プラセボ  
有害事象名 : 間質性肺疾患 (重篤)、鼻咽頭炎、間質性肺疾患  
因果関係 : 間質性肺疾患 : 否定できない (治験責任医師) / 否定できない (治験依頼者)  
関連病歴 : 薬物アレルギー、食物アレルギー、心筋梗塞、経皮的冠動脈形成、狭心症、胃潰瘍、不眠、心代償不全、コレステロール血症、脂質異常症、逆流性食道炎、変形性膝関節症、脊椎の

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

変形性関節症、便秘、L4 脊椎すべり症、歯の圧挫

併用薬 : Glimepiride, metformin hydrochloride, spironolactone, acetylsalicylic acid, furosemide, nicorandil, etizolam, atorvastatin calcium, felbinac, sennoside A+B, rebamipide, lansoprazole, caffeine-salicylamide-paracetamol-promethazine-methylene

処置 : 治験薬の投与中止 (Day 12)

経過 : Day 08、軽度の鼻咽頭炎 (報告事象名: 感冒) が発現し、鎮咳薬による治療を受けた。  
Day 09、重度の間質性肺疾患 (報告事象名: 間質性肺炎) による労作性呼吸困難が認められた。  
Day 11、鼻咽頭炎が回復した。  
Day 12、呼吸困難が悪化し、重度の間質性肺疾患の加療目的で入院した。本事象により治験薬の投与は中止され、Day 12 に治験薬の最終投与を受けた。検査にて酸素飽和度は 91% であった。臨床検査では、脳性ナトリウム利尿ペプチド 48.3 (0~18.4、単位の明記なし)、C-反応性蛋白 3.4 (<0.3)、白血球数 5500 (4000~800、単位の明記なし)、好中球 65.2 (40~70、単位の明記なし) であり、KL-6 が 550 (単位の明記なし) と高かった。マイコプラズマの検査は陰性であった。胸部 CT スキャンにて、両側肺に不均衡な低濃度の高吸収域が認められ、左右前区の胸膜下に網状及び斑状変性、右中葉及び右下葉に粒状及び斑状変性を伴っており、この肺野の広範なすりガラス陰影からびまん性の線維化肺肺炎が示唆された。Salicylamide-acetaminophen-anhydrous caffeine-promethazine methylene disalicylate による治療を受けた。  
Day 18、投与中止から 6 日後、フォローアップの CT スキャンにてすりガラス陰影の明らかな改善が認められた。  
Day 20、投与中止から 8 日後、退院した。  
Day 68、投与中止から 56 日後、心筋梗塞の後観察期にあり、KL-6 は 877 と高かった (単位の明記なし)。  
Day 96、投与中止から 84 日後、KL-6 は 554 と高かった (単位の明記なし)。  
入手可能な最終報告の時点で間質性肺疾患は継続していた。

転帰 : 未回復

18. 患者番号\*L6015785、尿路結石、プラセボ群

患者情報 : 患者番号 \*L6015785、アジア人、男性、39 歳、発現時プラセボ

有害事象名 : 尿路結石 (重篤)、鼻咽頭炎、高コレステロール血症、尿路結石、齲歯、気管支炎

因果関係 : 尿路結石 : 否定できる (治験責任医師) / 否定できる (治験依頼者)

関連病歴 : 高脂血症、脂質異常症

併用薬 : Glimepiride, caffeine-salicylamide-paracetamol-promethazine-methylene, pravastatin sodium

処置 : 治験薬の投与継続

経過 : Day 261、鈍い背部痛を伴う血尿が 4~5 回あったとの訴えがあり、中等度の尿路結石 (報告事象名: 尿路結石) と診断された。本事象は非重篤と判定された。  
Day 262、肉眼的血尿 (3+) が認められ、止血剤注入及び抗生剤の予防投与による治療を受けた。  
Day 264、画像診断により両側尿路結石 (>1 cm) が認められた。Carbazochrome sodium sulfonate (IV)、sodium chloride (isotonic sodium chloride solution、IV)、tranexamic acid (IV)、levofloxacin、flopiprone、dimeticone、indometacin (皮膚適用)、sennoside A+B、及び alcoholic  $\beta$ -glucoside (Salicin) による治療を受けた。  
Day 273、入院し、右尿管結石に対して経尿道的尿管碎石を受けた。  
Day 274、退院した。  
Day 279、再入院し、左尿管結石に対して体外衝撃波碎石を受けた。  
Day 280、退院した。

転帰 : 回復 (Day 336)

\*新薬承認情報提供時に置き換え

19. 患者番号 \*L6015640、急性心筋梗塞／ステント内冠動脈再狭窄／冠動脈ステント挿入、プラセボ群

患者情報：	患者番号 *L6015640、アジア人、男性、77歳、発現時プラセボ
有害事象名：	急性心筋梗塞（重篤）、ステント内冠動脈再狭窄（重篤）、冠動脈ステント挿入（重篤）、胃腸炎、便秘、経皮的冠インターベンション、発熱、高カリウム血症、不眠症、変形性関節症、創傷、低血糖症、頸部痛、带状疱疹
因果関係：	全重篤な有害事象：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）
関連病歴：	多発性肋骨骨折、咽頭ポリープ切除、狭心症、腰痛、経皮的冠インターベンション、遠視性乱視、前立腺肥大、頸椎症、白内障、眼精疲労、右手変形性関節症、頭部挫傷、右肋骨骨折、脂肪肝、気管支炎、耳垢栓塞、難聴、高血圧、脂質異常症、左手根管症候群、皮脂欠乏症、体部白癬、肘変形性関節症、尺骨神経除去術、右肩関節周囲炎
併用薬：	Glimepiride, metformin hydrochloride, acetylsalicylic acid, benidipine hydrochloride, rosuvastatin calcium, fluocinolone acetonide, levofloxacin, streptococcus faecalis-lactobacillus acidophilus-bifidobacterium infantis, loxoprofen sodium, celecoxib, rebamipide, rabbit vaccinia extract, famotidine, etodolac, temocapril hydrochloride, sodium chloride, magnesium oxide, glyceryl trinitrate, isosorbide dinitrate, heparin, omeprazole, iopamidol, clopidogrel sulfate, cilostazol, nicorandil, IV glucose-sodium lactate-sodium chloride, cefazolin sodium, insulin human, IV fluid, lidocaine hydrochloride, ticlopidine hydrochloride, carvedilol, paracetamol, betamethasone, hyaluronate sodium, calcium polystyrene sulfonate, zolpidem tartarate, glucose, felbinac
処置：	急性心筋梗塞：治験薬の投与中断（Day 121～124）、 ステント内冠動脈再狭窄、冠動脈ステント挿入：治験薬の投与継続
経過：	Day 116 及び Day 117 に 1 回ずつ、Day 118 に 2 回、安静時に 5～10 分間の胸部不快感が発現した。 Day 120、午前、患者は上腹部不快感のため受診し、心臓の聴診、検査、心電図及び胸部 X 線検査で異常所見なく帰宅した。同日 19 時頃、上腹部不快感及び 1 時間以上の胸部圧迫感が発現して受診し、徐脈及び心電図変動が認められ、重度の急性心筋梗塞（報告事象名：急性心筋梗塞）と診断され、入院した。 日付は不明であるが、患者は右冠動脈 3 番の閉塞病変（ステント内閉塞）に対し、バルーン弁形成を含む経皮的冠インターベンションを受けた。患者は、glyceryl trinitrate（舌下）、isosorbide dinitrate, nicorandil, IV glucose-sodium lactate-sodium chloride (Solita-T1)、carvedilol, heparin, lidocaine hydrochloride (IV)、temocapril hydrochloride, acetylsalicylic acid, clopidogrel sulfate, ticlopidine hydrochloride, cilostazol, cefazolin sodium (IV)、magnesium oxide, omeprazole, paracetamol, sodium chloride (IV)、IV fluid (Ringer-Lactate)、insulin human (SC)、loxoprofen sodium（外用）、betamethasone, iopamidol (IV)、calcium polystyrene sulfonate, zolpidem tartarate、glucose による治療を受けた。 Day 121、治験薬の投与が中断された。同日、すべての糖尿病薬の投与が中断され、Day 124、経口糖尿病薬は再開された。 Day 122、クレアチンキナーゼ (CK) 及びクレアチンキナーゼ - 心筋型 (CK-MB) 値は低下した。Day 125、治験薬の投与が 20 µg で再開された。 Day 139、急性心筋梗塞は回復したと判断され患者は同日退院した。 Day 306、以前留置したステントの状態を評価する予定の心臓カテーテル検査のため患者は入院した。 Day 307、患者は心臓カテーテル検査を受けた。 Day 308、心臓カテーテル検査により、AV 4 番及び PD の重度のステント内冠動脈再狭窄（報告事象名：ステント内再狭窄）、並びに、TIM12 LCX から AV4 番への Rent 2 側副循環及び LAD7 番の 50～70% の狭窄が認められ、PCI 予定にて退院した。 Day 314、患者は、重度の冠動脈ステント挿入（報告事象名：ステント内再狭窄による冠

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

動脈ステント挿入)を含む、右冠動脈ステント狭窄のため PTCA を受けた。入院中、患者の心電図は、下部誘導 D2-D3 及び VF での T 波逆転に一致する変化を示したが、患者は虚血症状を示さず、CK-MB 及びトロポニン I などの心酵素は正常であった。患者は、IV fluids、isosorbide dinitrate、heparin (IV)、cefazolin sodium (IV)、lidocaine hydrochloride (SC)、lansoprazole、nitrazepam、diazepam、iopamidol (IV) による治療を受けた。

Day 315、ステント内冠動脈再狭窄は回復し患者は退院した。治験薬に対する処置は取られなかった。

Day 358、発語困難となり糖値が 35 mg/dL であることが認められ、重度の低血糖症（報告事象名：重度症候性低血糖）と診断された。Glucose が投与され、同日、本事象は回復した。食事を抜いた、あるいは食物摂取の変化が原因とされた。

転 帰： 急性心筋梗塞：回復（Day 139）、ステント内冠動脈再狭窄：回復（Day 315）、冠動脈ステント挿入：回復（Day 315）

---

20. 患者番号\*L6015630、不安定狭心症、プラセボ群

患者情報： 患者番号 \*L6015630、アジア人、男性、50 歳、発現時プラセボ  
有害事象名： 不安定狭心症（重篤）、鼻咽頭炎、弾発指、経皮的冠インターベンション  
因果関係： 不安定狭心症：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）  
関連病歴： 糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、肺炎、脂質異常症、末梢動脈閉塞性疾患  
併用薬： Glibenclamide, metformin hydrochloride, diprophylline, levofloxacin, dextromethorphan hydrobromide, carbocisteine, mefenamic acid, influenza virus vaccine polyvalent, rosuvastatin calcium, isosorbide mononitrate, acetylsalicylic acid, clopidogrel sulfate  
処 置： 治験薬の投与中止（Day 166）  
経 過： Day -18 及び Day 62、患者の心電図で II、III、aVF 誘導に Q 波が認められたが、2008 年に検出されていた以前の慢性動脈性閉塞の変化を示唆するものではなかった。  
Day 62、CT スキャンにより血管が白く写り動脈硬化性変化が認められた。  
Day 113、心臓 CT スキャンにより、三枝疾患が認められた。  
Day 140、Rosuvastatin calcium、isosorbide mononitrate で治療された。  
Day 156、患者は心臓 CT を受け、三枝疾患及び陈旧性梗塞を示す収縮低下を伴う下壁の菲薄化を認め、虚血性心疾患及び中等度の不安定狭心症（報告事象名：不安定狭心症）と診断された。Aspirin、clopidogrel で治療された。  
Day 163、ステント留置が中等度の不安定狭心症（報告事象名：不安定狭心症）に対し計画された。治験薬の投与は中止され、Day 166 に治験薬の最終投与を受けた。  
投与中止 2 日後、患者は予定のステント留置のため入院した。  
Day 169、患者は左回旋枝 [LCX] に対する経皮的冠インターベンション (PCI) を受け、投与中止 9 日後、右冠動脈 [RCA] に対する PCI を受けた。Heparin sodium、nicorandil、nitroprusside sodium、famotidine、diltiazem hydrochloride で治療された。  
投与中止 15 日後、患者は一時退院し、投与中止 32 日後、再入院した。  
投与中止 33 日後、患者は RCA 狭窄に対する PCI を受け、投与中止 38 日後、左前下行枝に対する PCI を受けた。  
投与中止 41 日後（Day 207）、不安定狭心症（不安定狭心症）は回復し、患者は退院した。  
転 帰： 回復（Day 207／投与中止 41 日後）

---

21. 患者番号 \*L6015491、急性肝炎／筋損傷、プラセボ群

患者情報： 患者番号 \*L6015491、アジア人、女性、43 歳、発現時プラセボ  
有害事象名： 急性肝炎（重篤）、筋損傷（重篤）、浮動性めまい、悪心、頭痛、末梢性浮腫、疲労、下痢、胃炎、低血糖症、H1N1 インフルエンザ、消化不良、乳腺炎  
因果関係： 両重篤な有害事象：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

**関連病歴：** アレルギー性鼻炎、塵アレルギー、食物アレルギー、癒着性肩関節包炎、胆嚢炎、子宮摘出、糖尿病性ニューロパチー、脂質異常症、上気道感染

**併用薬：** Gliclazide, metformin, rosuvastatin, mecobalamin, thiocctic acid, paracetamol, unspecified herbal, flavine adenine dinucleotide, glucose injection, metoclopramide hydrochloride, tramadol hydrochloride, guaifenesin, sodium chloride, carnitine, ursodeoxycholic acid, guaifenesin, viscum album, benexate hydrochloride beta-cyclodextrin clathrate, cimetropium bromide, ranitidine, oseltamivir phosphate, acetylcysteine, ebastine, pseudoephedrine, cefaclor, chlorphenamine maleate, dihydrocodeine bitartrate, erdosteine, methylephedrine hydrochloride-DL, carbocisteine, ecabet monosodium, ciprofloxacin, piroxicam

**処置：** 急性肝炎：治験薬の投与中断（Day 60～61）、筋損傷：治験薬の投与継続

**経過：** Day 47、患者は、軽度、非重篤の疲労（報告事象名：疲労）を訴えた。患者は疲労のため伝統的漢方薬を1ヵ月間服用した。

Day 57、患者は軽度、非重篤の下痢（報告事象名：下痢）を訴え、Day 59に下痢は回復した。疲労及び下痢は治験薬と関連なしと判断された。これらの事象の発現時、患者はプラセボ 20 µg/日の投与を受けていた。

Day 61、患者は中等度、重篤の急性肝炎（報告事象名：急性肝炎）のため入院した。入院時、中毒性ウイルス性肝炎疑いと診断された。患者は、guaifenesin, carnitine, ursodeoxycholic acid, flavine adenine dinucleotide (IV)、glucose (IV)、metoclopramide hydrochloride (IV)、tramadol hydrochloride (IV 及び経口)、sodium chloride (IV) による治療を受けた。治験薬の投与は Day 60～Day 61 の間中断された。

Day 62、治験薬は 20 µg/日で再開された。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値及びアラニンアミノトランスフェラーゼ値の増加は、患者の自己処方漢方薬使用が原因と判断された。

Day 68、患者は退院し、疲労は回復した。

Day 82、肝機能は正常に回復し（臨床検査値の詳細は未入手）、急性肝炎（急性肝炎）は回復した。

Day 449、バスで滑って転倒後、中等度、重篤の筋損傷（報告事象名：足首での長屈筋筋・腱損傷）が発現した。救急室で診察を受けたが有意な所見はなく、患者は paracetamol、afloqualone、pancreatin、pronase、artemisinin and derivatives、tramadol hydrochloride (IV) による治療を受けた。患者の病状の改善なく、Day 450、患者は入院し、chlorphenesin carbamate、serrapeptase、zaltoprofen、almagate、piroxicam (IM) による治療を受けた。

日付は不明であるが患者は退院し、Day 645 に長屈筋腱損傷（筋損傷）は回復したと判断された。

**転帰：** 急性肝炎：回復（Day 82）、筋損傷：回復（Day 645）

---

22. 患者番号\*L6015179、蜂巣炎、プラセボ群

**患者情報：** 患者番号 \*L6015179、アジア人、男性、20 歳、発現時プラセボ

**有害事象名：** 蜂巣炎（重篤）、悪心、鼻咽頭炎

**因果関係：** 蜂巣炎：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）

**関連病歴：** 肥満、脂質異常症、高血圧

**併用薬：** Gliclazide, metformin hydrochloride, cilnidipine, carvedilol, fluvastatin sodium, perindopril erbumine, beraprost sodium, losartan potassium, cetraxate hydrochloride

**処置：** 治験薬の投与継続

**経過：** Day 19、運動中の損傷により中等度の蜂巣炎（報告事象名：右下肢蜂巣炎）が発現した。

Day 20、入院した。Cefotiam (IV)、netilmicin sulfate (IV)、ciprofloxacin (IV)、diclofenac (IM)、gallamine triethiodide (IM)、probenecid (IM)、cyclobenzaprine hydrochloride、pronase、misoprostol、及び talniflumate で治療された。

Day 36、蜂巣炎は回復し、退院した。

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

転 帰 : 回復 (Day 36)

23. 患者番号\*L6015022、狭心症／乳癌、プラセボ群

患者情報 : 患者番号 \*L6015022、白人、女性、59 歳、発現時プラセボ  
有害事象名 : 狭心症 (重篤)、乳癌 (重篤)、膣分泌物、耳鳴、下痢、浮動性めまい、肉離れ、四肢痛  
因果関係 : 両重篤な有害事象 : 否定できる (治験責任医師) / 否定できる (治験依頼者)  
関連病歴 : 不妊手術、高血圧、高脂血症、一過性脳虚血発作、甲状腺機能低下症、右変形性股関節症、amoxicillin 及び香水に対するアレルギー、左膝の関節症、薬物アレルギー、左人工膝  
併用薬 : Tolbutamide, metformin, carbasalate calcium, levothyroxine sodium, hydrochlorothiazide, valsartan, metoprolol, magnesium, miconazole nitrate, pipemidic acid, amlodipine, glyceryl trinitrate, simvastatin, atorvastatin calcium, betahistine  
処 置 : 治験薬の投与継続  
経 過 : Day 41、中等度の狭心症 (報告事象名 : 刺すような心原性の左側胸痛) が発現し、患者は入院した。心筋酵素は正常であったが、周期試験では ST 下降が認められた。冠血管造影では右冠動脈の軽微な狭窄が認められ、保守的なアプローチが適用された。  
Day 42、患者は simvastatin 及び glyceryl trinitrate による治療を受けた。  
Day 43、狭心症は回復し、患者は良好な状態で退院した。  
日付は不明であるが、患者に症状はなかったものの、定期検査の X 線マンモグラフィーで微小石灰化が認められ、BI-RADS II と分類されたが、超音波検査では微小石灰化及び異常は認められなかった。  
日付は不明であるが、経過観察のための X 線マンモグラフィーでは、微小石灰化の増大が認められ、BI-RADS IV と分類されたが、超音波検査では微小石灰化は認められず、穿刺は行われなかった。  
Day 253、さらに微小石灰化が増大したため、組織生検が行われた結果、重度の乳癌 (右乳房の乳管上皮内癌) が認められ、患者は重度の乳癌 (報告事象名 : 乳房癌) と診断された。本有害事象は医学的に重篤と判断された。本有害事象時、患者はプラセボ 1 日 1 回 20 µg の投与を受けていた。  
Day 277、患者は乳癌のため入院した。先の右側乳輪周囲切開後、身体所見での触知可能な異常はなかった。  
Day 278、患者は X 線ガイド下での乳癌腫瘍摘除を受け、悪性腫瘍及び微小石灰化は認められなかった。また、センチネルリンパ節生検で転移は認められなかった。腫瘍内の微小石灰化は観察されなかった。  
Day 279、患者は退院した。  
Day 369、初回の乳癌腫瘍摘除で腫瘍が摘除できていなかったため、患者は再入院し、再度乳癌腫瘍摘除を受け、微小石灰化が認められた。切除組織の大きさは最大 9 mm で、切除縁は異常なしであったが、切除縁から 3 mm の部位で腫瘍が認められた。組織学的検査では、グレード 2 の中等度に分化した乳管上皮内癌が認められ、TNM FIGO Dukes と分類された。提唱された治療には放射線療法及び経過観察があった。  
Day 370、いかなる訴えもなく、患者は退院した。  
日付は不明であるが、患者は放射線療法を受けた。  
Day 466、乳癌は回復と判断された。  
転 帰 : 狭心症 : 回復 (Day 43)、乳癌 : 回復 (Day 466)

24. 患者番号\*L6015797、虚血性脳卒中、プラセボ群

患者情報 : 患者番号 \*L6015797、白人、女性、49 歳、発現時プラセボ  
有害事象名 : 虚血性脳卒中 (重篤)  
因果関係 : 否定できる (治験責任医師) / 否定できる (治験依頼者)  
関連病歴 : 自己免疫性甲状腺炎、網膜の血管障害、高血圧、虚血性脳卒中

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

併用薬 : Glimepiride, metformin, enalapril-hydrochlorothiazide, acetylsalicylic acid, metamizole sodium, dexamethasone, potassium chloride, magnesium, sodium chloride, vinpocetine

処置 : 治験薬の投与中止 (Day 185)

経過 : Day 160、顔面脱力、四肢（右腕及び下肢）の脱力及びしびれ感、感覚障害、構語障害、不全失語症、歩行障害、並びに浮動性めまいが発現し、患者は中等度の虚血性脳卒中（報告事象名：左内頸動脈の虚血性脳卒中）の診断から入院した。患者は metamizole (IV)、dexamethasone (IV)、potassium chloride (IV)、magnesium (IV)、sodium chloride (IV) 及び vinpocetine (IV) による治療を受けた。  
Day 177、虚血性脳卒中は構音障害及び右知覚過敏の後遺症があるも回復し、患者は退院した。本有害事象は 24 時間以上持続する局所神経脱落症候で、判定基準を満たしていた。治験薬の投与は、虚血性脳卒中のため中止され、治験薬の最終投与日は Day 185 であった。

転帰 : 後遺症 (Day 177)

---

25. 患者番号\*L6015283、ラクナ梗塞、プラセボ群

---

患者情報 : 患者番号 \*L6015283、アジア人、女性、56 歳、発現時プラセボ

有害事象名 : ラクナ梗塞（重篤）、末梢性浮腫、副甲状腺機能亢進症、食欲亢進、無自覚性低血糖、低血糖症、湿疹

因果関係 : ラクナ梗塞：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）

関連病歴 : 失神の症状

併用薬 : Glipizide, metformin, cobalamin-pyridoxine-thiamine, multivitamins, triamcinolone, hydroxyzine hydrochloride

処置 : 治験薬の投与継続

経過 : Day 656、24 時間以上持続する左顔面神経麻痺及び左上下肢の脱力（片麻痺）が発現し、患者は中等度のラクナ梗塞（報告事象名：ラクナ梗塞）と診断された。本有害事象は非重篤と評価された。  
Day 658、患者は救急治療室を受診した。検査において、血圧は 160/60 mm Hg で、左顔面神経麻痺、顔面及び四肢の脱力、グレード 5 の運動力（神経運動機能は右側が V/V/V、左側が V/IV/IV）が認められた。  
Day 659、患者は精密検査のため入院した。コンピュータ断層撮影（CT）では、視床で低吸収域が観察され、また右内包後脚での頭蓋内出血はなく、これは梗塞と解釈された。正中線偏位は認められなかった。本有害事象は非致命的脳卒中の判定基準を満たし、性質において虚血性と判断された。患者は静脈内輸液、aspirin 300 mg/日及び simvastatin による治療を受けた。軽度の左顔面神経麻痺が継続していたが、脱力は認められず、患者の症状は改善した。最終報告の時点でラクナ梗塞は継続しており、未回復であった。

転帰 : 未回復

---

26. 患者番号\*L6015587、子宮平滑筋腫、プラセボ群

---

患者情報 : 患者番号 \*L6015587、アジア人、女性、39 歳、発現時プラセボ

有害事象名 : 子宮平滑筋腫（重篤）、多汗症、体部白癬、動悸、低血糖症、血中ブドウ糖減少、貧血

因果関係 : 子宮平滑筋腫：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）

関連病歴 : 高血圧、脂質異常症

併用薬 : Glipizide, metformin, enalapril, clotrimazole, ferrous sulfate

処置 : 治験薬の投与中断 (Day 510～513)

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

経過： 日付は不明であるが、軽度の子宮平滑筋腫（子宮筋腫に起因する月経過多）が発現した。本有害事象は非重篤と判断され、治験薬との因果関係が否定できると判断された。  
Day 503、腹部超音波検査（実施日不明）の結果から、中等度の子宮平滑筋腫（報告事象名：子宮筋腫）の診断が確定された。本有害事象は非重篤と判定された。患者は薬剤（詳細不明）による治療を受けた。  
Day 506、患者は入院した。  
Day 510、患者は腹式子宮摘除を受けた。術後の患者の状態は安定しており、異常子宮出血は認められなかった。  
Day 510、治験薬の投与は中断され、Day 514に再開された。  
Day 515、子宮平滑筋腫は回復し、患者は退院した。

転 帰： 回復（Day 515）

27. 患者番号\*L6015471、低血糖症、プラセボ群

患者情報： 患者番号 \*L6015471、アジア人、女性、56歳、発現時プラセボ  
有害事象名： 低血糖症（重篤）、頭痛、動悸、血中ブドウ糖減少、尿路感染、萎縮性外陰膺炎  
因果関係： 低血糖症：否定できない（治験責任医師）／否定できない（治験依頼者）  
関連病歴： 高血圧、脂質異常症、緑内障、両眼の老人性白内障  
併用薬： Glibenclamide, metformin, timolol maleate, latanoprost, simvastatin, amlodipine, enalapril, hydrochlorothiazide, paracetamol, calcium carbonate, multivitamins  
処 置： 治験薬の投与継続  
経過： Day 97 から Day 247 にかけて軽度の低血糖症（報告事象名：低血糖症）の症状が繰り返し発現した。これらは発現から1日以内に回復し、食事を抜いたこと又は食物摂取の変化のいずれかに起因すると判断された。  
Day 86 から Day 238 にかけて軽度の動悸（報告事象名：動悸）の症状も頻繁に発現した。これらの大半は発現から1日以内に回復したが、3件の事象については発現から2~4日以内に回復した。これらの有害事象はすべて非重篤と判定され、治験薬との因果関係が否定できると判定された。  
Day 271、16時55分頃、患者は傾眠状態、頭部ふらふら感及び脱力のため救急治療室を受診し、介助が必要であった。救急治療室では、静脈血の血糖値は41 mg/dL及び毛細血管の血糖値は46 mg/dLで、患者は重度の低血糖症（報告事象名：低血糖症）と診断された。本有害事象は医学的に重篤と判断され、食事を抜いたこと又は食物摂取の変化が原因であると考えられた。また、患者は数日前から持続する発熱、悪心及び食欲減退を訴えた。グルコース（dextrose、IV）投与後に患者の意識は戻り、毛細血管の血糖値は269 mg/dLであった。グルコース（10% dextrose、IV）投与が5時間継続され、その後血糖値は433 mg/dLに上昇し、速効型インスリンの投与が開始された。同日（Day 271）、臨床検査で軽度の尿路感染（報告事象名：尿路感染）が認められた。本有害事象は非重篤と判断され、ceftriaxoneにより治療された。本有害事象と治験薬との因果関係が否定できると判断された。8時間の経過観察後、患者はsulfonylureaの用量を50%減量するよう助言されて救急治療室から帰宅した。低血糖症は発現日に回復したと判断された。  
Day 272、毛細血管の血糖値は178 mg/dLであった。  
Day 276、毛細血管の血糖値は104 mg/dLで、尿路感染は回復したと判断された。

転 帰： 回復（Day 271）

28. 患者番号\*L6015687、椎間板突出、プラセボ群

患者情報： 患者番号 \*L6015687、白人、女性、42歳、発現時プラセボ  
有害事象名： 椎間板突出（重篤）、静脈不全、低血糖症、歯痛、尿路感染、鼻咽頭炎、無力症、振戦、背部痛  
因果関係： 椎間板突出：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

関連病歴： 脂質異常症  
併用薬： Glibenclamide, metformin, fenofibrate, Ruscus aculeatus-hesperidine-methylchalcone-ascorbic acid, amoxicillin, sulfamethoxazole-trimethoprim, paracetamol, spasmol  
処置： 治験薬の投与中断（Day 380～381）  
経過： Day 252、中等度の背部痛（報告事象名：右腰痛）が発現した。本有害事象は非重篤と判定され、治験薬との因果関係が否定できると判定された。  
Day 259、phloroglucinol hydrate-trimethylglucinol (Spasfon) による治療後、背部痛は回復した。  
Day 333、腰部坐骨神経痛が発現し、患者は L4～L5 における中等度の椎間板突出（報告事象名：椎間板ヘルニア）と診断された。  
Day 380、患者は椎間板突出のため入院し、詳細不明の薬剤及び paracetamol による治療を受けた。  
Day 380、治験薬の投与が中断され、矯正手術が実施された。  
Day 382、治験薬の投与が再開され、その後患者は退院した（日付不明）。  
Day 431、椎間板突出は回復したと判断された。  
転帰： 回復（Day 431）

---

29. 患者番号\*L6015700、背部痛、プラセボ群

患者情報： 患者番号\*L6015700、黒人、女性、55 歳、発現時プラセボ  
有害事象名： 背部痛（重篤）、背部痛、憩室  
因果関係： 背部痛：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）  
関連病歴： 卵管結紮、高血圧、関節炎、胃食道逆流性疾患、脂質異常症、肺気腫、クレアチニン・クリアランス増加  
併用薬： Glipizide, metformin, hydrochlorothiazide, amlodipine, tramadol hydrochloride, esomeprazole magnesium, pravastatin, olmesartan medoxomil, paracetamol, ketorolac tromethamine  
処置： なし（治験薬投与中止後発現）  
経過： Day 54、中等度の背部痛（報告事象名：腰痛）が発現した。治療として paracetamol 及び ketorolac tromethamine (IV) が投与された。治験薬の投与は、当初、Day 85 に 1 日中断され（理由不明）、Day 86 に再開された。  
背部痛（報告事象名：腰痛）のため、治験薬の投与は中止され、治験薬の最終投与日は Day 117 であった。  
投与中止 3 日後（Day 120）、疼痛の悪化が発現し、患者は重度の背部痛（報告事象名：難治性背部痛）のため入院し、寝たきり状態であった。  
（日付不明）腰椎部コンピュータ断層撮影法により、腰椎症が認められた。左仙腸関節への注射により、疼痛はわずかに軽減した。更に左 L4-5 への硬膜外注射が行われ、不快感はわずかに改善した。更に paracetamol、hydrocodone-paracetamol (Vicodon)、morphine、及び methocarbamol が投与された。  
投与中止 7 日後、患者は退院したが、最終報告の時点で背部痛（報告事象名：腰痛）及び背部痛（報告事象名：難治性背部痛）は継続しており未回復であった。  
転帰： 未回復

---

30. 患者番号\*L6015090、胸痛、プラセボ群

患者情報： 患者番号\*L6015090、白人、女性、56 歳、発現時プラセボ  
有害事象名： 胸痛（重篤）、結膜炎、歯膿瘍  
因果関係： 胸痛：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）  
関連病歴： 円板状ループス、卵管結紮、消化障害、下部消化管不快感、末梢動脈閉塞性疾患、うつ病、脂質異常症、外陰部部分切除、高血圧、糖尿病性腎症、不眠症、糖尿病性ニューロパチー、心筋梗塞

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

併用薬 : Glimepiride, metformin, acetylsalicylic acid, cyanocobalamin, pyridoxine hydrochloride, folic acid, clopidogrel sulfate, ezetimibe, simvastatin, valsartan, esomeprazole magnesium, omeprazole, citalopram hydrobromide, celecoxib

処置 : 治験薬の投与継続

経過 : Day 69、9時30分頃、患者は自宅にて左側頸部、顎、左肩及び左腕の疼痛を伴う左傍胸部部に鋭痛を認めた。更に左腕の不快感を伴うエピソードを2回認め、acetylsalicylic acid 325 mgを自己投与した。救急治療室を受診し、13時間にわたる中等度の胸痛（報告事象名：非定型性胸痛〔原因不明〕）と診断され入院した。診断検査の結果は、陰性であった（実施日不明）。  
Day 70、胸痛は無治療で回復したと判断された。

転帰 : 回復（Day 70）

31. 患者番号\*L6015131、発熱、プラセボ群

患者情報 : 患者番号\*L6015131、白人、男性、46歳、発現時プラセボ

有害事象名 : 発熱（重篤）、水疱、過角化、せつ、関節周囲炎、ウイルス性胃腸炎

因果関係 : 発熱：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）

関連病歴 : 左手首ガングリオン嚢胞除去、自動車事故後頸部外科手術、高血圧、脂質異常症、胃食道逆流性疾患、ニューロパチー、糖尿病性ニューロパチー、糖尿病性腎症、ミクロアルブミン尿、糖尿病性網膜症

併用薬 : Glipizide, metformin, cinnamomum verum, multivitamins, cyanocobalamin, acetylsalicylic acid, paracetamol, valsartan, fish oil, oxycodone, oxycodone hydrochloride-acetaminophen, gabapentin, cefalexin, diclofenac, verapamil, dexamethasone, triamcinolone, pregabalin

処置 : 治験薬の投与中断（Day 509）

経過 : Day 508、重度の発熱（報告事象名：不明熱）が発現した。不明熱は重度及び非重篤と判定された。  
Day 509、患者は入院し、放散する関節痛を伴う発熱、悪寒及び頭痛が4日間継続したと訴えた。治験薬の投与は、Day 509に中断され、Day 510に再開された。検査結果はすべて陰性で、発熱（報告事象名：不明熱）の診断が確認された。Doxycycline、ceftriaxone（IV）、vancomycin（IV）、fluconazole、ciprofloxacin、ketorolac tromethamine、ibuprofen、paracetamol、hydromorphone、ondansetron（IV）、及び静脈内輸液の投与が開始された。  
Day 513、発熱（報告事象名：不明熱）は回復し、患者は退院した。

転帰 : 回復（Day 513）

32. 患者番号\*L6015538、冠動脈疾患／経皮的冠インターベンション／第7脳神経麻痺／急性冠動脈症候群／心筋梗塞、プラセボ群

患者情報 : 患者番号\*L6015538、黒人、女性、47歳、発現時プラセボ

有害事象名 : 冠動脈疾患（重篤）、経皮的冠インターベンション（重篤）、第7脳神経麻痺（重篤）、急性冠動脈症候群（重篤）、心筋梗塞（重篤）、咳嗽、狭心症、インフルエンザ

因果関係 : 全重篤な有害事象：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）

関連病歴 : 甲状腺機能低下症、蕁麻疹、再発性左顎下腺炎、顎下腺管結石、高コレステロール血症、高血圧、脂質異常症、心筋梗塞

併用薬 : Glipizide, metformin, insulin, hydralazine, levothyroxine, lovastatin, metoprolol, clopidogrel sulfate, hydralazine, zolpidem tartrate, acetylsalicylic acid, atropine sulfate, diltiazem hydrochloride, propoxyphene, eptifibatide, furosemide, Aludrox, magnesium hydroxide, morphine sulfate, glyceryl trinitrate, hydrocodone-acetaminophen, amlodipine besilate, potassium chloride, sodium chloride, fentanyl citrate, docusate calcium, paracetamol, enalapril maleate, ondansetron hydrochloride, promethazine hydrochloride, prednisone, isosorbide dinitrate, Nyquil, acetaminophen-diphenhydramine-pseudoephedrine

\*新薬承認情報提供時に置き換え

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

**処置：** 冠動脈疾患、経皮的冠インターベンション（1回目）、第7脳神経麻痺、急性冠動脈疾患、経皮的冠インターベンション（2回目）：治験薬の投与継続  
**経過：** 心筋梗塞、経皮的冠インターベンション（3回目）：治験薬の投与中断（Day 655～659）、Day 21、患者は労作性胸痛の増強のため入院し、収縮期血圧が 170 mm Hg の顕著な高血圧及びトロポニン値のわずかな上昇（数値不明）が認められた。同日、患者は中等度の冠動脈疾患（報告事象名：冠動脈疾患）と診断され、経皮的冠インターベンション（報告事象名：冠動脈疾患後の経皮的冠インターベンション）を受けた。左前下行枝（LAD）近位部に重度の 99% の狭窄病変が認められ、LAD 近位部にステントが留置された。治療として zolpidem tartrate、acetylsalicylic acid、atropine sulfate、diltiazem hydrochloride、propoxyphene、furosemide、eptifibatide、magnesium hydroxide、aluminum hydroxide、morphine sulfate、glyceryl trinitrate（IV 及び経口）、amlodipine besilate、enalapril maleate、hydrocodone-acetaminophen、potassium chloride、fentanyl citrate、docusate calcium、paracetamol、ondansetron hydrochloride、及び sodium chloride（IV）が投与された。血圧は 130/70 mm Hg まで改善した。同日、冠動脈疾患（報告事象名：冠動脈疾患）は回復したと判断された。Day 22、経皮的冠インターベンション（報告事象名：冠動脈疾患後の経皮的冠インターベンション）は回復し、患者は退院した。

Day 189、両側性顔面麻痺が突然発現したため患者は救急治療室を受診し、中等度の第7脳神経麻痺（報告事象名：ベル麻痺）と診断された。第7脳神経麻痺は医学的に重篤な事象と判断された。治療として hydrocodone-acetaminophen（Vicodin）及び prednisone が投与された。Day 457、第7脳神経麻痺（報告事象名：ベル麻痺）は回復した。

Day 240、狭心症（報告事象名：心臓性胸痛）が発現し、中等度、非重篤、及び治験薬との因果関係が否定できると判定された。治療として isosorbide dinitrate が投与された。

Day 255、患者は中等度の急性冠動脈症候群（報告事象名：急性冠動脈症候群）のため入院し、ステント留置を伴う重度の経皮的冠インターベンション（報告事象名：急性冠動脈症候群後の経皮的冠インターベンション）を受けた。同日、狭心症（報告事象名：心臓性胸痛）及び急性冠動脈症候群（報告事象名：急性冠動脈症候群）は回復したと判断された。Day 655、患者は 1.5 時間継続する胸痛、悪心、浮動性めまい及び発汗を訴え、救急治療室を受診した。心電図検査では、ST 上昇心筋梗塞が認められ、トロポニン I は基準値上限を超えており、中等度の心筋梗塞（報告事象名：ステント血栓症後の心筋梗塞）の診断で患者は入院した。同日、治験薬の投与は中断された。入院時の血圧は 175/97 mm Hg、脈拍数 74 回/分、体温 35.4°C、呼吸数 14/分、酸素飽和度 99% で、胸部 X 線検査では心拡大が認められた。入院した同日、患者は左心カテーテル挿入による中等度の経皮的冠インターベンション（報告事象名：ステント血栓症後の心筋梗塞による経皮的冠インターベンション）を受けた。左室造影では、軽度から中等度の左室収縮能の低下が認められ、心尖部の壁運動異常を伴い駆出率は 40% で、重大な僧帽弁逆流や左主冠動脈の病変は認められず、左前下行枝の中間部及び遠位部にごく軽度のびまん性病変が認められ、また、回旋枝の鈍縁枝近位部に以前留置された冠動脈ステントが完全に閉塞されており、回旋動脈の中間部及び遠位部に軽度の病変及び第3鈍縁枝中間部の 50% 狭窄病変が認められ、右冠動脈内に以前留置された心臓ステントが完全に閉塞されていた。Heparin 5000 単位静脈内投与、abciximab（Reopro）のポーラス投与、続けて点滴静注が行われた。右冠動脈遠位部の経皮的冠動脈形成（PTCA）では、遠位部の血流は良好で、近位部には後側壁枝の血栓を示唆する不明瞭な像が認められ、後側壁枝の遠位部は完全に閉塞されていた。後側壁枝近位部の血栓除去が行われ、右冠動脈遠位部のステントにバルーンが挿入され、高圧拡張が行われた。その後 nitroglycerin 100 µg が冠動脈内に注入された。その後の血管造影では、後側壁枝に重大な異常は認められず、最終的な血管造影では、残存病変は認められず、遠位部の良好な血流が認められた。患者は合併症もなく手術に耐え、また、normal saline（IV）、prochlorperazine edisylate、morphine、metoprolol succinate、lisinopril、hydrocodone、fentanyl、EC aspirin、

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

atorvastatin acetaminophen、atropine sulfate、isosorbide dinitrate、glyceryl trinitrate、clopidogrel sulfate、potassium chloride、及び atorvastatin calcium の投与を受けた。

Day 656、心筋梗塞（報告事象名：急性冠動脈症候群後の経皮的冠インターベンション）及び経皮的冠インターベンション（報告事象名：ステント血栓症後の心筋梗塞による経皮的冠インターベンション）は回復した。

Day 659、患者は退院し、Day 660、治験薬の投与が再開された。

転 帰： 冠動脈疾患：回復（Day 21）、経皮的冠インターベンション（1回目）：回復（Day 22）、第7脳神経麻痺：回復（Day 457）、急性冠動脈症候群、経皮的冠インターベンション（2回目）：回復（Day 255）、心筋梗塞、経皮的冠インターベンション（3回目）：回復（Day 656）

---

33. 患者番号\*L6015377、高血圧、プラセボ群

患者情報： 患者番号 \*L6015377、白人、女性、73歳、発現時プラセボ

有害事象名： 高血圧（重篤）、下痢、鼻咽頭炎、関節痛、滑液包炎、頭痛、椎間板変性症、尿路感染、脊髄症

因果関係： 高血圧：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）

関連病歴： 子宮摘出、薬物アレルギー、冠動脈疾患、冠動脈再建、冠動脈バイパス、アレルギー性鼻炎、脂質異常症、高脂血症、Cardiolite を用いた核医学検査陽性、心カテーテル、心筋梗塞

併用薬： Glibenclamide, metformin hydrochloride, pioglitazone hydrochloride, acetyl salicylic acid, metoprolol, valsartan, multivitamins, cetaminophen-chlorpheniramine-phenylephrine, amlodipine, paracetamol, ibuprofen, lisinopril, cyclobenzaprine, naproxen, lidocaine, trimethoprim-sulfamethoxazole

処 置： 治験薬の投与中断（Day 710～712）

経 過： Day 710、03時00分、患者は救急治療室を受診し、過去2週間の断続的な肩痛を訴え、血圧の上昇（221/104 mm Hg）が認められた。患者は重度の高血圧（報告事象名：高血圧増悪）と診断され入院した。検査の結果、患者は意識清明で、脈拍71/分、血圧166/70 mm Hg、呼吸数16/分であった。トロポニンは陰性（0.05）で、心電図は心房性期外収縮を伴う洞調律であった。ヘモグロビン及び心酵素は正常であった。脂質の検査値（低比重リポたん白質118 [単位不明]、総コレステロール233 [単位不明]、高比重リポたん白質34 [単位不明]）は正常であった。血糖値は多少上昇しており、158（単位及び正常値不明）であった。経胸壁心エコー（実施日不明）では、駆出率は正常で68.4%であったが、左室拡張終期圧が上昇しており、軽度の大動脈弁逆流が認められた。ドップラー検査では、僧帽弁輪部E/E'比が15を超えており、左室充満圧の増加及びわずかな心嚢液の貯留が示唆された。胸部X線検査の結果は正常であった。胸部CT検査により解離性動脈瘤の可能性は除外された。頸部CT検査（実施日不明）では、複数段階の退行性変化を伴う頸椎症が認められた。治療としてnitroglycerin（IV）、insulin lispro（SC）、enoxaparin sodium（IM）、morphine（IM）、ondansetran hydrochloride（IM）が投与された。Metoprololは1日150mgに及びlisinoprilは1日40mg増量され、amlodipineは5mgに減量された。治験薬の投与は、Day 710からDay 712まで中断され、Day 713に再開された。

Day 712、頸髄症（報告事象名：変性頸椎症による肩痛）及び高血圧（報告事象名：高血圧増悪）は回復したと判断され、isosorbide mononitrate、hydrochlorothiazide、rosuvastatin calcium、amlodipine、及びlisinoprilの処方と共に患者は退院した。頸髄症（報告事象名：変性頸椎症による肩痛）は、治験薬と因果関係が否定できると判断された。

転 帰： 回復（Day 712）

---

34. 患者番号\*L6015335、尿閉、プラセボ群

患者情報： 患者番号 \*L6015335、白人、男性、63歳、発現時プラセボ

\*新薬承認情報提供時に置き換え

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

### リクスミア皮下注

**有害事象名：** 尿閉（重篤）、筋痙縮、浮動性めまい、神経腫、腎結石症、前立腺新生物、筋骨格痛、口腔内の外骨性隆起、尿閉、起立性低血圧、良性前立腺肥大症、前立腺炎、胃食道逆流性疾患、血中ブドウ糖減少、裂孔ヘルニア、下痢、歯感染、血尿、尿路感染、側腹部痛、低血糖症、節足動物咬傷、精巣上体炎、腹痛、処置後血腫、頸部痛

**因果関係：** 尿閉：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）

**関連病歴：** 発疹、花粉アレルギー、胆嚢切除、胆嚢切除合併症後膀胱炎、慢性腰痛、腎結石、蕁麻疹、薬物アレルギー、顔面疣贅、足底疣贅、脂質異常症、季節性アレルギー、アレルギー性鼻炎、高血圧、良性前立腺肥大、胃食道逆流性疾患、経尿道的前立腺切除、長期的に一定した PSA 値増加、家塵アレルギー、不眠症、失神発作、右肩痛、慢性全身痛、糖尿病性ニューロパチー

**併用薬：** Glimepiride, metformin, cyclobenzaprine hydrochloride, phenylephrine hydrochloride, hydrocodone, acetylsalicylic acid, zolpidem tartrate, salicylic acid triethanolamine, ramipril, atorvastatin calcium, ibuprofen, mometasone furoate, dextromethorphan hydrobromide-ethanol-guaifenesin, fexofenadine hydrochloride-pseudoephedrine hydrochloride, alfuzosin hydrochloride, lansoprazole, guaifenesin, cortisone, diclofenac, bisacodyl, methylprednisolone, amoxicillin, ciprofloxacin hydrochloride, ascorbic acid-calcium-mineral nos-retinol-tocopheryl acetate-vitamin B nos-zinc, meloxicam, bleomycin, A/H1N1 influenza pandemic vaccine, loperamide hydrochloride, dexlansoprazole, lidocaine, celecoxib, doxycycline hydrochloride

**処置：** 治験薬の投与中断（Day 368~369）

**経過：** Day 169、中程度の尿閉（報告事象名：急性尿閉）が発現し非重篤と判定された。Ciprofloxacin が投与された。  
Day 177、尿閉は回復した。  
Day 367、患者は重度の尿閉（報告事象名：急性尿閉）のため入院した。中程度の腎結石症（報告事象名：腎結石症の再発）、中程度の血尿（報告事象名：血尿の再発 [腎結石による]）、軽度の尿路感染（報告事象名：尿路感染）、重度の側腹部痛（報告事象名：側腹部痛 [腎結石による]）も発現していた。治験薬の投与は、Day 368 から Day 369 まで中止され、Day 370 に 20 µg にて再開された。治療として insulin (SC)、levofloxacin (IV)、doxycycline、tamsulosin hydrochloride、morphine、dutasteride、pantoprazole sodium、ciprofloxacin、cyclobenzaprine、hydrocodone、及び hydrocodone-paracetamol (Vicodin) が投与された。更に、3 way カテーテルが留置され、生理食塩水による膀胱の洗浄がたびたび行われた。  
Day 369、患者は Foley カテーテルを挿入した状態で退院した。  
Day 371、側腹部痛（報告事象名：側腹部痛 [腎結石による]）が回復した。  
Day 375、尿閉（報告事象名：急性尿閉）及び尿路感染（報告事象名：尿路感染）は回復し、カテーテルが抜去された。腎結石症（報告事象名：腎結石症の再発）及び血尿（報告事象名：血尿の再発 [腎結石による]）は、最終報告の時点で持続していた。腎結石症（報告事象名：腎結石症の再発）、血尿（報告事象名：血尿の再発 [腎結石による]）、尿路感染（報告事象名：尿路感染）、及び側腹部痛（報告事象名：側腹部痛 [腎結石による]）は非重篤で、治験薬との因果関係が否定できると判定された。

**転帰：** 回復（Day 375）

---

### 35. 患者番号\*L6015196、細菌性関節炎／多臓器不全、プラセボ群

---

**患者情報：** 患者番号 \*L6015196、白人、男性、74 歳、発現時プラセボ

**有害事象名：** 細菌性関節炎（重篤）、多臓器不全（重篤）、転倒、無力症、誤嚥性肺炎、マロリー・ワイス症候群

**因果関係：** 両重篤な有害事象：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）

\*新薬承認情報提供時に置き換え

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

関連病歴：	不定期的酸逆流、不定期的左膝痛、関節炎、不定的背部痛、慢性閉塞性肺疾患、緑内障、副鼻腔うっ血、高血圧、糖尿病性ニューロパチー、良性前立腺肥大症、高コレステロール血症、不定的頭痛、脂質異常症、右足首基底細胞癌及び除去術、心房粗動発生源の焼灼、ペースメーカー留置、睡眠時無呼吸、心房細動、慢性気管支炎、高血圧性腎硬化症、腰部脊柱管狭窄症、洞不全症候群、右膝関節置換、左膝関節置換
併用薬：	Glimepiride, metformin, salbutamol, paracetamol, diltiazem, warfarin, lisinopril, brimonidine tartrate, acetaminophen-hydrocodone, atorvastatin calcium, insulin glargine, docusate sodium, pratropium bromide-albuterol sulfate, furosemide, levofloxacin, enoxaparin sodium, nystatin, oxacillin, budesonide, rifampicin, methylprednisolone sodium succinate, flecainide acetate, unknown ACE inhibitor, unknown alpha and beta blocking agent
処置：	細菌性関節炎：治験薬の投与中止（Day 123）、 多臓器不全：なし（治験薬投与中止後発現）
経過：	Day 104、患者は転倒（報告事象名：頻発する転倒 [左膝感染後]）を訴え、中等度、非重篤、及び治験薬との因果関係が否定できると判断された。数週間の発熱及び寒気、脱力の増加、並びに左膝痛が発現した。 Day 123、脱力の増加、息切れ、咳嗽、及び発熱が発現し、患者は脱力により転倒し左膝を損傷した。その後、同日に患者は入院し、重度の細菌性関節炎（報告事象名：左膝敗血症—関節形成術後）と診断され、無力症（報告事象名：敗血症後の脱力）が認められた。無力症（報告事象名：敗血症後の脱力）は、中等度、非重篤、治験薬との因果関係が否定できると判定された。当初は血液培養陰性であったが、その後、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌陽性であることが判明した（日付不明）。左膝の穿刺が行われ（日付不明）、著しく化膿した液が認められた。その後、左膝の外科的デブリドマンが行われた。治験薬の投与は細菌性関節炎（報告事象名：左膝敗血症—関節形成術後）のため中止され、最終投与日は Day 123 であった。 （日付不明）術後に代謝性脳症、腎機能の悪化、経腸栄養困難が発現し、イレウス及び頻発する不整脈を併発していた。  投与中止 4 日後（Day 127）、患者は重度の多臓器不全（報告事象名：多機能不全）と診断された。再度挿管が行われ、透析が開始され、非経口完全栄養が行われた。治療として oxacillin (IV)、rifampicin (IV)、levofloxacin、nystatin、 $\alpha$ 及び $\beta$ 遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、flecainide acetate、budesonide、ipratropium bromide-albuterol sulfate (Combivent、吸入)、methylprednisolone sodium succinate、enoxaparin sodium (SC)、furosemide (IV)、補液及び電解質、並びに docusate sodium が投与された。 投与中止 19 日後、患者は誤嚥性肺炎（報告事象名：院内感染による人工呼吸器関連肺炎）と診断され、重度、非重篤、治験薬との因果関係が否定できると判定された。 投与中止 22 日後、誤嚥性肺炎（報告事象名：院内感染による人工呼吸器関連肺炎）は回復した。抜管が行われ、腎機能は良好であった。 投与中止 33 日後、無力症（報告事象名：敗血症後の脱力）及び多臓器不全（報告事象名：多機能不全）は回復し、患者は退院しリハビリテーション施設へ移った。 投与中止 44 日後、重度のマロリー・ワイス症候群（報告事象名：食道炎後のマロリー・ワイス裂傷）が発現し、重症、非重篤、治験薬との因果関係が否定できると判定された。 投与中止 50 日後、マロリー・ワイス症候群（報告事象名：食道炎後のマロリー・ワイス裂傷）、転倒（報告事象名：頻発する転倒 [左膝感染後]）、及び細菌性関節炎（報告事象名：左膝敗血症—関節形成術後）は回復した。
転帰：	細菌性関節炎：回復（Day 173 / 投与中止 50 日後）、多臓器不全：回復（Day 156）

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

2.26 [EFC10887] 2型糖尿病患者対象第III相プラセボ対照試験 [日本・海外] (評価資料)

[添付資料番号 5.3.5.1-5]

2.26.1 概要

EFC10887 試験の概要を表 129に示す。

表 129 - 概要 (EFC10887 試験)

<b>治験実施計画書の識別コード:</b> EFC10887
<b>治験の標題:</b> 基礎インスリン又は基礎インスリンとスルホニルウレア剤でコントロール不十分な2型糖尿病患者に対してリキシセナチドを上乗せして24週間投与したときの有効性及び安全性の検討 (ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、2群、並行群間比較、多施設共同試験)
<b>医学専門家:</b> ■■■■■ (■■■■■)
<b>実施医療機関:</b> 4カ国 (日本、韓国、フィリピン、台湾) の57施設
<b>公表文献 (参考文献):</b> Seino Y, Min K, Niemoeller E, Takami A. Lixisenatide Significantly Improves Glycemic Control in Asian Patients with T2DM Insufficiently Controlled on Basal Insulin ± SU. Diabetes. 2011 Jul; 60 Suppl 1: abstract 278-OR
<b>治験期間:</b> 最初の患者の組入れ日: 20■■年■■月■■日 最後の患者の完了日: 20■■年■■月■■日
<b>開発のフェーズ:</b> 第III相
<b>目的:</b> <b>主要目的:</b> 2型糖尿病患者に対してリキシセナチドを基礎インスリン又は基礎インスリンとスルホニルウレア剤への上乗せ治療として24週間投与した場合の血糖コントロールについて、HbA1cの低下を指標として、プラセボと比較して評価する。 <b>副次目的:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>リキシセナチドの以下の項目に対する効果の評価<ul style="list-style-type: none"><li>- 体重</li><li>- 標準試験食負荷2時間後のPPG</li><li>- HbA1cが7%未満となった患者の割合</li><li>- HbA1cが6.5%以下となった患者の割合</li><li>- FPG</li></ul></li></ul>

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

<p>- 7点 SMPG</p> <p>- 基礎インスリン及び総インスリン使用量</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• リキシセナチドの安全性及び忍容性の評価</li><li>• リキシセナチドの薬物動態の評価</li><li>• 抗リキシセナチド抗体発現の評価</li></ul>
<p><b>治験方法：</b> 本治験は、2段階増量法（10 µg QD 投与で1週間、15 µg QD 投与で1週間、その後維持量として20 µg QD 投与）を用いた、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、2群、並行群間比較試験である。実薬投与かプラセボ投与かに関しては二重盲検とし、治験薬の用量については非盲検とする。ランダム化はスクリーニング時のHbA1cの値（8%未満、8%以上）及びスルホニルウレア剤の使用の有無により層別化する。</p>
<p><b>患者数：</b> 予定：300名、ランダム化：311名、投与：311名*</p> <p style="text-align: center;">* 日本人159名を含む。</p> <p><b>評価：</b> 有効性：311名、安全性：311名、薬物動態：304名</p>
<p><b>診断及び選択基準：</b> スクリーニング時点の1年以上前に2型糖尿病と診断され、基礎インスリン単独又は基礎インスリンとスルホニルウレア剤でコントロール不十分である患者。スクリーニング時のHbA1cが7%以上10%以下の患者。また、スクリーニング前に3ヵ月以上基礎インスリン療法を受けており、スクリーニング前少なくとも2ヵ月間は10 U/日以上安定した用量が投与されている患者。</p>
<p><b>被験薬：</b> リキシセナチド</p> <p>用量：10 µg / 15 µg / 20 µg</p> <p>投与方法：皮下投与</p> <p>ロット番号：FRA-00933 / 40U004 / CL-13357</p>
<p><b>投与期間：</b> 24週間</p> <p><b>観察期間：</b> 最短約27週間（スクリーニング期最大2週間＋プラセボ導入期1週間＋二重盲検の治験薬投与期間24週間＋後観察期間3日間）</p>
<p><b>対照薬：</b> プラセボ</p> <p>用量：10 µg / 15 µg / 20 µg と同容量</p> <p>投与方法：皮下投与</p> <p>ロット番号：FRA-00894 / 40B003 / CL-12799</p>
<p><b>評価基準：</b></p> <p><b>有効性：</b> 主要評価項目：ベースラインからWeek 24までのHbA1cの変化量 副次評価項目： Week 24にHbA1cが7%未満又は6.5%以下になった患者の割合（%）、ベースラインからWeek 24までの体重、標準食後2時間PPG、グルコースエクスカージョン、FPG、及び7点SMPGの各変化量、スクリーニングからWeek 24までの1日の基礎インスリン及び総インスリン使用量の変化量、並びに二重盲検の治験薬投与期間中に救済治療が必要となった患者の割合（%）</p>

**安全性：**

有害事象、特に TEAE、症候性低血糖症の発現、局所の忍容性、アレルギー反応又はアレルギー様反応、肺炎の疑い、又は主要な心血管事象の兆候、臨床検査、バイタルサイン、心電図

**抗リキシセナチド抗体：**

抗リキシセナチド抗体の有無及び抗体濃度を、ベースライン、Week 2、4 及び 24 に測定した。検体は朝（治験薬投与前）採取した。

**薬物動態：**

リキシセナチドの血漿中濃度を評価するための検体を Week 2 及び 24 に採取した。検体は治験薬投与前に 1 回採取し、その後、投与後 1~2 時間以内に 1 回、4~6 時間以内に 1 回採取した。

また、薬理活性のあるリキシセナチド濃度を *in vitro* で測定した。検体は Week 24 に採取した。

**統計手法：**

**有効性：**

リキシセナチドの有効性を mITT 集団を用いて（割り付けられた投与群で）評価した。この集団は、治験実施計画書の遵守状況を問わず、ランダム化され、二重盲検の治験薬を少なくとも 1 回投与され、主要又は副次有効性評価変数についてベースラインの測定値と少なくとも 1 つのベースライン後の測定値の両方を有するすべての患者の集団である。

主要有効性評価項目（HbA1c のベースラインから Week 24 までの変化量）について、投与群（リキシセナチド群、プラセボ群）、ランダム化時の層別因子（スクリーニング時の HbA1c [8.0%未満、8.0%以上] 及びスクリーニング時のスルホニルウレア剤の使用の有無）、及び実施国を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量とした共分散分析モデルを用いて解析した。

第 1 種の過誤を調整するため段階的な検定手順を適用し、副次有効性評価項目の評価を以下の優先順位で行った：標準食後 2 時間の PPG、体重、7 点 SMPG、及び FPG のベースラインから Week 24 までの変化量を評価した後、最後に 24 週間の治験薬投与期間中に救済治療が必要となった患者の割合（%）を評価した。主要評価項目に用いた方法と同様に、副次有効性評価項目の連続変数はすべて、ベースラインの値を共変量とした前述の共分散分析モデルを用いて解析した。副次有効性評価項目のカテゴリー変数（Week 24 で HbA1c が 7.0%未満となった患者の割合又は HbA1c が 6.5%以下となった患者の割合 [HbA1c の達成度別の解析]、及び Week 24 までに救済治療が必要となった患者の割合）のデータを、ランダム化時の層別因子を層とした Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 法を用いて解析した。

**安全性：**

安全性解析対象集団は、ランダム化され、投与量にかかわらず治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての患者と定義した。有害事象、臨床検査、バイタルサイン、及び心電図データの評価は記述的に行った。

**抗リキシセナチド抗体：**

抗リキシセナチド抗体の有無及び濃度に関するデータを一覧にし、記述統計量を用いて要約した。

**薬物動態：**

リキシセナチドの個々の血漿中濃度及び薬理活性のあるリキシセナチド濃度データを、記述統計量を用いて要約した。

**要約：**

**有効性の結果：**

リキシセナチドの投与により HbA1c はプラセボと比較して統計的に有意に減少した ( $p < 0.0001$ )。HbA1c のベースラインから最終評価時（Week 24）までの変化量（最終評価時の値 - ベースラインの値）の調整平均は、リキシセナチド群で -0.77%、プラセボ群で 0.11%であり、プラセボ群と比較した差（リキシセナチド群の値 - プラセボ群の値）は -0.88%であった。

CMH法を用いたHbA1cの達成度（最終評価時でHbA1cが6.5%以下又は7%未満となった患者の割合）も、リキシセナチド群とプラセボ群間に有意差が認められた（いずれも $p < 0.0001$ ）。HbA1cが6.5%未満となった患者はリキシセナチド群で17.8%（26/146名）、プラセボ群で1.3%（2/154名）であり、HbA1cが7%未満となった患者はリキシセナチド群で35.6%（52/146名）、プラセボ群で5.2%（8/154名）であった。

リキシセナチドの投与により食後の血糖コントロールも改善され、リキシセナチド群ではプラセボ群と比較して2時間PPGが有意に低下した（ $p < 0.0001$ ）。2時間PPGのプラセボと比較した調整平均の差（95%信頼区間）は、 $-7.83$  mmol/L（ $-8.887$ ,  $-6.769$  mmol/L） [ $-141.02$  mg/dL（ $-160.099$ ,  $-121.941$  mg/dL）]であった。グルコースエクスカッションのプラセボと比較した調整平均の差（95%信頼区間）は $-7.22$  mmol/L（ $-8.245$ ,  $-6.204$  mmol/L） [ $-130.15$  mg/dL（ $-148.537$ ,  $-111.763$  mg/dL）]であった。

体重の変化量は両群間に統計的有意差は認められなかった。

プラセボと比較したその他の評価項目についての各平均値の調整平均の差（95%信頼区間）はリキシセナチドの投与によりいずれも低下し、平均7点SMPGで $-1.35$  mmol/L（ $-1.843$ ,  $-0.861$  mmol/L） [ $-24.36$  mg/dL（ $-33.198$ ,  $-15.512$  mg/dL）]は朝食後2時間で $-4.75$  mmol/L（ $-5.554$ ,  $-3.946$  mmol/L） [ $-85.56$  mg/dL（ $-100.048$ ,  $-71.080$  mg/dL）]、昼食前で $-1.73$  mmol/L（ $-2.395$ ,  $-1.074$  mmol/L） [ $-31.25$  mg/dL（ $-43.144$ ,  $-19.350$  mg/dL）]、昼食後2時間で $-1.51$  mmol/L（ $-2.365$ ,  $-0.654$  mmol/L） [ $-27.19$  mg/dL（ $-42.597$ ,  $-11.786$  mg/dL）]であり、FPGで $-0.67$  mmol/L（ $-1.225$ ,  $-0.112$  mmol/L） [ $-12.04$  mg/dL（ $-22.062$ ,  $-2.015$  mg/dL）]であった。

救済治療を受けた患者は合計7名であり、リキシセナチド群で1.3%（2/154名）、プラセボ群で3.2%（5/157名）であった。

1日の基礎インスリン使用量のスクリーニングからWeek 24までの変化量につき、リキシセナチド群のプラセボ群と比較した調整平均の差（95%信頼区間）は、 $-1.29$  U（ $-2.097$ ,  $-0.477$ ）と大きく減少したが、HbA1cの低下は維持された。1日の総インスリン使用量の変化量も同様の結果であった。

HbA1cの低下は抗体陽性の患者と抗体陰性の患者で同程度であった。リキシセナチド群で、抗体濃度はベースラインからのHbA1cの変化量の平均値に影響を及ぼさなかった。抗体濃度の各四分位グループは患者数が非常に少ないため、結果の解釈には限界がある。

#### 安全性の結果：

24週間の投与期間でリキシセナチドの忍容性は良好であった。TEAEの発現率はリキシセナチド群で89.0%（137/154名）、プラセボ群で70.1%（110/157名）であり、リキシセナチド群の方が高かった。これは主に、低血糖症（リキシセナチド群43.5% [67/154名]、プラセボ群23.6% [37/157名]）及び主として悪心及び嘔吐の胃腸障害（リキシセナチド群61.0% [94/154名]、プラセボ群14.6% [23/157名]）の発現率の差と関連していた。プラセボ群の1名が本治験中に自殺既遂した。重篤なTEAEがリキシセナチド群6.5%（10/154名）、プラセボ群5.7%（9/157名）で報告された。治験薬の投与中止に至ったTEAEが発現した患者の割合は、リキシセナチド群で9.1%（14/154名）、プラセボ群で3.2%（5/157名）であった。（表138）

リキシセナチド群で最も多く報告されたTEAEは低血糖症であり、次いで悪心（リキシセナチド群39.6% [61/154名]、プラセボ群4.5% [7/157名]）及び嘔吐（リキシセナチド群18.2% [28/154名]、プラセボ群1.9% [3/157名]）であった。

治験実施計画書で定義した症候性低血糖症はリキシセナチド群42.9%（66/154名）及びプラセボ群23.6%（37/157名）で報告された。これらの事象はいずれも重症症候性低血糖症ではなかった。

スルホニルウレア剤の投与を受けなかった患者のサブグループでは、症候性低血糖症が発現した患者の割合はリキシセナチド群32.6%（15/46名）、プラセボ群28.3%（13/46名）と同程度であったが、基礎インスリンとスルホニルウレア剤の併用投与を受けた患者のサブグループではリキシセナチド群47.3%（52/110名）、プラセボ群21.6%（24/111名）であり、症候性低血糖症の発現率の違いは、主に基礎インスリン

とスルホニルウレア剤の併用投与を受けた患者のサブグループで認められた。

リキシセナチド群及びプラセボ群、各2名で注射部位反応が報告されたがいずれも投与中止に至るものではなかった。リキシセナチド群の2名が投与終了時に抗体陽性であった。リキシセナチド群で2例のアレルギー反応（1例は抗体陰性の患者での蕁麻疹、もう1例は抗体陽性の患者でのアレルギー性鼻炎）がアレルギー反応評価委員会により確認された。これらはいずれも重篤ではなかった。蕁麻疹の症例は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

リパーゼが基準値上限の3倍以上となる膵酵素増加がプラセボ群の1名に発現し、リキシセナチド群の1名にリパーゼの増加（基準値上限の3倍未満）が報告された。両群とも投与期間中にアミラーゼの基準値上限の3倍以上の増加、又はカルシトニンの増加（20 ng/L以上）は報告されなかった。リキシセナチド群1.3%（2/154名）に脳梗塞のTEAEが発現したが、プラセボ群では発現しなかった。

バイタルサイン、その他の臨床検査パラメータ、及び心電図に意味のある変動は認められなかった。

ベースラインで既に抗体陽性であった患者はリキシセナチド群の3.3%（5/153名）であったが、いずれも抗体濃度は定量下限未満であった。抗体陽性患者の割合は経時的に増加し、24週間のリキシセナチド投与後では78.0%（110/141名）、抗体陰性の患者は22.0%（31/141名）であった。抗体陽性の患者集団と抗体陰性の患者集団の間でTEAEに大きな違いは認められなかった。

抗体濃度は、ベースライン及びWeek 2でいずれもすべての抗体陽性患者で定量下限未満であった。Week 4では抗体陽性患者の約半数で検出可能であった（中央値：27.320 nmol/L）。Week 24及び投与終了時では抗体濃度は低下し、抗体陽性患者の約80%で定量下限未満であった。

#### 薬物動態の結果：

抗リキシセナチド抗体陰性の患者で、リキシセナチド20 µg投与後1～2時間／4～6時間のリキシセナチド濃度の中央値は、Week 2で94.30／56.80 pg/mL、Week 24で88.45／59.85 pg/mLであった。投与前のリキシセナチド濃度の中央値は、Week 2及びWeek 24でいずれも定量下限未満であった。抗体陽性の患者では、Week 2で107.0／64.40 pg/mL、Week 24で481.0／451.5 pg/mLであり、投与期間中に著しく上昇した。投与前の中央値は、Week 2では定量下限未満であり、Week 24では194.5 pg/mLに上昇していた。投与前の薬理活性のあるリキシセナチド濃度は、治験終了時（Week 24）に抗体陽性であった120名の患者のうち42名で定量下限を上回っており、中央値は87.8 pg/mLであった。薬理活性のあるリキシセナチドの比率（薬理活性のあるリキシセナチド濃度 / 総リキシセナチド濃度）の中央値は0.143であった。

#### 結論：

リキシセナチドの24週間投与によってHbA1cは統計的に有意に低下し、2型糖尿病患者での血糖コントロールが改善された。

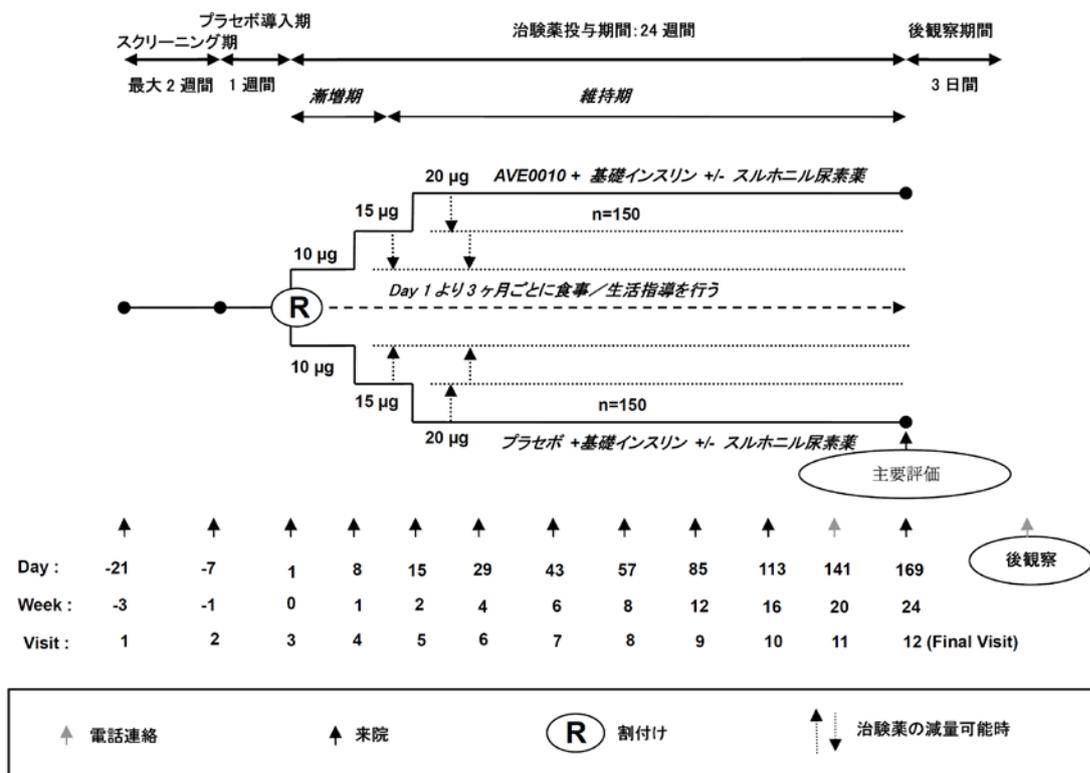
24週間の投与期間中、リキシセナチドの忍容性は良好であった。リキシセナチド群では低血糖症がプラセボ群より多く認められたが、これは70.1%（108/154名）の患者がスルホニルウレア剤を基礎インスリンに加えて使用していたことを考えると、予測できる結果であった。

全体として、基礎インスリン又は基礎インスリンとスルホニルウレア剤でコントロールが不十分な2型糖尿病患者に対し、リキシセナチドの忍容性は良好であり、プラセボと比較して有効であった。

報告書の日付：20■■年■■月■■日

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

図 39 - 試験デザイン (EFC10887 試験)



2.26.1.1 患者数の設定根拠

患者数は、主要有効性評価項目であるベースラインから Week 24 までの HbA1c の変化量に基づき算出した。算出には、共通の標準偏差を 1.3%、両側有意水準 5% と仮定し、2 標本 t 検定に基づいて nQuery Advisor (R) 6.01 を使用した。

ベースラインから Week 24 までの HbA1c の変化量について、リキシセナチド群とプラセボ群の差 0.5% を、90% の検出力で検出するために必要な患者数は、300 名（1 群：150 名）で十分であると考えられた。

2.26.2 試験対象集団

2.26.2.1 患者の内訳

患者の内訳を図 40 に示す。4 カ国（日本、韓国、台湾、及びフィリピン）の 57 の実施医療機関で 437 名の患者がスクリーニングされ、323 名がプラセボ導入期に進み、311 名がプラセボ群及びリキシ

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

セナチド群にランダム化された。プラセボ群 157 名、リキシセナチド群 154 名であった。全員が二重盲検の治験薬投与を受けた。

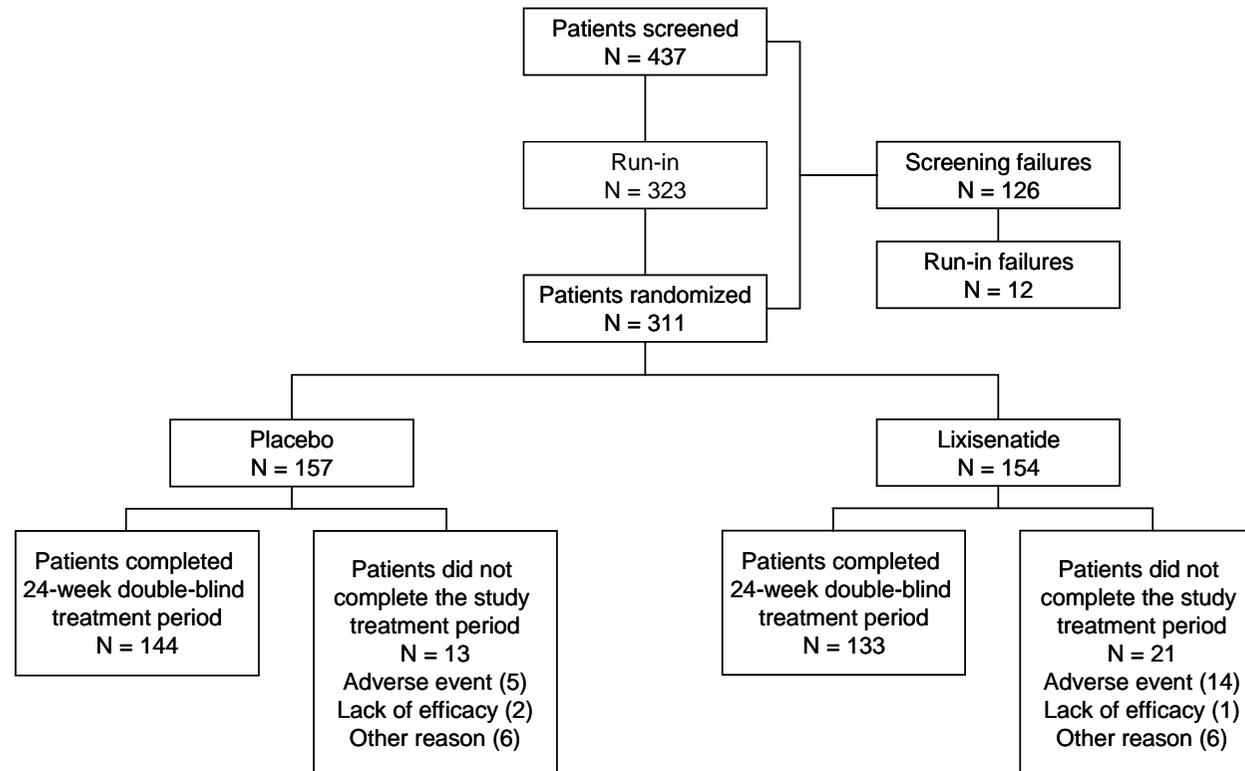
34 名の患者で、治験薬の投与が早期に中止された。28 名では、患者の希望により投与が中止された。投与が中止された患者の割合はリキシセナチド群 13.6% (21/154 名)、プラセボ群 8.3% (13/157 名) であった。

投与中止の主な理由は有害事象であり、リキシセナチド群 9.1% (14/154 名)、プラセボ群 3.2% (5/157 名) であった。

解析対象集団の症例数を表 130 に示す。mTT 解析集団から除外された患者はいなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

図40 - 患者の内訳 (EFC10887 試験)



2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 130 - 解析対象集団 - ランダム化された患者集団 (EFC10887 試験)

	Placebo	Lixisenatide	All
Randomized population	157 (100%)	154 (100%)	311 (100%)
Efficacy population			
Modified Intent-to-Treat (mITT)	157 (100%)	154 (100%)	311 (100%)
PK Population	156	148	304
Safety population	157	154	311

PK = pharmacokinetics.

Note: The safety and PK populations are tabulated according to treatment actually received (as treated).

For the efficacy population, patients are tabulated according to their randomized treatment (as randomized).

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC10887/CSR\_02/REPORT/PGM/exc\_populations\_r\_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/exc\_populations\_r\_t\_i.rtf (22APR2011 - 8:15)

2.26.2.2 患者背景

安全性解析対象集団の患者背景を表 131に示す。スクリーニング又はベースラインの人口統計学的特性及び患者特性は、安全性解析対象集団のリキシセナチド群とプラセボ群でほぼ同様であった。年齢の中央値は 59 歳 (25~81 歳) であった。患者はすべてアジア人/東洋人であり、本治験に登録された患者の主な居住地は日本が 51.1% (159/311 名)、韓国が 39.5% (123/311 名) であった。BMI の中央値は 24.8 kg/m<sup>2</sup> (17.9~39.8 kg/m<sup>2</sup>) であった。

表 131 - 患者背景 - 安全性解析対象集団 (EFC10887 試験)

	Placebo (N = 157)	Lixisenatide (N = 154)	All (N = 311)
Age (years)			
Number	157	154	311
Mean (SD)	58.0 (10.1)	58.7 (10.2)	58.4 (10.2)
Median	59.0	60.0	59.0
Min : Max	29 : 81	25 : 81	25 : 81
Age Group (years) [n (%)]			
Number	157	154	311
< 50	32 (20.4%)	25 (16.2%)	57 (18.3%)
≥ 50 to < 65	81 (51.6%)	85 (55.2%)	166 (53.4%)
≥ 65 to < 75	40 (25.5%)	36 (23.4%)	76 (24.4%)
≥ 75	4 (2.5%)	8 (5.2%)	12 (3.9%)
Gender [n (%)]			
Number	157	154	311
Male	80 (51.0%)	69 (44.8%)	149 (47.9%)
Female	77 (49.0%)	85 (55.2%)	162 (52.1%)
Race [n (%)]			
Number	157	154	311
Asian/Oriental	157 (100%)	154 (100%)	311 (100%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

	Placebo (N = 157)	Lixisenatide (N = 154)	All (N = 311)
Ethnicity [n (%)]			
Number	157	154	311
Non Hispanic	157 (100%)	154 (100%)	311 (100%)
Screening HbA1c (%)			
Number	157	154	311
Mean (SD)	8.56 (0.76)	8.62 (0.75)	8.59 (0.75)
Median	8.60	8.60	8.60
Min : Max	7.0 : 10.0	7.1 : 10.0	7.0 : 10.0
Randomized strata of screening HbA1c (%) [n (%)]			
Number	157	154	311
< 8	36 (22.9%)	35 (22.7%)	71 (22.8%)
≥ 8	121 (77.1%)	119 (77.3%)	240 (77.2%)
Baseline BMI (kg/m <sup>2</sup> )			
Number	157	154	311
Mean (SD)	25.15 (3.94)	25.36 (3.69)	25.26 (3.82)
Median	24.54	25.05	24.78
Min : Max	18.2 : 39.5	17.9 : 39.8	17.9 : 39.8
Baseline BMI categories (kg/m <sup>2</sup> ) [n (%)]			
Number	157	154	311
< 25	89 (56.7%)	77 (50.0%)	166 (53.4%)
≥ 25 to < 30	51 (32.5%)	64 (41.6%)	115 (37.0%)
≥ 30	17 (10.8%)	13 (8.4%)	30 (9.6%)
Country			
Japan	87 (55.4%)	72 (46.8%)	159 (51.1%)
Korea	56 (35.7%)	67 (43.5%)	123 (39.5%)
Philippines	5 (3.2%)	13 (8.4%)	18 (5.8%)
Taiwan	9 (5.7%)	2 (1.3%)	11 (3.5%)

BMI = Body Mass Index.

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC10887/CSR\_02/REPORT/PGM/dem\_demo\_s\_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem\_demo\_s\_t\_i.rtf  
(22APR2011 - 8:16)

### 2.26.3 有効性の評価

#### 2.26.3.1 主要評価項目

主要評価項目である HbA1c のベースラインから最終評価時 (Week 24) までの変化量を表 132 に示す。HbA1c のベースラインから Week 24 までの変化量の調整平均は、リキシセナチド群で -0.77%、プラセボ群で 0.11% であった。プラセボ群と比較した差 (95% 信頼区間) は -0.88% (-1.116, -0.650) (p<0.0001) であり、リキシセナチド群では HbA1c がプラセボ群と比較して統計的に有意に低下した。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 132 - HbA1c のベースラインから最終評価時までの変化量 - mITT 集団 (EFC10887 試験)

HbA1c (%)	Placebo (N = 157)	Lixisenatide (N = 154)
Baseline		
Number	154	146
Mean (SD)	8.53 (0.78)	8.53 (0.73)
Median	8.50	8.60
Min : Max	6.9 : 10.5	7.2 : 10.1
Endpoint		
Number	154	146
Mean (SD)	8.55 (1.09)	7.64 (1.24)
Median	8.45	7.40
Min : Max	6.5 : 11.2	5.0 : 13.8
Change from baseline to endpoint		
Number	154	146
Mean (SD)	0.02 (0.85)	-0.90 (1.22)
Median	0.00	-0.90
Min : Max	-2.5 : 2.5	-3.3 : 5.7
LSMean (SE) <sup>(a)</sup>	0.11 (0.131)	-0.77 (0.137)
LSMean difference (SE) vs Placebo <sup>(a)</sup>	-	-0.88 (0.118)
95% CI	-	(-1.116 to -0.650)
p-value	-	< 0.0001

(a) Analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment groups (lixisenatide and placebo arms), randomization strata of screening HbA1c (< 8.0, ≥ 8.0%), randomization strata of screening sulfonylurea use (Yes, No), and country as fixed effects and baseline HbA1c value as a covariate.

The comparison between lixisenatide group and the placebo group was achieved through appropriate contrast.

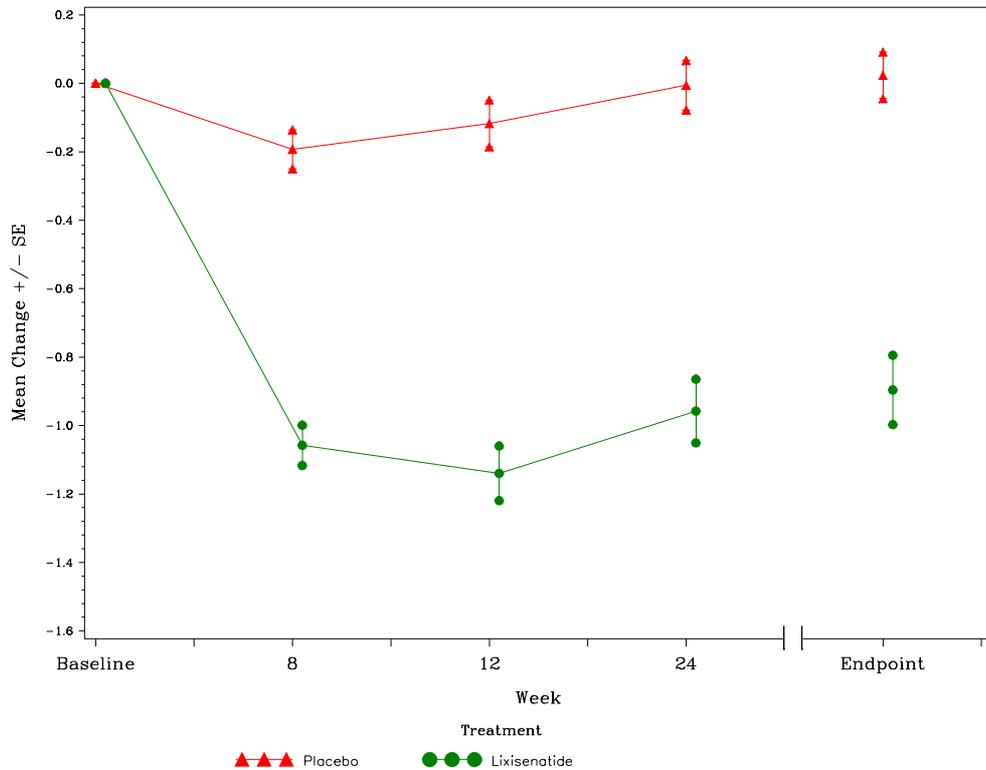
The analysis excluded measurements obtained after the introduction of rescue medication and/or after the treatment cessation plus 3 days.

