

サノフィ・アベンティス株式会社

リクスミア皮下注

2.5 臨床に関する概括評価

Total number of pages: 83

目 次

2.5 臨床に関する概括評価	1
目 次	2
表 目 次	7
図 目 次	7
略号と用語の定義	8
1 製品開発の根拠	10
1.1 申請適応症	10
1.2 背景及び根拠	10
1.2.1 申請適応症の根拠	10
1.2.1.1 本剤の薬理学的分類	12
1.2.1.2 臨床開発計画	13
1.2.2 規制当局との対面助言等の経緯	27
1.2.2.1 [REDACTED] 相談 (20[REDACTED]年 [REDACTED]月 [REDACTED]日実施)	27
1.2.2.2 [REDACTED] 相談 (20[REDACTED]年 [REDACTED]月 [REDACTED]日実施)	27
2 生物薬剤学に関する概括評価	28
3 臨床薬理に関する概括評価	29
3.1 薬物動態	29
3.1.1 リキシセナチドの体内動態	29
3.1.2 ポピュレーション PK 解析	30
3.1.3 薬物動態の変動要因	31

2.5 臨床に関する概括評価
リクスミア皮下注

3.2	有効性に関する薬力学.....	32
3.2.1	GLP-1 受容体作動薬の作用機序のエビデンス.....	32
3.2.2	臨床推奨用量として 20 µg 1 日 1 回投与を支持するエビデンス.....	33
3.3	安全性に関する薬力学.....	34
3.4	薬物動態／薬力学的関係.....	36
3.4.1	有効性に関する薬物動態／薬力学的関係の母集団解析.....	36
3.4.2	心電図に関する薬物動態／薬力学的関係.....	37
3.5	抗リキシセナチド抗体の産生及び影響.....	37
3.5.1	抗リキシセナチド抗体の発現率.....	37
3.5.2	リキシセナチドの薬物動態に対する抗リキシセナチド抗体の影響.....	38
3.5.3	リキシセナチドの薬力学に対する抗リキシセナチド抗体の影響.....	38
3.6	薬物動態及び薬力学に関する結論.....	38
4	有効性の概括評価.....	41
4.1	緒言.....	41
4.2	試験デザイン及び方法.....	41
4.3	国際共同治験への参加.....	44
4.4	有効性の結果.....	44
4.4.1	主要有効性評価項目（HbA1c の変化量）.....	44
4.4.2	副次有効性評価項目.....	47
4.4.2.1	HbA1c の達成度別.....	47
4.4.2.2	2 時間 PPG、FPG、及び体重.....	48
4.4.2.3	その他の副次有効性評価項目.....	49
4.4.2.4	長期有効性.....	49
4.5	部分集団及び特別な状況下における有効性.....	50
4.5.1	人口統計学及び疾患.....	50

2.5 臨床に関する概括評価
リクスミア皮下注

4.5.2	薬物相互作用	50
4.5.3	主要有効性評価項目に対する抗体の影響.....	50
4.6	有効性と投与量／投与方法／投与期間との関連性	51
4.7	有効性に関する考察と結論	51
5	安全性の概括評価	53
5.1	緒言	53
5.2	試験対象集団の定義	53
5.3	曝露状況	54
5.4	有害事象	55
5.4.1	比較的良好に見られる有害事象.....	56
5.4.2	特に注目すべき有害事象.....	57
5.4.2.1	悪心及び嘔吐	57
5.4.2.2	低血糖	59
5.4.2.3	注射部位反応	63
5.4.2.4	アレルギー反応.....	64
5.4.2.5	膵炎.....	65
5.4.2.6	甲状腺 C 細胞の増殖.....	66
5.4.2.7	精子形成	67
5.4.2.8	その他の重要な有害事象.....	67
5.5	死亡.....	68
5.6	重篤な有害事象.....	68
5.7	有害事象による中止	69
5.8	臨床検査値.....	70
5.8.1	臨床検査値の評価	70
5.8.2	抗リキシセナチド抗体.....	71

2.5 臨床に関する概括評価
リクスミア皮下注

5.8.3	バイタルサイン及び心電図	72
5.9	部分集団及び特別な状況下における安全性	72
5.9.1	被験者背景及び合併症	72
5.9.2	妊娠又は授乳時の使用	72
5.9.3	薬物相互作用	73
5.10	安全性と投与量／投与方法／投与期間との関連性	74
5.11	過量投与	74
5.12	依存性又は薬物乱用	75
5.13	反跳現象	75
5.14	市販後の使用経験	75
5.15	安全性に関する考察及び結論	75
6	ベネフィットとリスクに関する結論	77
6.1	ベネフィット	77
6.1.1	血糖コントロールの改善	77
6.1.1.1	HbA1c 値	77
6.1.1.2	血糖値（血漿グルコース）	77
6.1.2	体重	78
6.1.3	食後グルカゴン	78
6.2	リスク	78
6.2.1	胃腸障害（悪心及び嘔吐）	78
6.2.2	低血糖	79
6.2.3	その他の重要な有害事象	79
6.2.4	薬物相互作用	80
6.3	結論	80

2.5 臨床に関する概括評価
リクスミア皮下注

7 参考文献 81

表 目 次

表 1 - 日本糖尿病学会が推奨する血糖コントロール指標と評価.....	11
表 2 - 第 I 相試験一覧.....	16
表 3 - 第 II 相及び第 III 相試験一覧.....	23
表 4 - ベースライン時から投与後 24 週時又は投与後 12 週時までの HbA1c (%) の変化量 (EFC6018 試験、EFC6015 試験、EFC10887 試験)	46
表 5 - TEAE の要約 (主要評価期間) - 安全性解析対象集団 (第 II 相及び第 III 相試験)	55

図 目 次

図 1 - 臨床データパッケージ.....	15
-----------------------	----

略号と用語の定義

ADA:	American Diabetes Association／米国糖尿病学会
ANCOVA:	analysis of covariance／共分散分析
ARAC:	allergic reaction assessment committee／アレルギー反応評価委員会
AUC:	area under the concentration curve／濃度曲線下面積
BID:	twice daily／1日2回
BMI:	body mass index／体格指数
bpm:	beats per minute／1分当たりの拍動数
CCK-8:	cholecystokinin-8／コレシストキニン-8
CI:	confidence interval／信頼区間
CL:	clearance／クリアランス
CL _{CR} :	creatinine clearance／クレアチニンクリアランス
CL/F:	apparent total body clearance／全身クリアランス
CL _N :	non-renal clearance／腎外クリアランス
CL _R :	renal clearance／腎クリアランス
C _{max} :	maximum concentration／最高血中濃度
DPP-4:	dipeptidyl peptidase 4／ジペプチジルペプチダーゼ4
EASD:	European Association for the Study of Diabetes／欧州糖尿病学会
E ₀ :	fitted glucose AUC in the absence of lixisenatide treatment／リキシセナチドを投与しない場合のグルコース濃度 AUC 近似値
E _{max} :	maximum reduction of the glucose AUC during lixisenatide treatment／リキシセナチド投与期間中のグルコース濃度 AUC 値の最大減少量
EC ₅₀ :	lixisenatide concentration for half-maximum effect／最大効果の半分が得られるリキシセナチド濃度
FPG:	fasting plasma glucose／空腹時血漿グルコース
GBEF:	gall bladder ejection fraction／胆嚢駆出率
GCP:	Good Clinical Practice／医薬品の臨床試験の実施の基準
GLP-1:	glucagon-like peptide 1／グルカゴン様ペプチド1
HbA1c:	glycosylated hemoglobin／ヘモグロビン A1c
HOMA:	homeostasis model assessment／ホメオスタシスモデル評価