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC10887/CSR\_02/REPORT/PGM/eff\_ancova\_hba1c\_i\_t.sas  
OUT=REPORT/OUTPUT/eff\_ancova\_hba1c\_i\_t.i.rtf (22APR2011 - 8:19)

HbA1c の変化量のベースラインから各来院日及び最終評価時までの経時推移を [図 41](#) に示す。プラセボ群では HbA1c の意味のある変動は認められなかったのに対し、リキシセナチド群では Week 8 の時点で HbA1c が低下し、投与期間終了まで低下を維持した。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

図 41 - HbA1c (%) のベースラインからの変化量の経時推移- mITT 集団 (EFC10887 試験)



The analysis excluded measurements obtained after the introduction of rescue medication and/or after the treatment cessation plus 3 days.

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC10887/CSR\_02/REPORT/PGM/eff\_hba1c\_chg\_byvisit\_i.g.sas  
OUT=REPORT/OUTPUT/eff\_hba1c\_chg\_byvisit\_i.g.i.rtf (22APR2011 - 8:32)

2.26.3.2 副次評価項目

2.26.3.2.1 HbA1c の達成度別の解析

Week 24 で HbA1c が 6.5%以下又は 7%未満となった患者の割合を表 133に示す。Week 24 で HbA1c が 6.5%以下又は 7.0%未満となった患者の割合は、両達成度ともリキシセナチド群とプラセボ群の間に統計的有意差が認められ ( $p < 0.0001$ )、リキシセナチドの有効性が確認された。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 133 - HbA1c 値が最終評価時に 6.5%以下又は 7%未満となった患者の割合 - mITT 集団  
(EFC10887 試験)

HbA1c (%)	Placebo (N = 157)	Lixisenatide (N = 154)
Number	154	146
≤ 6.5%	2 (1.3%)	26 (17.8%)
> 6.5%	152 (98.7%)	120 (82.2%)
p-value vs. Placebo <sup>(a)</sup>	-	< 0.0001
Number	154	146
< 7.0%	8 (5.2%)	52 (35.6%)
≥ 7.0%	146 (94.8%)	94 (64.4%)
p-value vs. Placebo <sup>(a)</sup>	-	< 0.0001

(a) Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) method stratified by randomization strata of screening HbA1c (< 8.0, ≥ 8.0 %) and randomization strata of screening sulfonylurea use (Yes, No).

The analysis excluded measurements obtained after the introduction of rescue medication and/or after the treatment cessation plus 3 days.

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC10887/CSR\_02/REPORT/PGM/eff\_hba1c\_cmh\_i\_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/eff\_hba1c\_cmh\_i\_t\_i.rtf (22APR2011 - 8:19)

2.26.3.2.2 食後 2 時間血漿グルコース

2 時間 PPG のベースラインから最終評価時までの変化量を表 134 に示す。リキシセナチドの投与で食後の血糖コントロールも改善されることが示された。標準試験食 2 時間 PPG のベースラインから Week 24 までの変化量について、プラセボ群と比較した調整平均の差 (95%信頼区間) は -7.83 mmol/L (-8.887, -6.769 mmol/L) [-141.02 mg/dL (-160.099, -121.941 mg/dL)] であり、リキシセナチド群ではプラセボ群と比較して統計的に有意な低下が認められた (p < 0.0001)。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 134 - 食後 2 時間血漿グルコースのベースラインから最終評価時までの変化量 - mITT 集団  
(EFC10887 試験)

単位 : mmol/L

2-hour post-prandial plasma glucose (mmol/L)	Placebo (N = 157)	Lixisenatide (N = 154)
Baseline		
Number	142	131
Mean (SD)	17.99 (3.66)	17.88 (3.27)
Median	18.20	18.20
Min : Max	8.0 : 27.3	7.9 : 27.4
Endpoint		
Number	142	131
Mean (SD)	17.62 (4.21)	9.66 (4.94)
Median	18.15	8.10
Min : Max	5.9 : 28.9	3.3 : 24.1
Change from baseline to endpoint		
Number	142	131
Mean (SD)	-0.37 (3.97)	-8.23 (5.68)
Median	-0.50	-9.00
Min : Max	-12.7 : 8.2	-18.8 : 7.9
LSMean (SE) <sup>(a)</sup>	-0.14 (0.563)	-7.96 (0.598)
LSMean difference (SE) vs Placebo <sup>(a)</sup>	-	-7.83 (0.538)
95% CI	-	(-8.887 to -6.769)
p-value	-	< 0.0001

(a) Analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment groups (lixisenatide and placebo arms), randomization strata of screening HbA1c (< 8.0, ≥ 8.0%), randomization strata of screening sulfonylurea use (Yes, No), and country as fixed effects and baseline 2-hour post-prandial plasma glucose value as a covariate.

The comparison between lixisenatide group and the placebo group was achieved through appropriate contrasts.

The analysis excluded measurements obtained after the introduction of rescue medication and/or after the treatment cessation.

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC10887/CSR\_02/REPORT/PGM/eff\_ancova\_pd3glu\_i\_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/eff\_ancova\_pd3glu\_i\_t\_i.rtf (22APR2011 - 8:19)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

単位：mg/dL

2-hour post-prandial plasma glucose (mg/dL)	Placebo (N=157)	Lixisenatide (N=154)
Baseline		
Number	142	131
Mean (SD)	324.05 (65.86)	322.19 (58.87)
Median	327.87	327.87
Min : Max	144.1 : 491.8	142.3 : 493.6
Endpoint		
Number	142	131
Mean (SD)	317.42 (75.88)	173.95 (88.98)
Median	326.97	145.92
Min : Max	106.3 : 520.6	59.4 : 434.2
Change from baseline to endpoint		
Number	142	131
Mean (SD)	-6.64 (71.52)	-148.24 (102.40)
Median	-9.01	-162.13
Min : Max	-228.8 : 147.7	-338.7 : 142.3
LSMean (SE) <sup>(a)</sup>	-2.44 (10.140)	-143.46 (10.769)
LSMean difference (SE) vs Placebo <sup>(a)</sup>	-	-141.02 (9.690)
95% CI	-	(-160.099 to -121.941)
p-value	-	<0.0001

(a) Analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment groups (lixisenatide and placebo arms), randomization strata of screening HbA<sub>1c</sub> (<8.0, ≥8.0%), randomization strata of screening sulfonylurea use (Yes, No), and country as fixed effects and baseline 2-hour post-prandial plasma glucose value as a covariate.

The comparison between lixisenatide group and the placebo group was achieved through appropriate contrasts.

The analysis excluded measurements obtained after the introduction of rescue medication and/or after the treatment cessation.

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC10887/CSR\_US/REPORT/PGM/eff\_ancova\_pd3glu\_i\_t.sas  
OUT=REPORT/OUTPUT/eff\_ancova\_pd3glu\_i\_t.rtf (07NOV2012 - 14:05)

### 2.26.3.2.3 体重

体重のベースラインから最終評価時までの変化量を表 135 に示す。ベースラインから Week 24 までの体重の変化量に、両群間で統計的有意差は認められなかった (p=0.0857)。プラセボと比較した調整平均の差 (95%信頼区間) は、-0.43 kg (-0.925, 0.061) であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 135 - 体重のベースラインから最終評価時までの変化量 - mITT 集団 (EFC10887 試験)

Body Weight (kg)	Placebo (N=157)	Lixisenatide (N=154)
Baseline		
Number	157	150
Mean (SD)	65.60 (12.47)	65.99 (12.94)
Median	63.80	64.95
Min : Max	38.3 : 109.2	43.8 : 118.9
Endpoint		
Number	157	150
Mean (SD)	65.59 (12.39)	65.60 (12.73)
Median	63.80	64.05
Min : Max	38.9 : 108.1	43.5 : 116.4
Change from baseline to endpoint		
Number	157	150
Mean (SD)	-0.02 (1.54)	-0.39 (2.68)
Median	0.00	-0.25
Min : Max	-4.2 : 4.1	-20.3 : 6.4
LSMean (SE) <sup>(a)</sup>	0.06 (0.271)	-0.38 (0.284)
LSMean difference (SE) vs Placebo <sup>(a)</sup>	-	-0.43 (0.250)
95% CI	-	(-0.925 to 0.061)
p-value	-	0.0857

(a) Analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment groups (lixisenatide and placebo arms), randomization strata of screening HbA<sub>1c</sub> (<8.0, ≥8.0%), randomization strata of screening sulfonylurea use (Yes, No), and country as fixed effects and baseline body weight as a covariate.

The comparison between lixisenatide group and the placebo group was achieved through appropriate contrasts.

The analysis excluded measurements obtained after the introduction of rescue medication and/or after the treatment cessation plus 3 days.

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC10887/CSR\_02/REPORT/PGM/eff\_ancova\_weight\_i\_t.sas  
OUT=REPORT/OUTPUT/eff\_ancova\_weight\_i\_t\_i.rtf (22APR2011 - 8:20)

### 2.26.3.2.4 自己測定 7 点血漿グルコース

多重性を考慮して段階的な検定手順を適用することにしており、先行する検定（体重）で統計的に有意な群間差が検証されなかったため、7 点 SMPG の変化量、及びそれ以降のパラメータ（FPG 及び救済治療が必要となった患者の割合）に関する検定は探索的に実施した。

平均 7 点 SMPG のベースラインから最終評価時までの変化量について、プラセボ群と比較したリキシセナチド群の調整平均の差 (95%信頼区間) は -1.35 mmol/L (-1.843, -0.861 mmol/L) [-24.36 mg/dL (-33.198, -15.512 mg/dL)] であり、低下が認められた。

SMPG のベースラインから各時点までの変化量のプラセボと比較した調整平均の差 (95%信頼区間) は、朝食後 2 時間で -4.75 mmol/L (-5.554, -3.946 mmol/L) [-85.56 mg/dL (-100.048, -71.080 mg/dL)]、昼食前で -1.73 mmol/L (-2.395, -1.074 mmol/L) [-31.25 mg/dL (-43.144, -19.350 mg/dL)]、昼

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

食後 2 時間で  $-1.51 \text{ mmol/L}$  ( $-2.365, -0.654 \text{ mmol/L}$ ) [ $-27.19 \text{ mg/dL}$  ( $-42.597, -11.786 \text{ mg/dL}$ )] であり、明らかな低下が認められた。

### 2.26.3.2.5 空腹時血漿グルコース

FPG のベースラインから最終評価時までの変化量について、リキシセナチド群のプラセボと比較した調整平均の差 (95%信頼区間) は  $-0.67 \text{ mmol/L}$  ( $-1.225, -0.112 \text{ mmol/L}$ ) [ $-12.04 \text{ mg/dL}$  ( $-22.062, -2.015 \text{ mg/dL}$ )] であり、低下が認められた。

### 2.26.3.2.6 救済治療が必要となった患者の割合

リキシセナチド群 154 名中 2 名 (1.3%) 及びプラセボ群 157 名中 5 名 (3.2%) が、二重盲検投与期間中に救済治療を受けた。

### 2.26.3.2.7 基礎インスリン量及び総インスリン量

1 日の基礎インスリン使用量のスクリーニングから最終評価時までの変化量を表 136 に示す。1 日の基礎インスリン使用量のスクリーニングから最終評価時までの変化量について、リキシセナチド群のプラセボ群と比較した調整平均の差 (95%信頼区間) は  $-1.29 \text{ U}$  ( $-2.097, -0.477$ ) であり、プラセボ群と比較して大きく減少した。一方で、HbA1c の低下は維持されていた (本 2.7.6 内 2.26.3.1 項参照)。

1 日の総インスリン使用量の変化量も基礎インスリンと同様であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 136 - 1 日の基礎インスリン使用量のスクリーニングから最終評価時までの変化量 - mITT 集団  
(EFC10887 試験)

Daily basal insulin dose (U)	Placebo (N = 157)	Lixisenatide (N = 154)
Screening		
Number	157	151
Mean (SD)	24.11 (14.18)	24.87 (14.02)
Median	20.00	22.00
Min : Max	10.0 : 90.0	10.0 : 100.0
Endpoint		
Number	157	151
Mean (SD)	24.10 (14.32)	23.44 (13.68)
Median	20.00	20.00
Min : Max	10.0 : 100.0	0.0 : 96.0
Change from screening to endpoint		
Number	157	151
Mean (SD)	-0.01 (2.69)	-1.42 (4.42)
Median	0.00	0.00
Min : Max	-16.0 : 10.0	-40.0 : 5.0
LSMean (SE) <sup>(a)</sup>	-0.11 (0.442)	-1.39 (0.458)
LSMean difference (SE) vs Placebo <sup>(a)</sup>	-	-1.29 (0.412)
95% CI	-	(-2.097 to -0.477)
p-value	-	0.0019

(a) Analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment groups (lixisenatide and placebo arms), randomization strata of screening HbA1c (< 8.0, ≥ 8.0%), randomization strata of screening sulfonylurea use (Yes, No), and country as fixed effects and screening basal insulin value as a covariate.

The comparison between lixisenatide group and the placebo group was achieved through appropriate contrasts. The analysis excluded measurements obtained after the introduction of rescue medication and/or after the treatment cessation.

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC10887/CSR\_02/REPORT/PGM/eff\_ancova\_insulinb\_i\_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/eff\_ancova\_insulinb\_i\_t\_i.tif (22APR2011 - 8:21)

### 2.26.3.2.8 グルコースエクスカージョン

グルコースエクスカージョンのベースラインから最終評価時までの変化量について、リキシセナチド群のプラセボと比較した調整平均の差 (95%信頼区間) は -7.22 mmol/L (-8.245, -6.204 mmol/L) [-130.15 mg/dL (-148.537, -111.763 mg/dL)] であり、低下が認められた。

### 2.26.4 安全性の評価

#### 2.26.4.1 曝露状況

累積曝露期間はリキシセナチド群で 65.0 人年、プラセボ群で 69.4 人年であり、両群で同程度であった。投与期間の中央値は両群とも 169.0 日であった。ほとんどの患者が治験薬の投与を 85 日間以上受

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

けており、その割合はリキシセナチド群で 90.9% (140/154 名)、プラセボ群で 94.3% (148/157 名) であった。

最終投与量別の患者数を表 137 に示す。二重盲検の治験薬投与期間終了時点で最終投与量が目標である 20 µg に達していた患者の割合は、プラセボ群で 99.4% (156/157 名)、リキシセナチド群で 81.8% (126/154 名) であった。

表 137 - 二重盲検の治験薬投与期間終了時点の最終用量別の患者数 - 安全性解析対象集団  
(EFC10887 試験)

Final Dose	Placebo (N = 157)	Lixisenatide (N = 154)
< 10 µg	0	0
10 µg	1 (0.6%)	11 (7.1%)
15 µg	0	17 (11.0%)
20 µg	156 (99.4%)	126 (81.8%)
> 20 µg	0	0

Dose = Dose of active drug or volume-matched placebo.

Note: Percentages are calculated using the number of safety patients as the denominator.

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC10887/CSR\_02/REPORT/PGM/cdc\_dose\_s\_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/cdc\_dose\_s\_t\_final\_i.rtf (22APR2011 - 8:18)

### 2.26.4.2 有害事象

#### 2.26.4.2.1 有害事象の要約

TEAE の要約を表 138 に示す。本治験中に死亡例がプラセボ群 1 名で報告された(患者番号\*L10887204、自殺既遂)。重篤な TEAE はプラセボ群で 9 名、リキシセナチド群で 10 名に報告された。TEAE のため治験薬の投与が中止された患者の割合は、プラセボ群で 3.2% (5/157 名)、リキシセナチド群で 9.1% (14/154 名) であった。リキシセナチド群で投与中止に至った主な有害事象は胃腸障害(器官別大分類)に属するものであった。

TEAE の発現率は、プラセボ群 70.1% (110/157 名)、リキシセナチド群 89.0% (137/154 名) であり、リキシセナチド群の方が高かった。これは主に、低血糖症と胃腸障害(器官別大分類)の発現率の差が関与しているものと考えられた。低血糖症の発現率は、プラセボ群 23.6% (37/157 名) に対しリキシセナチド群 43.5% (67/154 名)、胃腸障害(器官別大分類)の発現率はプラセボ群 14.6% (23/157 名) に対し、リキシセナチド群 61.0% (94/154 名) であった。リキシセナチド群で最も発現頻度が高かった胃腸障害は、悪心及び嘔吐であった。

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 138 - TEAE の要約- 安全性解析対象集団 (EFC10887 試験)

	Placebo (N=157)	Lixisenatide (N=154)
Patients with any TEAE	110 (70.1%)	137 (89.0%)
Patients with any serious TEAE	9 (5.7%)	10 (6.5%)
Patients with any TEAE leading to death	1 (0.6%)	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	5 (3.2%)	14 (9.1%)

TEAE: Treatment Emergent Adverse Event.

n (%) = number and percentage of patients with at least one adverse event.

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC10887/CSR\_02/REPORT/PGM/ae\_overview\_s\_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/ae\_overview\_s\_t\_i.rtf (22APR2011 - 8:22)

#### 2.26.4.2.2 有害事象

すべての TEAE を表 139 に示す。最も多く報告された TEAE は低血糖症、次いで悪心及び嘔吐であった。以下にその概要を記載する。また、下痢も高頻度に報告された有害事象であったため、概要を記載する。

##### 低血糖

低血糖症の発現率は、プラセボ群 23.6% (37/157 名) に対しリキシセナチド群で 43.5% (67/154 名) と高かった。

治験薬の投与中止に至った低血糖症はリキシセナチド群でのみ 154 名中 3 名 (1.9%) に発現した。いずれも基礎インスリン及びスルホニルウレア剤を併用していた。

リキシセナチド群では治験実施計画書で定義した症候性低血糖症に合致しない患者が 1 名含まれており、治験実施計画書で定義した症候性低血糖症の発現率は、プラセボ群 23.6% (37/157 名)、リキシセナチド群 42.9% (66/154 名) であった。血糖値が 60 mg/dL 未満となった症候性低血糖症の患者の発現率は、プラセボ群 20.4% (32/157 名)、リキシセナチド群 38.3% (59/154 名) であった。100 人年あたりの症候性低血糖症の発現件数は、プラセボ群で 144.3 件、リキシセナチド群で 292.7 件であった。重症症候性低血糖症は認められなかった。

スルホニルウレア剤の投与を受けなかった患者のサブグループでは、症候性低血糖症が発現した患者の割合はリキシセナチド群で 32.6% (15/46 名)、プラセボ群で 28.3% (13/46 名) と同程度であり、その 100 人年あたりの発現件数は、リキシセナチド群 147.9 件、プラセボ群 135.7 件であった。低血糖の発現率の違いは、主に基礎インスリンとスルホニルウレア剤の併用投与を受けた患者のサブグループで認められ、発現率はリキシセナチド群で 47.3% (52/110 名)、プラセボ群で 21.6% (24/111 名) であり、その 100 人年あたりの発現件数はリキシセナチド群で 353.5 件、プラセボ群 147.8 件であった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

症候性低血糖症の発現率を人口統計学的要因（性別、年齢、国）で解析した結果、性別、年齢層別の解析では発現率は両群で同程度であった。リキシセナチド群の症候性低血糖症の発現率は、韓国で 50.7% (34/67 名)、日本で 36.1% (26/72 名)、プラセボ群では韓国で 35.7% (20/56 名)、日本で 17.2% (15/87 名) であり、韓国の方がやや高かった。

### 悪心

悪心の発現率は、プラセボ群の 4.5% (7/157 名) に対し、リキシセナチド群で 39.6% (61/154 名) と高かった。

悪心の発現は投与後最初の 4 週間で最も多く、Week 4 から治験終了にかけて発現率は低下した。ほとんどの患者では Week 10 までに消失した。

ほとんどの悪心が軽度で治療なしで回復した。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悪心がほとんどであった。

治験中止に至った悪心は、リキシセナチド群にのみ 3.9% (6/154 名) で発現した。

### 嘔吐

嘔吐の発現率は、プラセボ群の 1.9% (3/157 名) に対し、リキシセナチド群で 18.2% (28/154 名) と高かった。

嘔吐の発現は投与後最初の 6 週間で最も多く、Week 6 から治験終了にかけて発現率は低下した。ほとんどの患者では Week 9 までに消失した。

ほとんどの嘔吐が軽度で治療なしで回復した。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嘔吐がほとんどであった。

治験中止に至った嘔吐は、リキシセナチド群にのみ 2.6% (4/154 名) で発現した。

### 下痢

下痢の発現率は、プラセボ群の 2.5% (4/157 名) に対し、リキシセナチド群で 6.5% (10/154 名) とやや高かった。

下痢の発現は投与後最初の 4 週間で最も多く、Week 4 から治験終了にかけて発現率は低下した。消失時期に関して一定の傾向はみとめられなかった。

ほとんどの下痢が軽度で治療なしで回復した。治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できると判断された下痢が両群とも主であった。

治験中止に至った下痢は、リキシセナチド群にのみ 0.6% (1/154 名) で発現した。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 139 - TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC10887 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=157)	Lixisenatide (N=154)
Any class	110 (70.1%)	137 (89.0%)
感染症および寄生虫症	34 (21.7%)	42 (27.3%)
鼻咽喉炎	20 (12.7%)	21 (13.6%)
上気道感染	1 (0.6%)	7 (4.5%)
膀胱炎	0	3 (1.9%)
毛包炎	1 (0.6%)	3 (1.9%)
爪真菌症	0	2 (1.3%)
副鼻腔炎	0	2 (1.3%)
急性副鼻腔炎	0	1 (0.6%)
急性扁桃炎	0	1 (0.6%)
胃腸炎	0	1 (0.6%)
インフルエンザ	3 (1.9%)	1 (0.6%)
爪囲炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)
鼻炎	0	1 (0.6%)
腔感染	1 (0.6%)	1 (0.6%)
咽頭扁桃炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)
癩風	0	1 (0.6%)
耳帯状疱疹	0	1 (0.6%)
気管支炎	2 (1.3%)	0
単純ヘルペス	1 (0.6%)	0
麦粒腫	1 (0.6%)	0
咽頭炎	1 (0.6%)	0
肺炎	1 (0.6%)	0
原発性異型肺炎	1 (0.6%)	0
口腔ヘルペス	1 (0.6%)	0
H1N1 インフルエンザ	2 (1.3%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	3 (1.9%)	0
乳癌	1 (0.6%)	0
直腸癌	1 (0.6%)	0
腎細胞癌	1 (0.6%)	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.6%)	2 (1.3%)
貧血	0	2 (1.3%)
リンパ節炎	1 (0.6%)	0
代謝および栄養障害	39 (24.8%)	71 (46.1%)
低血糖症	37 (23.6%)	67 (43.5%)
食欲減退	0	10 (6.5%)
低ナトリウム血症	0	1 (0.6%)
食欲亢進	1 (0.6%)	1 (0.6%)
糖尿病性足病変	0	1 (0.6%)
高脂血症	1 (0.6%)	0
精神障害	4 (2.5%)	2 (1.3%)
不眠症	2 (1.3%)	1 (0.6%)
閉経期うつ病	0	1 (0.6%)
不安	1 (0.6%)	0
自殺既遂	1 (0.6%)	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=157)	Lixisenatide (N=154)
神経系障害	19 (12.1%)	39 (25.3%)
頭痛	3 (1.9%)	16 (10.4%)
浮動性めまい	8 (5.1%)	13 (8.4%)
振戦	5 (3.2%)	7 (4.5%)
脳梗塞	0	2 (1.3%)
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.6%)	2 (1.3%)
傾眠	0	2 (1.3%)
注意力障害	0	1 (0.6%)
味覚異常	0	1 (0.6%)
感覚鈍麻	2 (1.3%)	1 (0.6%)
錯感覚	1 (0.6%)	1 (0.6%)
坐骨神経痛	0	1 (0.6%)
緊張性頭痛	0	1 (0.6%)
手根管症候群	1 (0.6%)	0
失神	1 (0.6%)	0
眼障害	10 (6.4%)	11 (7.1%)
霧視	0	5 (3.2%)
眼精疲労	0	1 (0.6%)
白内障	1 (0.6%)	1 (0.6%)
糖尿病性網膜症	4 (2.5%)	1 (0.6%)
眼脂	0	1 (0.6%)
眼瞼浮腫	0	1 (0.6%)
流涙増加	0	1 (0.6%)
睫毛乱生	0	1 (0.6%)
視力障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)
角膜びらん	1 (0.6%)	0
緑内障	1 (0.6%)	0
前房出血	1 (0.6%)	0
網膜出血	1 (0.6%)	0
閃輝暗点	1 (0.6%)	0
眼瞼そう痒症	1 (0.6%)	0
耳および迷路障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)
耳鳴	0	1 (0.6%)
回転性めまい	1 (0.6%)	0
心臓障害	1 (0.6%)	7 (4.5%)
動悸	1 (0.6%)	6 (3.9%)
不安定狭心症	0	1 (0.6%)
血管障害	9 (5.7%)	4 (2.6%)
高血圧	7 (4.5%)	2 (1.3%)
高血圧クリーゼ	0	1 (0.6%)
閉塞性動脈硬化症	0	1 (0.6%)
動脈硬化症	1 (0.6%)	0
潮紅	1 (0.6%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (4.5%)	8 (5.2%)
鼻漏	0	2 (1.3%)
口腔咽頭痛	0	2 (1.3%)
咳嗽	3 (1.9%)	1 (0.6%)
発声障害	0	1 (0.6%)
鼻閉	0	1 (0.6%)
上気道の炎症	0	1 (0.6%)
喘息	1 (0.6%)	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=157)	Lixisenatide (N=154)
鼻中隔弯曲	1 (0.6%)	0
湿性咳嗽	1 (0.6%)	0
あくび	1 (0.6%)	0
<b>胃腸障害</b>	<b>23 (14.6%)</b>	<b>94 (61.0%)</b>
悪心	7 (4.5%)	61 (39.6%)
嘔吐	3 (1.9%)	28 (18.2%)
腹部不快感	1 (0.6%)	11 (7.1%)
消化不良	0	11 (7.1%)
下痢	4 (2.5%)	10 (6.5%)
便秘	4 (2.5%)	8 (5.2%)
上腹部痛	1 (0.6%)	5 (3.2%)
腹部膨満	2 (1.3%)	3 (1.9%)
腹痛	3 (1.9%)	2 (1.3%)
胃炎	2 (1.3%)	2 (1.3%)
結腸ポリープ	2 (1.3%)	1 (0.6%)
齲歯	1 (0.6%)	1 (0.6%)
鼓腸	0	1 (0.6%)
びらん性胃炎	0	1 (0.6%)
胃食道炎	0	1 (0.6%)
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.6%)
胃腸障害	0	1 (0.6%)
歯肉腫脹	0	1 (0.6%)
歯肉炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)
痔核	0	1 (0.6%)
マロリー・ワイス症候群	0	1 (0.6%)
メレナ	0	1 (0.6%)
消化性潰瘍	0	1 (0.6%)
口内炎	0	1 (0.6%)
歯の障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)
心窩部不快感	0	1 (0.6%)
下腹部痛	1 (0.6%)	0
小腸炎	1 (0.6%)	0
胃潰瘍	1 (0.6%)	0
歯周炎	2 (1.3%)	0
腸管ポリープ	1 (0.6%)	0
<b>肝胆道系障害</b>	<b>1 (0.6%)</b>	<b>0</b>
肝障害	1 (0.6%)	0
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>8 (5.1%)</b>	<b>15 (9.7%)</b>
多汗症	2 (1.3%)	5 (3.2%)
冷汗	3 (1.9%)	2 (1.3%)
皮膚乾燥	0	2 (1.3%)
蕁麻疹	1 (0.6%)	2 (1.3%)
紅色汗疹	0	1 (0.6%)
そう痒症	0	1 (0.6%)
発疹	0	1 (0.6%)
脂漏性皮膚炎	0	1 (0.6%)
黄色皮膚	0	1 (0.6%)
湿疹	1 (0.6%)	0
皮下出血	1 (0.6%)	0
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>14 (8.9%)</b>	<b>18 (11.7%)</b>
背部痛	4 (2.5%)	4 (2.6%)
筋痙縮	0	4 (2.6%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=157)	Lixisenatide (N=154)
関節痛	3 (1.9%)	2 (1.3%)
筋骨格痛	1 (0.6%)	2 (1.3%)
関節周囲炎	2 (1.3%)	2 (1.3%)
腱炎	1 (0.6%)	2 (1.3%)
肋軟骨炎	0	1 (0.6%)
変形性関節症	0	1 (0.6%)
四肢痛	0	1 (0.6%)
筋骨格硬直	0	1 (0.6%)
筋肉痛	3 (1.9%)	0
筋炎	1 (0.6%)	0
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.6%)	0
弾発指	1 (0.6%)	0
椎間板突出	1 (0.6%)	0
腎および尿路障害	0	1 (0.6%)
尿失禁	0	1 (0.6%)
生殖系および乳房障害	2 (1.3%)	1 (0.6%)
子宮脱	0	1 (0.6%)
良性前立腺肥大症	1 (0.6%)	0
月経障害	1 (0.6%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (14.6%)	23 (14.9%)
無力症	12 (7.6%)	10 (6.5%)
疲労	2 (1.3%)	4 (2.6%)
異常感	0	3 (1.9%)
空腹	4 (2.5%)	2 (1.3%)
悪寒	0	1 (0.6%)
注射部位紅斑	0	1 (0.6%)
注射部位炎症	0	1 (0.6%)
浮腫	0	1 (0.6%)
末梢性浮腫	2 (1.3%)	1 (0.6%)
発熱	4 (2.5%)	1 (0.6%)
注射部位血腫	1 (0.6%)	0
注射部位刺激感	1 (0.6%)	0
非心臓性胸痛	2 (1.3%)	0
医療機器の問題	1 (0.6%)	0
臨床検査	4 (2.5%)	7 (4.5%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6%)	2 (1.3%)
血中ブドウ糖減少	1 (0.6%)	2 (1.3%)
リパーゼ増加	1 (0.6%)	1 (0.6%)
体重増加	0	1 (0.6%)
リンパ球形態異常	0	1 (0.6%)
隣酵素増加	1 (0.6%)	0
傷害、中毒および処置合併症	9 (5.7%)	10 (6.5%)
転倒	2 (1.3%)	5 (3.2%)
挫傷	0	2 (1.3%)
上肢骨折	1 (0.6%)	2 (1.3%)
軟骨損傷	0	1 (0.6%)
手骨折	0	1 (0.6%)
肋骨骨折	0	1 (0.6%)
交通事故	2 (1.3%)	1 (0.6%)
関節損傷	0	1 (0.6%)
眼外傷	0	1 (0.6%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=157)	Lixisenatide (N=154)
処置による疼痛	0	1 (0.6%)
外傷性白内障	1 (0.6%)	0
上腕骨骨折	1 (0.6%)	0
角膜損傷	1 (0.6%)	0
擦過傷	2 (1.3%)	0
皮膚裂傷	2 (1.3%)	0
下肢骨折	1 (0.6%)	0
外科および内科処置	0	1 (0.6%)
白内障手術	0	1 (0.6%)

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide group.

PGM=PRODOPS\AVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_10887\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_teae\_10887\_s\_t\_i.rtf (11JUL2011 - 13:41)

2.26.4.2.3 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 140 に示した。治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現状況も TEAE 全体の発現状況と同様であり、最も多く報告された因果関係が否定できない TEAE は低血糖症、次いで悪心及び嘔吐であった。

表 140 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC10887 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=157)	Lixisenatide (N=154)
Any class	39 (24.8%)	102 (66.2%)
代謝および栄養障害	21 (13.4%)	48 (31.2%)
低血糖症	21 (13.4%)	45 (29.2%)
食欲減退	0	8 (5.2%)
神経系障害	6 (3.8%)	17 (11.0%)
頭痛	1 (0.6%)	7 (4.5%)
浮動性めまい	2 (1.3%)	6 (3.9%)
振戦	3 (1.9%)	4 (2.6%)
傾眠	0	2 (1.3%)
注意力障害	0	1 (0.6%)
味覚異常	0	1 (0.6%)
眼障害	2 (1.3%)	2 (1.3%)
霧視	0	2 (1.3%)
閃輝暗点	1 (0.6%)	0
視力障害	1 (0.6%)	0
心臓障害	0	2 (1.3%)
動悸	0	2 (1.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.6%)	0
あくび	1 (0.6%)	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=157)	Lixisenatide (N=154)
胃腸障害	11 (7.0%)	77 (50.0%)
悪心	6 (3.8%)	55 (35.7%)
嘔吐	1 (0.6%)	26 (16.9%)
腹部不快感	1 (0.6%)	9 (5.8%)
消化不良	0	9 (5.8%)
便秘	2 (1.3%)	7 (4.5%)
下痢	2 (1.3%)	4 (2.6%)
腹部膨満	1 (0.6%)	3 (1.9%)
腹痛	0	1 (0.6%)
結腸ポリープ	0	1 (0.6%)
胃炎	0	1 (0.6%)
びらん性胃炎	0	1 (0.6%)
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.6%)
胃腸障害	0	1 (0.6%)
心窩部不快感	0	1 (0.6%)
下腹部痛	1 (0.6%)	0
歯肉炎	1 (0.6%)	0
肝胆道系障害	1 (0.6%)	0
肝障害	1 (0.6%)	0
皮膚および皮下組織障害	3 (1.9%)	5 (3.2%)
冷汗	1 (0.6%)	2 (1.3%)
多汗症	1 (0.6%)	2 (1.3%)
脂漏性皮膚炎	0	1 (0.6%)
皮下出血	1 (0.6%)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.6%)
筋骨格硬直	0	1 (0.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (7.0%)	14 (9.1%)
無力症	6 (3.8%)	6 (3.9%)
疲労	1 (0.6%)	2 (1.3%)
異常感	0	2 (1.3%)
悪寒	0	1 (0.6%)
空腹	2 (1.3%)	1 (0.6%)
注射部位紅斑	0	1 (0.6%)
注射部位炎症	0	1 (0.6%)
浮腫	0	1 (0.6%)
注射部位血腫	1 (0.6%)	0
注射部位刺激感	1 (0.6%)	0
発熱	1 (0.6%)	0
臨床検査	2 (1.3%)	1 (0.6%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.6%)
リパーゼ増加	1 (0.6%)	0
隣酵素増加	1 (0.6%)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.6%)
処置による疼痛	0	1 (0.6%)

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE related to investigational product.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide group.

PGM=PRODOPS\AVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_10887\_s\_t.sas  
OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_relation\_10887\_s\_t.i.rf (11JUL2011 - 13:42)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

2.26.4.2.4 死亡

プラセボ群の1名の患者が本治験中に自殺既遂した。

以下のその詳細を記載する。

1. 患者番号\*L10887204、自殺既遂、プラセボ群

患者情報：	患者番号*L10887204、アジア人、男性、58歳
有害事象名：	自殺既遂（死亡）
因果関係：	否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）
関連病歴：	糖尿病性網膜症、白内障、便秘
併用薬：	Insulin detemir
処置：	(該当せず)
経過：	Day 84、患者は仕事のストレスを訴えた。 Day 112、患者は仕事のストレスが続いていることを訴えた。 Day 160、患者は死亡し（首吊）、自殺と判断された。患者はイベント舞台及び舞台装置のプランナー/デザイナーを6年間、勤めていた。診療録ではうつ病や精神疾患の既往歴はなかった。妻の報告から、仕事上のトラブルが自殺の原因であった可能性が高いと考えられた。剖検は実施されなかった。循環器判定委員会は本事象を自殺と判定した。
転帰：	死亡（Day 160）

2.26.4.2.5 重篤な有害事象

すべての重篤な TEAE を表 141 に示す。重篤な TEAE は、リキシセナチド群 10 名（脳梗塞 2 名、上気道感染／手骨折、耳带状疱疹、結腸ポリープ、悪心、子宮脱、軟骨損傷、関節損傷、嘔吐／高血圧クレーゼ、各 1 名）とプラセボ群 9 名（自殺既遂、肺炎、乳癌、喘息、鼻中隔湾曲、結腸ポリープ／直腸癌、肝障害、下肢骨折、皮膚裂傷／網膜出血／前房出血、各 1 名）に発現した。

表 141 - 重篤な TEAE - 安全性解析対象集団（EFC10887 試験）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=157)	Lixisenatide (N=154)
Any class	9 (5.7%)	10 (6.5%)
感染症および寄生虫症	1 (0.6%)	2 (1.3%)
上気道感染	0	1 (0.6%)
耳带状疱疹	0	1 (0.6%)
肺炎	1 (0.6%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.3%)	0
乳癌	1 (0.6%)	0
直腸癌	1 (0.6%)	0
精神障害	1 (0.6%)	0
自殺既遂	1 (0.6%)	0

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=157)	Lixisenatide (N=154)
神経系障害	0	2 (1.3%)
脳梗塞	0	2 (1.3%)
眼障害	1 (0.6%)	0
前房出血	1 (0.6%)	0
網膜出血	1 (0.6%)	0
血管障害	0	1 (0.6%)
高血圧クリーゼ	0	1 (0.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.3%)	0
喘息	1 (0.6%)	0
鼻中隔彎曲	1 (0.6%)	0
胃腸障害	1 (0.6%)	3 (1.9%)
結腸ポリープ	1 (0.6%)	1 (0.6%)
悪心	0	1 (0.6%)
嘔吐	0	1 (0.6%)
肝胆道系障害	1 (0.6%)	0
肝障害	1 (0.6%)	0
生殖系および乳房障害	0	1 (0.6%)
子宮脱	0	1 (0.6%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.3%)	3 (1.9%)
軟骨損傷	0	1 (0.6%)
手骨折	0	1 (0.6%)
関節損傷	0	1 (0.6%)
皮膚裂傷	1 (0.6%)	0
下肢骨折	1 (0.6%)	0

n (%) = number and percentage of patients with at least one serious TEAE.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide group.

PGM=PRODOPS\AVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_10887\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_serious\_10887\_s\_t\_i.rtf (11JUL2011 - 13:42)

以下に、死亡例（前述）以外の 18 名の重篤な TEAE の詳細を記載する。

1. 患者号\*L10887040、脳梗塞、リキシセナチド群

患者情報： 患者番号\*L10887040、アジア人、女性、73 歳、発現時リキシセナチド 1 日 1 回（QD）20 µg  
 有害事象名： 脳梗塞（重篤）、嘔吐、悪心、腹部膨満、上肢骨折、転倒、  
 因果関係： 脳梗塞：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）  
 関連病歴： 高血圧、脳梗塞、冠動脈再建、脂質異常症  
 併用薬： Insulin glargine, glimepiride, fuvastatin sodium, diltiazem hydrochloride, artemisinin, thioctic acid, cimetidine, diazepam, levosulpiride, sucralfate  
 処置： 治験薬の投与中止（Day 121）  
 経過： [Day 1～6] 10 µg、[Day 7～14] 15 µg、[Day 15～121] 20 µgQD 投与。  
 Day 121、19:00 以降、運動筋肉の脱力、構語障害が発現した。  
 Day 122、3:00 に突然右片麻痺、全般的な失語症が発現し、直ちに緊急処置室に移送され、  
 脳の CT スキャンにより左中脳梗塞と診断され、同日入院した。治験責任医師は Day 121 で  
 治験薬の投与を中止し、重度の脳梗塞（報告事象:左中脳血管梗塞）として報告した。Metformin

\*新薬承認情報提供時に置き換え

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

hydrochloride と acarbose が投与された。退院時の記録によると、脳の MRI で左中脳動脈領域に急性の梗塞、古い梗塞（両前頭長葉脳室周囲に白い物質）、左近位内頸動脈の完全閉塞、両方の頸椎動脈起源の局所の重度な狭窄、右上小脳動脈の接合部位拡張、蝶形骨洞炎及び微小血管症が認められた。神経学的所見として、脳梗塞スケール 22、軽度の精神的傾眠状態、右側注視、全般的な失語症（流暢性、反復、名称、広範な障害）、顔面神経麻痺、運動性右片麻痺、右上下肢の痛覚刺激の反応低下）が認められた。中程度に重度の身体障害であった。リハビリテーション病院でリハビリを受けた。この時患者はまだ回復していなかった。

循環器判定委員会（CAC）は本事象を虚血性脳卒中と判定した。

転 帰： 未回復

### 2. 患者番号\*L10887117、脳梗塞、リキシセナチド群

患者情報： 患者番号\*L10887117、アジア人、女性、60歳、発現時リキシセナチド1日1回（QD）20 µg  
有害事象名： 脳梗塞（重篤）、呼吸不全（重篤）、流涎過多（重篤）、低血糖症  
因果関係： 全重篤な有害事象：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）  
関連病歴： 糖尿病性網膜症、黄斑浮腫、脂質異常症  
併用薬： Insulin human injection, isophane, fenofibrate  
処 置： 脳梗塞：治験薬の投与中止（Day 36）、呼吸不全、流涎過多：なし（治験薬投与中止後発現）  
経 過： [Day 1～7] 10 µg、[Day 8～14] 15 µg、[Day 15～36] 20 µg QD 投与。  
Day 36、15:30頃浮動性めまいが発現し、その後、嘔吐及び頭痛が認められた。右側の脱力と共にろれつが回らないことを自覚し、直ちに病院の集中治療室に搬送された。CT スキャンでは、左被膜内前部及び両脳室部に虚血性小梗塞が認められ、頭蓋内腫瘍及び出血は認められなかった。脳梗塞（報告事象名：脳梗塞、左大脳半球）と診断された。患者は入院し、重篤な有害事象として報告された。入院の間に血圧が上昇した(170/90-100 mm Hg)。Nicardipine drip の投与で血圧は安定した(130-140/70-80 mmHg)。Mannitol が6時間ごと、ranitidine IV が8時間ごとに投与された。治験薬の投与は同日、中止された。  
投与中止7日後（Day 43）、患者は呼吸困難となり、唾液分泌過多後、換気不全となった。集中治療室に搬送され、挿管が行われ人工呼吸器が装着された。呼吸不全の原因として、誤嚥性肺炎が考えられた。これらの有害事象は重篤な有害事象として報告された：呼吸不全（報告事象名：換気不全）、流涎過多（報告事象名：唾液分泌過多）。Ceftazidime IV と clindamycin が8時間ごとに投与された。  
投与中止12日後、抜管され、Day 50、ICU から退室した。  
投与中止22日後（Day 58）、患者は意識清明で、息切れの徴候はなく自然に会話ができ、同日、退院した。脳梗塞は同日回復したが、後遺症として右側の脱力が残った。  
治験責任医師によると、呼吸不全は、脳梗塞の進行性悪化が直接的な原因ではなく、不十分な看護が原因と考えられる唾液の貯溜と直接関連していた。呼吸不全及び唾液の誤嚥は脳梗塞の過程の一部であった。  
循環器判定委員会（CAC）は本事象を虚血性脳卒中と判定した。

転 帰： 脳梗塞：後遺症（Day 58／投与中止22日後）、呼吸不全、流涎過多：回復（Day 58）

### 3. 患者番号\*L10887240、耳帯状疱疹、リキシセナチド群

患者情報： 患者番号\*L10887240、アジア人、女性、77歳、発現時リキシセナチド1日1回（QD）20 µg  
有害事象名： 耳帯状疱疹（重篤）、食欲不振、腱炎  
因果関係： 耳帯状疱疹：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）  
関連病歴： 高血圧、脂質異常症、高尿酸血症、化膿性アテローム切開（左前胸部）、便秘、血便、大腸ポリープ、大腸ポリープ切除  
併用薬： Insulin glargine, isuprel-neo mistometer, carbocisteine, indometacin, acyclovir, neomycin sulfate, hyaluronate sodium, telmisartan, teprenone, bunazosin hydrochloride, azelnidipine, acetylsalicylic

\*新薬承認情報提供時に置き換え

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

### リクスミア皮下注

acid

処置： 治験薬の投与中断（Day 154～163）

経過： [Day 1～9] 10 µg、[Day 10～14] 15 µg、[Day 15～170] 20 µg（Day 154～163 は 0 µg）  
QD 投与。  
Day 150、浮動性めまいを感じ、重度の耳帯状疱疹（報告事象名：ラムゼイ・ハント症候群）が発現した。  
Day 154、入院し、重篤な有害事象として報告された。Loxoprofen sodium, betahistine mesilate, rebamipide, acyclovir, adenosine triphosphate disodium salt, mecobalamin, sodium bicarbonate 及び solita-T3 が投与された。治験薬の投与は、患者の依頼により Day 154 から Day 163 まで中断された。  
Day 162、退院した。  
Day 164、治験薬の投与が 1 日 1 回 20µg 投与で再開された。  
Day 171、患者から浮動性めまいのため、治験終了時評価予定日に来院できない旨が報告された。Day 170 で治験薬の投与が中止された。  
Day 176、最終来院時、耳帯状疱疹は回復途中であった。

転帰： 未回復

#### 4. 患者番号\*L10887083、結腸ポリープ、リキシセナチド群

患者情報： 患者番号\*L10887083、アジア人、男性、56 歳、発現時リキシセナチド 1 日 1 回（QD）15 µg

有害事象名： 結腸ポリープ（重篤）、低血糖症、嘔吐、腹部不快感

因果関係： 結腸ポリープ：否定できない（治験責任医師）／否定できない（治験依頼者）

関連病歴： 緑内障、脂質異常症、脂肪肝

併用薬： Insulin glargine, simvastatin

処置： 治験薬の投与継続

経過： [Day 1～6] 10 µg、[Day 7～11] 15 µg、[Day 12～54] 20 µg、[Day 55～167] 15 µg QD 投与。  
患者には治験開始前に消化管症状はなかったが、Day 36 に嘔吐が発現し（同日回復）、Day 43 から腹部不快感を訴えた（Day 188 に回復）。  
Day 48、定期健診で便潜血反応が陽性であったが（181 ng/mL）、次の日の検査では陰性であった（50 ng/mL）。  
Day 141、結腸内視鏡検査で 4 個の結腸ポリープ（報告事象名：結腸のポリープ）が発見され、2 個は同日に切除された。患者に結腸ポリープの家族歴はなかった。  
Day 169、入院し残りの 2 個のポリープが切除され、重篤な有害事象として報告された（発現日は Day 167）。  
Day 170、患者は回復し退院した。治験薬に対する処置は取られなかった。  
病理検査で、下行結腸のポリープ（No.1 及び 2）は腺腫（group 3）及び低いグレードの管状腺腫であった。S 字結腸のポリープ（No.3）は腺腫（group 3 相当）及び低いグレードの管状腺腫であった。いずれのポリープも腺腫と一致する低いグレードの核の異形の腺管が成長したものであった。

転帰： 回復（Day 170）

#### 5. 患者番号\*L10887135、上気道感染／手骨折、リキシセナチド群

患者情報： 患者番号\*L10887135、アジア人、女性、62 歳、発現時リキシセナチド 1 日 1 回（QD）20 µg

有害事象名： 上気道感染（重篤）、手骨折（重篤）、低血糖症、貧血、低ナトリウム血症、

因果関係： 両重篤な有害事象：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）

関連病歴： 高血圧、脂質異常症、爪真菌症、動脈硬化症、手根管症候群、上顎炎、甲状腺機能低下症、発疹

\*新薬承認情報提供時に置き換え

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

### リクスミア皮下注

**併用薬：** Insulin glargine, glimepiride, insulin, sarpogrelate, levothyroxine hydrochloride, lercanidipine, rosuvastatin, magnesium hydroxide, hydrochlorothiazide, losartan, platelet aggregation inhibitors excl heparin, atorvastatin calcium, telmisartan, levocetirizine, aceclofenac, cefradine, eperisone hydrochloride, amikacin, bromhexine hydrochloride, ceftazole, cimetidine, sodium chloride, tramadol hydrochloride

**処置：** 両重篤な有害事象：治験薬の投与継続

**経過：** [Day 1~7] 10 µg、[Day 8~14] 15 µg、[Day 15~166] 20 µg（以下の日は 0 µg：Day 49, 160, 163）QD 投与。  
Day 20、中等度の上気道感染（報告事象名：上部呼吸器感染）が発現した。治療薬が投与されたが、治験薬に対する処置は取られなかった。  
Day 50、上気道感染のため患者が入院したため、重篤な有害事象として報告された。治療薬が投与され、Day 57 には回復した。治験薬に対する処置は取られなかった。  
Day 146、第 5 指を不慮の事故で負傷し、中等度の手骨折（報告事象名：左小指の末節骨の開放骨折）を負った。  
Day 147、患者が入院したため、重篤な有害事象として報告された。患者は非観血的整復固定術及び爪の修復を受けた。  
Day 153、手骨折が回復し退院した。治験薬に対する処置は取られなかった。

**転帰：** 上気道感染：回復（Day 57）、手骨折：回復（Day 153）

---

## 6. 患者番号\*L10887026、関節損傷、リキシセナチド群

**患者情報：** 患者番号\*L10887026、アジア人、女性、49 歳、発現時リキシセナチド 1 日 1 回（QD）10 µg

**有害事象名：** 関節損傷（重篤）、咳嗽、悪心、嘔吐

**因果関係：** 関節損傷：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）

**関連病歴：** 高血圧、脂質異常症、胃炎、脂肪肝

**併用薬：** Insulin glargine, glimepiride, etizolam, barnidipine, hydrochlorothiazide, losartan potassium, mosapride citrate, caduet.

**処置：** 治験薬の投与中断（Day 2~6）

**経過：** [Day 1~10] 10 µg（Day 2~6 は 0 µg）、[Day 11~12] 15 µg QD 投与。  
Day 2、自宅で誤って転倒し、関節損傷（報告事象名：左膝骨軟骨損傷）を負った。低血糖症の症状はなく、左膝関節軟骨手術のため入院した。関節鏡視下部分半月板切除術及び軟骨形成術が実施され、loxoprofen, streptokinase 及び cefaclor が投与された。治験薬の投与は、Day 2 から Day 6 まで中断された。  
Day 6、回復し退院した。同日、治験薬の投与は中断中であったが、中等度の悪心及び嘔吐が発現した。  
Day 7、治験薬の投与が 1 日 1 回 10 µg で再開され、Day 11、1 日 1 回 15 µg に増量された。膝関節損傷の治療薬に加えて cimetidine 及び mosapride citrate が投与された。  
Day 13、治験薬の投与が中止された。悪心と嘔吐は Day 34 には回復した。

**転帰：** 回復（Day 6）

---

## 7. 患者番号\*L10887272、子宮脱、リキシセナチド群

**患者情報：** 患者番号\*L10887272、アジア人、女性、71 歳、発現時リキシセナチド 1 日 1 回（QD）10 µg

**有害事象名：** 子宮脱（重篤）、低血糖症

**因果関係：** 子宮脱：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）

**関連病歴：** 高血圧、動脈修復、筋の良性新生物

**併用薬：** Insulin glargine, gliclazide, humulin R, metronidazole, calcium gluconate, potassium chloride, povidone-iodine, amlodipine, solutions for parenteral nutrition, almagate, cefixime, iron succinyl protein complex

**処置：** 治験薬の投与中止（Day 154）

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

経過： [Day 1～8] 10 µg、 [Day 9～42] 15 µg、 [Day 43] 0 µg、 [Day 44～154] 10 µg (Day 49 は 0 µg) QD 投与。  
Day 121、患者は子宮脱（報告事象名：子宮の脱出）を発現した。患者は3年前（2007年）に筋腫と診断されていたため、治験責任医師は、当初、筋腫による膣出血として報告していた。患者は、Day 121以降、膣出血の外来治療を受けていた。治験薬に対する処置は取られなかった。  
Day 154、子宮脱の悪化から患者は入院し、重篤な有害事象として報告された。治験薬の投与は中止された。  
Day 155、筋腫摘出術を受けた。  
Day 158、膀胱直腸瘤を伴う子宮脱のため、前後膣会陰縫合を伴う膣式子宮全摘術を受けた。筋腫は認められなかった。

転 帰： 回復（Day 182/投与中止 28日後）

---

8. 患者番号\*L10887021、軟骨損傷、リキシセナチド群

患者情報： 患者番号\*L10887021、アジア人、女性、65歳、発現時リキシセナチド 1日1回（QD）20 µg  
有害事象名： 軟骨損傷（重篤）、爪真菌症、嘔吐、上腹部痛、悪心、不安定狭心症  
因果関係： 軟骨損傷：否定できる（治験責任医師）/否定できる（治験依頼者）  
関連病歴： 脂質異常症、甲状腺の新生物、上腕骨骨折、変形性膝関節炎  
併用薬： Insulin glargine, glimepiride, cetraxate hydrochloride, beraprost sodium, irbesartan, almagate, pregabalin, rosuvastatin calcium, terbinafine hydrochloride, ranitidine hydrochloride, meloxicam, pemeton, alendronate sodium, cefixime, metoprolol tartrate, acetylsalicylic acid, clopidogrel sulfate, nicorandil  
処 置： 治験薬の投与継続  
経 過： [Day 1～7] 10 µg、 [Day 8～14] 15 µg、 [Day15～179] 20 µg (Day 166は 0 µg) QD 投与。  
Day 79、既往症の変形性膝関節炎による軟骨損傷（報告事象名：右膝の内部軟骨断裂）が発現して入院し、重篤な有害事象として報告された。  
Day 80、患者は軟骨切除及びデブリドマン（関節鏡視下）を受け、治療薬として batroxobin、paracetamol、misoprostol、talinflumate、pronase、netilmicin sulfate、cefotiam が投与された。  
Day 94、患者は退院した。治験薬に対する処置は取られなかった。

転 帰： 回復（Day 106）

---

9. 患者番号\*L10887056、悪心、リキシセナチド群

患者情報： 患者番号\*L10887056、アジア人、女性、77歳、発現時リキシセナチド 1日1回（QD）20 µg  
有害事象名： 悪心（重篤）、下痢、低血糖症、無力症  
因果関係： 悪心：否定できない（治験責任医師）/否定できない（治験依頼者）  
関連病歴： 狭心症、末梢動脈閉塞性疾患、高血圧  
併用薬： Insulin glargine, gliclazide, atorvastatin calcium, hyzaar, acetylsalicylic acid, isosorbide mononitrate, trimetazidine hydrochloride, ibandronate sodium, paracetamol, domperidone maleate, gabapentin, tramadol, ketoprofen, calcium carbonate, colecalciferol, diltiazem, alprazolam  
処 置： 治験薬の投与中止（Day 133）  
経 過： [Day 1～7] 10 µg、 [Day 8～11] 15 µg、 [Day12～133] 20 µgQD 投与。  
Day 18、軽度の悪心が発現した。悪心は無治験で翌日消失した。  
Day100、軽度の悪心が発現したが、無治療で同日消失した。  
Day 131、重度の悪心が発現し、食事の摂取ができなかった。  
Day 134、低血糖症が疑われたため入院し、悪心は重篤な有害事象として報告された。低血糖症は確認されなかった。治験薬の投与は中止され、治療のため metoclopramide hydrochloride、smectite、ranitidine、mosapride citrate、solgreen が投与された。

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

転 帰 : 回復 (Day 135 / 投与中止 2 日後)

10. 患者番号\*L10887248、嘔吐／高血圧クリーゼ、リキシセナチド群

患者情報 : 患者番号\*L10887248、アジア人、女性、63 歳、いずれも発現時リキシセナチド用量不明  
有害事象名 : 嘔吐 (重篤)、高血圧クリーゼ (重篤)、食欲減退、動悸、振戦、傾眠、低血糖症、悪心、腹痛、副鼻腔炎、無力症  
因果関係 : 嘔吐 : 否定できない (治験責任医師) / 否定できない (治験依頼者)  
高血圧クリーゼ : 否定できる (治験責任医師) / 否定できる (治験依頼者)  
関連病歴 : 高血圧、関節炎、緑内障  
併用薬 : Insulin human injection isophane, amlodipine, travoprost, famotidine, omeprazole, Decold, alprazolam, losartan, celecoxib, amlodipine  
処 置 : 治験薬の投与継続  
経 過 : [Day 1] 10 µg、[Day 6] 15 µg、[Day 13, 27] 20 µg、[Day 35] 0 µg、[Day 41] 15 µg、[Day 60, 81, 111] 10 µg、[Day 151] 0 µg、[Day 167] 10 µg QD 投与。(これ以外の日の用量は不明)

Day 18 (9 : 00)、中等度の嘔吐 (報告事象名 : 薬物との関連が考えられる嘔吐) が発現した。9:27、患者の親戚が施設に電話してきた。患者には中等度の悪心と低血糖症の症状 (震え、浮動性めまい、空腹) が発現していた。血糖値は 5.4 mmol/L (98 mg/dL) であった。患者には悪心を減少させるために無糖の飴をなめるように指導された。約 1 時間後、親戚からの電話で、摂取した食物を 5、6 回嘔吐したとの報告があり、患者にはしびれ感、全身脱力も発現していたため、病院に搬送された。病院に到着した時、血圧は 200 / 80 mm Hg、末梢血糖値は 12.9 mmol/L (232.2 mg/dL) であった。治療薬として famotidine が投与された。嘔吐の再発が認められ、電解質が検査された。14 : 00 頃、さらなる嘔吐は発現しなかった。全四肢のしびれ感、頭痛、軽度の悪心及び心窩部痛を訴えた。治験責任医師によると、全四肢のしびれ感は一過性の血圧上昇によるものか、電解質失調によるものではないかとのことであった。嘔吐は医学的に重篤な有害事象と判断され、重篤な有害事象として報告された。患者には血圧上昇による悪心、嘔吐の既往歴はなかった。同日、救急治療室を退院した。治験責任医師は、嘔吐と治験薬との因果関係は否定できないと判断したが、治験薬に対する処置は取られなかった。

Day 46、患者は中等度の高血圧クリーゼ (報告事象名 : 高血圧切迫症) で入院した (210 / 100 mm Hg)。治験薬の最終投与日は Day 41 であった。治療薬として xanon、celecoxib、amlodipine besilate、losartan が投与された。

Day 48、高血圧クリーゼは回復した。高血圧クリーゼについては、因果関係は否定できると判断された。

転 帰 : 嘔吐 : 回復 (Day 18)、高血圧クリーゼ : 回復 (Day 48)

11. 患者番号\*110887311、肺炎、プラセボ群

患者情報 : 患者番号\*L10887311、アジア人、女性、67 歳、発現時プラセボ  
有害事象名 : 肺炎 (重篤)、不眠症、無力症、糖尿病性ニューロパチー  
因果関係 : 肺炎 : 否定できる (治験責任医師) / 否定できる (治験依頼者)  
関連病歴 : 糖尿病性網膜症、糖尿病性ニューロパチー、糖尿病性腎症、高血圧、脂質異常症、貧血、便秘、慢性副鼻腔炎、喘息、不眠症  
併用薬 : Novomix 30 flexpen, magnesium oxide, valsartan, ramipril, furosemide, theophylline, cloperastine hydrochloride, dimenhydrinate, beraprost sodium, pregabalin, ezetimibe + simvastatin, dulcodos, acetylcysteine, ferrous sulfate, bupropion hydrochloride, etizolam, pregabalin  
処 置 : 治験薬の投与継続  
経 過 : Day 155、痰及び発熱を伴う咳嗽が発現し、来院した。中等度の肺炎と診断された。

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Day 160、肺炎は重篤となり、患者は治療のため入院した。治療薬として、amikacin sulfate、ceftazole、cimetidine、codenal、carbocisteine が投与された。  
Day 168、患者の状態は改善し回復したため退院した。

転 帰： 回復 (Day 168)

---

12. 患者番号\*L10887215、乳癌、プラセボ群

---

患者情報： 患者番号\*L10887215、アジア人、女性、66歳、発現時プラセボ  
有害事象名： 乳癌（重篤）、無力症、悪心  
因果関係： 乳癌：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）  
関連病歴： 糖尿病性網膜症、糖尿病性ニューロパチー、不整脈、骨盤の変性関節炎  
併用薬： Insulin glargine, glimepiride, metformin, raloxifene hydrochloride, lekovit CA  
処 置： 治験薬の投与中止 (Day 145)  
経 過： 治験薬投与開始約3か月後、定期健康診断にて乳房腫瘍が発見された。腫瘍は生検で悪性と確認され、乳癌と診断された。  
Day 145、患者は入院した。  
Day 146、乳房切除術、センチネルリンパ節生検（左）及びリンパ節郭清（左）が実施された。治験薬の投与は中止された。  
患者はdoxorubicinの化学療法を受けた（Day 173: サイクル1、Day 194: サイクル2、Day 217: サイクル3）  
Day 161、乳癌は回復と判断された。  
転 帰： 回復 (Day 161／投与中止16日後)

---

13. 患者番号\*L10887256、結腸ポリープ／直腸癌、プラセボ群

---

患者情報： 患者番号\*L10887256、アジア人、男性、59歳、発現時プラセボ  
有害事象名： 結腸ポリープ（重篤）、直腸癌（重篤）  
因果関係： 全重篤な有害事象：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）  
関連病歴： 脂質異常症、痔核、痛風、胆石症  
併用薬： Insulin detemir, glimepiride, acetylsalicylic acid, atorvastatin  
処 置： 結腸ポリープ：治験薬の投与継続、直腸癌：治験薬の投与中止 (Day 74)  
経 過： Day 56、便潜血反応が陽性だった。  
Day 70、結腸ポリープ（報告事象名：大腸ポリープ）が発見され、患者は入院した。下部内視鏡検査でS字結腸と直腸に癌が認められた。超音波内視鏡検査及び生検が行われ、結腸ポリープが認められた。ポリープの切除が行われた。  
Day 71、結腸ポリープは回復と判断された。同日、治験薬の投与は中断された。腹部骨盤腹部の単純CT血管造影が実施され周囲壁の肥厚、漿液性の腹膜浸潤の疑い、やや肥大化したリンパ節、腫瘍周囲血管増殖、転移性病巣と左腎嚢胞の不明瞭化が認められた。患者は手術のために当院を紹介され退院した。  
Day 72、治験薬の投与が再開された。  
Day 73、直腸癌（報告事象名：直腸癌）が確認され、医学的に重篤と判断された。出血及び狭窄のため早急の手術が必要と判断された。  
Day 75、治験が中止された。  
Day 78、患者は入院した。  
Day 80、手術（直腸下部前部の切除）が行われた。組織病理学検査の結果は、直腸及びS状結腸切片は中分化管状腺癌、リンパ節切片は転移なしであった。  
Day 120、直腸癌は回復と判断された。  
転 帰： 結腸ポリープ：回復 (Day 71)、直腸癌：回復 (Day 120／投与中止46日後)

---

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

14. 患者番号\*L10887101、皮膚裂傷／前房出血／網膜出血、プラセボ群

患者情報： 患者番号\*L10887101、アジア人、男性、57歳、発現時プラセボ  
有害事象名： 皮膚裂傷（重篤）、前房出血（重篤）、網膜出血（重篤）、緑内障、外傷性白内障  
因果関係： 全重篤な有害事象：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）  
関連病歴： 高血圧、除脈、上室性期外収縮、脂肪肝  
併用薬： Insulin glargine, pilsicainide hydrochloride, olmesartan medoxomil, influenza virus polyvalent, heparinoid, diflucortolone valerate, valisone-G, pirenoxine, tranexamic acid, dorzolamide hydrochloride, pilocarpine hydrochloride.  
処置： 治験薬の投与中断（Day 102～104、107、109）  
経過： Day 101、タイヤに空気を入れている際にタイヤが破裂し、左眼を打った。いずれも重度の皮膚裂傷（報告事象名：左眼瞼裂傷）、網膜出血（報告事象名：左眼硝子体及び網膜出血）、前房出血（報告事象名：左前房出血）、及び出血（報告事象名：網膜鋸状縁）が発現し、眼科に搬送され、同日、入院した。眼瞼の創傷に対して40針の縫合が行われた。  
Day 103、前房出血及び硝子体出血の軽快後、左眼の外傷性鋸状縁に対して網膜光凝固療法（レーザー療法）が実施された。  
Day 110、患者は退院した。  
転帰： 皮膚裂傷：回復（Day 120）、前房出血、網膜出血：回復（Day 165）

15. 患者番号\*L10887020、喘息、プラセボ群

患者情報： 患者番号\*L10887020、アジア人、女性、61歳、発現時プラセボ  
有害事象名： 喘息（重篤）、鼻咽頭炎  
因果関係： 喘息：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）  
関連病歴： 喘息、薬物アレルギー、脂肪肝、胃潰瘍、胃炎、胃腸障害  
併用薬： Insulin glargine, furosemide, potacol R, potassium aspartate, rilmazafone hydrochloride, fexofenadine hydrochloride, fluticasone propionate, montelukast sodium, carbocysteine, prednisolone, procaterol hydrochloride, zolpidem tartrate  
処置： 治験薬の投与中断（Day 159～167）  
経過： Day 156、重度の喘息（報告事象名：気管支喘息）が発現した。風邪の症状が発現し、salbutamol sulfate が投与された。自宅で経過を観察したが、喘息は軽快しなかった。  
Day 159、喘息は回復せず、呼気延長が認められ、呼吸困難も発現したため救急外来を受診した。酸素飽和度は95%であった。持続的な喘息発作に対して気管支拡張薬及びステロイドが投与された。Theophylline 及び methylprednisolone sodium succinate の生食による点滴静注及び insulin human が投与された。呼吸困難が続いたため、hydrocortisone sodium succinate の点滴静注が追加された。その後症状は回復し、患者は帰宅したが、喘息発作が再び認められたため再度来院し、入院した。治験薬の投与は Day 159～167、中断された。  
Day 160、procaterol hydrochloride hydrate の吸入、cefepime dihydrochloride hydrate の点滴静注が追加投与された。安静にし治療を受けていたが、咳嗽、痰及び気道狭窄が持続していた。  
Day 161、酸素飽和度は90～92%で、咳嗽及び黄色の痰は持続していたが、息切れは回復した。気管支拡張薬及びステロイドは中止された。  
Day 162、酸素飽和度は92%で、咳嗽は減り、黄色又は白色の痰が認められた。肺音は正常で喘鳴は認められなかった。  
Day 167、喘鳴及び咳嗽は認められず、酸素飽和度は95%であった。患者は回復し退院した。  
Day 168、治験薬の投与が再開された。  
転帰： 回復（Day 167）

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

16. 患者番号\*L10887289、鼻中隔湾曲、プラセボ群

患者情報： 患者番号\*L10887289、アジア人、男性、58歳、発現時プラセボ  
有害事象名： 鼻中隔湾曲（重篤）、鼻咽頭炎、インフルエンザ、弾発指  
因果関係： 鼻中隔湾曲：否定できる（治験責任医師）／否定できる（治験依頼者）  
関連病歴： いびき、脂肪肝、高血圧、脂質異常症  
併用薬： Insulin glargine, glimepiride, amlodipine besilate, candesartan cilexetil, carteolol hydrochloride, rosuvastatin calcium, kyorin AP2, cyproheptadine hydrochloride, oseltamivir phosphate, dimemorfan phosphate, codeine phosphate, ibuprofen, Plantago spp. extract, Marzule S, dextromethorphan hydrobromide, korutaijin  
処置： 治験薬の投与継続  
経過： Day 85、いびき症状のため耳鼻咽喉科を受診し、鼻中隔湾曲（報告事象名：湾曲した鼻中隔）と診断された。患者は治験開始前からいびきを認識しており、症状は悪化していなかった。Pranlukast 及び fluticasone propionate が投与された。鼻中隔湾曲に対する手術が Day 207 に計画された。治験薬に対する処置は取られなかった。  
Day 155、患者は持続陽圧気道圧療法と共に終夜睡眠ポリグラフ検査を受けるために入院した。  
Day 156、検査が終了し患者は退院した。検査結果は、平均 SpO<sub>2</sub> 97%、最低 SpO<sub>2</sub> 28%、無呼吸の合計回数は12回で、無呼吸期間は最長で43.5秒であった。  
Day 169、治験薬の最終投与が行われ治験薬の投与が完了した。  
Day 214、鼻中隔湾曲の手術のために入院し、両側の鼻閉塞の訴えがあった。  
Day 215、粘膜下鼻甲介切除術（アデノイド切除術）が実施された。  
Day 222、退院した。  
Day 246、完全に回復した。  
転帰： 回復（Day 246）

17. 患者番号\*L10887200、肝障害、プラセボ群

患者情報： 患者番号\*L10887200、アジア人、女性、59歳、発現時プラセボ  
有害事象名： 肝障害（重篤）、低血糖症、下痢、嘔吐、発熱、  
因果関係： 肝障害：否定できない（治験責任医師）／否定できない（治験依頼者）  
関連病歴： 胆石症、胆嚢切除、原発性硬化性胆管炎  
併用薬： Insulin glargine, etizolam, senna alexandrina, zopiclone, ursodeoxycholic acid, allopurinol, flunitrazepam, spironolactone, lafutidine, zolpidem tartrate, glycyrrhizic acid.  
処置： 治験薬の投与中止（Day 28）  
経過： Day 29、定期的血液検査のために来院したが、患者は、2日間、発熱、倦怠感の風邪の症状があると訴えた。倦怠感は持続しており、眼球黄染が認められた。血液検査の結果肝機能検査値が上昇しており（下記）、治験薬の投与は中止された。腹部エコー及びCT所見では、総胆管の腫脹が認められた。担当医は、治験薬による薬剤性の肝障害を強く疑い、重度の肝障害（報告事象名：急性肝障害）で医学的に重篤な事象と判断され重篤として報告された。担当医は入院を勧めたが、患者は拒否した。  
投与中止4日後（Day 32）、血液検査で肝機能検査値の改善が認められた（下記）。患者は入院及び治療薬の投与を拒否し、外来での通院が続けられた。  
投与中止15日後（Day 43）、肝機能検査値の改善が引き続き認められた（AST及びALTは正常化、GGT、総ビリルビン及び直接ビリルビンは高値）。眼球黄染及び倦怠感の症状は消失していた。抗体検査及びウイルス検査が実施されたが、いずれも異常は認められなかった。  
投与中止20日後（Day 48）、磁気共鳴胆管膵管造影検査が実施されたが異常所見は認められず、GGTが依然上昇していたものの改善傾向が認められた。自覚症状は認められなかつ

\*新薬承認情報提供時に置き換え

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

た。

投与中止 57 日後 (Day 85)、追跡検査のため来院時の検査では、AST 及び GGT の上昇傾向が再び認められた (下記) が、これら肝機能検査値の上昇は、アルコール摂取と関係があるものと考えられた。

ALT (基準範囲 6-34 IU/L) : 39 (Day-21), 36 (Day 1), 1725 (Day 29), 431 (Day 32),  
18\*(Day 57), 53\*(Day 85)

AST (基準範囲 9-34 IU/L) : 54 (Day-21), 52 (Day 1), 2859 (Day 29), 131 (Day 32),  
34\*(Day 57), 75\*(Day 85)

GGT (基準範囲 5-50 IU/L) : 119 (Day-21), 133 (Day 1), 350 (Day 29), 406 (Day 32),  
140\* (Day 57), 165\*(Day 85) \* : 別の検査施設での測定値

転 帰 : 回復 (Day 85 / 投与中止 57 日後)

---

## 18. 患者番号\*L10887081、下肢骨折、プラセボ群

---

患者情報 : 患者番号\*L10887081、アジア人、男性、65 歳、発現時プラセボ

有害事象名 : 下肢骨折 (重篤)、便秘

因果関係 : 下肢骨折 : 否定できる (治験責任医師) / 否定できる (治験依頼者)

関連病歴 : 脳血管発作

併用薬 : Insulin glargine, calcium dobesilate, acetylsalicylic acid, levothyroxine sodium, nicergoline, carbamazepine, thioctic acid, atorvastatin

処 置 : 治験薬の投与継続

経 過 : Day 50、交通事故で中等度の下肢骨折 (報告事象名 : 右下肢骨折) を負い入院した。痛みに対して、鎮痛剤及び筋弛緩剤の治療薬が投与された。手術が次の週に予定された。治験薬に対する処置は取られなかった。

Day 55、観血的整復固定術を受けた。

Day 72、患者は退院した。

Day 145、下肢骨折は回復したと判断された。

転 帰 : 回復 (Day 145)

---

## 2.26.4.2.6 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE を表 142 に示す。TEAE のため治験薬の投与を中止した患者の割合は、リキシセナチド群で 9.1% (14/154 名)、プラセボ群で 3.2% (5/157 名) であった。両群間の差は主に Day 28 までの早期の中止率の差に関連していた。リキシセナチド群で投与中止の原因となった主な有害事象は胃腸障害 (器官別大分類) に属する有害事象であり、最も多く報告された事象は悪心及び嘔吐であった。リキシセナチド群で投与中止に至った 14 名のうち、悪心は 6 名、嘔吐は 4 名であった。

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 142 - 治験薬の投与中止に至った TEAE- 安全性解析対象集団 (EFC10887 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=157)	Lixisenatide (N=154)
Any class	5 (3.2%)	14 (9.1%)
感染症および寄生虫症	0	1 (0.6%)
耳帯状疱疹	0	1 (0.6%)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	3 (1.9%)	0
乳癌	1 (0.6%)	0
直腸癌	1 (0.6%)	0
腎細胞癌	1 (0.6%)	0
代謝および栄養障害	0	3 (1.9%)
低血糖症	0	3 (1.9%)
精神障害	1 (0.6%)	0
自殺既遂	1 (0.6%)	0
神経系障害	0	3 (1.9%)
脳梗塞	0	2 (1.3%)
浮動性めまい	0	1 (0.6%)
胃腸障害	0	9 (5.8%)
悪心	0	6 (3.9%)
嘔吐	0	4 (2.6%)
腹部膨満	0	1 (0.6%)
下痢	0	1 (0.6%)
肝胆道系障害	1 (0.6%)	0
肝障害	1 (0.6%)	0
生殖系および乳房障害	0	1 (0.6%)
子宮脱	0	1 (0.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (1.3%)
無力症	0	1 (0.6%)
疲労	0	1 (0.6%)

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE leading to permanent treatment discontinuation.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide group.

PGM=PRODOPS\AVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_10887\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_discont\_10887\_s\_t.i.rtf (11JUL2011 - 13:42)

2.26.4.2.7 その他の注目すべき有害事象

**注射部位反応：**

注射部位反応はプラセボ群、リキシセナチド群、いずれも 1.3% (それぞれ、2/157 名及び 2/154 名) で報告された。いずれの注射部位反応も重篤又は重度ではなく、また投与中止に至った TEAE でもなかった。注射部位反応が発現した患者のうち、リキシセナチド群の 2 名は抗リキシセナチド抗体陽性であった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

### アレルギー反応：

治験薬投与期間中に、治験責任医師からアレルギー反応の可能性のある事象としてリキシセナチド群で5件、プラセボ群で2件が報告された。

これらの事象のうち2件（いずれもリキシセナチド群）は、アレルギー反応評価委員会によりアレルギー反応の可能性があると判定された。

- 1件は蕁麻疹であり、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。蕁麻疹は、治験終了で治験薬の投与を終了した後、治療薬投与（外用デキサメタゾン3日間塗布）により消失した。この患者は抗リキシセナチド抗体陰性であった。
- 1件はアレルギー性鼻炎であり、治験薬との因果関係が否定できると判断された。アレルギー性鼻炎は、治験薬投与中に消失した。この患者は抗リキシセナチド抗体陽性であった。

### 膵炎の疑い：

本治験中、膵炎の症例は報告されなかった。プラセボ群で膵酵素増加、リキシセナチド群でリパーゼ増加の各1件の有害事象が報告された。

プラセボ群の1名（患者番号\*L10887099）で、リパーゼがDay 85に461 IU/Lまで上昇し（基準値上限の4.6倍）、アミラーゼがDay 99に282 IU/Lまで上昇した（基準値上限の2.4倍）。超音波検査及びCTスキャンで膵臓に異常は認められなかった。治療薬は投与されなかったが、いずれの値もDay 105には基準範囲に戻った。

リキシセナチド群の1名（患者番号\*L10887246）で、Day 33に下痢の後リパーゼが軽度上昇した。リパーゼの最大値は、224.0 IU/L（基準値上限の2.2倍）、アミラーゼの最大値は115 IU/L（基準値上限の1.0倍）であった。治験薬の投与はDay 41からDay 57に一時中断された。MRI所見に異常は認められなかった。治療薬は投与されなかったが、患者はDay 58には回復し、治験は継続され完了した。

### カルシトニン増加：

TEAEとして報告されたカルシトニンの増加はなく、二重盲検投与期間中にカルシトニンの値が20 pg/mL以上となった患者はいなかった。

### 心血管事象：

心臓障害（器官別大分類）に属するTEAEがリキシセナチド群154名中動悸6名、不安定狭心症1名、計7名（4.5%）、プラセボ群157名中動悸1名（0.6%）で報告された。不安定狭心症は重篤とは判断されず、治験薬の投与中止には至らなかった。

\*新薬承認情報提供時に置き換え

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

### 2.26.4.3 臨床検査

脂質パラメータに関する PCSA の全体的な発生率は低く、両群で同程度であった。

膵酵素関しては、プラセボ群 1 名にリパーゼに関する PCSA が認められ、有害事象（膵酵素増加）として報告された。アミラーゼ上昇 (> 基準値上限の 3 倍) はいずれの投与群にも認められなかった。

腎機能パラメータに関する PCSA の全体的な発生率は両群で同程度であった。

肝機能パラメータに関する PCSA は、リキシセナチド群ではいずれの患者でも認められなかった。プラセボ群の 1 名（患者番号\*L10887200）は、急性肝障害の重篤な有害事象が発現した患者であり、ALT、AST、及びビリルビンに PCSA が認められた。

治験薬投与期間中にカルシトニンの値が 20 ng/L 以上となった患者はいなかった。プラセボ群の 1 名（患者番号\*L10887022）ではベースライン時のカルシトニン値が 20 ng/L であったが、治験中、この値は低下した。

### 2.26.4.4 バイタルサイン及び心電図

収縮期血圧の平均値 ± 標準偏差のわずかな低下が両群で認められ、リキシセナチド群で  $-0.4 \pm 16.3$  mm Hg、プラセボ群で  $-2.4 \pm 14.6$  mm Hg であった。両群とも拡張期血圧及び仰臥位の心拍数に意味のある変動は認められなかった。

ベースラインからの収縮期血圧の上昇又は低下は、両群ともわずかな患者に単発でしか報告されなかった。リキシセナチド群では拡張期血圧又は心拍数に関して PCSA が認められた患者は報告されなかったが、プラセボ群では少数の患者が報告された。

リキシセナチド群では、治験薬投与期間中に臨床的に重要と考えられる心電図の異常が認められた患者はいなかった。プラセボ群の 2 名に、スクリーニング及びベースライン時に臨床的に重要と考えられる心電図の異常が認められたが、治験薬投与期間中、変動はなかった。

### 2.26.4.5 抗リキシセナチド抗体

抗リキシセナチド抗体の経時的な発現状況を表 143 に示す。ベースラインで、リキシセナチド群 3.3% (5/153 名) の患者は既に抗リキシセナチド抗体陽性であった。いずれの患者も治験以前に他の GLP-1 受容体作動薬が投与されていたとの報告はなかった。抗体陽性患者の割合は投与期間と共に増加し、24 週間投与後には 78.0% (110/141 名)、抗体陰性の患者は 22.0% (31/141 名) であった。

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

プラセボ群では、7名の患者がベースラインの時点で抗体陽性であり、これらのうち5名が治験終了まで陽性のままであった。

TEAEの割合は、抗リキシセナチド抗体陽性の患者では86.5%（96/111名）であり、これに対し、抗体陰性の患者では97.6%（41/42名）であった。アレルギー反応評価委員会により判定された2名のアレルギー反応のうち、抗体陽性の患者1名で報告されたアレルギー反応は治験薬との因果関係が否定できると判定され、抗体陰性の患者1名で報告されたアレルギー反応は、治験薬との因果関係が否定できないと判定された。全般的なTEAEのプロファイルに、抗体陽性患者集団と抗体陰性患者集団で大きな違いは認められなかった。

表 143 - 抗リキシセナチド抗体の経時的な発現状況-安全性解析対象集団（EFC10887 試験）

Visit	Antibody Status, n/N1(%)	Lixisenatide (N=154)
Baseline	Positive	5/153 (3.3%)
	Negative	148/153 (96.7%)
Week 2	Positive	8/153 (5.2%)
	Negative	145/153 (94.8%)
Week 4	Positive	43/147 (29.3%)
	Negative	104/147 (70.7%)
Week 24	Positive	110/141 (78.0%)
	Negative	31/141 (22.0%)
Prior to rescue	Positive	1/2 (50.0%)
	Negative	1/2 (50.0%)
Last on-treatment value	Positive	111/153 (72.5%)
	Negative	42/153 (27.5%)

On-treatment period for anti-lixisenatide antibody = the time from the first dose of double-blind study medication up to 28 days after the last dose administration.

N = the number of patients in the Safety population. Only patients treated with Lixisenatide were included.

N1 = the number of patients with available anti-lixisenatide antibody status in the Safety population at the respective visit.

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC10887/CSR\_02/REPORT/PGM/pk\_abstatusbyvisit\_s\_t\_update.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/pk\_abstatusbyvisit\_s\_t\_i.rtf (31MAY2011 - 11:27)

抗体濃度は、ベースラインで5名及びWeek2で9名の抗体陽性患者でいずれもすべて定量下限未満であった。Week4では抗体陽性患者の約半数で検出可能であった。Week24では95名の抗体陽性患者のうち78名（82%）が定量下限未満であり、17名（18%）の患者でのみ検出可能であった（中央値：15.750 nmol/L）。治験薬投与終了時も同様の結果であった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

### 2.26.5 薬物動態の評価

抗リキシセナチド抗体陰性の患者で、リキシセナチド 20 µg/日投与後のリキシセナチド濃度の中央値は、1～2時間/4～6時間について、Week 2 で 94.30/56.80 pg/mL、Week 24 で 88.45/59.85 pg/mL であった。投与前の中央値は、Week 2 及び Week 24 でいずれも定量下限未満であった。

抗体陽性の患者ではこれらの値は著しく上昇し、Week 2 で 107.0/64.40 pg/mL、Week 24 で 481.0/451.5 pg/mL であった。投与前の中央値は、Week 2 ではいずれも定量下限未満であったが、Week 24 では 194.5 pg/mL に上昇していた。投与前の薬理活性のあるリキシセナチド濃度は、治験終了時(Week 24)に抗体陽性であった 120 名の患者のうち 42 名で定量下限を上回っており、中央値は 87.8 pg/mL であった。薬理活性のあるリキシセナチドの比率（薬理活性のあるリキシセナチド濃度/総リキシセナチド濃度）の中央値は 0.143 であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

2.27 [EFC6014] 2型糖尿病患者対象第III相プラセボ対照試験〔海外〕（参考資料）

[添付資料番号 5.3.5.1-6]

2.27.1 概要

EFC6014 試験の概要を表 144に示す。

表 144 - 概要（EFC6014 試験）

<b>治験実施計画書の識別コード：</b> EFC6014
<b>治験の標題：</b> メトホルミン塩酸塩でコントロール不十分な2型糖尿病患者に対してメトホルミン塩酸塩にリキシセナチドを上乗せして24週間及び延長投与したときの有効性及び安全性の検討（ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験）
<b>医学専門家：</b> [REDACTED]（[REDACTED]）
<b>実施医療機関：</b> 16カ国（米国、ドイツ、ルーマニア、ロシア、チェコ、スペイン、ウクライナ、クロアチア、フィリピン、モロッコ、南アフリカ、オーストラリア、カナダ、メキシコ、チリ、ベネズエラ）の133施設
<b>公表文献：</b> なし
<b>治験期間：</b> 最初の患者の組入れ日：20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 最後の患者の完了日：20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日
<b>開発のフェーズ：</b> 第III相
<b>目的：</b> <b>主要目的：</b> 2型糖尿病患者に対してリキシセナチドをメトホルミン塩酸塩に上乗せして24週間、朝食前1時間以内に投与した場合の血糖コントロールについて、HbA1cの低下を指標として、プラセボと比較して評価する。 <b>副次目的：</b> <ul style="list-style-type: none"><li>リキシセナチドを夕食前1時間以内に投与した場合の血糖コントロールについて、HbA1cの低下を指標として、プラセボと比較して評価する。</li><li>リキシセナチドの以下の項目に対する効果の評価<ul style="list-style-type: none"><li>HbA1cが7.0%未満又は6.5%以下となった患者の割合</li><li>FPG</li><li>標準食負荷後2時間の血漿グルコース、血漿インスリン、C-ペプチド、グルカゴン、及びプロインスリン（朝投与群のみ）</li><li>体重</li></ul></li></ul>

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

<ul style="list-style-type: none"> <li>- HOMA-βによるβ細胞機能評価</li> <li>- 空腹時血漿インスリン</li> <li>- アディポネクチン</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• リキシセナチドの安全性及び忍容性の評価</li> <li>• リキシセナチドの薬物動態の評価（母集団 PK 法）</li> <li>• 抗リキシセナチド抗体発現の評価</li> <li>• 治験薬の投与終了から 4 週後での β 細胞機能に対するリキシセナチドの効果の評価（指定施設での朝投与群の患者のみ）。</li> </ul>
<p><b>治験方法：</b> 本治験は、2 段階用量増加法（10 μg QD 投与で 1 週間、15 μg QD 投与で 1 週間、その後維持量として 20 μg QD 投与）を用いた、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、4 群、不均等割付け、並行群間比較試験である。朝投与群内及び夕投与群内（リキシセナチド投与かプラセボ投与か）に関しては二重盲検とし、治験薬の用量及び投与時間（朝投与か夕投与か）については非盲検とする。</p>
<p><b>患者数：</b> 予定：680 名、ランダム化：680 名、投与：680 名 <b>評価：</b> 有効性：680 名、安全性：680 名、薬物動態：335 名</p>
<p><b>診断及び選択基準：</b> スクリーニング時点の 1 年以上前に 2 型糖尿病と診断された患者、スクリーニング前少なくとも 3 ヶ月間は 1.5 g/日以上安定した用量でメトホルミン塩酸塩が投与されているがコントロールが不十分である患者。スクリーニング時の HbA1c が 7.0%以上 10%以下の患者。</p>
<p><b>被験薬：</b> リキシセナチド 用量：10 μg / 15 μg / 20 μg 投与方法：皮下投与 ロット番号：FRA-00931 / 40B001 / CL-12800、FRA-01281 / 40C007 / C1005516、FRA00933 / 40U004 / CL-13357</p>
<p><b>投与期間：</b> 76 週間以上（二重盲検の治験薬主要投与 24 週間 + 二重盲検の治験薬延長投与） <b>観察期間：</b> 最短期間約 79 週間（スクリーニング期最大 2 週間 + プラセボ導入期 1 週間 + 二重盲検の治験薬主要投与期間 24 週間 + 二重盲検の治験薬延長投与期間 + 後観察期間 3 日間 [朝投与群の患者では 4 週間 ±3 日間] )</p>
<p><b>対照薬：</b> プラセボ 用量：10 μg / 15 μg / 20 μg と同容量 投与方法：皮下投与 ロット番号：FRA-01351 / 40C004 / CL-14552、FRA00894 / 40B003 / CL-12799</p>
<p><b>評価基準：</b> <b>有効性：</b> 主要評価項目：HbA1c のベースラインから Week 24 までの変化量 副次評価項目： Week 24 に HbA1c が 7.0%未満又は 6.5%以下になった患者の割合（%）、ベースラインから Week 24 までの体重、FPG、標準食後 2 時間の PPG 及びグルコースエクスカージョン（朝投与群のみ）の変化</p>

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

量、24週間の二重盲検の治験薬投与期間中に救済治療が必要となった患者の割合（%）、ベースラインから Week 24 までの空腹時インスリン、アディポネクチン、HOMA-β による β 細胞機能評価の変化量。標準食負荷で（朝投与群の患者のみ）、空腹時及び食後 2 時間の以下の項目のベースラインから Week 24 までの変化量：血漿インスリン（食後 2 時間のみ）、C-ペプチド、グルカゴン、プロインスリン、プロインスリン-インスリン比。

治験薬の投与を終了した朝投与群の患者のみを対象とし、治験薬投与終了 4 週後の β 細胞機能評価に対するリキシセナチドの効果を以下の項目のベースラインから治験薬の投与終了 4 週間後までの変化量及び治験薬投与終了時から投与終了 4 週間後までの変化量を指標として評価した：HbA1c、空腹時及び標準食食後のグルコースエクスカージョン、血漿グルコース、血漿インスリン、C-ペプチド、グルカゴン、プロインスリン、プロインスリン-インスリン比、体重。

### 安全性：

有害事象、特に TEAE、症候性低血糖症の発現、臨床検査、バイタルサイン、心電図

### 抗リキシセナチド抗体の評価：

抗リキシセナチド抗体の有無及び濃度をベースライン、Week 2、4、24、76 及び 100 に測定した。検体は、救済治療の開始前及び治験薬の投与終了時（投与終了時の来院が Week 76 よりも早期に発生した場合）、治験薬投与終了後 4 週間の後観察期間後（治験薬の投与が完了した朝食投与群のみ）にも採取した。検体は、朝、治験薬投与前に採取した。

### 薬物動態：

朝投与群に割り付けられた患者を対象とし、リキシセナチドの血漿中濃度を評価するための検体を Week 2、24、76 及び 100 に採取した。救済治療の開始前及び治験薬の投与終了時（投与終了時の来院が Week 76 よりも早期に発生した場合）にも検体を採取した。また、薬理活性のあるリキシセナチド濃度を *in vitro* で測定した。検体は治験薬投与前に 1 回採取し、その後、投与後 1~4 時間以内に 1 回採取した。

### 統計手法：

#### 有効性：

リキシセナチドの有効性を mITT 集団を用いて（割り付けられた投与群で）評価した。この集団は、治験実施計画書の遵守状況を問わず、ランダム化され、二重盲検の治験薬を少なくとも 1 回投与され、主要又は副次有効性評価変数についてベースラインの測定値と少なくとも 1 つのベースライン後の測定値の両方を有するすべての患者の集団である。プラセボ朝投与群及びプラセボ夕投与群の患者は、解析の中で 1 つの群として併合した。

主要有効性評価項目（HbA1c のベースラインから Week 24 までの変化量）について、投与群（リキシセナチド朝投与群、プラセボ朝投与群、リキシセナチド夕投与群、プラセボ夕投与群）、ランダム化時の層別因子（スクリーニング時の HbA1c [8.0%未満、8.0%以上] 及びスクリーニング時の BMI [30 kg/m<sup>2</sup>未満、30 kg/m<sup>2</sup>以上]）、及び実施国を固定効果、ベースラインの HbA1c 値を共変量とした共分散分析モデルを用いて解析した。

第 1 種の過誤を調整するため段階的な検定手順を適用した。まず、リキシセナチド朝投与群をプラセボ併合群と比較した（主要目的）。検定結果が統計学的に有意であった場合、次にリキシセナチドの夕投与群を併合プラセボ群と比較することとした（副次目的）。主要評価項目に用いた方法と同様に、副次有効性評価項目の連続変数はすべて、ベースラインの値を共変量とした前述の共分散分析モデルを用いて解析した。二重盲検の治験薬投与終了から 4 週間後に評価した有効性評価項目（ベースラインから治験薬の投与終了 4 週間後までの変化量、及び投与終了時から治験薬の投与終了 4 週間後までの変化量）は、ベースライン又は投与終了時の値を共変量として、主要解析と同様の共分散分析モデルを用いて解析した。

副次有効性評価項目のカテゴリ変数（Week 24 で HbA1c が 7.0%未満又は 6.5%以下の被験者の割合 [HbA1c の達成度別の解析]、及び 24 週間投与期間中に救済治療が必要となった被験者の割合）のデータを、ランダム化時の層別因子を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて解析した。延長投与

期間中及び投与終了時の有効性評価項目の結果は、治験薬投与終了から4週間後の解析を除き、記述統計量によってのみ評価することとした。

**安全性：**

安全性解析対象集団は、ランダム化され、投与量にかかわらず治験薬を少なくとも1回投与されたすべての患者と定義した。有害事象、臨床検査、バイタルサイン、及び心電図の評価は記述的に行った。

**抗リキシセナチド抗体：**

抗リキシセナチド抗体の有無及び濃度に関するデータを一覧にし、記述統計量を用いて要約した（朝投与群、夕投与群、併合群）。

**薬物動態：**

リキシセナチドの個々の血漿中濃度及び薬理活性のあるリキシセナチド濃度データを、記述統計量を用いて要約した（朝投与群のみ）。

**要約：**

**有効性の結果：**

**HbA1c：**

HbA1cは、リキシセナチド朝投与群（主要目的）、夕投与群（副次目的）とも、プラセボ群と比較して統計的に有意に低下した（いずれも  $p < 0.0001$ ）。HbA1cのベースラインから最終評価時（Week 24）までの変化量（最終評価時の値 - ベースラインの値）の調整平均は、リキシセナチド朝投与群で  $-0.87\%$ 、夕投与群で  $-0.75\%$ 、併合プラセボ群で  $-0.38\%$  であり、併合プラセボ群に対する差（リキシセナチド各群 - 併合プラセボ群）は、リキシセナチド朝投与群で  $-0.48\%$ 、夕投与群で  $-0.37\%$  であった。

Week 24でHbA1cが6.5%以下となった患者の割合は、併合プラセボ群で10.4%（17/164名）であったのに対し、リキシセナチド朝投与群で23.8%（58/244名）、夕投与群で19.2%（46/239名）であり、いずれも併合プラセボ群より有意に高かった（それぞれ  $p = 0.0003$ 、 $p = 0.0120$ ）。また、HbA1cが7.0%未満となった患者の割合は、併合プラセボ群で22.0%（36/164名）であったのに対し、リキシセナチド朝投与群で43.0%（105/244名）、夕投与群で40.6%（97/239名）であり、いずれも併合プラセボ群に対して有意に高かった（いずれも  $p < 0.0001$ ）。HbA1cのWeek 24及びWeek 76での減少は抗リキシセナチド抗体陽性及び陰性患者集団で同程度であり、HbA1cの変動に対する抗リキシセナチド抗体の一定の影響は認められなかった。

**食後血漿グルコース及びグルコースエクスカージョン：**

2時間PPGはリキシセナチド朝投与群でプラセボ朝投与群と比較して有意に低下した（ $p < 0.0001$ ）。標準食食後2時間PPGのベースラインからWeek 24までの変化量の調整平均は、リキシセナチド朝投与群で  $-5.92$  mmol/L、プラセボ朝投与群で  $-1.41$  mmol/L であり、リキシセナチド朝投与群のプラセボ朝投与群と比較した差（95%信頼区間）は  $-4.51$  mmol/L（ $-5.652$ ,  $-3.371$ ）であった。

グルコースエクスカージョンはリキシセナチド朝投与群でプラセボ朝投与群と比較して大きく低下した。標準食食後のグルコースエクスカージョンのベースラインからWeek 24までの変化量の調整平均は、リキシセナチド朝投与群で  $-4.64$  mmol/L、プラセボ朝投与群で  $-0.76$  mmol/L であり、リキシセナチド朝投与群のプラセボ朝投与群と比較した差（95%信頼区間）は  $-3.88$  mmol/L（ $-4.818$ ,  $-2.939$ ）であった。

**空腹時血漿グルコース：**

FPGは、リキシセナチド朝投与群、夕投与群とも併合プラセボ群と比較して統計的に有意に減少した（それぞれ、 $p < 0.0001$ 、 $p = 0.0046$ ）。FPGのベースラインからWeek 24までの変化量の調整平均は、リキシセナチド朝投与群で  $-1.19$  mmol/L、夕投与群で  $-0.81$  mmol/L、併合プラセボ群で  $-0.25$  mmol/L であり、併合プラセボ群と比較した差（95%信頼区間）は、リキシセナチド朝投与群で  $-0.94$  mmol/L（ $-1.329$ ,  $-0.559$ ）夕投与群で  $-0.56$  mmol/L（ $-0.944$ ,  $-0.173$ ）であった。

**体重：**

体重減少に関しては、リキシセナチド朝投与群、夕投与群とも併合プラセボ群と比較して統計的に有意な差は認められなかった（それぞれ  $p = 0.2293$ 、 $p = 0.2181$ ）。体重のベースラインから Week 24 までの変化量の調整平均は、リキシセナチド朝投与群で  $-2.01$  kg、夕投与群で  $-2.02$  kg と同程度であった。併合プラセボ群では  $-1.64$  kg であった。併合プラセボ群と比較した差（95%信頼区間）は、リキシセナチド朝投与群で  $-0.38$  kg（ $-0.995, 0.239$ ）、夕投与群で  $-0.39$  kg（ $-1.006, 0.230$ ）であった。

**β細胞機能：**

HOMA-β による β細胞機能のベースラインから Week 24 までの変化量の調整平均は、リキシセナチド朝投与群で 7.96、夕投与群で 4.80、併合プラセボ群で  $-4.16$  であり、リキシセナチド両群では増加が認められたのに対し、併合プラセボ群では減少が認められた。併合プラセボ群と比較した差（95%信頼区間）は、リキシセナチド朝投与群で 12.12（5.685, 18.559）、夕投与群で 8.96（2.450, 15.477）であった。

**救済治療：**

24 週間の二重盲検の治験薬投与期間中に救済治療が必要となった患者の割合は、併合プラセボ群で 10.6%（18/170 名）であったのに比べ、リキシセナチド朝投与群で 2.7%（7/255 名）、夕投与群で 3.9%（10/255 名）であり、リキシセナチド両群で低かった。延長投与期間中、救済治療を必要とした患者の割合は増加したが、リキシセナチド両群とも併合プラセボ群よりも低かった。全試験期間を通じ、救済治療が必要となった患者の割合は、リキシセナチド朝投与群で 23.1%（59/255 名）、夕投与群で 20.8%（53/255 名）、併合プラセボ群で 32.9%（56/170 名）であった。

**空腹時血漿インスリン：**

空腹時血漿インスリンのベースラインから Week 24 までの変化量の調整平均は、リキシセナチド朝投与群で  $-5.09$  pmol/L 併合プラセボ群で  $-6.23$  pmol/L であり、同程度であった。リキシセナチド夕投与群では  $-1.88$  pmol/L であった。併合プラセボ群と比較した差（95%信頼区間）は、リキシセナチド朝投与群で  $1.14$  pmol/L（ $-6.275, 8.561$ ）、夕投与群で  $4.35$  pmol/L（ $-3.121, 11.826$ ）であり、統計的に有意な差ではなかった。

**アディポネクチン：**

アディポネクチンのベースラインから Week 24 までの変化量の調整平均は、リキシセナチド朝投与群で  $0.55$  μg/mL、夕投与群で  $0.58$  μg/mL、併合プラセボ群で  $0.54$  μg/mL であり、3 群とも同程度であった。

**空腹時及び食後のグルカゴン、インスリン、プロインスリン、C-ペプチド：**

リキシセナチド朝投与群及びプラセボ朝投与群とも、空腹時及び食後 2 時間のグルカゴン、食後 2 時間の血漿インスリン、空腹時及び食後 2 時間のプロインスリン、空腹時及び食後 2 時間の C-ペプチドはベースラインから Week 24 までに減少した。食後 2 時間のグルカゴン及びプロインスリンの減少量はプラセボ朝投与群に比べてリキシセナチド朝投与群で大きかった。リキシセナチド朝投与群とプラセボ朝投与群の両群とも、空腹時及び食後 2 時間のプロインスリン/インスリン比の変化量はわずかであった。

**延長投与期間：**

24 週間の治験薬主要投与期間で、有効性評価項目（HbA1c、2 時間 PPG、グルコースエクスカージョン、FPG、HOMA-β）に対するリキシセナチドの有効性が認められ、延長投与期間中も維持された。4 週間の後観察期間終了時では、プラセボ朝投与群とリキシセナチド朝投与群間で有効性評価項目に差はなかった。

**安全性の結果：**

**TEAE の概要：**

全評価期間中に TEAE が発現した患者の割合は、リキシセナチド朝投与群で 84.7%（216/255 名）、夕投与群で 83.5%（213/255 名）、併合プラセボ群で 75.3%（128/170 名）であり、リキシセナチド両群で同程度で併合プラセボ群に比べて高かった（表 145）。リキシセナチド朝投与群の被験者 1 名で死に至る TEAE が発現した。リキシセナチド夕投与群の 2 名が投与終了後の有害事象により死亡した。重篤な有害事象は、全評価期間中にリキシセナチド朝投与群で 8.2%（21/255 名）、夕投与群で 10.2%（26/255

名)、併合プラセボ群で 6.5% (11/170 名) で発現した (表 152、表 153)。治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した患者の割合は、リキシセナチド朝投与群で 8.2% (21/255 名)、夕投与群で 9.4% (24/255 名)、併合プラセボ群で 3.5% (6/170 名) であり、リキシセナチド両群で同程度で併合プラセボ群に比べて高かった。投与中止に至る TEAE で最も多く見られたのは、リキシセナチド両群とも悪心であり、リキシセナチド朝投与群 2.4% (6/255 名)、夕投与群 2.7% (7/255 名) であった。併合プラセボ群では悪心により投与を中止した患者はいなかった (表 150、表 151)。

**多く見られた TEAE :**

リキシセナチド投与群で最も多く報告された TEAE は、GLP-1 受容体作動薬で知られている悪心及び嘔吐であり、悪心はリキシセナチド朝投与群で 25.1% (64/255 名)、夕投与群で 24.7% (63/255 名)、併合プラセボ群で 9.4% (16/170 名)、嘔吐は、リキシセナチド朝投与群で 13.7% (35/255 名)、夕投与群で 15.7% (40/255 名)、併合プラセボ群で 5.3% (9/170 名) であった (表 146、表 147、表 148、表 149)。悪心又は嘔吐が原因で治験薬の投与中止に至った患者は少なく、悪心ではリキシセナチド朝投与群で 2.4% (6/255 名)、夕投与群で 2.7% (7/255 名)、嘔吐ではリキシセナチド朝投与群で 0.8% (2/255 名)、夕投与群で 2.0% (5/255 名) であり、いずれも併合プラセボ群ではなかった (表 150、表 151)。

**低血糖 :**

全評価期間中に、治験実施計画書で定義した症候性低血糖症がリキシセナチド朝投与群で 7.1% (18/255 名)、夕投与群で 8.6% (22/255 名)、併合プラセボ群で 2.4% (4/170 名) に報告された。本治験で、治験実施計画書で定義した重症症候性低血糖症は報告されなかった。症候性低血糖症の TEAE により治験薬の投与を中止したのは、リキシセナチド朝投与群で 0.4% (1/255 名)、リキシセナチド夕投与群で 1.2% (3/255 名) であった。

**注射部位反応 :**

注射部位反応がリキシセナチド朝投与群で 6.7% (17/255 名)、リキシセナチド夕投与群で 6.7% (17/255 名)、併合プラセボ群で 3.5% (6/170 名) に報告された。このうち、重篤又は治験責任医師が重度と判断したものはなかった。

**アレルギー反応 :**

アレルギー反応評価委員会によりアレルギー反応と判定された TEAE が、リキシセナチド朝投与群で 1.2% (3/255 名)、夕投与群で 1.6% (4/255 名)、併合プラセボ群で 1.8% (3/170 名) に報告された。アレルギー反応評価委員会により治験薬との因果関係が否定できないアレルギー反応と判定されたのは、リキシセナチド朝投与群 1 名で発現した重篤な斑状丘疹状皮疹及び血管浮腫 (アレルギー反応評価委員会によりそれぞれ、アナフィラキシー反応及び血管浮腫と判定)、リキシセナチド夕投与群 1 名で発現した非重篤なアレルギー性皮膚炎 (アレルギー反応評価委員会により蕁麻疹と判定) であり、両患者ともこれらの事象により治験薬の投与を中止した。他の 2 名で投与中止に至った非重篤なアレルギー性 TEAE が発現したが (リキシセナチド朝投与群 1 名の酒さ、夕投与群 1 名のアレルギー性皮膚炎)、これらの事象はアレルギー反応評価委員会によりアレルギー反応とは判定されなかった。

**膵酵素 :**

本治験中に、膵酵素 (リパーゼ又はアミラーゼ) の変動が「膵炎の疑い」として報告されたのは、リキシセナチド朝投与群で 1.2% (3/255 名)、夕投与群で 3.5% (9/255 名)、併合プラセボ群で 0.6% (1/170 名) であった。地域の胃腸病専門医又は画像評価、又はこの両方により膵炎が確認された患者はいなかった。リキシセナチド夕投与群の膵酵素増加 1 件が重篤であり、投与中止に至った。また、その他、治験薬の投与中止に至ったのは、リキシセナチド夕投与群の膵炎の疑い 1 名、血中アミラーゼ及びリパーゼ増加 1 名、及びリキシセナチド朝投与群のリパーゼ増加 1 名であった。

**カルシトニン :**

血中カルシトニン増加 (カルシトニン値 20 ng/L 以上) の TEAE がリキシセナチド投与群で各 1.6% (4/255 名)、併合プラセボ群で 1.8% (3/170 名) に報告され、このうちリキシセナチド朝投与群の 1 名、夕投与群の 2 名が治験薬の投与中止に至った。

**心臓障害：**

心臓障害がリキシセナチド朝投与群で 6.7% (17/255 名)、夕投与群で 8.2% (21/255 名)、併合プラセボ群で 2.9% (5/170 名) に報告された。

**血液検査及び臨床化学検査：**

血液検査、脂質パラメータ、膵酵素、クレアチニン、尿酸、肝機能検査について、PCSA の全般的な発現率は、すべての投与群でほぼ同程度であった。

リパーゼ増加 (基準値上限の 3 倍以上) が、併合リキシセナチド群で 2.2% (11/506 名)、併合プラセボ群で 2.4% (4/168 名) に認められた。基準値上限の 3 倍以上のアミラーゼ増加が、併合リキシセナチド群で 0.8% (4/506 名)、併合プラセボ群で 0.6% (1/168 名) に認められた。リキシセナチド朝投与群 1 名、夕投与群 2 名でカルシトニン値が 50 ng/L 以上であった。

**バイタルサイン及び心電図：**

バイタルサイン及び心電図所見で、特定の安全性の兆候は認められなかった。全群とも、拡張期血圧、収縮期血圧及び心拍数に、ベースラインから最終投与までにわずかな変動が認められた。

**抗リキシセナチド抗体の評価：**

ベースライン時に既に抗リキシセナチド抗体が陽性であった患者は、併合リキシセナチド群で 4.5% (20/440 名)、併合プラセボ群で 6.6% (10/152 名) であった。併合リキシセナチド群の抗体陽性患者の割合は投与期間と共に増加し、Week 24 で 73.1% (275/376 名) に達したが、その後減少し、Week 76 で 64.5% (205/318 名)、Week 100 で 63.2% (48/76 名) であった。4 週間の後観察期間終了時点での併合リキシセナチド群の抗体陽性患者は 65.2% (101/155 名) であった。

Week 24 では併合リキシセナチド群の患者の 26.9% (101/376 名) が抗体陰性であった。Week 24 で抗体陽性であった併合リキシセナチド群の患者のうち、抗体濃度は 71.8% (153/213 名) で定量下限未満であった。Week 76 では併合リキシセナチド群の患者の 35.5% (113/318 名) が抗体陰性であった。Week 76 で抗体陽性であった併合リキシセナチド群の患者のうち、抗体濃度は 55.1% (113/205 名) で定量下限未満であった。

全般的な TEAE のプロファイルに、抗体陽性患者集団と抗体陰性患者集団で大きな違いは認められなかった。

**薬物動態の結果：**

抗リキシセナチド抗体陰性患者で、リキシセナチド 20 µg 投与後のリキシセナチド濃度の中央値は、Week 2、24、76 及び 100 で、それぞれ 61.80、55.50、101.0 及び 96.90 pg/mL であった。投与前の中央値は、Week 2、24 及び 100 で定量下限を下回り、Week 76 で 20.85 pg/mL であった。

抗リキシセナチド抗体陽性患者で、リキシセナチド 20 µg 投与後のリキシセナチド濃度の中央値は投与期間に伴い増加し、Week 2 では 58.50 pg/mL であったが、Week 24 では 440.5 pg/mL、Week 76 では 629.0 pg/mL、Week 100 では 546.0 pg/mL となった。投与前の中央値は、Week 2 では定量下限を下回ったが、Week 24 には 194.0 pg/mL、Week 76 には 307.0 pg/mL、Week 100 には 322.5 pg/mL に増加した。

投与前の薬理活性のあるリキシセナチド濃度は、Week 24、76 及び 100 で朝投与群の抗体陽性患者のうち 40% を超える患者で定量下限を上回っており、Week 24 では抗体陽性患者 141 名のうち 67 名の患者の中央値が 102.800 pg/mL、Week 76 では抗体陽性患者 102 名のうち 45 名の患者の中央値が 131.300 pg/mL、Week 100 では抗体陽性患者 26 名のうち 12 名の患者の中央値が 156.000 pg/mL であった。薬理活性のあるリキシセナチドの比率 (薬理活性のあるリキシセナチド濃度 / 総リキシセナチド濃度) の中央値は Week 24 で 0.171、Week 76 で 0.189、Week 100 で 0.215 であった。

**結論：**

本試験により、メトホルミン塩酸塩でコントロール不十分な 2 型糖尿病患者に対し、HbA1c の Week 24

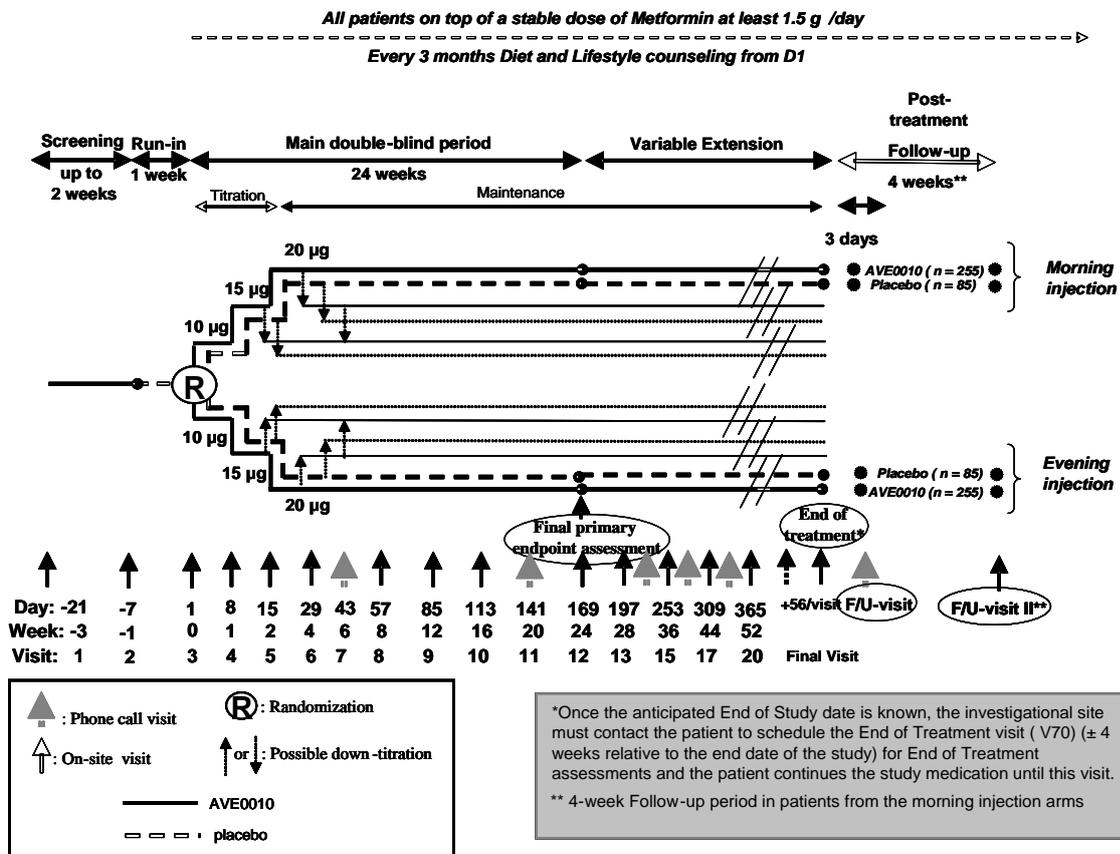
2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスミア皮下注

での低下に関してリキシセナチド（朝又は夕投与）のプラセボに対する優越性が示された。リキシセナチド両群で FPG、リキシセナチド朝投与群で標準食食後 PPG が有意に減少した。

24 週間の投与期間及び延長投与期間（76 週間以上の投与）中、リキシセナチドは良好な忍容性を示した。TEAE、重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は、リキシセナチド朝投与群、夕投与群で同程度であり、プラセボ群よりも高かったが、これは主に胃腸障害（器官別大分類）の発現率が高かったことによるものである。リキシセナチド朝投与群と夕投与群で忍容性は同程度であった。

報告書の日付：20 年 月 日

図 42 - 治験デザイン（EFC6014 試験）



2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 145 - 全評価期間での TEAE の要約 - 安全性解析対象集団 (EFC6014 試験)

	Placebo			Lixisenatide		
	Morning Injection (N=85)	Evening Injection (N=85)	Combined (N=170)	Morning Injection (N=255)	Evening Injection (N=255)	Combined (N=510)
Patients with any TEAE	60 (70.6%)	68 (80.0%)	128 (75.3%)	216 (84.7%)	213 (83.5%)	429 (84.1%)
Patients with any serious TEAE	2 (2.4%)	9 (10.6%)	11 (6.5%)	21 (8.2%)	26 (10.2%)	47 (9.2%)
Patients with any TEAE leading to death	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	3 (3.5%)	3 (3.5%)	6 (3.5%)	21 (8.2%)	24 (9.4%)	45 (8.8%)

TEAE: Treatment emergent adverse event.

On-treatment period of the whole study = the time from the first dose of double-blind study medication up to 3 days after the last dose administration.

n (%) = number and percentage of patients with at least one adverse event.

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC6014/CSR\_01/REPORT/PGM/ae\_overview\_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/i\_ae\_overview\_t\_i.rtf (09MAY2011 - 0:48)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスミア皮下注

表 146 - 全評価期間での TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6014 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Morning injection (N=85)	Evening injection (N=85)	Combined (N=170)	Morning injection (N=255)	Evening injection (N=255)	Combined (N=510)
Any class	60 (70.6%)	68 (80.0%)	128 (75.3%)	216 (84.7%)	213 (83.5%)	429 (84.1%)
感染症および寄生 虫症	40 (47.1%)	47 (55.3%)	87 (51.2%)	140 (54.9%)	98 (38.4%)	238 (46.7%)
鼻咽頭炎	11 (12.9%)	15 (17.6%)	26 (15.3%)	38 (14.9%)	20 (7.8%)	58 (11.4%)
インフルエン ザ	5 (5.9%)	9 (10.6%)	14 (8.2%)	30 (11.8%)	28 (11.0%)	58 (11.4%)
上気道感染	6 (7.1%)	10 (11.8%)	16 (9.4%)	22 (8.6%)	15 (5.9%)	37 (7.3%)
気管支炎	8 (9.4%)	6 (7.1%)	14 (8.2%)	22 (8.6%)	6 (2.4%)	28 (5.5%)
胃腸炎	4 (4.7%)	4 (4.7%)	8 (4.7%)	14 (5.5%)	12 (4.7%)	26 (5.1%)
尿路感染	2 (2.4%)	5 (5.9%)	7 (4.1%)	15 (5.9%)	10 (3.9%)	25 (4.9%)
咽頭炎	2 (2.4%)	3 (3.5%)	5 (2.9%)	6 (2.4%)	16 (6.3%)	22 (4.3%)
副鼻腔炎	0	0	0	8 (3.1%)	5 (2.0%)	13 (2.5%)
膀胱炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	4 (1.6%)	4 (1.6%)	8 (1.6%)
気道感染	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	4 (1.6%)	4 (1.6%)	8 (1.6%)
ウイルス感染	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	5 (2.0%)	2 (0.8%)	7 (1.4%)
歯感染	0	3 (3.5%)	3 (1.8%)	4 (1.6%)	3 (1.2%)	7 (1.4%)
ウイルス性胃 腸炎	0	3 (3.5%)	3 (1.8%)	3 (1.2%)	4 (1.6%)	7 (1.4%)
足部白癬	0	0	0	5 (2.0%)	1 (0.4%)	6 (1.2%)
咽頭扁桃炎	1 (1.2%)	3 (3.5%)	4 (2.4%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)	6 (1.2%)
肺炎	0	4 (4.7%)	4 (2.4%)	2 (0.8%)	4 (1.6%)	6 (1.2%)
歯膿瘍	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)	2 (0.8%)	4 (1.6%)	6 (1.2%)
耳感染	0	0	0	3 (1.2%)	2 (0.8%)	5 (1.0%)
限局性感染	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	5 (1.0%)
帯状疱疹	0	0	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)
皮膚感染	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)	4 (0.8%)
ウイルス性上 気道感染	1 (1.2%)	4 (4.7%)	5 (2.9%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	4 (0.8%)
ウイルス性気 道感染	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	4 (0.8%)
急性扁桃炎	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	3 (1.2%)	0	3 (0.6%)
デング熱	0	0	0	3 (1.2%)	0	3 (0.6%)
下気道感染	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (1.2%)	0	3 (0.6%)
腔感染	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
消化管感染	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
爪真菌症	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
扁桃炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	3 (1.2%)	3 (0.6%)
創傷感染	0	0	0	0	3 (1.2%)	3 (0.6%)
感染性下痢	0	0	0	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
咬傷感染	0	0	0	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
ヘリコバクタ ー感染	0	0	0	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
癰	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
蜂巣炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
せつ	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
爪囲炎	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
口腔ヘルペス	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
皮膚真菌感染	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
腹壁膿瘍	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Morning injection (N=85)	Evening injection (N=85)	Combined (N=170)	Morning injection (N=255)	Evening injection (N=255)	Combined (N=510)
急性副鼻腔炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
菌血症	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
感染性結膜炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
ウイルス性結膜炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
真菌感染	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
ジアルジア症	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
寄生虫感染	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
外耳炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
肺結核	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
歯髄炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
気管炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
トリコモナス症	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
結核	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
外陰部腔カンジダ症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
歯肉膿瘍	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
感染性嚢腫	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
細菌性胃腸炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
真菌性性器感染	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
細菌性気管支炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
細菌性結膜炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
ウイルス性下気道感染	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
眼感染	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
精巣炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
腎盂腎炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
鼻炎	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
唾液腺炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
ウイルス性咽頭炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
肛門膿瘍	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
四肢膿瘍	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
ウイルス性下痢	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
ウイルス性気管支炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
ブドウ球菌性敗血症	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
口腔真菌感染	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
注射部位感染	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
大腸菌性尿路感染	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
細菌性敗血症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
椎間板炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
ウイルス性消化管感染	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Morning injection (N=85)	Evening injection (N=85)	Combined (N=170)	Morning injection (N=255)	Evening injection (N=255)	Combined (N=510)
良性、悪性および 詳細不明の新生 物（嚢胞および ポリープを含 む）	2 (2.4%)	3 (3.5%)	5 (2.9%)	9 (3.5%)	4 (1.6%)	13 (2.5%)
甲状腺新生物	0	0	0	4 (1.6%)	0	4 (0.8%)
子宮平滑筋腫	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
肺の良性新生 物	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
隣癌	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
直腸腺腫	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
大腸腺腫	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
前立腺癌	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
腎細胞癌	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
アクロコルド ン	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
甲状腺の良性 新生物	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
悪性黒色腫	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
脂肪腫	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
直腸癌	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
血管筋脂肪腫	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
印環細胞癌	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
血液およびリンパ 系障害	3 (3.5%)	3 (3.5%)	6 (3.5%)	4 (1.6%)	8 (3.1%)	12 (2.4%)
貧血	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	4 (0.8%)
白血球増加症	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
好酸球増加症	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
好中球減少症	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
リンパ節炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
血小板減少症	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
巨赤芽球性貧 血	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
鉄欠乏性貧血	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
リンパ節症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
免疫系障害	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	5 (2.0%)	3 (1.2%)	8 (1.6%)
季節性アレル ギー	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)
食物アレルギー	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
造影剤アレル ギー	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
過敏症	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
金属アレルギー	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
薬物過敏症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
内分泌障害	2 (2.4%)	1 (1.2%)	3 (1.8%)	4 (1.6%)	2 (0.8%)	6 (1.2%)
自己免疫性甲 状腺炎	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
甲状腺機能低 下症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Morning injection (N=85)	Evening injection (N=85)	Combined (N=170)	Morning injection (N=255)	Evening injection (N=255)	Combined (N=510)
バセドウ病	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
甲状腺腫	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
続発性甲状腺 機能低下症	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
代謝および栄養障 害	4 (4.7%)	15 (17.6%)	19 (11.2%)	46 (18.0%)	54 (21.2%)	100 (19.6%)
低血糖症	0	5 (5.9%)	5 (2.9%)	23 (9.0%)	28 (11.0%)	51 (10.0%)
食欲減退	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	10 (3.9%)	8 (3.1%)	18 (3.5%)
高トリグリセ リド血症	2 (2.4%)	4 (4.7%)	6 (3.5%)	8 (3.1%)	4 (1.6%)	12 (2.4%)
高尿酸血症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	5 (2.0%)	6 (1.2%)
高コレステロ ール血症	0	0	0	2 (0.8%)	3 (1.2%)	5 (1.0%)
高血糖	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	4 (0.8%)
無自覚性低血 糖	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
痛風	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
多飲症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
脂質異常症	0	0	0	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
糖尿病	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
高脂血症	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
食欲亢進	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
ビタミンB1 2欠乏	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
牛乳不耐症	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
高カリウム血 症	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
肥満	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
ビタミンD欠 乏	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
食物渴望	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
糖尿病性足病 変	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
高乳酸血症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
低アルブミン 血症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
精神障害	4 (4.7%)	8 (9.4%)	12 (7.1%)	34 (13.3%)	28 (11.0%)	62 (12.2%)
不安	2 (2.4%)	4 (4.7%)	6 (3.5%)	12 (4.7%)	9 (3.5%)	21 (4.1%)
うつ病	1 (1.2%)	2 (2.4%)	3 (1.8%)	11 (4.3%)	9 (3.5%)	20 (3.9%)
不眠症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	3 (1.2%)	12 (4.7%)	15 (2.9%)
神経過敏	0	0	0	4 (1.6%)	0	4 (0.8%)
睡眠障害	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
感情障害	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
錯乱状態	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
抑うつ気分	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
気力低下	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
気分変化	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
気分動揺	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
パニック障害	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
自殺企図	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
食物嫌悪	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
心身症	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Morning injection (N=85)	Evening injection (N=85)	Combined (N=170)	Morning injection (N=255)	Evening injection (N=255)	Combined (N=510)
感情不安定	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
適応障害	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
摂食障害	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
中期不眠症	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
落ち着きのな さ	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
不安障害	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
パニック発作	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)	0	0	0
非アルコール 性コルサコ フ精神病	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
神経系障害	13 (15.3%)	30 (35.3%)	43 (25.3%)	87 (34.1%)	74 (29.0%)	161 (31.6%)
頭痛	8 (9.4%)	20 (23.5%)	28 (16.5%)	49 (19.2%)	42 (16.5%)	91 (17.8%)
浮動性めまい	5 (5.9%)	6 (7.1%)	11 (6.5%)	18 (7.1%)	14 (5.5%)	32 (6.3%)
振戦	0	0	0	9 (3.5%)	6 (2.4%)	15 (2.9%)
錯感覚	0	4 (4.7%)	4 (2.4%)	5 (2.0%)	4 (1.6%)	9 (1.8%)
坐骨神経痛	1 (1.2%)	2 (2.4%)	3 (1.8%)	4 (1.6%)	5 (2.0%)	9 (1.8%)
感覚鈍麻	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	4 (1.6%)	2 (0.8%)	6 (1.2%)
味覚異常	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)	6 (1.2%)
傾眠	1 (1.2%)	2 (2.4%)	3 (1.8%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)	6 (1.2%)
糖尿病性ニュー ロパチー	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	2 (0.8%)	4 (1.6%)	6 (1.2%)
片頭痛	0	0	0	3 (1.2%)	2 (0.8%)	5 (1.0%)
末梢性ニュー ロパチー	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	5 (2.0%)	5 (1.0%)
手根管症候群	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)	4 (0.8%)
失神	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
過眠症	0	0	0	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
灼熱感	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
嗜眠	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
多発ニューロ パチー	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
緊張性頭痛	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
くも膜炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
頸髄神経根痛	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
頸腕症候群	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
意識レベルの 低下	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
注意力障害	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
異常感覚	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
ジストニー	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
水頭症	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
高血圧性脳症	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
精神的機能障 害	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
神経圧迫	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
破裂性脳動脈 瘤	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
平衡障害	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
腰髄神経根障 害	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
部分発作	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
顔面部神経痛	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Morning injection (N=85)	Evening injection (N=85)	Combined (N=170)	Morning injection (N=255)	Evening injection (N=255)	Combined (N=510)
睡眠の質低下	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
ジスキネジー	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
てんかん	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
神経痛	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
末梢性感覚ニ ューロパチ ー	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
ラクナ梗塞	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
下肢静止不能 症候群	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
軸索型ニュー ロパチー	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
脳梗塞	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
第7脳神経麻 痺	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
眼障害	2 (2.4%)	5 (5.9%)	7 (4.1%)	18 (7.1%)	11 (4.3%)	29 (5.7%)
白内障	0	0	0	4 (1.6%)	2 (0.8%)	6 (1.2%)
霧視	1 (1.2%)	2 (2.4%)	3 (1.8%)	5 (2.0%)	0	5 (1.0%)
結膜炎	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	4 (0.8%)
眼そう痒症	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
複視	0	0	0	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
アレルギー性 結膜炎	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
遠視	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
屈折障害	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
網膜出血	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
網膜症	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
視力障害	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
硝子体出血	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
結膜出血	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
角膜病変	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
糖尿病性網膜 症	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
眼刺激	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
眼出血	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
眼痛	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
視力低下	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
耳および迷路障害	2 (2.4%)	5 (5.9%)	7 (4.1%)	8 (3.1%)	9 (3.5%)	17 (3.3%)
回転性めまい	1 (1.2%)	2 (2.4%)	3 (1.8%)	3 (1.2%)	6 (2.4%)	9 (1.8%)
耳鳴	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	4 (0.8%)
耳閉	0	0	0	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
耳痛	2 (2.4%)	1 (1.2%)	3 (1.8%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
乗物酔い	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
頭位性回転性 めまい	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
心臓障害	2 (2.4%)	3 (3.5%)	5 (2.9%)	17 (6.7%)	21 (8.2%)	38 (7.5%)
頻脈	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	4 (1.6%)	4 (1.6%)	8 (1.6%)
狭心症	0	0	0	4 (1.6%)	3 (1.2%)	7 (1.4%)
動悸	0	0	0	2 (0.8%)	3 (1.2%)	5 (1.0%)
心房細動	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Morning injection (N=85)	Evening injection (N=85)	Combined (N=170)	Morning injection (N=255)	Evening injection (N=255)	Combined (N=510)
心室性期外収縮	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
右脚ブロック	0	0	0	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
急性心筋梗塞	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
不安定狭心症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
上室性期外収縮	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
冠動脈疾患	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
心筋虚血	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
左室機能不全	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
不整脈	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
第一度房室ブロック	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
第二度房室ブロック	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
心不全	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
うっ血性心不全	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
心筋症	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
心血管障害	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
洞不全症候群	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
房室ブロック	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
血管障害	7 (8.2%)	13 (15.3%)	20 (11.8%)	26 (10.2%)	28 (11.0%)	54 (10.6%)
高血圧	3 (3.5%)	6 (7.1%)	9 (5.3%)	17 (6.7%)	15 (5.9%)	32 (6.3%)
高血圧クリーゼ	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	5 (2.0%)	4 (1.6%)	9 (1.8%)
ほてり	1 (1.2%)	2 (2.4%)	3 (1.8%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)	5 (1.0%)
低血圧	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	4 (0.8%)
静脈瘤	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
鎖骨下静脈血栓症	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
潮紅	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
起立性低血圧	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
末梢循環不良	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
血腫	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
末梢冷感	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
血栓性静脈炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
静脈痛	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (8.2%)	13 (15.3%)	20 (11.8%)	30 (11.8%)	24 (9.4%)	54 (10.6%)
咳嗽	2 (2.4%)	5 (5.9%)	7 (4.1%)	10 (3.9%)	9 (3.5%)	19 (3.7%)
口腔咽頭痛	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	6 (2.4%)	6 (2.4%)	12 (2.4%)
発声障害	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	4 (1.6%)	0	4 (0.8%)
喘息	0	0	0	3 (1.2%)	0	3 (0.6%)
鼻漏	0	0	0	3 (1.2%)	0	3 (0.6%)
鼻出血	0	3 (3.5%)	3 (1.8%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
呼吸障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	3 (1.2%)	3 (0.6%)
湿性咳嗽	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Morning injection (N=85)	Evening injection (N=85)	Combined (N=170)	Morning injection (N=255)	Evening injection (N=255)	Combined (N=510)
呼吸困難	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
無気肺	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
肺高血圧症	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
気管支閉塞	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
鼻乾燥	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
胸膜炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
肺水腫	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
睡眠時無呼吸症候群	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
変色痰	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
咽喉刺激感	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
間質性肺疾患	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
鼻閉	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0
肺肉芽腫	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
気管浮腫	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
血管運動性鼻炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
アレルギー性咳嗽	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
肺腫瘍	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
気管支反応性亢進	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
気管支分泌物貯留	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
胃腸障害	26 (30.6%)	31 (36.5%)	57 (33.5%)	129 (50.6%)	122 (47.8%)	251 (49.2%)
悪心	7 (8.2%)	9 (10.6%)	16 (9.4%)	64 (25.1%)	63 (24.7%)	127 (24.9%)
下痢	10 (11.8%)	10 (11.8%)	20 (11.8%)	39 (15.3%)	36 (14.1%)	75 (14.7%)
嘔吐	6 (7.1%)	3 (3.5%)	9 (5.3%)	35 (13.7%)	40 (15.7%)	75 (14.7%)
消化不良	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	15 (5.9%)	13 (5.1%)	28 (5.5%)
上腹部痛	3 (3.5%)	6 (7.1%)	9 (5.3%)	11 (4.3%)	10 (3.9%)	21 (4.1%)
腹痛	2 (2.4%)	2 (2.4%)	4 (2.4%)	14 (5.5%)	6 (2.4%)	20 (3.9%)
胃炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	5 (2.0%)	9 (3.5%)	14 (2.7%)
便秘	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	6 (2.4%)	7 (2.7%)	13 (2.5%)
腹部膨満	2 (2.4%)	1 (1.2%)	3 (1.8%)	6 (2.4%)	5 (2.0%)	11 (2.2%)
歯痛	2 (2.4%)	3 (3.5%)	5 (2.9%)	4 (1.6%)	7 (2.7%)	11 (2.2%)
胃食道逆流性疾患	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)	2 (0.8%)	7 (2.7%)	9 (1.8%)
鼓腸	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)	5 (2.0%)	3 (1.2%)	8 (1.6%)
腹部不快感	0	0	0	3 (1.2%)	5 (2.0%)	8 (1.6%)
嚥下痛	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)	5 (1.0%)
食中毒	0	0	0	4 (1.6%)	0	4 (0.8%)
過敏性腸症候群	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)
歯肉炎	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)	0	4 (1.6%)	4 (0.8%)
口内乾燥	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
痔核	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
おくび	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
胃潰瘍	0	0	0	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
大腸炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
歯周炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
齲蝕	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Morning injection (N=85)	Evening injection (N=85)	Combined (N=170)	Morning injection (N=255)	Evening injection (N=255)	Combined (N=510)
腸憩室	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
小腸炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
変色便	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
歯肉痛	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
血便排泄	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
炎症性腸疾患	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
閉塞性膵管へ ルニア	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
口唇浮腫	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
メレナ	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
消化性潰瘍	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
膵脂肪腫症	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
歯肉嚢胞	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
口の感覚鈍麻	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
胃腸音異常	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
腹部癒着	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
痔瘻	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
呼気臭	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
消化器痛	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
膵管ヘルニア	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
口腔内潰瘍形 成	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
膵炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
直腸ポリープ	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
逆流性食道炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
レッチング	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
臍ヘルニア	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
腹部ヘルニア	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
便通不規則	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
腹部腫瘤	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
結腸ポリープ	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
憩室	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
腸炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
胃出血	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
歯肉出血	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
歯肉腫脹	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
口唇乾燥	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
口腔嚢胞	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
噴出性嘔吐	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
心窩部不快感	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
痔出血	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
直腸しぶり	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
肝胆道系障害	3 (3.5%)	8 (9.4%)	11 (6.5%)	6 (2.4%)	10 (3.9%)	16 (3.1%)
脂肪肝	2 (2.4%)	3 (3.5%)	5 (2.9%)	2 (0.8%)	6 (2.4%)	8 (1.6%)
胆石症	0	3 (3.5%)	3 (1.8%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)	5 (1.0%)
胆道仙痛	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
胆嚢炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
胆嚢痛	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
急性胆嚢炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
高ビリルビン 血症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
黄疸	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Morning injection (N=85)	Evening injection (N=85)	Combined (N=170)	Morning injection (N=255)	Evening injection (N=255)	Combined (N=510)
皮膚および皮下組織障害	5 (5.9%)	15 (17.6%)	20 (11.8%)	30 (11.8%)	31 (12.2%)	61 (12.0%)
発疹	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	5 (2.0%)	7 (2.7%)	12 (2.4%)
多汗症	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)	6 (2.4%)	4 (1.6%)	10 (2.0%)
そう痒症	0	3 (3.5%)	3 (1.8%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	4 (0.8%)
斑状丘疹状皮膚疹	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
嵌入爪	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
斑状出血	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
紅斑	0	0	0	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
紅色汗疹	0	0	0	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
湿疹	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
蕁麻疹	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
脱毛症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
冷汗	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
アレルギー性皮膚炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
ざ瘡	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
血管浮腫	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
乾癬	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
紅斑性皮膚疹	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
斑状皮膚疹	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
酒さ	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
皮膚反応	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
睫毛眉毛脱落症	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
全身性そう痒症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
糖尿病性脂肪類壊死症	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
水疱	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
皮膚囊腫	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
薬疹	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
そう痒性皮膚疹	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
皮膚刺激	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
掌蹠角化症	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
褥瘡性潰瘍	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
接触性皮膚炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
皮膚乾燥	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
寝汗	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
皮膚病変	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
皮膚潰瘍	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
顔面腫脹	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
皮膚症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	19 (22.4%)	21 (24.7%)	40 (23.5%)	83 (32.5%)	76 (29.8%)	159 (31.2%)
背部痛	6 (7.1%)	6 (7.1%)	12 (7.1%)	21 (8.2%)	21 (8.2%)	42 (8.2%)
四肢痛	2 (2.4%)	1 (1.2%)	3 (1.8%)	18 (7.1%)	12 (4.7%)	30 (5.9%)
関節痛	3 (3.5%)	2 (2.4%)	5 (2.9%)	18 (7.1%)	9 (3.5%)	27 (5.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Morning injection (N=85)	Evening injection (N=85)	Combined (N=170)	Morning injection (N=255)	Evening injection (N=255)	Combined (N=510)
変形性関節症	1 (1.2%)	2 (2.4%)	3 (1.8%)	14 (5.5%)	10 (3.9%)	24 (4.7%)
筋骨格痛	2 (2.4%)	3 (3.5%)	5 (2.9%)	9 (3.5%)	7 (2.7%)	16 (3.1%)
筋肉痛	3 (3.5%)	2 (2.4%)	5 (2.9%)	3 (1.2%)	9 (3.5%)	12 (2.4%)
筋痙縮	1 (1.2%)	2 (2.4%)	3 (1.8%)	6 (2.4%)	5 (2.0%)	11 (2.2%)
頸部痛	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	6 (2.4%)	5 (2.0%)	11 (2.2%)
腱炎	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)	7 (2.7%)	2 (0.8%)	9 (1.8%)
足底筋膜炎	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
側腹部痛	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
弾発指	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
筋力低下	0	0	0	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
変形性脊椎症	0	0	0	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
骨粗鬆症	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
腱鞘炎	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
筋骨格系胸痛	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
滑液包炎	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
関節炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
背部障害	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
骨痛	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
デュブイトラ ン拘縮	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
胤径部痛	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
中足骨痛	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
骨端症	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
関節リウマチ	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
交感神経性後 頸部症候群	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
線維筋痛	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
骨化性筋炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
椎間板突出	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
脊椎炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
尾骨痛	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
肋軟骨炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
外骨腫	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
関節滲出液	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
関節硬直	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
筋障害	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
関節周囲炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
滑膜炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
骨減少症	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
後天性鉤爪趾	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
椎間板変性症	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
脊椎障害	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
筋拘縮	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
関節腫脹	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
狭窄性腱鞘炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
脊柱変形	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
腎および尿路障害	2 (2.4%)	7 (8.2%)	9 (5.3%)	13 (5.1%)	13 (5.1%)	26 (5.1%)
腎仙痛	0	0	0	2 (0.8%)	3 (1.2%)	5 (1.0%)
血尿	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
腎結石症	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
ミクロアルブ ミン尿	0	0	0	0	3 (1.2%)	3 (0.6%)
排尿困難	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Morning injection (N=85)	Evening injection (N=85)	Combined (N=170)	Morning injection (N=255)	Evening injection (N=255)	Combined (N=510)
尿路結石	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
緊張性膀胱	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
慢性腎不全	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
腎臓痛	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
排尿躊躇	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
尿失禁	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
尿流量減少	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
白血球尿	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
腎機能障害	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
高窒素血症	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
腎嚢胞	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
膀胱痙攣	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
尿道狭窄	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
急性腎前性腎 不全	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
多尿	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
生殖系および乳房 障害	5 (5.9%)	2 (2.4%)	7 (4.1%)	14 (5.5%)	7 (2.7%)	21 (4.1%)
不正子宮出血	0	0	0	3 (1.2%)	0	3 (0.6%)
良性前立腺肥 大症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
月経困難症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
外陰腔そう痒 症	0	0	0	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
閉経期症状	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
月経過多	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
外陰腔乾燥	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
乳房腫瘍	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
乳房痛	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
精巣痛	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
自発陰茎勃起	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
閉経後出血	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
子宮出血	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
勃起不全	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
乳房嚢胞	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
前立腺炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
一般・全身障害お よび投与部位の 状態	8 (9.4%)	15 (17.6%)	23 (13.5%)	63 (24.7%)	56 (22.0%)	119 (23.3%)
疲労	3 (3.5%)	2 (2.4%)	5 (2.9%)	14 (5.5%)	9 (3.5%)	23 (4.5%)
無力症	1 (1.2%)	2 (2.4%)	3 (1.8%)	11 (4.3%)	11 (4.3%)	22 (4.3%)
末梢性浮腫	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	4 (1.6%)	8 (3.1%)	12 (2.4%)
倦怠感	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	5 (2.0%)	6 (2.4%)	11 (2.2%)
注射部位疼痛	2 (2.4%)	1 (1.2%)	3 (1.8%)	6 (2.4%)	4 (1.6%)	10 (2.0%)
注射部位反応	0	0	0	6 (2.4%)	2 (0.8%)	8 (1.6%)
悪寒	0	0	0	4 (1.6%)	3 (1.2%)	7 (1.4%)
注射部位血腫	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	4 (1.6%)	3 (1.2%)	7 (1.4%)
胸痛	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	3 (1.2%)	4 (1.6%)	7 (1.4%)
発熱	0	4 (4.7%)	4 (2.4%)	3 (1.2%)	4 (1.6%)	7 (1.4%)
非心臓性胸痛	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (1.2%)	0	3 (0.6%)
注射部位発疹	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
冷感	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Morning injection (N=85)	Evening injection (N=85)	Combined (N=170)	Morning injection (N=255)	Evening injection (N=255)	Combined (N=510)
注射部位刺激感	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
注射部位そう痒感	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
適用部位疼痛	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
インフルエンザ様疾患	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
類壊死	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
胸部不快感	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
嚢胞	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
不快感	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
薬効欠如	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
薬物相互作用	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
顔面痛	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
熱感	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
注射部位紅斑	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
疼痛	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
限局性浮腫	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
炎症	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
医薬品副作用	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
薬物不耐性	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
適用部位血腫	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
適用部位発疹	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
注射部位出血	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
注射部位不快感	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
異物感	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
浮腫	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
口渴	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
臨床検査	6 (7.1%)	10 (11.8%)	16 (9.4%)	28 (11.0%)	29 (11.4%)	57 (11.2%)
リパーゼ増加	1 (1.2%)	3 (3.5%)	4 (2.4%)	6 (2.4%)	9 (3.5%)	15 (2.9%)
血中カルシウム増加	0	3 (3.5%)	3 (1.8%)	5 (2.0%)	4 (1.6%)	9 (1.8%)
血中アミラーゼ増加	1 (1.2%)	2 (2.4%)	3 (1.8%)	3 (1.2%)	5 (2.0%)	8 (1.6%)
肝酵素上昇	0	0	0	1 (0.4%)	5 (2.0%)	6 (1.2%)
血圧上昇	0	0	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	4 (0.8%)
血中クレアチニン増加	0	0	0	3 (1.2%)	0	3 (0.6%)
血中トリグリセリド増加	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	0	3 (1.2%)	3 (0.6%)
ヘモグロビン減少	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
体重増加	0	0	0	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
隣酵素増加	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Morning injection (N=85)	Evening injection (N=85)	Combined (N=170)	Morning injection (N=255)	Evening injection (N=255)	Combined (N=510)
血中コレステ ロール増加	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
心雑音	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
赤血球数減少	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
子宮頸部スミ ア異常	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
マーフィー徴 候陽性	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
アスパラギン 酸アミノト ランスフェ ラーゼ増加	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
血中ビリルビ ン増加	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
血圧低下	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
血中尿酸増加	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
体重減少	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
心電図異常	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
ツベルクリン 反応陽性	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
精液粘度異常	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
傷害、中毒および 処置合併症	12 (14.1%)	13 (15.3%)	25 (14.7%)	30 (11.8%)	26 (10.2%)	56 (11.0%)
転倒	1 (1.2%)	3 (3.5%)	4 (2.4%)	5 (2.0%)	5 (2.0%)	10 (2.0%)
挫傷	4 (4.7%)	4 (4.7%)	8 (4.7%)	3 (1.2%)	6 (2.4%)	9 (1.8%)
四肢損傷	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	3 (1.2%)	4 (1.6%)	7 (1.4%)
皮膚裂傷	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)	4 (0.8%)
上顎炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
頭部損傷	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
肋骨骨折	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
関節捻挫	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
関節損傷	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
手首関節骨折	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
肉離れ	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
節足動物刺傷	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
脳振盪	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
足骨折	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
人による咬傷	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
反復性挫傷	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
交通事故	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
脊髄損傷	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
脊椎骨折	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
口腔内損傷	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
蛇昆虫の分泌 毒液中毒	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
処置後瘻孔	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
歯牙破折	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
脊柱損傷	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
動物咬傷	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
椎骨脱臼	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
熱射病	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
上腕骨骨折	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
損傷	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Morning injection (N=85)	Evening injection (N=85)	Combined (N=170)	Morning injection (N=255)	Evening injection (N=255)	Combined (N=510)
腱断裂	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
むち打ち損傷	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
擦過傷	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
創傷	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
眼外傷	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
頭蓋骨骨折	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
動物による引 っかき傷	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)	0	0	0
節足動物咬傷	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
顔面骨骨折	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
引っかき傷	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
外傷性血腫	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
腰椎骨折	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
創傷出血	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
半月板障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
処置後合併症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
骨格損傷	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
処置による疼 痛	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
外科および内科処 置	1 (1.2%)	2 (2.4%)	3 (1.8%)	9 (3.5%)	4 (1.6%)	13 (2.5%)
拔牙	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	5 (2.0%)	1 (0.4%)	6 (1.2%)
痔瘻切除	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
腹部ヘルニア 修復	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
眼部手術	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
創傷治療	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
心臓ペースメ ーカー挿入	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
冠動脈バイバ ス	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
歯科インプラ ント埋込み	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
後囊切開	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
色素性母斑切 除	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
社会環境	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
閉経	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide combined group, then lixisenatide morning injection arm, then lixisenatide evening injection arm.

PGM=PRODOPS\AVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6014\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_teae\_6014\_s\_t\_i.rtf (10NOV2011 - 12:00)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 147 - 24 週間の投与期間での TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6014 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Morning injection (N=85)	Evening injection (N=85)	Combined (N=170)	Morning injection (N=255)	Evening injection (N=255)	Combined (N=510)
Any class	44 (51.8%)	58 (68.2%)	102 (60.0%)	177 (69.4%)	177 (69.4%)	354 (69.4%)
感染症および寄生 虫症	21 (24.7%)	34 (40.0%)	55 (32.4%)	73 (28.6%)	54 (21.2%)	127 (24.9%)
鼻咽頭炎	8 (9.4%)	9 (10.6%)	17 (10.0%)	18 (7.1%)	6 (2.4%)	24 (4.7%)
インフルエン ザ	3 (3.5%)	7 (8.2%)	10 (5.9%)	11 (4.3%)	13 (5.1%)	24 (4.7%)
上気道感染	4 (4.7%)	4 (4.7%)	8 (4.7%)	9 (3.5%)	9 (3.5%)	18 (3.5%)
咽頭炎	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)	4 (1.6%)	8 (3.1%)	12 (2.4%)
胃腸炎	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	3 (1.2%)	7 (2.7%)	10 (2.0%)
尿路感染	0	4 (4.7%)	4 (2.4%)	6 (2.4%)	2 (0.8%)	8 (1.6%)
気管支炎	2 (2.4%)	2 (2.4%)	4 (2.4%)	4 (1.6%)	2 (0.8%)	6 (1.2%)
副鼻腔炎	0	0	0	3 (1.2%)	2 (0.8%)	5 (1.0%)
膀胱炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)
带状疱疹	0	0	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)
歯感染	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	4 (0.8%)
咽頭扁桃炎	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
デング熱	0	0	0	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
ウイルス性胃 腸炎	0	3 (3.5%)	3 (1.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
皮膚感染	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
歯膿瘍	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
ウイルス感染	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
ウイルス性上 気道感染	1 (1.2%)	2 (2.4%)	3 (1.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
口腔ヘルペス	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
限局性感染	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
創傷感染	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
癰	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
感染性下痢	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
真菌感染	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
咬傷感染	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
外耳炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
肺結核	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
歯髄炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
足部白癬	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
トリコモナス 症	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
結核	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
ヘリコバクタ ー感染	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
感染性嚢腫	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
細菌性胃腸炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
細菌性気管支 炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
耳感染	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
眼感染	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
せつ	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
爪囲炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
肺炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Morning injection (N=85)	Evening injection (N=85)	Combined (N=170)	Morning injection (N=255)	Evening injection (N=255)	Combined (N=510)
扁桃炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
ウイルス性咽 頭炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
四肢膿瘍	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
ウイルス性下 痢	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
ウイルス性気 管支炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
気道感染	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
皮膚真菌感染	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
消化管感染	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
下気道感染	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
鼻炎	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0
気管炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
外陰部腫カン ジダ症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
歯肉膿瘍	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
ウイルス性下 気道感染	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
良性、悪性および 詳細不明の新生 物（嚢胞および ポリープを含 む）	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	3 (1.2%)	3 (0.6%)
甲状腺の良性 新生物	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
悪性黒色腫	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
子宮平滑筋腫	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
大腸腺腫	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
血液およびリンパ 系障害	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	4 (0.8%)
貧血	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
好中球減少症	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
好酸球増加症	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
巨赤芽球性貧 血	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	3 (1.2%)	2 (0.8%)	5 (1.0%)
季節性アレル ギー	0	0	0	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
食物アレルギー ー	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
過敏症	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
金属アレルギー ー	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
内分泌障害	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
甲状腺腫	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
甲状腺機能低 下症	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
自己免疫性甲 状腺炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Morning injection (N=85)	Evening injection (N=85)	Combined (N=170)	Morning injection (N=255)	Evening injection (N=255)	Combined (N=510)
代謝および栄養障 害	1 (1.2%)	6 (7.1%)	7 (4.1%)	26 (10.2%)	29 (11.4%)	55 (10.8%)
低血糖症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	8 (3.1%)	16 (6.3%)	24 (4.7%)
食欲減退	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	9 (3.5%)	7 (2.7%)	16 (3.1%)
高トリグリセ リド血症	1 (1.2%)	2 (2.4%)	3 (1.8%)	4 (1.6%)	2 (0.8%)	6 (1.2%)
高コレステロ ール血症	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
高尿酸血症	0	0	0	0	3 (1.2%)	3 (0.6%)
多飲症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
糖尿病	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
食欲亢進	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
脂質異常症	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
痛風	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
高脂血症	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
高乳酸血症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
低アルブミン 血症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
精神障害	2 (2.4%)	4 (4.7%)	6 (3.5%)	24 (9.4%)	14 (5.5%)	38 (7.5%)
不安	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	8 (3.1%)	6 (2.4%)	14 (2.7%)
うつ病	1 (1.2%)	2 (2.4%)	3 (1.8%)	6 (2.4%)	3 (1.2%)	9 (1.8%)
不眠症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	2 (0.8%)	4 (1.6%)	6 (1.2%)
神経過敏	0	0	0	4 (1.6%)	0	4 (0.8%)
睡眠障害	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
感情障害	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
錯乱状態	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
気力低下	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
気分変化	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
パニック障害	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
心身症	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
感情不安定	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
適応障害	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
摂食障害	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
中期不眠症	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
落ち着きのな さ	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
パニック発作	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)	0	0	0
神経系障害	6 (7.1%)	20 (23.5%)	26 (15.3%)	62 (24.3%)	50 (19.6%)	112 (22.0%)
頭痛	4 (4.7%)	15 (17.6%)	19 (11.2%)	38 (14.9%)	31 (12.2%)	69 (13.5%)
浮動性めまい	2 (2.4%)	5 (5.9%)	7 (4.1%)	14 (5.5%)	9 (3.5%)	23 (4.5%)
振戦	0	0	0	6 (2.4%)	5 (2.0%)	11 (2.2%)
傾眠	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)	6 (1.2%)
坐骨神経痛	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	2 (0.8%)	4 (1.6%)	6 (1.2%)
味覚異常	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)	5 (1.0%)
錯感覚	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	4 (0.8%)
片頭痛	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
過眠症	0	0	0	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
糖尿病性ニュー ロパチー	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
感覚鈍麻	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Morning injection (N=85)	Evening injection (N=85)	Combined (N=170)	Morning injection (N=255)	Evening injection (N=255)	Combined (N=510)
末梢性ニュー ロパチー	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
緊張性頭痛	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
手根管症候群	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
頸腕症候群	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
注意力障害	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
異常感覚	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
ジストニー	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
精神的機能障 害	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
神経圧迫	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
灼熱感	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
ジスキネジー	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
神経痛	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
末梢性感覚ニ ューロパチ ー	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
失神	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
嗜眠	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
平衡障害	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
眼障害	2 (2.4%)	2 (2.4%)	4 (2.4%)	8 (3.1%)	6 (2.4%)	14 (2.7%)
霧視	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	4 (1.6%)	0	4 (0.8%)
白内障	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
眼そう痒症	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
アレルギー性 結膜炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
複視	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
視力障害	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
結膜炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
糖尿病性網膜 症	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
眼刺激	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
眼痛	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
耳および迷路障害	1 (1.2%)	2 (2.4%)	3 (1.8%)	5 (2.0%)	7 (2.7%)	12 (2.4%)
回転性めまい	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)	5 (1.0%)
耳鳴	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
耳閉	0	0	0	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
耳痛	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
乗物酔い	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
心臓障害	2 (2.4%)	1 (1.2%)	3 (1.8%)	7 (2.7%)	11 (4.3%)	18 (3.5%)
頻脈	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	2 (0.8%)	4 (1.6%)	6 (1.2%)
狭心症	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
動悸	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
心室性期外収 縮	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
心筋虚血	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
左室機能不全	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
第一度房室ブ ロック	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
第二度房室ブ ロック	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Morning injection (N=85)	Evening injection (N=85)	Combined (N=170)	Morning injection (N=255)	Evening injection (N=255)	Combined (N=510)
洞不全症候群	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
上室性期外収縮	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
心房細動	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
房室ブロック	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
血管障害	4 (4.7%)	9 (10.6%)	13 (7.6%)	11 (4.3%)	14 (5.5%)	25 (4.9%)
高血圧	0	6 (7.1%)	6 (3.5%)	6 (2.4%)	6 (2.4%)	12 (2.4%)
ほてり	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	4 (0.8%)
高血圧クリーゼ	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
低血圧	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
静脈瘤	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
潮紅	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
起立性低血圧	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
血腫	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
血栓性静脈炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.5%)	7 (8.2%)	10 (5.9%)	13 (5.1%)	8 (3.1%)	21 (4.1%)
咳嗽	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	5 (2.0%)	5 (2.0%)	10 (2.0%)
口腔咽頭痛	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)
発声障害	0	0	0	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
鼻漏	0	0	0	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
鼻出血	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
湿性咳嗽	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
気管支閉塞	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
呼吸困難	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
呼吸障害	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
咽喉刺激感	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
鼻閉	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0
肺肉芽腫	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
血管運動性鼻炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
アレルギー性咳嗽	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
胃腸障害	23 (27.1%)	21 (24.7%)	44 (25.9%)	93 (36.5%)	105 (41.2%)	198 (38.8%)
悪心	4 (4.7%)	9 (10.6%)	13 (7.6%)	58 (22.7%)	54 (21.2%)	112 (22.0%)
嘔吐	4 (4.7%)	1 (1.2%)	5 (2.9%)	24 (9.4%)	34 (13.3%)	58 (11.4%)
下痢	10 (11.8%)	5 (5.9%)	15 (8.8%)	27 (10.6%)	27 (10.6%)	54 (10.6%)
消化不良	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	8 (3.1%)	9 (3.5%)	17 (3.3%)
上腹部痛	3 (3.5%)	4 (4.7%)	7 (4.1%)	8 (3.1%)	7 (2.7%)	15 (2.9%)
腹痛	1 (1.2%)	2 (2.4%)	3 (1.8%)	7 (2.7%)	5 (2.0%)	12 (2.4%)
便秘	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	5 (2.0%)	4 (1.6%)	9 (1.8%)
歯痛	1 (1.2%)	2 (2.4%)	3 (1.8%)	3 (1.2%)	5 (2.0%)	8 (1.6%)
鼓腸	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)	5 (2.0%)	2 (0.8%)	7 (1.4%)
腹部膨満	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)	3 (1.2%)	4 (1.6%)	7 (1.4%)
腹部不快感	0	0	0	2 (0.8%)	4 (1.6%)	6 (1.2%)
胃炎	0	0	0	1 (0.4%)	5 (2.0%)	6 (1.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Morning injection (N=85)	Evening injection (N=85)	Combined (N=170)	Morning injection (N=255)	Evening injection (N=255)	Combined (N=510)
胃食道逆流性疾患	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.4%)	5 (2.0%)	6 (1.2%)
過敏性腸症候群	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
嚥下痛	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
食中毒	0	0	0	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
口内乾燥	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
おくび	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
痔核	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
歯肉炎	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
齲蝕	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
変色便	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
血便排泄	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
口唇浮腫	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
胃腸音異常	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
腹部癒着	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
呼気臭	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
消化器痛	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
肺炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
歯周炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
直腸ポリープ	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
逆流性食道炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
レッチング	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
腹部ヘルニア	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
便通不規則	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
腹部腫瘤	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
大腸炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
憩室	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
胃出血	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
歯肉腫脹	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
口唇乾燥	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
直腸しぶり	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
肝胆道系障害	2 (2.4%)	3 (3.5%)	5 (2.9%)	1 (0.4%)	5 (2.0%)	6 (1.2%)
脂肪肝	2 (2.4%)	1 (1.2%)	3 (1.8%)	0	4 (1.6%)	4 (0.8%)
胆石症	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
胆嚢痛	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
皮膚および皮下組織障害	3 (3.5%)	9 (10.6%)	12 (7.1%)	18 (7.1%)	21 (8.2%)	39 (7.6%)
多汗症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	5 (2.0%)	4 (1.6%)	9 (1.8%)
発疹	0	0	0	2 (0.8%)	6 (2.4%)	8 (1.6%)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
湿疹	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
嵌入爪	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
脱毛症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
冷汗	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
血管浮腫	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
紅斑	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
紅斑性皮疹	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
斑状皮疹	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Morning injection (N=85)	Evening injection (N=85)	Combined (N=170)	Morning injection (N=255)	Evening injection (N=255)	Combined (N=510)
酒さ	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
蕁麻疹	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
睫毛眉毛脱落 症	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
糖尿病性脂肪 類壊死症	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
皮膚囊腫	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
アレルギー性 皮膚炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
皮膚刺激	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
ざ瘡	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
褥瘡性潰瘍	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
薬疹	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
寝汗	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
そう痒症	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)	0	0	0
顔面腫脹	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
皮膚症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
全身性そう痒 症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
筋骨格系および結 合組織障害	10 (11.8%)	11 (12.9%)	21 (12.4%)	38 (14.9%)	43 (16.9%)	81 (15.9%)
背部痛	1 (1.2%)	4 (4.7%)	5 (2.9%)	9 (3.5%)	12 (4.7%)	21 (4.1%)
関節痛	2 (2.4%)	1 (1.2%)	3 (1.8%)	5 (2.0%)	7 (2.7%)	12 (2.4%)
変形性関節症	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)	7 (2.7%)	3 (1.2%)	10 (2.0%)
四肢痛	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)	4 (1.6%)	6 (2.4%)	10 (2.0%)
筋肉痛	2 (2.4%)	1 (1.2%)	3 (1.8%)	3 (1.2%)	6 (2.4%)	9 (1.8%)
筋骨格痛	0	0	0	2 (0.8%)	6 (2.4%)	8 (1.6%)
筋痙縮	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	4 (1.6%)	3 (1.2%)	7 (1.4%)
頸部痛	0	0	0	2 (0.8%)	3 (1.2%)	5 (1.0%)
腱炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
弾発指	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
関節炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
背部障害	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
骨痛	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
崙径部痛	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
中足骨痛	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
足底筋膜炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
交感神経性後 頸部症候群	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
滑液包炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
側腹部痛	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
骨減少症	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
椎間板変性症	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
筋拘縮	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
関節腫脹	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
腎および尿路障害	2 (2.4%)	3 (3.5%)	5 (2.9%)	5 (2.0%)	3 (1.2%)	8 (1.6%)
排尿困難	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
腎臓痛	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
尿流量減少	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Morning injection (N=85)	Evening injection (N=85)	Combined (N=170)	Morning injection (N=255)	Evening injection (N=255)	Combined (N=510)
白血球尿	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
腎機能障害	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
ミクロアルブ ミン尿	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
腎仙痛	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
急性腎前性腎 不全	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
血尿	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
腎結石症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
多尿	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
生殖系および乳房 障害	3 (3.5%)	1 (1.2%)	4 (2.4%)	7 (2.7%)	4 (1.6%)	11 (2.2%)
月経困難症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
月経過多	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
乳房痛	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
不正子宮出血	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
精巣痛	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
自発陰茎勃起	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
閉経後出血	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
外陰腫そう痒 症	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
閉経期症状	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
勃起不全	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
乳房嚢胞	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
一般・全身障害お よび投与部位の 状態	6 (7.1%)	8 (9.4%)	14 (8.2%)	39 (15.3%)	40 (15.7%)	79 (15.5%)
無力症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	7 (2.7%)	8 (3.1%)	15 (2.9%)
疲労	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)	9 (3.5%)	4 (1.6%)	13 (2.5%)
倦怠感	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	4 (1.6%)	3 (1.2%)	7 (1.4%)
注射部位反応	0	0	0	5 (2.0%)	1 (0.4%)	6 (1.2%)
注射部位疼痛	2 (2.4%)	1 (1.2%)	3 (1.8%)	4 (1.6%)	2 (0.8%)	6 (1.2%)
末梢性浮腫	0	0	0	1 (0.4%)	5 (2.0%)	6 (1.2%)
注射部位血腫	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)	5 (1.0%)
悪寒	0	0	0	2 (0.8%)	3 (1.2%)	5 (1.0%)
発熱	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	5 (1.0%)
胸痛	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	4 (0.8%)
注射部位発疹	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
冷感	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
注射部位刺激 感	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
類壊死	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
不快感	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
薬効欠如	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
熱感	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
注射部位紅斑	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
限局性浮腫	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
薬物不耐性	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
適用部位血腫	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
インフルエン ザ様疾患	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
注射部位出血	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Morning injection (N=85)	Evening injection (N=85)	Combined (N=170)	Morning injection (N=255)	Evening injection (N=255)	Combined (N=510)
注射部位そう 痒感	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
注射部位不快 感	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
異物感	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
浮腫	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
疼痛	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
口渇	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
非心臓性胸痛	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
臨床検査	3 (3.5%)	8 (9.4%)	11 (6.5%)	12 (4.7%)	14 (5.5%)	26 (5.1%)
リパーゼ増加	0	3 (3.5%)	3 (1.8%)	5 (2.0%)	6 (2.4%)	11 (2.2%)
血中カルシト ニン増加	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	4 (1.6%)	2 (0.8%)	6 (1.2%)
血中アミラー ゼ増加	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)	5 (1.0%)
膵酵素増加	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
血中コレステ ロール増加	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
心雑音	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
ヘモグロビン 減少	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
血圧上昇	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
血中トリグリ セリド増加	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
体重減少	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
アラニン・ア ミノトラン スフェラー ゼ増加	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
アスパラギン 酸アミノト ランスフェ ラーゼ増加	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
心電図異常	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
γ-グルタミル トランスフ ェラーゼ増 加	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0
精液粘度異常	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
傷害、中毒および 処置合併症	7 (8.2%)	6 (7.1%)	13 (7.6%)	11 (4.3%)	11 (4.3%)	22 (4.3%)
転倒	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	4 (1.6%)	3 (1.2%)	7 (1.4%)
挫傷	3 (3.5%)	1 (1.2%)	4 (2.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
頭部損傷	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
手首関節骨折	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
皮膚裂傷	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
節足動物刺傷	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
人による咬傷	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
反復性挫傷	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
関節損傷	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
動物咬傷	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
上顎炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Morning injection (N=85)	Evening injection (N=85)	Combined (N=170)	Morning injection (N=255)	Evening injection (N=255)	Combined (N=510)
肋骨骨折	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
肉離れ	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
創傷	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
眼外傷	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
四肢損傷	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
動物による引 っかき傷	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)	0	0	0
節足動物咬傷	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
顔面骨骨折	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
関節捻挫	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
引っかき傷	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
外傷性血腫	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
外科および内科処 置	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
歯科インプラ ント埋込み	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
抜歯	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide combined group, then lixisenatide morning injection arm, then lixisenatide evening injection arm.

PGM=PRODOPSAVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6014m\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_teae\_6014m\_s\_t\_i.rtf (11JUL2011 - 18:11)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 148 - 全評価期間での治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6014 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Morning injection (N=85)	Evening injection (N=85)	Combined (N=170)	Morning injection (N=255)	Evening injection (N=255)	Combined (N=510)
Any class	20 (23.5%)	24 (28.2%)	44 (25.9%)	103 (40.4%)	103 (40.4%)	206 (40.4%)
感染症および寄生 虫症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	3 (1.2%)	3 (0.6%)
胃腸炎	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
鼻咽頭炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
ウイルス性下 痢	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
良性、悪性および 詳細不明の新生 物 (嚢胞および ポリープを含 む)	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
甲状腺新生物	0	0	0	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
印環細胞癌	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
血液およびリンパ 系障害	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
貧血	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
好酸球増加症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
過敏症	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
代謝および栄養障 害	0	4 (4.7%)	4 (2.4%)	21 (8.2%)	26 (10.2%)	47 (9.2%)
低血糖症	0	3 (3.5%)	3 (1.8%)	10 (3.9%)	19 (7.5%)	29 (5.7%)
食欲減退	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	8 (3.1%)	7 (2.7%)	15 (2.9%)
高トリグリセ リド血症	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
食欲亢進	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
ビタミンB1 2欠乏	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
食物渴望	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
多飲症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
精神障害	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	7 (2.7%)	3 (1.2%)	10 (2.0%)
不安	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)	6 (1.2%)
神経過敏	0	0	0	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
錯乱状態	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
うつ病	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
睡眠障害	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
食物嫌悪	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
神経系障害	2 (2.4%)	5 (5.9%)	7 (4.1%)	32 (12.5%)	19 (7.5%)	51 (10.0%)
頭痛	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	14 (5.5%)	8 (3.1%)	22 (4.3%)
浮動性めまい	1 (1.2%)	3 (3.5%)	4 (2.4%)	10 (3.9%)	5 (2.0%)	15 (2.9%)
振戦	0	0	0	2 (0.8%)	4 (1.6%)	6 (1.2%)
味覚異常	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)	5 (1.0%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Morning injection (N=85)	Evening injection (N=85)	Combined (N=170)	Morning injection (N=255)	Evening injection (N=255)	Combined (N=510)
傾眠	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
過眠症	0	0	0	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
注意力障害	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
末梢性ニュー ロパチー	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
緊張性頭痛	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
失神	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
平衡障害	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
眼障害	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)
複視	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
霧視	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
視力障害	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
眼刺激	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
耳および迷路障害	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
乗物酔い	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
耳鳴	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
心臓障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
動悸	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
頻脈	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
血管障害	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	4 (0.8%)
高血圧	0	0	0	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
低血圧	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
ほてり	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
末梢冷感	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
呼吸器、胸郭およ び縦隔障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
咳嗽	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
鼻漏	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
アレルギー性 咳嗽	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
胃腸障害	11 (12.9%)	11 (12.9%)	22 (12.9%)	70 (27.5%)	69 (27.1%)	139 (27.3%)
悪心	5 (5.9%)	5 (5.9%)	10 (5.9%)	53 (20.8%)	48 (18.8%)	101 (19.8%)
嘔吐	5 (5.9%)	1 (1.2%)	6 (3.5%)	24 (9.4%)	23 (9.0%)	47 (9.2%)
下痢	3 (3.5%)	1 (1.2%)	4 (2.4%)	15 (5.9%)	9 (3.5%)	24 (4.7%)
腹部膨満	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)	5 (2.0%)	4 (1.6%)	9 (1.8%)
腹痛	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	7 (2.7%)	1 (0.4%)	8 (1.6%)
消化不良	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	5 (2.0%)	3 (1.2%)	8 (1.6%)
鼓腸	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)	4 (1.6%)	3 (1.2%)	7 (1.4%)
上腹部痛	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)	6 (1.2%)
胃食道逆流性 疾患	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)	5 (1.0%)
便秘	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
口内乾燥	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
腹部不快感	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
血便排泄	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
おくび	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
胃炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
膵炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Morning injection (N=85)	Evening injection (N=85)	Combined (N=170)	Morning injection (N=255)	Evening injection (N=255)	Combined (N=510)
レッチング	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
便通不規則	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
嘔吐性嘔吐	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
心窩部不快感	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
肝胆道系障害	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
脂肪肝	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
黄疸	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (2.4%)	5 (5.9%)	7 (4.1%)	12 (4.7%)	11 (4.3%)	23 (4.5%)
多汗症	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)	5 (1.0%)
斑状丘疹状皮膚疹	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
発疹	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
アレルギー性皮膚炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
ざ瘡	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
血管浮腫	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
斑状出血	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
湿疹	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
紅斑	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
紅斑性皮膚疹	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
酒さ	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
全身性そう痒症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
冷汗	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
そう痒症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
皮膚刺激	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
褥瘡性潰瘍	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	4 (0.8%)
背部痛	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
変形性脊椎症	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
変形性関節症	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
関節痛	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
自発陰茎勃起	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.4%)	3 (3.5%)	5 (2.9%)	25 (9.8%)	23 (9.0%)	48 (9.4%)
注射部位疼痛	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	5 (2.0%)	3 (1.2%)	8 (1.6%)
無力症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	4 (1.6%)	4 (1.6%)	8 (1.6%)
注射部位反応	0	0	0	5 (2.0%)	2 (0.8%)	7 (1.4%)
疲労	0	0	0	4 (1.6%)	2 (0.8%)	6 (1.2%)
注射部位血腫	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)	5 (1.0%)
倦怠感	0	0	0	2 (0.8%)	3 (1.2%)	5 (1.0%)
注射部位発疹	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
悪寒	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Morning injection (N=85)	Evening injection (N=85)	Combined (N=170)	Morning injection (N=255)	Evening injection (N=255)	Combined (N=510)
冷感	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
注射部位刺激 感	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
適用部位疼痛	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
不快感	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
疼痛	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
薬物不耐性	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
適用部位発疹	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
注射部位出血	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
注射部位そう 痒感	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
注射部位不快 感	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
異物感	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
熱感	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
臨床検査	2 (2.4%)	4 (4.7%)	6 (3.5%)	8 (3.1%)	10 (3.9%)	18 (3.5%)
リパーゼ増加	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	3 (1.2%)	5 (2.0%)	8 (1.6%)
血中アミラー ゼ増加	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	5 (1.0%)
血中カルシト ニン増加	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
ヘモグロビン 減少	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
マーフィー徴 候陽性	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
アラニン・ア ミノトラン スフェラー ゼ増加	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
アスパラギン 酸アミノト ランスフェ ラーゼ増加	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
血圧低下	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
γ-グルタミル トランスフ ェラーゼ増 加	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
体重減少	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
傷害、中毒および 処置合併症	2 (2.4%)	1 (1.2%)	3 (1.8%)	0	0	0
肉離れ	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
挫傷	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0
外科および内科処 置	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
拔牙	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE related to investigational product.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide combined group, then lixisenatide morning injection arm, then lixisenatide evening injection arm.