2.5 臨床に関する概括評価
リクスミア皮下注

ICH:	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use / 日米 EU 医薬品規制調和国際会議
JDS:	Japan Diabetes Society / 日本糖尿病学会
LOCF:	last observation carried forward
LS mean:	least squares mean / 調整平均 (最小二乗平均)
LTMMD:	largest time-matched mean difference / 時間を一致させた平均値の差の最大値
MAT:	mean absorption time / 平均吸収時間
MedDRA:	Medical Dictionary for Regulatory Activities / ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J:	Medical Dictionary for Regulatory Activities/J / ICH 国際医薬用語集日本語版
mITT:	modified intent-to-treat
NGSP:	National Glycohemoglobin Standardization Program
PCSA:	potentially clinically significant abnormality
PD:	pharmacodynamic(s) / 薬力学
PK:	pharmacokinetic(s) / 薬物動態
PNWT:	predicted normal weight / 予測正常体重
PPG:	postprandial plasma glucose / 食後血漿グルコース
QD:	once daily / 1 日 1 回
QTcB:	QT interval corrected according to Bazett's formula
QTcF:	QT interval corrected according to Fridericia's formula
QTcN:	QT interval corrected according to population-specific formula
SE:	standard error / 標準誤差
SU:	sulfonylurea / スルホニルウレア
TEAE:	treatment-emergent adverse event
$t_{1/2}$	half-life / 消失半減期
t_{max}	time to maximum concentration / 最高血漿中濃度到達時間
V/CL:	mean elimination time / 平均消失時間

1 製品開発の根拠

1.1 申請適応症

リキシセナチド（AVE0010）はグルカゴン様ペプチド1（GLP-1）受容体作動薬であり、本剤は水性注射剤である。使用する患者の利便性を考慮し、あらかじめカートリッジが装着されたディスプレイタイプのペン型注入器を用いて自己注射する。本剤の申請適応症は、以下のいずれかの治療で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病である。

- 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア（SU）剤（ビグアナイド系薬剤との併用を含む）を使用
- 食事療法、運動療法に加えて持効型溶解インスリン又は中間型インスリン製剤（SU剤との併用を含む）を使用

1.2 背景及び根拠

1.2.1 申請適応症の根拠

糖尿病は、インスリン作用不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝疾患群である。糖尿病は、その成因から主に1型糖尿病及び2型糖尿病に分類される(1)。近年、世界中で糖尿病の有病率が上昇しており、高額な医療費がかかっている(2),(3)。本邦の糖尿病患者の少なくとも90%以上を占める2型糖尿病は、インスリン分泌低下やインスリン抵抗性をきたす素因を含む複数の遺伝因子に、過食、運動不足、肥満、ストレス等の環境因子及び加齢が関与して発症する(4)。平成19年（2007年）国民健康・栄養調査結果の概要（健康局総務課生活習慣病対策室）によると、糖尿病有病者は“糖尿病が強く疑われる人〔ヘモグロビンA1c（HbA1c）（日本糖尿病学会：JDS値）が6.1%以上、又は、質問票で「現在糖尿病の治療を受けている」と答えた人〕”が約890万人、“糖尿病の可能性を否定できない人〔HbA1c（JDS値）が5.6%以上6.1%未満〕”が約1320万人と推計されている。この推計は、2002年の調査と比較しそれぞれ150万人及び440万人、また、1997年の調査と比較してそれぞれ200万人及び640万人と大幅に増加している(5)。

糖尿病の治療目標として、米国糖尿病学会（ADA）及び欧州糖尿病学会（EASD）ではHbA1c（National Glycohemoglobin Standardization Program：NGSP値）7%未満(6),(7)、日本糖尿病学会（JDS）ではHbA1c（JDS値）6.5%未満〔HbA1c（国際標準値）6.9%未満〕（表1）を目指した血糖管理を推奨し

2.5 臨床に関する概括評価
リクスミア皮下注

ている。なお、HbA1c（国際標準値）は HbA1c（JDS 値）に 0.4%を加えたものであり、日本以外のほとんどの国で使用されている HbA1c（NGSP 値）に相当する値である (8)。

表 1 - 日本糖尿病学会が推奨する血糖コントロール指標と評価

指標	コントロールの評価 ^{注2)} とその範囲				
	優	良	可		不可
			不十分	不良	
HbA1c (JDS 値) (%)	5.8 未満	5.8~6.5 未満	6.5~7.0 未満	7.0~8.0 未満	8.0 以上
HbA1c (国際標準値) (%) ^{注3)}	6.2 未満	6.2~6.9 未満	6.9~7.4 未満	7.4~8.4 未満	8.4 以上
空腹時血糖値 (mg/dL)	80~110 未満	110~130 未満	130~160 未満		160 以上
食後 2 時間血糖値 ^{注1)} (mg/dL)	80~140 未満	140~180 未満	180~220 未満		220 以上

注 1) 血糖の頂値は一般に、食事開始後 120 分以内にある。

注 2) HbA1c 値、空腹時血糖値、食後 2 時間値の間には、個人差があること、日内変動が複雑なことなどから、定常的な相関性は望めない

注 3) HbA1c の国際標準化に伴い、従来の JDS 値に 0.4%を加えた国際標準値を併記している。

文献(8)より引用

HbA1c の低下を指標とする血糖値の改善は、2 型糖尿病患者における細小血管合併症（糖尿病網膜症、糖尿病腎症、及び糖尿病神経障害）の発症及び進行防止につながる事が報告されている(9)。また、過体重、高血圧、及び脂質異常症等の合併症は、心血管系リスクを増加させるため、これらにも対処する必要がある。

2 型糖尿病の治療は、食事療法及び運動療法が基本であり、食事療法及び運動療法で十分な血糖コントロールが得られない場合に薬物療法が開始される (8)。薬物療法の選択肢として作用機序の異なった様々な血糖降下剤（経口剤及び注射剤）があり、個々の患者の病態に応じて、薬剤が選択される。単独療法において HbA1c の目標値に到達しない場合には、異なる作用機序による薬剤の上乗せ併用療法を考慮し、2 種類以上の薬剤による併用療法を検討する。しかし、このような併用療法を行っても、多くの患者で十分な血糖コントロールが得られていない (10)。また、糖尿病治療薬は、それぞれの薬剤の特性によって禁忌や副作用が異なり、注意が必要である。例えば、メトホルミン塩酸塩による胃腸障害及び乳酸アシドーシス、SU 剤、グリニド系薬剤及びインスリンによる体重増加及び低血糖のリスク、チアゾリジン系薬剤による体重増加、体液貯留及び心不全のリスク、並びに α -グルコシダーゼ阻害剤による胃腸障害が挙げられる (11)。このように、すべての患者に対して有効かつ安全な薬剤はなく、依然として新たな糖尿病治療のメディカルニーズがある。