PGM=PRODOPSAVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6014\_s\_t.sas  
OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_relation\_6014\_s\_t\_i.rtf (10NOV2011 - 12:01)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 149 - 24 週間の投与期間での治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6014 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Morning injection (N=85)	Evening injection (N=85)	Combined (N=170)	Morning injection (N=255)	Evening injection (N=255)	Combined (N=510)
Any class	18 (21.2%)	16 (18.8%)	34 (20.0%)	87 (34.1%)	89 (34.9%)	176 (34.5%)
感染症および寄生 虫症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	3 (1.2%)	3 (0.6%)
胃腸炎	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
鼻咽頭炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
ウイルス性下 痢	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
過敏症	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
代謝および栄養障 害	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)	12 (4.7%)	16 (6.3%)	28 (5.5%)
低血糖症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (1.2%)	11 (4.3%)	14 (2.7%)
食欲減退	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	7 (2.7%)	6 (2.4%)	13 (2.5%)
高トリグリセ リド血症	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
食欲亢進	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
多飲症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
精神障害	0	0	0	5 (2.0%)	3 (1.2%)	8 (1.6%)
不安	0	0	0	3 (1.2%)	3 (1.2%)	6 (1.2%)
神経過敏	0	0	0	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
錯乱状態	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
睡眠障害	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
神経系障害	1 (1.2%)	4 (4.7%)	5 (2.9%)	27 (10.6%)	16 (6.3%)	43 (8.4%)
頭痛	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	12 (4.7%)	8 (3.1%)	20 (3.9%)
浮動性めまい	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)	8 (3.1%)	3 (1.2%)	11 (2.2%)
味覚異常	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)
振戦	0	0	0	1 (0.4%)	3 (1.2%)	4 (0.8%)
傾眠	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
過眠症	0	0	0	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
注意力障害	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
末梢性ニュー ロパチー	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
緊張性頭痛	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
平衡障害	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
眼障害	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
霧視	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
視力障害	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
眼刺激	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
耳および迷路障害	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
乗物酔い	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
耳鳴	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Morning injection (N=85)	Evening injection (N=85)	Combined (N=170)	Morning injection (N=255)	Evening injection (N=255)	Combined (N=510)
心臓障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
動悸	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
頻脈	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
血管障害	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	4 (0.8%)
高血圧	0	0	0	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
低血圧	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
ほてり	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
鼻漏	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
アレルギー性 咳嗽	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
胃腸障害	11 (12.9%)	7 (8.2%)	18 (10.6%)	61 (23.9%)	65 (25.5%)	126 (24.7%)
悪心	4 (4.7%)	5 (5.9%)	9 (5.3%)	47 (18.4%)	45 (17.6%)	92 (18.0%)
嘔吐	4 (4.7%)	0	4 (2.4%)	20 (7.8%)	22 (8.6%)	42 (8.2%)
下痢	3 (3.5%)	1 (1.2%)	4 (2.4%)	13 (5.1%)	8 (3.1%)	21 (4.1%)
消化不良	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	4 (1.6%)	3 (1.2%)	7 (1.4%)
腹痛	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	5 (2.0%)	1 (0.4%)	6 (1.2%)
鼓腸	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)	4 (1.6%)	2 (0.8%)	6 (1.2%)
腹部膨満	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)	6 (1.2%)
上腹部痛	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)	5 (1.0%)
胃食道逆流性 疾患	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	4 (0.8%)
便秘	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
口内乾燥	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
腹部不快感	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
血便排泄	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
おくび	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
痔炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
レッチング	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
便通不規則	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
脂肪肝	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
皮膚および皮下組織障害	2 (2.4%)	2 (2.4%)	4 (2.4%)	9 (3.5%)	7 (2.7%)	16 (3.1%)
多汗症	0	0	0	3 (1.2%)	2 (0.8%)	5 (1.0%)
発疹	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
斑状丘疹状皮 疹	0	0	0	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
血管浮腫	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
湿疹	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
紅斑性皮疹	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
酒さ	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
冷汗	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
アレルギー性 皮膚炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
皮膚刺激	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
褥瘡性潰瘍	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
そう痒症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Morning injection (N=85)	Evening injection (N=85)	Combined (N=170)	Morning injection (N=255)	Evening injection (N=255)	Combined (N=510)
全身性そう痒症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
関節痛	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
自発陰茎勃起	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.4%)	3 (3.5%)	5 (2.9%)	19 (7.5%)	14 (5.5%)	33 (6.5%)
注射部位反応	0	0	0	4 (1.6%)	1 (0.4%)	5 (1.0%)
無力症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)	5 (1.0%)
疲労	0	0	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)
注射部位血腫	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)
注射部位疼痛	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)
倦怠感	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)	4 (0.8%)
注射部位発疹	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
悪寒	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
冷感	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
注射部位刺激感	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
不快感	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
薬物不耐性	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
注射部位出血	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
注射部位そう痒感	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
注射部位不快感	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
異物感	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
熱感	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
臨床検査	1 (1.2%)	3 (3.5%)	4 (2.4%)	4 (1.6%)	5 (2.0%)	9 (1.8%)
リパーゼ増加	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	5 (1.0%)
血中カルシウム増加	0	0	0	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
血中アミラーゼ増加	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
体重減少	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスマリア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Morning injection (N=85)	Evening injection (N=85)	Combined (N=170)	Morning injection (N=255)	Evening injection (N=255)	Combined (N=510)
傷害、中毒および 処置合併症	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)	0	0	0
肉離れ	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
挫傷	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE related to investigational product.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide combined group, then lixisenatide morning injection arm, then lixisenatide evening injection arm.

PGM=PRODOPSAVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6014m\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_relation\_6014m\_s\_t\_i.rtf (11JUL2011 - 18:12)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 150 - 全評価期間での治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6014 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Morning injection (N=85)	Evening injection (N=85)	Combined (N=170)	Morning injection (N=255)	Evening injection (N=255)	Combined (N=510)
Any class	3 (3.5%)	3 (3.5%)	6 (3.5%)	21 (8.2%)	24 (9.4%)	45 (8.8%)
感染症および寄生 虫症	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
ブドウ球菌性 敗血症	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
良性、悪性および 詳細不明の新生 物 (嚢胞および ポリープを含 む)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	0	0	0
直腸癌	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
印環細胞癌	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
血液およびリンパ 系障害	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
血小板減少症	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
代謝および栄養障 害	0	0	0	1 (0.4%)	4 (1.6%)	5 (1.0%)
低血糖症	0	0	0	1 (0.4%)	3 (1.2%)	4 (0.8%)
肥満	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
精神障害	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
うつ病	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
神経系障害	0	0	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)
頭痛	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
浮動性めまい	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
片頭痛	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
眼障害	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
眼刺激	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
心臓障害	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
うっ血性心不 全	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
胃腸障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	11 (4.3%)	10 (3.9%)	21 (4.1%)
悪心	0	0	0	6 (2.4%)	7 (2.7%)	13 (2.5%)
嘔吐	0	0	0	2 (0.8%)	5 (2.0%)	7 (1.4%)
腹痛	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
上腹部痛	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
下痢	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
鼓腸	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
血便排泄	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
痔炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
噴出性嘔吐	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Morning injection (N=85)	Evening injection (N=85)	Combined (N=170)	Morning injection (N=255)	Evening injection (N=255)	Combined (N=510)
肝胆道系障害	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
胆道仙痛	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
急性胆嚢炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
皮膚および皮下組 織障害	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)	4 (0.8%)
アレルギー性 皮膚炎	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
血管浮腫	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
斑状丘疹状皮 疹	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
酒さ	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
筋骨格系および結 合組織障害	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
背部痛	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
腎および尿路障害	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
急性腎前性腎 不全	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
一般・全身障害お よび投与部位の 状態	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
疲労	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
臨床検査	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	2 (0.8%)	5 (2.0%)	7 (1.4%)
血中カルシト ニン増加	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
リパーゼ増加	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
血中アマラー ゼ増加	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
肝酵素上昇	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
膵酵素増加	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
心電図異常	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
傷害、中毒および 処置合併症	0	0	0	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
脳振盪	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
頭部損傷	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
脊髄損傷	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
脊椎骨折	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
口腔内損傷	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
肉離れ	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE leading to permanent treatment discontinuation.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide combined group, then lixisenatide morning injection arm, then lixisenatide evening injection arm.

PGM=PRODOPSAVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6014\_s\_t.sas  
OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_discont\_6014\_s\_t\_i.rtf (10NOV2011 - 12:02)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 151 - 24 週間の投与期間で治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団  
(EFC6014 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Morning injection (N=85)	Evening injection (N=85)	Combined (N=170)	Morning injection (N=255)	Evening injection (N=255)	Combined (N=510)
Any class	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	18 (7.1%)	14 (5.5%)	32 (6.3%)
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (0.4%)	3 (1.2%)	4 (0.8%)
低血糖症	0	0	0	1 (0.4%)	3 (1.2%)	4 (0.8%)
精神障害	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
うつ病	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
神経系障害	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
頭痛	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
浮動性めまい	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
眼障害	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
眼刺激	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
胃腸障害	0	0	0	10 (3.9%)	8 (3.1%)	18 (3.5%)
悪心	0	0	0	5 (2.0%)	5 (2.0%)	10 (2.0%)
嘔吐	0	0	0	2 (0.8%)	4 (1.6%)	6 (1.2%)
腹痛	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
上腹部痛	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
下痢	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
鼓腸	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
血便排泄	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
肺炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
血管浮腫	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
酒さ	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
背部痛	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
腎および尿路障害	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
急性腎前性腎不全	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
疲労	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Morning injection (N=85)	Evening injection (N=85)	Combined (N=170)	Morning injection (N=255)	Evening injection (N=255)	Combined (N=510)
臨床検査	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	4 (0.8%)
血中カルシト ニン増加	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
リパーゼ増加	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
膵酵素増加	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
心電図異常	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE leading to permanent treatment discontinuation.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide combined group, then lixisenatide morning injection arm, then lixisenatide evening injection arm.

PGM=PRODOPSAVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6014m\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_discont\_6014m\_s\_t\_i.rtf (11JUL2011 - 18:13)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 152 - 全評価期間での重篤な TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6014 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Morning injection (N=85)	Evening injection (N=85)	Combined (N=170)	Morning injection (N=255)	Evening injection (N=255)	Combined (N=510)
Any class	2 (2.4%)	9 (10.6%)	11 (6.5%)	21 (8.2%)	26 (10.2%)	47 (9.2%)
感染症および寄生 虫症	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)	2 (0.8%)	4 (1.6%)	6 (1.2%)
肺炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
インフルエン ザ	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
肛門膿瘍	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
ブドウ球菌性 敗血症	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
大腸菌性尿路 感染	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
細菌性敗血症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
良性、悪性および 詳細不明の新生 物（嚢胞および ポリープを含 む）	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	3 (1.2%)	0	3 (0.6%)
腺癌	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
甲状腺新生物	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
前立腺癌	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
腎細胞癌	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
直腸癌	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
印環細胞癌	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
血液およびリンパ 系障害	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
リンパ節炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
内分泌障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
甲状腺機能低 下症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
代謝および栄養障 害	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
肥満	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
精神障害	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
自殺企図	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
心身症	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
不眠症	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
神経系障害	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)	5 (1.0%)
浮動性めまい	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
高血圧性脳症	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
破裂性脳動脈 瘤	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
手根管症候群	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
ラクナ梗塞	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Morning injection (N=85)	Evening injection (N=85)	Combined (N=170)	Morning injection (N=255)	Evening injection (N=255)	Combined (N=510)
脳梗塞	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
眼障害	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
網膜出血	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
硝子体出血	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
心臓障害	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)	3 (1.2%)	4 (1.6%)	7 (1.4%)
急性心筋梗塞	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
不安定狭心症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
心房細動	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
冠動脈疾患	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
うっ血性心不全	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
心筋症	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
心室性期外収縮	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
第一度房室ブロック	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
血管障害	0	0	0	1 (0.4%)	3 (1.2%)	4 (0.8%)
高血圧クリーゼ	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
気管支閉塞	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
肺水腫	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
胃腸障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	2 (0.8%)	4 (1.6%)	6 (1.2%)
痔核	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
閉塞性膵径ヘルニア	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
腹部癒着	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
胃炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
膵径ヘルニア	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
直腸ポリープ	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
胃出血	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
肝胆道系障害	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
胆嚢炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
急性胆嚢炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
胆石症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
血管浮腫	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (0.4%)	3 (1.2%)	4 (0.8%)
変形性関節症	0	0	0	1 (0.4%)	3 (1.2%)	4 (0.8%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Morning injection (N=85)	Evening injection (N=85)	Combined (N=170)	Morning injection (N=255)	Evening injection (N=255)	Combined (N=510)
腎および尿路障害	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
腎結石症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
一般・全身障害お よび投与部位の 状態	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
類壊死	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
臨床検査	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
酵素増加	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
傷害、中毒および 処置合併症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (0.8%)	4 (1.6%)	6 (1.2%)
肋骨骨折	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
脊髄損傷	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
脊椎骨折	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
椎骨脱臼	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
転倒	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
上腕骨骨折	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
手首関節骨折	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
頭蓋骨骨折	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
関節損傷	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
外科および内科処 置	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
心臓ペースメ ーカー挿入	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
冠動脈バイパ ス	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)

n (%) = number and percentage of patients with at least one serious TEAE.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide combined group, then lixisenatide morning injection arm, then lixisenatide evening injection arm.

PGM=PRODOPSAVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6014\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_serious\_6014\_s\_t\_i.rtf (10NOV2011 - 12:01)

表 153 - 24 週間の投与期間での重篤な TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6014 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Morning injection (N=85)	Evening injection (N=85)	Combined (N=170)	Morning injection (N=255)	Evening injection (N=255)	Combined (N=510)
Any class	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	5 (2.0%)	8 (3.1%)	13 (2.5%)
感染症および寄生 虫症	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
インフルエン ザ	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
精神障害	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
心身症	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Morning injection (N=85)	Evening injection (N=85)	Combined (N=170)	Morning injection (N=255)	Evening injection (N=255)	Combined (N=510)
神経系障害	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
浮動性めまい	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
血管障害	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
高血圧クリー ゼ	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
呼吸器、胸郭およ び縦隔障害	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
気管支閉塞	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
胃腸障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	3 (1.2%)	3 (0.6%)
腹部癒着	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
胃炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
直腸ポリープ	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
胃出血	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
皮膚および皮下組 織障害	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
血管浮腫	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
斑状丘疹状皮 疹	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
筋骨格系および結 合組織障害	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
変形性関節症	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
一般・全身障害お よび投与部位の 状態	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
類壊死	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
臨床検査	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
酵素増加	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
傷害、中毒および 処置合併症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
転倒	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
手首関節骨折	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
関節損傷	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0

n (%) = number and percentage of patients with at least one serious TEAE.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide combined group, then lixisenatide morning injection arm, then lixisenatide evening injection arm.

PGM=PRODOPS\AVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6014m\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_serious\_6014m\_s\_t\_i.rtf (11JUL2011 - 18:13)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

2.28 [EFC6016] 2型糖尿病患者対象第III相プラセボ対照試験〔海外〕（参考資料）

[添付資料番号 5.3.5.1-7]

2.28.1 概要

EFC6016 試験の概要を表 154に示す。

表 154 - 概要（EFC6016 試験）

<b>治験実施計画書の識別コード：</b> EFC6016
<b>治験の標題：</b> 基礎インスリンでコントロール不十分な2型糖尿病患者に対してリキシセナチドを上乗せして24週間及び延長投与したときの有効性及び安全性の検討（ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、2群、並行群間比較、多施設共同試験）
<b>治験責任医師：</b> ██████████ (██████████)、他
<b>実施医療機関：</b> 15カ国（米国、ドイツ、フランス、英国、イタリア、ロシア、カナダ、メキシコ、プエルトリコ、ブラジル、チリ、インド、韓国、トルコ、タイ）の111施設
<b>公表文献：</b> なし
<b>治験期間：</b> 最初の患者の組入れ日：20██年██月██日 最後の患者の完了日：20██年██月██日
<b>開発のフェーズ：</b> 第III相
<b>目的：</b> <b>主要目的：</b> 基礎インスリンの投与を受けている2型糖尿病患者に対してリキシセナチドを上乗せして24週間投与した場合の血糖コントロールについて、HbA1cの低下を指標として、プラセボと比較して評価する。 <b>副次目的：</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• リキシセナチドの以下の項目に対する効果の評価<ul style="list-style-type: none"><li>- 体重</li><li>- 標準食負荷2時間後のPPG</li><li>- HbA1cが7%未満となった患者の割合</li><li>- HbA1cが6.5%以下となった患者の割合</li><li>- FPG</li><li>- 7点SMPGの変化量</li><li>- 基礎インスリン及び総インスリン使用量の変化量</li></ul></li><li>• リキシセナチドの安全性及び忍容性の評価</li></ul>

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

<ul style="list-style-type: none"> <li>• リキシセナチドの薬物動態の評価</li> <li>• 抗リキシセナチド抗体発現の評価</li> </ul>
<p><b>治験方法：</b> 本治験は、2段階増量法（10 µg QD 投与で1週間、15 µg QD 投与で1週間、その後維持量として20 µg QD 投与）を用いた、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、不均等割付け、2群、並行群間比較試験である。実薬投与かプラセボ投与かに関しては二重盲検とするが、治験薬の用量については非盲検とする。</p>
<p><b>患者数：</b> 予定：450名、ランダム化：496名、投与：495名 <b>評価：</b> 有効性：493名、安全性：495名、薬物動態：482名</p>
<p><b>診断及び選択基準：</b> スクリーニング時点の1年以上前に2型糖尿病と診断され、スクリーニング前の2ヵ月以上30 U/日以上の安定用量(±20%)の基礎インスリン投与でコントロールが不十分であり、スクリーニング時のHbA1cが7%以上10%以下の患者。</p>
<p><b>被験薬：</b> リキシセナチド 用量：10 µg / 15 µg / 20 µg 投与方法：皮下投与 ロット番号： FRA01180 / 40U005 / CL13971、FRA01281 / 40C007 / C1005516、FRA00931 / 40B001 / BX1000578、FRA00932 / 40U002 / BX1000825</p>
<p><b>投与期間：</b> 76週間以上（二重盲検の治験薬主要投与24週間 + 二重盲検の治験薬延長投与） <b>観察期間：</b> 最短期間約79週間（スクリーニング期最大2週間 + プラセボ導入期1週間 + 二重盲検の治験薬主要投与期間24週間 + 二重盲検の治験薬延長投与期間 + 後観察期間3日間）</p>
<p><b>対照薬：</b> プラセボ 用量：10 µg / 15 µg / 20 µg 投与方法：皮下投与 ロット番号： FRA01351 / 40C004 / CL14552、FRA01419 / 40C005 / C1005518、FRA00894 / 40B001 / BX1000773</p>
<p><b>評価基準：</b> <b>有効性：</b> 主要評価項目：HbA1cのベースラインからWeek 24までの変化量、 副次評価項目： Week 24にHbA1cが7%未満又は6.5%以下になった患者の割合（%）、ベースラインからWeek 24までの体重、標準食2時間PPG、グルコースエクスカージョン（2時間PPG - 治験薬投与前で食事30分前の血漿グルコース）、FPG、7点SMPG、基礎インスリン及び総インスリン使用量の変化量、24週間の治験薬投与期間中に救済治療が必要となった患者の割合（%） <b>安全性：</b> 有害事象、特にTEAE、症候性低血糖症の発現、臨床検査、バイタルサイン、心電図 <b>薬物動態：</b> リキシセナチドの血漿中濃度を評価するための検体をWeek 2、24、76及び100に採取し、救済治療の</p>

開始前及び治験薬の投与終了時（投与終了時の来院が Week 76 よりも早期に発生した場合）にも検体を採取した。また、薬理活性のあるリキシセナチド濃度を *in vitro* で測定した。検体は治験薬投与前に 1 回採取し、その後、投与後 1~4 時間以内に 1 回採取した。Week 24 にも投与前の薬理活性のあるリキシセナチド濃度を *in vitro* で測定した。

**統計手法：**

**有効性：**

リキシセナチドの有効性を mITT 集団を用いて（割り付けられた投与群で）評価した。この集団は、治験実施計画書の遵守状況を問わず、ランダム化され、二重盲検の治験薬を少なくとも 1 回投与され、主要又は副次有効性評価変数についてベースラインの測定値と少なくとも 1 つのベースライン後の測定値の両方を有するすべての患者の集団である。

主要有効性評価項目（HbA1c のベースラインから Week 24 までの変化量）について、投与群（リキシセナチド群、プラセボ群）、ランダム化時の層別因子（スクリーニング時の HbA1c [8.0%未満、8.0%以上] 及びスクリーニング時のメトホルミン塩酸塩の使用の有無）、及び実施国を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量とした共分散分析モデルを用いて解析した。

第 1 種の過誤を調整するため段階的な検定手順を適用した。主要評価項目が有意水準 5% で統計的に有意であった場合に、副次評価項目について（標準食 2 時間 PPG、平均 7 点 SMPG、FPG、及び体重のベースラインから Week 24 までの変化量、並びに 24 週間の二重盲検の治験薬投与期間中に救済治療が必要となった患者の割合の順で）検定を実施した。ある評価項目についての検定が有意水準 5% で統計的に有意ではなかった場合は、その後の評価項目の検定は探索的に実施した。上述した項目以外の副次有効性評価項目に対して多重性の調整は行わなかった。

主要評価項目に用いた方法と同様に、副次有効性評価項目の連続変数はすべて、ベースラインの値を共変量とした前述の共分散分析モデルを用いて解析した。副次有効性評価項目のカテゴリ変数（Week 24 で HbA1c が 7.0%未満又は 6.5%以下となった患者の割合 [HbA1c の達成度別の解析]、及び 24 週治験薬投与期間中に救済治療が必要となった患者の割合）を、Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて解析した。延長投与期間中及び投与終了時の有効性評価項目の結果は、記述統計量によってのみ評価することとした。

**安全性：**

安全性解析対象集団は、ランダム化され、投与量にかかわらず二重盲検の治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての患者と定義した。有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図の評価は記述的に行った。

**抗リキシセナチド抗体：**

抗リキシセナチド抗体の有無及び濃度に関するデータを一覽にし、記述統計量を用いて要約した。

**薬物動態：**

リキシセナチドの個々の血漿中濃度及び薬理活性のあるリキシセナチド濃度データを、記述統計量を用いて要約した。

**要約：**

**有効性の結果：**

HbA1c の低下について、リキシセナチドのプラセボと比較した優越性が示された。HbA1c のベースラインから最終評価時（Week 24）までの変化量（最終評価時の値 - ベースラインの値）の調整平均は、リキシセナチド群で -0.74%、プラセボ群で -0.38%）であり、リキシセナチド群のプラセボ群と比較した差（リキシセナチド群の値 - プラセボ群の値）は -0.36%（ $p=0.0002$ ）であった。Week 24 で HbA1c が 6.5%又は 7%未満となった患者の割合は、いずれもリキシセナチド群で有意に高かった（それぞれ、 $p=0.0003$  及び  $p<0.0001$ ）。HbA1c が 6.5%以下となった患者の割合はリキシセナチド群で 14.5%（44/304 名）、プラセボ群で 3.8%（6/158 名）、HbA1c が 7%未満となった患者の割合はリキシセナチド群で 28.3%

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

(86/304名)、プラセボ群で12.0% (19/158名)であった。Week 24でのHbA1cの低下量は、抗体陽性患者者と抗体陰性患者で同程度であった。

2時間PPGの変化量は、プラセボ群と比較してリキシセナチド群で統計的に有意に大きかった ( $p < 0.0001$ )。標準食2時間PPGのベースラインからWeek 24までの変化量の調整平均は、リキシセナチド群で $-5.54$  mmol/L、プラセボ群で $-1.72$  mmol/Lであり、リキシセナチド群のプラセボ群と比較した差 (95%信頼区間) は $-3.81$  mmol/L ( $-4.699, -2.925$ )であった。

グルコースエクスカージョンの変化量も、プラセボ群と比較してリキシセナチド群で有意に大きかった ( $p < 0.0001$ )。グルコースエクスカージョンのベースラインからWeek 24までの変化量の調整平均は、リキシセナチド群で $-4.14$  mmol/L、プラセボ群で $-0.34$  mmol/Lであり、リキシセナチド群のプラセボ群と比較した差 (95%信頼区間) は、 $-3.80$  mmol/L ( $-4.572, -3.031$ )であった。

平均7点SMPGの変化量もプラセボ群と比較してリキシセナチド群で統計的に有意な改善が認められた ( $p < 0.0001$ )。平均7点SMPGのベースラインからWeek 24までの変化量の調整平均は、リキシセナチド群で $-1.49$  mmol/L、プラセボ群で $-0.61$  mmol/Lであり、リキシセナチド群のプラセボ群と比較した差 (95%信頼区間) は、 $-0.88$  mmol/L ( $-1.312, -0.449$ )であった。各時点のSMPGのベースラインからの変化量の調整平均は、いずれの時点でもプラセボ群に比べてリキシセナチド群で大きかった。プラセボ群と比較した調整平均の差が最も大きかったのは朝食後2時間で $-2.37$  mmol/Lであり、最も小さかったのは朝食前で $-0.30$  mmol/Lであった。

FPGは両群で中等度かつ同程度の減少が見られ、変化量には両群間で統計的な有意差は認められなかった ( $p = 0.7579$ )。FPGのベースラインからWeek 24までの変化量の調整平均は、リキシセナチド群で $-0.63$  mmol/L、プラセボ群で $-0.55$  mmol/Lであり、リキシセナチド群のプラセボ群と比較した差 (95%信頼区間) は、 $-0.08$  mmol/L ( $-0.590, 0.430$ )であった。この結果は、以下に述べるように、プラセボ群に比べてリキシセナチド群で1日の基礎インスリン使用量の減少が大きかったことによるものと考えられた。

体重のベースラインからWeek 24までの変化量の調整平均は、プラセボ群 ( $-0.52$  kg) と比べてリキシセナチド群 ( $-1.80$  kg) で減少量が大きく、リキシセナチド群のプラセボ群と比較した差 (95%信頼区間) は、 $-1.28$  kg ( $-1.803, -0.747$ )であった。

24週間の治験薬投与期間中に救済治療が必要となった患者の割合は、リキシセナチド群で5.8% (19/327名)、プラセボ群で7.2% (12/166名)であり、両群とも低く同程度であった。全試験期間を通して救済治療が必要となった患者の割合は、プラセボ群 (41.6%) に比べてリキシセナチド群 (29.7%) で低かった。

1日の基礎インスリン使用量のベースラインからWeek 24までの減少量の調整平均は、プラセボ群 ( $-1.93$  U) に比べてリキシセナチド群 ( $-5.62$  U) で大きく、リキシセナチド群のプラセボ群と比較した差 (95%信頼区間) は、 $-3.69$  U ( $-6.568, -0.815$ )であった。1日の総インスリン使用量についても同様の結果が得られた。

24週間の治験薬主要投与期間で、有効性評価項目 (HbA1c、2時間PPG、グルコースエクスカージョン、7点SMPG、体重、インスリンの1日使用量) に対するリキシセナチドの臨床的な有効性が認められ、延長投与期間中も維持された。

### 安全性の結果：

両群2名ずつで死に至るTEAEが発現した (表 155)。重篤なTEAEは、リキシセナチド群で14.0% (46/328名)、プラセボ群で10.2% (17/167名) に発現し、プラセボ群に比べてリキシセナチド群でやや高かった (表 162、表 163)。治験薬の投与中止に至ったTEAEが発現した患者の割合は、リキシセナチド群で10.7% (35/328名)、プラセボ群で7.2% (12/167名) であり、プラセボ群に比べてリキシセナチド群でやや高かった。

治験薬の投与中止に至ったTEAEで最も多く見られたのはリキシセナチド群の悪心であり、リキシセナチド群3.4% (11/328名)であった (表 160)。プラセボ群では悪心は発現せず、2名を超えた治験薬の

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

投与中止に至った TEAE はなかった。24 週間の投与期間でも同様の結果が認められた（表 161）。

全評価期間中に TEAE が発現した患者の割合は、リキシセナチド群で 87.5%（287/328 名）、プラセボ群で 85.6%（143/167 名）であり、両群で同程度であった（表 156、表 158）。最も多く報告された TEAE は両群とも低血糖症であり、リキシセナチド群で 42.1%（138/328 名）、プラセボ群で 40.7%（68/167 名）であった。リキシセナチド群では、GLP-1 受容体作動薬で知られている悪心も多く報告され、リキシセナチド群で 29.3%（96/328 名）、プラセボ群で 9.6%（16/167 名）であった。プラセボ群では鼻咽頭炎が 2 番目に多く報告された TEAE であり、リキシセナチド群で 9.8%（32/328 名）、プラセボ群で 12.6%（21/167 名）であった。24 週間の投与期間中に TEAE が発現した患者の割合は、プラセボ群の 68.3%（114/167 名）に比べてリキシセナチド群で 73.5%（241/328 名）とやや高く、これはリキシセナチド群の胃腸障害の TEAE が高頻度であることが主な原因と思われる（表 157、表 159）。

本試験中に試験実施計画書で定義した症候性低血糖症が発現した患者の割合は両群で同程度であり、リキシセナチド群で 42.1%（138/328 名）、プラセボ群で 38.9%（65/167 名）であった。また、低血糖の 100 人年あたりの発現件数もリキシセナチド群（179.3 件）とプラセボ群（182.9 件）で同程度であった。試験実施計画書で定義した重症症候性低血糖症が、リキシセナチド群で 2.1%（7/328 名）に 8 件、プラセボ群で 0.6%（1/167 名）に 1 件発現した。プラセボ群 1 名の重症症候性低血糖症は重篤の TEAE であったが、その他は重篤なものではなく、試験薬の投与中止に至った事象でもなかった。試験全体の試験薬投与期間中に抗リキシセナチド抗体が測定されたリキシセナチド群の患者のうち、試験実施計画書で定義した症候性低血糖症が発現した患者の割合は、抗リキシセナチド抗体陽性患者で 49.4%（117/237 名）、陰性患者で 26.9%（21/78 名）であったのに対し、プラセボ群では 38.9%（65/167 名）であった。

注射部位反応が全評価期間ではリキシセナチド群で 2.4%（8/328 名）、プラセボ群で 0.6%（1/167 名）に、24 週間の投与期間ではそれぞれ 1.5%（5/328 名）及び 0.6%（1/167 名）に報告されたが、重篤なもの、試験責任医師が重度と判断したもの、又は試験薬の投与中止に至ったものはなかった。リキシセナチド群 8 名のうち 1 名で発現した TEAE が、アレルギー反応評価委員会により注射部位反応と判定された。なお、

アレルギー反応評価委員会によりアレルギー反応と判定された TEAE は、リキシセナチド群で 2.4%（8/328 名）、プラセボ群で 1.8%（3/167 名）に発現し、そのうちプラセボ群の 1 名（中毒性皮膚疹）は重篤で重度と判断されたが、試験薬の投与を継続したにも関わらず治療薬の投与により回復した。また、リキシセナチド群の 2 名（アナフィラキシー反応）、プラセボ群の 1 名（血管浮腫）で報告された事象が試験薬との因果関係が否定できないアレルギー反応と判定され、これら 3 名は試験薬の投与中止に至った。

本試験中、「膵炎の疑い」として報告された膵酵素（リパーゼ又はアミラーゼ）の変動又は事象は、リキシセナチド群で 1.8%（6/328 名）及びプラセボ群で 0.6%（1/167 名）であった。このうちリキシセナチド群の 1 名で、試験薬の初回投与から約 9 ヶ月後に膵炎の確定診断が下され、その持続期間は 38 日間で、これにより試験薬の投与中止に至った（CT スキャンで慢性膵炎による膵管拡張が明らかとなった）。試験薬の最終投与から約 11 週間後、この患者で 2 件目の膵炎の TEAE が発現した（膵炎の増悪）。

血中カルシトニン増加（カルシトニン値 20 ng/L 以上）がリキシセナチド群で 1.2%（4/328 名）、プラセボ群で 0.6%（1/167 名）に発現し、このうち 1 名ではカルシトニン値が 50 ng/L 以上であった。重篤又は試験責任医師が重度と判断したものはなく、各群 1 名が血中カルシトニン増加の TEAE により試験薬の投与を中止した。

心臓障害の TEAE を発現した被験者の割合は各群で同程度であり、リキシセナチド群で 6.4%（21/328 名）、プラセボ群で 8.4%（14/167 名）であった。冠動脈疾患の TEAE が発現したのは、リキシセナチド群で 1.8%（6/328 名）、プラセボ群で 6.6%（11/167 名）であった。このうちリキシセナチド群の 1 名では、重篤な冠動脈疾患の TEAE（心筋梗塞）により、試験薬の投与中止及び死亡に至った。

臨床検査にはいずれも意味のある変動は認められなかった。リパーゼ又はアミラーゼの増加（基準値上限の 3 倍以上）が少数例で認められ、基準値上限の 3 倍以上のリパーゼ増加はリキシセナチド群で 2.2%（7/321 名）、プラセボ群 1.9%（3/163 名）、基準値上限の 3 倍以上のアミラーゼ増加は、リキシセナ

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

チド群でのみ 0.3% (1/321 名) で発現した。基準値上限超のカルシトニン増加の全体的な発現率は両群とも低かった。カルシトニン値が 50 ng/L 以上となったのはリキシセナチド群でのみ 1.1% (3/281 名) であったが、3 名のうち 2 名では増加が不確実であったため、TEAE とは報告されなかった。

バイタルサイン、心電図所見から、特定の安全性の懸念は検出されなかった。

ベースライン時に既に抗リキシセナチド抗体が陽性であった患者は、リキシセナチド群で 6.0% (16/268 名)、プラセボ群で 6.0% (8/134 名) であり、リキシセナチド群の抗体陽性患者の割合は投与期間と共に増加し、Week 76 に最高 73.4% (141/192 名) に達した。Week 100 では、リキシセナチド群の 65.1% (28/43 名) が抗体陽性であった。

抗体濃度は、ベースラインと Week 24 ではリキシセナチド群の抗体陽性患者の 50% 以上が定量下限 (3.21 nmol/L) 未満であったが、他の時点では 50% 以上の患者で抗体濃度が定量下限を超えていた。抗リキシセナチド抗体の血漿中濃度の中央値は、Week 2 で 26.100 nmol/L、Week 4 で 13.250 nmol/L、Week 24 で 12.200 nmol/L、Week 76 で 20.400 nmol/L、Week 100 で 16.800 nmol/L であった。

全般的な TEAE のプロファイルに、抗体陽性患者集団と抗体陰性患者集団で大きな違いは認められなかった。

**薬物動態の結果：**

抗リキシセナチド抗体陰性患者で、リキシセナチド 20 µg 投与後のリキシセナチド濃度の中央値は、Week 2 で 55.40 pg/mL、Week 24 で 60.50 pg/mL、Week 76 で 55.95 pg/mL、Week 100 で 113.50 pg/mL であった。投与前の中央値は、Week 2 及び Week 24 で定量下限を下回り、Week 76 で 19.25 pg/mL、Week 100 で 43.15 pg/mL であった。

抗リキシセナチド抗体陽性患者で、リキシセナチド 20 µg 投与後のリキシセナチド濃度の中央値は投与期間に伴い増加し、Week 2 では 54.55 pg/mL であったが、Week 24 では 426.50 pg/mL、Week 76 では 632.00 pg/mL、Week 100 では 635.50 pg/mL となった。投与前の中央値は、Week 2 では定量下限を下回ったが、Week 24 には 218.00 pg/mL、Week 76 には 646.50 pg/mL、Week 100 には 611.00 pg/mL に増加した。

投与前の薬理活性のあるリキシセナチド濃度は、Week 24 で抗体陽性であった 175 名のうち 93 名で定量下限を上回っており、中央値は 114.300 pg/mL であった。薬理活性のあるリキシセナチドの比率 (薬理活性のあるリキシセナチド濃度 / 総リキシセナチド濃度) の中央値は 0.220 であった。

**結論：**

本治験により、基礎インスリンによるコントロールが不十分な 2 型糖尿病患者に対しリキシセナチドを 24 週間上乗せ投与した場合、HbA1c 低下を指標とした血糖コントロールに関し、リキシセナチドの Week 24 でのプラセボに対する優越性が示された。リキシセナチド群ではプラセボ群に比べて 2 時間 PPG 及び 7 点 SMPG で統計的に有意に高い改善が認められた。また、リキシセナチド群ではプラセボ群に比べてグルコースエクスカッションの改善が高く、体重の減少量が大きく、多重性は未調整ではあるが統計的に有意であった。リキシセナチド群ではプラセボ群より良好な血糖コントロールが得られたが、1 日の基礎インスリン使用量の減少量もプラセボ群に比べて大きかった。

24 週間の投与期間及び延長投与期間 (76 週間以上の投与) 中、リキシセナチドは良好な忍容性を示した。TEAE が発現した患者の割合は両群間で同程度であり、TEAE の多くは軽度であった。胃腸障害 (器官別大分類) の TEAE が発現した患者はプラセボ群よりもリキシセナチド群で多く、胃腸障害事象の多くは治験薬の投与開始から 3 週間の間に発現した。治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した患者の割合は、プラセボ群に比べてリキシセナチド群でやや高く、これらの中止の多くは胃腸障害関連の TEAE によるもので、悪心が最も多かった。低血糖の発現率は、全評価期間を通して両群で同程度であった。

報告書の日付：20 年 月 日

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスミア皮下注

図 43 - 治験デザイン (EFC6016 試験)

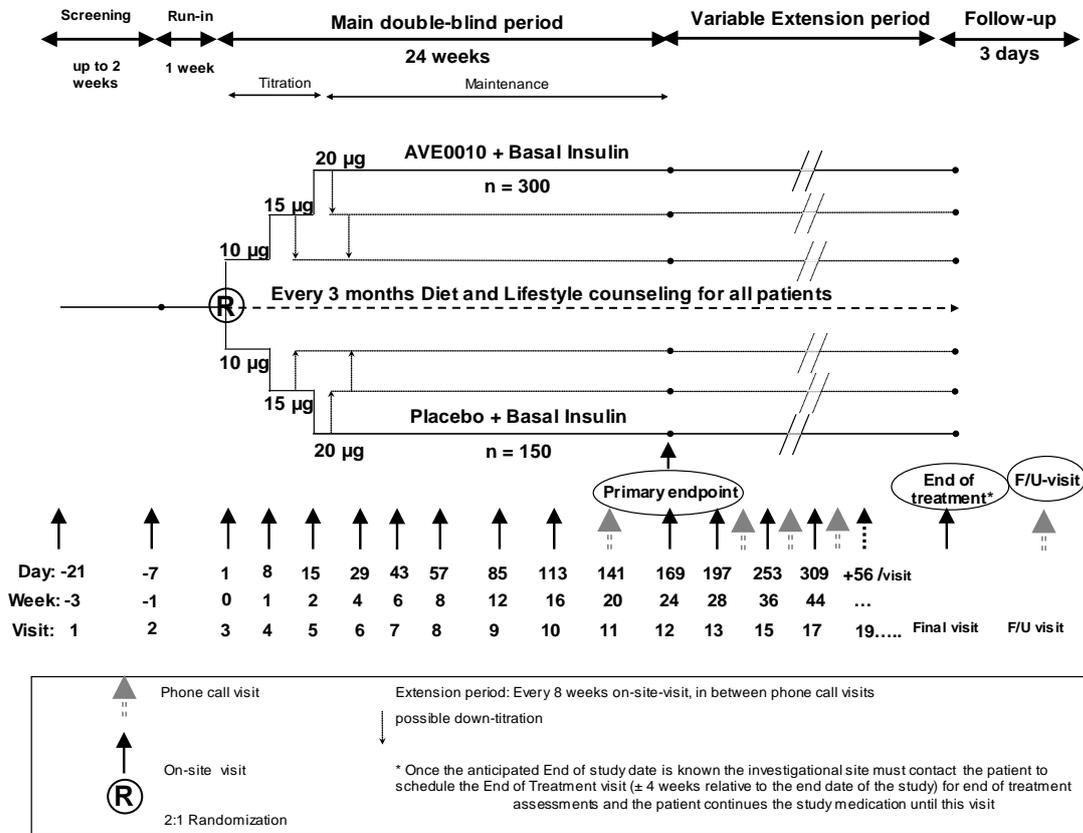


表 155 - 全評価期間での TEAE の要約 - 安全性解析対象集団 (EFC6016 試験)

	Placebo (N=167)	Lixisenatide (N=328)
Patients with any TEAE	143 (85.6%)	287 (87.5%)
Patients with any serious TEAE	17 (10.2%)	46 (14.0%)
Patients with any TEAE leading to death	2 (1.2%)	2 (0.6%)
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	12 (7.2%)	35 (10.7%)

TEAE: Treatment emergent adverse event

On-treatment period for the whole study = the time from the first dose of double-blind study medication up to 3 days after the last dose administration.

n (%) = number and percentage of patients with at least one adverse event

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC6016/CSR\_02/REPORT/PGM/ae\_overview\_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/i\_ae\_overview\_t\_i.rtf (21APR2011 - 2:11)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 156 - 全評価期間での TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6016 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=167)	Lixisenatide (N=328)
Any class	143 (85.6%)	287 (87.5%)
感染症および寄生虫症	72 (43.1%)	148 (45.1%)
鼻咽頭炎	21 (12.6%)	32 (9.8%)
インフルエンザ	9 (5.4%)	28 (8.5%)
上気道感染	6 (3.6%)	24 (7.3%)
気管支炎	13 (7.8%)	22 (6.7%)
尿路感染	6 (3.6%)	21 (6.4%)
胃腸炎	4 (2.4%)	12 (3.7%)
咽頭炎	5 (3.0%)	12 (3.7%)
副鼻腔炎	5 (3.0%)	12 (3.7%)
肺炎	2 (1.2%)	5 (1.5%)
歯感染	2 (1.2%)	5 (1.5%)
ウイルス性胃腸炎	4 (2.4%)	4 (1.2%)
爪真菌症	0	4 (1.2%)
急性副鼻腔炎	1 (0.6%)	3 (0.9%)
蜂巣炎	1 (0.6%)	3 (0.9%)
膀胱炎	0	3 (0.9%)
真菌感染	0	3 (0.9%)
限局性感染	2 (1.2%)	3 (0.9%)
中耳炎	1 (0.6%)	3 (0.9%)
鼻炎	2 (1.2%)	3 (0.9%)
扁桃炎	1 (0.6%)	3 (0.9%)
腔感染	0	3 (0.9%)
ウイルス性気道感染	5 (3.0%)	3 (0.9%)
眼感染	0	2 (0.6%)
せつ	0	2 (0.6%)
迷路炎	1 (0.6%)	2 (0.6%)
爪囲炎	1 (0.6%)	2 (0.6%)
腎盂腎炎	0	2 (0.6%)
ウイルス感染	1 (0.6%)	2 (0.6%)
肛門膿瘍	0	2 (0.6%)
体部白癬	0	1 (0.3%)
コクサッキーウイルス感染	0	1 (0.3%)
丹毒	1 (0.6%)	1 (0.3%)
眼瞼感染	0	1 (0.3%)
性器カンジダ症	0	1 (0.3%)
帯状疱疹	3 (1.8%)	1 (0.3%)
注射部位感染	0	1 (0.3%)
乳腺炎	0	1 (0.3%)
口腔カンジダ症	0	1 (0.3%)
急性中耳炎	0	1 (0.3%)
ウイルス性肺炎	1 (0.6%)	1 (0.3%)
肺結核	0	1 (0.3%)
足部白癬	0	1 (0.3%)
歯膿瘍	1 (0.6%)	1 (0.3%)
気管炎	1 (0.6%)	1 (0.3%)
ウイルス性上気道感染	0	1 (0.3%)
外陰部腔カンジダ症	0	1 (0.3%)
咽頭扁桃炎	3 (1.8%)	1 (0.3%)
ヘリコバクター感染	0	1 (0.3%)
細菌性咽頭炎	1 (0.6%)	1 (0.3%)
歯肉感染	0	1 (0.3%)
肛門性器疣贅	0	1 (0.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=167)	Lixisenatide (N=328)
細菌性胃腸炎	0	1 (0.3%)
蠕虫感染	0	1 (0.3%)
爪感染	0	1 (0.3%)
細菌性膣炎	0	1 (0.3%)
気道感染	0	1 (0.3%)
外陰腔真菌感染	1 (0.6%)	1 (0.3%)
処置後感染	0	1 (0.3%)
咽頭膿瘍	0	1 (0.3%)
アメーバ症	1 (0.6%)	0
感染性水疱	1 (0.6%)	0
憩室炎	1 (0.6%)	0
耳感染	2 (1.2%)	0
毛包炎	1 (0.6%)	0
皮膚真菌感染	2 (1.2%)	0
膿痂疹	1 (0.6%)	0
腎感染	1 (0.6%)	0
喉頭炎	3 (1.8%)	0
下気道感染	1 (0.6%)	0
敗血症性ショック	1 (0.6%)	0
皮膚感染	1 (0.6%)	0
創傷感染	1 (0.6%)	0
歯肉膿瘍	1 (0.6%)	0
ブドウ球菌感染	1 (0.6%)	0
糖尿病性足感染	1 (0.6%)	0
ヘルペス性皮膚炎	1 (0.6%)	0
切開部位蜂巣炎	1 (0.6%)	0
ウイルス性鼻炎	1 (0.6%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	7 (4.2%)	11 (3.4%)
甲状腺新生物	2 (1.2%)	2 (0.6%)
乳癌	0	1 (0.3%)
子宮頸部癌	0	1 (0.3%)
乳腺線維腺腫	0	1 (0.3%)
平滑筋腫	0	1 (0.3%)
隣癌	0	1 (0.3%)
皮膚乳頭腫	0	1 (0.3%)
小細胞肺癌、病期不明	0	1 (0.3%)
転移性肺癌	0	1 (0.3%)
肺の悪性新生物	0	1 (0.3%)
甲状腺の良性新生物	1 (0.6%)	0
神経膠腫	1 (0.6%)	0
前立腺癌	1 (0.6%)	0
乳腺腺腫	1 (0.6%)	0
腎細胞癌	1 (0.6%)	0
血液およびリンパ系障害	6 (3.6%)	9 (2.7%)
貧血	3 (1.8%)	6 (1.8%)
好酸球増加症	0	2 (0.6%)
鉄欠乏性貧血	1 (0.6%)	1 (0.3%)
リンパ節症	0	1 (0.3%)
正色素性正球形貧血	1 (0.6%)	0
血小板減少症	1 (0.6%)	0
免疫系障害	1 (0.6%)	4 (1.2%)
過敏症	0	3 (0.9%)
薬物過敏症	0	1 (0.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=167)	Lixisenatide (N=328)
節足動物咬傷アレルギー	1 (0.6%)	0
内分泌障害	2 (1.2%)	4 (1.2%)
甲状腺腫	0	2 (0.6%)
急性甲状腺炎	0	1 (0.3%)
自己免疫性甲状腺炎	0	1 (0.3%)
甲状腺機能低下症	1 (0.6%)	0
性腺機能低下	1 (0.6%)	0
代謝および栄養障害	72 (43.1%)	151 (46.0%)
低血糖症	68 (40.7%)	138 (42.1%)
食欲減退	2 (1.2%)	11 (3.4%)
無自覚性低血糖	2 (1.2%)	9 (2.7%)
高トリグリセリド血症	2 (1.2%)	6 (1.8%)
高尿酸血症	0	5 (1.5%)
痛風	1 (0.6%)	2 (0.6%)
高血糖	1 (0.6%)	2 (0.6%)
食欲亢進	1 (0.6%)	2 (0.6%)
糖尿病性ケトアシドーシス	0	1 (0.3%)
高コレステロール血症	1 (0.6%)	1 (0.3%)
ビタミンB12欠乏	0	1 (0.3%)
ビタミンD欠乏	0	1 (0.3%)
脂質異常症	0	1 (0.3%)
高脂血症	0	1 (0.3%)
高アマラーゼ血症	0	1 (0.3%)
低血糖性意識消失	0	1 (0.3%)
高ナトリウム血症	1 (0.6%)	0
低カリウム血症	1 (0.6%)	0
精神障害	13 (7.8%)	25 (7.6%)
うつ病	3 (1.8%)	8 (2.4%)
不安	4 (2.4%)	7 (2.1%)
不眠症	5 (3.0%)	4 (1.2%)
失見当識	0	3 (0.9%)
神経過敏	0	3 (0.9%)
錯乱状態	0	1 (0.3%)
悲嘆反応	0	1 (0.3%)
悪夢	0	1 (0.3%)
パニック発作	0	1 (0.3%)
怒り	1 (0.6%)	0
ストレス	3 (1.8%)	0
神経系障害	48 (28.7%)	95 (29.0%)
頭痛	17 (10.2%)	41 (12.5%)
浮動性めまい	11 (6.6%)	26 (7.9%)
振戦	6 (3.6%)	18 (5.5%)
錯感覚	4 (2.4%)	10 (3.0%)
坐骨神経痛	2 (1.2%)	7 (2.1%)
傾眠	0	5 (1.5%)
手根管症候群	1 (0.6%)	4 (1.2%)
片頭痛	0	4 (1.2%)
糖尿病性ニューロパシー	6 (3.6%)	3 (0.9%)
感覚鈍麻	2 (1.2%)	3 (0.9%)
頸動脈狭窄	1 (0.6%)	2 (0.6%)
注意力障害	0	2 (0.6%)
記憶障害	0	2 (0.6%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=167)	Lixisenatide (N=328)
末梢性ニューロパチー	1 (0.6%)	2 (0.6%)
失神寸前の状態	0	2 (0.6%)
一過性脳虚血発作	1 (0.6%)	2 (0.6%)
認知症	0	1 (0.3%)
嗜眠	0	1 (0.3%)
神経圧迫	0	1 (0.3%)
嗅覚錯誤	0	1 (0.3%)
平衡障害	0	1 (0.3%)
頸動脈硬化症	0	1 (0.3%)
振動覚低下	0	1 (0.3%)
灼熱感	1 (0.6%)	0
神経痛	1 (0.6%)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.6%)	0
肋間神経痛	1 (0.6%)	0
第7脳神経麻痺	1 (0.6%)	0
認知障害	1 (0.6%)	0
下肢静止不能症候群	2 (1.2%)	0
<b>眼障害</b>	<b>18 (10.8%)</b>	<b>38 (11.6%)</b>
霧視	2 (1.2%)	9 (2.7%)
白内障	4 (2.4%)	8 (2.4%)
糖尿病性網膜症	3 (1.8%)	6 (1.8%)
緑内障	0	5 (1.5%)
結膜炎	2 (1.2%)	4 (1.2%)
視力低下	0	3 (0.9%)
硝子体浮遊物	1 (0.6%)	2 (0.6%)
乱視	0	1 (0.3%)
眼乾燥	0	1 (0.3%)
眼の炎症	0	1 (0.3%)
眼刺激	0	1 (0.3%)
水晶体脱臼	0	1 (0.3%)
黄斑浮腫	0	1 (0.3%)
黄斑症	0	1 (0.3%)
網膜出血	0	1 (0.3%)
網膜症	1 (0.6%)	1 (0.3%)
黄斑円孔	0	1 (0.3%)
出血性網膜症	0	1 (0.3%)
網膜血管血栓症	0	1 (0.3%)
眼出血	1 (0.6%)	0
眼痛	4 (2.4%)	0
暗点	1 (0.6%)	0
視力障害	1 (0.6%)	0
硝子体出血	1 (0.6%)	0
強膜出血	1 (0.6%)	0
<b>耳および迷路障害</b>	<b>5 (3.0%)</b>	<b>14 (4.3%)</b>
回転性めまい	2 (1.2%)	7 (2.1%)
耳痛	1 (0.6%)	3 (0.9%)
耳鳴	2 (1.2%)	3 (0.9%)
難聴	0	1 (0.3%)
頭位性回転性めまい	0	1 (0.3%)
<b>心臓障害</b>	<b>14 (8.4%)</b>	<b>21 (6.4%)</b>
頻脈	0	6 (1.8%)
第一度房室ブロック	0	3 (0.9%)
動悸	0	3 (0.9%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=167)	Lixisenatide (N=328)
狭心症	5 (3.0%)	2 (0.6%)
冠動脈疾患	5 (3.0%)	2 (0.6%)
急性心筋梗塞	2 (1.2%)	1 (0.3%)
心房細動	1 (0.6%)	1 (0.3%)
心房粗動	0	1 (0.3%)
完全房室ブロック	0	1 (0.3%)
心筋梗塞	1 (0.6%)	1 (0.3%)
洞性頻脈	0	1 (0.3%)
左室機能不全	0	1 (0.3%)
左房拡張	0	1 (0.3%)
不整脈	1 (0.6%)	0
心筋虚血	1 (0.6%)	0
心嚢液貯留	1 (0.6%)	0
発作性頻脈	1 (0.6%)	0
心室性期外収縮	1 (0.6%)	0
虚血性心筋症	1 (0.6%)	0
<b>血管障害</b>	<b>14 (8.4%)</b>	<b>34 (10.4%)</b>
高血圧	9 (5.4%)	17 (5.2%)
高血圧クリーゼ	3 (1.8%)	6 (1.8%)
潮紅	0	2 (0.6%)
低血圧	1 (0.6%)	2 (0.6%)
静脈炎	0	2 (0.6%)
静脈不全	0	2 (0.6%)
血腫	1 (0.6%)	1 (0.3%)
ルリーシュ症候群	0	1 (0.3%)
末梢冷感	0	1 (0.3%)
血栓性静脈炎	0	1 (0.3%)
深部静脈血栓症	0	1 (0.3%)
コントロール不良の血圧	0	1 (0.3%)
ほてり	1 (0.6%)	1 (0.3%)
くも状静脈	0	1 (0.3%)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>18 (10.8%)</b>	<b>39 (11.9%)</b>
咳嗽	3 (1.8%)	14 (4.3%)
口腔咽頭痛	2 (1.2%)	13 (4.0%)
副鼻腔うっ血	0	4 (1.2%)
鼻出血	1 (0.6%)	3 (0.9%)
アレルギー性鼻炎	0	3 (0.9%)
喘息	0	2 (0.6%)
鼻閉	1 (0.6%)	2 (0.6%)
鼻漏	1 (0.6%)	2 (0.6%)
労作性呼吸困難	2 (1.2%)	1 (0.3%)
くしゃみ	0	1 (0.3%)
喘鳴	1 (0.6%)	1 (0.3%)
上気道うっ血	1 (0.6%)	1 (0.3%)
喘息クリーゼ	0	1 (0.3%)
気管支痙攣	1 (0.6%)	0
発声障害	1 (0.6%)	0
呼吸困難	2 (1.2%)	0
肺塞栓症	1 (0.6%)	0
呼吸不全	1 (0.6%)	0
咽喉病変	1 (0.6%)	0
<b>胃腸障害</b>	<b>43 (25.7%)</b>	<b>153 (46.6%)</b>
悪心	16 (9.6%)	96 (29.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=167)	Lixisenatide (N=328)
下痢	10 (6.0%)	37 (11.3%)
嘔吐	2 (1.2%)	32 (9.8%)
消化不良	1 (0.6%)	17 (5.2%)
便秘	4 (2.4%)	16 (4.9%)
上腹部痛	3 (1.8%)	13 (4.0%)
腹痛	2 (1.2%)	9 (2.7%)
鼓腸	0	7 (2.1%)
腹部膨満	1 (0.6%)	6 (1.8%)
歯痛	4 (2.4%)	5 (1.5%)
胃食道逆流性疾患	0	4 (1.2%)
腹部不快感	2 (1.2%)	3 (0.9%)
齲歯	0	3 (0.9%)
胃炎	2 (1.2%)	3 (0.9%)
嚥下障害	0	2 (0.6%)
過敏性腸症候群	1 (0.6%)	2 (0.6%)
歯周病	1 (0.6%)	2 (0.6%)
口の錯感覚	0	2 (0.6%)
アフタ性口内炎	1 (0.6%)	1 (0.3%)
セリアック病	0	1 (0.3%)
大腸炎	1 (0.6%)	1 (0.3%)
血性下痢	0	1 (0.3%)
口内乾燥	0	1 (0.3%)
腸炎	0	1 (0.3%)
おくび	0	1 (0.3%)
食中毒	0	1 (0.3%)
胃潰瘍	0	1 (0.3%)
びらん性胃炎	0	1 (0.3%)
出血性胃炎	0	1 (0.3%)
歯肉痛	0	1 (0.3%)
痔核	0	1 (0.3%)
裂孔ヘルニア	0	1 (0.3%)
口唇浮腫	0	1 (0.3%)
食道穿孔	0	1 (0.3%)
肺炎	0	1 (0.3%)
歯周炎	0	1 (0.3%)
レッチング	0	1 (0.3%)
唾液腺痛	0	1 (0.3%)
上部消化管出血	0	1 (0.3%)
痔出血	1 (0.6%)	1 (0.3%)
直腸しぶり	0	1 (0.3%)
びらん性食道炎	0	1 (0.3%)
結腸ポリープ	1 (0.6%)	0
便失禁	1 (0.6%)	0
歯肉炎	1 (0.6%)	0
胃酸過多	1 (0.6%)	0
嚥下痛	1 (0.6%)	0
地図状舌	1 (0.6%)	0
舌浮腫	1 (0.6%)	0
胃障害	1 (0.6%)	0
弛緩歯	1 (0.6%)	0
消化管刺激症状	1 (0.6%)	0
肝胆道系障害	1 (0.6%)	5 (1.5%)
脂肪肝	1 (0.6%)	3 (0.9%)
胆管結石	0	1 (0.3%)
胆石症	0	1 (0.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=167)	Lixisenatide (N=328)
皮膚および皮下組織障害	21 (12.6%)	37 (11.3%)
多汗症	3 (1.8%)	10 (3.0%)
蕁麻疹	0	6 (1.8%)
そう痒症	3 (1.8%)	5 (1.5%)
接触性皮膚炎	0	2 (0.6%)
発疹	2 (1.2%)	2 (0.6%)
皮膚潰瘍	1 (0.6%)	2 (0.6%)
脱毛症	0	1 (0.3%)
水疱	0	1 (0.3%)
冷汗	2 (1.2%)	1 (0.3%)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.3%)
皮膚乾燥	0	1 (0.3%)
紅斑	0	1 (0.3%)
過角化	0	1 (0.3%)
嵌入爪	1 (0.6%)	1 (0.3%)
乾癬	0	1 (0.3%)
紅斑性皮疹	0	1 (0.3%)
そう痒性皮疹	0	1 (0.3%)
皮膚線条	0	1 (0.3%)
癬痕痛	0	1 (0.3%)
全身性そう痒症	0	1 (0.3%)
皮膚囊腫	1 (0.6%)	0
皮膚炎	2 (1.2%)	0
湿疹	1 (0.6%)	0
酒さ	2 (1.2%)	0
皮膚刺激	1 (0.6%)	0
黄色皮膚	1 (0.6%)	0
神経障害性潰瘍	1 (0.6%)	0
中毒性皮疹	1 (0.6%)	0
糖尿病性水疱	1 (0.6%)	0
筋骨格系および結合組織障害	38 (22.8%)	90 (27.4%)
背部痛	11 (6.6%)	24 (7.3%)
関節痛	11 (6.6%)	16 (4.9%)
四肢痛	7 (4.2%)	15 (4.6%)
筋骨格痛	6 (3.6%)	10 (3.0%)
変形性関節症	2 (1.2%)	9 (2.7%)
筋痙縮	2 (1.2%)	7 (2.1%)
腱炎	1 (0.6%)	6 (1.8%)
筋肉痛	4 (2.4%)	5 (1.5%)
側腹部痛	0	3 (0.9%)
線維筋痛	0	3 (0.9%)
筋骨格系胸痛	1 (0.6%)	3 (0.9%)
滑液包炎	1 (0.6%)	2 (0.6%)
外骨腫	0	2 (0.6%)
足底筋膜炎	0	2 (0.6%)
肩回旋筋腱板症候群	0	2 (0.6%)
椎間板突出	0	2 (0.6%)
関節障害	0	1 (0.3%)
出血性関節症	0	1 (0.3%)
筋力低下	0	1 (0.3%)
頸部痛	0	1 (0.3%)
関節周囲炎	0	1 (0.3%)
重感	0	1 (0.3%)
脊柱管狭窄症	1 (0.6%)	1 (0.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=167)	Lixisenatide (N=328)
骨減少症	0	1 (0.3%)
腱痛	0	1 (0.3%)
関節炎	1 (0.6%)	0
筋炎	1 (0.6%)	0
脊椎すべり症	1 (0.6%)	0
腎および尿路障害	8 (4.8%)	16 (4.9%)
排尿困難	1 (0.6%)	4 (1.2%)
急性腎不全	0	2 (0.6%)
血尿	0	1 (0.3%)
尿意切迫	0	1 (0.3%)
腎結石症	1 (0.6%)	1 (0.3%)
多尿	0	1 (0.3%)
腎仙痛	1 (0.6%)	1 (0.3%)
腎嚢胞	0	1 (0.3%)
膀胱ポリープ	0	1 (0.3%)
尿臭異常	0	1 (0.3%)
糖尿病性腎症	2 (1.2%)	1 (0.3%)
腎機能障害	1 (0.6%)	1 (0.3%)
非感染性膀胱炎	0	1 (0.3%)
尿道狭窄	0	1 (0.3%)
腎不全	2 (1.2%)	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.6%)	0
妊娠	1 (0.6%)	0
生殖系および乳房障害	3 (1.8%)	11 (3.4%)
良性前立腺肥大症	1 (0.6%)	3 (0.9%)
前立腺炎	0	2 (0.6%)
月経困難症	0	1 (0.3%)
月経過多	0	1 (0.3%)
精巣痛	0	1 (0.3%)
閉経後出血	0	1 (0.3%)
外陰腔そう痒症	0	1 (0.3%)
性器分泌物	0	1 (0.3%)
勃起不全	0	1 (0.3%)
乳房嚢胞	1 (0.6%)	0
機能性子宮出血	1 (0.6%)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.3%)
陰嚢水腫	0	1 (0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	34 (20.4%)	69 (21.0%)
無力症	10 (6.0%)	18 (5.5%)
疲労	6 (3.6%)	15 (4.6%)
末梢性浮腫	7 (4.2%)	8 (2.4%)
非心臓性胸痛	1 (0.6%)	6 (1.8%)
発熱	3 (1.8%)	5 (1.5%)
疼痛	1 (0.6%)	4 (1.2%)
悪寒	0	3 (0.9%)
インフルエンザ様疾患	1 (0.6%)	3 (0.9%)
倦怠感	2 (1.2%)	3 (0.9%)
浮腫	0	3 (0.9%)
炎症	1 (0.6%)	3 (0.9%)
空腹	2 (1.2%)	2 (0.6%)
注射部位疼痛	0	2 (0.6%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=167)	Lixisenatide (N=328)
易刺激性	0	2 (0.6%)
圧痛	0	2 (0.6%)
胸痛	4 (2.4%)	1 (0.3%)
顔面浮腫	1 (0.6%)	1 (0.3%)
熱感	0	1 (0.3%)
びくびく感	0	1 (0.3%)
注射部位出血	0	1 (0.3%)
注射部位硬結	0	1 (0.3%)
注射部位そう痒感	0	1 (0.3%)
心突然死	0	1 (0.3%)
注射部位結節	0	1 (0.3%)
薬物不耐性	0	1 (0.3%)
微石症	0	1 (0.3%)
不快感	1 (0.6%)	0
注射部位血腫	1 (0.6%)	0
<b>臨床検査</b>	<b>20 (12.0%)</b>	<b>38 (11.6%)</b>
血中ブドウ糖減少	7 (4.2%)	19 (5.8%)
リパーゼ増加	2 (1.2%)	5 (1.5%)
血中カルシトニン増加	2 (1.2%)	4 (1.2%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.2%)	2 (0.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6%)	2 (0.6%)
血中アマラーゼ増加	0	2 (0.6%)
血中クレアチニン増加	1 (0.6%)	2 (0.6%)
血圧上昇	1 (0.6%)	2 (0.6%)
血中コレステロール増加	0	1 (0.3%)
血中カリウム増加	0	1 (0.3%)
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.3%)
血中尿酸増加	1 (0.6%)	1 (0.3%)
ヘモグロビン減少	0	1 (0.3%)
肝機能検査異常	1 (0.6%)	1 (0.3%)
心筋虚血の心電図所見	0	1 (0.3%)
酵素増加	0	1 (0.3%)
血中カリウム減少	1 (0.6%)	0
心カテーター	1 (0.6%)	0
血小板数減少	1 (0.6%)	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.6%)	0
足脈拍減少	1 (0.6%)	0
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	<b>16 (9.6%)</b>	<b>43 (13.1%)</b>
転倒	2 (1.2%)	12 (3.7%)
挫傷	2 (1.2%)	6 (1.8%)
関節捻挫	1 (0.6%)	3 (0.9%)
肉離れ	3 (1.8%)	3 (0.9%)
足骨折	1 (0.6%)	2 (0.6%)
肋骨骨折	0	2 (0.6%)
交通事故	1 (0.6%)	2 (0.6%)
関節損傷	1 (0.6%)	2 (0.6%)
歯牙破折	2 (1.2%)	2 (0.6%)
偶発的過量投与	0	1 (0.3%)
動物咬傷	0	1 (0.3%)
足関節部骨折	0	1 (0.3%)
角膜擦過傷	0	1 (0.3%)
熱疲労	0	1 (0.3%)
損傷	0	1 (0.3%)
角膜損傷	0	1 (0.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=167)	Lixisenatide (N=328)
爪裂離	0	1 (0.3%)
橈骨骨折	0	1 (0.3%)
脊椎圧迫骨折	0	1 (0.3%)
脛骨骨折	0	1 (0.3%)
顔面損傷	0	1 (0.3%)
創傷	0	1 (0.3%)
半月板障害	0	1 (0.3%)
皮膚裂傷	2 (1.2%)	1 (0.3%)
眼外傷	0	1 (0.3%)
四肢損傷	0	1 (0.3%)
化学的損傷	0	1 (0.3%)
処置による疼痛	2 (1.2%)	1 (0.3%)
外傷後疼痛	0	1 (0.3%)
歯の完全脱臼	1 (0.6%)	1 (0.3%)
処置による嘔吐	0	1 (0.3%)
上顎炎	1 (0.6%)	0
手骨折	1 (0.6%)	0
手首関節骨折	3 (1.8%)	0
外科および内科処置	8 (4.8%)	9 (2.7%)
拔牙	1 (0.6%)	3 (0.9%)
白内障手術	1 (0.6%)	2 (0.6%)
手根管除圧	0	1 (0.3%)
冠動脈バイパス	2 (1.2%)	1 (0.3%)
膝関節形成	0	1 (0.3%)
水瘤手術	0	1 (0.3%)
冠動脈再建	1 (0.6%)	0
冠動脈形成	2 (1.2%)	0
冠動脈ステント挿入	1 (0.6%)	0
歯周手術	1 (0.6%)	0
社会環境	1 (0.6%)	0
犯罪被害者	1 (0.6%)	0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide group.

PGM=PRODOPSAVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6016\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_tae\_6016\_s\_t\_i.rtf (11JUL2011 - 13:29)

表 157 - 24 週間の投与期間での TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6016 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=167)	Lixisenatide (N=328)
Any class	114 (68.3%)	241 (73.5%)
感染症および寄生虫症	38 (22.8%)	83 (25.3%)
インフルエンザ	3 (1.8%)	17 (5.2%)
鼻咽頭炎	8 (4.8%)	13 (4.0%)
気管支炎	3 (1.8%)	11 (3.4%)
上気道感染	2 (1.2%)	7 (2.1%)
尿路感染	6 (3.6%)	7 (2.1%)
咽頭炎	3 (1.8%)	6 (1.8%)
肺炎	0	5 (1.5%)
胃腸炎	2 (1.2%)	4 (1.2%)
副鼻腔炎	2 (1.2%)	4 (1.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=167)	Lixisenatide (N=328)
腔感染	0	3 (0.9%)
急性副鼻腔炎	1 (0.6%)	2 (0.6%)
膀胱炎	0	2 (0.6%)
ウイルス性胃腸炎	2 (1.2%)	2 (0.6%)
爪真菌症	0	2 (0.6%)
中耳炎	0	2 (0.6%)
扁桃炎	1 (0.6%)	2 (0.6%)
蜂巣炎	0	1 (0.3%)
コクサッキーウイルス感染	0	1 (0.3%)
丹毒	0	1 (0.3%)
眼感染	0	1 (0.3%)
眼瞼感染	0	1 (0.3%)
真菌感染	0	1 (0.3%)
せつ	0	1 (0.3%)
性器カンジダ症	0	1 (0.3%)
帯状疱疹	0	1 (0.3%)
迷路炎	0	1 (0.3%)
限局性感染	1 (0.6%)	1 (0.3%)
口腔カンジダ症	0	1 (0.3%)
爪囲炎	0	1 (0.3%)
腎盂腎炎	0	1 (0.3%)
鼻炎	0	1 (0.3%)
足部白癬	0	1 (0.3%)
ウイルス感染	0	1 (0.3%)
ウイルス性上気道感染	0	1 (0.3%)
菌感染	1 (0.6%)	1 (0.3%)
肛門膿瘍	0	1 (0.3%)
ヘリコバクター感染	0	1 (0.3%)
歯肉感染	0	1 (0.3%)
肛門性器疣贅	0	1 (0.3%)
細菌性胃腸炎	0	1 (0.3%)
爪感染	0	1 (0.3%)
処置後感染	0	1 (0.3%)
耳感染	1 (0.6%)	0
皮膚真菌感染	1 (0.6%)	0
腎感染	1 (0.6%)	0
喉頭炎	1 (0.6%)	0
下気道感染	1 (0.6%)	0
歯膿瘍	1 (0.6%)	0
気管炎	1 (0.6%)	0
創傷感染	1 (0.6%)	0
咽頭扁桃炎	1 (0.6%)	0
ブドウ球菌感染	1 (0.6%)	0
ウイルス性気道感染	1 (0.6%)	0
ヘルペス性皮膚炎	1 (0.6%)	0
外陰腔真菌感染	1 (0.6%)	0
ウイルス性鼻炎	1 (0.6%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.6%)	3 (0.9%)
子宮頸部癌	0	1 (0.3%)
皮膚乳頭腫	0	1 (0.3%)
甲状腺新生物	0	1 (0.3%)
前立腺癌	1 (0.6%)	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.6%)	3 (0.9%)
貧血	0	1 (0.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=167)	Lixisenatide (N=328)
好酸球増加症	0	1 (0.3%)
鉄欠乏性貧血	0	1 (0.3%)
正色素性正球性貧血	1 (0.6%)	0
免疫系障害	1 (0.6%)	3 (0.9%)
過敏症	0	3 (0.9%)
節足動物咬傷アレルギー	1 (0.6%)	0
内分泌障害	0	1 (0.3%)
甲状腺腫	0	1 (0.3%)
代謝および栄養障害	43 (25.7%)	104 (31.7%)
低血糖症	38 (22.8%)	92 (28.0%)
食欲減退	1 (0.6%)	10 (3.0%)
無自覚性低血糖	0	3 (0.9%)
痛風	0	2 (0.6%)
高トリグリセリド血症	1 (0.6%)	2 (0.6%)
糖尿病性ケトアシドーシス	0	1 (0.3%)
高血糖	0	1 (0.3%)
高尿酸血症	0	1 (0.3%)
高アマラーゼ血症	0	1 (0.3%)
低血糖性意識消失	0	1 (0.3%)
高ナトリウム血症	1 (0.6%)	0
低カリウム血症	1 (0.6%)	0
食欲亢進	1 (0.6%)	0
精神障害	7 (4.2%)	16 (4.9%)
不安	1 (0.6%)	5 (1.5%)
うつ病	0	5 (1.5%)
不眠症	4 (2.4%)	4 (1.2%)
神経過敏	0	2 (0.6%)
錯乱状態	0	1 (0.3%)
失明当識	0	1 (0.3%)
悪夢	0	1 (0.3%)
怒り	1 (0.6%)	0
ストレス	3 (1.8%)	0
神経系障害	28 (16.8%)	59 (18.0%)
頭痛	15 (9.0%)	27 (8.2%)
浮動性めまい	7 (4.2%)	17 (5.2%)
振戦	4 (2.4%)	15 (4.6%)
錯感覚	2 (1.2%)	6 (1.8%)
傾眠	0	3 (0.9%)
手根管症候群	0	2 (0.6%)
注意力障害	0	1 (0.3%)
感覚鈍麻	1 (0.6%)	1 (0.3%)
嗜眠	0	1 (0.3%)
記憶障害	0	1 (0.3%)
片頭痛	0	1 (0.3%)
末梢性ニューロパチー	0	1 (0.3%)
坐骨神経痛	0	1 (0.3%)
振動覚低下	0	1 (0.3%)
灼熱感	1 (0.6%)	0
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.6%)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.6%)	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=167)	Lixisenatide (N=328)
眼障害	10 (6.0%)	21 (6.4%)
白内障	0	5 (1.5%)
霧視	2 (1.2%)	5 (1.5%)
緑内障	0	3 (0.9%)
視力低下	0	3 (0.9%)
結膜炎	2 (1.2%)	2 (0.6%)
乱視	0	1 (0.3%)
眼乾燥	0	1 (0.3%)
眼刺激	0	1 (0.3%)
網膜出血	0	1 (0.3%)
硝子体浮遊物	0	1 (0.3%)
出血性網膜症	0	1 (0.3%)
網膜血管血栓症	0	1 (0.3%)
糖尿病性網膜症	2 (1.2%)	0
眼痛	3 (1.8%)	0
視力障害	1 (0.6%)	0
耳および迷路障害	3 (1.8%)	6 (1.8%)
回転性めまい	1 (0.6%)	4 (1.2%)
耳鳴	1 (0.6%)	3 (0.9%)
耳痛	1 (0.6%)	0
心臓障害	6 (3.6%)	12 (3.7%)
頻脈	0	5 (1.5%)
動悸	0	3 (0.9%)
急性心筋梗塞	1 (0.6%)	1 (0.3%)
心房細動	0	1 (0.3%)
完全房室ブロック	0	1 (0.3%)
第一度房室ブロック	0	1 (0.3%)
狭心症	1 (0.6%)	0
不整脈	1 (0.6%)	0
冠動脈疾患	1 (0.6%)	0
心筋虚血	1 (0.6%)	0
発作性頻脈	1 (0.6%)	0
虚血性心筋症	1 (0.6%)	0
血管障害	7 (4.2%)	10 (3.0%)
高血圧	5 (3.0%)	6 (1.8%)
潮紅	0	2 (0.6%)
高血圧クリーゼ	1 (0.6%)	2 (0.6%)
ほてり	1 (0.6%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (5.4%)	18 (5.5%)
咳嗽	2 (1.2%)	6 (1.8%)
口腔咽頭痛	1 (0.6%)	6 (1.8%)
副鼻腔うっ血	0	2 (0.6%)
喘息	0	1 (0.3%)
鼻閉	0	1 (0.3%)
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.3%)
鼻漏	1 (0.6%)	1 (0.3%)
くしゃみ	0	1 (0.3%)
喘鳴	1 (0.6%)	1 (0.3%)
上気道うっ血	0	1 (0.3%)
気管支痙攣	1 (0.6%)	0
呼吸困難	1 (0.6%)	0
労作性呼吸困難	1 (0.6%)	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=167)	Lixisenatide (N=328)
鼻出血	1 (0.6%)	0
胃腸障害	34 (20.4%)	132 (40.2%)
悪心	14 (8.4%)	86 (26.2%)
嘔吐	1 (0.6%)	27 (8.2%)
下痢	9 (5.4%)	24 (7.3%)
消化不良	0	13 (4.0%)
便秘	4 (2.4%)	11 (3.4%)
上腹部痛	2 (1.2%)	9 (2.7%)
腹部膨満	1 (0.6%)	6 (1.8%)
腹痛	1 (0.6%)	6 (1.8%)
鼓腸	0	6 (1.8%)
胃食道逆流性疾患	0	4 (1.2%)
腹部不快感	1 (0.6%)	3 (0.9%)
歯痛	3 (1.8%)	3 (0.9%)
胃炎	0	2 (0.6%)
口の錯感覚	0	2 (0.6%)
アフタ性口内炎	1 (0.6%)	1 (0.3%)
齲歯	0	1 (0.3%)
血性下痢	0	1 (0.3%)
口内乾燥	0	1 (0.3%)
嚥下障害	0	1 (0.3%)
おくび	0	1 (0.3%)
食中毒	0	1 (0.3%)
口唇浮腫	0	1 (0.3%)
レッチング	0	1 (0.3%)
唾液腺痛	0	1 (0.3%)
上部消化管出血	0	1 (0.3%)
直腸しぶり	0	1 (0.3%)
大腸炎	1 (0.6%)	0
便失禁	1 (0.6%)	0
歯周病	1 (0.6%)	0
地図状舌	1 (0.6%)	0
舌浮腫	1 (0.6%)	0
胃障害	1 (0.6%)	0
弛緩歯	1 (0.6%)	0
消化管刺激症状	1 (0.6%)	0
肝胆道系障害	0	2 (0.6%)
脂肪肝	0	2 (0.6%)
皮膚および皮下組織障害	13 (7.8%)	20 (6.1%)
多汗症	2 (1.2%)	7 (2.1%)
蕁麻疹	0	4 (1.2%)
そう痒症	2 (1.2%)	3 (0.9%)
冷汗	2 (1.2%)	1 (0.3%)
過角化	0	1 (0.3%)
発疹	1 (0.6%)	1 (0.3%)
紅斑性皮疹	0	1 (0.3%)
そう痒性皮疹	0	1 (0.3%)
全身性そう痒症	0	1 (0.3%)
皮膚囊腫	1 (0.6%)	0
皮膚炎	1 (0.6%)	0
酒さ	2 (1.2%)	0
皮膚刺激	1 (0.6%)	0
中毒性皮疹	1 (0.6%)	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=167)	Lixisenatide (N=328)
筋骨格系および結合組織障害	18 (10.8%)	46 (14.0%)
背部痛	2 (1.2%)	9 (2.7%)
四肢痛	1 (0.6%)	8 (2.4%)
筋骨格痛	4 (2.4%)	6 (1.8%)
関節痛	5 (3.0%)	4 (1.2%)
筋痙縮	1 (0.6%)	4 (1.2%)
筋肉痛	4 (2.4%)	4 (1.2%)
変形性関節症	1 (0.6%)	4 (1.2%)
滑液包炎	1 (0.6%)	2 (0.6%)
線維筋痛	0	2 (0.6%)
外骨腫	0	1 (0.3%)
側腹部痛	0	1 (0.3%)
出血性関節症	0	1 (0.3%)
筋力低下	0	1 (0.3%)
足底筋膜炎	0	1 (0.3%)
重感	0	1 (0.3%)
腱炎	1 (0.6%)	1 (0.3%)
筋骨格系胸痛	0	1 (0.3%)
筋炎	1 (0.6%)	0
腎および尿路障害	3 (1.8%)	8 (2.4%)
排尿困難	0	3 (0.9%)
血尿	0	1 (0.3%)
腎仙痛	1 (0.6%)	1 (0.3%)
腎嚢胞	0	1 (0.3%)
尿臭異常	0	1 (0.3%)
糖尿病性腎症	1 (0.6%)	1 (0.3%)
腎結石症	1 (0.6%)	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.6%)	0
妊娠	1 (0.6%)	0
生殖系および乳房障害	3 (1.8%)	5 (1.5%)
前立腺炎	0	1 (0.3%)
精巣痛	0	1 (0.3%)
閉経後出血	0	1 (0.3%)
外陰腫そう痒症	0	1 (0.3%)
性器分泌物	0	1 (0.3%)
良性前立腺肥大症	1 (0.6%)	0
乳房嚢胞	1 (0.6%)	0
機能性子宮出血	1 (0.6%)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.3%)
陰嚢水瘤	0	1 (0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (12.6%)	47 (14.3%)
無力症	7 (4.2%)	12 (3.7%)
疲労	5 (3.0%)	11 (3.4%)
悪寒	0	3 (0.9%)
倦怠感	1 (0.6%)	3 (0.9%)
非心臓性胸痛	0	3 (0.9%)
注射部位疼痛	0	2 (0.6%)
易刺激性	0	2 (0.6%)
浮腫	0	2 (0.6%)
末梢性浮腫	5 (3.0%)	2 (0.6%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=167)	Lixisenatide (N=328)
疼痛	1 (0.6%)	2 (0.6%)
顔面浮腫	1 (0.6%)	1 (0.3%)
熱感	0	1 (0.3%)
空腹	1 (0.6%)	1 (0.3%)
インフルエンザ様疾患	0	1 (0.3%)
注射部位硬結	0	1 (0.3%)
注射部位そう痒感	0	1 (0.3%)
発熱	2 (1.2%)	1 (0.3%)
圧痛	0	1 (0.3%)
心突然死	0	1 (0.3%)
炎症	1 (0.6%)	1 (0.3%)
薬物不耐性	0	1 (0.3%)
不快感	1 (0.6%)	0
注射部位血腫	1 (0.6%)	0
<b>臨床検査</b>	<b>11 (6.6%)</b>	<b>19 (5.8%)</b>
血中ブドウ糖減少	3 (1.8%)	6 (1.8%)
血中カルシトニン増加	2 (1.2%)	4 (1.2%)
リパーゼ増加	2 (1.2%)	3 (0.9%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.3%)
血中コレステロール増加	0	1 (0.3%)
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.3%)
血中尿酸増加	0	1 (0.3%)
ヘモグロビン減少	0	1 (0.3%)
心筋虚血の心電図所見	0	1 (0.3%)
隣酵素増加	0	1 (0.3%)
血中カリウム減少	1 (0.6%)	0
血圧上昇	1 (0.6%)	0
心カテーテル	1 (0.6%)	0
肝機能検査異常	1 (0.6%)	0
血小板数減少	1 (0.6%)	0
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	<b>7 (4.2%)</b>	<b>20 (6.1%)</b>
転倒	1 (0.6%)	7 (2.1%)
肉離れ	2 (1.2%)	2 (0.6%)
挫傷	0	2 (0.6%)
歯牙破折	0	2 (0.6%)
偶発的過量投与	0	1 (0.3%)
足関節部骨折	0	1 (0.3%)
熱疲労	0	1 (0.3%)
損傷	0	1 (0.3%)
角膜損傷	0	1 (0.3%)
橈骨骨折	0	1 (0.3%)
肋骨骨折	0	1 (0.3%)
交通事故	0	1 (0.3%)
顔面損傷	0	1 (0.3%)
皮膚裂傷	1 (0.6%)	1 (0.3%)
関節損傷	0	1 (0.3%)
眼外傷	0	1 (0.3%)
四肢損傷	0	1 (0.3%)
処置による疼痛	2 (1.2%)	1 (0.3%)
外傷後疼痛	0	1 (0.3%)
処置による嘔吐	0	1 (0.3%)
上顎炎	1 (0.6%)	0
足骨折	1 (0.6%)	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=167)	Lixisenatide (N=328)
手首関節骨折	1 (0.6%)	0
外科および内科処置	3 (1.8%)	5 (1.5%)
抜歯	1 (0.6%)	3 (0.9%)
冠動脈バイパス	0	1 (0.3%)
膝関節形成	0	1 (0.3%)
冠動脈再建	1 (0.6%)	0
冠動脈ステント挿入	1 (0.6%)	0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide group.