2.5 臨床に関する概括評価 リクスミア皮下注

したがって、体重増加を伴わずに HbA1c 値を改善し、低血糖のリスクが低く、心血管系に悪影響を及ぼさず、かつ、患者にとって使いやすい糖尿病治療薬が临床上必要とされている。インクレチン関連薬はこの必要性に応じた治療選択肢であり (12), (13)、インクレチン関連薬として開発されたリキシセナチドは、現在の治療法で効果不十分な患者に適した新たな選択肢であると考えられる。

1.2.1.1 本剤の薬理学的分類

GLP-1 は、栄養素の代謝に関連するインクレチンホルモンであり、膵島からのインスリン分泌の促進、グルカゴン分泌の抑制、胃内容物排出の遅延、及び体重の減少等の作用が知られている (14)。2 型糖尿病患者では GLP-1 の分泌量が低下しているが、GLP-1 を外部から投与した場合の作用は損なわれない (15)。GLP-1 の膵臓への作用はグルコース依存的であり、グルコース濃度が約 80 mg/dL (4.3~4.5 mmol/L) 未満ではインスリン分泌を増強しないため、低血糖の発現リスクを軽減すると考えられる (16), (17)。また、膵外作用としては、胃内容物排出の遅延、摂食抑制及び満腹感の増加がある。これらの作用により、血糖コントロールを改善するだけでなく体重を減少させる。非臨床試験により、GLP-1 の作用によって膵 β 細胞の増殖促進、β 細胞機能改善作用、及びアポトーシス低下を起こすことも報告されている (18)。更に、非臨床及び臨床のエビデンスから、内因性の GLP-1 及び GLP-1 受容体作動薬は、心血管系に好ましい影響を及ぼすことが示唆されている (19), (20)。

ヒトにおける循環血中での GLP-1 の活性体は、GLP-1 (7-36) アミドである。GLP-1 は、体内に広く存在する内因性たんぱく分解酵素、ジペプチジルペプチダーゼ 4 (DPP-4) により N 末端がすばやく切断されるため、循環血中での消失半減期が極めて短い (90~120 秒) (21)。GLP-1 の血糖コントロールに対する多様な作用を期待して、インクレチン関連薬 [DPP-4 阻害剤及び DPP-4 分解に対して抵抗性のあるヒト GLP-1 アナログ (GLP-1 受容体作動薬)] の開発が精力的に行われてきた。

リキシセナチドは、DPP-4 による切断に抵抗性を示す exendin-4 の構造に類似した GLP-1 受容体作動薬であり、2 型糖尿病患者で良好な血糖コントロールを得るための新たな治療選択肢として開発された。

リキシセナチドは、GLP-1 受容体に結合することによってインスリン分泌を促進する。一方、現在、本邦で 2 型糖尿病患者に広く使われている SU 剤は、SU 受容体に結合することによってインスリン分泌を促進する。このような作用機序の違いから、リキシセナチドは、従来の糖尿病治療薬で良好な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病患者に対しても高血糖を改善すると考えられる。また、GLP-1 受容体作動薬と経口血糖降下剤を併用した場合だけでなく、GLP-1 受容体作動薬と基礎インスリンを併用した場合の有効性も明らかになってきた (22), (23)。GLP-1 受容体作動薬と基礎インスリンの併用は、体重を増やすことなく、GLP-1 受容体作動薬による食後血糖のコントロールと基礎インスリンによる空腹時血糖のコントロールのいずれも期待でき、臨床的意義が大きいと考えられる。

2.5 臨床に関する概括評価 リクスミア皮下注

1.2.1.2 臨床開発計画

リキシセナチドの臨床開発では、2型糖尿病患者を対象にリキシセナチドの単独療法及び基礎インスリンを含む1剤又は2剤の他の糖尿病治療薬との併用療法による試験を計画した。

1.2.1.2.1 臨床データパッケージ

本申請の臨床データパッケージは図1に示したとおりであり、完了した第I相試験19試験、第II相試験4試験、及び第III相試験9試験から構成される。このうち、第II相試験1試験（PDY6797試験）及び第III相試験3試験（EFC6018試験、EFC6015試験、及びEFC10887試験）は日本人患者を含む国際共同治験であり、第III相試験1試験（LTS10888試験）は日本のみで実施した試験である。

20■■年■■月■■日(カットオフ日)時点で、第III相試験5試験(EFC6017試験、EFC10781試験、EFC11321試験、EFC12261試験、及びEFC11319試験)が実施中であったことから、本申請においては補足的な安全性データとして死亡例及び重篤な有害事象のデータを示した。

リキシセナチドの臨床開発において、国際共同治験を含めた臨床データパッケージを構築することの妥当性について、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（2007年9月28日付薬食審査発第0928010号）に基づき(24)、内因性及び外因性の民族的要因が薬効評価に及ぼしうる影響について検討した。

内因性民族的要因について：

2型糖尿病患者は、インスリン分泌不全及びインスリン抵抗性を基盤とするインスリンの相対的な作用不足により高血糖を来す。一般に、日本人では比較的早期からインスリン分泌が低下した非肥満の患者が多く、欧米人ではインスリン分泌能は比較的保持されているにもかかわらず肥満に伴う著しいインスリン抵抗性を示す患者が多いと言われている(25)、(26)。しかしながら、リキシセナチドは、GLP-1受容体作動薬であることから、血糖値依存的なインスリン分泌応答の改善、グルカゴン応答の抑制、並びに体重への影響等により、いずれの人種においても血糖コントロールの改善に寄与することが期待される。このため、第III相国際共同治験では、国内外で糖尿病治療の指標として用いられるHbA1cを主要評価項目として、更に、標準食摂取後の食後血糖値、インスリン及びグルカゴン等の薬力学(PD)パラメータ、並びに体重を副次評価項目として評価することで、「国際共同治験に関する基本的考え方について」に基づき日本人と各地域を含めた全集団におけるリキシセナチドの有効性の一貫性を検討することとした。また、第III相国際共同治験では、年齢、性別に加え、日本人患者と欧米人患者では異なると予想される体格指数(BMI)によるサブグループ解析を行い、これらの要因がリキシセナチドの有効性に及ぼす影響についても検討することとした。

2.5 臨床に関する概括評価 リクスミア皮下注

リキシセナチドはペプチドであるため、標準的なたん白分解過程によって短いペプチド及びアミノ酸に分解される。ペプチド（平均分子量 50 kDa 未満）は腎ろ過後の尿細管再吸収と代謝により消失すると考えられる (27)。リキシセナチドは、このような体内動態を示すことから、民族差の影響を受けにくいと考えられる。リキシセナチドの日本人及び外国人の薬物動態 (PK) プロファイルの類似性は、PDY6797 試験並びに第Ⅲ相国際共同治験で評価した。

外因性民族的要因について：

日本と欧米において、2型糖尿病の疾患定義、診断基準、薬効評価、治療目標、及び血糖降下薬の種類等はおおむね類似している。このため、同一の参加基準で行う国際共同治験に、参加する各地域の母集団を代表する被験者集団を組み入れることは可能であり、適切に薬効を評価できると考えた。