PGM=PRODOPSAVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6016m\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_teae\_6016m\_s\_t\_i.rtf (11JUL2011 - 13:32)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 158 - 全評価期間での治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6016 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=167)	Lixisenatide (N=328)
Any class	63 (37.7%)	171 (52.1%)
感染症および寄生虫症	2 (1.2%)	4 (1.2%)
鼻咽頭炎	1 (0.6%)	2 (0.6%)
上気道感染	0	2 (0.6%)
気管支炎	0	1 (0.3%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.3%)
インフルエンザ	0	1 (0.3%)
急性副鼻腔炎	1 (0.6%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.6%)	1 (0.3%)
痔瘻	0	1 (0.3%)
甲状腺新生物	1 (0.6%)	0
免疫系障害	0	3 (0.9%)
過敏症	0	3 (0.9%)
代謝および栄養障害	43 (25.7%)	85 (25.9%)
低血糖症	42 (25.1%)	78 (23.8%)
食欲減退	1 (0.6%)	9 (2.7%)
無自覚性低血糖	1 (0.6%)	2 (0.6%)
痛風	0	1 (0.3%)
食欲亢進	0	1 (0.3%)
低血糖性意識消失	0	1 (0.3%)
精神障害	1 (0.6%)	3 (0.9%)
不安	0	1 (0.3%)
失見当識	0	1 (0.3%)
神経過敏	0	1 (0.3%)
不眠症	1 (0.6%)	0
神経系障害	6 (3.6%)	28 (8.5%)
浮動性めまい	1 (0.6%)	13 (4.0%)
頭痛	1 (0.6%)	11 (3.4%)
錯感覚	0	4 (1.2%)
振戦	4 (2.4%)	4 (1.2%)
傾眠	0	2 (0.6%)
嗜眠	0	1 (0.3%)
平衡障害	0	1 (0.3%)
眼障害	0	5 (1.5%)
霧視	0	4 (1.2%)
網膜症	0	1 (0.3%)
心臓障害	1 (0.6%)	3 (0.9%)
頻脈	0	3 (0.9%)
動悸	0	1 (0.3%)
急性心筋梗塞	1 (0.6%)	0
血管障害	1 (0.6%)	3 (0.9%)
潮紅	0	1 (0.3%)
高血圧	0	1 (0.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=167)	Lixisenatide (N=328)
末梢冷感	0	1 (0.3%)
ほてり	1 (0.6%)	1 (0.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	4 (1.2%)
咳嗽	0	1 (0.3%)
鼻閉	0	1 (0.3%)
鼻漏	0	1 (0.3%)
くしゃみ	0	1 (0.3%)
胃腸障害	22 (13.2%)	102 (31.1%)
悪心	12 (7.2%)	77 (23.5%)
嘔吐	1 (0.6%)	20 (6.1%)
下痢	5 (3.0%)	16 (4.9%)
消化不良	0	9 (2.7%)
便秘	2 (1.2%)	8 (2.4%)
腹部膨満	1 (0.6%)	6 (1.8%)
上腹部痛	2 (1.2%)	5 (1.5%)
腹痛	2 (1.2%)	4 (1.2%)
鼓腸	0	4 (1.2%)
胃食道逆流性疾患	0	3 (0.9%)
腹部不快感	2 (1.2%)	2 (0.6%)
口内乾燥	0	1 (0.3%)
嚥下障害	0	1 (0.3%)
おくび	0	1 (0.3%)
口唇浮腫	0	1 (0.3%)
口の錯感覚	0	1 (0.3%)
アフタ性口内炎	1 (0.6%)	0
胃炎	1 (0.6%)	0
舌浮腫	1 (0.6%)	0
胃障害	1 (0.6%)	0
皮膚および皮下組織障害	6 (3.6%)	10 (3.0%)
多汗症	0	4 (1.2%)
蕁麻疹	0	3 (0.9%)
そう痒症	2 (1.2%)	2 (0.6%)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.3%)
紅斑性皮疹	0	1 (0.3%)
冷汗	2 (1.2%)	0
湿疹	1 (0.6%)	0
発疹	1 (0.6%)	0
皮膚潰瘍	1 (0.6%)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.6%)	3 (0.9%)
関節痛	1 (0.6%)	1 (0.3%)
筋骨格痛	0	1 (0.3%)
重感	0	1 (0.3%)
腎および尿路障害	0	1 (0.3%)
尿臭異常	0	1 (0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (1.8%)	28 (8.5%)
無力症	2 (1.2%)	12 (3.7%)
疲労	0	6 (1.8%)
倦怠感	0	2 (0.6%)
顔面浮腫	0	1 (0.3%)
熱感	0	1 (0.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=167)	Lixisenatide (N=328)
びくびく感	0	1 (0.3%)
空腹	0	1 (0.3%)
注射部位出血	0	1 (0.3%)
注射部位硬結	0	1 (0.3%)
注射部位疼痛	0	1 (0.3%)
注射部位そう痒感	0	1 (0.3%)
浮腫	0	1 (0.3%)
炎症	0	1 (0.3%)
注射部位血腫	1 (0.6%)	0
臨床検査	8 (4.8%)	9 (2.7%)
血中ブドウ糖減少	4 (2.4%)	5 (1.5%)
リパーゼ増加	2 (1.2%)	2 (0.6%)
血中カルシトニン増加	0	1 (0.3%)
隣酵素増加	0	1 (0.3%)
肝機能検査異常	1 (0.6%)	0
血小板数減少	1 (0.6%)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (0.6%)
肉離れ	0	1 (0.3%)
挫傷	0	1 (0.3%)
外科および内科処置	1 (0.6%)	0
冠動脈ステント挿入	1 (0.6%)	0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE related to investigational product.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide group.

PGM=PRODOPSAVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6016\_s\_t.sas  
OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_relation\_6016\_s\_t\_i.rtf (11JUL2011 - 13:29)

表 159 - 24 週間の投与期間での治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団  
(EFC6016 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=167)	Lixisenatide (N=328)
Any class	41 (24.6%)	150 (45.7%)
感染症および寄生虫症	1 (0.6%)	4 (1.2%)
気管支炎	0	1 (0.3%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.3%)
インフルエンザ	0	1 (0.3%)
鼻咽頭炎	0	1 (0.3%)
上気道感染	0	1 (0.3%)
急性副鼻腔炎	1 (0.6%)	0
免疫系障害	0	3 (0.9%)
過敏症	0	3 (0.9%)
代謝および栄養障害	19 (11.4%)	65 (19.8%)
低血糖症	18 (10.8%)	57 (17.4%)
食欲減退	1 (0.6%)	8 (2.4%)
無自覚性低血糖	0	2 (0.6%)
痛風	0	1 (0.3%)
低血糖性意識消失	0	1 (0.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=167)	Lixisenatide (N=328)
精神障害	1 (0.6%)	2 (0.6%)
不安	0	1 (0.3%)
失見当識	0	1 (0.3%)
不眠症	1 (0.6%)	0
神経系障害	5 (3.0%)	25 (7.6%)
浮動性めまい	1 (0.6%)	11 (3.4%)
頭痛	1 (0.6%)	11 (3.4%)
振戦	3 (1.8%)	4 (1.2%)
錯感覚	0	2 (0.6%)
傾眠	0	2 (0.6%)
嗜眠	0	1 (0.3%)
眼障害	0	2 (0.6%)
霧視	0	2 (0.6%)
心臓障害	1 (0.6%)	3 (0.9%)
頻脈	0	2 (0.6%)
動悸	0	1 (0.3%)
急性心筋梗塞	1 (0.6%)	0
血管障害	1 (0.6%)	1 (0.3%)
潮紅	0	1 (0.3%)
ほてり	1 (0.6%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	4 (1.2%)
咳嗽	0	1 (0.3%)
鼻閉	0	1 (0.3%)
鼻漏	0	1 (0.3%)
くしゃみ	0	1 (0.3%)
胃腸障害	20 (12.0%)	98 (29.9%)
悪心	11 (6.6%)	74 (22.6%)
嘔吐	0	17 (5.2%)
下痢	5 (3.0%)	14 (4.3%)
消化不良	0	9 (2.7%)
便秘	2 (1.2%)	7 (2.1%)
腹部膨満	1 (0.6%)	6 (1.8%)
上腹部痛	2 (1.2%)	5 (1.5%)
腹痛	1 (0.6%)	4 (1.2%)
鼓腸	0	4 (1.2%)
腹部不快感	1 (0.6%)	2 (0.6%)
胃食道逆流性疾患	0	2 (0.6%)
口内乾燥	0	1 (0.3%)
嚥下障害	0	1 (0.3%)
おくび	0	1 (0.3%)
口唇浮腫	0	1 (0.3%)
口の錯感覚	0	1 (0.3%)
アフタ性口内炎	1 (0.6%)	0
舌浮腫	1 (0.6%)	0
胃障害	1 (0.6%)	0
皮膚および皮下組織障害	4 (2.4%)	7 (2.1%)
多汗症	0	3 (0.9%)
蕁麻疹	0	2 (0.6%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=167)	Lixisenatide (N=328)
そう痒症	1 (0.6%)	1 (0.3%)
紅斑性皮疹	0	1 (0.3%)
冷汗	2 (1.2%)	0
発疹	1 (0.6%)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.6%)	2 (0.6%)
筋骨格痛	0	1 (0.3%)
重感	0	1 (0.3%)
関節痛	1 (0.6%)	0
腎および尿路障害	0	1 (0.3%)
尿臭異常	0	1 (0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (1.8%)	24 (7.3%)
無力症	2 (1.2%)	10 (3.0%)
疲労	0	6 (1.8%)
倦怠感	0	2 (0.6%)
顔面浮腫	0	1 (0.3%)
熱感	0	1 (0.3%)
空腹	0	1 (0.3%)
注射部位硬結	0	1 (0.3%)
注射部位疼痛	0	1 (0.3%)
注射部位そう痒感	0	1 (0.3%)
浮腫	0	1 (0.3%)
注射部位血腫	1 (0.6%)	0
臨床検査	5 (3.0%)	6 (1.8%)
血中ブドウ糖減少	1 (0.6%)	2 (0.6%)
リパーゼ増加	2 (1.2%)	2 (0.6%)
血中カルシトニン増加	0	1 (0.3%)
隣酵素増加	0	1 (0.3%)
肝機能検査異常	1 (0.6%)	0
血小板数減少	1 (0.6%)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.3%)
肉離れ	0	1 (0.3%)
外科および内科処置	1 (0.6%)	0
冠動脈ステント挿入	1 (0.6%)	0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE related to investigational product.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide group.

PGM=PRODOPS\AVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6016m\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_relation\_6016m\_s\_t\_i.rtf (11JUL2011 - 13:32)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 160 - 全評価期間での治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6016 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=167)	Lixisenatide (N=328)
Any class	12 (7.2%)	35 (10.7%)
感染症および寄生虫症	1 (0.6%)	1 (0.3%)
胃腸炎	0	1 (0.3%)
肺炎	1 (0.6%)	0
敗血症性ショック	1 (0.6%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.6%)	3 (0.9%)
乳癌	0	1 (0.3%)
腺癌	0	1 (0.3%)
小細胞肺癌、病期不明	0	1 (0.3%)
神経膠腫	1 (0.6%)	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.6%)	0
血小板減少症	1 (0.6%)	0
免疫系障害	0	2 (0.6%)
過敏症	0	2 (0.6%)
代謝および栄養障害	0	3 (0.9%)
低血糖症	0	1 (0.3%)
食欲減退	0	1 (0.3%)
低血糖性意識消失	0	1 (0.3%)
神経系障害	0	3 (0.9%)
浮動性めまい	0	1 (0.3%)
頭痛	0	1 (0.3%)
頸動脈硬化症	0	1 (0.3%)
眼障害	0	1 (0.3%)
出血性網膜症	0	1 (0.3%)
耳および迷路障害	0	1 (0.3%)
耳鳴	0	1 (0.3%)
回転性めまい	0	1 (0.3%)
心臓障害	4 (2.4%)	2 (0.6%)
冠動脈疾患	2 (1.2%)	1 (0.3%)
心筋梗塞	0	1 (0.3%)
左室機能不全	0	1 (0.3%)
急性心筋梗塞	2 (1.2%)	0
心房細動	1 (0.6%)	0
血管障害	0	1 (0.3%)
ルリーシュ症候群	0	1 (0.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.6%)	0
呼吸不全	1 (0.6%)	0
胃腸障害	2 (1.2%)	17 (5.2%)
悪心	0	11 (3.4%)
下痢	0	3 (0.9%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=167)	Lixisenatide (N=328)
消化不良	0	2 (0.6%)
嘔吐	0	2 (0.6%)
腹部膨満	0	1 (0.3%)
腹痛	0	1 (0.3%)
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.3%)
膵炎	0	1 (0.3%)
上部消化管出血	0	1 (0.3%)
便失禁	1 (0.6%)	0
舌浮腫	1 (0.6%)	0
皮膚および皮下組織障害	0	2 (0.6%)
多汗症	0	1 (0.3%)
紅斑性皮疹	0	1 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.6%)	0
脊椎すべり症	1 (0.6%)	0
腎および尿路障害	2 (1.2%)	2 (0.6%)
急性腎不全	0	1 (0.3%)
糖尿病性腎症	1 (0.6%)	1 (0.3%)
腎不全	1 (0.6%)	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.6%)	0
妊娠	1 (0.6%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	3 (0.9%)
無力症	0	2 (0.6%)
心突然死	0	1 (0.3%)
臨床検査	2 (1.2%)	1 (0.3%)
血中カルシトニン増加	1 (0.6%)	1 (0.3%)
肝機能検査異常	1 (0.6%)	0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE leading to permanent treatment discontinuation.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide group.

PGM=PRODOPSAVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6016\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_discont\_6016\_s\_t\_i.rtf (11JUL2011 - 13:30)

表 161 - 24 週間の投与期間での治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団  
(EFC6016 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=167)	Lixisenatide (N=328)
Any class	8 (4.8%)	25 (7.6%)
免疫系障害	0	2 (0.6%)
過敏症	0	2 (0.6%)
代謝および栄養障害	0	1 (0.3%)
低血糖性意識消失	0	1 (0.3%)
神経系障害	0	2 (0.6%)
浮動性めまい	0	1 (0.3%)
頭痛	0	1 (0.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=167)	Lixisenatide (N=328)
眼障害	0	1 (0.3%)
出血性網膜症	0	1 (0.3%)
耳および迷路障害	0	1 (0.3%)
耳鳴	0	1 (0.3%)
回転性めまい	0	1 (0.3%)
心臓障害	2 (1.2%)	0
急性心筋梗塞	1 (0.6%)	0
冠動脈疾患	1 (0.6%)	0
胃腸障害	2 (1.2%)	14 (4.3%)
悪心	0	9 (2.7%)
下痢	0	2 (0.6%)
消化不良	0	2 (0.6%)
腹痛	0	1 (0.3%)
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.3%)
上部消化管出血	0	1 (0.3%)
嘔吐	0	1 (0.3%)
便失禁	1 (0.6%)	0
舌浮腫	1 (0.6%)	0
皮膚および皮下組織障害	0	2 (0.6%)
多汗症	0	1 (0.3%)
紅斑性皮疹	0	1 (0.3%)
腎および尿路障害	1 (0.6%)	1 (0.3%)
糖尿病性腎症	1 (0.6%)	1 (0.3%)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.6%)	0
妊娠	1 (0.6%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	3 (0.9%)
無力症	0	2 (0.6%)
心突然死	0	1 (0.3%)
臨床検査	2 (1.2%)	1 (0.3%)
血中カルシウム増加	1 (0.6%)	1 (0.3%)
肝機能検査異常	1 (0.6%)	0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE leading to permanent treatment discontinuation.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide group.

PGM=PRODOPS\AVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6016m\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_discont\_6016m\_s\_t\_i.rtf (11JUL2011 - 13:33)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 162 - 全評価期間での重篤な TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6016 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=167)	Lixisenatide (N=328)
Any class	17 (10.2%)	46 (14.0%)
感染症および寄生虫症	2 (1.2%)	11 (3.4%)
肺炎	2 (1.2%)	3 (0.9%)
尿路感染	0	2 (0.6%)
蜂巣炎	0	1 (0.3%)
コクサッキーウイルス感染	0	1 (0.3%)
限局性感染	0	1 (0.3%)
ウイルス性肺炎	0	1 (0.3%)
腎盂腎炎	0	1 (0.3%)
肛門性器疣贅	0	1 (0.3%)
咽頭膿瘍	0	1 (0.3%)
気管支炎	1 (0.6%)	0
敗血症性ショック	1 (0.6%)	0
切開部位蜂巣炎	1 (0.6%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	3 (1.8%)	6 (1.8%)
乳癌	0	1 (0.3%)
子宮頸部癌	0	1 (0.3%)
膀胱癌	0	1 (0.3%)
小細胞肺癌、病期不明	0	1 (0.3%)
転移性肺癌	0	1 (0.3%)
肺の悪性新生物	0	1 (0.3%)
神経膠腫	1 (0.6%)	0
前立腺癌	1 (0.6%)	0
腎細胞癌	1 (0.6%)	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.6%)	0
血小板減少症	1 (0.6%)	0
内分泌障害	0	1 (0.3%)
甲状腺腫	0	1 (0.3%)
代謝および栄養障害	1 (0.6%)	2 (0.6%)
低血糖症	1 (0.6%)	1 (0.3%)
低血糖性意識消失	0	1 (0.3%)
神経系障害	1 (0.6%)	3 (0.9%)
頸動脈狭窄	0	1 (0.3%)
片頭痛	0	1 (0.3%)
失神寸前の状態	0	1 (0.3%)
傾眠	0	1 (0.3%)
一過性脳虚血発作	0	1 (0.3%)
肋間神経痛	1 (0.6%)	0
眼障害	0	4 (1.2%)
白内障	0	1 (0.3%)
水晶体脱臼	0	1 (0.3%)
網膜出血	0	1 (0.3%)
出血性網膜症	0	1 (0.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=167)	Lixisenatide (N=328)
心臓障害	9 (5.4%)	5 (1.5%)
冠動脈疾患	4 (2.4%)	2 (0.6%)
急性心筋梗塞	2 (1.2%)	1 (0.3%)
心房粗動	0	1 (0.3%)
心筋梗塞	1 (0.6%)	1 (0.3%)
左室機能不全	0	1 (0.3%)
狭心症	2 (1.2%)	0
心房細動	1 (0.6%)	0
心筋虚血	1 (0.6%)	0
心嚢液貯留	1 (0.6%)	0
虚血性心筋症	1 (0.6%)	0
血管障害	0	2 (0.6%)
ルリーシュ症候群	0	1 (0.3%)
深部静脈血栓症	0	1 (0.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.2%)	0
肺塞栓症	1 (0.6%)	0
呼吸不全	1 (0.6%)	0
胃腸障害	0	3 (0.9%)
胃潰瘍	0	1 (0.3%)
膵炎	0	1 (0.3%)
上部消化管出血	0	1 (0.3%)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.2%)	1 (0.3%)
皮膚潰瘍	0	1 (0.3%)
神経障害性潰瘍	1 (0.6%)	0
中毒性皮疹	1 (0.6%)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (0.6%)
変形性関節症	0	1 (0.3%)
筋骨格系胸痛	0	1 (0.3%)
腎および尿路障害	2 (1.2%)	2 (0.6%)
膀胱ポリープ	0	1 (0.3%)
尿道狭窄	0	1 (0.3%)
腎不全	1 (0.6%)	0
糖尿病性腎症	1 (0.6%)	0
生殖系および乳房障害	0	1 (0.3%)
良性前立腺肥大症	0	1 (0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.6%)	5 (1.5%)
非心臓性胸痛	1 (0.6%)	4 (1.2%)
心突然死	0	1 (0.3%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.6%)	2 (0.6%)
肋骨骨折	0	1 (0.3%)
脊椎圧迫骨折	0	1 (0.3%)
処置による疼痛	0	1 (0.3%)
手首関節骨折	1 (0.6%)	0
外科および内科処置	5 (3.0%)	1 (0.3%)
冠動脈バイパス	2 (1.2%)	1 (0.3%)
冠動脈再建	1 (0.6%)	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=167)	Lixisenatide (N=328)
冠動脈形成	2 (1.2%)	0
冠動脈ステント挿入	1 (0.6%)	0
社会環境	1 (0.6%)	0
犯罪被害者	1 (0.6%)	0

n (%) = number and percentage of patients with at least one serious TEAE.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide group.

PGM=PRODOPS\AVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6016\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_serious\_6016\_s\_t\_i.rtf (11JUL2011 - 13:30)

表 163 - 24 週間の投与期間での重篤な TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6016 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo (N=167)	Lixisenatide (N=328)
Any class	7 (4.2%)	12 (3.7%)
感染症および寄生虫症	0	4 (1.2%)
肺炎	0	3 (0.9%)
コクサッキーウイルス感染	0	1 (0.3%)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.6%)	0
前立腺癌	1 (0.6%)	0
代謝および栄養障害	0	1 (0.3%)
低血糖性意識消失	0	1 (0.3%)
眼障害	0	2 (0.6%)
網膜出血	0	1 (0.3%)
出血性網膜症	0	1 (0.3%)
心臓障害	4 (2.4%)	1 (0.3%)
急性心筋梗塞	1 (0.6%)	1 (0.3%)
冠動脈疾患	1 (0.6%)	0
心筋虚血	1 (0.6%)	0
虚血性心筋症	1 (0.6%)	0
胃腸障害	0	1 (0.3%)
上部消化管出血	0	1 (0.3%)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.6%)	0
中毒性皮疹	1 (0.6%)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.3%)
筋骨格系胸痛	0	1 (0.3%)
腎および尿路障害	1 (0.6%)	0
糖尿病性腎症	1 (0.6%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (0.6%)
心突然死	0	1 (0.3%)
非心臓性胸痛	0	1 (0.3%)
外科および内科処置	2 (1.2%)	1 (0.3%)
冠動脈バイパス	0	1 (0.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

<b>Primary System Organ Class</b> <b>Preferred Term n(%)</b>	<b>Placebo</b> <b>(N=167)</b>	<b>Lixisenatide</b> <b>(N=328)</b>
冠動脈再建	1 (0.6%)	0
冠動脈ステント挿入	1 (0.6%)	0

n (%) = number and percentage of patients with at least one serious TEAE.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide group.

PGM=PRODOPSAVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6016m\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_serious\_6016m\_s\_t\_i.rtf (11JUL2011 - 13:33)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

2.29 [EFC10743] 2型糖尿病患者対象第III相プラセボ対照試験〔海外〕（参考資料）

[添付資料番号 5.3.5.1-8]

2.29.1 概要

EFC10743 試験の概要を表 164に示す。

表 164 - 概要（EFC10743 試験）

<b>治験実施計画書の識別コード：</b> EFC10743
<b>治験の標題：</b> メトホルミン塩酸塩でコントロール不十分な2型糖尿病患者に対してリキシセナチドを上乗せして2段階増量法で24週間及び延長投与したときの有効性及び安全性の検討（ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験）
<b>治験調整医師：</b> [REDACTED]（[REDACTED]）、他
<b>実施医療機関：</b> 15カ国（米国、ドイツ、ルーマニア、ウクライナ、エストニア、リトアニア、イタリア、ポーランド、スロバキア、メキシコ、ブラジル、チリ、コロンビア、マレーシア、フィリッピン）の75施設
<b>公表文献：</b> なし
<b>治験期間：</b> 最初の患者の組入れ日：20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 最後の患者の完了日：20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日
<b>開発のフェーズ：</b> 第III相
<b>目的：</b> <b>主要目的：</b> 2型糖尿病患者に対してリキシセナチドをメトホルミン塩酸塩への上乗せ治療として24週間投与した場合の血糖コントロールについて、HbA1cの低下を指標として、プラセボと比較して評価する。 <b>副次目的：</b> <ul style="list-style-type: none"><li>● リキシセナチドの以下の項目に対する効果の評価<ul style="list-style-type: none"><li>- HbA1c低下を指標とした1段階増量法でのプラセボと比較した血糖コントロール</li><li>- HbA1cが7%未満又は6.5%以下となった患者の割合</li><li>- 体重</li><li>- FPG</li></ul></li><li>● リキシセナチドの安全性及び忍容性の評価</li><li>● リキシセナチドの薬物動態及び抗リキシセナチド抗体発現の評価</li></ul>
<b>治験方法：</b> 本治験は、2段階増量法（10µg QD投与で1週間、15µg QD投与で1週間、その後維持量として20µg

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

<p>QD 投与) 又は 1 段階増量法 (10 µg QD 投与で 2 週間、その後維持量として 20 µg QD 投与) を用いたランダム化、二重盲検、プラセボ対照、不均等割付け、4 群、並行群間比較試験である。実薬投与かプラセボ投与かに関しては二重盲検とし、治験薬の用量及び増量法 (2 段階又は 1 段階) については非盲検とする。</p>
<p><b>患者数:</b> 予定: 450 名、ランダム化: 484 名、投与: 482 名 <b>評価:</b> 有効性: 479 名。安全性: 482 名、薬物動態: 475 名</p>
<p><b>診断及び選択基準:</b> スクリーニング時点の 1 年以上前に 2 型糖尿病と診断され、スクリーニング前に 3 ヶ月間以上 1.5 g/日以上の安定用量でメトホルミン塩酸塩が投与されてコントロールが不十分であり、スクリーニング時の HbA1c が 7%以上 10%以下の患者。</p>
<p><b>被験薬:</b> リキシセナチド 用量: 10 µg、15 µg、20 µg 投与方法: 皮下投与 ロット番号: FRA00932/40U002/BX1000825、FRA01181/40U006/BX1001031、FRA01181/40U006/C100606、FRA01181/40U006/C1006068</p>
<p><b>投与期間:</b> 76 週間以上 (二重盲検の治験薬主要投与 24 週間 + 二重盲検の治験薬延長投与) <b>観察期間:</b> 最短期間約 79 週間 (スクリーニング期最大 2 週間 + プラセボ導入期 1 週間 + 二重盲検の治験薬主要投与期間 24 週間 + 二重盲検の治験薬延長投与期間 + 後観察期間 3 日間)</p>
<p><b>対照薬:</b> プラセボ 用量: 10 µg、15 µg、20 µg と同容量 投与方法: 皮下投与 ロット番号: FRA00894/40B001/BX1000773、FRA01351/40C004/C1006069、FRA01351/40C004</p>
<p><b>評価基準:</b> <b>有効性:</b> 主要評価項目: HbA1c のベースラインから Week 24 までの変化量 副次評価項目: Week 24 に HbA1c が 7%未満又は 6.5%以下になった患者の割合 (%)、FPG 及び体重のベースラインから Week 24 までの変化量、24 週間の治験薬投与期間中に救済治療が必要となった患者の割合 (%) <b>安全性:</b> 有害事象、特に TEAE、症候性低血糖症の発現、臨床検査、バイタルサイン、心電図 <b>抗リキシセナチド抗体の評価:</b> 抗リキシセナチド抗体の有無及び濃度をベースライン、Week 2、4、24、76 及び 100 に測定した。検体は、救済治療の開始前及び治験薬の投与終了時 (投与終了時の来院が Week 76 よりも早期に発生した場合) にも採取した。検体は、朝、治験薬投与前に採取した。 <b>薬物動態:</b> リキシセナチドの血漿中濃度を評価するための検体を Week 2、24、76 及び 100 に採取し、救済治療の開始前及び治験薬の投与終了時 (投与終了時の来院が Week 76 よりも早期に発生した場合) にも検体を採取した。検体は治験薬投与前に 1 回、投与後 1~4 時間以内に 1 回採取した。Week 24 に、投与前の</p>

薬理活性のあるリキシセナチド濃度を *in vitro* で測定した。

**統計手法：**

**有効性：**

リキシセナチドの有効性を mITT 集団を用いて（割り付けられた投与群で）評価した。この集団は、治験実施計画書の遵守状況を問わず、ランダム化され、二重盲検の治験薬を少なくとも 1 回投与され、主要又は副次有効性評価変数についてベースラインの測定値と少なくとも 1 つのベースライン後の測定値の両方を有するすべての患者の集団である。

主要有効性評価項目（HbA1c のベースラインから Week 24 までの変化量）について、投与群（リキシセナチド 2 段階増量群及びプラセボ群、リキシセナチド 1 段階増量群及びプラセボ群）、ランダム化時の層別因子（スクリーニング時の HbA1c [8.0%未満、8.0%以上] 及びスクリーニング時の BMI [30 kg/m<sup>2</sup>未満、30 kg/m<sup>2</sup>以上]）、及び実施国を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量とした共分散分析モデルを用いて解析した。

第 1 種の過誤を調整するため、段階的な検定手順を適用した。まずリキシセナチド 2 段階増量群と併合プラセボ群を比較した。検定結果が統計的に有意であった場合、次にリキシセナチド 1 段階増量群と併合プラセボ群を比較することとした。

主要評価項目に用いた方法と同様に、副次有効性評価項目の連続変数はすべて、ベースラインの値を共変量とした前述の共分散分析モデルを用いて解析した。副次有効性評価項目のカテゴリー変数（Week 24 で HbA1c が 7.0%未満となった患者の割合又は HbA1c が 6.5%以下となった患者の割合 [HbA1c 達成度別の解析]、及び Week24 までに救済治療が必要となった患者の割合）のデータを、ランダム化時の層別因子を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて解析した。延長投与期間中及び投与終了時の有効性評価項目の結果は、すべて記述統計量のみで評価することとした。

**安全性：**

安全性解析対象集団は、ランダム化され、投与量にかかわらず治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての患者と定義した。有害事象、臨床検査、バイタルサイン、及び心電図データの評価は記述的に行った。

**抗リキシセナチド抗体：**

抗リキシセナチド抗体の有無及び濃度に関するデータを一覧にし、記述統計量を用いて要約した。

**薬物動態：**

リキシセナチドの個々の血漿中濃度及び薬理活性のあるリキシセナチド濃度データを、記述統計量を用いて要約した。

**要約：**

**有効性の結果：**

リキシセナチド 2 段階増量群（主要目的）及び 1 段階増量群（副次目的）の両群とも、HbA1c コントロールに対するプラセボと比較したリキシセナチドの優越性が示された。HbA1c のベースラインから最終評価時（Week 24）までの変化量（最終評価時の値 - ベースラインの値）の調整平均は、リキシセナチド 2 段階増量群で -0.83%、1 段階増量群で -0.92%、併合プラセボ群で -0.42% であり、プラセボ群と比較した差（各リキシセナチド群の値 - ベースラインの値）は、リキシセナチド 2 段階増量群で -0.41%（ $p < 0.0001$ ）、1 段階増量群で -0.49%（ $p < 0.0001$ ）であった。

Week 24 で、HbA1c が 6.5%以下又は 7%未満となった患者の割合も、併合プラセボ群と比較して両リキシセナチド群で有意に高かった（HbA1c が 6.5%以下となった患者：併合プラセボ群に対するリキシセナチド 2 段階増量群  $p = 0.0009$ 、1 段階増量群  $p < 0.0001$ 、HbA1c が 7%未満となった患者：併合プラセボ群に対するリキシセナチド 2 段階増量群  $p = 0.0005$ 、1 段階増量群  $p < 0.0001$ ）。Week 24 での HbA1c の低下量は、抗体陽性患者と抗体陰性患者で同程度であった。

FPGのベースラインからWeek 24までの変化量の調整平均は、両リキシセナチド群とも同程度であり、リキシセナチド2段階増量群で-0.56 mmol/L、1段階増量群で-0.53 mmol/Lであった。併合プラセボ群では0.11 mmol/Lであり、併合プラセボ群と比較した差は、リキシセナチド2段階増量群で-0.67 mmol/L ( $p = 0.0004$ )、1段階増量群で-0.65 mmol/L ( $p = 0.0007$ )であり、プラセボ併合群と比較して統計的に有意であった。

体重のベースラインからWeek 24までの変化量の調整平均は、両リキシセナチド群とも同程度であり、リキシセナチド2段階増量群で-2.68 kg、1段階増量群で-2.63 kgであった。併合プラセボ群では-1.63 kgであり、併合プラセボ群と比較した差は、リキシセナチド2段階増量群で-1.05 kg ( $p = 0.0025$ )、1段階増量群で-1.00 kg ( $p = 0.0042$ )であり、併合プラセボ群と比較して統計的に有意であった。

24週間の二重盲検の治験薬投与期間中に救済治療が必要となった患者の割合は、併合プラセボ群4.4% (7/159名)に比べて両リキシセナチド群でやや低く、2段階増量群で3.1% (5/160名)、1段階増量群で1.3% (2/160名)であった。延長投与期間中、救済治療が必要となった患者の割合は増加した。全試験期間中、救済治療が必要となった患者の割合は、リキシセナチド2段階増量群18.8% (30/160名)、リキシセナチド1段階増量群22.5% (36/160名)に比べて併合プラセボ群で38.4% (61/159名)と高かった。

24週間の治験薬主要投与期間で、有効性評価項目(HbA1c、FPG、体重)に対するリキシセナチドの臨床的な有効性が認められ、延長投与期間中も維持された。

#### 安全性の結果：

全評価期間でのTEAEの発現率はすべての群間で同程度であり、リキシセナチド2段階増量群で87.6% (141/161名)、1段階増量群で85.7% (138/161名)、併合プラセボ群で86.3% (138/160名)であった(表165)。死亡に至るTEAEが、リキシセナチド2段階増量群で0.6% (1/161名)、1段階増量群で1.2% (2/161名)、併合プラセボ群で1.3% (2/160名)に発現した。重篤な有害事象が発現した患者の割合は、リキシセナチド2段階増量群13.0% (21/161名)と併合プラセボ群13.8% (22/160名)で同程度であり、リキシセナチド1段階増量群9.9% (16/161名)でやや低かった(表172、表173)。治験薬の投与中止に至ったTEAEが発現した患者の割合は、リキシセナチド2段階増量群で11.8% (19/161名)、1段階増量群で8.7% (14/161名)、併合プラセボ群で5.6% (9/160名)であった。リキシセナチド群で最も多かった投与中止の理由は胃腸障害(器官別大分類)に属するTEAEであり、特に悪心が多く、リキシセナチド群でのみで発現し、両リキシセナチド群とも3.7% (いずれも6/161名)であった(表170)。24週間の投与期間でも同様の結果が認められた(表171)。

リキシセナチド群で最も多く報告されたTEAEはGLP-1受容体作動薬で知られている悪心及び嘔吐であり、悪心はリキシセナチド2段階増量群で38.5% (62/161名)、1段階増量群で29.2% (47/161名)、併合プラセボ群で8.1% (13/160名)、嘔吐は、リキシセナチド2段階増量群で18.0% (29/161名)、1段階増量群で13.0% (21/161名)、併合プラセボ群で0.6% (1/160名)に報告された(表166、表167、表168、表169)。しかし、リキシセナチド群で悪心、嘔吐により治験薬の投与を中止した患者はほとんどいなかった。

全評価期間中に、治験実施計画書で定義した症候性低血糖症はリキシセナチド2段階増量群で7.5% (12/161名)、1段階増量群で3.7% (6/161名)、併合プラセボ群で7.5% (12/160名)に報告された。重症症候性低血糖症は報告されなかった。リキシセナチド2段階増量群0.6% (1/161名)が症候性低血糖症のTEAEにより治験薬の投与を中止した。

注射部位反応が両リキシセナチド群とも5.6% (いずれも9/161名)、併合プラセボ群で1.9% (3/160名)に報告されたが、いずれも重篤な、治験責任医師が重度と判断した、又は投与中止に至ったTEAEではなかった。

アレルギー反応評価委員会によりアレルギー反応と判定されたTEAEが、リキシセナチド2段階増量群で3.7% (6/161名)、1段階増量群で1.9% (3/161名)、併合プラセボ群で3.8% (6/160名)に報告された。これらのアレルギー反応のうち両リキシセナチド群各1名は、治験薬との因果関係が否定できな

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

いアレルギー反応と判定された。これら 2 件に対するアレルギー反応評価委員会の診断は「アナフィラキシー反応」であり、いずれも治験薬の投与中止に至った。これら 2 件のうち 1 件は重篤であり、リキシセナチド投与の初日に発現した。アレルギー反応評価委員会によりアレルギー反応と判定されたその他の事象は、重篤な又は治験薬の投与中止に至った TEAE ではなかった。

膵酵素（リパーゼ又はアミラーゼ）の変動が「膵炎の疑い」として報告されたのは、両リキシセナチド群とも 2.5%（いずれも 4/161 名）、併合プラセボ群で 3.1%（5/160 名）であった。本治験では膵炎と確定診断されたものはなかった。血中カルシトニン増加（カルシトニン値 20 ng/L 以上）の TEAE が各リキシセナチド群とも 0.6%（いずれも 1/161 名）、プラセボ群で 0.6%（1/160 名）に報告された。甲状腺超音波検査及び専門家評価により両リキシセナチド群で異常は認められなかった。併合プラセボ群の 1 名がリンパ行性転移を伴う左髄様甲状腺癌と診断された。

ベースライン時に抗リキシセナチド抗体が既に陽性であった患者は、リキシセナチド 2 段階増量群で 4.7%（7/148 名）、1 段階増量群で 2.6%（4/151 名）であった。リキシセナチド群の抗体陽性の患者の割合は投与期間と共に増加し、Week 24 で最高に達し、2 段階増量群で 74.3%（104/140 名）、1 段階増量群で 76.2%（109/143 名）であった。Week 76 では、2 段階増量群で 72.9%（78/107 名）、1 段階増量群 67.5%（79/117 名）が抗体陽性であった。

全般的な TEAE のプロファイルに、抗体陽性患者集団と抗体陰性患者集団で大きな違いは認められなかった。

バイタルサイン及び心電図所見に、特定の安全性の兆候は認められなかった。両リキシセナチド群で拡張期血圧のわずかな減少が認められたが、収縮期血圧及び心拍数に大きな変動は認められなかった。

**薬物動態の結果：**

抗リキシセナチド抗体陰性患者で、各来院時のリキシセナチド 20 µg 投与後のリキシセナチド濃度の中央値は、Week 2 で 52.10 pg/mL、Week 24 で 76.45 pg/mL、Week 76 で 72.20 pg/mL、Week 100 で 354.00 pg/mL であった。投与前の各中央値は Week 2、Week 24 及び Week 76 で定量下限を下回り、Week 100 で 49.20 pg/mL であった。

抗リキシセナチド抗体陽性患者で、各来院時のリキシセナチド 20 µg 投与後のリキシセナチド濃度の中央値は投与期間に伴って増加し、Week 2 では 69.00 pg/mL であったが、Week 24 で 438.50 pg/mL、Week 76 で 571.00 pg/mL、Week 100 で 584.50 pg/mL となった。投与前の各中央値は Week 2 では定量下限を下回っていたが、Week 24 で 269.00 pg/mL、Week 76 で 455.00 pg/mL、Week 100 で 361.00 pg/mL に増加した。

投与前の薬理活性のあるリキシセナチド濃度は、Week 24 に抗体陽性と報告された 198 名の患者のうち 92 名で定量値下限を上回っており、中央値は 91.350 pg/mL であった。薬理活性のあるリキシセナチドの比率（薬理活性のあるリキシセナチド濃度 / 総リキシセナチド濃度）の中央値は 0.182 であった。

**結論：**

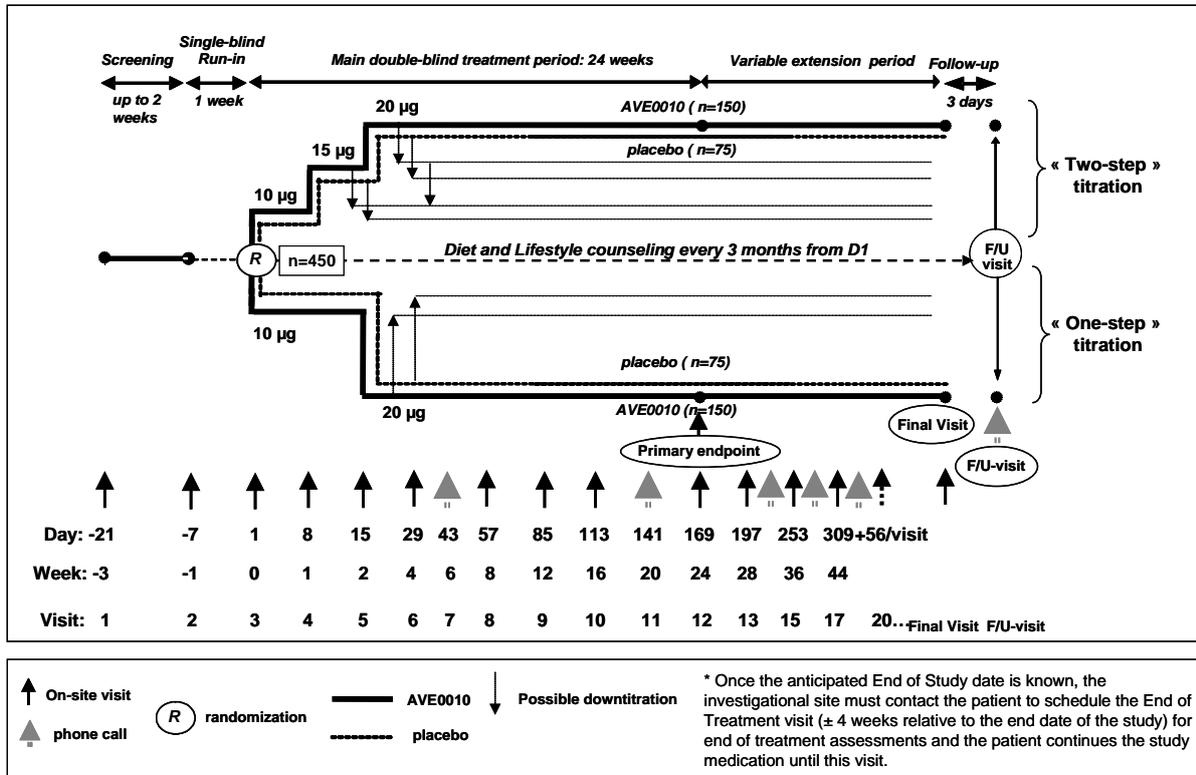
本治験により、メトホルミン塩酸塩でコントロール不十分な 2 型糖尿病患者の血糖コントロール（HbA1c 及び FPG）及び体重低下に対し、プラセボと比較したリキシセナチドの 2 段階増量法及び 1 段階増量法の優越性が示された。

24 週間の投与期間及び延長投与期間（76 週間以上の投与）中、リキシセナチドは良好な忍容性を示した。TEAE、重篤な TEAE、及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は、リキシセナチド 2 段階増量群及び 1 段階増量群で同程度であった。忍容性（特に消化管の忍容性）もリキシセナチド 2 段階増量群及び 1 段階増量群で同程度であった。

報告書の日付：20 年 月 日

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスミア皮下注

図 44 - 試験デザイン (EFC10743 試験)



2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 165 - 全評価期間での TEAE の要約 - 安全性解析対象集団 (EFC10743 試験)

	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step Titration (N=79)	One-step Titration (N=81)	Combined (N=160)	Two-step Titration (N=161)	One-step Titration (N=161)	Combined (N=322)
Patients with any TEAE	69 (87.3%)	69 (85.2%)	138 (86.3%)	141 (87.6%)	138 (85.7%)	279 (86.6%)
Patients with any serious TEAE	13 (16.5%)	9 (11.1%)	22 (13.8%)	21 (13.0%)	16 (9.9%)	37 (11.5%)
Patients with any TEAE leading to death	0	2 (2.5%)	2 (1.3%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (0.9%)
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	3 (3.8%)	6 (7.4%)	9 (5.6%)	19 (11.8%)	14 (8.7%)	33 (10.2%)

TEAE: Treatment Emergent Adverse Event

n (%) = number and percentage of patients with at least one adverse event

Note: On-treatment period for the whole study = the time from the first dose of double-blind study medication up to 3 days after the last dose administration.

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC10743/CSR\_01/REPORT/PGM/ae\_overview\_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/i\_ae\_overview\_t\_i.rtf (20APR2011 - 1:03)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 166 - 全評価期間での TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC10743 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step dose increase (N=79)	One-step dose increase (N=81)	Combined (N=160)	Two-step dose increase (N=161)	One-step dose increase (N=161)	Combined (N=322)
Any class	69 (87.3%)	69 (85.2%)	138 (86.3%)	141 (87.6%)	138 (85.7%)	279 (86.6%)
感染症および寄生 虫症	40 (50.6%)	42 (51.9%)	82 (51.3%)	71 (44.1%)	67 (41.6%)	138 (42.9%)
鼻咽頭炎	13 (16.5%)	8 (9.9%)	21 (13.1%)	16 (9.9%)	18 (11.2%)	34 (10.6%)
インフルエン ザ	9 (11.4%)	9 (11.1%)	18 (11.3%)	20 (12.4%)	11 (6.8%)	31 (9.6%)
尿路感染	6 (7.6%)	5 (6.2%)	11 (6.9%)	11 (6.8%)	10 (6.2%)	21 (6.5%)
咽頭炎	6 (7.6%)	6 (7.4%)	12 (7.5%)	9 (5.6%)	10 (6.2%)	19 (5.9%)
胃腸炎	7 (8.9%)	2 (2.5%)	9 (5.6%)	4 (2.5%)	7 (4.3%)	11 (3.4%)
扁桃炎	3 (3.8%)	1 (1.2%)	4 (2.5%)	5 (3.1%)	5 (3.1%)	10 (3.1%)
上気道感染	4 (5.1%)	5 (6.2%)	9 (5.6%)	4 (2.5%)	6 (3.7%)	10 (3.1%)
気管支炎	6 (7.6%)	7 (8.6%)	13 (8.1%)	3 (1.9%)	7 (4.3%)	10 (3.1%)
膀胱炎	2 (2.5%)	2 (2.5%)	4 (2.5%)	1 (0.6%)	6 (3.7%)	7 (2.2%)
口腔ヘルペス	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (1.9%)	5 (1.6%)
ウイルス性上 気道感染	1 (1.3%)	2 (2.5%)	3 (1.9%)	1 (0.6%)	4 (2.5%)	5 (1.6%)
デング熱	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	5 (3.1%)	5 (1.6%)
副鼻腔炎	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	3 (1.9%)	1 (0.6%)	4 (1.2%)
ウイルス感染	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	4 (1.2%)
帯状疱疹	0	0	0	1 (0.6%)	3 (1.9%)	4 (1.2%)
菌感染	2 (2.5%)	2 (2.5%)	4 (2.5%)	1 (0.6%)	3 (1.9%)	4 (1.2%)
ウイルス性気 道感染	0	2 (2.5%)	2 (1.3%)	3 (1.9%)	0	3 (0.9%)
爪真菌症	1 (1.3%)	1 (1.2%)	2 (1.3%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (0.9%)
鼻炎	1 (1.3%)	3 (3.7%)	4 (2.5%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (0.9%)
肺炎	3 (3.8%)	1 (1.2%)	4 (2.5%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (0.9%)
急性扁桃炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)
喉頭炎	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)
爪囲炎	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)
耳感染	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
ウイルス性胃 腸炎	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
菌膿瘍	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
子宮頸管炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
腔感染	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
急性副鼻腔炎	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
丹毒	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
迷路炎	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
大葉性肺炎	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
扁桃周囲膿瘍	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
腸チフス熱	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
咽頭扁桃炎	1 (1.3%)	1 (1.2%)	2 (1.3%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
ヘリコバクタ 一感染	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
ヘリコバクタ 一性胃炎	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
軟部組織感染	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
手白癬	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
虫垂炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step dose increase	One-step dose increase	Combined	Two-step dose increase	One-step dose increase	Combined
	(N=79)	(N=81)	(N=160)	(N=161)	(N=161)	(N=322)
エンテロウイルス感染	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
真菌感染	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
皮膚真菌感染	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
消化管感染	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
限局性感染	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
中耳炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
百日咳	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
皮下組織膿瘍	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
気管炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
トリコモナス 性外陰部腔 炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
感染性表皮囊 胞	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
細菌性咽頭炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
真菌性性器感 染	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
細菌性結膜炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
気道感染	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
細菌性扁桃炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
H1N1イン フルエンザ	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
毛包炎	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
せつ	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
B型肝炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
卵管炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
敗血症性ショ ック	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
気管気管支炎	1 (1.3%)	2 (2.5%)	3 (1.9%)	0	0	0
外陰部腔カン ジダ症	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
外陰部腔炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
卵管卵巣炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
癬風	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
細菌性肺炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
ウイルス性消 化管感染	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
良性、悪性および 詳細不明の新生 物（嚢胞および ポリープを含 む）	4 (5.1%)	0	4 (2.5%)	7 (4.3%)	6 (3.7%)	13 (4.0%)
甲状腺新生物	0	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (0.9%)
腎新生物	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
基底細胞癌	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
膀胱癌	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
乳癌	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
子宮平滑筋腫	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
良性髄膜腫	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
卵巣癌	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
膵癌	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
筋脂肪腫	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step dose increase (N=79)	One-step dose increase (N=81)	Combined (N=160)	Two-step dose increase (N=161)	One-step dose increase (N=161)	Combined (N=322)
血管腫	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
脂肪腫	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
甲状腺癌	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
脂腺癌	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
血液およびリンパ 系障害	4 (5.1%)	3 (3.7%)	7 (4.4%)	7 (4.3%)	6 (3.7%)	13 (4.0%)
貧血	3 (3.8%)	2 (2.5%)	5 (3.1%)	5 (3.1%)	3 (1.9%)	8 (2.5%)
白血球増加症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
白血球減少症	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
好中球減少症	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
血小板減少症	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
大球性貧血	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
リンパ節症	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
リンパ球増加 症	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
好中球増加症	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	3 (1.9%)	0	3 (0.9%)
薬物過敏症	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)
食物アレルギー	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
内分泌障害	2 (2.5%)	3 (3.7%)	5 (3.1%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (0.9%)
自己免疫性甲 状腺炎	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
甲状腺腫	1 (1.3%)	1 (1.2%)	2 (1.3%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
甲状腺機能低 下症	1 (1.3%)	1 (1.2%)	2 (1.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
エストロゲン 欠乏症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
急性甲状腺炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
代謝および栄養障 害	19 (24.1%)	18 (22.2%)	37 (23.1%)	26 (16.1%)	28 (17.4%)	54 (16.8%)
低血糖症	8 (10.1%)	5 (6.2%)	13 (8.1%)	12 (7.5%)	6 (3.7%)	18 (5.6%)
食欲減退	3 (3.8%)	4 (4.9%)	7 (4.4%)	8 (5.0%)	8 (5.0%)	16 (5.0%)
高尿酸血症	4 (5.1%)	0	4 (2.5%)	1 (0.6%)	4 (2.5%)	5 (1.6%)
高血糖	0	0	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	4 (1.2%)
食欲亢進	2 (2.5%)	0	2 (1.3%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (0.9%)
高トリグリセ リド血症	1 (1.3%)	4 (4.9%)	5 (3.1%)	0	3 (1.9%)	3 (0.9%)
糖尿病	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)
高リパーゼ血 症	2 (2.5%)	1 (1.2%)	3 (1.9%)	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)
高カリウム血 症	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
高脂血症	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
痛風	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
鉄欠乏	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
ラクトース不 耐性	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
ビタミンB 1 2欠乏	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step dose increase (N=79)	One-step dose increase (N=81)	Combined (N=160)	Two-step dose increase (N=161)	One-step dose increase (N=161)	Combined (N=322)
脂質異常症	1 (1.3%)	3 (3.7%)	4 (2.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
高カルシウム血症	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
高コレステロール血症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
低コレステロール血症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
低カリウム血症	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
精神障害	11 (13.9%)	3 (3.7%)	14 (8.8%)	14 (8.7%)	19 (11.8%)	33 (10.2%)
不眠症	2 (2.5%)	1 (1.2%)	3 (1.9%)	3 (1.9%)	6 (3.7%)	9 (2.8%)
うつ病	2 (2.5%)	0	2 (1.3%)	5 (3.1%)	2 (1.2%)	7 (2.2%)
不安	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	3 (1.9%)	1 (0.6%)	4 (1.2%)
抑うつ気分	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	4 (1.2%)
食物嫌悪	0	0	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	4 (1.2%)
落ち着きのなさ	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
不安障害	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
激越	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
リビドー減退	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
パニック発作	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
睡眠障害	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
昏眠	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
燃え尽き症候群	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
神経過敏	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
外傷後ストレス障害	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
ストレス	3 (3.8%)	0	3 (1.9%)	0	0	0
神経系障害	23 (29.1%)	26 (32.1%)	49 (30.6%)	52 (32.3%)	46 (28.6%)	98 (30.4%)
頭痛	11 (13.9%)	9 (11.1%)	20 (12.5%)	23 (14.3%)	20 (12.4%)	43 (13.4%)
浮動性めまい	11 (13.9%)	10 (12.3%)	21 (13.1%)	19 (11.8%)	15 (9.3%)	34 (10.6%)
傾眠	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	4 (2.5%)	2 (1.2%)	6 (1.9%)
糖尿病性ニューロパチー	2 (2.5%)	0	2 (1.3%)	2 (1.2%)	3 (1.9%)	5 (1.6%)
錯感覚	1 (1.3%)	2 (2.5%)	3 (1.9%)	3 (1.9%)	1 (0.6%)	4 (1.2%)
振戦	1 (1.3%)	2 (2.5%)	3 (1.9%)	3 (1.9%)	1 (0.6%)	4 (1.2%)
感覚鈍麻	0	0	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (0.9%)
脳梗塞	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)
失神寸前の状態	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)
失神	1 (1.3%)	1 (1.2%)	2 (1.3%)	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)
緊張性頭痛	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
脳虚血	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
嗜眠	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
神経根障害	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
健忘	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
灼熱感	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
手根管症候群	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
注意力障害	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
出血性卒中	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step dose increase	One-step dose increase	Combined	Two-step dose increase	One-step dose increase	Combined
	(N=79)	(N=81)	(N=160)	(N=161)	(N=161)	(N=322)
末梢性ニューロパチー	2 (2.5%)	0	2 (1.3%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
眼振	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
一過性脳虚血発作	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
第7脳神経麻痺	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
血管性脳症	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
頸動脈硬化症	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
脳血管発作	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
昏睡	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
筋緊張低下	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
第3脳神経麻痺	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
感覚異常性大腿神経痛	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
多発ニューロパチー	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
ヘルペス後神経痛	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
坐骨神経痛	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
腰髄神経根障害	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
脳動脈硬化症	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
頸腕症候群	1 (1.3%)	1 (1.2%)	2 (1.3%)	0	0	0
味覚異常	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
過眠症	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
頭蓋内動脈瘤	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
精神的機能障害	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
片頭痛	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
破裂性脳動脈瘤	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
起立障害	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
虚血性脳卒中	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
眼障害	8 (10.1%)	2 (2.5%)	10 (6.3%)	14 (8.7%)	11 (6.8%)	25 (7.8%)
白内障	0	0	0	3 (1.9%)	4 (2.5%)	7 (2.2%)
霧視	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	3 (1.9%)	2 (1.2%)	5 (1.6%)
結膜炎	1 (1.3%)	1 (1.2%)	2 (1.3%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (0.9%)
緑内障	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
視力低下	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
視力障害	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
乱視	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
結膜出血	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
糖尿病性網膜症	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
眼瞼浮腫	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
遠視	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
流涙増加	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
近視	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step dose increase (N=79)	One-step dose increase (N=81)	Combined (N=160)	Two-step dose increase (N=161)	One-step dose increase (N=161)	Combined (N=322)
	眼窩周囲浮腫	0	0	0	1 (0.6%)	0
網膜剥離	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
網膜出血	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
眼そう痒症	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
眼球突出症	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
網膜変性	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
暗点	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
硝子体出血	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
眼瞼痙攣	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
眼痛	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
眼部腫脹	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
瞼裂斑	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
乾燥症候群	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
動脈硬化性網 膜症	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
耳および迷路障害	3 (3.8%)	5 (6.2%)	8 (5.0%)	4 (2.5%)	6 (3.7%)	10 (3.1%)
回転性めまい	0	3 (3.7%)	3 (1.9%)	4 (2.5%)	4 (2.5%)	8 (2.5%)
耳痛	1 (1.3%)	1 (1.2%)	2 (1.3%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
乗物酔い	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
耳鳴	2 (2.5%)	1 (1.2%)	3 (1.9%)	0	0	0
内耳の炎症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
心臓障害	8 (10.1%)	4 (4.9%)	12 (7.5%)	10 (6.2%)	16 (9.9%)	26 (8.1%)
心房細動	2 (2.5%)	0	2 (1.3%)	2 (1.2%)	3 (1.9%)	5 (1.6%)
動悸	2 (2.5%)	1 (1.2%)	3 (1.9%)	1 (0.6%)	3 (1.9%)	4 (1.2%)
洞性頻脈	0	0	0	0	3 (1.9%)	3 (0.9%)
狭心症	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
僧帽弁閉鎖不 全症	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
急性心筋梗塞	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
不安定狭心症	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
心不全	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
心筋虚血	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
上室性期外収 縮	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
第一度房室ブ ロック	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
徐脈	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
左脚ブロック	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
期外収縮	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
頻脈	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
アダムス・ス トークス症 候群	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
大動脈弁閉鎖 不全症	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
冠動脈疾患	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
洞性徐脈	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
心室性期外収 縮	2 (2.5%)	0	2 (1.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step dose increase (N=79)	One-step dose increase (N=81)	Combined (N=160)	Two-step dose increase (N=161)	One-step dose increase (N=161)	Combined (N=322)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
冠動脈硬化症	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
冠動脈狭窄	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
心筋梗塞	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
心膜線維症	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
頻脈性不整脈	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
血管障害	5 (6.3%)	14 (17.3%)	19 (11.9%)	20 (12.4%)	18 (11.2%)	38 (11.8%)
高血圧	2 (2.5%)	10 (12.3%)	12 (7.5%)	12 (7.5%)	10 (6.2%)	22 (6.8%)
低血圧	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	3 (1.9%)	2 (1.2%)	5 (1.6%)
静脈不全	0	0	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (0.9%)
本態性高血圧症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
血腫	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
起立性低血圧	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
静脈炎	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
大血管障害	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
ほてり	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
糖尿病性大血管障害	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
末梢性虚血	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
静脈瘤	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
四肢動脈狭窄	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
コントロール不良の血圧	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
大腿動脈閉塞	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
糖尿病性血管障害	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
高血圧クリーゼ	2 (2.5%)	1 (1.2%)	3 (1.9%)	0	0	0
蒼白	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
末梢冷感	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (13.9%)	6 (7.4%)	17 (10.6%)	14 (8.7%)	13 (8.1%)	27 (8.4%)
咳嗽	3 (3.8%)	1 (1.2%)	4 (2.5%)	5 (3.1%)	6 (3.7%)	11 (3.4%)
口腔咽頭痛	2 (2.5%)	0	2 (1.3%)	5 (3.1%)	0	5 (1.6%)
鼻出血	3 (3.8%)	0	3 (1.9%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (0.9%)
湿性咳嗽	0	0	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (0.9%)
喘息	1 (1.3%)	2 (2.5%)	3 (1.9%)	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)
鼻漏	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
鼻中隔彎曲	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
アレルギー性鼻炎	1 (1.3%)	1 (1.2%)	2 (1.3%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
息詰まり感	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
呼吸困難	1 (1.3%)	2 (2.5%)	3 (1.9%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
胸膜痛	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step dose increase (N=79)	One-step dose increase (N=81)	Combined (N=160)	Two-step dose increase (N=161)	One-step dose increase (N=161)	Combined (N=322)
肺水腫	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
喘息クリーゼ	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
胃腸障害	26 (32.9%)	24 (29.6%)	50 (31.3%)	90 (55.9%)	83 (51.6%)	173 (53.7%)
悪心	8 (10.1%)	5 (6.2%)	13 (8.1%)	62 (38.5%)	47 (29.2%)	109 (33.9%)
嘔吐	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	29 (18.0%)	21 (13.0%)	50 (15.5%)
下痢	10 (12.7%)	11 (13.6%)	21 (13.1%)	24 (14.9%)	16 (9.9%)	40 (12.4%)
腹痛	3 (3.8%)	4 (4.9%)	7 (4.4%)	9 (5.6%)	8 (5.0%)	17 (5.3%)
消化不良	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	7 (4.3%)	9 (5.6%)	16 (5.0%)
胃炎	5 (6.3%)	0	5 (3.1%)	8 (5.0%)	7 (4.3%)	15 (4.7%)
便秘	4 (5.1%)	0	4 (2.5%)	11 (6.8%)	2 (1.2%)	13 (4.0%)
歯痛	3 (3.8%)	2 (2.5%)	5 (3.1%)	8 (5.0%)	4 (2.5%)	12 (3.7%)
上腹部痛	1 (1.3%)	1 (1.2%)	2 (1.3%)	6 (3.7%)	4 (2.5%)	10 (3.1%)
腹部膨満	1 (1.3%)	1 (1.2%)	2 (1.3%)	4 (2.5%)	4 (2.5%)	8 (2.5%)
鼓腸	0	0	0	1 (0.6%)	4 (2.5%)	5 (1.6%)
歯肉炎	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (1.9%)	4 (1.2%)
過敏性腸症候 群	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	4 (2.5%)	4 (1.2%)
口内乾燥	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)
胃酸過多	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)
崩壊ヘルニア	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)
齲蝕	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
腹部不快感	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
大腸炎	1 (1.3%)	2 (2.5%)	3 (1.9%)	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
痔核	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
十二指腸潰瘍	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
大腿ヘルニア	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
排便回数増加	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
裂孔ヘルニア	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
口腔内痛	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
下腹部痛	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
異常便	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
口唇炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
小腸炎	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
おくび	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
食中毒	0	2 (2.5%)	2 (1.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
胃ポリープ	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
胃食道逆流性 疾患	2 (2.5%)	0	2 (1.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
歯肉出血	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
血便排泄	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
メレナ	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
歯周炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
消化管運動過 剰	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
腸炎	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
便失禁	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
胃潰瘍	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
びらん性胃炎	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
歯肉痛	0	2 (2.5%)	2 (1.3%)	0	0	0
耳下腺腫大	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
歯周病	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
肛門周囲痛	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
直腸ポリープ	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step dose increase (N=79)	One-step dose increase (N=81)	Combined (N=160)	Two-step dose increase (N=161)	One-step dose increase (N=161)	Combined (N=322)
口内炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
消化管びらん	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
弛緩菌	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
肝胆道系障害	3 (3.8%)	2 (2.5%)	5 (3.1%)	2 (1.2%)	5 (3.1%)	7 (2.2%)
脂肪肝	1 (1.3%)	1 (1.2%)	2 (1.3%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (0.9%)
急性胆嚢炎	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
胆嚢炎	1 (1.3%)	1 (1.2%)	2 (1.3%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
肝腫大	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
皮膚および皮下組 織障害	12 (15.2%)	9 (11.1%)	21 (13.1%)	14 (8.7%)	15 (9.3%)	29 (9.0%)
脱毛症	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (1.9%)	5 (1.6%)
多汗症	3 (3.8%)	1 (1.2%)	4 (2.5%)	3 (1.9%)	1 (0.6%)	4 (1.2%)
そう痒症	0	3 (3.7%)	3 (1.9%)	3 (1.9%)	1 (0.6%)	4 (1.2%)
アレルギー性 皮膚炎	0	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (0.9%)
全身性そう痒 症	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)
紅斑	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
間擦疹	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
皮膚潰瘍	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
斑	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
乾癬	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
尋常性白斑	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
乾癬様皮膚炎	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
爪痛	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
ざ瘡	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
水疱	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
薬疹	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
湿疹	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
多形紅斑	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
光線過敏性反 応	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
痒疹	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
そう痒性皮疹	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
色素沈着障害	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
冷汗	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
皮膚炎	2 (2.5%)	1 (1.2%)	3 (1.9%)	0	0	0
斑状出血	1 (1.3%)	2 (2.5%)	3 (1.9%)	0	0	0
寝汗	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
発疹	1 (1.3%)	1 (1.2%)	2 (1.3%)	0	0	0
紅斑性皮疹	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
皮膚刺激	2 (2.5%)	0	2 (1.3%)	0	0	0
皮膚反応	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
糖尿病性潰瘍	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
筋骨格系および結 合組織障害	27 (34.2%)	18 (22.2%)	45 (28.1%)	42 (26.1%)	38 (23.6%)	80 (24.8%)
背部痛	8 (10.1%)	3 (3.7%)	11 (6.9%)	15 (9.3%)	18 (11.2%)	33 (10.2%)
関節痛	9 (11.4%)	5 (6.2%)	14 (8.8%)	11 (6.8%)	9 (5.6%)	20 (6.2%)
変形性関節症	5 (6.3%)	2 (2.5%)	7 (4.4%)	4 (2.5%)	5 (3.1%)	9 (2.8%)
筋痙縮	2 (2.5%)	1 (1.2%)	3 (1.9%)	3 (1.9%)	5 (3.1%)	8 (2.5%)
筋骨格痛	1 (1.3%)	4 (4.9%)	5 (3.1%)	4 (2.5%)	3 (1.9%)	7 (2.2%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step dose increase	One-step dose increase	Combined	Two-step dose increase	One-step dose increase	Combined
	(N=79)	(N=81)	(N=160)	(N=161)	(N=161)	(N=322)
四肢痛	5 (6.3%)	3 (3.7%)	8 (5.0%)	4 (2.5%)	3 (1.9%)	7 (2.2%)
筋肉痛	4 (5.1%)	4 (4.9%)	8 (5.0%)	2 (1.2%)	4 (2.5%)	6 (1.9%)
頸部痛	1 (1.3%)	1 (1.2%)	2 (1.3%)	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)
肋軟骨炎	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
変形性脊椎症	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
外骨腫	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
側腹部痛	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
足底筋膜炎	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
リウマチ性多 発筋痛	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
腱炎	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
弾発指	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
椎間板突出	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
関節摩擦音	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
筋拘縮	2 (2.5%)	0	2 (1.3%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
骨端症	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
肩回旋筋腱板 症候群	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
関節可動域低 下	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
筋骨格系胸痛	2 (2.5%)	1 (1.2%)	3 (1.9%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
筋骨格硬直	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
椎間板障害	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
関節障害	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
滑液包炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
腰部脊柱管狭 窄症	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
筋力低下	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
滑液嚢腫	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
筋緊張	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
足変形	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
半月板変性	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
腎および尿路障害	6 (7.6%)	4 (4.9%)	10 (6.3%)	7 (4.3%)	11 (6.8%)	18 (5.6%)
排尿困難	2 (2.5%)	1 (1.2%)	3 (1.9%)	1 (0.6%)	4 (2.5%)	5 (1.6%)
腎仙痛	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (1.9%)	4 (1.2%)
血尿	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)
尿路結石	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
ネフローゼ症 候群	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
乏尿	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
尿閉	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
糖尿病性腎症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
腎機能障害	2 (2.5%)	0	2 (1.3%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
出血性膀胱炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
腎結石症	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
夜間頻尿	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
腎不全	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
腎臓痛	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
ミクロアルブ ミン尿	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
頻尿	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
尿失禁	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step dose increase	One-step dose increase	Combined	Two-step dose increase	One-step dose increase	Combined
	(N=79)	(N=81)	(N=160)	(N=161)	(N=161)	(N=322)
生殖系および乳房 障害	5 (6.3%)	0	5 (3.1%)	3 (1.9%)	6 (3.7%)	9 (2.8%)
良性前立腺肥 大症	2 (2.5%)	0	2 (1.3%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (0.9%)
無月経	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
前立腺炎	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
子宮頸部上皮 異形成	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
月経障害	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
性器分泌物	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
勃起不全	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
乳房痛	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
一般・全身障害お よび投与部位の 状態	9 (11.4%)	12 (14.8%)	21 (13.1%)	30 (18.6%)	24 (14.9%)	54 (16.8%)
無力症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	9 (5.6%)	3 (1.9%)	12 (3.7%)
発熱	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	4 (2.5%)	3 (1.9%)	7 (2.2%)
倦怠感	0	2 (2.5%)	2 (1.3%)	5 (3.1%)	1 (0.6%)	6 (1.9%)
注射部位紅斑	0	0	0	4 (2.5%)	2 (1.2%)	6 (1.9%)
注射部位そう 痒感	0	0	0	3 (1.9%)	3 (1.9%)	6 (1.9%)
末梢性浮腫	4 (5.1%)	3 (3.7%)	7 (4.4%)	3 (1.9%)	3 (1.9%)	6 (1.9%)
疲労	3 (3.8%)	2 (2.5%)	5 (3.1%)	3 (1.9%)	2 (1.2%)	5 (1.6%)
注射部位疼痛	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	4 (1.2%)
胸痛	0	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (0.9%)
注射部位斑	0	0	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (0.9%)
炎症	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)
悪寒	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
注射部位血腫	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
顔面浮腫	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
注射部位刺激 感	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
異常感	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
注射部位出血	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
注射部位発疹	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
注射部位反応	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
局所反応	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
温度変化不耐 症	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
非心臓性胸痛	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
空腹	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
インフルエン ザ様疾患	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
医薬品副作用	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
臨床検査	8 (10.1%)	11 (13.6%)	19 (11.9%)	14 (8.7%)	15 (9.3%)	29 (9.0%)
リパーゼ増加	0	3 (3.7%)	3 (1.9%)	4 (2.5%)	4 (2.5%)	8 (2.5%)
血中カルシト ニン増加	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	4 (2.5%)	3 (1.9%)	7 (2.2%)
血圧上昇	0	2 (2.5%)	2 (1.3%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	4 (1.2%)
トランスアミ ナーゼ上昇	0	0	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (0.9%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step dose increase (N=79)	One-step dose increase (N=81)	Combined (N=160)	Two-step dose increase (N=161)	One-step dose increase (N=161)	Combined (N=322)
血中クレアチニン増加	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
血中ブドウ糖減少	1 (1.3%)	1 (1.2%)	2 (1.3%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
血中アマラーゼ増加	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
心電図T波逆転	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (2.5%)	0	2 (1.3%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
隣酵素増加	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
血中アマラーゼ減少	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
妊娠反応偽陽性	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
ヘマトクリット増加	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
体重減少	1 (1.3%)	1 (1.2%)	2 (1.3%)	0	0	0
肝酵素上昇	1 (1.3%)	1 (1.2%)	2 (1.3%)	0	0	0
ヘリコバクター検査陽性	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	9 (11.4%)	9 (11.1%)	18 (11.3%)	18 (11.2%)	19 (11.8%)	37 (11.5%)
転倒	1 (1.3%)	4 (4.9%)	5 (3.1%)	6 (3.7%)	7 (4.3%)	13 (4.0%)
挫傷	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	4 (2.5%)	7 (4.3%)	11 (3.4%)
皮膚裂傷	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (1.9%)	5 (1.6%)
四肢損傷	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	4 (1.2%)
交通事故	0	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (0.9%)
関節捻挫	2 (2.5%)	0	2 (1.3%)	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)
肋骨骨折	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
損傷	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
骨格損傷	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
胸部損傷	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
家庭内事故	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
節足動物咬傷	1 (1.3%)	1 (1.2%)	2 (1.3%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
第3度熱傷	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
脳振盪	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
多発性外傷	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step dose increase (N=79)	One-step dose increase (N=81)	Combined (N=160)	Two-step dose increase (N=161)	One-step dose increase (N=161)	Combined (N=322)
	胸骨骨折	0	0	0	1 (0.6%)	0
手首関節骨折	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
半月板障害	1 (1.3%)	1 (1.2%)	2 (1.3%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
処置後合併症	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
歯牙破折	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
処置後甲状腺 機能低下症	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
企図的過量投 与	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
サンバーン	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
腱断裂	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
擦過傷	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
肉離れ	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
労働災害	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
足関節部骨折	2 (2.5%)	0	2 (1.3%)	0	0	0
腓骨骨折	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
足骨折	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
手骨折	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
瘢痕ヘルニア	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
脊椎骨折	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
四肢圧挫損傷	1 (1.3%)	1 (1.2%)	2 (1.3%)	0	0	0
外科および内科処 置	2 (2.5%)	1 (1.2%)	3 (1.9%)	2 (1.2%)	4 (2.5%)	6 (1.9%)
膿瘍ドレナー ジ	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
拔牙	1 (1.3%)	1 (1.2%)	2 (1.3%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
冠動脈形成	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
骨デブリード マン	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
歯科インブラ ント埋込み	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
眼内レンズ植 込み	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
冠動脈ステン ト挿入	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
社会環境	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
死別	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
閉経	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide combined group, then the lixisenatide two-step dose increase group, then the lixisenatide one-step dose increase group.

PGM=PRODOPS\AVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_10743\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_teae\_10743\_s\_t\_i.rtf (10NOV2011 - 12:11)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 167 - 24 週間の投与期間での TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC10743 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step dose increase (N=79)	One-step dose increase (N=81)	Combined (N=160)	Two-step dose increase (N=161)	One-step dose increase (N=161)	Combined (N=322)
Any class	53 (67.1%)	52 (64.2%)	105 (65.6%)	114 (70.8%)	109 (67.7%)	223 (69.3%)
感染症および寄生 虫症	23 (29.1%)	23 (28.4%)	46 (28.8%)	35 (21.7%)	33 (20.5%)	68 (21.1%)
鼻咽頭炎	5 (6.3%)	4 (4.9%)	9 (5.6%)	6 (3.7%)	8 (5.0%)	14 (4.3%)
インフルエン ザ	6 (7.6%)	4 (4.9%)	10 (6.3%)	9 (5.6%)	2 (1.2%)	11 (3.4%)
尿路感染	1 (1.3%)	1 (1.2%)	2 (1.3%)	3 (1.9%)	6 (3.7%)	9 (2.8%)
咽頭炎	0	4 (4.9%)	4 (2.5%)	4 (2.5%)	2 (1.2%)	6 (1.9%)
胃腸炎	4 (5.1%)	0	4 (2.5%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	4 (1.2%)
上気道感染	1 (1.3%)	2 (2.5%)	3 (1.9%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	4 (1.2%)
口腔ヘルペス	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	4 (1.2%)
気管支炎	3 (3.8%)	3 (3.7%)	6 (3.8%)	0	3 (1.9%)	3 (0.9%)
デング熱	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	3 (1.9%)	3 (0.9%)
爪真菌症	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)
膀胱炎	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
肺炎	2 (2.5%)	0	2 (1.3%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
鼻炎	0	2 (2.5%)	2 (1.3%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
副鼻腔炎	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
子宮頸管炎	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
扁桃炎	2 (2.5%)	1 (1.2%)	3 (1.9%)	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
歯感染	1 (1.3%)	1 (1.2%)	2 (1.3%)	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
丹毒	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
迷路炎	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
爪囲炎	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
扁桃周囲膿瘍	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
軟部組織感染	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
手白癬	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
真菌感染	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
帯状疱疹	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
限局性感染	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
腔感染	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
ウイルス性上 気道感染	1 (1.3%)	2 (2.5%)	3 (1.9%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
トリコモナス 性外陰部腔 炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
細菌性咽頭炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
細菌性結膜炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
気道感染	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
細菌性扁桃炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
H1N1イン フルエンザ	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
消化管感染	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
皮下組織膿瘍	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
歯膿瘍	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
気管気管支炎	1 (1.3%)	1 (1.2%)	2 (1.3%)	0	0	0
咽頭扁桃炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
癩風	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step dose increase (N=79)	One-step dose increase (N=81)	Combined (N=160)	Two-step dose increase (N=161)	One-step dose increase (N=161)	Combined (N=322)
ウイルス性気 道感染	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
ウイルス性消 化管感染	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
良性、悪性および 詳細不明の新生 物（嚢胞および ポリープを含 む）	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	4 (2.5%)	1 (0.6%)	5 (1.6%)
膀胱癌	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
乳癌	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
甲状腺新生物	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
子宮平滑筋腫	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
卵巣癌	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
甲状腺癌	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
血液およびリンパ 系障害	3 (3.8%)	2 (2.5%)	5 (3.1%)	4 (2.5%)	1 (0.6%)	5 (1.6%)
貧血	2 (2.5%)	2 (2.5%)	4 (2.5%)	3 (1.9%)	0	3 (0.9%)
好中球減少症	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
大球性貧血	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
リンパ球増加 症	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
好中球増加症	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
薬物過敏症	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
内分泌障害	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
甲状腺機能低 下症	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
自己免疫性甲 状腺炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
甲状腺腫	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
代謝および栄養障 害	11 (13.9%)	6 (7.4%)	17 (10.6%)	14 (8.7%)	14 (8.7%)	28 (8.7%)
食欲減退	2 (2.5%)	2 (2.5%)	4 (2.5%)	7 (4.3%)	6 (3.7%)	13 (4.0%)
低血糖症	2 (2.5%)	0	2 (1.3%)	4 (2.5%)	4 (2.5%)	8 (2.5%)
高リパーゼ血 症	2 (2.5%)	1 (1.2%)	3 (1.9%)	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)
高尿酸血症	4 (5.1%)	0	4 (2.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
食欲亢進	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
高血糖	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
高トリグリセ リド血症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
ラクトース不 耐性	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
脂質異常症	1 (1.3%)	1 (1.2%)	2 (1.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
低コレステロ ール血症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
低カリウム血 症	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step dose	One-step dose	Combined (N=160)	Two-step dose	One-step dose	Combined (N=322)
	increase (N=79)	increase (N=81)		increase (N=161)	increase (N=161)	
精神障害	7 (8.9%)	1 (1.2%)	8 (5.0%)	7 (4.3%)	7 (4.3%)	14 (4.3%)
食物嫌悪	0	0	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	4 (1.2%)
うつ病	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	3 (1.9%)	0	3 (0.9%)
不眠症	2 (2.5%)	0	2 (1.3%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (0.9%)
不安	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)
抑うつ気分	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
リビドー減退	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
昏眠	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
燃え尽き症候群	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
激越	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
落ち着きのなさ	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
ストレス	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
神経系障害	12 (15.2%)	18 (22.2%)	30 (18.8%)	28 (17.4%)	34 (21.1%)	62 (19.3%)
頭痛	6 (7.6%)	5 (6.2%)	11 (6.9%)	15 (9.3%)	15 (9.3%)	30 (9.3%)
浮動性めまい	5 (6.3%)	7 (8.6%)	12 (7.5%)	11 (6.8%)	14 (8.7%)	25 (7.8%)
傾眠	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (1.9%)	2 (1.2%)	5 (1.6%)
錯感覚	1 (1.3%)	2 (2.5%)	3 (1.9%)	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)
失神寸前の状態	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)
嗜眠	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
健忘	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
灼熱感	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
末梢性ニューロパチー	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
眼振	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
頸動脈硬化症	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
脳虚血	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
脳血管発作	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
昏睡	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
糖尿病性ニューロパチー	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
筋緊張低下	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
第3脳神経麻痺	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
神経根障害	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
坐骨神経痛	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
緊張性頭痛	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
脳動脈硬化症	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
手根管症候群	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
頸腕症候群	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
味覚異常	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
頭蓋内動脈瘤	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
精神的機能障害	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
破裂性脳動脈瘤	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
失神	1 (1.3%)	1 (1.2%)	2 (1.3%)	0	0	0
振戦	1 (1.3%)	2 (2.5%)	3 (1.9%)	0	0	0
腰髄神経根障害	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step dose	One-step dose	Combined (N=160)	Two-step dose	One-step dose	Combined (N=322)
	increase (N=79)	increase (N=81)		increase (N=161)	increase (N=161)	
起立障害	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
虚血性脳卒中	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
眼障害	4 (5.1%)	1 (1.2%)	5 (3.1%)	9 (5.6%)	5 (3.1%)	14 (4.3%)
霧視	0	0	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	4 (1.2%)
白内障	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)
視力低下	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
視力障害	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
乱視	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
結膜出血	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
眼瞼浮腫	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
遠視	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
眼窩周囲浮腫	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
眼そう痒症	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
結膜炎	1 (1.3%)	1 (1.2%)	2 (1.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
暗点	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
硝子体出血	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
眼瞼痙攣	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
瞼裂斑	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
耳および迷路障害	3 (3.8%)	1 (1.2%)	4 (2.5%)	3 (1.9%)	3 (1.9%)	6 (1.9%)
回転性めまい	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (1.9%)	1 (0.6%)	4 (1.2%)
耳痛	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
乗物酔い	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
耳鳴	2 (2.5%)	0	2 (1.3%)	0	0	0
心臓障害	6 (7.6%)	2 (2.5%)	8 (5.0%)	7 (4.3%)	8 (5.0%)	15 (4.7%)
動悸	2 (2.5%)	1 (1.2%)	3 (1.9%)	1 (0.6%)	3 (1.9%)	4 (1.2%)
狭心症	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
徐脈	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
左脚ブロック	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
期外収縮	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
頻脈	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
心房細動	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
心不全	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
心筋虚血	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
洞性徐脈	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
上室性期外収縮	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
心室性期外収縮	2 (2.5%)	0	2 (1.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
冠動脈硬化症	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
冠動脈狭窄	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
心膜線維症	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
血管障害	1 (1.3%)	8 (9.9%)	9 (5.6%)	7 (4.3%)	5 (3.1%)	12 (3.7%)
高血圧	0	6 (7.4%)	6 (3.8%)	3 (1.9%)	5 (3.1%)	8 (2.5%)
低血圧	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)
本態性高血圧症	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
起立性低血圧	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
静脈不全	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step dose increase (N=79)	One-step dose increase (N=81)	Combined (N=160)	Two-step dose increase (N=161)	One-step dose increase (N=161)	Combined (N=322)
高血圧クリー ゼ	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
表在性血栓性 静脈炎	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
糖尿病性血管 障害	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
呼吸器、胸郭およ び縦隔障害	6 (7.6%)	3 (3.7%)	9 (5.6%)	2 (1.2%)	7 (4.3%)	9 (2.8%)
鼻出血	2 (2.5%)	0	2 (1.3%)	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
湿性咳嗽	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
喘息	1 (1.3%)	2 (2.5%)	3 (1.9%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
慢性閉塞性肺 疾患	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
口腔咽頭痛	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
息詰まり感	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
咳嗽	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
鼻漏	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
呼吸困難	1 (1.3%)	2 (2.5%)	3 (1.9%)	0	0	0
アレルギー性 鼻炎	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
喘息クリーゼ	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
胃腸障害	18 (22.8%)	17 (21.0%)	35 (21.9%)	76 (47.2%)	67 (41.6%)	143 (44.4%)
悪心	4 (5.1%)	3 (3.7%)	7 (4.4%)	57 (35.4%)	42 (26.1%)	99 (30.7%)
嘔吐	0	0	0	25 (15.5%)	19 (11.8%)	44 (13.7%)
下痢	7 (8.9%)	7 (8.6%)	14 (8.8%)	20 (12.4%)	10 (6.2%)	30 (9.3%)
腹痛	2 (2.5%)	2 (2.5%)	4 (2.5%)	7 (4.3%)	4 (2.5%)	11 (3.4%)
便秘	3 (3.8%)	0	3 (1.9%)	9 (5.6%)	1 (0.6%)	10 (3.1%)
消化不良	0	0	0	5 (3.1%)	5 (3.1%)	10 (3.1%)
上腹部痛	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	5 (3.1%)	1 (0.6%)	6 (1.9%)
胃炎	3 (3.8%)	0	3 (1.9%)	5 (3.1%)	1 (0.6%)	6 (1.9%)
歯痛	0	2 (2.5%)	2 (1.3%)	4 (2.5%)	1 (0.6%)	5 (1.6%)
腹部膨満	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	3 (1.9%)	2 (1.2%)	5 (1.6%)
鼓腸	0	0	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (0.9%)
口内乾燥	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)
胃酸過多	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)
歯肉炎	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
痔核	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
排便回数増加	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
腹部不快感	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
異常便	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
口唇炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
齲歯	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
おくび	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
食中毒	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
胃ポリープ	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
胃食道逆流性 疾患	2 (2.5%)	0	2 (1.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
歯肉出血	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
過敏性腸症候 群	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
消化管運動過 剩	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step dose	One-step dose	Combined (N=160)	Two-step dose	One-step dose	Combined (N=322)
	increase (N=79)	increase (N=81)		increase (N=161)	increase (N=161)	
下腹部痛	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
大腸炎	1 (1.3%)	2 (2.5%)	3 (1.9%)	0	0	0
便失禁	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
びらん性胃炎	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
歯肉痛	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
耳下腺腫大	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
肛門周囲痛	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
脂肪肝	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
肝腫大	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
皮膚および皮下組織障害	4 (5.1%)	3 (3.7%)	7 (4.4%)	9 (5.6%)	7 (4.3%)	16 (5.0%)
脱毛症	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (1.9%)	5 (1.6%)
多汗症	1 (1.3%)	1 (1.2%)	2 (1.3%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (0.9%)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
そう痒症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
乾癬	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
尋常性白斑	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
爪痛	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
薬疹	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
多形紅斑	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
ざ瘡	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
冷汗	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
斑状出血	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
皮膚反応	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	14 (17.7%)	12 (14.8%)	26 (16.3%)	23 (14.3%)	20 (12.4%)	43 (13.4%)
背部痛	4 (5.1%)	3 (3.7%)	7 (4.4%)	7 (4.3%)	7 (4.3%)	14 (4.3%)
関節痛	5 (6.3%)	1 (1.2%)	6 (3.8%)	4 (2.5%)	4 (2.5%)	8 (2.5%)
筋骨格痛	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	3 (1.9%)	3 (1.9%)	6 (1.9%)
四肢痛	3 (3.8%)	2 (2.5%)	5 (3.1%)	3 (1.9%)	2 (1.2%)	5 (1.6%)
筋痙縮	1 (1.3%)	1 (1.2%)	2 (1.3%)	2 (1.2%)	3 (1.9%)	5 (1.6%)
変形性関節症	1 (1.3%)	1 (1.2%)	2 (1.3%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	4 (1.2%)
筋肉痛	3 (3.8%)	2 (2.5%)	5 (3.1%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (0.9%)
頸部痛	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)
変形性脊椎症	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
側腹部痛	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
骨端症	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
関節可動域低下	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
筋骨格系胸痛	1 (1.3%)	1 (1.2%)	2 (1.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
椎間板障害	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
腰部脊柱管狭窄症	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
筋力低下	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
滑液嚢腫	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
腱炎	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
半月板変性	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step dose increase (N=79)	One-step dose increase (N=81)	Combined (N=160)	Two-step dose increase (N=161)	One-step dose increase (N=161)	Combined (N=322)
腎および尿路障害	3 (3.8%)	1 (1.2%)	4 (2.5%)	4 (2.5%)	5 (3.1%)	9 (2.8%)
排尿困難	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
腎仙痛	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
血尿	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
乏尿	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
尿閉	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
腎機能障害	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
腎臓痛	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
頻尿	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
糖尿病性腎症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
生殖系および乳房 障害	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	4 (2.5%)	4 (1.2%)
無月経	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
子宮頸部上皮 異形成	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
月経障害	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
勃起不全	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
良性前立腺肥 大症	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
一般・全身障害お よび投与部位の 状態	5 (6.3%)	6 (7.4%)	11 (6.9%)	20 (12.4%)	14 (8.7%)	34 (10.6%)
無力症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	7 (4.3%)	2 (1.2%)	9 (2.8%)
注射部位紅斑	0	0	0	4 (2.5%)	1 (0.6%)	5 (1.6%)
注射部位そう 痒感	0	0	0	3 (1.9%)	2 (1.2%)	5 (1.6%)
倦怠感	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (0.9%)
疲労	2 (2.5%)	0	2 (1.3%)	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)
悪寒	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
注射部位疼痛	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
発熱	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
注射部位斑	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
胸痛	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
顔面浮腫	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
注射部位刺激 感	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
末梢性浮腫	2 (2.5%)	1 (1.2%)	3 (1.9%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
炎症	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
異常感	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
注射部位出血	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
注射部位発疹	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
注射部位反応	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
局所反応	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
温度変化不耐 症	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
非心臓性胸痛	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
空腹	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
医薬品副作用	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
臨床検査	5 (6.3%)	6 (7.4%)	11 (6.9%)	4 (2.5%)	9 (5.6%)	13 (4.0%)
リパーゼ増加	0	2 (2.5%)	2 (1.3%)	0	3 (1.9%)	3 (0.9%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step dose increase (N=79)	One-step dose increase (N=81)	Combined (N=160)	Two-step dose increase (N=161)	One-step dose increase (N=161)	Combined (N=322)
血中ブドウ糖 減少	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
トランスアミ ナーゼ上昇	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
血中カルシト ニン増加	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
脛酵素増加	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
アラニン・ア ミノトラン スフェラー ゼ増加	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
アスパラギン 酸アミノト ランスフェ ラーゼ増加	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
血中アミラー ゼ増加	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
血圧上昇	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
妊娠反応偽陽 性	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
γ-グルタミル トランスフ ェラーゼ増 加	2 (2.5%)	0	2 (1.3%)	0	0	0
ヘマトクリッ ト増加	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
体重減少	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
肝酵素上昇	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
傷害、中毒および 処置合併症	2 (2.5%)	2 (2.5%)	4 (2.5%)	6 (3.7%)	7 (4.3%)	13 (4.0%)
転倒	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (1.9%)	5 (1.6%)
挫傷	0	0	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (0.9%)
四肢損傷	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
節足動物咬傷	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
関節捻挫	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
交通事故	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
胸骨骨折	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
手首関節骨折	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
歯牙破折	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
企図的過量投 与	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
サンバーン	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
腱断裂	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
擦過傷	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
骨格損傷	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
半月板障害	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
四肢圧挫損傷	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
外科および内科処 置	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
眼内レンズ植 込み	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step dose increase (N=79)	One-step dose increase (N=81)	Combined (N=160)	Two-step dose increase (N=161)	One-step dose increase (N=161)	Combined (N=322)
冠動脈ステント挿入	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
社会環境閉経	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide combined group, then the lixisenatide two-step dose increase group, then the lixisenatide one-step dose increase group.