第Ⅲ相国際共同治験では、リキシセナチドの有効性を異なる地域間で比較するために、主要有効性評価項目である HbA1c を中央測定することとした。また、リキシセナチドは皮下投与であることから、参加地域の食事による PK への影響は小さいと考えられるが、統一した標準食を用いて食後の薬力学パラメータを評価することとした。これらのことから、国内外で統一した測定方法を用いてリキシセナチドの有効性を評価することで、日本人及び全体集団における有効性の一貫性の評価は可能であると考えた。

以上により、内因性及び外因性の民族的要因について検討した結果、臨床データパッケージに国際共同治験を含めることは妥当と判断した。

2.5 臨床に関する概括評価
リクスミア皮下注

図 1 - 臨床データパッケージ

	日本	海外	
第 I 相試験		単回投与試験 01-016 (2型糖尿病患者: ヒト初回投与試験) PDY10433 (2型糖尿病患者: インスリン初期分泌試験) BEQ11094 (健康被験者: BE試験: 50 µg/mL又は100 µg/mL) INT6052 (健康被験者: 経口避妊薬との相互作用試験) INT6863 (健康被験者: アセトアミノフェンとの相互作用試験) PDY11431 (健康被験者: 胆嚢駆出試験) PDY11941 (健康被験者: 低血糖クランプ法によるPD試験) PDY11824 (健康被験者: インスリン初期分泌試験) POP11814 (健康被験者[高齢者]: PK試験) POP6053 (腎機能障害者: PK試験) BDR6864 (非糖尿病肥満被験者: 投与部位別バイオアベイラビリティ試験)	
		反復投与試験 INT10408 (健康被験者: ワルファリンとの相互作用試験) INT10409 (健康被験者: アトルバスタチンとの相互作用試験) INT10782 (健康被験者: ラミプリルとの相互作用試験) INT10783 (健康被験者: ジゴキシンとの相互作用試験) TES6865 (健康被験者: QT延長試験) TES11807 (健康被験者: QT延長試験) POP11320 (健康被験者[中国人]: PK試験) TDR11215 (非糖尿病肥満被験者: 精子形成試験)	
	第 II 相試験		ACT6011 (2型糖尿病患者: 第II相プラセボ対照PK/PD試験: SU剤、メトホルミン、又はSU剤+メトホルミン併用) PDY10931 (2型糖尿病患者: 第II相実薬 [リラグルチド] 対照試験)
			PDY6797 (2型糖尿病患者: 第II相プラセボ対照PK/PD試験: SU剤又はSU剤+メトホルミン併用)
			DRI6012 (2型糖尿病患者: 第II相プラセボ対照用量反応試験: メトホルミン併用)
	第 III 相試験		EFC6018 (2型糖尿病患者: 第III相プラセボ対照試験: 単独療法 [1段階増量法又は2段階増量法]) EFC6015 (2型糖尿病患者: 第III相プラセボ対照試験: SU剤又はSU剤+メトホルミン併用) EFC10887 (2型糖尿病患者: 第III相プラセボ対照試験: 基礎インスリン又は基礎インスリン+SU剤併用)
			EFC6014 (2型糖尿病患者: 第III相プラセボ対照試験: メトホルミン併用、朝投与又は夕投与) EFC6016 (2型糖尿病患者: 第III相プラセボ対照試験: 基礎インスリン又は基礎インスリン+メトホルミン併用) EFC10743 (2型糖尿病患者: 第III相プラセボ対照試験: メトホルミン併用、1段階増量法又は2段階増量法) EFC6019 (2型糖尿病患者: 第III相実薬 [エキセナチド] 対照試験: メトホルミン併用) EFC10780 (2型糖尿病患者: 第III相実薬 [シタグリブチン] 対照試験: メトホルミン併用)
			LTS10888 (2型糖尿病患者: 長期投与試験: 単独療法 [1段階増量法又は2段階増量法])
			評価資料 参考資料

2.5 臨床に関する概括評価
リクスミア皮下注

本申請に用いた臨床試験は、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）E6 Guideline for Good Clinical Practice の定めるところにより、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に従って実施された。これらの試験は、ヘルシンキ宣言、治験依頼者の臨床試験の実施及び文書管理のための標準業務手順書、実施国の法律及び規制、並びに 2001/20/EC の倫理原則にも従っている。

1.2.1.2.1.1 第 I 相試験

臨床データパッケージに含まれる第 I 相試験一覧を表 2 に示す。海外で実施された第 I 相試験 2 試験（TES6865 試験及び TES11807 試験）を評価資料として、その他の 17 試験を参考資料として用い、安全性の解析に含めた。

表 2 - 第 I 相試験一覧

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	被験者数 - 合計 ^{a,b,c} - 性別 ^b (男性/女性) - 投与群 ^b	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 ^d
BEQ11094 5.3.1.2-1 ドイツ 1 施設 (参考資料)	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、クロスオーバー（3投与順序、2剤、3期）	- 90/90/90 - 52/38 - 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～ ██月
BDR6864 5.3.1.2-2 フランス 1 施設 (参考資料)	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、クロスオーバー（3投与順序、3投与部位、3期）	- 43/43/42 - 28/15 - 腹部: 42、 大腿部: 43、 上腕部: 42	過体重及び肥満の被験者	3期とも各 1日	完了 完全な報告書 20██年██月～ 20██年██月
01-016 5.3.3.2-1 米国 3 施設 (参考資料)	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	- 28/28/28 - 21/7 - プラセボ: 21、 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

2.5 臨床に関する概括評価
リクスミア皮下注

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	被験者数 - 合計 ^{a,b,c} - 性別 ^b (男性/女性) - 投与群 ^b	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 ^d
POP11814 5.3.3.3-1 ドイツ 1施設 (参考資料)	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	- NA/36/36 - 12/24 - 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
POP6053 5.3.3.3-2 ドイツ 1施設 (参考資料)	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	- NA/32/32 - 22/10 - 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
POP11320 5.3.3.3-3 中国 1施設 (参考資料)	中国人健康若年被験者にリキシセナチド10µg及び20µg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、無対照、反復投与	- NA/22/21 - 12/10 - 10µg QD: 22、 20µg 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
INT10408 5.3.3.4-1 ドイツ 1施設 (参考資料)	リキシセナチド20µg速放性製剤の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、クロスオーバー（2投与順序、2投与法、2期）	- 16/16/16 - 16/0 - 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
INT10409 5.3.3.4-2 ドイツ 1施設 (参考資料)	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、クロスオーバー（1投与順序、2期、並行）	- 36/36/34 - 36/0 - 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

2.5 臨床に関する概括評価
リクスミア皮下注

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	被験者数 - 合計 ^{a,b,c} - 性別 ^b (男性/女性) - 投与群 ^b	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 ^d
INT10782 5.3.3.4-3 ドイツ 1施設 (参考資料)	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、クロスオーバー (2投与法、2投与順序、2期)	- 30/30/29 - 19/11 - 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
INT10783 5.3.3.4-4 ドイツ 1施設 (参考資料)	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、クロスオーバー (2投与法、2投与順序、2期)	- 24/24/24 - 16/8 - 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
INT6052 5.3.3.4-5 フランス 1施設 (参考資料)	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、クロスオーバー (5投与法、5期)	- 25/25/25 - 0/25 - 各投与法 (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
INT6863 5.3.3.4-6 フランス 1施設 (参考資料)	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、クロスオーバー (5投与法、5期)	- 15/15/15 - 10/5 - 各投与法 (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