PGM=PRODOPSAVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_10743m\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_teae\_10743m\_s\_t\_i.rtf (11JUL2011 - 18:15)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 168 - 全評価期間での治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC10743 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step dose increase (N=79)	One-step dose increase (N=81)	Combined (N=160)	Two-step dose increase (N=161)	One-step dose increase (N=161)	Combined (N=322)
Any class	14 (17.7%)	18 (22.2%)	32 (20.0%)	72 (44.7%)	58 (36.0%)	130 (40.4%)
感染症および寄生 虫症	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (0.9%)
胃腸炎	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
インフルエン ザ	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
咽頭炎	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
血液およびリンパ 系障害	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
好中球減少症	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
代謝および栄養障 害	5 (6.3%)	4 (4.9%)	9 (5.6%)	11 (6.8%)	8 (5.0%)	19 (5.9%)
食欲減退	2 (2.5%)	3 (3.7%)	5 (3.1%)	6 (3.7%)	5 (3.1%)	11 (3.4%)
低血糖症	2 (2.5%)	1 (1.2%)	3 (1.9%)	6 (3.7%)	3 (1.9%)	9 (2.8%)
糖尿病	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
高尿酸血症	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
精神障害	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	4 (1.2%)
食物嫌悪	0	0	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	4 (1.2%)
落ち着きのな さ	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
神経系障害	5 (6.3%)	4 (4.9%)	9 (5.6%)	11 (6.8%)	16 (9.9%)	27 (8.4%)
浮動性めまい	3 (3.8%)	2 (2.5%)	5 (3.1%)	6 (3.7%)	8 (5.0%)	14 (4.3%)
頭痛	3 (3.8%)	2 (2.5%)	5 (3.1%)	6 (3.7%)	7 (4.3%)	13 (4.0%)
傾眠	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
嗜眠	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
灼熱感	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
緊張性頭痛	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
眼障害	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
霧視	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
耳および迷路障害	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
乗物酔い	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
回転性めまい	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
心臓障害	0	2 (2.5%)	2 (1.3%)	0	0	0
心筋梗塞	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
動悸	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
血管障害	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
低血圧	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
高血圧	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step dose increase (N=79)	One-step dose increase (N=81)	Combined (N=160)	Two-step dose increase (N=161)	One-step dose increase (N=161)	Combined (N=322)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
息詰まり感	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
咳嗽	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
呼吸困難	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
胃腸障害	5 (6.3%)	5 (6.2%)	10 (6.3%)	59 (36.6%)	43 (26.7%)	102 (31.7%)
悪心	3 (3.8%)	4 (4.9%)	7 (4.4%)	50 (31.1%)	36 (22.4%)	86 (26.7%)
嘔吐	0	0	0	24 (14.9%)	18 (11.2%)	42 (13.0%)
下痢	2 (2.5%)	2 (2.5%)	4 (2.5%)	14 (8.7%)	3 (1.9%)	17 (5.3%)
腹痛	1 (1.3%)	1 (1.2%)	2 (1.3%)	5 (3.1%)	1 (0.6%)	6 (1.9%)
上腹部痛	0	0	0	3 (1.9%)	0	3 (0.9%)
腹部膨満	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (0.9%)
便秘	3 (3.8%)	0	3 (1.9%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (0.9%)
消化不良	0	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (0.9%)
鼓腸	0	0	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (0.9%)
排便回数増加	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
胃酸過多	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
歯痛	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
おくび	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
消化管運動過剰	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	3 (1.9%)	5 (3.1%)	8 (2.5%)
多汗症	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
脱毛症	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
薬疹	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
紅斑	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (2.5%)	2 (1.3%)	0	0	0
筋肉痛	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
半月板変性	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
排尿困難	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
生殖系および乳房障害	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
良性前立腺肥大症	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.3%)	2 (2.5%)	3 (1.9%)	15 (9.3%)	11 (6.8%)	26 (8.1%)
無力症	0	0	0	5 (3.1%)	1 (0.6%)	6 (1.9%)
注射部位紅斑	0	0	0	4 (2.5%)	2 (1.2%)	6 (1.9%)
注射部位そう痒感	0	0	0	2 (1.2%)	3 (1.9%)	5 (1.6%)
注射部位疼痛	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	4 (1.2%)
注射部位斑	0	0	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (0.9%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step dose increase (N=79)	One-step dose increase (N=81)	Combined (N=160)	Two-step dose increase (N=161)	One-step dose increase (N=161)	Combined (N=322)
注射部位血腫	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
倦怠感	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
悪寒	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
顔面浮腫	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
注射部位刺激 感	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
炎症	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
異常感	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
注射部位出血	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
注射部位発疹	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
注射部位反応	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
温度変化不耐 症	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
空腹	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
臨床検査	0	4 (4.9%)	4 (2.5%)	3 (1.9%)	5 (3.1%)	8 (2.5%)
血中カルシト ニン増加	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
血中ブドウ糖 減少	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
リパーゼ増加	0	2 (2.5%)	2 (1.3%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
血中アミラー ゼ増加	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
アラニン・ア ミノトラン スフェラー ゼ増加	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
アスパラギン 酸アミノト ランスフェ ラーゼ増加	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
血圧上昇	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
傷害、中毒および 処置合併症	1 (1.3%)	1 (1.2%)	2 (1.3%)	0	0	0
脊椎骨折	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
半月板障害	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE related to investigational product.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide combined group, then the lixisenatide two-step dose increase group, then the lixisenatide one-step dose increase group.

PGM=PRODOPSAVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_10743\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_relation\_10743\_s\_t.i.rf (10NOV2011 - 12:12)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 169 - 24 週間の投与期間での治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団  
(EFC10743 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step dose increase (N=79)	One-step dose increase (N=81)	Combined (N=160)	Two-step dose increase (N=161)	One-step dose increase (N=161)	Combined (N=322)
Any class	10 (12.7%)	15 (18.5%)	25 (15.6%)	67 (41.6%)	54 (33.5%)	121 (37.6%)
感染症および寄生 虫症	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
胃腸炎	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
血液およびリンパ 系障害	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
好中球減少症	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
代謝および栄養障 害	4 (5.1%)	2 (2.5%)	6 (3.8%)	10 (6.2%)	7 (4.3%)	17 (5.3%)
食欲減退	2 (2.5%)	2 (2.5%)	4 (2.5%)	6 (3.7%)	5 (3.1%)	11 (3.4%)
低血糖症	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	4 (2.5%)	2 (1.2%)	6 (1.9%)
高尿酸血症	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
精神障害	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	4 (1.2%)
食物嫌悪	0	0	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	4 (1.2%)
落ち着きのな さ	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
神経系障害	3 (3.8%)	3 (3.7%)	6 (3.8%)	9 (5.6%)	15 (9.3%)	24 (7.5%)
浮動性めまい	2 (2.5%)	1 (1.2%)	3 (1.9%)	5 (3.1%)	8 (5.0%)	13 (4.0%)
頭痛	2 (2.5%)	2 (2.5%)	4 (2.5%)	5 (3.1%)	6 (3.7%)	11 (3.4%)
傾眠	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
嗜眠	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
灼熱感	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
緊張性頭痛	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
眼障害	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
霧視	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
耳および迷路障害	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
乗物酔い	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
心臓障害	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
動悸	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
血管障害	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
高血圧	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
呼吸器、胸郭およ び縦隔障害	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
息詰まり感	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
咳嗽	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
呼吸困難	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step dose increase	One-step dose increase	Combined (N=160)	Two-step dose increase	One-step dose increase	Combined (N=322)
	(N=79)	(N=81)		(N=161)	(N=161)	
胃腸障害	5 (6.3%)	4 (4.9%)	9 (5.6%)	57 (35.4%)	41 (25.5%)	98 (30.4%)
悪心	3 (3.8%)	3 (3.7%)	6 (3.8%)	48 (29.8%)	35 (21.7%)	83 (25.8%)
嘔吐	0	0	0	23 (14.3%)	16 (9.9%)	39 (12.1%)
下痢	2 (2.5%)	1 (1.2%)	3 (1.9%)	14 (8.7%)	3 (1.9%)	17 (5.3%)
腹痛	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	5 (3.1%)	1 (0.6%)	6 (1.9%)
上腹部痛	0	0	0	3 (1.9%)	0	3 (0.9%)
腹部膨満	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (0.9%)
便秘	3 (3.8%)	0	3 (1.9%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (0.9%)
消化不良	0	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (0.9%)
鼓腸	0	0	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (0.9%)
排便回数増加	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
胃酸過多	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
歯痛	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
おくび	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
消化管運動過 剩	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
皮膚および皮下組 織障害	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	3 (1.9%)	4 (2.5%)	7 (2.2%)
多汗症	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)
アレルギー性 皮膚炎	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
脱毛症	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
薬疹	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
筋骨格系および結 合組織障害	0	2 (2.5%)	2 (1.3%)	0	0	0
筋肉痛	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
半月板変性	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
排尿困難	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
生殖系および乳房 障害	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
良性前立腺肥 大症	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
一般・全身障害お よび投与部位の 状態	1 (1.3%)	2 (2.5%)	3 (1.9%)	12 (7.5%)	9 (5.6%)	21 (6.5%)
無力症	0	0	0	4 (2.5%)	1 (0.6%)	5 (1.6%)
注射部位紅斑	0	0	0	4 (2.5%)	1 (0.6%)	5 (1.6%)
注射部位そう 痒感	0	0	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	4 (1.2%)
注射部位疼痛	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
倦怠感	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
注射部位斑	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
悪寒	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
顔面浮腫	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
注射部位刺激 感	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
炎症	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
異常感	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step dose increase (N=79)	One-step dose increase (N=81)	Combined (N=160)	Two-step dose increase (N=161)	One-step dose increase (N=161)	Combined (N=322)
注射部位出血	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
注射部位発疹	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
注射部位反応	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
温度変化不耐 症	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
空腹	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
臨床検査	0	4 (4.9%)	4 (2.5%)	2 (1.2%)	3 (1.9%)	5 (1.6%)
血中ブドウ糖 減少	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
血中カルシト ニン増加	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
アラニン・ア ミノトラン スフェラー ゼ増加	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
血中アミラー ゼ増加	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
リパーゼ増加	0	2 (2.5%)	2 (1.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
アスパラギン 酸アミノト ランスフェ ラーゼ増加	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
血圧上昇	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE related to investigational product.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide combined group, then the lixisenatide two-step dose increase group, then the lixisenatide one-step dose increase group.

PGM=PRODOPSAVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_10743m\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_relation\_10743m\_s\_t\_i.rtf (11JUL2011 - 18:15)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 170 - 全評価期間での治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC10743 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step dose increase (N=79)	One-step dose increase (N=81)	Combined (N=160)	Two-step dose increase (N=161)	One-step dose increase (N=161)	Combined (N=322)
Any class	3 (3.8%)	6 (7.4%)	9 (5.6%)	19 (11.8%)	14 (8.7%)	33 (10.2%)
感染症および寄生 虫症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
B型肝炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
良性、悪性および 詳細不明の新生 物 (嚢胞および ポリープを含 む)	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	4 (1.2%)
膀胱癌	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
乳癌	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
良性髄膜腫	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
膝癌	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
甲状腺癌	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
代謝および栄養障 害	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
低血糖症	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
高血糖	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
精神障害	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
不安	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
神経系障害	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (1.9%)	5 (1.6%)
浮動性めまい	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
脳梗塞	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
出血性卒中	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
脳血管発作	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
昏睡	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
破裂性脳動脈 瘤	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
心臓障害	0	2 (2.5%)	2 (1.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
急性心筋梗塞	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
徐脈	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
心筋梗塞	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
高血圧	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
胃腸障害	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	9 (5.6%)	7 (4.3%)	16 (5.0%)
悪心	0	0	0	6 (3.7%)	6 (3.7%)	12 (3.7%)
嘔吐	0	0	0	4 (2.5%)	1 (0.6%)	5 (1.6%)
上腹部痛	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
下痢	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
胃炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
腹部膨満	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step dose increase (N=79)	One-step dose increase (N=81)	Combined (N=160)	Two-step dose increase (N=161)	One-step dose increase (N=161)	Combined (N=322)
肝胆道系障害	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
胆嚢炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
皮膚および皮下組 織障害	0	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (0.9%)
アレルギー性 皮膚炎	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
乾癬様皮膚炎	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
筋骨格系および結 合組織障害	1 (1.3%)	1 (1.2%)	2 (1.3%)	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)
変形性関節症	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
リウマチ性多 発筋痛	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
筋肉痛	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
排尿困難	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
臨床検査	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
リパーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE leading to permanent treatment discontinuation.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide combined group, then the lixisenatide two-step dose increase group, then the lixisenatide one-step dose increase group.

PGM=PRODOPS\AVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_10743\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_discont\_10743\_s\_t\_i.rtf (10NOV2011 - 12:13)

表 171 - 24 週間の投与期間での治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団  
(EFC10743 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step dose increase (N=79)	One-step dose increase (N=81)	Combined (N=160)	Two-step dose increase (N=161)	One-step dose increase (N=161)	Combined (N=322)
Any class	2 (2.5%)	2 (2.5%)	4 (2.5%)	13 (8.1%)	9 (5.6%)	22 (6.8%)
良性、悪性および 詳細不明の新生 物（嚢胞および ポリープを含 む）	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
膀胱癌	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
甲状腺癌	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
代謝および栄養障 害	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
低血糖症	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
精神障害	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
不安	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step dose increase (N=79)	One-step dose increase (N=81)	Combined (N=160)	Two-step dose increase (N=161)	One-step dose increase (N=161)	Combined (N=322)
神経系障害	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	3 (1.9%)	3 (0.9%)
浮動性めまい	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
脳血管発作	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
昏睡	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
破裂性脳動脈 瘤	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
高血圧	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
胃腸障害	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	9 (5.6%)	6 (3.7%)	15 (4.7%)
悪心	0	0	0	6 (3.7%)	6 (3.7%)	12 (3.7%)
嘔吐	0	0	0	4 (2.5%)	1 (0.6%)	5 (1.6%)
上腹部痛	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
下痢	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
腹部膨満	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
皮膚および皮下組 織障害	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
アレルギー性 皮膚炎	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
筋骨格系および結 合組織障害	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
筋肉痛	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
排尿困難	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
臨床検査	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
リパーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE leading to permanent treatment discontinuation.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide combined group, then the lixisenatide two-step dose increase group, then the lixisenatide one-step dose increase group.

PGM=PRODOPSAVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_10743m\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_discont\_10743m\_s\_t\_i.rtf (11JUL2011 - 18:16)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 172 - 全評価期間での重篤な TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC10743 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step dose increase (N=79)	One-step dose increase (N=81)	Combined (N=160)	Two-step dose increase (N=161)	One-step dose increase (N=161)	Combined (N=322)
Any class	13 (16.5%)	9 (11.1%)	22 (13.8%)	21 (13.0%)	16 (9.9%)	37 (11.5%)
感染症および寄生 虫症	1 (1.3%)	3 (3.7%)	4 (2.5%)	3 (1.9%)	2 (1.2%)	5 (1.6%)
大葉性肺炎	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
扁桃周囲膿瘍	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
軟部組織感染	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
虫垂炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
デング熱	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
気管支炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
B型肝炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
肺炎	1 (1.3%)	1 (1.2%)	2 (1.3%)	0	0	0
敗血症性シ ック	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
良性、悪性および 詳細不明の新生 物（嚢胞および ポリープを含 む）	0	0	0	3 (1.9%)	3 (1.9%)	6 (1.9%)
腎新生物	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
膀胱癌	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
乳癌	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
卵巣癌	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
隣癌	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
内分泌障害	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
甲状腺腫	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
甲状腺機能低 下症	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
代謝および栄養障 害	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)
糖尿病	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)
精神障害	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
うつ病	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
神経系障害	0	3 (3.7%)	3 (1.9%)	3 (1.9%)	3 (1.9%)	6 (1.9%)
脳梗塞	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)
出血性卒中	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
脳血管発作	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
昏睡	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
糖尿病性ニュー ロパチー	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
多発ニューロ パチー	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
破裂性脳動脈 瘤	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
虚血性脳卒中	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step dose increase (N=79)	One-step dose increase (N=81)	Combined (N=160)	Two-step dose increase (N=161)	One-step dose increase (N=161)	Combined (N=322)
眼障害	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
網膜剥離	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
心臓障害	2 (2.5%)	2 (2.5%)	4 (2.5%)	1 (0.6%)	5 (3.1%)	6 (1.9%)
心房細動	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
急性心筋梗塞	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
アダムス・ス トークス症 候群	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
不安定狭心症	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
冠動脈疾患	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
心筋虚血	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
徐脈	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
冠動脈狭窄	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
心筋梗塞	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
高血圧	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
呼吸器、胸郭およ び縦隔障害	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
肺水腫	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
胃腸障害	3 (3.8%)	0	3 (1.9%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (0.9%)
膵径ヘルニア	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
悪心	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
嘔吐	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
過敏性腸症候 群	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
便秘	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
胃炎	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
肝胆道系障害	1 (1.3%)	1 (1.2%)	2 (1.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
急性胆嚢炎	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
胆嚢炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
皮膚および皮下組 織障害	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
アレルギー性 皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
筋骨格系および結 合組織障害	3 (3.8%)	0	3 (1.9%)	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)
背部痛	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
変形性関節症	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
関節障害	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
骨端症	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
臨床検査	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
酵素増加	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
血中カルシト ニン増加	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step dose increase (N=79)	One-step dose increase (N=81)	Combined (N=160)	Two-step dose increase (N=161)	One-step dose increase (N=161)	Combined (N=322)
傷害、中毒および 処置合併症	3 (3.8%)	1 (1.2%)	4 (2.5%)	3 (1.9%)	0	3 (0.9%)
転倒	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
多発性外傷	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
肋骨骨折	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
胸骨骨折	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
手首関節骨折	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
皮膚裂傷	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
足関節部骨折	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
瘢痕ヘルニア	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
脊椎骨折	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
半月板障害	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
外科および内科処 置	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
冠動脈ステ ント挿入	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0

n (%) = number and percentage of patients with at least one serious TEAE.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide combined group, then the lixisenatide two-step dose increase group, then the lixisenatide one-step dose increase group.

PGM=PRODOPSAVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_10743\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_serious\_10743\_s\_t.i.rtf (10NOV2011 - 12:12)

表 173 - 24 週間の投与期間での重篤な TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC10743 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step dose increase (N=79)	One-step dose increase (N=81)	Combined (N=160)	Two-step dose increase (N=161)	One-step dose increase (N=161)	Combined (N=322)
Any class	2 (2.5%)	2 (2.5%)	4 (2.5%)	7 (4.3%)	5 (3.1%)	12 (3.7%)
感染症および寄生 虫症	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.6%)
扁桃周囲膿瘍	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
軟部組織感染	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
良性、悪性および 詳細不明の新生 物 (嚢胞および ポリープを含 む)	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
膀胱癌	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
卵巣癌	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
内分泌障害	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
甲状腺機能低 下症	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
精神障害	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
うつ病	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
神経系障害	0	2 (2.5%)	2 (1.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
脳血管発作	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Placebo			Lixisenatide		
	Two-step dose increase (N=79)	One-step dose increase (N=81)	Combined (N=160)	Two-step dose increase (N=161)	One-step dose increase (N=161)	Combined (N=322)
昏睡	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
破裂性脳動脈 瘤	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
虚血性脳卒中	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0
心臓障害	2 (2.5%)	0	2 (1.3%)	0	0	0
心房細動	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
冠動脈狭窄	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
高血圧	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
胃腸障害	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
悪心	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
嘔吐	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
過敏性腸症候 群	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
皮膚および皮下組 織障害	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
アレルギー性 皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
臨床検査	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
酵素増加	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
傷害、中毒および 処置合併症	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
転倒	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
胸骨骨折	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
手首関節骨折	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
外科および内科処 置	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0
冠動脈ステン ト挿入	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	0

n (%) = number and percentage of patients with at least one serious TEAE.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide combined group, then the lixisenatide two-step dose increase group, then the lixisenatide one-step dose increase group.

PGM=PRODOPSAVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_10743m\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_serious\_10743m\_s\_t\_i.rtf (11JUL2011 - 18:16)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

2.30 [EFC6019] 2型糖尿病患者対象第III相実薬対照試験〔海外〕（参考資料）

[添付資料番号 5.3.5.1-9]

2.30.1 概要

EFC6019 試験の概要を表 174に示す。

表 174 - 概要（EFC6019）

<b>治験実施計画書の識別コード：</b> EFC6019
<b>治験の標題：</b> メトホルミン塩酸塩でコントロール不十分な2型糖尿病患者に対して、リキシセナチドを上乗せして24週間及び延長投与したときの有効性及び安全性のエキセナチドとの比較検討（ランダム化、非盲検、実薬対照、2群、並行群間比較、多施設共同試験）
<b>治験調整医師：</b> [REDACTED]（[REDACTED]）
<b>実施医療機関：</b> 18カ国（米国、ドイツ、ハンガリー、スペイン、オーストリア、スウェーデン、デンマーク、フィンランド、ノルウェー、ロシア、ポーランド、オランダ、イタリア、ギリシャ、プエルトリコ、アルゼンチン、ブラジル、コロンビア）の122施設
<b>公表文献：</b> なし
<b>治験期間：</b> 最初の患者の組入れ日：20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 最後の患者の完了日：20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日
<b>開発のフェーズ：</b> 第III相
<b>目的：</b> <b>主要目的：</b> 2型糖尿病患者に対してリキシセナチドをメトホルミン塩酸塩への上乗せ治療として朝食前1時間以内に投与した場合の血糖コントロールについて、HbA1cの低下を指標として、エキセナチドと比較して評価する。 <b>副次目的：</b> <ul style="list-style-type: none"><li>リキシセナチドの以下の項目に対する効果の比較評価<ul style="list-style-type: none"><li>HbA1cが7%未満又は6.5%以下となった患者の割合</li><li>FPG</li><li>体重</li></ul></li><li>リキシセナチドの安全性及び忍容性の評価</li><li>生活の質（QOL）に対する胃腸耐性の影響の評価（patient assessment of upper gastrointestinal disorders-quality of life [PAGI-QOL]）</li></ul>

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

<p><b>治験方法：</b> 本治験は、リキシセナチドの2段階増量法（10 µg QD 投与で1週間、15 µg QD 投与で1週間、その後維持量として20 µg QD 投与）を用いたランダム化、非盲検、実薬対照、2群、並行群間比較試験である。実薬対照薬であるエキセナチドは、1段階増量法（5 µg BID 投与で4週間、その後維持量として10 µg BID 投与）を用いた。</p>
<p><b>患者数：</b> 予定：600名、ランダム化：639名、投与：639名 <b>評価：</b> 有効性：630名、安全性：634名</p>
<p><b>診断及び選択基準：</b> スクリーニング時点の1年以上前に2型糖尿病と診断され、スクリーニング前に3ヵ月間以上1.5 g/日以上の安定用量でメトホルミン塩酸塩が投与され、スクリーニング時のHbA1cが7%以上10%以下の患者。</p>
<p><b>被験薬：</b> リキシセナチド 用量：10 µg / 15 µg / 20 µg 投与方法：皮下投与 ロット番号：FRA00931 / 40B001 / BX1000578、FRA01181 / 40U006 / BX1001031</p>
<p><b>投与期間：</b> 76週間以上（非盲検の治験薬主要投与24週間 + 非盲検の治験薬延長投与） <b>観察期間：</b> 最短期間約78週間（スクリーニング期最長2週間 + 非盲検の治験薬検主要投与期間24週間 + 非盲検の治験薬延長投与期間 + 後観察期間3日間）</p>
<p><b>対照薬：</b> エキセナチド 用量：5 µg / 10 µg 投与方法：皮下投与 ロット番号： 5 µg：A417804 / BX1000819、A478129 / BX1000951、A501768 / BX1000823、A584460、C1005014 10 µg：A418339 / BX1000824、A495106 / BX1000952、A514838、A631274</p>
<p><b>評価基準：</b> <b>有効性：</b> 主要評価項目：HbA1cのベースラインからWeek 24までの変化量 副次評価項目： Week 24にHbA1cが7%未満又は6.5%以下となった患者の割合（%）、FPG及び体重のベースラインからWeek 24までの変化量、24週間の治験薬投与期間中に救済治療が必要となった患者の割合（%）。 <b>安全性：</b> 有害事象、特にTEAE、症候性低血糖症の発現、臨床検査、バイタルサイン、心電図、QOL（PAGI-QOLのベースラインからWeek 24までの変化量）</p>
<p><b>統計手法：</b> <b>有効性：</b> リキシセナチドの有効性をmITT集団を用いて（割り付けられた投与群で）評価した。この集団は、治験実施計画書の遵守状況を問わず、ランダム化され、非盲検の治験薬を少なくとも1回投与され、主要又は副次有効性評価変数についてベースラインの測定値と少なくとも1つのベースライン後の測定値の両方を有するすべての患者の集団である。</p>

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

主要有効性評価項目（HbA1cのベースラインから Week 24 までの変化量）について、投与群（リキシセナチド群、エキセナチド群）、ランダム化時の層別因子（スクリーニング時の HbA1c [8.0%未満、8.0%以上]、スクリーニング時の BMI [30 kg/m<sup>2</sup>未満、30 kg/m<sup>2</sup>以上]）、及び実施国を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量とした共分散分析モデルを用いて解析した。mITT 集団での HbA1c のベースラインから Week 24 までの変化量の調整平均の差（リキシセナチド群の値 - エキセナチド群の値）について、95%両側信頼区間上限が 0.4%以下の場合に、非劣性が示されることとした。非劣性が示された場合には、統計的に優越性の検討を行うこととした。

副次有効性評価項目に対して正式な統計的な検定は実施しなかった。主要評価項目に用いた方法と同様に、副次有効性評価項目の連続変数はすべて、ベースラインの値を共変量とした前述の共分散分析モデルを用いて解析した。副次有効性評価項目のカテゴリ変数（Week 24 で HbA1c が 7.0%未満又は 6.5%以下となった患者の割合 [HbA1c 達成度別の解析]、及び 24 週間の治験薬投与期間中に救済治療が必要となった患者の割合）を、Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて解析した。延長期間中及び投与終了時の有効性評価項目の結果は、記述統計量によってのみ評価することとした。

**安全性：**

安全性解析対象集団は、ランダム化され、投与量にかかわらず治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての患者と定義した。有害事象、臨床検査、バイタルサイン、及び心電図データの評価は記述的に行った。QOL データも前述の共分散分析モデルを用いて解析し、記述統計量を示した。

**要約：**

**有効性の結果：**

HbA1c のベースラインから Week 24 までの変化量（Week 24 の値 - ベースラインの値）の調整平均は、リキシセナチド群で -0.79%、エキセナチド群で -0.96%であり、リキシセナチド群のエキセナチド群と比較した差（リキシセナチド群の値 - エキセナチド群の値）は 0.17%（95%信頼区間：0.033, 0.297）であった。非劣性限界値は HbA1c 0.4%であり、エキセナチドに対するリキシセナチドの非劣性が示された。リキシセナチドの優越性は示されなかった。

Week 24 で、HbA1c が 7.0%未満となった患者の割合は、リキシセナチド群で 48.5%（143/295 名）、エキセナチド群で 49.8%（148/297 名）であり、同程度であった。HbA1c が 6.5%以下となった患者の割合は、エキセナチド群の 35.4%（105/297 名）と比べてリキシセナチド群で 28.5%（84/295 名）と低かった。

FPG のベースラインから Week 24 までの変化量の調整平均は、リキシセナチド群で -1.22 mmol/L、エキセナチド群で -1.45 mmol/L であり、リキシセナチド群のエキセナチドと比較した差は 0.23 mmol/L であった。

ベースライン時の平均体重に両群間で不均衡があり、リキシセナチド群で 94.51 kg、エキセナチド群で 96.69 kg（mITT 集団）であった。体重のベースラインから Week 24 までの変化量の調整平均は、リキシセナチド群で -2.96 kg、エキセナチド群で -3.98 kg であり、リキシセナチド群のエキセナチド群と比較した差は 1.02 kg であった。体重がベースラインから Week 24 までに 5%以上減少した患者の割合は、リキシセナチド群で 25.1%（74/295 名）、エキセナチドで 31.4%（93/296 名）であった。

24 週間の治験薬投与期間中に救済治療が必要となった患者の割合は少なく、両群間で同程度であり、リキシセナチド群で 2.2%（7/315 名）、エキセナチド群で 3.8%（12/315 名）であった。

24 週間の治験薬主要投与期間で、有効性評価項目（HbA1c、FPG、体重）に対するリキシセナチドの有効性が認められ、延長投与期間中も維持された。延長投与期間中、救済治療が必要となった被験者の割合は、リキシセナチド群とエキセナチド群で同程度に増加した。

**安全性の結果：**

死に至る TEAE が両群とも 0.9%（リキシセナチド群 3/318 名、エキセナチド群 3/316 名）で発現した（表

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

175)。重篤な TEAE はリキシセナチド群 8.2% (26/318 名)、エキセナチド群 7.0% (22/316 名) で発現し、発現率は同程度であった (表 182、表 183)。治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した患者の割合は、両群とも 14.2% (リキシセナチド群 45/318 名、エキセナチド群 45/316 名) であった。治験薬の投与中止に至った TEAE で最も多く見られたのは、両群とも悪心であり、リキシセナチド群で 4.7% (15/318 名)、エキセナチド群 6.0% (19/316 名) であった (表 180)。24 週間の投与期間でも同様の結果が認められた (表 181)。

TEAE が発現した患者の割合は、リキシセナチド群で 80.8% (257/318 名)、エキセナチド群で 83.5% (264/316 名) であり、ほぼ同程度であった。最も多く報告された TEAE は両群とも GLP-1 受容体作動薬で知られている悪心であったが、悪心が発現した被験者の割合は、リキシセナチド群で 28.6% (91/318 名)、エキセナチド群で 37.7% (119/316 名) であり、リキシセナチド群の方が低かった (表 176、表 177、表 178、表 179)。

本治験中に、治験実施計画書で定義した症候性低血糖症はリキシセナチド群で 5.0% (16/318 名)、エキセナチド群で 14.6% (46/316 名) に発現し、発現率はリキシセナチド群の方が低かった。また、低血糖事象の報告件数はエキセナチド群 (93 件) に比べてリキシセナチド群 (39 件) の方が少なく、100 人年あたりの発現件数は、リキシセナチド群で 9 件だったのに対し、エキセナチド群では 22.1 件であった。血糖値が 60 mg/dL 未満となった患者の割合は、リキシセナチド群で 4.7% (15/318 名)、エキセナチド群で 12.0% (38/316 名) であり、同様の結果が認められ、100 人年あたりの発現件数は、リキシセナチド群で 7.9 件だったのに対し、エキセナチド群では 18.3 件であった。本治験中に重症症候性低血糖症の報告はなかった。

注射部位反応は、リキシセナチド群で 9.1% (29/318 名)、エキセナチド群 2.2% (7/316 名) で報告されたが、重篤なもの又は治験責任医師が重度と判断したものはなかった。リキシセナチド群 3 名で注射部位反応により治験薬の投与が中止された。なお、投与容量はエキセナチド群 (0.04 mL) に比べてリキシセナチド群 (0.2 mL) の方が 5 倍多かった。

アレルギー反応評価委員会によりアレルギー反応と判定された TEAE がリキシセナチド群で 1.9% (6/318 名)、エキセナチド群で 0.9% (3/316 名) に発現し、そのうちリキシセナチド群の 1 名 (蕁麻疹) は重篤であったが、治験薬の投与を継続したにも関わらず治療薬の投与により回復した。治験責任医師が重度と判断したアレルギー反応はなかった。アレルギー反応と判定された TEAE は、いずれもアレルギー反応評価委員会により治験薬との因果関係が否定できると判断された。

膵炎に特異的又は膵炎の疑いに関連する膵酵素 (リパーゼ又はアミラーゼ) の上昇が、リキシセナチド群 1.6% (5/318 名)、エキセナチド群 2.8% (9/316 名) に認められた。リキシセナチド群で膵炎と確定診断された患者はいなかったが、エキセナチド群 1 名が消化器専門医の評価に基づき軽度の化学物質性の膵炎と診断された。膵炎に関連した可能性がある重篤な TEAE は認められなかったが、リキシセナチド群 1 名で重度のリパーゼ増加が認められた。

血中カルシトニン増加 (カルシトニン値 20 ng/L 以上) がリキシセナチド群 1.3% (4/318 名)、エキセナチド群 1.3% (4/316 名) に認められたが、いずれも 50 ng/L 未満であり、重篤なものはなかった。

臨床検査では、いずれも意味のある変動は認められなかった。リパーゼ又はアミラーゼの増加 (基準値上限の 3 倍以上) が少数例で認められ、基準値上限の 3 倍以上のリパーゼ増加は各群とも 11 名、基準値上限の 3 倍以上のアミラーゼ増加はリキシセナチド群でのみ 3 名に認められた。

両群とも収縮期及び拡張期血圧のわずかな低下が認められた。心拍数又は心電図所見に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

PAGI-QOL のベースラインから Week 24 までの変化量は両群で同程度であり、リキシセナチド群で -0.11、エキセナチド群で -0.06 であった。リキシセナチド群のエキセナチド群と比較した調整平均の差は -0.03 であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスミア皮下注

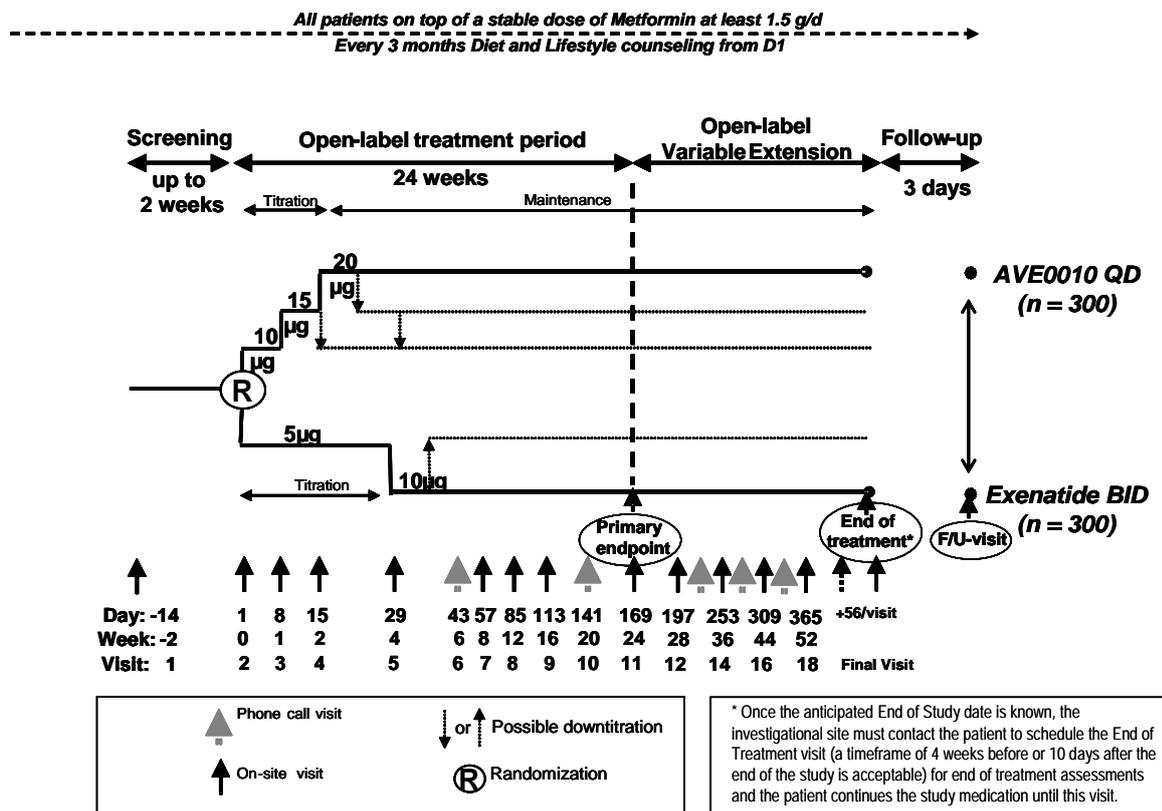
**結論：**

本試験により、メトホルミン塩酸塩でコントロール不十分な2型糖尿病患者のHbA1c低下に対し、Week 24でエキセナチドに対するリキシセナチドの非劣性が示された。ベースラインの体重±標準偏差はリキシセナチド群で94.51±19.37 kg、エキセナチド群で96.69±22.80 kgであり、ベースラインからWeek 24までの変化量の調整平均±標準誤差は、リキシセナチド群で-2.96±0.231 kg、エキセナチド群で-3.98 kg±0.232 kgであった。

24週間の投与期間及び延長投与期間(76週間以上の投与)中、リキシセナチドは良好な忍容性を示した。TEAE、重篤なTEAE、及び試験薬の投与中止に至ったTEAEの発現率は、リキシセナチド群とエキセナチド群で同程度であった。症候性低血糖症が発現した患者は、エキセナチド群に比べてリキシセナチド群で3倍少なく、悪心の発現率もエキセナチド群に比べてリキシセナチド群の方が低かった。注射部位反応は、エキセナチド群に比べてリキシセナチド群が多かった。

報告書の日付：20■■年■■月■■日

図 45 - 試験デザイン (EFC6019 試験)



2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 175 - 全評価期間での TEAE の要約 - 安全性解析対象集団 (EFC6019 試験)

	Lixisenatide (N=318)	Exenatide (N=316)
Patients with any TEAE	257 (80.8%)	264 (83.5%)
Patients with any serious TEAE	26 (8.2%)	22 (7.0%)
Patients with any TEAE leading to death	3 (0.9%)	3 (0.9%)
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	45 (14.2%)	45 (14.2%)

TEAE: Treatment Emergent Adverse Event

n (%) = number and percentage of patients with at least one adverse event

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC6019/CSR\_01/REPORT/PGM/ae\_overview\_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/i\_ae\_overview\_t\_i.rtf  
(13JAN2011 - 21:30)

表 176 - 全評価期間での TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6019 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=318)	Exenatide (N=316)
Any class	257 (80.8%)	264 (83.5%)
感染症および寄生虫症	140 (44.0%)	126 (39.9%)
鼻咽頭炎	49 (15.4%)	35 (11.1%)
インフルエンザ	29 (9.1%)	32 (10.1%)
気管支炎	20 (6.3%)	19 (6.0%)
上気道感染	18 (5.7%)	13 (4.1%)
尿路感染	14 (4.4%)	15 (4.7%)
胃腸炎	11 (3.5%)	14 (4.4%)
副鼻腔炎	10 (3.1%)	10 (3.2%)
咽頭炎	8 (2.5%)	7 (2.2%)
鼻炎	6 (1.9%)	6 (1.9%)
肺炎	5 (1.6%)	5 (1.6%)
歯感染	5 (1.6%)	1 (0.3%)
真菌感染	4 (1.3%)	1 (0.3%)
ウイルス感染	4 (1.3%)	2 (0.6%)
蜂巣炎	3 (0.9%)	3 (0.9%)
膀胱炎	3 (0.9%)	2 (0.6%)
ウイルス性胃腸炎	3 (0.9%)	4 (1.3%)
急性腎盂腎炎	3 (0.9%)	0
歯膿瘍	3 (0.9%)	2 (0.6%)
口腔ヘルペス	3 (0.9%)	0
急性副鼻腔炎	2 (0.6%)	0
耳感染	2 (0.6%)	0
毛包炎	2 (0.6%)	0
皮膚真菌感染	2 (0.6%)	1 (0.3%)
咬傷感染	2 (0.6%)	0
膿皮症	2 (0.6%)	0
敗血症	2 (0.6%)	0
皮膚感染	2 (0.6%)	1 (0.3%)
腔感染	2 (0.6%)	1 (0.3%)
気道感染	2 (0.6%)	2 (0.6%)
虫垂炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)
カンジダ症	1 (0.3%)	0
せつ	1 (0.3%)	0
感染性肝炎	1 (0.3%)	0
带状疱疹	1 (0.3%)	1 (0.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=318)	Exenatide (N=316)
迷路炎	1 (0.3%)	0
喉頭炎	1 (0.3%)	0
限局性感染	1 (0.3%)	2 (0.6%)
爪真菌症	1 (0.3%)	1 (0.3%)
外耳炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)
中耳炎	1 (0.3%)	0
歯冠周囲炎	1 (0.3%)	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.3%)	0
マイコプラズマ性肺炎	1 (0.3%)	0
腎盂腎炎	1 (0.3%)	0
膿疱性皮疹	1 (0.3%)	0
足部白癬	1 (0.3%)	1 (0.3%)
扁桃炎	1 (0.3%)	2 (0.6%)
ウイルス性上気道感染	1 (0.3%)	0
外陰部腫炎	1 (0.3%)	0
歯肉膿瘍	1 (0.3%)	0
細菌性副鼻腔炎	1 (0.3%)	0
細菌感染	1 (0.3%)	0
ボレリア感染	1 (0.3%)	0
ロタウイルス感染	1 (0.3%)	0
真菌性耳感染	1 (0.3%)	0
急性扁桃炎	0	1 (0.3%)
回虫症	0	1 (0.3%)
慢性副鼻腔炎	0	1 (0.3%)
憩室炎	0	1 (0.3%)
丹毒	0	1 (0.3%)
眼感染	0	1 (0.3%)
寄生虫感染	0	1 (0.3%)
下気道感染	0	1 (0.3%)
敗血症性ショック	0	1 (0.3%)
外陰部腔カンジダ症	0	1 (0.3%)
創傷感染	0	2 (0.6%)
尿路性敗血症	0	1 (0.3%)
ヘリコバクター胃潰瘍	0	1 (0.3%)
皮膚細菌感染	0	1 (0.3%)
細菌性肺炎	0	1 (0.3%)
原虫性消化管感染	0	1 (0.3%)
マイコプラズマ感染	0	1 (0.3%)
ダニ皮膚炎	0	2 (0.6%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	10 (3.1%)	5 (1.6%)
メラノサイト性母斑	2 (0.6%)	0
肺の良性新生物	1 (0.3%)	0
甲状腺の良性新生物	1 (0.3%)	0
皮膚乳頭腫	1 (0.3%)	0
甲状腺新生物	1 (0.3%)	0
胃腸間質性腫瘍	1 (0.3%)	0
血管筋脂肪腫	1 (0.3%)	0
単クローン性免疫グロブリン血症	1 (0.3%)	0
転移性新生物	1 (0.3%)	0
腎新生物	1 (0.3%)	0
基底細胞癌	0	1 (0.3%)
腺癌	0	1 (0.3%)
前立腺癌	0	1 (0.3%)
肺新生物	0	1 (0.3%)
甲状腺癌	0	1 (0.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=318)	Exenatide (N=316)
血液およびリンパ系障害	5 (1.6%)	5 (1.6%)
貧血	2 (0.6%)	3 (0.9%)
好中球増加症	2 (0.6%)	0
鉄欠乏性貧血	1 (0.3%)	1 (0.3%)
好中球減少症	0	1 (0.3%)
免疫系障害	7 (2.2%)	3 (0.9%)
薬物過敏症	3 (0.9%)	0
季節性アレルギー	3 (0.9%)	2 (0.6%)
節足動物刺傷アレルギー	1 (0.3%)	0
食物アレルギー	0	1 (0.3%)
内分泌障害	1 (0.3%)	4 (1.3%)
粘液水腫	1 (0.3%)	0
甲状腺腫	0	1 (0.3%)
副甲状腺機能低下症	0	1 (0.3%)
甲状腺機能低下症	0	2 (0.6%)
代謝および栄養障害	44 (13.8%)	65 (20.6%)
低血糖症	18 (5.7%)	48 (15.2%)
高血糖	6 (1.9%)	2 (0.6%)
食欲減退	6 (1.9%)	11 (3.5%)
痛風	3 (0.9%)	1 (0.3%)
食欲亢進	3 (0.9%)	0
脂質異常症	3 (0.9%)	2 (0.6%)
高トリグリセリド血症	2 (0.6%)	2 (0.6%)
無自覚性低血糖	2 (0.6%)	2 (0.6%)
ビタミンB12欠乏	2 (0.6%)	1 (0.3%)
高脂血症	2 (0.6%)	1 (0.3%)
高コレステロール血症	1 (0.3%)	1 (0.3%)
高カリウム血症	1 (0.3%)	0
高尿酸血症	1 (0.3%)	1 (0.3%)
脱水	0	2 (0.6%)
低カルシウム血症	0	1 (0.3%)
低ナトリウム血症	0	1 (0.3%)
満腹感欠如	0	1 (0.3%)
精神障害	38 (11.9%)	17 (5.4%)
うつ病	13 (4.1%)	5 (1.6%)
不安	10 (3.1%)	5 (1.6%)
不眠症	5 (1.6%)	7 (2.2%)
神経過敏	3 (0.9%)	1 (0.3%)
リビドー減退	2 (0.6%)	0
睡眠障害	2 (0.6%)	0
不安障害	2 (0.6%)	0
感情障害	1 (0.3%)	0
アルコール症	1 (0.3%)	0
強迫行為	1 (0.3%)	0
初期不眠症	1 (0.3%)	0
リビドー亢進	1 (0.3%)	0
リビドー消失	1 (0.3%)	0
落ち着きのなさ	1 (0.3%)	0
ストレス	1 (0.3%)	2 (0.6%)
双極性障害	1 (0.3%)	0
適応障害	1 (0.3%)	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=318)	Exenatide (N=316)
気力低下	0	1 (0.3%)
パニック発作	0	1 (0.3%)
自殺企図	0	1 (0.3%)
神経系障害	76 (23.9%)	69 (21.8%)
頭痛	46 (14.5%)	31 (9.8%)
浮動性めまい	21 (6.6%)	31 (9.8%)
糖尿病性ニューロパシー	4 (1.3%)	3 (0.9%)
坐骨神経痛	4 (1.3%)	1 (0.3%)
振戦	4 (1.3%)	8 (2.5%)
感覚鈍麻	3 (0.9%)	3 (0.9%)
片頭痛	3 (0.9%)	0
味覚異常	2 (0.6%)	2 (0.6%)
緊張性頭痛	2 (0.6%)	0
味覚消失	1 (0.3%)	0
無嗅覚	1 (0.3%)	0
頸動脈狭窄	1 (0.3%)	0
頸腕症候群	1 (0.3%)	0
筋緊張低下	1 (0.3%)	0
嗜眠	1 (0.3%)	0
記憶障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)
錯感覚	1 (0.3%)	2 (0.6%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.3%)	0
傾眠	1 (0.3%)	3 (0.9%)
失神	1 (0.3%)	2 (0.6%)
胸郭出口症候群	1 (0.3%)	0
平衡障害	1 (0.3%)	2 (0.6%)
肋間神経痛	1 (0.3%)	0
振動覚低下	1 (0.3%)	0
手根管症候群	0	1 (0.3%)
味覚減退	0	1 (0.3%)
意識消失	0	1 (0.3%)
神経圧迫	0	1 (0.3%)
嗅覚錯誤	0	1 (0.3%)
腓骨神経麻痺	0	1 (0.3%)
第7脳神経麻痺	0	1 (0.3%)
嗅覚減退	0	1 (0.3%)
顔面不全麻痺	0	1 (0.3%)
認知障害	0	1 (0.3%)
眼障害	21 (6.6%)	18 (5.7%)
白内障	3 (0.9%)	1 (0.3%)
霧視	3 (0.9%)	5 (1.6%)
眼瞼下垂	2 (0.6%)	0
緑内障	2 (0.6%)	2 (0.6%)
眼瞼痙攣	1 (0.3%)	0
結膜出血	1 (0.3%)	0
結膜炎	1 (0.3%)	3 (0.9%)
角膜びらん	1 (0.3%)	0
眼出血	1 (0.3%)	0
眼痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)
眼瞼浮腫	1 (0.3%)	1 (0.3%)
黄斑変性	1 (0.3%)	0
老視	1 (0.3%)	0
網膜症	1 (0.3%)	0
高血圧性網膜症	1 (0.3%)	1 (0.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=318)	Exenatide (N=316)
視力障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)
硝子体剥離	1 (0.3%)	0
硝子体浮遊物	1 (0.3%)	0
潰瘍性角膜炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)
糖尿病性網膜症	0	1 (0.3%)
眼のアレルギー	0	1 (0.3%)
眼刺激	0	1 (0.3%)
黄斑浮腫	0	1 (0.3%)
翼状片	0	1 (0.3%)
増殖性網膜症	0	1 (0.3%)
視力低下	0	1 (0.3%)
眼そう痒症	0	1 (0.3%)
<b>耳および迷路障害</b>	<b>11 (3.5%)</b>	<b>13 (4.1%)</b>
回転性めまい	5 (1.6%)	6 (1.9%)
耳痛	2 (0.6%)	3 (0.9%)
乗物酔い	2 (0.6%)	1 (0.3%)
耳管機能障害	1 (0.3%)	0
鼓膜穿孔	1 (0.3%)	0
頭位性回転性めまい	1 (0.3%)	0
耳介腫脹	0	1 (0.3%)
耳鳴	0	3 (0.9%)
<b>心臓障害</b>	<b>16 (5.0%)</b>	<b>12 (3.8%)</b>
心房細動	4 (1.3%)	1 (0.3%)
頻脈	4 (1.3%)	2 (0.6%)
動悸	2 (0.6%)	2 (0.6%)
狭心症	1 (0.3%)	1 (0.3%)
不整脈	1 (0.3%)	0
左脚ブロック	1 (0.3%)	0
心筋虚血	1 (0.3%)	0
洞性徐脈	1 (0.3%)	0
心室性期外収縮	1 (0.3%)	1 (0.3%)
左室肥大	1 (0.3%)	0
急性心筋梗塞	0	1 (0.3%)
右脚ブロック	0	1 (0.3%)
心臓瘤	0	1 (0.3%)
期外収縮	0	1 (0.3%)
心筋梗塞	0	1 (0.3%)
<b>血管障害</b>	<b>25 (7.9%)</b>	<b>18 (5.7%)</b>
高血圧	19 (6.0%)	10 (3.2%)
低血圧	2 (0.6%)	4 (1.3%)
血腫	1 (0.3%)	2 (0.6%)
充血	1 (0.3%)	0
リンパ浮腫	1 (0.3%)	0
鎖骨下動脈狭窄	1 (0.3%)	0
ほてり	1 (0.3%)	0
高血圧クリーゼ	0	1 (0.3%)
末梢冷感	0	2 (0.6%)
血栓性静脈炎	0	1 (0.3%)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>34 (10.7%)</b>	<b>29 (9.2%)</b>
咳嗽	10 (3.1%)	12 (3.8%)
口腔咽頭痛	7 (2.2%)	5 (1.6%)
喘息	3 (0.9%)	3 (0.9%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=318)	Exenatide (N=316)
鼻出血	3 (0.9%)	1 (0.3%)
鼻漏	3 (0.9%)	0
呼吸困難	2 (0.6%)	0
アレルギー性鼻炎	2 (0.6%)	1 (0.3%)
気管支痙攣	1 (0.3%)	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.3%)	0
発声障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)
しゃっくり	1 (0.3%)	0
鼻閉	1 (0.3%)	0
肺臓炎	1 (0.3%)	0
肺うっ血	1 (0.3%)	0
う音	1 (0.3%)	0
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.3%)	0
アレルギー性副鼻腔炎	1 (0.3%)	0
上気道の炎症	1 (0.3%)	0
上気道咳症候群	1 (0.3%)	1 (0.3%)
喉頭痙攣	0	1 (0.3%)
鼻甲介肥大	0	1 (0.3%)
湿性咳嗽	0	1 (0.3%)
副鼻腔うっ血	0	3 (0.9%)
扁桃肥大	0	1 (0.3%)
気管軟化症	0	1 (0.3%)
高酸素症	0	1 (0.3%)
気管支反応性亢進	0	1 (0.3%)
胃腸障害	163 (51.3%)	177 (56.0%)
悪心	91 (28.6%)	119 (37.7%)
下痢	48 (15.1%)	54 (17.1%)
嘔吐	41 (12.9%)	49 (15.5%)
消化不良	19 (6.0%)	21 (6.6%)
上腹部痛	16 (5.0%)	14 (4.4%)
腹痛	14 (4.4%)	8 (2.5%)
便秘	14 (4.4%)	17 (5.4%)
鼓腸	9 (2.8%)	12 (3.8%)
胃炎	9 (2.8%)	7 (2.2%)
腹部膨満	7 (2.2%)	8 (2.5%)
胃食道逆流性疾患	5 (1.6%)	6 (1.9%)
腹部不快感	4 (1.3%)	6 (1.9%)
歯痛	3 (0.9%)	1 (0.3%)
結腸ポリープ	2 (0.6%)	0
口内乾燥	2 (0.6%)	2 (0.6%)
血便排泄	2 (0.6%)	1 (0.3%)
鼠径ヘルニア	2 (0.6%)	2 (0.6%)
臍ヘルニア	2 (0.6%)	0
心窩部不快感	2 (0.6%)	1 (0.3%)
異常便	1 (0.3%)	0
バレット食道	1 (0.3%)	0
呼気臭	1 (0.3%)	0
十二指腸潰瘍	1 (0.3%)	0
おくび	1 (0.3%)	3 (0.9%)
排便回数増加	1 (0.3%)	0
胃潰瘍	1 (0.3%)	0
びらん性胃炎	1 (0.3%)	0
舌痛	1 (0.3%)	0
痔核	1 (0.3%)	1 (0.3%)
裂孔ヘルニア	1 (0.3%)	2 (0.6%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=318)	Exenatide (N=316)
過敏性腸症候群	1 (0.3%)	2 (0.6%)
口唇潰瘍	1 (0.3%)	0
嚥下痛	1 (0.3%)	0
食道炎	1 (0.3%)	0
レッチング	1 (0.3%)	0
流涎過多	1 (0.3%)	1 (0.3%)
口内炎	1 (0.3%)	0
腹部ヘルニア	1 (0.3%)	1 (0.3%)
裂肛	0	1 (0.3%)
大腸炎	0	1 (0.3%)
憩室	0	1 (0.3%)
嚥下障害	0	1 (0.3%)
小腸炎	0	1 (0.3%)
腸炎	0	1 (0.3%)
変色便	0	1 (0.3%)
硬便	0	1 (0.3%)
食中毒	0	1 (0.3%)
胃拡張	0	1 (0.3%)
消化器痛	0	2 (0.6%)
歯肉炎	0	2 (0.6%)
胃酸過多	0	1 (0.3%)
膵脂肪腫症	0	1 (0.3%)
消化管浮腫	0	1 (0.3%)
便通不規則	0	1 (0.3%)
肛門そう痒症	0	1 (0.3%)
叢生菌列	0	1 (0.3%)
<b>肝胆道系障害</b>	<b>11 (3.5%)</b>	<b>8 (2.5%)</b>
脂肪肝	6 (1.9%)	4 (1.3%)
胆石症	2 (0.6%)	2 (0.6%)
胆道仙痛	1 (0.3%)	0
胆嚢炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)
急性胆嚢炎	1 (0.3%)	0
慢性胆嚢炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)
肝嚢胞	0	1 (0.3%)
黄疸	0	1 (0.3%)
胆嚢ポリープ	0	1 (0.3%)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>38 (11.9%)</b>	<b>29 (9.2%)</b>
多汗症	6 (1.9%)	7 (2.2%)
そう痒症	6 (1.9%)	3 (0.9%)
蕁麻疹	4 (1.3%)	2 (0.6%)
皮膚炎	3 (0.9%)	0
発疹	3 (0.9%)	2 (0.6%)
脱毛症	2 (0.6%)	3 (0.9%)
アレルギー性皮膚炎	2 (0.6%)	1 (0.3%)
湿疹	2 (0.6%)	4 (1.3%)
全身性そう痒症	2 (0.6%)	0
水疱	1 (0.3%)	0
頭部皰癬疹	1 (0.3%)	0
皮膚乾燥	1 (0.3%)	0
多形紅斑	1 (0.3%)	0
斑	1 (0.3%)	0
稗粒腫	1 (0.3%)	0
丘疹	1 (0.3%)	0
そう痒性皮疹	1 (0.3%)	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=318)	Exenatide (N=316)
皮膚刺激	1 (0.3%)	0
皮膚反応	1 (0.3%)	0
皮膚潰瘍	1 (0.3%)	0
皮下結節	1 (0.3%)	0
黄色板腫	1 (0.3%)	0
糖尿病性潰瘍	1 (0.3%)	0
血管浮腫	0	1 (0.3%)
冷汗	0	1 (0.3%)
皮膚囊腫	0	1 (0.3%)
斑状出血	0	1 (0.3%)
紅斑	0	3 (0.9%)
過角化	0	1 (0.3%)
酒さ	0	1 (0.3%)
脂漏性皮膚炎	0	2 (0.6%)
皮膚病変	0	1 (0.3%)
黄色腫	0	1 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	68 (21.4%)	60 (19.0%)
関節痛	19 (6.0%)	13 (4.1%)
背部痛	19 (6.0%)	16 (5.1%)
四肢痛	8 (2.5%)	7 (2.2%)
筋痙縮	5 (1.6%)	5 (1.6%)
筋骨格痛	5 (1.6%)	5 (1.6%)
滑液包炎	4 (1.3%)	2 (0.6%)
頸部痛	4 (1.3%)	5 (1.6%)
関節炎	3 (0.9%)	1 (0.3%)
肋軟骨炎	2 (0.6%)	0
外骨腫	2 (0.6%)	1 (0.3%)
関節腫脹	2 (0.6%)	1 (0.3%)
筋肉痛	2 (0.6%)	5 (1.6%)
変形性関節症	2 (0.6%)	7 (2.2%)
筋骨格系胸痛	2 (0.6%)	2 (0.6%)
反応性関節炎	1 (0.3%)	0
デュプイトラン拘縮	1 (0.3%)	0
側腹部痛	1 (0.3%)	0
関節拘縮	1 (0.3%)	0
関節滲出液	1 (0.3%)	0
関節硬直	1 (0.3%)	0
筋力低下	1 (0.3%)	2 (0.6%)
顎痛	1 (0.3%)	0
関節リウマチ	1 (0.3%)	0
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.3%)	2 (0.6%)
腱鞘炎	1 (0.3%)	0
線維筋痛	1 (0.3%)	0
関節可動域低下	1 (0.3%)	0
骨減少症	1 (0.3%)	0
筋緊張	1 (0.3%)	0
椎間板突出	1 (0.3%)	0
骨痛	0	1 (0.3%)
筋固縮	0	1 (0.3%)
骨端症	0	1 (0.3%)
足底筋膜炎	0	2 (0.6%)
滑液囊腫	0	2 (0.6%)
滑膜炎	0	1 (0.3%)
腱炎	0	7 (2.2%)
斜頸	0	1 (0.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=318)	Exenatide (N=316)
腱痛	0	1 (0.3%)
腎および尿路障害	13 (4.1%)	9 (2.8%)
腎仙痛	3 (0.9%)	0
腎結石症	2 (0.6%)	3 (0.9%)
尿失禁	2 (0.6%)	0
尿路結石	1 (0.3%)	0
黄疸尿	1 (0.3%)	0
排尿困難	1 (0.3%)	1 (0.3%)
頻尿	1 (0.3%)	1 (0.3%)
多尿	1 (0.3%)	0
腎嚢胞	1 (0.3%)	2 (0.6%)
膀胱頸部閉塞	0	1 (0.3%)
血尿	0	1 (0.3%)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (0.3%)
妊娠	0	1 (0.3%)
生殖系および乳房障害	9 (2.8%)	13 (4.1%)
良性前立腺肥大症	3 (0.9%)	3 (0.9%)
勃起不全	2 (0.6%)	3 (0.9%)
亀頭包皮炎	1 (0.3%)	0
乳房痛	1 (0.3%)	0
前立腺炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)
陰部そう痒症	1 (0.3%)	0
亀頭炎	0	2 (0.6%)
機能障害性子宮出血	0	1 (0.3%)
腔出血	0	1 (0.3%)
前立腺腫大	0	1 (0.3%)
外陰腔痛	0	1 (0.3%)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	2 (0.6%)
大腸腺腫性ポリポーシス	0	1 (0.3%)
臍血腫	0	1 (0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	69 (21.7%)	51 (16.1%)
疲労	16 (5.0%)	9 (2.8%)
無力症	9 (2.8%)	10 (3.2%)
末梢性浮腫	6 (1.9%)	6 (1.9%)
注射部位紅斑	5 (1.6%)	0
注射部位疼痛	5 (1.6%)	0
注射部位そう痒感	5 (1.6%)	0
注射部位反応	5 (1.6%)	2 (0.6%)
発熱	5 (1.6%)	2 (0.6%)
胸痛	4 (1.3%)	2 (0.6%)
不快感	4 (1.3%)	0
注射部位血腫	3 (0.9%)	3 (0.9%)
注射部位発疹	3 (0.9%)	1 (0.3%)
疼痛	3 (0.9%)	2 (0.6%)
非心臓性胸痛	3 (0.9%)	3 (0.9%)
悪寒	2 (0.6%)	3 (0.9%)
インフルエンザ様疾患	2 (0.6%)	2 (0.6%)
倦怠感	2 (0.6%)	7 (2.2%)
浮腫	2 (0.6%)	1 (0.3%)
口渇	2 (0.6%)	0
適用部位疼痛	1 (0.3%)	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=318)	Exenatide (N=316)
異常感	1 (0.3%)	0
冷感	1 (0.3%)	3 (0.9%)
注射部位過敏反応	1 (0.3%)	0
注射部位炎症	1 (0.3%)	0
注射部位蕁麻疹	1 (0.3%)	0
注射部位不快感	1 (0.3%)	0
薬物不耐性	1 (0.3%)	0
胸部不快感	0	1 (0.3%)
顔面浮腫	0	2 (0.6%)
注射部位出血	0	1 (0.3%)
炎症	0	1 (0.3%)
血管穿刺部位疼痛	0	1 (0.3%)
<b>臨床検査</b>	<b>36 (11.3%)</b>	<b>45 (14.2%)</b>
リパーゼ増加	10 (3.1%)	12 (3.8%)
血中カルシウム増加	5 (1.6%)	5 (1.6%)
体重減少	5 (1.6%)	2 (0.6%)
血中アミラーゼ増加	3 (0.9%)	1 (0.3%)
血中クレアチニン増加	2 (0.6%)	1 (0.3%)
血中ブドウ糖減少	2 (0.6%)	3 (0.9%)
血中カリウム増加	2 (0.6%)	1 (0.3%)
血圧上昇	2 (0.6%)	1 (0.3%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.6%)	3 (0.9%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3%)	2 (0.6%)
血中カリウム減少	1 (0.3%)	1 (0.3%)
血中テストステロン減少	1 (0.3%)	0
血中トリグリセリド増加	1 (0.3%)	0
低比重リポ蛋白増加	1 (0.3%)	0
体重増加	1 (0.3%)	2 (0.6%)
振動検査異常	1 (0.3%)	0
胃内pH低下	1 (0.3%)	3 (0.9%)
隣酵素増加	1 (0.3%)	2 (0.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.3%)
出血時間延長	0	1 (0.3%)
血中コレステロール増加	0	1 (0.3%)
心雑音	0	2 (0.6%)
胸部X線異常	0	1 (0.3%)
心電図異常	0	1 (0.3%)
肝機能検査異常	0	1 (0.3%)
頸動脈雑音	0	1 (0.3%)
肝酵素上昇	0	2 (0.6%)
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	<b>32 (10.1%)</b>	<b>26 (8.2%)</b>
上顎炎	5 (1.6%)	0
転倒	4 (1.3%)	2 (0.6%)
関節捻挫	4 (1.3%)	3 (0.9%)
肉離れ	3 (0.9%)	3 (0.9%)
挫傷	3 (0.9%)	0
関節損傷	3 (0.9%)	3 (0.9%)
損傷	2 (0.6%)	1 (0.3%)
歯牙破折	2 (0.6%)	0
動物咬傷	1 (0.3%)	0
角膜擦過傷	1 (0.3%)	0
足骨折	1 (0.3%)	0
顎の骨折	1 (0.3%)	0
関節脱臼	1 (0.3%)	1 (0.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=318)	Exenatide (N=316)
ワクチン接種後症候群	1 (0.3%)	0
交通事故	1 (0.3%)	0
軟部組織損傷	1 (0.3%)	1 (0.3%)
皮下血腫	1 (0.3%)	0
腱断裂	1 (0.3%)	0
擦過傷	1 (0.3%)	1 (0.3%)
皮膚裂傷	1 (0.3%)	1 (0.3%)
胸部損傷	1 (0.3%)	0
上肢骨折	1 (0.3%)	0
処置による疼痛	1 (0.3%)	0
靭帯断裂	1 (0.3%)	0
脊柱損傷	1 (0.3%)	0
節足動物刺傷	0	1 (0.3%)
第2度熱傷	0	1 (0.3%)
手骨折	0	1 (0.3%)
企図的過量投与	0	1 (0.3%)
裂傷	0	1 (0.3%)
靭帯捻挫	0	1 (0.3%)
創傷	0	1 (0.3%)
熱傷	0	1 (0.3%)
期限切れの薬剤投与	0	4 (1.3%)
外科および内科処置	5 (1.6%)	3 (0.9%)
拔牙	3 (0.9%)	1 (0.3%)
鼻中隔手術	1 (0.3%)	0
白内障手術	1 (0.3%)	0
歯科インプラント埋込み	1 (0.3%)	0
臍帯ヘルニア修復	0	1 (0.3%)
肩回旋筋腱板修復	0	1 (0.3%)
社会環境	1 (0.3%)	1 (0.3%)
家庭内ストレス	1 (0.3%)	1 (0.3%)

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide group.

PGM=PRODOPSAVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6019\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_teae\_6019\_s\_t\_i.rtf (07JUL2011 - 17:50)

表 177 - 24 週間の投与期間での TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6019 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=318)	Exenatide (N=316)
Any class	221 (69.5%)	228 (72.2%)
感染症および寄生虫症	88 (27.7%)	70 (22.2%)
鼻咽頭炎	26 (8.2%)	18 (5.7%)
インフルエンザ	17 (5.3%)	16 (5.1%)
気管支炎	11 (3.5%)	9 (2.8%)
副鼻腔炎	8 (2.5%)	4 (1.3%)
上気道感染	8 (2.5%)	5 (1.6%)
尿路感染	5 (1.6%)	6 (1.9%)
胃腸炎	4 (1.3%)	7 (2.2%)
鼻炎	4 (1.3%)	1 (0.3%)
ウイルス性胃腸炎	3 (0.9%)	3 (0.9%)
咽頭炎	3 (0.9%)	3 (0.9%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=318)	Exenatide (N=316)
ウイルス感染	3 (0.9%)	1 (0.3%)
蜂巣炎	2 (0.6%)	0
真菌感染	2 (0.6%)	1 (0.3%)
皮膚真菌感染	2 (0.6%)	0
肺炎	2 (0.6%)	2 (0.6%)
皮膚感染	2 (0.6%)	0
歯膿瘍	2 (0.6%)	1 (0.3%)
口腔ヘルペス	2 (0.6%)	0
急性副鼻腔炎	1 (0.3%)	0
カンジダ症	1 (0.3%)	0
膀胱炎	1 (0.3%)	2 (0.6%)
耳感染	1 (0.3%)	0
毛包炎	1 (0.3%)	0
帯状疱疹	1 (0.3%)	0
咬傷感染	1 (0.3%)	0
迷路炎	1 (0.3%)	0
爪真菌症	1 (0.3%)	1 (0.3%)
歯冠周囲炎	1 (0.3%)	0
扁桃炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)
腔感染	1 (0.3%)	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.3%)	0
外陰部腔炎	1 (0.3%)	0
気道感染	1 (0.3%)	1 (0.3%)
回虫症	0	1 (0.3%)
丹毒	0	1 (0.3%)
限局性感染	0	1 (0.3%)
外耳炎	0	1 (0.3%)
敗血症性ショック	0	1 (0.3%)
創傷感染	0	1 (0.3%)
尿路性敗血症	0	1 (0.3%)
ダニ皮膚炎	0	1 (0.3%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (0.9%)	1 (0.3%)
甲状腺の良性新生物	1 (0.3%)	0
甲状腺新生物	1 (0.3%)	0
転移性新生物	1 (0.3%)	0
甲状腺癌	0	1 (0.3%)
血液およびリンパ系障害	1 (0.3%)	2 (0.6%)
好中球増加症	1 (0.3%)	0
貧血	0	1 (0.3%)
好中球減少症	0	1 (0.3%)
免疫系障害	5 (1.6%)	2 (0.6%)
薬物過敏症	3 (0.9%)	0
季節性アレルギー	2 (0.6%)	1 (0.3%)
食物アレルギー	0	1 (0.3%)
内分泌障害	1 (0.3%)	2 (0.6%)
粘液水腫	1 (0.3%)	0
甲状腺腫	0	1 (0.3%)
甲状腺機能低下症	0	1 (0.3%)
代謝および栄養障害	19 (6.0%)	41 (13.0%)
低血糖症	9 (2.8%)	26 (8.2%)
食欲減退	4 (1.3%)	11 (3.5%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=318)	Exenatide (N=316)
痛風	2 (0.6%)	1 (0.3%)
高血糖	1 (0.3%)	1 (0.3%)
高トリグリセリド血症	1 (0.3%)	1 (0.3%)
無自覚性低血糖	1 (0.3%)	0
食欲亢進	1 (0.3%)	0
脂質異常症	1 (0.3%)	0
高脂血症	1 (0.3%)	0
脱水	0	2 (0.6%)
高コレステロール血症	0	1 (0.3%)
高尿酸血症	0	1 (0.3%)
ビタミンB12欠乏	0	1 (0.3%)
<b>精神障害</b>	<b>21 (6.6%)</b>	<b>11 (3.5%)</b>
不安	8 (2.5%)	5 (1.6%)
うつ病	7 (2.2%)	2 (0.6%)
不眠症	2 (0.6%)	4 (1.3%)
睡眠障害	2 (0.6%)	0
感情障害	1 (0.3%)	0
強迫行為	1 (0.3%)	0
初期不眠症	1 (0.3%)	0
リビドー減退	1 (0.3%)	0
リビドー亢進	1 (0.3%)	0
リビドー消失	1 (0.3%)	0
落ち着きのなさ	1 (0.3%)	0
ストレス	1 (0.3%)	1 (0.3%)
双極性障害	1 (0.3%)	0
適応障害	1 (0.3%)	0
気力低下	0	1 (0.3%)
神経過敏	0	1 (0.3%)
パニック発作	0	1 (0.3%)
自殺企図	0	1 (0.3%)
<b>神経系障害</b>	<b>52 (16.4%)</b>	<b>52 (16.5%)</b>
頭痛	29 (9.1%)	25 (7.9%)
浮動性めまい	16 (5.0%)	26 (8.2%)
片頭痛	3 (0.9%)	0
糖尿病性ニューロパチー	2 (0.6%)	1 (0.3%)
味覚異常	2 (0.6%)	2 (0.6%)
振戦	2 (0.6%)	5 (1.6%)
味覚消失	1 (0.3%)	0
無嗅覚	1 (0.3%)	0
筋緊張低下	1 (0.3%)	0
嗜眠	1 (0.3%)	0
坐骨神経痛	1 (0.3%)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.3%)	0
失神	1 (0.3%)	0
平衡障害	1 (0.3%)	2 (0.6%)
肋間神経痛	1 (0.3%)	0
振動覚低下	1 (0.3%)	0
手根管症候群	0	1 (0.3%)
感覚鈍麻	0	1 (0.3%)
味覚減退	0	1 (0.3%)
記憶障害	0	1 (0.3%)
神経圧迫	0	1 (0.3%)
錯感覚	0	1 (0.3%)
嗅覚錯誤	0	1 (0.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=318)	Exenatide (N=316)
傾眠	0	3 (0.9%)
嗅覚減退	0	1 (0.3%)
認知障害	0	1 (0.3%)
<b>眼障害</b>	<b>7 (2.2%)</b>	<b>11 (3.5%)</b>
白内障	1 (0.3%)	0
結膜炎	1 (0.3%)	2 (0.6%)
眼痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)
眼瞼浮腫	1 (0.3%)	0
黄斑変性	1 (0.3%)	0
老視	1 (0.3%)	0
網膜症	1 (0.3%)	0
高血圧性網膜症	1 (0.3%)	0
霧視	1 (0.3%)	4 (1.3%)
硝子体剥離	1 (0.3%)	0
眼のアレルギー	0	1 (0.3%)
緑内障	0	1 (0.3%)
黄斑浮腫	0	1 (0.3%)
翼状片	0	1 (0.3%)
増殖性網膜症	0	1 (0.3%)
<b>耳および迷路障害</b>	<b>9 (2.8%)</b>	<b>6 (1.9%)</b>
回転性めまい	4 (1.3%)	2 (0.6%)
耳痛	2 (0.6%)	2 (0.6%)
耳管機能障害	1 (0.3%)	0
乗物酔い	1 (0.3%)	1 (0.3%)
鼓膜穿孔	1 (0.3%)	0
耳鳴	0	1 (0.3%)
<b>心臓障害</b>	<b>8 (2.5%)</b>	<b>5 (1.6%)</b>
頻脈	3 (0.9%)	1 (0.3%)
動悸	2 (0.6%)	1 (0.3%)
狭心症	1 (0.3%)	0
不整脈	1 (0.3%)	0
心房細動	1 (0.3%)	1 (0.3%)
急性心筋梗塞	0	1 (0.3%)
右脚ブロック	0	1 (0.3%)
<b>血管障害</b>	<b>18 (5.7%)</b>	<b>12 (3.8%)</b>
高血圧	13 (4.1%)	7 (2.2%)
低血圧	2 (0.6%)	2 (0.6%)
充血	1 (0.3%)	0
鎖骨下動脈狭窄	1 (0.3%)	0
ほてり	1 (0.3%)	0
血腫	0	1 (0.3%)
高血圧クリーゼ	0	1 (0.3%)
末梢冷感	0	2 (0.6%)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>17 (5.3%)</b>	<b>12 (3.8%)</b>
鼻出血	3 (0.9%)	0
口腔咽頭痛	3 (0.9%)	3 (0.9%)
喘息	2 (0.6%)	2 (0.6%)
咳嗽	2 (0.6%)	4 (1.3%)
アレルギー性鼻炎	2 (0.6%)	1 (0.3%)
気管支痙攣	1 (0.3%)	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.3%)	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=318)	Exenatide (N=316)
呼吸困難	1 (0.3%)	0
しゃっくり	1 (0.3%)	0
ラ音	1 (0.3%)	0
上気道咳症候群	1 (0.3%)	0
湿性咳嗽	0	1 (0.3%)
扁桃肥大	0	1 (0.3%)
<b>胃腸障害</b>	<b>137 (43.1%)</b>	<b>160 (50.6%)</b>
悪心	78 (24.5%)	111 (35.1%)
下痢	33 (10.4%)	42 (13.3%)
嘔吐	32 (10.1%)	42 (13.3%)
消化不良	16 (5.0%)	17 (5.4%)
上腹部痛	11 (3.5%)	9 (2.8%)
便秘	9 (2.8%)	12 (3.8%)
腹痛	8 (2.5%)	5 (1.6%)
腹部膨満	6 (1.9%)	7 (2.2%)
鼓腸	5 (1.6%)	11 (3.5%)
胃食道逆流性疾患	4 (1.3%)	4 (1.3%)
腹部不快感	3 (0.9%)	5 (1.6%)
胃炎	3 (0.9%)	3 (0.9%)
歯痛	2 (0.6%)	1 (0.3%)
臍ヘルニア	2 (0.6%)	0
心窩部不快感	2 (0.6%)	1 (0.3%)
異常便	1 (0.3%)	0
呼気臭	1 (0.3%)	0
おくび	1 (0.3%)	2 (0.6%)
排便回数増加	1 (0.3%)	0
血便排泄	1 (0.3%)	1 (0.3%)
鼠径ヘルニア	1 (0.3%)	0
過敏性腸症候群	1 (0.3%)	1 (0.3%)
流涎過多	1 (0.3%)	1 (0.3%)
裂肛	0	1 (0.3%)
口内乾燥	0	1 (0.3%)
嚥下障害	0	1 (0.3%)
小腸炎	0	1 (0.3%)
変色便	0	1 (0.3%)
胃拡張	0	1 (0.3%)
消化器痛	0	2 (0.6%)
胃酸過多	0	1 (0.3%)
便通不規則	0	1 (0.3%)
叢生菌列	0	1 (0.3%)
<b>肝胆道系障害</b>	<b>2 (0.6%)</b>	<b>3 (0.9%)</b>
脂肪肝	2 (0.6%)	2 (0.6%)
胆石症	1 (0.3%)	1 (0.3%)
胆嚢炎	0	1 (0.3%)
肝嚢胞	0	1 (0.3%)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>28 (8.8%)</b>	<b>16 (5.1%)</b>
多汗症	6 (1.9%)	3 (0.9%)
そう痒症	6 (1.9%)	0
蕁麻疹	4 (1.3%)	0
アレルギー性皮膚炎	2 (0.6%)	0
発疹	2 (0.6%)	1 (0.3%)
水疱	1 (0.3%)	0
頭部黴癬疹	1 (0.3%)	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=318)	Exenatide (N=316)
皮膚炎	1 (0.3%)	0
湿疹	1 (0.3%)	3 (0.9%)
多形紅斑	1 (0.3%)	0
斑	1 (0.3%)	0
丘疹	1 (0.3%)	0
そう痒性皮膚	1 (0.3%)	0
皮膚刺激	1 (0.3%)	0
皮膚反応	1 (0.3%)	0
糖尿病性潰瘍	1 (0.3%)	0
脱毛症	0	1 (0.3%)
皮膚囊腫	0	1 (0.3%)
斑状出血	0	1 (0.3%)
紅斑	0	3 (0.9%)
脂漏性皮膚炎	0	2 (0.6%)
皮膚病変	0	1 (0.3%)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>33 (10.4%)</b>	<b>29 (9.2%)</b>
関節痛	10 (3.1%)	5 (1.6%)
背部痛	7 (2.2%)	9 (2.8%)
四肢痛	5 (1.6%)	1 (0.3%)
滑液包炎	4 (1.3%)	0
肋軟骨炎	2 (0.6%)	0
頸部痛	2 (0.6%)	2 (0.6%)
筋骨格系胸痛	2 (0.6%)	0
関節滲出液	1 (0.3%)	0
筋力低下	1 (0.3%)	2 (0.6%)
筋骨格痛	1 (0.3%)	3 (0.9%)
筋肉痛	1 (0.3%)	2 (0.6%)
関節リウマチ	1 (0.3%)	0
腱鞘炎	1 (0.3%)	0
関節可動域低下	1 (0.3%)	0
骨減少症	1 (0.3%)	0
関節炎	0	1 (0.3%)
筋固縮	0	1 (0.3%)
筋痙縮	0	3 (0.9%)
変形性関節症	0	3 (0.9%)
足底筋膜炎	0	1 (0.3%)
腱炎	0	1 (0.3%)
斜頸	0	1 (0.3%)
腱痛	0	1 (0.3%)
<b>腎および尿路障害</b>	<b>4 (1.3%)</b>	<b>4 (1.3%)</b>
排尿困難	1 (0.3%)	0
腎結石症	1 (0.3%)	3 (0.9%)
頻尿	1 (0.3%)	0
腎仙痛	1 (0.3%)	0
腎嚢胞	0	1 (0.3%)
<b>妊娠、産褥および周産期の状態</b>	<b>0</b>	<b>1 (0.3%)</b>
妊娠	0	1 (0.3%)
<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>3 (0.9%)</b>	<b>5 (1.6%)</b>
良性前立腺肥大症	1 (0.3%)	0
陰部そう痒症	1 (0.3%)	0
勃起不全	1 (0.3%)	3 (0.9%)
亀頭炎	0	1 (0.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=318)	Exenatide (N=316)
外陰腫痛	0	1 (0.3%)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.3%)
臍血腫	0	1 (0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	53 (16.7%)	40 (12.7%)
疲労	11 (3.5%)	7 (2.2%)
無力症	5 (1.6%)	8 (2.5%)
注射部位紅斑	5 (1.6%)	0
注射部位そう痒感	5 (1.6%)	0
注射部位反応	5 (1.6%)	2 (0.6%)
末梢性浮腫	5 (1.6%)	3 (0.9%)
不快感	4 (1.3%)	0
注射部位疼痛	4 (1.3%)	0
胸痛	3 (0.9%)	0
注射部位血腫	3 (0.9%)	2 (0.6%)
注射部位発疹	3 (0.9%)	1 (0.3%)
悪寒	2 (0.6%)	3 (0.9%)
倦怠感	2 (0.6%)	5 (1.6%)
発熱	2 (0.6%)	1 (0.3%)
適用部位疼痛	1 (0.3%)	0
異常感	1 (0.3%)	0
冷感	1 (0.3%)	3 (0.9%)
注射部位過敏反応	1 (0.3%)	0
注射部位蕁麻疹	1 (0.3%)	0
浮腫	1 (0.3%)	0
疼痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)
注射部位不快感	1 (0.3%)	0
薬物不耐性	1 (0.3%)	0
胸部不快感	0	1 (0.3%)
顔面浮腫	0	1 (0.3%)
インフルエンザ様疾患	0	1 (0.3%)
炎症	0	1 (0.3%)
非心臓性胸痛	0	2 (0.6%)
血管穿刺部位疼痛	0	1 (0.3%)
臨床検査	17 (5.3%)	24 (7.6%)
リパーゼ増加	6 (1.9%)	7 (2.2%)
血中アマラーゼ増加	3 (0.9%)	1 (0.3%)
血中ブドウ糖減少	2 (0.6%)	1 (0.3%)
血中カリウム増加	2 (0.6%)	1 (0.3%)
体重減少	2 (0.6%)	2 (0.6%)
血中カルシトニン増加	1 (0.3%)	1 (0.3%)
血中クレアチニン増加	1 (0.3%)	1 (0.3%)
血中テストステロン減少	1 (0.3%)	0
振動検査異常	1 (0.3%)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.3%)
出血時間延長	0	1 (0.3%)
心雑音	0	1 (0.3%)
心電図異常	0	1 (0.3%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	3 (0.9%)
肝機能検査異常	0	1 (0.3%)
体重増加	0	1 (0.3%)
頸動脈雑音	0	1 (0.3%)
隣酵素増加	0	2 (0.6%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=318)	Exenatide (N=316)
傷害、中毒および処置合併症	14 (4.4%)	7 (2.2%)
上顎炎	2 (0.6%)	0
転倒	2 (0.6%)	1 (0.3%)
関節捻挫	2 (0.6%)	0
肉離れ	2 (0.6%)	1 (0.3%)
関節損傷	2 (0.6%)	1 (0.3%)
角膜擦過傷	1 (0.3%)	0
軟部組織損傷	1 (0.3%)	0
皮下血腫	1 (0.3%)	0
擦過傷	1 (0.3%)	0
挫傷	1 (0.3%)	0
歯牙破折	1 (0.3%)	0
節足動物刺傷	0	1 (0.3%)
第2度熱傷	0	1 (0.3%)
靭帯捻挫	0	1 (0.3%)
期限切れの薬剤投与	0	2 (0.6%)
外科および内科処置	2 (0.6%)	2 (0.6%)
鼻中隔手術	1 (0.3%)	0
抜歯	1 (0.3%)	1 (0.3%)
歯科インプラント埋込み	1 (0.3%)	0
肩回旋筋腱板修復	0	1 (0.3%)
社会環境	1 (0.3%)	0
家庭内ストレス	1 (0.3%)	0

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide group.