2.5 臨床に関する概括評価
リクスミア皮下注

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	被験者数 - 合計 ^{a,b,c} - 性別 ^b (男性/女性) - 投与群 ^b	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 ^d
PDY11431 5.3.4.1-1 英国 1施設 (参考資料)	0.02 µg/kg.hのコレシ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、クロスオーバー（2投与方法、2投与順序、2期）	- 24/24/24 - 15/9 - 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
PDY11941 5.3.4.1-2 ドイツ 1施設 (参考資料)	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 ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与、クロスオーバー（2投与方法、2投与順序、2期） 投与期の中に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）	- 18/18/17 - 12/6 - 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
TES6865 5.3.4.1-3 フランス 1施設 (評価資料)	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、プラセボ対照、ダブルダミー、反復投与、性別による層別割付け、4群、並行群間比較	- 91/91/87 - 53/38 - 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

2.5 臨床に関する概括評価
リクスミア皮下注

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	被験者数 - 合計 ^{a,b,c} - 性別 ^b (男性/女性) - 投与群 ^b	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 ^d
TDR11215 5.3.4.1-4 ドイツ、南アフリカ、米国 24 施設 (参考資料)	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	- 275/275/221 - 275/0 - 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
PDY11824 5.3.4.1-5 ドイツ 1 施設 (参考資料)	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、クロスオーバー (2 投与法、2 投与順序、2 期)	- 20/20/20 - 14/6 - 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
TES11807 5.3.4.1-6 ドイツ 1 施設 (評価資料)	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、プラセボ対照、ダブルダミー、反復投与、性別による層別割付け、4 群、並行群間比較	- 264/264/247 - 159/105 - 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~ ██月
PDY10433 5.3.4.2-1 ドイツ 1 施設 (参考資料)	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、クロスオーバー (2 投与法、2 投与順序、2 期)	- 22/22/20 - 13/9 - 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

1.2.1.2.1.2 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

臨床データパッケージに含まれる第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験一覧を表3に示した。日本を含む国際共同治験（PDY6797 試験、EFC6018 試験、EFC6015 試験、EFC10887 試験）、国内試験（LTS10888 試験）、及び海外の用量反応試験（DRI6012 試験）を評価資料とした。また、それ以外の海外試験を参考資料として用い、安全性解析の集計に含めた。

20xx年xx月xx日に実施した[redacted]相談に基づき（本2.5内1.2.2.1項）、[redacted]の臨床試験として国際共同治験のPDY6797試験を実施し、日本人及び白人患者でのPK/PDの類似性を検討した。また、20xx年xx月xx日に実施した[redacted]相談に基づき（本2.5内1.2.2.2項）、第Ⅲ相国際共同治験（EFC6018 試験、EFC6015 試験、及びEFC10887 試験）に参加した。第Ⅲ相国際共同試験では、海外の用量反応試験〔DRI6012 試験（評価資料）〕で選択された用法・用量を用いた。更に、日本人を対象としてリキシセナチド長期投与の安全性を検討することを主要目的としたLTS10888試験を実施した。

非対照試験であるLTS10888試験以外のすべての第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験は、ランダム化、並行群間、比較対照試験であった。そのうち、2試験（PDY10931 試験、EFC6019 試験）を除くすべての試験は、二重盲検試験であった。PDY10931 試験及びEFC6019 試験は試験開始時に実対照薬のプラセボが入手できなかったため、非盲検試験として実施された。すべての第Ⅲ相試験では、リキシセナチド（又はプラセボ）を1日1回朝（朝食前1時間以内）に自己注射した。更に、EFC6014 試験では、1日1回朝（朝食前1時間以内）投与と1日1回夕（夕食前1時間以内）投与の有効性及び安全性を比較し、EFC6018 試験、EFC10743 試験、及びLTS10888 試験では、1段階増量法及び2段階増量法を比較した。

リキシセナチド20 µg 1日1回の用法・用量は、すべての第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で用いられ、第Ⅲ相試験ではこの用量を維持用量とした（本2.5内3.2.2項）。DRI6012 試験では、20 µg 1日1回だけでなく、5 µg、10 µg、及び30 µg 1日1回並びに5 µg、10 µg、20 µg、及び30 µg 1日2回の用法・用量も検討した。また、PDY6797 試験では、日本人及び白人において、1日1回又は1日2回で、開始用量を5 µg又は10 µgとし、最大用量30 µgまで毎週5 µgずつ増量する用法・用量を検討した。更に、ACT6011 試験では、1日1回又は1日2回で、開始用量を5 µgとし、最大用量20 µgまで4日ごとに2.5 µgずつ増量する用法・用量を検討した。

いずれの第Ⅲ相試験も、試験デザインはおおむね同様であり、主に以下のような導入期間、用量増量期間、用量維持期間、延長投与期間、及び3日間の後観察期間で構成した。

- 導入期間：EFC6019 試験以外の試験では、患者の自己注射のトレーニングのため、1週間の単盲検でのプラセボ導入期間を設けた。EFC6019 試験では対照薬のエキシセナチドのプラセボが得られなかったため、この導入期間を設けなかった。

2.5 臨床に関する概括評価 リクスミア皮下注

- 用量増量期間：いずれの第Ⅲ相試験でも、2段階増量法（10 µg 1日1回を1週間投与した後、15 µg 1日1回を1週間投与し、その後は維持用量 20 µg 1日1回を投与）により、リキシセナチド（又はプラセボ）の用量を2週間で段階的に増量した。2段階増量法に加えて、EFC6018 試験、EFC10743 試験、及び LTS10888 試験では1段階増量法（10 µg 1日1回を2週間投与した後、維持用量 20 µg 1日1回を投与）も行った。なお、海外で実施された実薬対照試験は、海外で定められている用法及び用量に従って対照薬を投与した。すなわち、EFC6019 試験では、エキセナチドを 5 µg 1日2回で投与開始し、4週間後から維持用量として 10 µg を1日2回投与した。EFC10780 試験では、シタグリプチン 100 mg（又はプラセボ）を1日1回投与した。
- 用量維持期間：24週間（EFC6018 試験のみ 12週間）の用量維持期間では、リキシセナチド 20 µg の維持用量を1日1回投与した。忍容性が見られない場合、2段階増量法では投与量を 15 µg へ減量し、その後必要な場合には 10 µg へ減量することとし、1段階増量法では 10 µg へ減量することとした。減量した場合には、再び維持用量への増量を試みるが、困難な患者では 10 µg 又は 15 µg の用量を維持することとした。EFC6019 試験では、エキセナチド群でも同じ方法（10 µg 1日2回投与から 5 µg 1日2回投与への減量）が適用された。
- 延長投与期間：長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、24週間の用量維持期間の後に、比較対照を設けた二重盲検（EFC6015 試験、EFC6014 試験、EFC6016 試験、及び EFC10743 試験）又は非盲検（EFC6019 試験）の延長投与期間を設け、76週間以上の投与を継続した。最終割付け患者が 76週間の評価を完了した時点で試験を終了した。なお、長期投与試験（非対照）として実施した LTS10888 試験における治験薬投与期間は 76週間であった。
- 後観察期間：治験薬投与終了後、3日間の安全性追跡調査を行った。EFC6014 試験では、朝投与群の試験完了例を対象に長期の追跡調査を行い、治験薬投与終了後 4週間の有効性の持続について評価した。

2.5 臨床に関する概括評価
リクスミア皮下注

表 3 - 第 II 相及び第 III 相試験一覧

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	被験者数 - 合計 ^{a,b,c} - 性別 ^b (男性/女性) - 投与群 ^b	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 ^d
ACT6011 5.3.4.2-2 南アフリカ 3 施設 (参考資料)	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	- 65/64/63 - 38/26 - プラセボ: 22、 リキシセナチド QD: 21、 BID: 21	2 型糖尿病患者 (SU 剤、又はメトホルミン塩酸塩、又は SU 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
PDY10931 5.3.4.2-3 ドイツ 7 施設 (参考資料)	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	- 148/148/144 - 99/49 - 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
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 (評価資料)	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	- 120/120/117 - 94/26 - プラセボ: 40 (21 ^o)、 リキシセナチド QD: 39 (20 ^o)、 BID: 41 (22 ^o)	2 型糖尿病患者 (SU 剤、又は SU 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
DRI6012 5.3.5.1-2 7 カ国 (米国、欧州、他) 133 施設 (評価資料)	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	- 542/542/489 - 270/272 - 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

2.5 臨床に関する概括評価
リクスミア皮下注

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	被験者数 - 合計 ^{a,b,c} - 性別 ^b (男性/女性) - 投与群 ^b	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 ^d
EFC6018 5.3.5.1-3 12 カ国 (日本、 米国、欧州、他) 68 施設 (評価資料)	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	- 361/361/331 - 186/175 - 2 段階増量 プラセボ: 61 (6 ^o)、 1 段階増量 プラセボ: 61 (4 ^o)、 2 段階増量 リキシセナチド: 120 (17 ^o)、 1 段階増量 リキシセナチド: 119 (16 ^o)	2 型糖尿病患者	12 週間	完了 完全な報告書 20 年 月 ~ 20 年 月
EFC6015 5.3.5.1-4 16 カ国 (日本、 米国、欧州、他) 136 施設 (評価資料)	SU 剤又は SU 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	- 859/859/600 - 434/425 - プラセボ: 285 (51 ^o)、 リキシセナチド: 574 (76 ^o)	2 型糖尿病患者 (SU 剤又は SU 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 (24 週間の 主要評価 期間も含 む)	完了 完全な報告書 20 年 月 ~ 20 年 月
EFC10887 5.3.5.1-5 4 カ国 (日本、 韓国、フィリピン、 台湾) 57 施設 (評価資料)	基礎インスリン又は基 礎インスリンと SU 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	- 311/311/277 - 149/162 - プラセボ: 157(87 ^o)、 リキシセナチド: 154 (72 ^o)	2 型糖尿病患者 (基礎インスリン 又は基礎インス リンと SU 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
EFC6014 5.3.5.1-6 16 カ国 (米国、 欧州、他) 133 施設 (参考資料)	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	- 680/680/511 - 293/387 - 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 (24 週間の 主要評価 期間も含 む)	完了 完全な報告書 20 年 月 ~ 20 年 月

2.5 臨床に関する概括評価
リクスミア皮下注

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	被験者数 - 合計 ^{a,b,c} - 性別 ^b (男性/女性) - 投与群 ^b	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 ^d
EFC6016 5.3.5.1-7 15 カ国 (米国、 欧州、他) 111 施設 (参考資料)	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	- 496/495/329 - 228/267 - 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 (24 週間の 主要評価 期間も含 む)	完了 完全な報告書 20 年 月 ~ 20 年 月
EFC10743 5.3.5.1-8 15 カ国 (米国、 欧州、他) 75 施設 (参考資料)	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	- 484/482/379 - 215/267 - 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 (24 週間の 主要評価 期間も含 む)	完了 完全な報告書 20 年 月 ~ 20 年 月
EFC6019 5.3.5.1-9 18 カ国 (米国、 欧州、他) 122 施設 (参考資料)	エキセナチド(Byetta [®])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	- 639/639 (5 名の患者はすべ ての解析から除外)/436 - 338/296 - 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 (24 週間の 主要評価 期間も含 む)	完了 完全な報告書 20 年 月 ~ 20 年 月
EFC10780 5.3.5.1-10 13 カ国 (米国、 欧州、他) 92 施設 (参考資料)	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	- 319/319/292 - 128/191 - 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

2.5 臨床に関する概括評価
リクスミア皮下注

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	被験者数 - 合計 ^{a,b,c} - 性別 ^b (男性/女性) - 投与群 ^b	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 ^d
LTS10888 5.3.5.2-1 日本 9 施設 (評価資料)	1 段階増量法と 2 段階 増量法の比較による 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	- 69/69/47 - 58/11 - 2 段階増量: 33 ^e 、 1 段階増量: 36 ^e	2 型糖尿病患者	76 週間 (24 週間の 主要評価 期間も含 む)	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

[治験実施計画書からの逸脱等の取扱い]

第Ⅲ相試験の参考資料である 2 試験 (EFC6016 試験及び EFC6019 試験) では、治験実施計画書からの逸脱及び GCP 違反があったため、4 施設で試験を中止した [EFC6016 試験の実施医療機関番号*6016-01、EFC6019 試験の実施医療機関番号*6019-01、*6019-02、及び*6019-03 (本実施医療機関は EFC6016 試験でも実施医療機関番号*6016-02 として参加していたが、その試験も中止した)]。EFC6019 試験の実施医療機関番号*6019-01 では治験実施計画書からの逸脱が重大であったため、データベースの固定前に、総括報告書及び本申請資料のすべての有効性解析及び安全性解析からこの実施医療機関の患者データ (5 名分) を除外することとした。これらの患者の安全性データについては総括報告書で別途報告した。しかし、治験実施計画書からの逸脱が軽微であった 3 施設のデータについては、解析から除外しなかった。なお、総括報告書内の有効性の主要評価項目の感度分析は、これらの 3 施設の患者データを除外して実施された。

また、EFC6019 試験の実施医療機関番号*6019-04 では、実施医療機関が移転し、試験の継続が困難となったため、試験を中止したが、すべてのデータを解析に含めた。

DRI6012 試験に参加した 1 施設で、治験実施計画書の不遵守が継続し、他剤の臨床試験でも GCP 違反があったことから、試験を中止した。試験中止を判断した時点で、本実施医療機関では 1 名しかランダム化されておらず、治験実施計画書に定められた検査等は既に終了していたため、本実施医療機関での試験の中止は DRI6012 試験の結果に影響しなかった。

1.2.2 規制当局との対面助言等の経緯

リキシセナチドの開発にあたり、医薬品医療機器総合機構との治験相談を2回実施した（[1.13]）。治験相談での医薬品医療機器総合機構からの主な助言を以下に示す。

1.2.2.1 [REDACTED]相談（20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日実施）

[REDACTED]
[REDACTED]について協議し、[REDACTED]
[REDACTED]に関する助言を得た。また、[REDACTED]
[REDACTED]ことを勧められた。