PGM=PRODOPSAVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6019m\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_teae\_6019m\_s\_t\_i.rtf (07JUL2011 - 17:53)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 178 - 全評価期間での治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6019 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=318)	Exenatide (N=316)
Any class	167 (52.5%)	173 (54.7%)
感染症および寄生虫症	9 (2.8%)	5 (1.6%)
インフルエンザ	2 (0.6%)	1 (0.3%)
副鼻腔炎	2 (0.6%)	0
気管支炎	1 (0.3%)	0
カンジダ症	1 (0.3%)	0
胃腸炎	1 (0.3%)	2 (0.6%)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.3%)	0
迷路炎	1 (0.3%)	0
膿疱性皮疹	1 (0.3%)	0
上気道感染	1 (0.3%)	1 (0.3%)
尿路感染	1 (0.3%)	0
皮膚感染	0	1 (0.3%)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2 (0.6%)	0
転移性新生物	1 (0.3%)	0
腎新生物	1 (0.3%)	0
血液およびリンパ系障害	2 (0.6%)	1 (0.3%)
貧血	1 (0.3%)	0
好中球増加症	1 (0.3%)	0
好中球減少症	0	1 (0.3%)
免疫系障害	1 (0.3%)	0
薬物過敏症	1 (0.3%)	0
内分泌障害	0	1 (0.3%)
甲状腺腫	0	1 (0.3%)
代謝および栄養障害	23 (7.2%)	42 (13.3%)
低血糖症	10 (3.1%)	33 (10.4%)
食欲減退	4 (1.3%)	11 (3.5%)
高血糖	3 (0.9%)	1 (0.3%)
無自覚性低血糖	2 (0.6%)	2 (0.6%)
食欲亢進	2 (0.6%)	0
痛風	1 (0.3%)	0
高トリグリセリド血症	1 (0.3%)	0
高脂血症	1 (0.3%)	1 (0.3%)
脱水	0	1 (0.3%)
満腹感欠如	0	1 (0.3%)
精神障害	4 (1.3%)	2 (0.6%)
強迫行為	1 (0.3%)	0
不眠症	1 (0.3%)	2 (0.6%)
リビドー亢進	1 (0.3%)	0
落ち着きのなさ	1 (0.3%)	0
神経過敏	0	1 (0.3%)
神経系障害	33 (10.4%)	33 (10.4%)
頭痛	18 (5.7%)	15 (4.7%)
浮動性めまい	10 (3.1%)	18 (5.7%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=318)	Exenatide (N=316)
味覚異常	2 (0.6%)	0
緊張性頭痛	2 (0.6%)	0
味覚消失	1 (0.3%)	0
無嗅覚	1 (0.3%)	0
筋緊張低下	1 (0.3%)	0
嗜眠	1 (0.3%)	0
片頭痛	1 (0.3%)	0
錯感覚	1 (0.3%)	0
振戦	1 (0.3%)	2 (0.6%)
糖尿病性ニューロパチー	0	1 (0.3%)
感覚鈍麻	0	1 (0.3%)
味覚減退	0	1 (0.3%)
嗅覚錯誤	0	1 (0.3%)
傾眠	0	2 (0.6%)
失神	0	1 (0.3%)
平衡障害	0	1 (0.3%)
嗅覚減退	0	1 (0.3%)
認知障害	0	1 (0.3%)
眼障害	4 (1.3%)	2 (0.6%)
霧視	2 (0.6%)	2 (0.6%)
結膜炎	1 (0.3%)	0
老視	1 (0.3%)	0
耳および迷路障害	1 (0.3%)	2 (0.6%)
回転性めまい	1 (0.3%)	1 (0.3%)
乗物酔い	0	1 (0.3%)
心臓障害	3 (0.9%)	0
頻脈	2 (0.6%)	0
左脚ブロック	1 (0.3%)	0
血管障害	5 (1.6%)	3 (0.9%)
高血圧	4 (1.3%)	0
ほてり	1 (0.3%)	0
血腫	0	1 (0.3%)
低血圧	0	1 (0.3%)
末梢冷感	0	1 (0.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.9%)	1 (0.3%)
鼻出血	1 (0.3%)	0
しゃっくり	1 (0.3%)	0
鼻漏	1 (0.3%)	0
高酸素症	0	1 (0.3%)
胃腸障害	119 (37.4%)	138 (43.7%)
悪心	80 (25.2%)	100 (31.6%)
下痢	32 (10.1%)	34 (10.8%)
嘔吐	29 (9.1%)	38 (12.0%)
消化不良	12 (3.8%)	17 (5.4%)
腹痛	8 (2.5%)	6 (1.9%)
便秘	8 (2.5%)	10 (3.2%)
腹部膨満	7 (2.2%)	6 (1.9%)
上腹部痛	6 (1.9%)	11 (3.5%)
鼓腸	6 (1.9%)	10 (3.2%)
胃食道逆流性疾患	4 (1.3%)	4 (1.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=318)	Exenatide (N=316)
腹部不快感	3 (0.9%)	4 (1.3%)
胃炎	3 (0.9%)	1 (0.3%)
心窩部不快感	2 (0.6%)	1 (0.3%)
異常便	1 (0.3%)	0
おくび	1 (0.3%)	2 (0.6%)
排便回数増加	1 (0.3%)	0
舌痛	1 (0.3%)	0
レッチング	1 (0.3%)	0
流涎過多	1 (0.3%)	0
口内炎	1 (0.3%)	0
口内乾燥	0	1 (0.3%)
嚥下障害	0	1 (0.3%)
硬便	0	1 (0.3%)
消化器痛	0	2 (0.6%)
裂孔ヘルニア	0	1 (0.3%)
胃酸過多	0	1 (0.3%)
過敏性腸症候群	0	1 (0.3%)
肝胆道系障害	5 (1.6%)	0
脂肪肝	2 (0.6%)	0
急性胆嚢炎	1 (0.3%)	0
慢性胆嚢炎	1 (0.3%)	0
胆石症	1 (0.3%)	0
皮膚および皮下組織障害	18 (5.7%)	10 (3.2%)
多汗症	4 (1.3%)	5 (1.6%)
蕁麻疹	3 (0.9%)	0
脱毛症	2 (0.6%)	0
そう痒症	2 (0.6%)	0
頭部皰糠疹	1 (0.3%)	0
皮膚炎	1 (0.3%)	0
多形紅斑	1 (0.3%)	0
発疹	1 (0.3%)	1 (0.3%)
そう痒性皮疹	1 (0.3%)	0
皮膚刺激	1 (0.3%)	0
皮膚反応	1 (0.3%)	0
皮下結節	1 (0.3%)	0
全身性そう痒症	1 (0.3%)	0
冷汗	0	1 (0.3%)
斑状出血	0	1 (0.3%)
湿疹	0	2 (0.6%)
紅斑	0	1 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	4 (1.3%)	2 (0.6%)
筋骨格系胸痛	2 (0.6%)	0
関節痛	1 (0.3%)	0
滑液包炎	1 (0.3%)	0
筋骨格痛	1 (0.3%)	0
四肢痛	1 (0.3%)	0
腱鞘炎	1 (0.3%)	0
筋力低下	0	2 (0.6%)
腎および尿路障害	2 (0.6%)	0
黄疸尿	1 (0.3%)	0
頻尿	1 (0.3%)	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=318)	Exenatide (N=316)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.3%)
勃起不全	0	1 (0.3%)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.3%)
臍血腫	0	1 (0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	44 (13.8%)	16 (5.1%)
疲労	7 (2.2%)	2 (0.6%)
無力症	5 (1.6%)	5 (1.6%)
注射部位疼痛	5 (1.6%)	0
注射部位そう痒感	5 (1.6%)	0
注射部位反応	5 (1.6%)	2 (0.6%)
注射部位紅斑	4 (1.3%)	0
注射部位発疹	3 (0.9%)	1 (0.3%)
悪寒	2 (0.6%)	0
不快感	2 (0.6%)	0
注射部位血腫	2 (0.6%)	1 (0.3%)
倦怠感	2 (0.6%)	3 (0.9%)
適用部位疼痛	1 (0.3%)	0
胸痛	1 (0.3%)	0
異常感	1 (0.3%)	0
冷感	1 (0.3%)	2 (0.6%)
注射部位過敏反応	1 (0.3%)	0
注射部位炎症	1 (0.3%)	0
注射部位蕁麻疹	1 (0.3%)	0
末梢性浮腫	1 (0.3%)	0
発熱	1 (0.3%)	0
注射部位不快感	1 (0.3%)	0
注射部位出血	0	1 (0.3%)
非心臓性胸痛	0	1 (0.3%)
臨床検査	12 (3.8%)	14 (4.4%)
リパーゼ増加	5 (1.6%)	7 (2.2%)
血中カルシウム増加	4 (1.3%)	2 (0.6%)
血中ブドウ糖減少	2 (0.6%)	2 (0.6%)
体重減少	1 (0.3%)	0
酵素増加	1 (0.3%)	1 (0.3%)
血中アミラーゼ増加	0	1 (0.3%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.3%)
肝機能検査異常	0	1 (0.3%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.3%)	4 (1.3%)
皮下血腫	1 (0.3%)	0
軟部組織損傷	0	1 (0.3%)
期限切れの薬剤投与	0	3 (0.9%)

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE related to investigational product.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide group.

PGM=PRODOPS\AVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6019\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_relation\_6019\_s\_t\_i.rtf (07JUL2011 - 17:51)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 179 - 24 週間の投与期間での治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団  
(EFC6019 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=318)	Exenatide (N=316)
Any class	146 (45.9%)	158 (50.0%)
感染症および寄生虫症	4 (1.3%)	2 (0.6%)
カンジダ症	1 (0.3%)	0
ウイルス性胃腸炎	1 (0.3%)	0
迷路炎	1 (0.3%)	0
副鼻腔炎	1 (0.3%)	0
尿路感染	1 (0.3%)	0
胃腸炎	0	1 (0.3%)
上気道感染	0	1 (0.3%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.3%)	0
転移性新生物	1 (0.3%)	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.3%)
好中球減少症	0	1 (0.3%)
免疫系障害	1 (0.3%)	0
薬物過敏症	1 (0.3%)	0
内分泌障害	0	1 (0.3%)
甲状腺腫	0	1 (0.3%)
代謝および栄養障害	12 (3.8%)	26 (8.2%)
低血糖症	6 (1.9%)	16 (5.1%)
食欲減退	3 (0.9%)	11 (3.5%)
痛風	1 (0.3%)	0
高トリグリセリド血症	1 (0.3%)	0
無自覚性低血糖	1 (0.3%)	0
食欲亢進	1 (0.3%)	0
脱水	0	1 (0.3%)
高血糖	0	1 (0.3%)
精神障害	4 (1.3%)	2 (0.6%)
強迫行為	1 (0.3%)	0
不眠症	1 (0.3%)	2 (0.6%)
リビドー亢進	1 (0.3%)	0
落ち着きのなさ	1 (0.3%)	0
神経過敏	0	1 (0.3%)
神経系障害	26 (8.2%)	32 (10.1%)
頭痛	12 (3.8%)	14 (4.4%)
浮動性めまい	9 (2.8%)	18 (5.7%)
味覚異常	2 (0.6%)	0
味覚消失	1 (0.3%)	0
無嗅覚	1 (0.3%)	0
筋緊張低下	1 (0.3%)	0
嗜眠	1 (0.3%)	0
片頭痛	1 (0.3%)	0
振戦	1 (0.3%)	2 (0.6%)
糖尿病性ニューロパチー	0	1 (0.3%)
感覚鈍麻	0	1 (0.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=318)	Exenatide (N=316)
味覚減退	0	1 (0.3%)
嗅覚錯誤	0	1 (0.3%)
傾眠	0	2 (0.6%)
平衡障害	0	1 (0.3%)
嗅覚減退	0	1 (0.3%)
認知障害	0	1 (0.3%)
眼障害	3 (0.9%)	2 (0.6%)
結膜炎	1 (0.3%)	0
老視	1 (0.3%)	0
霧視	1 (0.3%)	2 (0.6%)
耳および迷路障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)
回転性めまい	1 (0.3%)	0
乗物酔い	0	1 (0.3%)
心臓障害	2 (0.6%)	0
頻脈	2 (0.6%)	0
血管障害	2 (0.6%)	3 (0.9%)
高血圧	1 (0.3%)	0
ほてり	1 (0.3%)	0
血腫	0	1 (0.3%)
低血圧	0	1 (0.3%)
末梢冷感	0	1 (0.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.6%)	0
鼻出血	1 (0.3%)	0
しゃっくり	1 (0.3%)	0
胃腸障害	107 (33.6%)	131 (41.5%)
悪心	72 (22.6%)	96 (30.4%)
下痢	26 (8.2%)	30 (9.5%)
嘔吐	26 (8.2%)	34 (10.8%)
消化不良	10 (3.1%)	13 (4.1%)
腹痛	7 (2.2%)	5 (1.6%)
腹部膨満	6 (1.9%)	6 (1.9%)
上腹部痛	5 (1.6%)	8 (2.5%)
便秘	5 (1.6%)	9 (2.8%)
鼓腸	4 (1.3%)	10 (3.2%)
胃食道逆流性疾患	3 (0.9%)	4 (1.3%)
腹部不快感	2 (0.6%)	3 (0.9%)
心窩部不快感	2 (0.6%)	1 (0.3%)
異常便	1 (0.3%)	0
おくび	1 (0.3%)	2 (0.6%)
排便回数増加	1 (0.3%)	0
流涎過多	1 (0.3%)	0
口内乾燥	0	1 (0.3%)
嚥下障害	0	1 (0.3%)
胃炎	0	1 (0.3%)
消化器痛	0	2 (0.6%)
胃酸過多	0	1 (0.3%)
過敏性腸症候群	0	1 (0.3%)
皮膚および皮下組織障害	15 (4.7%)	8 (2.5%)
多汗症	4 (1.3%)	3 (0.9%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=318)	Exenatide (N=316)
蕁麻疹	3 (0.9%)	0
そう痒症	2 (0.6%)	0
頭部靴癩疹	1 (0.3%)	0
皮膚炎	1 (0.3%)	0
多形紅斑	1 (0.3%)	0
発疹	1 (0.3%)	1 (0.3%)
そう痒性皮膚疹	1 (0.3%)	0
皮膚刺激	1 (0.3%)	0
皮膚反応	1 (0.3%)	0
斑状出血	0	1 (0.3%)
湿疹	0	2 (0.6%)
紅斑	0	1 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	4 (1.3%)	2 (0.6%)
筋骨格系胸痛	2 (0.6%)	0
関節痛	1 (0.3%)	0
滑液包炎	1 (0.3%)	0
筋骨格痛	1 (0.3%)	0
四肢痛	1 (0.3%)	0
腱鞘炎	1 (0.3%)	0
筋力低下	0	2 (0.6%)
腎および尿路障害	1 (0.3%)	0
頻尿	1 (0.3%)	0
生殖系および乳房障害	0	1 (0.3%)
勃起不全	0	1 (0.3%)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.3%)
臍血腫	0	1 (0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	39 (12.3%)	15 (4.7%)
疲労	7 (2.2%)	2 (0.6%)
注射部位そう痒感	5 (1.6%)	0
注射部位反応	5 (1.6%)	2 (0.6%)
注射部位紅斑	4 (1.3%)	0
注射部位疼痛	4 (1.3%)	0
無力症	3 (0.9%)	4 (1.3%)
注射部位発疹	3 (0.9%)	1 (0.3%)
悪寒	2 (0.6%)	0
不快感	2 (0.6%)	0
注射部位血腫	2 (0.6%)	1 (0.3%)
倦怠感	2 (0.6%)	2 (0.6%)
適用部位疼痛	1 (0.3%)	0
異常感	1 (0.3%)	0
冷感	1 (0.3%)	2 (0.6%)
注射部位過敏反応	1 (0.3%)	0
注射部位蕁麻疹	1 (0.3%)	0
末梢性浮腫	1 (0.3%)	0
発熱	1 (0.3%)	0
注射部位不快感	1 (0.3%)	0
非心臓性胸痛	0	1 (0.3%)
臨床検査	6 (1.9%)	8 (2.5%)
リパーゼ増加	3 (0.9%)	4 (1.3%)
血中ブドウ糖減少	2 (0.6%)	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=318)	Exenatide (N=316)
血中カルシトニン増加	1 (0.3%)	1 (0.3%)
血中アミラーゼ増加	0	1 (0.3%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.3%)
肝機能検査異常	0	1 (0.3%)
膵酵素増加	0	1 (0.3%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.3%)	1 (0.3%)
皮下血腫	1 (0.3%)	0
期限切れの薬剤投与	0	1 (0.3%)

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE related to investigational product.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide group.

PGM=PRODOPSAVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6019m\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_relation\_6019m\_s\_t\_i.rtf (07JUL2011 - 17:54)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 180 - 全評価期間での治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6019 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=318)	Exenatide (N=316)
Any class	45 (14.2%)	45 (14.2%)
感染症および寄生虫症	2 (0.6%)	0
気管支炎	1 (0.3%)	0
敗血症	1 (0.3%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
転移性新生物	1 (0.3%)	0
隣癌	0	1 (0.3%)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.3%)
好中球減少症	0	1 (0.3%)
免疫系障害	1 (0.3%)	0
薬物過敏症	1 (0.3%)	0
代謝および栄養障害	1 (0.3%)	2 (0.6%)
高血糖	1 (0.3%)	0
低血糖症	0	1 (0.3%)
食欲減退	0	1 (0.3%)
神経系障害	3 (0.9%)	7 (2.2%)
頭痛	2 (0.6%)	2 (0.6%)
筋緊張低下	1 (0.3%)	0
浮動性めまい	0	4 (1.3%)
味覚減退	0	1 (0.3%)
傾眠	0	1 (0.3%)
嗅覚減退	0	1 (0.3%)
認知障害	0	1 (0.3%)
眼障害	0	2 (0.6%)
眼痛	0	1 (0.3%)
霧視	0	1 (0.3%)
耳および迷路障害	0	2 (0.6%)
乗物酔い	0	1 (0.3%)
回転性めまい	0	1 (0.3%)
心臓障害	2 (0.6%)	2 (0.6%)
不整脈	1 (0.3%)	0
心筋虚血	1 (0.3%)	0
急性心筋梗塞	0	1 (0.3%)
心筋梗塞	0	1 (0.3%)
胃腸障害	24 (7.5%)	27 (8.5%)
悪心	15 (4.7%)	19 (6.0%)
下痢	6 (1.9%)	6 (1.9%)
嘔吐	4 (1.3%)	10 (3.2%)
腹痛	1 (0.3%)	3 (0.9%)
上腹部痛	1 (0.3%)	0
便秘	1 (0.3%)	0
痔核	1 (0.3%)	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=318)	Exenatide (N=316)
消化不良	0	1 (0.3%)
消化器痛	0	1 (0.3%)
過敏性腸症候群	0	1 (0.3%)
肝胆道系障害	0	1 (0.3%)
胆石症	0	1 (0.3%)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)
皮膚炎	1 (0.3%)	0
多汗症	0	1 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3%)	0
関節リウマチ	1 (0.3%)	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (0.3%)
妊娠	0	1 (0.3%)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.3%)
勃起不全	0	1 (0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (1.6%)	3 (0.9%)
注射部位過敏反応	1 (0.3%)	0
注射部位疼痛	1 (0.3%)	0
注射部位反応	1 (0.3%)	0
倦怠感	1 (0.3%)	1 (0.3%)
発熱	1 (0.3%)	0
疲労	0	2 (0.6%)
臨床検査	6 (1.9%)	4 (1.3%)
血中カルシトニン増加	3 (0.9%)	0
リパーゼ増加	1 (0.3%)	1 (0.3%)
体重減少	1 (0.3%)	1 (0.3%)
隣酵素増加	1 (0.3%)	1 (0.3%)
血中アミラーゼ増加	0	1 (0.3%)
肝機能検査異常	0	1 (0.3%)

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE leading to permanent treatment discontinuation.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide group.

PGM=PRODOPS\AVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6019\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_discont\_6019\_s\_t\_i.rtf (07JUL2011 - 17:52)

表 181 - 24 週間の投与期間での治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団  
(EFC6019 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=318)	Exenatide (N=316)
Any class	33 (10.4%)	41 (13.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.3%)	0
転移性新生物	1 (0.3%)	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.3%)
好中球減少症	0	1 (0.3%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=318)	Exenatide (N=316)
免疫系障害	1 (0.3%)	0
薬物過敏症	1 (0.3%)	0
代謝および栄養障害	0	2 (0.6%)
低血糖症	0	1 (0.3%)
食欲減退	0	1 (0.3%)
神経系障害	2 (0.6%)	7 (2.2%)
頭痛	1 (0.3%)	2 (0.6%)
筋緊張低下	1 (0.3%)	0
浮動性めまい	0	4 (1.3%)
味覚減退	0	1 (0.3%)
傾眠	0	1 (0.3%)
嗅覚減退	0	1 (0.3%)
認知障害	0	1 (0.3%)
眼障害	0	2 (0.6%)
眼痛	0	1 (0.3%)
霧視	0	1 (0.3%)
耳および迷路障害	0	1 (0.3%)
乗物酔い	0	1 (0.3%)
心臓障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)
不整脈	1 (0.3%)	0
急性心筋梗塞	0	1 (0.3%)
胃腸障害	20 (6.3%)	24 (7.6%)
悪心	13 (4.1%)	16 (5.1%)
下痢	4 (1.3%)	6 (1.9%)
嘔吐	4 (1.3%)	10 (3.2%)
上腹部痛	1 (0.3%)	0
便秘	1 (0.3%)	0
腹痛	0	3 (0.9%)
消化不良	0	1 (0.3%)
消化器痛	0	1 (0.3%)
過敏性腸症候群	0	1 (0.3%)
肝胆道系障害	0	1 (0.3%)
胆石症	0	1 (0.3%)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)
皮膚炎	1 (0.3%)	0
多汗症	0	1 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3%)	0
関節リウマチ	1 (0.3%)	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (0.3%)
妊娠	0	1 (0.3%)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.3%)
勃起不全	0	1 (0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (1.6%)	3 (0.9%)
注射部位過敏反応	1 (0.3%)	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=318)	Exenatide (N=316)
注射部位疼痛	1 (0.3%)	0
注射部位反応	1 (0.3%)	0
倦怠感	1 (0.3%)	1 (0.3%)
発熱	1 (0.3%)	0
疲労	0	2 (0.6%)
臨床検査	2 (0.6%)	4 (1.3%)
血中カルシトニン増加	1 (0.3%)	0
リパーゼ増加	1 (0.3%)	1 (0.3%)
血中アミラーゼ増加	0	1 (0.3%)
肝機能検査異常	0	1 (0.3%)
体重減少	0	1 (0.3%)
膵酵素増加	0	1 (0.3%)

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE leading to permanent treatment discontinuation.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide group.

PGM=PRODOPS\AVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6019m\_s\_t.sas  
 OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_discont\_6019m\_s\_t\_i.rtf (07JUL2011 - 17:55)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 182 - 全評価期間での重篤な TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6019 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=318)	Exenatide (N=316)
Any class	26 (8.2%)	22 (7.0%)
感染症および寄生虫症	7 (2.2%)	4 (1.3%)
敗血症	2 (0.6%)	0
虫垂炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)
気管支炎	1 (0.3%)	0
肺炎	1 (0.3%)	0
急性腎盂腎炎	1 (0.3%)	0
上気道感染	1 (0.3%)	0
蜂巣炎	0	1 (0.3%)
敗血症性ショック	0	1 (0.3%)
尿路性敗血症	0	1 (0.3%)
細菌性肺炎	0	1 (0.3%)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	3 (0.9%)	3 (0.9%)
肺の良性新生物	1 (0.3%)	0
胃腸間質性腫瘍	1 (0.3%)	0
転移性新生物	1 (0.3%)	0
膵癌	0	1 (0.3%)
前立腺癌	0	1 (0.3%)
甲状腺癌	0	1 (0.3%)
精神障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)
不安	1 (0.3%)	0
自殺企図	0	1 (0.3%)
神経系障害	3 (0.9%)	4 (1.3%)
頸動脈狭窄	1 (0.3%)	0
坐骨神経痛	1 (0.3%)	0
失神	1 (0.3%)	1 (0.3%)
意識消失	0	1 (0.3%)
顔面不全麻痺	0	1 (0.3%)
認知障害	0	1 (0.3%)
眼障害	1 (0.3%)	0
網膜症	1 (0.3%)	0
心臓障害	3 (0.9%)	3 (0.9%)
不整脈	1 (0.3%)	0
心房細動	1 (0.3%)	1 (0.3%)
心筋虚血	1 (0.3%)	0
急性心筋梗塞	0	1 (0.3%)
心筋梗塞	0	1 (0.3%)
血管障害	2 (0.6%)	2 (0.6%)
血腫	1 (0.3%)	0
鎖骨下動脈狭窄	1 (0.3%)	0
低血圧	0	2 (0.6%)
胃腸障害	3 (0.9%)	0
痔核	1 (0.3%)	0
鼠径ヘルニア	1 (0.3%)	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=318)	Exenatide (N=316)
腹部ヘルニア	1 (0.3%)	0
肝胆道系障害	1 (0.3%)	2 (0.6%)
急性胆嚢炎	1 (0.3%)	0
胆嚢炎	0	1 (0.3%)
慢性胆嚢炎	0	1 (0.3%)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.3%)	0
蕁麻疹	1 (0.3%)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.3%)
筋骨格系胸痛	0	1 (0.3%)
生殖系および乳房障害	0	2 (0.6%)
良性前立腺肥大症	0	1 (0.3%)
前立腺炎	0	1 (0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.6%)	2 (0.6%)
発熱	1 (0.3%)	0
非心臓性胸痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)
疼痛	0	1 (0.3%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.3%)	1 (0.3%)
腱断裂	1 (0.3%)	0
企図的過量投与	0	1 (0.3%)

n (%) = number and percentage of patients with at least one serious TEAE.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide group.

PGM=PRODOPSAVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6019\_s\_t.sas  
OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_serious\_6019\_s\_t\_i.rtf (07JUL2011 - 17:51)

表 183 - 24 週間の投与期間での重篤な TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC6019 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=318)	Exenatide (N=316)
Any class	9 (2.8%)	7 (2.2%)
感染症および寄生虫症	2 (0.6%)	1 (0.3%)
肺炎	1 (0.3%)	0
上気道感染	1 (0.3%)	0
敗血症性ショック	0	1 (0.3%)
尿路性敗血症	0	1 (0.3%)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.3%)	0
転移性新生物	1 (0.3%)	0
神経系障害	2 (0.6%)	1 (0.3%)
坐骨神経痛	1 (0.3%)	0
失神	1 (0.3%)	0
認知障害	0	1 (0.3%)
眼障害	1 (0.3%)	0
網膜症	1 (0.3%)	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=318)	Exenatide (N=316)
心臓障害	1 (0.3%)	2 (0.6%)
不整脈	1 (0.3%)	0
急性心筋梗塞	0	1 (0.3%)
心房細動	0	1 (0.3%)
血管障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)
鎖骨下動脈狭窄	1 (0.3%)	0
低血圧	0	1 (0.3%)
肝胆道系障害	0	1 (0.3%)
胆嚢炎	0	1 (0.3%)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.3%)	0
蕁麻疹	1 (0.3%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.3%)	1 (0.3%)
発熱	1 (0.3%)	0
疼痛	0	1 (0.3%)

n (%) = number and percentage of patients with at least one serious TEAE.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide group.

PGM=PRODOPS\AVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_6019m\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_serious\_6019m\_s\_t\_i.rtf (07JUL2011 - 17:54)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

2.31 [EFC10780] 2型糖尿病患者対象第III相実薬対照試験〔海外〕（参考資料）

[添付資料番号 5.3.5.1-10]

2.31.1 概要

EFC10780 試験の概要を表 184に示す。

表 184 - 概要（EFC10780 試験）

<b>治験実施計画書の識別コード：</b> EFC10780
<b>治験の標題：</b> メトホルミン塩酸塩でコントロール不十分な 50 歳未満の肥満 2 型糖尿病患者に対して、リキシセナチドを上乗せして 24 週間投与したときの有効性及び安全性のシタグリプチンとの比較検討（ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、2 群、並行群間比較、多施設共同試験）
<b>治験調整医師：</b> █████ (████████████████████)
<b>実施医療機関：</b> 13 カ国（米国、ドイツ、ロシア、ポーランド、ルーマニア、ウクライナ、カナダ、メキシコ、グアテマラ、ブラジル、チリ、ペルー、オーストラリア）の 92 施設
<b>公表文献：</b> なし
<b>治験期間：</b> 最初の患者の組入れ日：20██年██月██日 最後の患者の完了日：20██年██月██日
<b>開発のフェーズ：</b> 第 III 相
<b>目的：</b> <b>主要目的：</b> 50 歳未満の肥満 2 型糖尿病患者に対してリキシセナチドをメトホルミン塩酸塩に上乗せ治療として 24 週間投与した場合の血糖コントロールについて、HbA1c 及び体重の複合評価項目に対する有効性をシタグリプチンと比較して評価する。 <b>副次目的：</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• リキシセナチドの以下の項目に対する効果の評価<ul style="list-style-type: none"><li>- HbA1c と体重の変化量</li><li>- FPG</li><li>- 標準試験食負荷での血漿グルコース、インスリン、C-ペプチド、グルカゴン、及びプロインスリン</li><li>- インスリン抵抗性のホメオスタシスモデル評価（HOMA-IR）によるインスリン抵抗性評価</li><li>- HOMA-β による β 細胞機能評価</li></ul></li><li>• リキシセナチドの安全性及び忍容性の評価</li><li>• 抗リキシセナチド抗体発現の評価</li></ul>

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

<p><b>治験方法：</b> 本治験は、リキシセナチドの2段階増量法（10 µg QD 投与で1週間、15 µg QD 投与で1週間、その後維持量として20 µg QD 投与）又は容量を対応させたプラセボを用いたランダム化、二重盲検、ダブルダミー、2群、並行群間、実薬対照比較、24週間投与、多施設共同試験である。シタグリプチンは、経口QD投与の100 mg錠（及び対応するプラセボ錠）として提供された。患者には、リキシセナチド注とシタグリプチンのプラセボ錠、又はシタグリプチン錠とリキシセナチドのプラセボ注が投与された。本治験は投与群に関して二重盲検とするが、リキシセナチド又は容量を対応させたプラセボに関しては、患者が受ける用量（増量又は維持用量）で投与容量が異なることから非盲検とした。</p>
<p><b>患者数：</b> 予定：300名、ランダム化：319名、投与：319名 <b>評価：</b> 有効性：319名、安全性：319名</p>
<p><b>診断及び選択基準：</b> スクリーニング時点の1年以上前に2型糖尿病と診断され、スクリーニング前の3ヵ月間以上1.5 g/日以上安定用量でメトホルミン塩酸塩が投与されていてコントロール不十分であり、肥満（BMI 30 kg/m<sup>2</sup>以上）、年齢が18歳以上50歳未満で、スクリーニング時のHbA1cが7%以上10%以下の患者</p>
<p><b>被験薬：</b> リキシセナチド；シタグリプチンのプラセボ錠 用量：10 µg / 15 µg / 20 µg；100 mg錠のプラセボ 投与方法：皮下投与；経口投与 ロット番号： FRA01349 / 40C009 / CL-14834、FRA01181 / 40U006 / C1006068、FRA01181 / 40U006、FRA01349 / 40C009 / CL-14785；CL-13113、CL-13114</p>
<p><b>投与期間：</b> 24週間 <b>観察期間：</b> 最長期間27週間±10日間（スクリーニング期3週間+二重盲検の治験薬／ダブルダミー／対照実薬投与期間24週間+後観察期間3日間）</p>
<p><b>対照薬：</b> シタグリプチン錠；リキシセナチド対応プラセボ 用量：100 mg；10 µg / 15 µg / 20 µgと同容量のプラセボ 投与方法：経口投与；皮下投与 ロット番号： CL-14468、CL-13955、C1004566；FRA01351 / 40C004 / CL-14552、FRA01419 / 40C005 / C1005518、FRA01351 / 40C004、FRA00894 / 40B001</p>
<p><b>評価基準：</b> <b>有効性：</b> 主要評価項目： Week 24にHbA1cが7.0%未満となり、かつ体重がベースラインから5%以上減少した患者の割合（%） 副次評価項目： HbA1c及び体重のベースラインからWeek 24までの変化量、Week 24にHbA1cが6.5%以下となった患者の割合（%）、Week 24にHbA1cが7.0%未満となった患者の割合（%）、Week 24に体重がベースラインから5%以上減少した患者の割合（%）、FPG、HOMA-IRによるインスリン抵抗性及びHOMA-βによるβ細胞機能のベースラインからWeek 24までの変化量、標準食食後2時間のPPG及びグルコースエクスクレションのベースラインからWeek 24までの変化量、空腹時及び標準食食後2時間のインスリン、C-ペプチド、グルカゴン、プロインスリン及びプロインスリン／インスリン比のベースラインからWeek 24までの変化量、二重盲検の治験薬投与期間中に救済治療が必要となった患者の割合（%）</p>

**安全性：**

有害事象、特に TEAE、症候性低血糖症の発現、臨床検査、バイタルサイン、心電図

**抗リキシセナチド抗体の評価：**

抗リキシセナチド抗体の有無及び濃度をベースライン、Week 2、4 及び 24 に測定した。検体は、朝、治験薬投与前に採取し、Week 24 には薬理活性のあるリキシセナチド濃度も *in vitro* で測定した。

**統計手法：**

**有効性：**

リキシセナチドの有効性を mITT 集団を用いて（割り付けられた投与群で）評価した。この集団は、ランダム化され、二重盲検の治験薬の投与を少なくとも 1 回投与されたすべての患者集団である。

主要有効性評価項目（Week 24 に HbA1c が 7%未満となり、かつ体重がベースラインから 5%以上減少した患者の割合）について、ランダム化時の層別因子（スクリーニング時の HbA1c [8.0%未満、8.0%以上]、スクリーニング時の BMI [35 kg/m<sup>2</sup>未満、35 kg/m<sup>2</sup>以上]）を層とした Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 法を用いて解析し、CMH 検定に基づく p 値を示した。患者の割合について、群間差（シタグリプチン群に対するリキシセナチド群）の点推定値及びその 95%信頼区間を、CMH 法を用いた各層の群間差の加重平均により算出した。

補助解析として、ロジスティック回帰（漸近）を用いてシタグリプチンに対するリキシセナチドのオッズ比を評価した。本モデルでは投与群（リキシセナチド群、シタグリプチン群）及びランダム化時の層別因子を固定効果、ベースラインの HbA1c 及びベースラインの体重を共変量とし、調整オッズ比及びその 95%信頼区間を算出した。

副次有効性評価項目に対して多重性の調整は行わなかった。副次有効性評価項目の連続変数（HbA1c のベースラインから Week 24 までの変化量など）はすべて、投与群、ランダム化時の層別因子、及び実施国を固定効果、ベースラインの値を共変量とした共分散分析モデルを用いて解析した。調整平均と標準誤差、調整平均の差と標準誤差、及び 95%信頼区間を算出した。副次有効性評価項目のカテゴリー変数（Week 24 で HbA1c が 7.0%未満又は 6.5%以下となった患者の割合など）のデータを、記述統計量を用いて評価した。また、副次有効性評価項目のカテゴリー変数に関しては、患者の割合について、群間差の点推定値及びその 95%信頼区間を、CMH 法を用いた各層の群間差の加重平均により算出した。

**安全性：**

安全性解析対象集団は、治験実施計画書に従って中央ランダム化システムによりランダム化され、投与量にかかわらず治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての患者と定義した。有害事象、臨床検査、バイタルサイン、及び心電図データの評価は記述的に行った。

**抗リキシセナチド抗体：**

抗リキシセナチド抗体の有無及び濃度に関するデータ、及び薬理活性のあるリキシセナチド濃度を一覧にし、記述統計量を用いて要約した。

**要約：**

**有効性の結果：**

主要有効性評価項目に該当した患者（Week 24 に HbA1c が 7%未満となり、かつ体重がベースラインから 5%以上減少した患者）の割合は、シタグリプチン群 7.5%（12/161 名）に比べてリキシセナチド群 12.0%（19/158 名）が高かったが、リキシセナチド群のシタグリプチン群と比較した群間差（リキシセナチド群 - シタグリプチン群）及び 95%信頼区間は、4.6%（- 1.84%, 11.00%）であり、両群間で統計的な有意差は認められなかった（ $p = 0.1696$ ）。

HbA1c のベースラインから最終評価時（Week 24）までの変化量（最終評価時の値 - ベースラインの値）の調整平均はリキシセナチド群で - 0.66%、シタグリプチン群で - 0.72%であり、リキシセナチド群のシタグリプチン群と比較した差（95%信頼区間）は、0.06%（- 0.179, 0.308）で、両群間で有意な差は

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

認められなかった。

Week 24にHbA1c値が6.5%以下となった患者の割合は、リキシセナチド群で24.0% (36/150名)、シタグリプチン群で26.3% (42/160名)、また7%未満となった患者の割合は、リキシセナチド群で40.7% (61/150名)、シタグリプチン群で40.0% (64/160名)であり、両群で同程度であった。

体重減少量は、リキシセナチド群の方がシタグリプチン群より有意に大きく、体重のベースラインからWeek 24までの変化量の調整平均は、リキシセナチド群で-2.51 kg、シタグリプチン群で-1.17 kgであり、リキシセナチド群のシタグリプチンと比較した差 (95%信頼区間) は-1.34 (-2.101, -0.575)であった。体重がベースラインからWeek 24までに5%以上減少した患者の割合は、シタグリプチン群の11.9% (19/160名)に比べてリキシセナチド群で18.4% (28/152名)と高かった。

主要評価項目に該当した患者の割合は、抗リキシセナチド抗体陽性患者集団で11.1% (9/81名、95%信頼区間: 4.44, 17.78)、抗体陰性患者集団で17.3% (9/52名、95%信頼区間: 7.15, 27.47)であった。例数が少ないため結論は導き出せない。

FPG値はリキシセナチド群とシタグリプチン群で有意な差は認められなかった。

標準食食後の血糖コントロール (PPG及びグルコースエクスカージョン) は、リキシセナチド群で、シタグリプチン群と比較して有意に改善した。2時間PPGのベースラインからWeek 24までの変化量の調整平均は、リキシセナチド群で-3.35 mmol/L、シタグリプチン群で-1.44 mmol/Lであり、リキシセナチド群のシタグリプチン群と比較した差 (95%信頼区間) は、-1.91 mmol/L (-2.876, -0.941)であった。グルコースエクスカージョンのベースラインからWeek 24までの変化量の調整平均は、リキシセナチド群で-2.55 mmol/L、シタグリプチン群で-0.42 mmol/Lであり、リキシセナチド群のシタグリプチン群と比較した差 (95%信頼区間) は、-2.13 mmol/L (-2.819, 1.434)であった。

HOMA-IR評価によるインスリン抵抗性及びHOMA-β評価によるβ細胞機能では、リキシセナチド群とシタグリプチン群間で有意な差は認められなかった。血漿インスリン値、プロインスリン値、C-ペプチド値及びグルカゴン値では、リキシセナチド群とシタグリプチン群間で意味のある差は認められなかった。空腹時のプロインスリン/インスリン比はリキシセナチド群のシタグリプチン群と比較した調整平均の差 (95%信頼区間) は、0.08 (0.001, 0.167)であり、両群間に有意な差が認められた。

救済治療が必要となった患者の割合はリキシセナチド群で9.5% (15/158名)、シタグリプチン群で6.8% (11/161名)と低く、両群間で有意な差はなかった。

**安全性の結果：**

本試験中にTEAEが発現した患者の割合は両群で同程度であった (表 185)。本試験中に死亡した被験者はいなかった。重篤なTEAEは両群とも1.9% (リキシセナチド群 3/158名、シタグリプチン群 3/161名)で発現した (表 189)。試験薬の投与中止に至ったTEAEが発現した患者の割合は低く、リキシセナチド群で2.5% (4/158名)、シタグリプチン群で3.1% (5/161名)と、両群で同程度であった (表 188)。

リキシセナチド群で最も多く報告されたTEAEは、GLP-1受容体作動薬で知られている悪心であり、発現率は、シタグリプチン群の6.8% (11/161名)に比べてリキシセナチド群で17.7% (28/158名)と高かった。シタグリプチン群で最も多く報告されたTEAEは頭痛であり、リキシセナチド群で12.7% (20/158名)、シタグリプチン群で9.3% (15/161)であった (表 186、表 187)。

試験実施計画書で定義した症候性低血糖症が発現した患者の割合は、リキシセナチド群で0.6% (1/158名、2件)、シタグリプチン群で1.9% (3/161名、各1件)であり、同程度であった。本試験中に重症症候性低血糖症は報告されなかった。試験薬の投与中止に至った症候性低血糖症は認められなかった。

注射部位反応がリキシセナチド群で5.7% (9/158名)、シタグリプチン群で1.2% (2/161名)で報告された。重篤なもの又は試験薬の投与中止に至ったものはなかった。

アレルギー反応評価委員会によりアレルギー反応と判定されたTEAEがリキシセナチド群で1.3% (2/158名)、シタグリプチン群で0.6% (1/161名)に発現した。これらの事象のうち、リキシセナチド群のグ

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

リード3のアナフィラキシー反応1件のみが治験薬との因果関係が否定できないアレルギー反応と判定された。この患者は発現から2時間後に治療薬投与により回復したが、治験薬の投与を中止した。

膵酵素（リパーゼ又はアミラーゼ）の変動が「膵炎の疑い」として報告された患者は、リキシセナチド群で3.8%（6/158名）、シタグリプチン群で1.2%（2/161名）であった。本治験中に膵炎と確定診断された患者はいなかった。重篤なもの、重度のもの、又は治験薬の投与中止に至ったものはなかった。

血中カルシトニン値増加（カルシトニン値20 ng/L以上）はリキシセナチド群では認められなかった（0/158名）。シタグリプチン群ではカルシトニン値20 ng/L以上50 ng/L未満が0.6%（1/161名）に認められたが、重篤ではなく、治験薬の投与中止にも至らなかった。

臨床検査では、いずれも意味のある変動は認められなかった。本治験中、両群とも心拍数、拡張期及び収縮期血圧のわずかな変動が見られた。心電図所見に臨床的に意味のある異常は認められなかった。

ベースライン時に既に抗リキシセナチド抗体が陽性であった患者は、リキシセナチド群で2.6%（4/151名）、シタグリプチン群で1.9%（3/155名）であった。Week 24ではリキシセナチド群の患者の35.8%（49/137名）が抗体陰性であった。Week 24で抗体陽性であったリキシセナチド群の患者のうち、抗体濃度は58.6%（51/87名）で定量下限未満であった。抗リキシセナチド抗体陽性患者の割合はシタグリプチン群では経時的にほぼ一定であったが、リキシセナチド群では増加し、Week 24では64.2%（88/137名）であった。投与前の薬理活性のあるリキシセナチド濃度はWeek 24で81名中53名で40 pg/mLを超えており、その中央値は109.300 pg/mLであった。

リキシセナチド群のTEAEの発現率に、抗体陽性患者集団と抗体陰性患者集団で違いは認められなかった。リキシセナチド群で注射部位反応が発現した9名の患者は、すべて治験中抗体陽性であった。

**結論：**

主要有効性評価項目に該当した患者（Week 24にHbA1cが7%未満となり、かつ体重がベースラインから5%以上減少した患者）の割合はシタグリプチン群に比べてリキシセナチド群で高かったが、奏効率の差は統計的に有意ではなかった。HbA1cの低下量は両群で同程度であったが、体重の減少量はシタグリプチン群に比べてリキシセナチド群で有意に大きかった。リキシセナチド群では、シタグリプチン群に比べて標準食後の血糖コントロール（PPG及びグルコースエクスカージョン）が有意に改善した。FPG値では両群間に有意な差は認められず、その他の副次評価項目でも両群間で意味のある差は認められなかった。

一般的に、メトホルミン塩酸塩でコントロール不十分な50歳未満の肥満2型糖尿病患者に対し、リキシセナチドは良好な忍容性を示した。TEAE、重篤なTEAE、及び治験薬の投与中止に至ったTEAEの発現率は、リキシセナチド群とシタグリプチン群で同程度であった。

報告書の日付：20■■年■■月■■日

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

図 46 - 試験デザイン (EFC10780 試験)

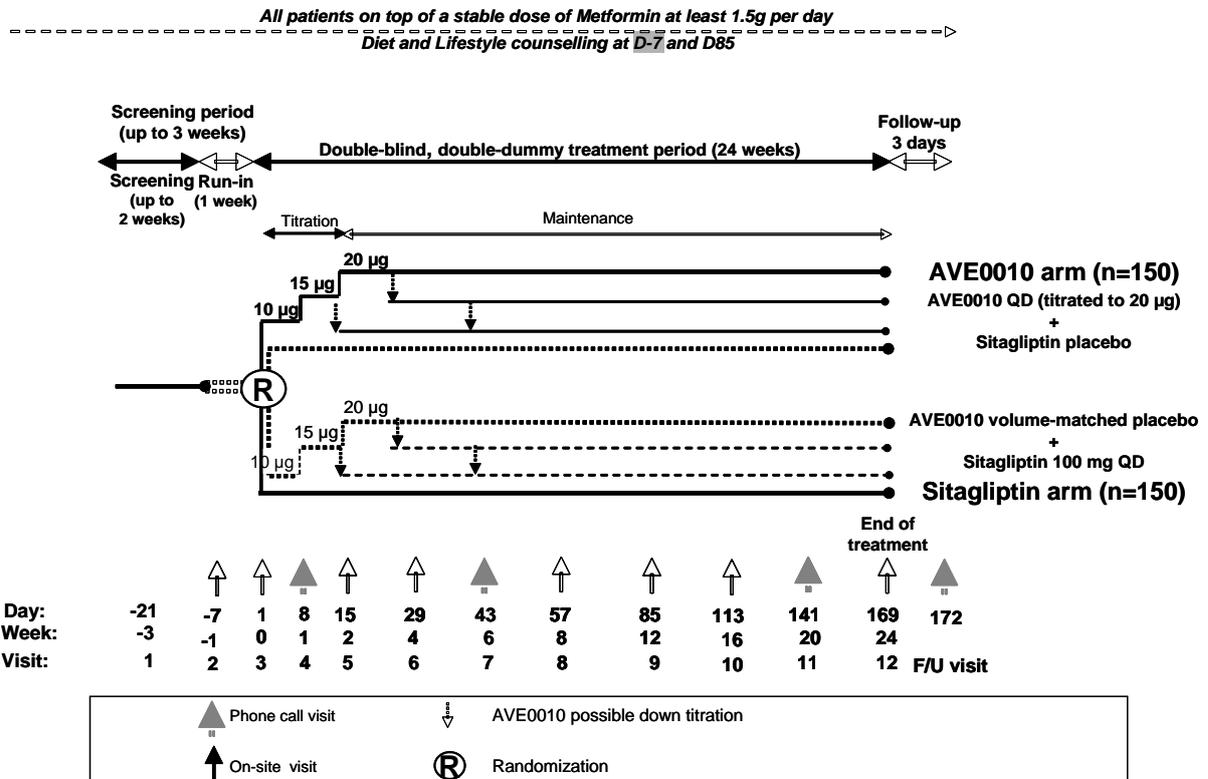


表 185 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団 (EFC10780 試験)

	<b>Lixisenatide (N = 158)</b>	<b>Sitagliptin (N = 161)</b>
Patients with any TEAE	101 (63.9%)	98 (60.9%)
Patients with any serious TEAE	3 (1.9%)	3 (1.9%)
Patients with any TEAE leading to death	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	4 (2.5%)	5 (3.1%)

TEAE: Treatment Emergent Adverse Event

n (%) = number and percentage of patients with at least one adverse event

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC10780/CSR\_01/REPORT/PGM/ae\_overview\_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/i\_ae\_overview\_t\_i.rtf  
(16MAY2011 - 0:39)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 186 - TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC10780 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=158)	Sitagliptin (N=161)
Any class	101 (63.9%)	98 (60.9%)
感染症および寄生虫症	46 (29.1%)	51 (31.7%)
鼻咽喉炎	10 (6.3%)	12 (7.5%)
インフルエンザ	8 (5.1%)	5 (3.1%)
気管支炎	4 (2.5%)	4 (2.5%)
耳感染	3 (1.9%)	1 (0.6%)
上気道感染	3 (1.9%)	6 (3.7%)
尿路感染	3 (1.9%)	2 (1.2%)
副鼻腔炎	2 (1.3%)	1 (0.6%)
歯感染	2 (1.3%)	0
咽頭扁桃炎	2 (1.3%)	0
急性副鼻腔炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)
体部白癬	1 (0.6%)	0
カンジダ症	1 (0.6%)	0
皮膚真菌感染	1 (0.6%)	0
胃腸炎	1 (0.6%)	7 (4.3%)
眼帯状疱疹	1 (0.6%)	0
感染性皮脂嚢腫	1 (0.6%)	0
注射部位感染	1 (0.6%)	0
爪囲炎	1 (0.6%)	0
咽頭炎	1 (0.6%)	3 (1.9%)
腎盂腎炎	1 (0.6%)	0
皮膚感染	1 (0.6%)	0
皮下組織膿瘍	1 (0.6%)	0
扁桃炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)
ウイルス感染	1 (0.6%)	1 (0.6%)
ウイルス性上気道感染	1 (0.6%)	0
外陰部腔カンジダ症	1 (0.6%)	1 (0.6%)
気道感染	1 (0.6%)	2 (1.2%)
蜂巣炎	0	2 (1.2%)
感染性結膜炎	0	1 (0.6%)
真菌感染	0	1 (0.6%)
せつ	0	1 (0.6%)
ウイルス性胃腸炎	0	3 (1.9%)
急性中耳炎	0	1 (0.6%)
ウイルス性肺炎	0	1 (0.6%)
トキソカラ症	0	1 (0.6%)
ウイルス性咽頭炎	0	1 (0.6%)
四肢膿瘍	0	1 (0.6%)
会陰膿瘍	0	1 (0.6%)
感染性嚢腫	0	1 (0.6%)
ウイルス性気道感染	0	1 (0.6%)
寄生虫性胃腸炎	0	1 (0.6%)
血液およびリンパ系障害	2 (1.3%)	2 (1.2%)
好酸球増加症	1 (0.6%)	0
白血球減少症	1 (0.6%)	0
貧血	0	2 (1.2%)
免疫系障害	1 (0.6%)	0
アナフィラキシー反応	1 (0.6%)	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=158)	Sitagliptin (N=161)
内分泌障害	1 (0.6%)	0
甲状腺嚢腫	1 (0.6%)	0
代謝および栄養障害	15 (9.5%)	15 (9.3%)
脂質異常症	4 (2.5%)	2 (1.2%)
高血糖	2 (1.3%)	2 (1.2%)
高トリグリセリド血症	2 (1.3%)	1 (0.6%)
低血糖症	2 (1.3%)	5 (3.1%)
食欲減退	2 (1.3%)	0
痛風	1 (0.6%)	2 (1.2%)
高尿酸血症	1 (0.6%)	1 (0.6%)
食欲亢進	1 (0.6%)	0
高カルシウム血症	0	1 (0.6%)
低カリウム血症	0	1 (0.6%)
精神障害	17 (10.8%)	7 (4.3%)
不安	5 (3.2%)	3 (1.9%)
うつ病	2 (1.3%)	0
不眠症	2 (1.3%)	2 (1.2%)
リビドー減退	2 (1.3%)	1 (0.6%)
ストレス	2 (1.3%)	0
神経過敏	1 (0.6%)	0
パニック障害	1 (0.6%)	0
人格障害	1 (0.6%)	0
睡眠障害	1 (0.6%)	0
異常な夢	0	1 (0.6%)
神経系障害	29 (18.4%)	20 (12.4%)
頭痛	20 (12.7%)	15 (9.3%)
浮動性めまい	8 (5.1%)	5 (3.1%)
傾眠	3 (1.9%)	1 (0.6%)
感覚鈍麻	1 (0.6%)	1 (0.6%)
坐骨神経痛	1 (0.6%)	0
振戦	1 (0.6%)	0
腰髄神経根障害	1 (0.6%)	0
眼障害	5 (3.2%)	0
霧視	2 (1.3%)	0
結膜炎	1 (0.6%)	0
アレルギー性結膜炎	1 (0.6%)	0
眼充血	1 (0.6%)	0
耳および迷路障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)
回転性めまい	1 (0.6%)	0
耳痛	0	1 (0.6%)
心臓障害	2 (1.3%)	5 (3.1%)
動悸	1 (0.6%)	2 (1.2%)
頻脈	1 (0.6%)	2 (1.2%)
心房細動	0	1 (0.6%)
血管障害	2 (1.3%)	5 (3.1%)
動静脈瘤	1 (0.6%)	0
高血圧	1 (0.6%)	4 (2.5%)
起立性低血圧	0	1 (0.6%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=158)	Sitagliptin (N=161)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (3.8%)	8 (5.0%)
咳嗽	4 (2.5%)	2 (1.2%)
呼吸困難	1 (0.6%)	1 (0.6%)
湿性咳嗽	1 (0.6%)	0
鼻漏	1 (0.6%)	0
口腔咽頭痛	1 (0.6%)	2 (1.2%)
鼻出血	0	1 (0.6%)
副鼻腔うっ血	0	1 (0.6%)
咽喉刺激感	0	1 (0.6%)
胃腸障害	48 (30.4%)	34 (21.1%)
悪心	28 (17.7%)	11 (6.8%)
下痢	14 (8.9%)	12 (7.5%)
嘔吐	7 (4.4%)	0
腹痛	5 (3.2%)	4 (2.5%)
上腹部痛	4 (2.5%)	6 (3.7%)
胃炎	4 (2.5%)	1 (0.6%)
消化不良	3 (1.9%)	3 (1.9%)
腹部膨満	2 (1.3%)	1 (0.6%)
便秘	2 (1.3%)	1 (0.6%)
鼓腸	2 (1.3%)	4 (2.5%)
下腹部痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)
口唇炎	1 (0.6%)	0
痔核	1 (0.6%)	0
炎症性腸疾患	1 (0.6%)	0
過敏性腸症候群	1 (0.6%)	0
嚥下痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)
歯周炎	1 (0.6%)	0
歯痛	1 (0.6%)	0
臍ヘルニア	1 (0.6%)	0
大腸炎	0	1 (0.6%)
齲歯	0	1 (0.6%)
口内乾燥	0	1 (0.6%)
腸炎	0	1 (0.6%)
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.6%)
排便回数減少	0	1 (0.6%)
肝胆道系障害	3 (1.9%)	1 (0.6%)
脂肪肝	2 (1.3%)	0
胆石症	1 (0.6%)	0
胆管結石	0	1 (0.6%)
皮膚および皮下組織障害	6 (3.8%)	4 (2.5%)
そう痒症	2 (1.3%)	0
脱毛症	1 (0.6%)	0
紅斑	1 (0.6%)	0
多汗症	1 (0.6%)	1 (0.6%)
乾癬	1 (0.6%)	0
発疹	1 (0.6%)	0
全身性そう痒症	1 (0.6%)	0
皮膚炎	0	2 (1.2%)
皮膚亀裂	0	1 (0.6%)
筋骨格系および結合組織障害	16 (10.1%)	11 (6.8%)
背部痛	5 (3.2%)	4 (2.5%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=158)	Sitagliptin (N=161)
筋骨格系胸痛	3 (1.9%)	0
変形性関節症	2 (1.3%)	0
四肢痛	2 (1.3%)	2 (1.2%)
関節痛	1 (0.6%)	3 (1.9%)
外骨腫	1 (0.6%)	1 (0.6%)
筋痙縮	1 (0.6%)	0
筋骨格痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)
変形性脊椎症	1 (0.6%)	0
腱炎	1 (0.6%)	0
椎間板変性症	0	1 (0.6%)
腎および尿路障害	8 (5.1%)	7 (4.3%)
ミクロアルブミン尿	3 (1.9%)	2 (1.2%)
腎結石症	2 (1.3%)	1 (0.6%)
排尿困難	1 (0.6%)	1 (0.6%)
尿異常	1 (0.6%)	0
糸球体腎症	1 (0.6%)	0
腎症	0	1 (0.6%)
蛋白尿	0	1 (0.6%)
腎不全	0	1 (0.6%)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (0.6%)
妊娠	0	1 (0.6%)
生殖系および乳房障害	5 (3.2%)	2 (1.2%)
月経困難症	2 (1.3%)	0
乳房痛	1 (0.6%)	0
月経前症候群	1 (0.6%)	0
膣出血	1 (0.6%)	0
勃起不全	0	2 (1.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (8.9%)	11 (6.8%)
インフルエンザ様疾患	4 (2.5%)	0
疲労	3 (1.9%)	2 (1.2%)
注射部位血腫	3 (1.9%)	2 (1.2%)
無力症	2 (1.3%)	1 (0.6%)
注射部位紅斑	2 (1.3%)	0
注射部位そう痒感	2 (1.3%)	0
適用部位疼痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)
注射部位出血	1 (0.6%)	0
注射部位疼痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)
注射部位発疹	1 (0.6%)	0
末梢性浮腫	1 (0.6%)	4 (2.5%)
注射部位丘疹	1 (0.6%)	0
胸部不快感	0	1 (0.6%)
胸痛	0	1 (0.6%)
倦怠感	0	2 (1.2%)
臨床検査	12 (7.6%)	9 (5.6%)
リパーゼ増加	7 (4.4%)	1 (0.6%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.3%)	2 (1.2%)
血中鉄減少	1 (0.6%)	0
血圧上昇	1 (0.6%)	1 (0.6%)
単球数減少	1 (0.6%)	1 (0.6%)
血中アマラーゼ増加	0	1 (0.6%)
血中カルシトニン増加	0	1 (0.6%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=158)	Sitagliptin (N=161)
血中クレアチニン増加	0	1 (0.6%)
血小板数減少	0	1 (0.6%)
傷害、中毒および処置合併症	6 (3.8%)	9 (5.6%)
挫傷	3 (1.9%)	0
関節損傷	2 (1.3%)	2 (1.2%)
処置による疼痛	2 (1.3%)	0
転倒	1 (0.6%)	0
関節捻挫	1 (0.6%)	0
第2度熱傷	0	1 (0.6%)
肺虚脱	0	1 (0.6%)
関節脱臼	0	1 (0.6%)
筋損傷	0	1 (0.6%)
手首関節骨折	0	1 (0.6%)
四肢損傷	0	2 (1.2%)

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide group.

PGM=PRODOPS\AVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_10780\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_teae\_10780\_s\_t\_i.rtf (13JUL2011 - 9:43)

表 187 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC10780 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=158)		Sitagliptin (N=161)	
	Related to injection	Related to capsule	Related to injection	Related to capsule
Any class	45 (28.5%)	31 (19.6%)	24 (14.9%)	16 (9.9%)
感染症および寄生虫症	2 (1.3%)	2 (1.3%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)
皮膚真菌感染	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
胃腸炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0
注射部位感染	1 (0.6%)	0	0	0
四肢膿瘍	0	0	0	1 (0.6%)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (0.6%)
貧血	0	0	0	1 (0.6%)
免疫系障害	1 (0.6%)	0	0	0
アナフィラキシー反応	1 (0.6%)	0	0	0
代謝および栄養障害	5 (3.2%)	4 (2.5%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)
低血糖症	2 (1.3%)	2 (1.3%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)
食欲減退	2 (1.3%)	1 (0.6%)	0	0
脂質異常症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
精神障害	0	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)
不眠症	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
リビドー減退	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
神経系障害	4 (2.5%)	3 (1.9%)	8 (5.0%)	4 (2.5%)
浮動性めまい	2 (1.3%)	2 (1.3%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)
頭痛	2 (1.3%)	1 (0.6%)	5 (3.1%)	2 (1.2%)
傾眠	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=158)		Sitagliptin (N=161)	
	Related to injection	Related to capsule	Related to injection	Related to capsule
心臓障害	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
動悸	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
胃腸障害	31 (19.6%)	22 (13.9%)	19 (11.8%)	14 (8.7%)
悪心	25 (15.8%)	16 (10.1%)	9 (5.6%)	5 (3.1%)
下痢	5 (3.2%)	4 (2.5%)	6 (3.7%)	5 (3.1%)
嘔吐	5 (3.2%)	2 (1.3%)	0	0
腹痛	3 (1.9%)	3 (1.9%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
消化不良	3 (1.9%)	3 (1.9%)	3 (1.9%)	3 (1.9%)
腹部膨満	2 (1.3%)	2 (1.3%)	1 (0.6%)	0
上腹部痛	2 (1.3%)	2 (1.3%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
便秘	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
鼓腸	1 (0.6%)	0	2 (1.2%)	0
口内乾燥	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
排便回数減少	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
勃起不全	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (5.1%)	0	4 (2.5%)	2 (1.2%)
注射部位血腫	3 (1.9%)	0	1 (0.6%)	0
注射部位紅斑	2 (1.3%)	0	0	0
注射部位そう痒感	2 (1.3%)	0	0	0
適用部位疼痛	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0
注射部位出血	1 (0.6%)	0	0	0
注射部位疼痛	1 (0.6%)	0	0	0
注射部位発疹	1 (0.6%)	0	0	0
注射部位丘疹	1 (0.6%)	0	0	0
倦怠感	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
末梢性浮腫	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
臨床検査	6 (3.8%)	7 (4.4%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
リパーゼ増加	4 (2.5%)	5 (3.2%)	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0
単球数減少	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE related to investigational product.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide group related to injection.

PGM=PRODOPSAVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_relation\_10780\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_relation\_10780\_s\_t\_i.rtf (12JUL2011 - 18:50)

表 188 - 治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC10780 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=158)	Sitagliptin (N=161)
Any class	4 (2.5%)	5 (3.1%)
感染症および寄生虫症	0	1 (0.6%)
四肢膿瘍	0	1 (0.6%)
免疫系障害	1 (0.6%)	0
アナフィラキシー反応	1 (0.6%)	0

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=158)	Sitagliptin (N=161)
神経系障害	0	1 (0.6%)
傾眠	0	1 (0.6%)
胃腸障害	1 (0.6%)	0
上腹部痛	1 (0.6%)	0
下痢	1 (0.6%)	0
悪心	1 (0.6%)	0
嘔吐	1 (0.6%)	0
肝胆道系障害	0	1 (0.6%)
胆管結石	0	1 (0.6%)
腎および尿路障害	0	1 (0.6%)
腎不全	0	1 (0.6%)
臨床検査	2 (1.3%)	1 (0.6%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6%)	0
リパーゼ増加	1 (0.6%)	0
血小板数減少	0	1 (0.6%)

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE leading to permanent treatment discontinuation.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide group.

PGM=PRODOPS\AVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_10780\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_discont\_10780\_s\_t.i.rtf (13JUL2011 - 9:44)

表 189 - 重篤な TEAE - 安全性解析対象集団 (EFC10780 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide (N=158)	Sitagliptin (N=161)
Any class	3 (1.9%)	3 (1.9%)
感染症および寄生虫症	0	1 (0.6%)
四肢膿瘍	0	1 (0.6%)
免疫系障害	1 (0.6%)	0
アナフィラキシー反応	1 (0.6%)	0
血管障害	1 (0.6%)	0
動静脈瘻	1 (0.6%)	0
肝胆道系障害	0	1 (0.6%)
胆管結石	0	1 (0.6%)
腎および尿路障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)
腎結石症	1 (0.6%)	0
腎不全	0	1 (0.6%)

n (%) = number and percentage of patients with at least one serious TEAE.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the lixisenatide group.

PGM=PRODOPS\AVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_10780\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_serious\_10780\_s\_t.i.rtf (13JUL2011 - 9:44)

2.32 [LTS10888] 2型糖尿病患者対象長期投与試験〔日本〕（評価資料）

[添付資料番号 5.3.5.2-1]

2.32.1 概要

LTS10888 試験の概要を表 190に示す。

表 190 - 概要（LTS10888 試験）

<b>治験実施計画書の識別コード</b> ：LTS10888
<b>治験の標題</b> ： 2型糖尿病患者に対してリキシセナチドを52週間（及び24週間の延長期間）単独投与したときの安全性及び忍容性の検討（ランダム化、非盲検、1段階／2段階増量の並行群間比較、多施設共同試験）
<b>医学専門家</b> ： █████ (█████)
<b>実施医療機関</b> ：多施設共同（日本の9施設）
<b>公表文献</b> ：なし
<b>治験期間</b> ： 最初の患者の組入れ日：20██年██月██日 最後の患者の完了日：20██年██月██日
<b>開発のフェーズ</b> ：第III相
<b>目的</b> ： <b>主要目的</b> ： 日本の2型糖尿病患者に対して、リキシセナチドを1日1回、1段階増量法又は2段階増量法で単独投与した場合の安全性を、Week 24での記述統計量を比較して評価する。 <b>副次目的</b> ： <ul style="list-style-type: none"><li>日本の2型糖尿病患者に対して、リキシセナチドを1日1回、52週及び76週投与した場合の安全性について評価する。</li><li>リキシセナチドの以下の項目に対する効果を評価する。<ul style="list-style-type: none"><li>- 52週間のHbA1cの低下</li><li>- 体重</li><li>- FPG</li></ul></li><li>リキシセナチドの薬物動態（Week 2、24、52、76）及び抗リキシセナチド抗体発現（ベースライン及びWeek 2、4、24、52、及び76）の評価。</li></ul> <p>注：治験実施計画書の改訂の一部として治験期間が52週間から76週間に延長されたため、改訂後の解析計画書に従ってデータベースロック前に有効性及び安全性の解析に76週間の治験薬投与期間の解析が追加された。</p>

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

<p><b>治験方法：</b> 本治験は、リキシセナチドの2段階増量法（10 µg QD 投与で1週間、15 µg QD 投与で1週間、その後維持量として20 µg QD 投与）と1段階増量法（10 µg QD 投与で2週間、その後維持量として20 µg QD 投与）を比較する、ランダム化、非盲検、2群、並行群間比較、多施設共同試験である。</p>
<p><b>患者数：</b> 予定：66名、ランダム化：69名、投与：69名 <b>評価：</b> 有効性：69名、安全性：69名、薬物動態：69名</p>
<p><b>診断及び選択基準：</b> スクリーニング時点の2ヵ月以上前に2型糖尿病と診断され、スクリーニング前3ヵ月間に一定用量のスルホニルウレア剤又はα-グルコシダーゼ阻害薬（いずれか1剤）を除き糖尿病治療薬が投与されていない（スルホニルウレア剤又はα-グルコシダーゼ阻害薬はプラセボ導入期間前に中止する）、スクリーニング時のHbA1cが7.0%以上10%以下である患者</p>
<p><b>被験薬：</b> プラセボ（導入期のみ）、リキシセナチド 用量：0 µg（導入期のみ）、10 µg、15 µg、及び20 µg 投与方法：皮下投与 ロット番号：CL-12799 / FRA00894 / 40B003、CL-13356 / FRA00933 / 40U003</p>
<p><b>投与期間：</b> 76週間（非盲検の治験薬投与52週間 + 非盲検延長投与24週間） <b>観察期間：</b> 79週間 ± 12日（スクリーニング期最長2週間 + プラセボ導入期1週間 + 非盲検の治験薬投与期間52週間 + 延長投与期間24週間 + 後観察期間3日間）</p>
<p><b>対照薬：</b> 該当なし</p>
<p><b>評価基準：</b> 本治験は安全性試験であり、有効性は副次目的としてのみ評価した。</p> <p><b>有効性：</b> ベースラインからWeek 24、Week 52、及びWeek 76までのHbA1c、体重、及びFPGの変化量、Week 24、Week 52、及びWeek 76にHbA1c値が7%未満又は6.5%以下になった患者の割合（%）、並びに治験薬投与期間中に救済治療が必要となった患者の割合（%）</p> <p><b>安全性：</b> 主要評価項目： Week 24での1段階増量群及び2段階増量群それぞれの全般的安全性（有害事象、重篤な有害事象、症候性低血糖症、投与部位の局所的忍容性、アレルギー反応、膵炎の疑い、主要な心血管事象、バイタルサイン〔血圧及び心拍数〕、心電図、血液学的検査、血液生化学検査、アミラーゼ、リパーゼ、脂質パラメータ、カルシトニン、及び微量アルブミン尿） 副次評価項目：Week 52及びWeek 76での全般的安全性</p> <p><b>抗リキシセナチド抗体の評価：</b> 抗リキシセナチド抗体の有無及び濃度を、ベースライン、Week 2、4、24、52、76、及び救済治療前の来院時（該当する場合）に、測定した。検体は、朝、治験薬投与前に採取した。</p> <p><b>薬物動態：</b> リキシセナチドの血漿中濃度を測定するため、検体をWeek 2、Week 24、Week 52、及びWeek 76、最終来院時、及び救済治療前の来院時（該当する場合）に、投与前、投与後0.5～2時間、及び2.5～4時間に採取した。また、薬理活性のあるリキシセナチド濃度をin vitroで測定した。</p>

**統計手法：**

**有効性：**

本試験は安全性試験であるため、リキシセナチドの有効性は mITT 集団を用いて（割り付けられた投与群で）記述的にのみ評価した。この集団は、試験実施計画書の遵守状況を問わず、ランダム化され、非盲検の試験薬を少なくとも 1 回投与され、いずれかの有効性評価変数についてベースラインの測定値と少なくとも 1 つのベースライン後の測定値の両方を有するすべての患者の集団である。

有効性評価項目のいずれについても検定は行わなかった。有効性解析はすべて、併合群について行うこととした。また、有効性データの要約を、適宜、2 段階増量群、1 段階増量群、及び併合群について示した。すべての連続変数について、計画した各来院日の値及び各来院日のベースラインからの変化量について（Week 52 及び Week 76 については LOCF 値も）、記述統計量で要約した。変化量についての記述統計量には 95%信頼区間を含めることとした。HbA1c については達成度別でも集計した（すなわち、Week 24、Week 52、又は Week 76 で HbA1c が 7.0%未満となった患者の割合、又は 6.5%以下となった患者の割合）。投与期間中に救済治療が必要となった患者の割合（%）も示した。

**安全性：**

安全性の評価が本試験の主要目的である。安全性解析対象集団は、試験実施計画書に従って中央ランダム化システムによりランダム化され、投与量にかかわらず非盲検の試験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての患者と定義した。有害事象、臨床検査、バイタルサイン、及び心電図データの評価は記述的にを行った。

主要解析は、24 週間のデータに関して、1 段階及び 2 段階増量群について安全性を評価した。副次解析は、52 週間及び 76 週間のデータについて、1 段階及び 2 段階増量群を併合して安全性を評価した。

**抗リキシセナチド抗体：**

抗リキシセナチド抗体の有無及び濃度に関するデータを一覧にし、記述統計量を用いて要約した。

**薬物動態：**

リキシセナチドの個々の血漿中濃度及び薬理活性のあるリキシセナチド濃度データを、記述統計量を用いて要約した。

**要約：**

**有効性の結果（副次目的）：**

HbA1c (%) のベースラインから Week 24 までの変化量（Week 24 の値 - ベースラインの値）の平均値 ± 標準偏差は、2 段階増量群で  $-0.99 \pm 1.07$ 、1 段階増量群で  $-0.74 \pm 0.79$  であった。この効果は、併合群で Week 52 で  $-0.83 \pm 0.96$ 、Week 76 で  $-0.72 \pm 1.20$  と Week 76 まで維持された。達成度別の解析では、Week 24 に HbA1c が、6.5%以下となった患者の割合は、2 段階増量群で 17.4%（4/23 名）、1 段階増量群で 15.2%（5/33 名）であり、7.0%未満となった患者の割合は、それぞれ 34.8%（8/23 名）及び、33.3%（11/33 名）であった。この効果は、併合群で見た場合、76 週間の試験期間全体を通じて維持された。

体重(kg)のベースラインから Week 24 までの変化量の平均値 ± 標準偏差は、2 段階増量群で  $-0.43 \pm 2.08$ 、1 段階増量群で  $-1.08 \pm 1.66$  であった。併合群の Week 52 では  $-1.67 \pm 2.10$ 、Week 76 では  $-1.58 \pm 2.15$  と更に増大した。

FPG のベースラインから Week 24 までの変化量の平均値 ± 標準偏差は、2 段階増量群で  $-1.16 \pm 1.20$  mmol/L ( $-20.83 \pm 21.55$  mg/dL)、1 段階増量群で  $-0.56 \pm 1.54$  mmol/L ( $-10.08 \pm 27.67$  mg/dL) であった。併合群の Week 52 では  $-0.96 \pm 1.54$  mmol/L ( $-17.25 \pm 27.82$  mg/dL)、Week 76 では  $-0.46 \pm 2.08$  mmol/L ( $-8.24 \pm 37.50$  mg/dL) であった。

救済治療を必要とした患者の割合は、Week 24 では 2 段階増量群で 15.2%（5/33 名）であったのに対し、1 段階増量群では 5.6%（2/36 名）であった。併合群の Week 52 では 17.4%（12/69 名）、Week 76 で

は 23.2% (16/69 名) と増加した。救済治療を必要とした患者の割合が投与期間に応じて増加したが、これは、約 50% の患者で経口糖尿病治療薬が投与されていたが投与は導入期前に中止された事、及びスクリーニング期での糖尿病罹病期間の中央値 (7.26 年) が、食事療法と運動療法、又は食事療法と運動療法に加えて経口抗糖尿病薬単剤で治療されている患者としては比較的長かった事を考慮に入れる必要がある。

#### 安全性の結果：

曝露期間の中央値は、2 段階増量群で 531.0 日、1 段階増量群で 533.0 日であり、両群で同程度であった。69 名の患者のうち 2 段階増量群の 1 名を除く全員が、用量増量期間終了時に目標とする 1 日用量 20 µg に達していた。76.8% (53/69 名) の患者で、治験薬投与終了時に目標とする 1 日用量 20 µg が投与されていた。

24 週間の投与期間で TEAE が発現した患者の割合は、2 段階増量群で 81.8% (27/33 名)、1 段階増量群で 88.9% (32/36 名) であり、両群間に明らかな差は見られなかった。併合群での TEAE 発現率は、52 週間の投与期間で 88.4% (61/69 名)、76 週間の投与期間全体では 91.3% (63/69 名) であった。

本治験中に死亡は報告されなかった。重篤な TEAE は、24 週間の投与期間で、2 段階増量群の 6.1% (2/33 名) で発現したが、1 段階増量群では報告されなかった。76 週間の投与期間全体の併合群の重篤な TEAE は、4.3% (3/69 名) であった。

24 週間の投与期間で治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した患者の割合は、2 段階増量群で 9.1% (3/33 名)、1 段階増量群で 11.1% (4/36 名) であった。併合群では、76 週間の投与期間全体で 14.5% (10/69 名) であった。(表 199)

24 週間の投与期間中に最も高頻度に報告された TEAE は、GLP-1 受容体作動薬で知られている悪心であった。悪心の発現率は、2 段階増量群 36.4% (12/33 名)、1 段階増量群 50.0% (18/36 名) であり、2 段階増量群の方が低かった。併合群で 76 週間の投与期間全体で最も高頻度に報告された TEAE も悪心であり、発現率は 43.5% (30/69 名) であった。Week 24 から Week 76 までに、悪心の発現率に増加は認められなかった。嘔吐の発現率は、24 週間の投与期間中は 2 段階増量群 12.1% (4/33 名)、1 段階増量群 2.8% (1/36 名) であり、2 段階増量群の方が高かった。76 週間の投与期間の Week 24 より後では嘔吐は発現しなかった。下痢の発現率は、24 週間の投与期間中、2 段階増量群で 3.0% (1/33 名)、1 段階増量群が 8.3% (3/36 名) であった。76 週間の投与期間の Week 24 より後では下痢は発現しなかった。

治験実施計画書で定義した症候性低血糖症が、24 週間の投与期間中、2 段階増量群で 6.1% (2/33 名)、1 段階増量群で 2.8% (1/36 名) 発現した。併合群での発現率は、76 週間の治験薬投与期間中で 7.2% (5/69 名) であった。本治験中に報告された症候性低血糖症は、いずれも治験実施計画書で定義した重症低血糖症ではなかった。

24 週間の投与期間中に注射部位反応が発現した患者の割合は 10.1% (7/69 名) であり、2 段階増量群で 9.1% (3/33 名)、1 段階増量群で 11.1% (4/36 名) であった。76 週間の治験薬投与期間の Week 24 より後では、注射部位反応は発現しなかった。本治験中に報告された注射部位反応は、いずれも重度とは判断されず、また治験薬の投与中止に至るものではなかった。

アレルギー反応評価委員会により 24 週間、52 週間、及び 76 週間の投与期間中に治験薬との因果関係が否定できないと判定されたアレルギー反応は、1 段階増量群の蕁麻疹 1 件のみであった。この蕁麻疹により治験薬の投与が中止された。

いずれの臨床検査にも意味のある変動は認められなかった。リパーゼ又はアミラーゼが基準値上限の 3 倍以上に上昇した患者はいなかった。基準値上限を上回るカルシトニンの発現率は低く、両群で同様であった。カルシトニンが 20 ng/L 以上となった患者はいなかった。

収縮期及び拡張期血圧のベースラインから治験薬投与中の最終測定時までの変化量に、わずかな変動が認められた (それぞれ、-1.1 mm Hg 及び -0.3 mm Hg)。心拍数のベースラインから治験薬投与中の最終測定時までの変化量に、わずかな変動が認められた (平均変化量：1.3 拍/分)。本治験中、臨床的

に意味があると判断された異常な心電図所見は発現しなかった。

ベースラインで抗リキシセナチド抗体が陽性であった患者はいなかった。抗体陽性患者の割合は投与期間に伴って増加し、Week 24 では、リキシセナチド 2 段階増量群で 71.0% (22/31 名)、1 段階増量群で 57.1% (20/35 名)、Week 52 でそれぞれ、84.6% (22/26 名) 及び 80.6% (25/31 名) の最大値に達したが、その後減少し、Week 76 では、それぞれ 70.0% (14/21 名) 及び 63.0% (17/27 名) であった。抗体濃度が定量下限 (3.21 nmol/L) を超えたのは、リキシセナチド両群ともいずれの観察日でも抗体陽性患者の半分以下であった。

一般的に、抗体陽性患者集団と抗体陰性患者集団で、TEAE のプロフィールに大きな違いはなかった。

**薬物動態の結果：**

抗リキシセナチド抗体陰性患者で、リキシセナチド 20 µg 投与後 0.5~2 時間/2.5~4 時間のリキシセナチド濃度の中央値は、Weeks 2、24、52 及び 76 でそれぞれ、92.90 / 122.00 pg/mL、117.00 / 121.00 pg/mL、145.00 / 131.50 pg/mL、及び 178.00 / 190.00 pg/mL であった。投与前の各中央値は、Week 2 及び 24 で定量下限未満、Week 52 で 31.00 pg/mL、Week 76 で 57.70 pg/mL であった。

抗リキシセナチド抗体陽性患者で、リキシセナチド 20 µg 投与後 0.5~2 時間/2.5~4 時間のリキシセナチド濃度の中央値は、投与期間に伴って増加し、Week 2 で 102.00 / 135.00 pg/mL、Week 24 で 287.00 / 365.00 pg/mL、Week 52 で 397.50 / 555.00 pg/mL、Week 76 で 676.50 / 862.50 pg/mL となった。投与前の中央値は、Week 2 では定量下限未満であったが、Week 24 では 202.00 pg/mL に増加し、Week 52 で 197.50 pg/mL、Week 76 で 412.00 pg/mL であった。

投与前の薬理活性のあるリキシセナチド濃度は、Week 24 で抗体陽性と判定された患者の約半数 (16/33 名) で定量下限 (40 pg/mL) を超えており、中央値は 69.2 pg/mL であった。薬理活性のあるリキシセナチドの比率 (薬理活性のあるリキシセナチド濃度 / 総リキシセナチド濃度) の中央値は 0.144 であった。

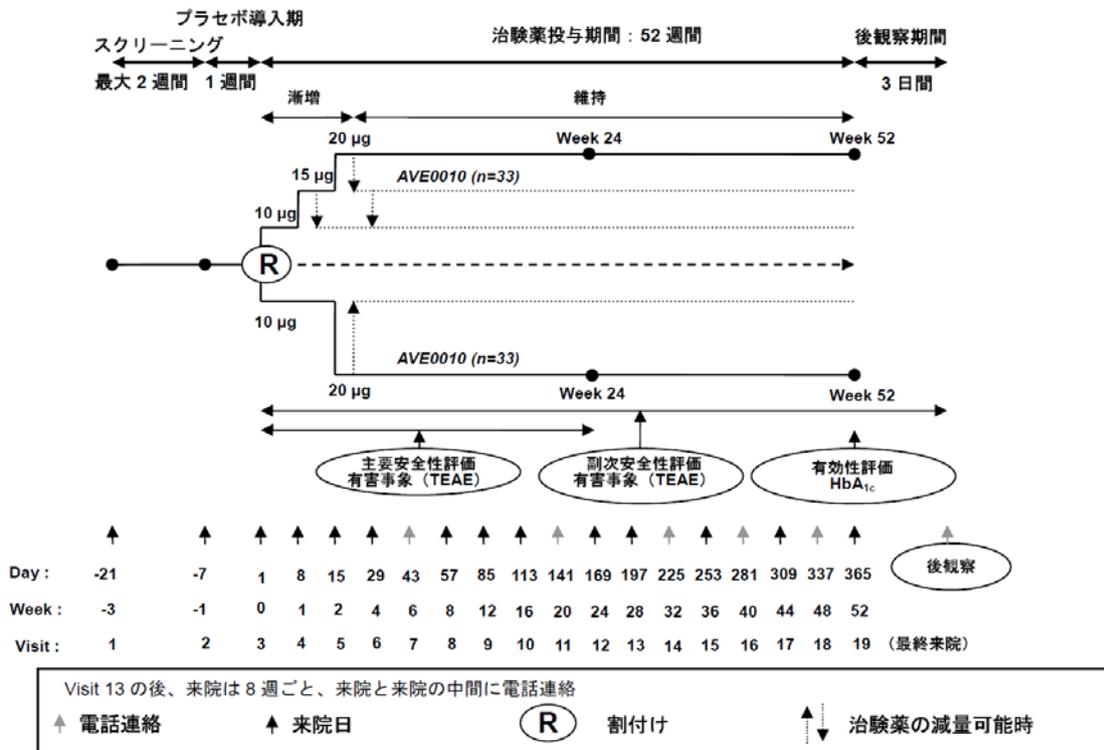
**結論：**

日本人の 2 型糖尿病患者に対し、24 週間の投与期間中及び投与期間全体 (76 週間) でリキシセナチドは良好な忍容性を示した。TEAE、重篤な TEAE、及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は、2 段階増量群と 1 段階増量群でほぼ同程度であった。最も高頻度に報告された TEAE は GLP-1 受容体作動薬で知られている悪心であった。新たな安全性の兆候は認められなかった。リキシセナチド単独療法の有効性は 76 週にわたって認められた。

報告書の日付：20■■年■■月■■日

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

図 47 - 試験デザイン (LTS10888 試験)



2.32.1.1 患者数の設定根拠

ICH-E1 ガイドラインを参考に、安全性評価のため、試験薬を 1 年間以上投与された日本人患者が 100 名以上必要であるとした。このため、30%の脱落率を考慮すると 143 名の日本人患者がリキシセナチド群に割り付けられる必要がある。本剤の第 III 相試験である EFC6015 試験では、125 名の日本人患者をリキシセナチド：プラセボ=2：1 で割り付けることを目標としており、約 58 名の日本人患者が 1 年間以上のリキシセナチド投与を受けると想定される。したがって、試験薬を 1 年間投与された日本人患者を 100 名以上確保するためには 60 名以上の患者の組入れが必要となるため、目標患者数を約 66 名（各用量増量群に約 33 名）と設定した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

### 2.32.2 治験対象集団

#### 2.32.2.1 患者の内訳

患者の内訳を図 48 に示す。日本の 9 実施医療機関で 75 名の患者がスクリーニングされ、70 名がプラセボ導入期に進み、69 名が 2 段階増量群又は 1 段階増量群にランダム化された。2 段階増量群 33 名、1 段階増量群 36 名であった。ランダム化された 69 名の患者全員が治験薬の投与を受けた。

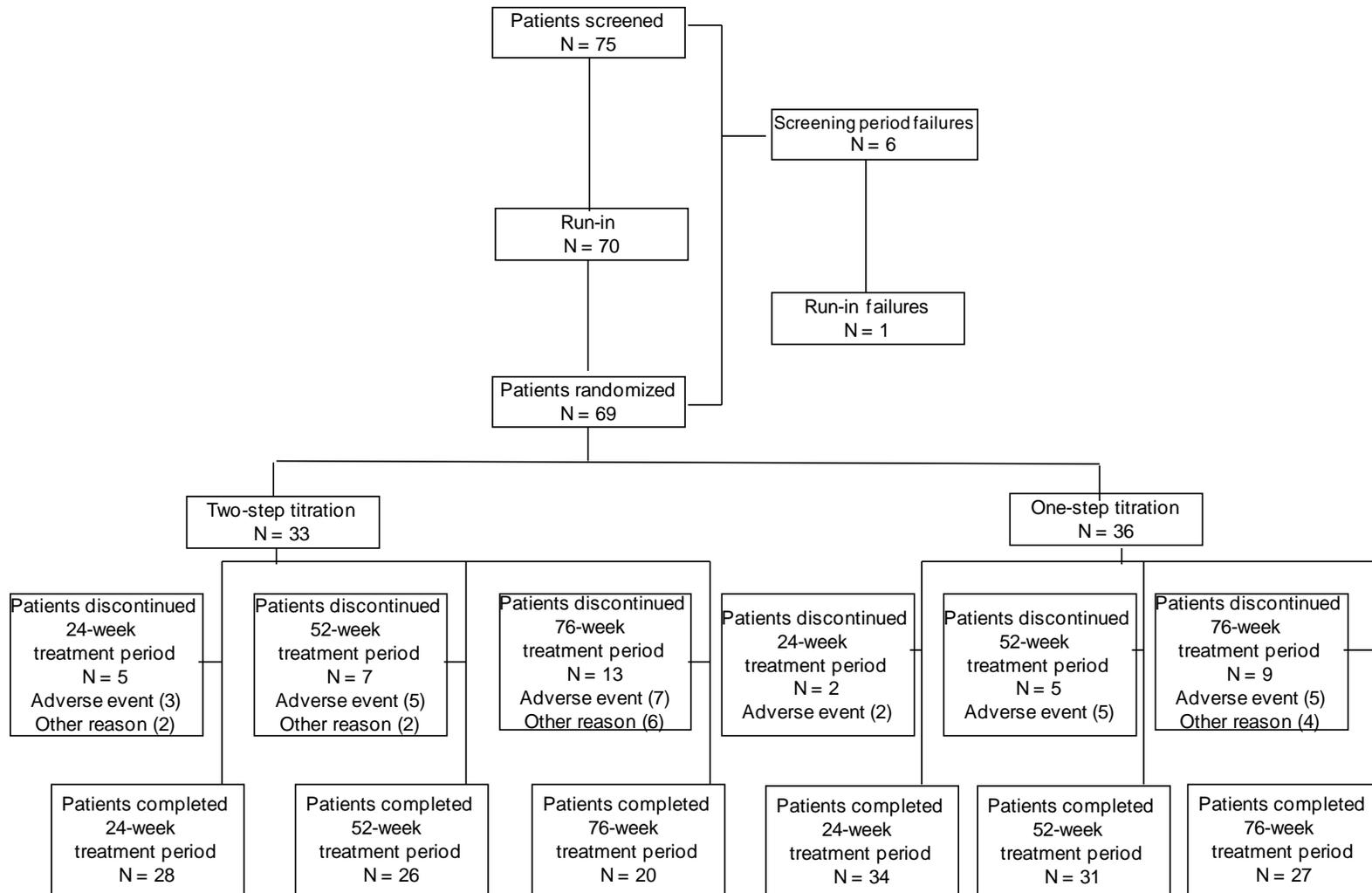
24 週間の投与期間中、69 名中 7 名 (10.1%) で治験薬の投与が早期に中止された。投与が中止された患者の割合は、2 段階増量群が 15.2% (5/33 名)、1 段階増量群 5.6% (2/36 名) であり、2 段階増量群の方が高かった。投与中止の主な理由は「有害事象」であり、2 段階増量群 3 名 (9.1%)、1 段階増量群 2 名 (5.6%) であった。患者の希望により投与が中止されたのは、2 段階増量群 4 名 (12.1%)、1 段階増量群 1 名 (2.8%) であった。

投与期間 76 週間全体では、併合群 69 名中 22 名 (31.9%) で治験薬の投与が早期に中止された。投与中止の主な理由は「有害事象」12 名 (17.4%) であった。次いで多かったのは「その他の理由」10 名 (14.5%) であった。患者の希望により治験薬の投与が中止されたのは 17 名 (24.6%) であった。

解析対象集団の症例数を表 191 に示す。有効性又は薬物動態の解析から除外された患者はいなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスミア皮下注

図 48 - 患者の内訳 (LTS10888 試験)



2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 191 - 解析対象集団 - randomized 集団 (LTS10888 試験)

	Two-step Titration	One-step Titration	All
Randomized population	33 (100%)	36 (100%)	69 (100%)
Efficacy population Modified Intent-to-Treat (mITT)	33 (100%)	36 (100%)	69 (100%)
PK Population	33	36	69
Safety population	33	36	69

PK=pharmacokinetics.