1.2.2.2 [REDACTED]相談（20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日実施）

[REDACTED]について協議し、医薬
品医療機器総合機構より [REDACTED]
[REDACTED]との意見を得た。また、[REDACTED]
[REDACTED]との助言を
得た。

2 生物薬剤学に関する概括評価

リキシセナチドは44個のアミノ酸からなるペプチドで、C末端のアミノ酸がアミド化されており、構造がexendin-4と類似している。リキシセナチドは注射用の澄明な溶液として提供される。リキシセナチドの[REDACTED]を用いた初期に実施された2試験(01-016試験及びACT6011試験)を除いて、すべての臨床試験でリキシセナチド濃度100 µg/mLの水溶液製剤が使用された。生物学的同等性試験(BEQ11094試験)において、リキシセナチド濃度100 µg/mLと50 µg/mLの水溶液製剤([2.7.1内2.3.1項])の生物学的同等性を評価した。なお、100 µg/mL水溶液製剤のみ上市を予定している。

リキシセナチド10 µgを腹部、大腿部、又は上腕部に単回皮下投与した場合のバイオアベイラビリティは、濃度曲線下面積(AUC)が類似していた([2.7.1内3.2項])。リキシセナチドを10及び20 µgの用量で投与した場合の吸収速度は類似しているため([2.7.2内3.2.1項])、10 µgの用量で得られた結果は20 µgの用量を用いる場合にも適用できると考えられる。したがって、これらのいずれの部位でも、リキシセナチド20 µgの投与が可能と考える。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験から得られたPKプロファイル及び上で述べた皮下投与時の相対的バイオアベイラビリティから、リキシセナチドを予定される投与経路(皮下投与)で投与したときの臨床的有用性は十分に評価できると考えた。絶対的バイオアベイラビリティを得るためには、リキシセナチドを静脈内投与する必要があるが、皮下からの吸収を律速過程とする本剤の薬物動態評価における意義は少なく、また、全体的なベネフィットとリスクの評価に大きな影響を与えないと考えられるため、絶対的バイオアベイラビリティを評価する試験は、実施しなかった。

リキシセナチドの製剤は、注射液のため*in vivo*と*in vitro*のデータを関連つけるための試験を含む*in vitro*での溶出試験は実施しなかった。

3 臨床薬理に関する概括評価

本申請には 26 試験（第Ⅰ相試験 19 試験、第Ⅱ相試験 4 試験、及び第Ⅲ相試験 3 試験）の臨床薬理データが含まれており、評価した PK パラメータ及び PD パラメータの情報とともに、これらを[2.7.2 内表 2]に要約した。また、第Ⅲ相試験 3 試験で得られた PK データは、ポピュレーション PK 解析で使用した。第Ⅰ相試験では、2 型糖尿病患者を対象とした 2 試験（01-016 試験及び PDY10433 試験）と腎機能障害患者及び腎機能が正常な健康被験者を対象とした 1 試験（POP6053 試験）の 3 試験を除き、健康被験者（非糖尿病被験者）を組み入れた。第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、2 型糖尿病患者を対象とした。すべての第Ⅲ相試験及び第Ⅱ相試験 1 試験（DRI6012 試験）で、リキシセナチドは朝食（及び夕食）前 1 時間以内に皮下投与された。それ以外の試験では、[2.7.2 内 2 章]で投与時期を別途記載しているものを除き、食前 30 分（1 日 1 回投与の場合は朝食前、1 日 2 回投与の場合は朝食及び夕食の前）に投与された。

3.1 薬物動態

健康被験者及び 2 型糖尿病患者の一部では抗リキシセナチド抗体が存在したため、血漿中総リキシセナチド濃度が上昇し、それに伴って PK パラメータのばらつきも増大した（[2.7.2 内 4.3 項]）。そのため、リキシセナチド反復投与時の PK プロファイルは、主に抗リキシセナチド抗体陰性被験者から得られたデータに基づいて検討した。

3.1.1 リキシセナチドの体内動態

吸収：健康被験者及び抗リキシセナチド抗体非存在下の 2 型糖尿病患者に皮下投与したとき、リキシセナチドの吸収は迅速で、吸収速度は投与量により影響を受けなかった（[2.7.2 内 3.2.1 項]）。投与量にかかわらず、またリキシセナチドが単回投与されたか又は反復投与されたかにかかわらず、最高血漿中濃度到達時間（ t_{max} ）の中央値は健康被験者で約 1.0～2.5 時間、2 型糖尿病患者で約 1.0～3.5 時間であった。ポピュレーション PK 解析の結果では、平均吸収時間（MAT）（2.7 時間）が平均消失時間（V/CL）（1.15 時間）より長かったことから、リキシセナチドの PK は吸収過程によって制限されることが示された（[2.7.2 内 3.3.1.2 項]）。健康被験者及び 2 型糖尿病患者においては、5～20 μg の用量範囲でリキシセナチドを単回投与した場合、吸収量〔AUC 及び最高血中濃度（ C_{max} ）〕は用量比例性から予測される値より低かった（[2.7.2 内 3.1.1 項及び 3.1.2 項]）。反復投与時の吸収量については、健康被験者で 10～20 μg を 1 日 1 回投与した場合及び 2 型糖尿病患者を対象とした 3 試験で 5～30 μg を 1 日 1 回及び 1 日 2 回投与した場合、用量比例性が認められた。

2.5 臨床に関する概括評価 リクスミア皮下注

分布：*in vitro*におけるリキシセナチドのヒト血漿たん白質への結合は、約 500~50,000 pg/mL の濃度において、濃度にほぼ無関係に中程度（55%）であった（[2.7.2 内 3.2.2 項]）。この結合率から、たん白結合はリキシセナチドの体内分布に影響せず、たん白の結合置換も生じないと考えられる。リキシセナチドのたん白結合率が中程度であることを反映して、リキシセナチド単回皮下投与後の終末相における見かけの分布容積は、健康被験者では用量に関係なく約 60~120 L であり、2 型糖尿病患者でも同様に、用量に関係なく約 70~140 L であった。

代謝：リキシセナチドはペプチドであるため、標準的なたん白分解過程によって小さなペプチド及びアミノ酸に分解され、ペプチド（平均分子量 50 kDa 未満）は腎ろ過後の尿細管再吸収と代謝により消失すると考えられる。したがって、これは一般的に知られている代謝過程と同じと考えられたため、代謝物プロファイルは検討しなかった。ヒト血漿、腎臓、及び肝臓の S9 画分を用いたリキシセナチドの *in vitro* 代謝を評価した（[2.7.2 内 3.2.3 項]）。ヒト血漿中でのリキシセナチドの代謝は非常に緩徐で、平均 $t_{1/2}$ は約 35 時間であったが、腎臓と肝臓の S9 画分中では迅速に代謝された。しかし、これらの代謝物は薬力学的作用を有しないと考えられた。

排泄及び消失：健康被験者及び2型糖尿病患者にリキシセナチドを単回投与及び反復投与した場合、抗リキシセナチド抗体陰性被験者及び患者において、平均 $t_{1/2}$ は約 1.4~4.5 時間であった（[2.7.2 内 3.2.4 項]）。全体として、用量と平均 $t_{1/2}$ の間に明白な関係が見られなかった。定常状態の平均全身クリアランス（CL/F）は、健康被験者で 31~64 L/h、2 型糖尿病患者で 20~67 L/h で、用量の違いによる一貫した傾向はなかった。