Note: The PK population is tabulated according to treatment actually received (as treated).

For the efficacy and safety populations, patients are tabulated according to their randomized treatment (as randomized).

PGM=PRODOPS/AVE0010/LTS10888/CSR\_02/REPORT/PGM/exc\_populations\_r\_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/exc\_populations\_r\_t\_i.rtf (13JUN2011 - 14:49)

2.32.2.2 患者背景

安全性解析対象集団のベースラインの人口統計学的特性及び患者特性は、両群間でほぼ同様であった (表 192)。併合群の年齢の中央値は 61.0 歳であった。いずれの増量群でも男性が女性より多く、併合群で、それぞれ 84.1% (58/69 名) 及び 15.9% (11/69 名) であった。ベースラインでは、併合群の BMI の中央値は 24.35 kg/m<sup>2</sup> であった。ベースラインの BMI が 25 kg/m<sup>2</sup> 以上 30 kg/m<sup>2</sup> 未満の患者の割合は、2 段階増量群 24.2% (8/33 名)、1 段階増量群 41.7% (15/36 名) であり、2 段階増量群の方が低かった。

表 192 - 患者背景 - 安全性解析対象集団 (LTS10888 試験)

	Two-step Titration (N=33)	One-step Titration (N=36)	All (N=69)
Age (years)			
Number	33	36	69
Mean (SD)	56.9 (9.0)	60.4 (8.2)	58.7 (8.7)
Median	58.0	61.0	61.0
Min : Max	40 : 73	41 : 76	40 : 76
Age Group (years) [n (%)]			
Number	33	36	69
<50	8 (24.2%)	4 (11.1%)	12 (17.4%)
≥ 50 to <65	18 (54.5%)	20 (55.6%)	38 (55.1%)
≥ 65 to <75	7 (21.2%)	11 (30.6%)	18 (26.1%)
≥ 75	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Gender [n (%)]			
Number	33	36	69
Male	30 (90.9%)	28 (77.8%)	58 (84.1%)
Female	3 (9.1%)	8 (22.2%)	11 (15.9%)
Race [n (%)]			

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

	Two-step Titration (N=33)	One-step Titration (N=36)	All (N=69)
Number	33	36	69
Asian/Oriental	33 (100%)	36 (100%)	69 (100%)
Ethnicity [n (%)]			
Number	33	36	69
Non Hispanic	33 (100%)	36 (100%)	69 (100%)
Screening HbA1c (%)			
Number	33	36	69
Mean (SD)	8.34 (0.90)	8.19 (0.69)	8.26 (0.79)
Median	8.10	8.15	8.10
Min : Max	7.0 : 10.0	7.0 : 9.4	7.0 : 10.0
Randomized strata of screening HbA1c (%) [n (%)]			
Number	33	36	69
< 8	14 (42.4%)	17 (47.2%)	31 (44.9%)
≥ 8	19 (57.6%)	19 (52.8%)	38 (55.1%)
Baseline BMI (kg/m <sup>2</sup> )			
Number	33	36	69
Mean (SD)	25.16 (5.27)	24.81 (3.68)	24.98 (4.48)
Median	23.94	24.96	24.35
Min : Max	18.6 : 39.7	19.0 : 33.9	18.6 : 39.7
Baseline BMI categories (kg/m <sup>2</sup> ) [n (%)]			
Number	33	36	69
< 25	20 (60.6%)	18 (50.0%)	38 (55.1%)
≥ 25 to <30	8 (24.2%)	15 (41.7%)	23 (33.3%)
≥ 30	5 (15.2%)	3 (8.3%)	8 (11.6%)

BMI=Body Mass Index.

PGM=PRODOPS/AVE0010/LTS10888/CSR\_02/REPORT/PGM/dem\_demo\_s\_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem\_demo\_s\_t\_i.rtf  
(25FEB2011 - 13:33)

### 2.32.3 有効性の評価

本治験の主要目的は、リキシセナチドを1日1回、1段階増量法又は2段階増量法で24週間単独投与した場合の安全性を比較して評価することであり、有効性の評価は副次目的である。

#### 2.32.3.1.1 HbA1c

HbA1cの各来院日及び最終評価時の値、並びにベースラインからの変化量の記述統計量を表193に示す。HbA1c (%)のベースラインからWeek 24までの変化量の平均値±標準偏差は、2段階増量群で $-0.99 \pm 1.07$ 、1段階増量群で $-0.74 \pm 0.79$ であった。併合群ではWeek 52で $-0.83 \pm 0.96$ 、Week 76で $-0.72 \pm 1.20$ であった。LOCFによる結果はWeek 52で $-0.44 \pm 1.17$ 、Week 76（治験薬投与中の最終測定時）で $-0.32 \pm 1.23$ であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 193 - HbA1c (%) の各来院日及び最終評価時の値、並びにベースラインからの変化量- mITT 集団  
(LTS10888 試験)

<b>Titration</b>							
<b>Time point</b>	<b>N</b>	<b>Mean (95% CI)</b>	<b>SD</b>	<b>SE</b>	<b>Median</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
<b>Two-step Titration</b>							
Observed data							
Baseline	33	8.35 (8.06 to 8.64)	0.82	0.143	8.20	7.0	9.8
Week 24	23	7.47 (6.98 to 7.97)	1.15	0.240	7.20	5.8	10.8
Week 52	20	7.59 (7.06 to 8.11)	1.13	0.252	7.35	5.7	10.2
Week 52 (LOCF)	32	8.10 (7.57 to 8.63)	1.47	0.260	7.50	5.7	11.2
Week 76	12	7.70 (6.90 to 8.50)	1.26	0.363	7.40	5.8	10.0
Last value on-treatment (LOCF)	32	8.17 (7.63 to 8.71)	1.50	0.265	7.75	5.8	11.2
Change from baseline							
Week 24	23	-0.99 (-1.45 to -0.52)	1.07	0.224	-0.90	-2.8	1.3
Week 52	20	-0.79 (-1.28 to -0.29)	1.05	0.235	-1.00	-2.6	1.2
Week 52 (LOCF)	32	-0.24 (-0.73 to 0.24)	1.33	0.236	-0.50	-2.6	2.3
Week 76	12	-0.74 (-1.60 to 0.12)	1.36	0.392	-1.10	-2.1	2.6
Last value on-treatment (LOCF)	32	-0.18 (-0.67 to 0.31)	1.35	0.239	-0.55	-2.1	2.6
<b>One-step Titration</b>							
Observed data							
Baseline	36	8.12 (7.88 to 8.35)	0.68	0.114	8.00	7.0	9.5
Week 24	33	7.38 (7.07 to 7.70)	0.89	0.155	7.30	6.1	9.5
Week 52	27	7.17 (6.86 to 7.47)	0.77	0.148	7.10	5.8	8.6
Week 52 (LOCF)	35	7.49 (7.12 to 7.87)	1.10	0.186	7.10	5.8	9.9
Week 76	21	7.37 (6.90 to 7.84)	1.03	0.225	7.40	5.9	10.2
Last value on-treatment (LOCF)	35	7.68 (7.26 to 8.09)	1.20	0.204	7.40	5.9	10.2
Change from baseline							
Week 24	33	-0.74 (-1.02 to -0.46)	0.79	0.138	-0.90	-1.9	2.0
Week 52	27	-0.87 (-1.23 to -0.51)	0.90	0.174	-1.10	-2.5	0.7
Week 52 (LOCF)	35	-0.63 (-0.96 to -0.29)	0.99	0.167	-0.80	-2.5	1.4
Week 76	21	-0.71 (-1.23 to -0.20)	1.13	0.247	-1.00	-2.0	2.2
Last value on-treatment (LOCF)	35	-0.44 (-0.82 to -0.06)	1.11	0.188	-0.80	-2.0	2.2
<b>All</b>							
Observed data							
Baseline	69	8.23 (8.05 to 8.41)	0.76	0.091	8.10	7.0	9.8
Week 24	56	7.42 (7.15 to 7.69)	1.00	0.133	7.25	5.8	10.8

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

<b>Titration</b>							
<b>Time point</b>	<b>N</b>	<b>Mean (95% CI)</b>	<b>SD</b>	<b>SE</b>	<b>Median</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
Week 52	47	7.34 (7.07 to 7.62)	0.95	0.138	7.10	5.7	10.2
Week 52 (LOCF)	67	7.79 (7.46 to 8.11)	1.32	0.161	7.40	5.7	11.2
Week 76	33	7.49 (7.10 to 7.88)	1.11	0.193	7.40	5.8	10.2
Last value on-treatment (LOCF)	67	7.91 (7.58 to 8.24)	1.36	0.167	7.60	5.8	11.2
Change from baseline							
Week 24	56	-0.84 (-1.09 to -0.60)	0.92	0.122	-0.90	-2.8	2.0
Week 52	47	-0.83 (-1.12 to -0.55)	0.96	0.140	-1.10	-2.6	1.2
Week 52 (LOCF)	67	-0.44 (-0.73 to -0.16)	1.17	0.143	-0.60	-2.6	2.3
Week 76	33	-0.72 (-1.15 to -0.30)	1.20	0.208	-1.00	-2.1	2.6
Last value on-treatment (LOCF)	67	-0.32 (-0.62 to -0.02)	1.23	0.150	-0.70	-2.1	2.6

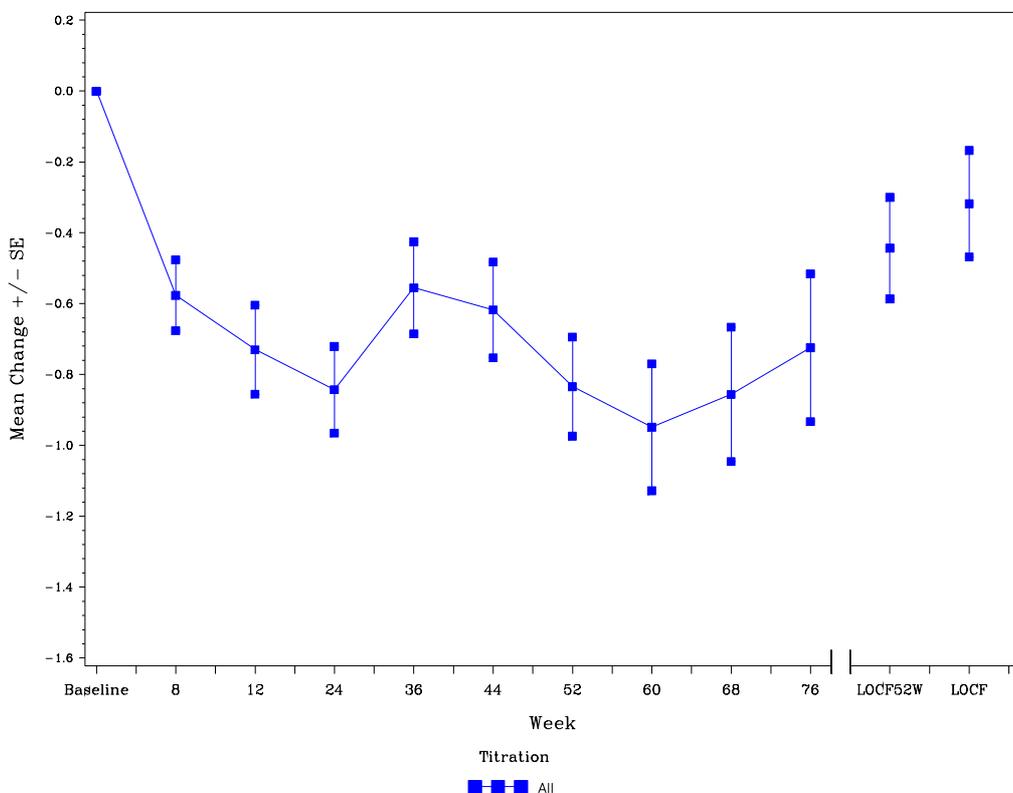
The analysis excluded measurements obtained after the introduction of rescue medication and/or after the treatment cessation plus 3 days.

PGM=PRODOPS/AVE0010/LTS10888/CSR\_02/REPORT/PGM/eff\_meanchgbyvisit\_hba1c\_i\_t.sas  
OUT=REPORT/OUTPUT/eff\_meanchgbyvisit\_hba1c\_i\_t\_i.rtf (30MAR2011 - 14:07)

HbA1c のベースラインから Week 24、Week 52、及び Week 76 までの変化量の経時推移を [図 49](#) に示す。HbA1c の低下は 76 週間の期間を通じて維持された。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
 リクスミア皮下注

図 49 - HbA1c (%) のベースラインから各来院日及び最終評価時までの変化量の経時推移 - mITT 集団  
 (LTS10888 試験)



The analysis excluded measurements obtained after the introduction of rescue medication and/or after the treatment cessation plus 3 days.

PGM=PRODOPS/AVE0010/LTS10888/CSR\_02/REPORT/PGM/eff\_hba1c\_chg\_byvisit\_i\_g.sas  
 OUT=REPORT/OUTPUT/eff\_hba1c\_chg\_byvisit\_i\_g\_i.rtf (30MAR2011 - 14:09)

### 2.32.3.1.2 HbA1c 達成度別解析

Week 24、Week 52、及び Week 76 で HbA1c が 6.5%以下又は 7.0%未満になった患者の割合を表 194 に示す。Week 24 に HbA1c が 6.5%以下となった患者の割合は、2 段階増量群では 17.4% (4/23 名)、1 段階増量群では 15.2% (5/33 名)、HbA1c が 7.0%未満となった患者の割合は、2 段階増量群では 34.8% (8/23 名)、1 段階増量群では 33.3% (11/33 名) であった。この効果は、併合群では 76 週間の試験期間全体を通じて維持された。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 194 - Week 24、Week 52、及び Week 76 で HbA1c 値が 6.5%以下又は 7%未満となった患者数 - mITT  
集団 (LTS10888 試験)

Visit HbA1c (%)	Two-step Titration (N = 33)	One-step Titration (N = 36)	All (N = 69)
<b>Week 24</b>			
Number	23	33	56
≤ 6.5%	4 (17.4%)	5 (15.2%)	9 (16.1%)
>6.5%	19 (82.6%)	28 (84.8%)	47 (83.9%)
Number	23	33	56
< 7.0%	8 (34.8%)	11 (33.3%)	19 (33.9%)
≥ 7.0%	15 (65.2%)	22 (66.7%)	37 (66.1%)
<b>Week 52</b>			
Number	20	27	47
≤ 6.5%	1 (5.0%)	6 (22.2%)	7 (14.9%)
> 6.5%	19 (95.0%)	21 (77.8%)	40 (85.1%)
Number	20	27	47
< 7.0%	8 (40.0%)	11 (40.7%)	19 (40.4%)
≥ 7.0%	12 (60.0%)	16 (59.3%)	28 (59.6%)
<b>Week 52 (LOCF)</b>			
Number	32	35	67
≤ 6.5%	1 (3.1%)	6 (17.1%)	7 (10.4%)
>6.5%	31 (96.9%)	29 (82.9%)	60 (89.6%)
Number	32	35	67
< 7.0%	10 (31.3%)	12 (34.3%)	22 (32.8%)
≥ 7.0%	22 (68.8%)	23 (65.7%)	45 (67.2%)
<b>Week 76</b>			
Number	12	21	33
≤ 6.5%	2 (16.7%)	4 (19.0%)	6 (18.2%)
> 6.5%	10 (83.3%)	17 (81.0%)	27 (81.8%)
Number	12	21	33
< 7.0%	3 (25.0%)	6 (28.6%)	9 (27.3%)
≥ 7.0%	9 (75.0%)	15 (71.4%)	24 (72.7%)
<b>Last value on-treatment (LOCF)</b>			
Number	32	35	67
≤ 6.5%	2 (6.3%)	5 (14.3%)	7 (10.4%)
> 6.5%	30 (93.8%)	30 (85.7%)	60 (89.6%)
Number	32	35	67
< 7.0%	9 (28.1%)	10 (28.6%)	19 (28.4%)
≥ 7.0%	23 (71.9%)	25 (71.4%)	48 (71.6%)

The analysis excluded measurements obtained after the introduction of rescue medication and/or after the treatment cessation plus 3 days.

PGM=PRODOPS/AVE0010/LTS10888/CSR\_02/REPORT/PGM/eff\_hba1ccatvt\_i\_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/eff\_hba1ccatvt\_i\_t\_i.rtf (30MAR2011 - 14:07)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

2.32.3.1.3 体重

体重の各来院日及び最終評価時の値、並びにベースラインからの変化量の記述統計量を表 195に示す。体重 (kg) のベースラインから Week 24 までの変化量の平均値±標準偏差は、2 段階増量群で -0.43 ± 2.08、1 段階増量群で -1.08 ± 1.66 であった。併合群では、Week 52 で -1.67 ± 2.10、Week 76 で -1.58 ± 2.15 であった。LOCF による結果は、Week 52 で -1.71 ± 2.07、Week 76 (治験薬投与中の最終測定時) で -1.55 ± 2.14 であった。

表 195 - 体重 (kg) の各来院日及び最終評価時の値、並びにベースラインからの変化量 - mITT 集団  
(LTS10888 試験)

Titration Time point	N	Mean (95% CI)	SD	SE	Median	Min	Max
Two-step Titration							
Observed data							
Baseline	33	70.75 (63.94 to 77.57)	19.21	3.344	65.50	44.2	132.5
Week 24	23	72.53 (62.96 to 82.10)	22.12	4.612	63.90	49.5	133.5
Week 52	20	69.34 (60.81 to 77.87)	18.23	4.076	61.30	49.3	106.7
Week 52 (LOCF)	33	69.19 (62.23 to 76.14)	19.62	3.415	62.40	41.2	134.0
Week 76	12	66.76 (56.76 to 76.76)	15.73	4.542	62.75	49.8	105.9
Last value on-treatment (LOCF)	33	69.22 (62.30 to 76.14)	19.51	3.396	62.70	41.2	134.0
Change from baseline							
Week 24	23	-0.43 (-1.33 to 0.48)	2.08	0.435	-0.70	-3.2	6.3
Week 52	20	-1.15 (-2.23 to -0.06)	2.31	0.517	-0.45	-7.6	2.3
Week 52 (LOCF)	33	-1.57 (-2.41 to -0.73)	2.37	0.412	-1.10	-7.6	2.3
Week 76	12	-1.11 (-2.60 to 0.38)	2.34	0.677	-0.80	-5.4	2.5
Last value on-treatment (LOCF)	33	-1.54 (-2.43 to -0.64)	2.51	0.438	-1.10	-7.6	2.5
One-step Titration							
Observed data							
Baseline	36	66.74 (62.97 to 70.51)	11.14	1.856	66.55	41.0	95.8
Week 24	33	65.67 (61.80 to 69.54)	10.93	1.902	66.40	39.6	91.2
Week 52	27	65.60 (61.59 to 69.60)	10.13	1.949	64.60	38.4	91.3
Week 52 (LOCF)	35	64.66 (60.93 to 68.38)	10.85	1.834	64.20	38.4	91.3
Week 76	21	67.03 (62.03 to 72.03)	10.98	2.396	66.40	39.0	88.8
Last value on-treatment (LOCF)	35	64.93 (61.22 to 68.65)	10.80	1.826	64.90	39.0	89.4
Change from baseline							
Week 24	33	-1.08 (-1.67 to -0.49)	1.66	0.289	-1.10	-4.6	2.6
Week 52	27	-2.06 (-2.80 to -1.32)	1.88	0.361	-2.10	-5.6	1.2
Week 52 (LOCF)	35	-1.85 (-2.46 to -1.24)	1.77	0.300	-2.00	-5.6	1.2
Week 76	21	-1.85 (-2.78 to -0.92)	2.04	0.446	-1.90	-7.0	1.4
Last value on-treatment (LOCF)	35	-1.57 (-2.17 to -0.97)	1.76	0.297	-1.50	-7.0	1.4
All							
Observed data							
Baseline	69	68.66 (64.93 to 72.39)	15.54	1.871	66.30	41.0	132.5
Week 24	56	68.49 (64.03 to 72.94)	16.64	2.223	64.40	39.6	133.5

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Titration							
Time point	N	Mean (95% CI)	SD	SE	Median	Min	Max
Week 52	47	67.19 (63.05 to 71.33)	14.09	2.056	63.60	38.4	106.7
Week 52 (LOCF)	68	66.86 (63.04 to 70.67)	15.77	1.913	63.50	38.4	134.0
Week 76	33	66.93 (62.44 to 71.42)	12.67	2.205	65.00	39.0	105.9
Last value on-treatment (LOCF)	68	67.01 (63.22 to 70.81)	15.67	1.901	63.80	39.0	134.0
Change from baseline							
Week 24	56	-0.81 (-1.31 to -0.31)	1.86	0.248	-0.85	-4.6	6.3
Week 52	47	-1.67 (-2.29 to -1.05)	2.10	0.306	-1.50	-7.6	2.3
Week 52 (LOCF)	68	-1.71 (-2.21 to -1.21)	2.07	0.251	-1.55	-7.6	2.3
Week 76	33	-1.58 (-2.34 to -0.82)	2.15	0.375	-1.80	-7.0	2.5
Last value on-treatment (LOCF)	68	-1.55 (-2.07 to -1.03)	2.14	0.260	-1.30	-7.6	2.5

The analysis excluded measurements obtained after the introduction of rescue medication and/or after the treatment cessation plus 3 days.

PGM=PRODOPS/AVE0010/LTS10888/CSR\_02/REPORT/PGM/eff\_meanchgbyvisit\_weight\_i\_t.sas  
OUT=REPORT/OUTPUT/eff\_meanchgbyvisit\_weight\_i\_t.rtf (30MAR2011 - 14:08)

2.32.3.1.4 空腹時血漿グルコース

FPG の各来院日及び最終評価時の値、並びにベースラインからの変化量の記述統計量を表 196 に示す。FPG (mmol/L) のベースラインから Week 24 までの変化量の平均値 ± 標準偏差は、2 段階増量群で  $-1.16 \pm 1.20$  mmol/L ( $-20.83 \pm 21.55$  mg/dL)、1 段階増量群で  $-0.56 \pm 1.54$  mmol/L ( $-10.08 \pm 27.67$  mg/dL) であった。併合群では Week 52 で  $-0.96 \pm 1.54$  mmol/L ( $-17.25 \pm 27.82$  mg/dL)、Week 76 で  $-0.46 \pm 2.08$  mmol/L ( $-8.24 \pm 37.50$  mg/dL) であった。LOCF による結果は Week 52 で  $-0.58 \pm 1.63$  mmol/L ( $-10.37 \pm 29.34$  mg/dL)、Week 76 (治験薬投与中の最終測定時) で  $-0.20 \pm 1.83$  mmol/L ( $-3.63 \pm 32.91$  mg/dL) であった。

表 196 - 空腹時血漿グルコースの各来院日及び最終評価時の値、並びにベースラインからの変化量の記述統計量 - mITT 集団 (LTS10888 試験)

単位 : mmol/L

Titration							
Time point	N	Mean (95% CI)	SD	SE	Median	Min	Max
Two-step Titration							
Observed data							
Baseline	33	9.91 (9.24 to 10.59)	1.91	0.332	10.00	6.9	15.4
Week 24	23	8.35 (7.56 to 9.14)	1.82	0.380	8.40	5.3	11.6
Week 52	20	8.30 (7.33 to 9.26)	2.06	0.461	7.90	5.3	12.0
Week 52 (LOCF)	33	9.26 (8.29 to 10.23)	2.73	0.475	9.00	5.3	17.1
Week 76	12	8.57 (7.14 to 9.99)	2.24	0.647	8.10	5.6	13.9
Last value on-treatment (LOCF)	33	9.50 (8.52 to 10.47)	2.75	0.478	9.30	5.6	17.1
Change from baseline							
Week 24	23	-1.16 (-1.67 to -0.64)	1.20	0.249	-1.30	-4.0	1.4
Week 52	20	-0.93 (-1.68 to -0.18)	1.60	0.358	-1.10	-3.5	3.2

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

<b>Titration</b>								
<b>Time point</b>	<b>N</b>	<b>Mean (95% CI)</b>	<b>SD</b>	<b>SE</b>	<b>Median</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	
Week 52 (LOCF)	33	-0.65 (-1.21 to -0.09)	1.58	0.276	-1.00	-3.5	3.2	
Week 76	12	-0.70 (-1.74 to 0.34)	1.64	0.474	-0.85	-2.7	3.7	
Last value on-treatment (LOCF)	33	-0.42 (-0.98 to 0.15)	1.61	0.280	-0.80	-2.7	3.7	
<b>One-step Titration</b>								
<b>Observed data</b>								
Baseline	36	9.16 (8.51 to 9.80)	1.92	0.320	8.75	5.5	13.4	
Week 24	32	8.41 (7.83 to 8.99)	1.61	0.285	8.15	5.5	11.9	
Week 52	27	7.70 (7.22 to 8.17)	1.19	0.230	7.70	5.4	9.9	
Week 52 (LOCF)	36	8.65 (7.84 to 9.46)	2.41	0.401	8.00	5.4	15.1	
Week 76	21	8.42 (7.49 to 9.35)	2.05	0.446	7.70	4.9	12.9	
Last value on-treatment (LOCF)	36	9.15 (8.29 to 10.01)	2.54	0.424	8.55	4.9	15.1	
<b>Change from baseline</b>								
Week 24	32	-0.56 (-1.11 to -0.01)	1.54	0.272	-0.10	-4.5	2.8	
Week 52	27	-0.98 (-1.58 to -0.37)	1.53	0.295	-0.80	-4.4	2.2	
Week 52 (LOCF)	36	-0.51 (-1.08 to 0.07)	1.69	0.281	-0.65	-4.4	3.1	
Week 76	21	-0.32 (-1.38 to 0.74)	2.32	0.507	-1.10	-4.1	4.4	
Last value on-treatment (LOCF)	36	-0.01 (-0.69 to 0.67)	2.01	0.335	-0.05	-4.1	4.4	
<b>All</b>								
<b>Observed data</b>								
Baseline	69	9.52 (9.05 to 9.98)	1.94	0.233	9.50	5.5	15.4	
Week 24	55	8.39 (7.93 to 8.84)	1.69	0.227	8.40	5.3	11.9	
Week 52	47	7.95 (7.47 to 8.43)	1.63	0.237	7.70	5.3	12.0	
Week 52 (LOCF)	69	8.94 (8.33 to 9.56)	2.57	0.309	8.50	5.3	17.1	
Week 76	33	8.47 (7.73 to 9.21)	2.08	0.363	7.70	4.9	13.9	
Last value on-treatment (LOCF)	69	9.32 (8.68 to 9.95)	2.63	0.316	9.10	4.9	17.1	
<b>Change from baseline</b>								
Week 24	55	-0.81 (-1.19 to -0.42)	1.42	0.192	-0.60	-4.5	2.8	
Week 52	47	-0.96 (-1.41 to -0.50)	1.54	0.225	-1.00	-4.4	3.2	
Week 52 (LOCF)	69	-0.58 (-0.97 to -0.18)	1.63	0.196	-0.80	-4.4	3.2	
Week 76	33	-0.46 (-1.20 to 0.28)	2.08	0.362	-0.90	-4.1	4.4	
Last value on-treatment (LOCF)	69	-0.20 (-0.64 to 0.24)	1.83	0.220	-0.50	-4.1	4.4	

The analysis excluded measurements obtained after the introduction of rescue medication and/or after the treatment cessation plus 1 day.

PGM=PRODOPS/AVE0010/LTS10888/CSR\_02/REPORT/PGM/eff\_meanchgbyvisit\_fpg\_i\_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/eff\_meanchgbyvisit\_fpg\_i\_t\_i.rtf (30MAR2011 - 14:09)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

単位 : mg/dL

<b>Titration</b>							
<b>Time point</b>	<b>N</b>	<b>Mean (95% CI)</b>	<b>SD</b>	<b>SE</b>	<b>Median</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
<b>Two-step Titration</b>							
Observed data							
Baseline	33	178.56 (166.37 to 190.76)	34.38	5.985	180.15	124.3	277.4
Week 24	23	150.38 (136.20 to 164.57)	32.81	6.841	151.32	95.5	209.0
Week 52	20	149.43 (132.06 to 166.80)	37.11	8.298	142.32	95.5	216.2
Week 52 (LOCF)	33	166.83 (149.40 to 184.26)	49.16	8.558	162.13	95.5	308.1
Week 76	12	154.33 (128.68 to 179.97)	40.36	11.650	145.92	100.9	250.4
Last value on-treatment (LOCF)	33	171.09 (153.55 to 188.62)	49.45	8.608	167.54	100.9	308.1
Change from baseline							
Week 24	23	-20.83 (-30.15 to -11.52)	21.55	4.493	-23.42	-72.1	25.2
Week 52	20	-16.75 (-30.24 to -3.27)	28.82	6.444	-19.82	-63.1	57.6
Week 52 (LOCF)	33	-11.74 (-21.85 to -1.62)	28.53	4.967	-18.01	-63.1	57.6
Week 76	12	-12.61 (-31.39 to 6.17)	29.55	8.531	-15.31	-48.6	66.7
Last value on-treatment (LOCF)	33	-7.48 (-17.74 to 2.78)	28.94	5.037	-14.41	-48.6	66.7
<b>One-step Titration</b>							
Observed data							
Baseline	36	164.94 (153.24 to 176.63)	34.56	5.759	157.63	99.1	241.4
Week 24	32	151.55 (141.09 to 162.01)	29.01	5.129	146.82	99.1	214.4
Week 52	27	138.65 (130.15 to 147.15)	21.49	4.135	138.71	97.3	178.3
Week 52 (LOCF)	36	155.83 (141.16 to 170.50)	43.35	7.225	144.12	97.3	272.0
Week 76	21	151.67 (134.89 to 168.44)	36.86	8.043	138.71	88.3	232.4
Last value on-treatment (LOCF)	36	164.84 (149.34 to 180.34)	45.81	7.635	154.03	88.3	272.0
Change from baseline							
Week 24	32	-10.08 (-20.05 to -0.10)	27.67	4.892	-1.80	-81.1	50.4
Week 52	27	-17.61 (-28.53 to -6.69)	27.60	5.312	-14.41	-79.3	39.6
Week 52 (LOCF)	36	-9.11 (-19.40 to 1.18)	30.42	5.069	-11.71	-79.3	55.8
Week 76	21	-5.75 (-24.80 to 13.30)	41.85	9.132	-19.82	-73.9	79.3
Last value on-treatment (LOCF)	36	-0.10 (-12.36 to 12.16)	36.23	6.038	-0.90	-73.9	79.3
<b>All</b>							
Observed data							
Baseline	69	171.45 (163.07 to 179.84)	34.90	4.202	171.14	99.1	277.4
Week 24	55	151.06 (142.85 to 159.27)	30.37	4.095	151.32	95.5	214.4
Week 52	47	143.24 (134.63 to 151.84)	29.31	4.275	138.71	95.5	216.2
Week 52 (LOCF)	69	161.09 (149.99 to 172.19)	46.21	5.563	153.13	95.5	308.1
Week 76	33	152.63 (139.32 to 165.95)	37.56	6.538	138.71	88.3	250.4
Last value on-treatment (LOCF)	69	167.82 (156.45 to 179.20)	47.34	5.699	163.93	88.3	308.1

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

Titration							
Time point	N	Mean (95% CI)	SD	SE	Median	Min	Max
Change from baseline							
Week 24	55	-14.58 (-21.51 to -7.64)	25.64	3.457	-10.81	-81.1	50.4
Week 52	47	-17.25 (-25.42 to -9.08)	27.82	4.058	-18.01	-79.3	57.6
Week 52 (LOCF)	69	-10.37 (-17.41 to -3.32)	29.34	3.533	-14.41	-79.3	57.6
Week 76	33	-8.24 (-21.54 to 5.05)	37.50	6.527	-16.21	-73.9	79.3
Last value on-treatment (LOCF)	69	-3.63 (-11.54 to 4.28)	32.91	3.962	-9.01	-73.9	79.3

The analysis excluded measurements obtained after the introduction of rescue medication and/or after the treatment cessation plus 1 day.

PGM=PRODOPS/AVE0010/LTS10888/CSR\_US/REPORT/PGM/eff\_meanchgbyvisit\_fpg\_i\_t.sas  
OUT=REPORT/OUTPUT/eff\_meanchgbyvisit\_fpg\_i\_t\_i.rtf (24OCT2012 - 14:03)

### 2.32.3.1.5 救済治療

救済治療を必要とした患者の割合は、Week 24 では2段階増量群で15.2% (5/33名)であったのに対し、1段階増量群では5.6% (2/36名)であった。併合群ではWeek 52で17.4% (12/69名)、Week 76で23.2% (16/69名)と増加した。救済治療を必要とした患者の割合が投与期間に応じて増加したが、これは、約50%の患者で経口糖尿病治療薬が投与されていたが、その投与が導入期前に中止された事、及びスクリーニング期での糖尿病罹病期間の中央値(7.26年)が、食事療法と運動療法、又は食事療法と運動療法に加えて経口抗糖尿病薬単剤で治療されている患者としては比較的長かった事を考慮に入れる必要がある。

### 2.32.4 安全性の評価

#### 2.32.4.1 曝露状況

ランダム化されたすべての患者が治験薬に曝露され、安全性が評価された(合計69名)。累積曝露期間は2段階増量群が37.3人年、1段階増量群が45.5人年と、2段階増量群の方が短かった。これは、2段階増量群では1段階増量群と比べてランダム化された患者が若干少なく、投与が中止された患者が若干多かったためと考えられる。曝露期間の中央値は2段階増量群で531.0日、1段階増量群で533.0日と両増量群で同程度であった。全体として、69名のうち38名(55.1%)が533日間以上の治験薬投与を終了した。2段階増量群の1名を除く全員が、用量増量期間終了時に目標とする1日用量20µgに達していた。

最終投与量別の患者数を表197に示す。76.8% (53/69名)の患者で、治験薬投与終了時に目標とする1日用量20µgが投与されていた。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 197 - 投与期間終了時点の最終用量別患者数 - 安全性解析対象集団 (LTS10888 試験)

Final Dose	Two-step Titration (N = 33)	One-step Titration (N = 36)	All (N = 69)
< 10 µg	0	0	0
10 µg	3 (9.1%)	10 (27.8%)	13 (18.8%)
15 µg	3 (9.1%)	0	3 (4.3%)
20 µg	27 (81.8%)	26 (72.2%)	53 (76.8%)
> 20 µg	0	0	0

Dose=Dose of active drug.

Note: Percentages are calculated using the number of safety patients as the denominator.

PGM=PRODOPS/AVE0010/LTS10888/CSR\_02/REPORT/PGM/cdc\_dose\_s\_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/cdc\_dose\_s\_t\_final\_i.rtf (30MAR2011 - 13:55)

### 2.32.4.2 有害事象

#### 2.32.4.2.1 有害事象の要約

TEAE の要約を、24 週間及び治験全体の治験薬投与期間 (76 週間) について、それぞれ表 198及び表 199に示す。

本治験中に死亡は報告されなかった。

24 週間の投与期間で TEAE が発現した患者の割合は、2 段階増量群では 81.8% (27/33 名)、1 段階増量群では 88.9% (32/36 名) であり、両群間に明らかな差は見られなかった。

2 段階増量群の 2 名 (6.1%) に重篤な TEAE が発現したが、1 段階増量群では重篤な TEAE は報告されなかった。24 週間の投与期間で治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した患者の割合は、2 段階増量群で 9.1% (3/33 名)、1 段階増量群で 11.1% (4/36 名) であった。

治験全体の治験薬投与期間 (76 週間) では、TEAE が発現した患者の割合は併合群で 91.3% (63/69 名) であり、重篤な TEAE は 3 名 (4.3%) に発現した。治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した患者の割合は 14.5% (10/69 名) であった (表 199)。

なお、52 週間の投与期間では、88.4% (61/69 名) に TEAE が発現し、重篤な TEAE は 3 名 (4.3%) に発現し、治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した患者の割合は 13.0% (9/69 名) であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 198 - 24 週間の投与期間での TEAE の要約 - 安全性解析対象集団 (LTS10888 試験)

	Two-step Titration (N=33)	One-step Titration (N=36)	All (N=69)
Patients with any TEAE	27 (81.8%)	32 (88.9%)	59 (85.5%)
Patients with any serious TEAE	2 (6.1%)	0	2 (2.9%)
Patients with any TEAE leading to death	0	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	3 (9.1%)	4 (11.1%)	7 (10.1%)

TEAE: Treatment Emergent Adverse Event.

n (%)=number and percentage of patients with at least one adverse event.

24-week treatment period=the time from the first dose of investigational product up to 3 days after the last dose of investigational product or before week 24 visit.

PGM=PRODOPS/AVE0010/LTS10888/CSR\_02/REPORT/PGM/ae\_overview\_24w\_s\_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/ae\_overview\_24w\_s\_t\_i.rtf (30MAR2011 - 13:56)

表 199 - 全評価期間での TEAE の要約 - 安全性解析対象集団 (LTS10888 試験)

	All (N=69)
Patients with any TEAE	63 (91.3%)
Patients with any serious TEAE	3 (4.3%)
Patients with any TEAE leading to death	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	10 (14.5%)

TEAE: Treatment Emergent Adverse Event.

n (%)=number and percentage of patients with at least one adverse event.

On-treatment period=the time from the first dose of investigational product up to 3 days after the last dose of investigational product.

PGM=PRODOPS/AVE0010/LTS10888/CSR\_02/REPORT/PGM/ae\_overview\_s\_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/ae\_overview\_s\_t\_i.rtf (30MAR2011 - 14:04)

#### 2.32.4.2.2 有害事象

すべての TEAE を、24 週間及び治験全体の治験薬投与期間 (76 週間) について、それぞれ表 200 及び表 201 に示す。治験期間を通じて最も多く報告された TEAE は胃腸障害 (器官別大分類) に属するものであった。その主な有害事象である悪心、嘔吐及び下痢の概要は以下のとおりであった。

24 週間の投与期間で、胃腸障害以外で発現頻度が高かったのは食欲減退であり、2 段階増量群で 18.2% (6/33 名)、1 段階増量群で 19.4% (7/36 名) であった。76 週間の投与期間の併合群では、鼻咽頭炎 31.9% (22/69 名) 及び食欲減退 18.8% (13/69 名) であった。

### 悪心

24週間の投与期間で最も発現率が高かったのは悪心であり、その発現率は2段階増量群で36.4% (12/33名)、1段階増量群で50.0% (18/36名)であった。76週間の投与期間の併合群でも悪心の発現率が最も高く、43.5% (30/69名)であった。

悪心の発現は投与後最初の3週間で最も多く、それより後の発現は少なかった。大多数の患者ではWeek 9までに消失した。

ほとんどの悪心が軽度であり、69名中6名(8.7%)のみが中等度であった。大多数の患者が治療なしで回復した。1名を除きすべての悪心が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。24週間の投与期間では治験薬の投与中止に至った悪心の発現率は低く、2段階増量群6.1% (2/33名)、1段階増量群2.8% (1/36名)であった。76週間の投与期間のWeek 24より後では、悪心が原因で中止した患者はいなかった。

### 嘔吐

嘔吐の発現率は、24週間の投与期間中は2段階増量群12.1% (4/33名)、1段階増量群2.8% (1/36名)であり、2段階増量群の方が高かった。76週間の治験薬投与期間のWeek 24より後では嘔吐は報告されなかった。

嘔吐の発現は投与後最初の3週間で最も多く、Week 3より後から治験終了にかけての発現はほとんどなかった。大多数の患者ではWeek 7までに消失した。

すべての嘔吐が軽度又は中等度であり、5名のうち1名で治療薬が投与された。1名を除きすべての嘔吐が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。

治験薬の投与中止に至った嘔吐は、24週間の投与期間の2段階増量群に1名のみ発現した。

### 下痢

下痢の発現率は、24週間の投与期間中、2段階増量群で3.0% (1/33名)、1段階増量群で8.3% (3/36名)であった。76週間の治験薬投与期間のWeek 24より後では下痢は発現しなかった。

下痢の発現時期に関して一定の傾向は認められなかったが、Week 3から治験終了にかけての発現はほとんどなかった。消失時期に関して一定の傾向は認められなかった。

すべての下痢が軽度であり、4名中3名で治療薬が投与された。治験責任医師により1名の下痢が治験薬との因果関係が否定できないと判断された。76週間の投与期間全体で、下痢により治験薬の投与中止に至った患者はいなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 200 - 24 週間の投与期間での TEAE - 安全性解析対象集団 (LTS10888 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide		All (N=69)
	Two-step dose increase (N=33)	One-step dose increase (N=36)	
Any class	27 (81.8%)	32 (88.9%)	59 (85.5%)
感染症および寄生虫症	7 (21.2%)	4 (11.1%)	11 (15.9%)
鼻咽頭炎	3 (9.1%)	3 (8.3%)	6 (8.7%)
胃腸炎	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
インフルエンザ	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
咽頭炎	1 (3.0%)	1 (2.8%)	2 (2.9%)
創傷感染	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
口腔ヘルペス	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
膀胱炎	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
代謝および栄養障害	7 (21.2%)	7 (19.4%)	14 (20.3%)
食欲減退	6 (18.2%)	7 (19.4%)	13 (18.8%)
低血糖症	3 (9.1%)	1 (2.8%)	4 (5.8%)
神経系障害	4 (12.1%)	6 (16.7%)	10 (14.5%)
浮動性めまい	1 (3.0%)	1 (2.8%)	2 (2.9%)
味覚異常	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
嗅覚錯誤	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
傾眠	1 (3.0%)	1 (2.8%)	2 (2.9%)
体位性めまい	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
頭痛	0	2 (5.6%)	2 (2.9%)
感覚鈍麻	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
肋間神経痛	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
眼障害	2 (6.1%)	1 (2.8%)	3 (4.3%)
結膜出血	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
糖尿病性網膜症	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
白内障	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (9.1%)	1 (2.8%)	4 (5.8%)
あくび	2 (6.1%)	0	2 (2.9%)
喘息	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
アレルギー性鼻炎	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
胃腸障害	21 (63.6%)	28 (77.8%)	49 (71.0%)
悪心	12 (36.4%)	18 (50.0%)	30 (43.5%)
腹部不快感	4 (12.1%)	6 (16.7%)	10 (14.5%)
消化不良	4 (12.1%)	1 (2.8%)	5 (7.2%)
嘔吐	4 (12.1%)	1 (2.8%)	5 (7.2%)
腹部膨満	3 (9.1%)	0	3 (4.3%)
便秘	2 (6.1%)	2 (5.6%)	4 (5.8%)
歯痛	2 (6.1%)	0	2 (2.9%)
上腹部痛	1 (3.0%)	2 (5.6%)	3 (4.3%)
下痢	1 (3.0%)	3 (8.3%)	4 (5.8%)
おくび	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
歯周炎	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
流涎過多	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
口内炎	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
肛門出血	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide		
	Two-step dose increase (N=33)	One-step dose increase (N=36)	All (N=69)
心窩部不快感	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
齲齒	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
消化管運動障害	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
蕁麻疹	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (6.1%)	2 (5.6%)	4 (5.8%)
背部痛	2 (6.1%)	0	2 (2.9%)
関節痛	1 (3.0%)	1 (2.8%)	2 (2.9%)
関節周囲炎	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
腎および尿路障害	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
排尿困難	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (18.2%)	10 (27.8%)	16 (23.2%)
疲労	2 (6.1%)	2 (5.6%)	4 (5.8%)
悪寒	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
異常感	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
注射部位血腫	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
注射部位疼痛	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
注射部位そう痒感	1 (3.0%)	1 (2.8%)	2 (2.9%)
早期満腹	1 (3.0%)	4 (11.1%)	5 (7.2%)
注射部位紅斑	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
注射部位反応	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
発熱	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
注射部位結節	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
臨床検査	1 (3.0%)	1 (2.8%)	2 (2.9%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
好中球数減少	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (6.1%)	4 (11.1%)	6 (8.7%)
開放骨折	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
擦過傷	1 (3.0%)	1 (2.8%)	2 (2.9%)
挫傷	1 (3.0%)	2 (5.6%)	3 (4.3%)
皮膚裂傷	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
転倒	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
足骨折	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the two-step dose increase group.

PGM=PRODOPS\AVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_10888m\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_teae\_10888m\_s\_t\_i.rtf (11JUL2011 - 13:44)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 201 - 全評価期間での TEAE - 安全性解析対象集団 (LTS10888 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide all (N=69)
Any class	63 (91.3%)
感染症および寄生虫症	29 (42.0%)
鼻咽頭炎	22 (31.9%)
咽頭炎	3 (4.3%)
急性副鼻腔炎	1 (1.4%)
膀胱炎	1 (1.4%)
胃腸炎	1 (1.4%)
インフルエンザ	1 (1.4%)
爪真菌症	1 (1.4%)
副鼻腔炎	1 (1.4%)
尿道炎	1 (1.4%)
創傷感染	1 (1.4%)
ダニ皮膚炎	1 (1.4%)
口腔ヘルペス	1 (1.4%)
免疫系障害	1 (1.4%)
季節性アレルギー	1 (1.4%)
代謝および栄養障害	15 (21.7%)
食欲減退	13 (18.8%)
低血糖症	6 (8.7%)
神経系障害	12 (17.4%)
浮動性めまい	2 (2.9%)
頭痛	2 (2.9%)
傾眠	2 (2.9%)
体位性めまい	1 (1.4%)
味覚異常	1 (1.4%)
感覚鈍麻	1 (1.4%)
錯感覚	1 (1.4%)
嗅覚錯誤	1 (1.4%)
失神寸前の状態	1 (1.4%)
肋間神経痛	1 (1.4%)
眼障害	7 (10.1%)
糖尿病性網膜症	3 (4.3%)
白内障	2 (2.9%)
結膜出血	1 (1.4%)
後囊部混濁	1 (1.4%)
耳および迷路障害	1 (1.4%)
頭位性回転性めまい	1 (1.4%)
心臓障害	1 (1.4%)
心室壁運動低下	1 (1.4%)
血管障害	1 (1.4%)
高血圧	1 (1.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (5.8%)
あくび	2 (2.9%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide all (N=69)
喘息	1 (1.4%)
アレルギー性鼻炎	1 (1.4%)
胃腸障害	51 (73.9%)
悪心	30 (43.5%)
腹部不快感	11 (15.9%)
便秘	5 (7.2%)
消化不良	5 (7.2%)
嘔吐	5 (7.2%)
上腹部痛	4 (5.8%)
下痢	4 (5.8%)
腹部膨満	3 (4.3%)
齲齒	3 (4.3%)
歯痛	3 (4.3%)
おくび	1 (1.4%)
痔核	1 (1.4%)
口腔内不快感	1 (1.4%)
歯周炎	1 (1.4%)
流涎過多	1 (1.4%)
口内炎	1 (1.4%)
肛門出血	1 (1.4%)
心窩部不快感	1 (1.4%)
消化管運動障害	1 (1.4%)
弛緩歯	1 (1.4%)
皮膚および皮下組織障害	11 (15.9%)
紅色汗疹	3 (4.3%)
蕁麻疹	3 (4.3%)
冷汗	2 (2.9%)
発疹	2 (2.9%)
湿疹	1 (1.4%)
筋骨格系および結合組織障害	8 (11.6%)
関節痛	3 (4.3%)
背部痛	3 (4.3%)
関節周囲炎	2 (2.9%)
椎間板突出	1 (1.4%)
筋骨格硬直	1 (1.4%)
腎および尿路障害	1 (1.4%)
排尿困難	1 (1.4%)
生殖系および乳房障害	1 (1.4%)
子宮ポリープ	1 (1.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (24.6%)
早期満腹	5 (7.2%)
疲労	4 (5.8%)
注射部位そう痒感	2 (2.9%)
悪寒	1 (1.4%)
異常感	1 (1.4%)
注射部位紅斑	1 (1.4%)
注射部位血腫	1 (1.4%)
注射部位疼痛	1 (1.4%)
注射部位反応	1 (1.4%)
発熱	1 (1.4%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide all (N=69)
注射部位結節	1 (1.4%)
非心臓性胸痛	1 (1.4%)
臨床検査	4 (5.8%)
好中球数減少	3 (4.3%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.4%)
傷害、中毒および処置合併症	11 (15.9%)
挫傷	5 (7.2%)
転倒	2 (2.9%)
擦過傷	2 (2.9%)
節足動物咬傷	1 (1.4%)
節足動物刺傷	1 (1.4%)
軟骨損傷	1 (1.4%)
足骨折	1 (1.4%)
開放骨折	1 (1.4%)
交通事故	1 (1.4%)
皮膚裂傷	1 (1.4%)

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the pooled dose increase group.

PGM=PRODOPS\AVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_10888\_s\_t.sas  
OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_teae\_10888\_s\_t\_i.rtf (12JUL2011 - 16:32)

2.32.4.2.3 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治験薬との因果関係が否定できない TEAE を、24 週間及び治験全体の治験薬投与期間（76 週間）について、それぞれを表 202 及び表 203 に示した。治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現状況も、TEAE 全体の発現状況と同様であり、発現率が高いのは、24 週間の投与期間、76 週間の投与期間全体とも、悪心、次いで食欲減退であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 202 - 24 週間の投与期間での治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団  
(LTS10888 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide		All (N=69)
	Two-step dose increase (N=33)	One-step dose increase (N=36)	
Any class	22 (66.7%)	29 (80.6%)	51 (73.9%)
代謝および栄養障害	6 (18.2%)	7 (19.4%)	13 (18.8%)
食欲減退	6 (18.2%)	7 (19.4%)	13 (18.8%)
低血糖症	2 (6.1%)	1 (2.8%)	3 (4.3%)
神経系障害	3 (9.1%)	4 (11.1%)	7 (10.1%)
味覚異常	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
嗅覚錯誤	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
傾眠	1 (3.0%)	1 (2.8%)	2 (2.9%)
浮動性めまい	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
体位性めまい	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
頭痛	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
眼障害	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
糖尿病性網膜症	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (6.1%)	0	2 (2.9%)
あくび	2 (6.1%)	0	2 (2.9%)
胃腸障害	19 (57.6%)	26 (72.2%)	45 (65.2%)
悪心	12 (36.4%)	17 (47.2%)	29 (42.0%)
腹部不快感	4 (12.1%)	6 (16.7%)	10 (14.5%)
消化不良	4 (12.1%)	1 (2.8%)	5 (7.2%)
腹部膨満	3 (9.1%)	0	3 (4.3%)
嘔吐	3 (9.1%)	1 (2.8%)	4 (5.8%)
便秘	2 (6.1%)	2 (5.6%)	4 (5.8%)
おくび	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
流涎過多	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
心窩部不快感	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
上腹部痛	0	2 (5.6%)	2 (2.9%)
下痢	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
消化管運動障害	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
蕁麻疹	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (12.1%)	8 (22.2%)	12 (17.4%)
疲労	1 (3.0%)	2 (5.6%)	3 (4.3%)
異常感	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
注射部位疼痛	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
早期満腹	1 (3.0%)	4 (11.1%)	5 (7.2%)
注射部位紅斑	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
注射部位そう痒感	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
注射部位反応	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide		All (N=69)
	Two-step dose increase (N=33)	One-step dose increase (N=36)	
臨床検査	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
好中球数減少	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE related to investigational product.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the two-step dose increase group.

PGM=PRODOPS\AVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_10888m\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_relation\_10888m\_s\_t\_i.rtf (11JUL2011 - 13:45)

表 203 - 全評価期間での治験薬との因果関係が否定できないTEAE - 安全性解析対象集団(LTS10888試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide all (N=69)
Any class	53 (76.8%)
代謝および栄養障害	14 (20.3%)
食欲減退	13 (18.8%)
低血糖症	5 (7.2%)
神経系障害	7 (10.1%)
傾眠	2 (2.9%)
浮動性めまい	1 (1.4%)
体位性めまい	1 (1.4%)
味覚異常	1 (1.4%)
頭痛	1 (1.4%)
嗅覚錯誤	1 (1.4%)
眼障害	1 (1.4%)
糖尿病性網膜症	1 (1.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.9%)
あくび	2 (2.9%)
胃腸障害	45 (65.2%)
悪心	29 (42.0%)
腹部不快感	11 (15.9%)
便秘	5 (7.2%)
消化不良	5 (7.2%)
嘔吐	4 (5.8%)
腹部膨満	3 (4.3%)
上腹部痛	2 (2.9%)
下痢	1 (1.4%)
おくび	1 (1.4%)
流涎過多	1 (1.4%)
心窩部不快感	1 (1.4%)
消化管運動障害	1 (1.4%)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.4%)
蕁麻疹	1 (1.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (17.4%)
早期満腹	5 (7.2%)
疲労	3 (4.3%)
異常感	1 (1.4%)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide all (N=69)
注射部位紅斑	1 (1.4%)
注射部位疼痛	1 (1.4%)
注射部位そう痒感	1 (1.4%)
注射部位反応	1 (1.4%)
臨床検査	3 (4.3%)
好中球数減少	3 (4.3%)

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE related to investigational product.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the pooled dose increase group.

PGM=PRODOPSAVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_10888\_s\_t.sas  
OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_relation\_10888\_s\_t\_i.rtf (12JUL2011 - 16:32)

2.32.4.2.4 死亡

本治験中に死亡例は報告されなかった。

2.32.4.2.5 重篤な有害事象

重篤な TEAE を、24 週間及び治験全体の治験薬投与期間（76 週間）について、それぞれ表 204 及び表 205 に示す。重篤な TEAE は、24 週間の投与期間では、2 段階増量群で 6.1%（2/33 名）に胃腸炎、皮膚裂傷が各 1 名に発現した。。Week 24 以降の 52 週間の投与期間では、別の 1 名に白内障が発現した。76 週間の投与期間全体では、併合群で 4.3%（3/69 名）に 4 件の重篤な TEAE が報告された（胃腸炎、皮膚裂傷、白内障／椎間板突出、各 1 名）。

表 204 - 24 週間の投与期間での重篤な TEAE - 安全性解析対象集団（LTS10888 試験）

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide		All (N=69)
	Two-step dose increase (N=33)	One-step dose increase (N=36)	
Any class	2 (6.1%)	0	2 (2.9%)
感染症および寄生虫症	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
胃腸炎	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
皮膚裂傷	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)

n (%) = number and percentage of patients with at least one serious TEAE.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the two-step dose increase group.

PGM=PRODOPSAVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_10888m\_s\_t.sas  
OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_serious\_10888m\_s\_t\_i.rtf (11JUL2011 - 13:45)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 205 - 全評価期間での重篤な TEAE - 安全性解析対象集団 (LTS10888 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide all (N=69)
Any class	3 (4.3%)
感染症および寄生虫症	1 (1.4%)
胃腸炎	1 (1.4%)
眼障害	1 (1.4%)
白内障	1 (1.4%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.4%)
椎間板突出	1 (1.4%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.4%)
皮膚裂傷	1 (1.4%)

n (%) = number and percentage of patients with at least one serious TEAE.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the pooled dose increase group.

PGM=PRODOPSAVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_10888\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_serious\_10888\_s\_t\_i.rtf (12JUL2011 - 16:33)

3名の重篤な TEAE の詳細を以下に記載する。

1. 患者番号\*L10888065、胃腸炎、リキシセナチド2段階増量群

患者情報:	患者番号 *L10888065、アジア人、男性、71歳、発現時リキシセナチド1日1回 (QD) 20 µg
有害事象名:	胃腸炎 (重篤)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加
因果関係:	胃腸炎: 否定できる (治験責任医師) / 否定できる (治験依頼者)
関連病歴:	高血圧、糖尿病性腎症、脂質異常症、両側水腎症、膀胱結石、腎後性腎不全、前立腺肥大症、急性腎盂腎炎、膀胱炎、不眠症、経尿道的前立腺摘除、経尿管の切石術、偽水晶体、老人性白内障、脂肪肝、食道裂孔ヘルニア、胃炎、頭皮毛包炎、腰椎症、椎間板ヘルニア、左大腿挫傷
併用薬:	Insulin human, benidipine hydrochloride, olmesartan medoxomil, losartan potassium-hydrochlorothiazide, levofloxacin, vitamin B5
処置:	治験薬の投与継続
経過:	[Day 1~7] 10 µg、[Day 8~15] 15 µg、[Day 16~97] 20 µg (以下の日は 0 µg : Day 57, 81~87, 89~95) QD 投与。 Day 46、中等度の胃腸炎 (報告事象名: 感染性胃腸炎) が発現し、非重篤と判断された。同日、発熱、心窩部痛及び悪心が発現し、夕食後に嘔吐した。 Day 47、真夜中、胃痛、腹痛及び経口摂取困難が認められ、患者は中等度の胃腸炎のため入院し、重篤な有害事象として報告された。腹部レントゲン及び臨床検査が実施された。 Day 48、腹部超音波及び臨床検査が実施され、白血球数と C-反応たん白が著しく上昇していた (値は不明)。入院期間中、静注の cefmetazole sodium、blood substitutes、mixed amino acid-carbohydrate-electrolyte-vitamin combination、sodium chloride、vitamin B5、sodium chloride-potassium chloride-sodium lactate が、及び経口の levofloxacin、lactobacilli、alosenn、magnesium oxide、sennoside A+B、vitamin B5 が投与された。さらに、glyceryl trinitrate (経皮)、doxazosin mesilate、glycerine (直腸内)、及び lidocaine hydrochloride (直腸内) が投与された。4:00、悪心を訴え、metoclopramide hydrochloride が静注された。20:30、腹痛、胃部不快感、悪心及び嘔吐は消失した。

\*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

Day 55、胃腸炎は回復した。治験責任医師によると、患者は保存状態の悪い加工水産物の摂取後に消化管感染を発症した。  
Day 97、患者が同意を撤回したため、治験薬の投与は中止された。

転 帰： 回復 (Day 55)

2. 患者番号\*L10888049、皮膚裂傷、リキシセナチド 2 段階増量群

患者情報： 患者番号 \* L10888049、アジア人、男性、55 歳、発現時リキシセナチド 1 日 1 回 (QD) 20 µg  
有害事象名： 皮膚裂傷 (重篤)、悪心、開放性骨折、創傷感染、鼻咽頭炎  
因果関係： 皮膚裂傷：否定できる (治験責任医師) / 否定できる (治験依頼者)  
関連病歴： 胃潰瘍、椎間板ヘルニア、右脚ブロック、腹痛、蜂巣炎、近視性乱視  
併用薬： Stelamin, clarithromycin, ambroxol hydrochloride, chlorpheniramine maleate-pseudoephedrine, caffeine-salicylamide-paracetamol-promethazine-methylene dis  
処 置： 治験薬の投与中断 (Day 80~84)  
経 過： [Day 1~7] 10 µg、[Day 8~14] 15 µg、[Day 15~19] 20 µg、[Day 20] 15 µg、[Day 21~531] 20 µg (以下の日は 0 µg : 80~84, 105, 108~112, 266, 527) QD 投与。  
Day 72、工作中、のこぎりで皮膚裂傷 (報告事象名：事故による第 3 指切傷) 及び右第 3 指の遠位指節間関節開放性骨折を負った。程度は中等度であり、治療薬として levofloxacin、serrapeptase、itopride hydrochloride 及び mefenamic acid が投与された。  
Day 79、皮膚裂傷の回復が順調に進まず、患者は入院し、重篤な有害事象として報告された。切断も考慮されたが、保存療法が選択され、治療薬として cefmetazole sodium、cefalexin、teprenone 及び loxoprofen sodium が投与された。治験薬の投与は Day 80 から Day 84 まで中断された。  
Day 82、中等度の創傷感染を併発した。創傷は縫合され、骨折に対してアルミニウム副子固定が施された。  
Day 85、治験薬が 20 µg QD 投与で再開された。  
Day 87、退院した。  
Day 100、創傷感染は回復した。  
Day 124、副子ははずされた。  
Day 171、開放性骨折は回復したが、リハビリテーションと治療薬の投与は継続された。  
Day 251、第 3 指を完全に屈曲及び伸展させることができなかったが、皮膚裂傷は同日、回復したと判断された。  
転 帰： 回復 (Day 251)

3. 患者番号\*L10888036、白内障／椎間板突出、リキシセナチド 1 段階増量群

患者情報： 患者番号 \* L10888036、アジア人、男性、61 歳、発現時、いずれもリキシセナチド 1 日 1 回 (QD) 20 µg  
有害事象名： 白内障 (重篤)、椎間板突出 (重篤)、頭痛、悪心、アレルギー性鼻炎、鼻咽頭炎、湿疹、痔核、関節痛  
因果関係： 両重篤な有害事象：否定できる (治験責任医師) / 否定できる (治験依頼者)  
関連病歴： 嚢胞性肝疾患、前立腺肥大症、アレルギー性鼻炎、糖尿病性腎症、過敏性腸症候群、逆流性食道炎、不眠症、脂質異常症、足部白癬  
併用薬： Alprazolam, paroxetine hydrochloride, etizolam, ebastine, homochlorcyclizine hydrochloride, mequitazine, codeine phosphate, chlorpheniramine maleate-paracetamol-caffeine-salicylamide, polycarbophil calcium, lansoprazole-clarithromycin-amoxicillin, famotidine, lansoprazole, lactobacilli, teprenone, magnesium oxide, mepenzolate bromide, trimebutine maleate, tamsulosin hydrochloride, pitavastatin calcium, acemetacin, cefcapene pivoxil hydrochloride, unspecified herbal, terbinafine hydrochloride, ciprofloxacin hydrochloride, clemastine fumarate-lysozyme hydrochloride-belladonna-acetaminophen, ibuprofen-allylisopropylacetyl urea-anhydrous

\*新薬承認情報提供時に置き換え

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

caffeine, bromhexine hydrochloride, ambroxol hydrochloride, diclofenac sodium, azithromycin, thiamine hydrochloride, riboflavin sodium phosphate, ceftriaxone sodium, sodium chloride-potassium chloride-calcium chloride hydrate-sodium lactate, betamethasone-gentamicin, ketoprofen, urea, povidone iodine gargle

処置： 白内障：治験薬の投与継続、椎間板突出：治験薬の投与中断（Day 389）

経過： [Day 1～14] 10 µg、 [Day 15～Day 532] 20 µg（Day 305、389は0 µg）QD 投与。

Day 207、中等度の白内障（報告事象名：両側性白内障の悪化）が発現し、手術のため入院し、重篤な有害事象として報告された。

Day 208、右眼、Day 209、左眼の白内障手術（水晶体再建術）を受けた。治療のため cefazolin（静注）、topical levofloxacin, diclofenac sodium, fluorometholone 及び hyaluronate sodium が投与された。

Day 210、退院した。

Day 225、回復した。

Day 380、重度の椎間板突出（報告事象名：腰椎椎間板ヘルニア）が発現したが、非重篤と判断された。自宅の庭で水をいっぱい張ったバケツ2個を持ち上げようとして腰部に突然の痛みを感じた。治療のため Loxoprofen sodium、diclofenac potassium（坐剤）、mecobalamin、betamethasone、lidocaine hydrochloride、rabbit vaccinia extract、codeine phosphate、sennoside A+B calcium 及び pentazocine（筋注）が投与された。

Day 382 及び 383、脊髄ブロック注射を受けた。

Day 384、MRI により椎間板突出と診断された。

Day 388、椎間板突出のため入院し、重篤な有害事象として報告された。

Day 389、治験薬の投与は内視鏡手術（詳細不明）のため中断された。治療のため atropine（静注）、epinephrine hydrochloride、distilled water（静注）、droperidol、ephedrine hydrochloride、famotidine、vecuronium bromide、dexamethasone sodium phosphate、piperacillin sodium、propofol、flurbiprofen axetil、remifentanil hydrochloride、neostigmine metilsulfate、blood substitutes、potacol R 及び sevoflurane（吸入）が投与された。さらに、buprenorphine hydrochloride（筋注）、indometacin 及び diclofenac sodium（坐剤）も投与された。

Day 390、治験薬の投与が再開された。

Day 395、回復した。

転帰： 白内障：回復（Day 225）、椎間板突出：回復（Day 395）

---

### 2.32.4.2.6 治験薬の投与中止に至った有害事象

24 週間の投与期間中、2 段階増量群では 9.1%（3/33 名）、1 段階増量群では 11.1%（4/36 名）の患者で治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した（表 206）。内訳は、2 段階増量群では糖尿病性網膜症、悪心、悪心／便秘／嘔吐が各 1 名、1 段階増量群では、悪心、腹部不快感、蕁麻疹、好中球数減少が各 1 名であった。

76 週間の投与期間全体では、併合群で 14.5%（10/69 名）に治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した（表 207）。治験薬の投与中止に至った TEAE で最も多かったのは悪心又は好中球数減少であり、いずれも 4.3%（3/69 名）であった。好中球数減少は、3 名の患者全員で治験終了までに回復するか、スクリーニング値又はベースライン値に戻った。治験責任医師及び臨床検査機関（Covance）と、合併症との関連性も含めて検討したが、好中球数減少の原因は特定できなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

なお、52週間の投与期間に関するデータは24週間のデータと一貫しており、追加の所見は認められなかった。

表 206 - 24 週間の投与期間中の治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団 (LTS10888 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide		
	Two-step dose increase (N=33)	One-step dose increase (N=36)	All (N=69)
Any class	3 (9.1%)	4 (11.1%)	7 (10.1%)
眼障害	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
糖尿病性網膜症	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
胃腸障害	2 (6.1%)	2 (5.6%)	4 (5.8%)
悪心	2 (6.1%)	1 (2.8%)	3 (4.3%)
便秘	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
嘔吐	1 (3.0%)	0	1 (1.4%)
腹部不快感	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
蕁麻疹	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
臨床検査	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
好中球数減少	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE leading to permanent treatment discontinuation.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the two-step dose increase group.

PGM=PRODOPSAVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_10888m\_s\_t.sas  
OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_discont\_10888m\_s\_t\_i.rtf (11JUL2011 - 13:46)

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 207 - 全評価期間での治験薬の投与中止に至った TEAE - 安全性解析対象集団 (LTS10888 試験)

Primary System Organ Class Preferred Term n(%)	Lixisenatide all (N=69)
Any class	10 (14.5%)
眼障害	1 (1.4%)
糖尿病性網膜症	1 (1.4%)
胃腸障害	4 (5.8%)
悪心	3 (4.3%)
腹部不快感	1 (1.4%)
便秘	1 (1.4%)
嘔吐	1 (1.4%)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.4%)
蕁麻疹	1 (1.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.4%)
非心臓性胸痛	1 (1.4%)
臨床検査	3 (4.3%)
好中球数減少	3 (4.3%)

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE leading to permanent treatment discontinuation.

Note: Table sorted by system organ class internationally agreed order and decreasing frequency of preferred term in the pooled dose increase group.

PGM=PRODOPSAVE0010\OVERALL\CTD\_2011\_10\REPORT\PGM\ae\_276\_10888\_s\_t.sas

OUT=REPORT\OUTPUT\ae\_276\_discont\_10888\_s\_t\_i.rtf (12JUL2011 - 16:33)

2.32.4.2.7 その他の注目すべき有害事象

**低血糖：**

治験実施計画書で定義した症候性低血糖症が、24 週間の投与期間中、2 段階増量群で 6.1% (2/33 名)、1 段階増量群で 2.8% (1/36 名) 発現した。これらのうち 2 段階増量群の 1 名は血糖値が 60 mg/dL 未満であった。

76 週間の投与期間中で併合群での症候性低血糖症の発現率は、7.2% (5/69 名) であった。これらのうち 2 名は血糖値が 60 mg/dL 未満であった。症候性低血糖症の 100 人年あたりの発現件数は 7.2 件であった。

本治験中に報告された症候性低血糖症は、いずれも治験実施計画書で定義した重症症候性低血糖症ではなく、重篤でもなかった。治験薬の投与中止に至った低血糖症は認められなかった。

症候性低血糖症を人口統計学的特性（性別、年齢）及びベースライン特性（HbA1c、治験前の経口糖尿病治療薬の使用）のサブグループで解析した。解析結果の解釈にあたっては、各サブグループの例数が小さいことを考慮しなければならない。76 週間の試験全体での併合群 69 名で発現した症候性低血糖症の発現率は、

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

- 男性で 5.2% (3/58 名)、女性で 18.2% (2/11 名) であった。
- 50 歳未満で 8.3% (1/12 名)、50 歳以上 65 歳未満で 10.5% (4/38 名) であった。
- ベースライン HbA1c が 8.0% 未満で 14.8% (4/27 名)、8.0% 以上で 2.4% (1/42 名) であった。
- スクリーニング時に糖尿病治療薬 (glibenclamide、glimepiride、及び glimepiride + exanatide) が投与されていた患者で 11.8% (4/34 名)、投与されていなかった患者で 2.9% (1/35 名) であった。

### 注射部位反応：

24 週間の投与期間中に注射部位反応が発現した患者の割合は、2 段階増量群では 9.1% (3/33 名)、1 段階増量群では 11.1% (4/36 名) であった。Week 24 以降、注射部位反応が発現した患者の数は増加しなかった。これらの事象はすべて治験責任医師により軽度と判断され、重篤なもの又は治験薬の投与中止に至ったものはなかった。7 名とも、抗リキシセナチド抗体は陽性であった。

### アレルギー反応：

24 週間の投与期間中に、治験責任医師によりアレルギー性事象の可能性のあるものとして報告されたのは 69 名中 5 名で発現した有害事象であり、判定のためアレルギー反応評価委員会に提出された。これらのうち、2 段階増量群の 1 名 (喘息) 及び 1 段階増量群の 2 名 (アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、各 1 名) の TEAE がアレルギー反応評価委員会によりアレルギー反応と判定された。これら 3 名のうち、1 段階増量群のアレルギー性鼻炎 1 名のみが抗リキシセナチド抗体陽性であった。1 段階増量群で報告された蕁麻疹の有害事象は、アレルギー反応評価委員会により治験薬との因果関係が否定できないと判定され、24 週間の投与期間内に治験薬の投与中止に至った。これらの事象はいずれも重篤ではなく、治験責任医師により重度と判断されたものもなかった。

76 週間の投与期間全体の併合群では、治験責任医師によりアレルギー性事象の可能性のあるものとして報告されたのは 10 名の患者で発現した有害事象であり、判定のためアレルギー反応評価委員会に提出された。これらのうち、5 名の TEAE がアレルギー反応評価委員会によりアレルギー反応と判定された。男性で 58 名中 4 名 (6.9%)、女性で 11 名中 1 名 (9.1%) であった。種類は、喘息 (1 名)、アレルギー性鼻炎 (2 名)、及び蕁麻疹 (2 名) であった。これらのうち、蕁麻疹の 1 名を除き 4 名が抗リキシセナチド抗体陽性であった。抗リキシセナチド抗体陰性の蕁麻疹の 1 名は、アレルギー反応評価委員会により治験薬との因果関係が否定できないと判定され、他の 1 名の蕁麻疹はサバを食べた後で生じたものであり、治験薬との因果関係が否定できると判定された。これらの事象はいずれも重篤ではなく、治験責任医師により重度と判断されたものもなかった。なお、52 週間の投与期間に関するデータは 24 週間のデータと一貫していた。この投与期間中に 4 名の患者 (5.8%) に発現した TEAE がアレルギー反応評価委員会によってアレルギー反応と判定された。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

### 膵炎の疑い：

76週間の投与期間全体で、膵酵素、リパーゼ、又はアミラーゼの異常変動が報告された患者はいなかった。76週間の投与期間全体でアミラーゼ及びリパーゼのPCSA（アミラーゼ又はリパーゼが基準値上限の3倍以上）が発現した患者はいなかった。

### 心血管事象：

52週間の投与期間中に、1段階増量群の1名（患者番号\*L10888067）に心室壁運動低下のTEAEが発現した。この心室壁運動低下のTEAEは重症度が軽度であり、治験責任医師によって重篤又は治験薬との因果関係が否定できないとは判断されず、治験薬の投与中止には至らなかった。

### カルシトニン増加：

76週間の投与期間全体で、血中カルシトニン増加（カルシトニン値が20 ng/L以上）のTEAEが発現した患者はいなかった。2名（各群1名）はベースラインのカルシトニン値が基準値上限超20 ng/L未満であり、76週間の投与期間全体で同じカテゴリーのままであった。治験中に甲状腺に関連したTEAEが発現した患者はいなかった。

## 2.32.4.3 臨床検査

24週間、52週間、及び76週間の投与期間全体で、脂質パラメータに関するPCSAの発現率は全体的に低かった。総コレステロール、HDL-C、又はLDL-Cについては、ベースラインからの変化量は小さかった。投与終了時にトリグリセリドの減少が観察された（平均-0.327 mmol/L）。

24週間、52週間、又は76週間の投与期間全体で、アミラーゼ又はリパーゼのPCSA（アミラーゼ又はリパーゼが基準値上限の3倍以上）が発現した患者はいなかった。24週間、52週間、76週間の投与期間全体、又は投与後に、アミラーゼ又はリパーゼが基準値上限の2倍超となった患者もいなかった。

リパーゼの平均値はベースラインから治験薬投与中の最終測定時まで10.22 IU/L（標準偏差19.31）増加したが、値はかなりばらついていた。また、アミラーゼの平均値もベースラインから治験薬投与中の最終測定時まで4.2 IU/L（標準偏差9.6）増加したが、値は大きくばらついていた。

24週間の投与期間中、クレアチニンに関するPCSAの発現率は全体的に低かった。1名（患者番号：\*L10888027）で、クレアチニンのPCSA（ベースライン後に150 µmol/L以上）が認められたが、この患者はスクリーニング時点で133 µmol/Lと高く、ベースラインでは127 µmol/Lであり、Week 24で153 µmol/Lの最大値をとった。最終来院時にはベースラインの値（133 µmol/L）に戻った。クレアチニンのPCSA（ベースラインから30%以上の変動）は発現しなかった。76週間の投与期間全体では、PCSA（ベースライン後に150 µmol/L以上）の1名に加え、PCSA（ベースラインから30%以上の変動）が2名に認められた。

\*新薬承認情報提供時に置き換え

## 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

24 週間、52 週間、及び 76 週間の投与期間全体で、肝機能検査に関する PCSA の発現率は全体的に低かった。1 名で、ALP がベースライン時は正常であったが、24 週間の投与期間中に PCSA（基準値上限の 1.5 倍以上）が 1 件発現した。この患者に ALP 増加の有害事象は発現しなかったが、ALP が増加した時点で GGT 増加の TEAE が発現した。76 週間の投与期間全体で、別の患者にビリルビンの PCSA（ベースライン後に基準値上限の 1.5 倍以上）が 1 件発現したが、有害事象としては報告されなかった。この患者はベースラインのビリルビン値が高く、脂肪肝の既往歴があった。

ALT、AST、ALP、GGT、及び総ビリルビンの平均値には、大きな変動は認められなかった。

76 週間の投与期間全体で、カルシトニン値が基準値上限を超えた発現率は全体的に低かった。カルシトニン値が 20 ng/L 以上となった患者はいなかった。

### 2.32.4.4 バイタルサイン及び心電図

76 週間の投与期間全体で、ベースラインから治験薬投与中の最終測定時までに、収縮期血圧及び拡張期血圧ともわずかな低下が認められ、変化量の平均値は収縮期血圧で -1.1 mm Hg、拡張期血圧で -0.3 mm Hg であった。心拍数のベースラインから治験薬投与中の最終測定時までの変化量は、全体としてごくわずかであった（平均変化量：1.3 拍/分）。

本治験中、心電図異常の発現に特定のパターンは認められなかった。

### 2.32.4.5 抗リキシセナチド抗体

抗リキシセナチド抗体の経時的な発現状況を表 208 に示す。ベースラインで抗リキシセナチド抗体が陽性であった患者はいなかった。抗体陽性患者の割合は投与期間に伴って増加し、Week 24 では、リキシセナチド 2 段階増量群で 71.0%（22/31 名）、1 段階増量群で 57.1%（20/35 名）、Week 52 でそれぞれ、84.6%（22/26 名）及び 80.6%（25/31 名）の最大値に達したが、その後減少し、Week 76 では、それぞれ 70.0%（14/20 名）及び 63.0%（17/27 名）であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ  
リクスミア皮下注

表 208 - 抗リキシセナチド抗体の経時的な発現状況 - 安全性解析対象集団 (LTS10888)

Visit	Antibody Status, n/N1(%)	Two-step Titration (N=33)	One-step Titration (N=36)
Baseline	Positive	0/33	0/36
	Negative	33/33 (100%)	36/36 (100%)
Week 2	Positive	3/33 (9.1%)	0/36
	Negative	30/33 (90.9%)	36/36 (100%)
Week 4	Positive	11/33 (33.3%)	14/36 (38.9%)
	Negative	22/33 (66.7%)	22/36 (61.1%)
Week 24	Positive	22/31 (71.0%)	20/35 (57.1%)
	Negative	9/31 (29.0%)	15/35 (42.9%)
Week 52	Positive	22/26 (84.6%)	25/31 (80.6%)
	Negative	4/26 (15.4%)	6/31 (19.4%)
Week 76	Positive	14/20 (70.0%)	17/27 (63.0%)
	Negative	6/20 (30.0%)	10/27 (37.0%)
Prior to rescue	Positive	5/9 (55.6%)	6/7 (85.7%)
	Negative	4/9 (44.4%)	1/7 (14.3%)
Last on-treatment value	Positive	23/33 (69.7%)	20/36 (55.6%)
	Negative	10/33 (30.3%)	16/36 (44.4%)

On-treatment period for anti-lixisenatide antibody = the time from the first dose of investigational product up to 28 days after the last dose of investigational product.

N=the number of patients in the Safety population. Only patients treated with Lixisenatide were included.

N1=the number of patients with available anti-lixisenatide antibody status in the Safety population at the respective visit.

PGM=PRODOPS/AVE0010/LTS10888/CSR\_02/REPORT/PGM/pk\_abstatusbyvisit\_s\_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/pk\_abstatusbyvisit\_s\_t\_i.rtf (12AUG2011 - 13:16)

抗体濃度が定量下限 (3.21 nmol/L) を超えたのは、リキシセナチド両群ともいずれの観察日でも抗体陽性患者の半分以下であった。

抗体陽性患者集団と抗体陰性患者集団で、全般的に TEAE のプロフィールに大きな違いはなかった。

### 2.32.5 薬物動態の評価

抗リキシセナチド抗体陰性患者で、リキシセナチド 20 µg 投与後 0.5~2 時間/2.5~4 時間のリキシセナチド濃度の中央値は、Weeks 2、24、52 及び 76 でそれぞれ、92.90 / 122.00 pg/mL、117.00 / 121.00 pg/mL、145.00 / 131.50 pg/mL、及び 178.00 / 190.00 pg/mL であった。投与前の各中央値は、Week 2 及び 24 で定量下限未満、Week 52 で 31.00 pg/mL、Week 76 で 57.70 pg/mL であった。

抗リキシセナチド抗体陽性患者で、リキシセナチド 20 µg 投与後 0.5~2 時間/2.5~4 時間のリキシセナチド濃度の中央値は、投与期間に伴って増加し、Week 2 で 102.00 / 135.00 pg/mL、Week 24 で 287.00 / 365.00 pg/mL、Week 52 で 397.50 / 555.00 pg/mL、Week 76 で 676.50 / 862.50 pg/mL となった。投与前

### 2.7.6 個々の試験のまとめ リクスミア皮下注

の中央値は、Week 2 では定量下限未満であったが、Week 24 では 202.00 pg/mL に増加し、Week 52 で 197.50 pg/mL、Week 76 で 412.00 pg/mL であった。

投与前の薬理活性のあるリキシセナチド濃度は、Week 24 で抗体陽性と判定された患者の約半数(16/33 名)で定量下限 (40 pg/mL) を超えており、中央値は 69.2 pg/mL であった。薬理活性のあるリキシセナチドの比率 (薬理活性のあるリキシセナチド濃度 / 総リキシセナチド濃度) の中央値は 0.144 であった。