3.1.2 ポピュレーション PK 解析

健康被験者を対象とした BDR6864 試験及び POP6053 試験（POP6053 試験では腎機能障害を有する以外は健康な被験者を含む）並びに 2 型糖尿病患者を対象とした PDY6797 試験及び DRI6012 試験から得られたデータの併合解析に基づき、ポピュレーション PK モデルを作成した（[2.7.2 内 3.3.1 項]）。次に、2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験（EFC6018 試験、EFC6015 試験及び EFC10887 試験）から得られたデータに、このモデルを適用した（[2.7.2 内 3.3.2 項]）。リキシセナチドのデータには、一次吸収過程を含む 1-コンパートメントモデルが最も適合した。リキシセナチドのクリアランス（CL）は、クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）を共変量とする腎クリアランス（CL_R）及び予測正常体重（PNWT）を共変量とする腎外クリアランス（CL_N）に分けられた。また、PNWT は、分布容積及び平均吸収時間の共変量でもあることが判明した。リキシセナチドの薬物動態は吸収律速であり、このようなフリップフロップ型の動態では吸収項と排泄項の影響が逆転する。リキシセナチドの PK では、バイオアベイラビリティ及び平均吸収時間において個体間変動に加え、それと同程度の時期間変動が認められた。このモデルから説明される線形動態からの逸脱は見られなかった。

3.1.3 薬物動態の変動要因

年齢: 高齢者の集団を対象としたPK試験 (POP11814試験) 並びにポピュレーションPK解析 (EFC6018試験、EFC6015試験及びEFC10887試験) の結果から、年齢はリキシセナチドのPKにわずかに影響すると考えられた。高齢者 (年齢 65 歳以上) では若年者 (年齢 18~45 歳) の場合よりも AUC の平均値が約 1.3 倍高く、消失半減期は約 1.6 倍長かった。しかし、 C_{max} 平均値及び t_{max} 中央値は両グループとも同様であった ([2.7.2 内 3.4.1.1 項])。高齢者では一般的に CL_{CR} が若年者よりも低かったため、高齢者でリキシセナチドの曝露量が増加した原因は、リキシセナチドの CL_R の低下である可能性がある。2型糖尿病患者を対象としたリキシセナチドのポピュレーションPK解析では、 CL_{CR} を共変量として組み入れたときリキシセナチドPKへの年齢の影響は見られなかった ([2.7.2 内 3.3.3 項])。

性別: 2型糖尿病患者を対象としたリキシセナチドのポピュレーションPK解析では、性別によるリキシセナチドPKへの影響は見られなかった ([2.7.2 内 3.3.3 項])。

人種: 抗リキシセナチド抗体陰性患者において、1日1回投与及び1日2回投与した場合、ノンコンパートメントPK解析によって検討した全用量にわたり、日本人患者と白人患者のリキシセナチドのAUC平均値は同様であることが示された。両人種とも、PKパラメータの変動は比較的大きく、曝露量は同様で重なりが大きかった ([2.7.2 内 3.4.1.3 項])。PDY6797試験のポピュレーションPK解析では、体重に加えて人種がPKの共変量として挙げたが、その影響は小さく、臨床的に意味があるとは考えられなかった ([2.7.2 内 3.3.1 項])。POP11320試験で中国人被験者にリキシセナチド 20 μ g を1日1回投与した場合に観察されたPKパラメータは、主に白人被験者を対象として実施された他の試験で健康被験者に同用量を投与した場合に観察されたPKパラメータの範囲内であった ([2.7.2 内 3.4.1.3 項])。これら2試験の結果から、リキシセナチドのPKはアジア人被験者と白人被験者の間で同様であり、人種による影響はないと考えられた。EFC6018試験、EFC6015試験及びEFC10887試験のポピュレーションPK解析のデータを併合し、体重及び CL_{CR} で標準化した薬物動態パラメータについて、日本人及び白人2型糖尿病患者を比較した。日本人及び白人2型糖尿病患者共に、体重及び CL_{CR} で補正した薬物動態パラメータはほぼ同様であり、その分布は重なっていた ([2.7.2 内 3.4.1.3 項])。

体重: ポピュレーションPK解析において、モデルにより推定したリキシセナチドのAUC値は体重の増加に伴ってわずかに減少した ([2.7.2 内 3.4.1.4 項])。更に、軽度~中等度の腎機能障害患者ではAUC値に対する体重の影響は小さく、体重による用量調節の必要はないと考えられた。

腎機能障害: 正常腎機能の被験者と腎機能が軽度又は中等度の腎機能障害の被験者の間では、リキシセナチドの C_{max} 及び AUC の平均値に意味のある差は認められなかった ([2.7.2 内 3.4.1.5 項])。しかし、腎機能障害の程度が更に重くなると、 C_{max} 及び AUC の平均値が増加した。ポピュレーションPK解析では、体重を 70 kg 及び CL_{CR} を 6 L/h に補正した標準集団における CL_R は、総クリアランスの 59%であったことから CL_{CR} は CL_R の共変量であることが判明した。以上から軽度又は中等度の腎機能

2.5 臨床に関する概括評価 リクスミア皮下注

障害患者にリキシセナチドを投与する場合、用量調節の必要はないと考えられる。なお、重度の腎機能障害患者にリキシセナチドが投与された症例数はわずかであった。

肝機能障害：リキシセナチドは標準的なたん白分解過程により分解され、腎から消失すると考えられるため、肝機能障害はリキシセナチドのPKに実質的な影響を及ぼさないと予測される。更に、ヒト血漿たん白に対するリキシセナチドの結合率は中程度である。そのため、肝機能障害によって影響を受ける血漿成分であるアルブミンとの結合も他に影響を及ぼす程度ではない。したがって、急性又は慢性の肝機能障害を有する被験者を対象としたPK試験は実施されなかった。なお、進行性の肝機能障害は、臨床試験の除外基準に含まれていた。

外因性要因：リキシセナチドは44個のアミノ酸からなるペプチドであり、リキシセナチドは標準的なたん白分解過程によって小さなペプチド及びアミノ酸に分解される（[2.7.2内 3.2.3項]）ため、リキシセナチドのPKは、他の薬剤の影響を受けないと予測される。リキシセナチドはCYPアイソザイムによる代謝を受けないと考えられるため、CYPアイソザイムの特異的基質との薬物相互作用について検証する試験は実施しなかった。

3.2 有効性に関する薬力学

3.2.1 GLP-1 受容体作動薬の作用機序のエビデンス

本2.5内 1.2.1.1項で考察したGLP-1受容体作動薬の薬力学的作用は、様々な臨床試験において一貫して認められている(14)。本臨床試験プログラムでは2型糖尿病患者を対象とした正常血糖クランプ試験が行われ、リキシセナチドの効果によって、グルコース負荷に応答した第1相のインスリン分泌が回復（6.6倍の増加）し、第2相のインスリン分泌が改善（3.0倍の増加）された。プラセボを対照とした第II相試験の結果では、リキシセナチド1日1回及び1日2回投与の場合、ほぼすべての用量で、食後血糖値又は食後血漿グルコース（PPG）濃度の平均値がベースライン値より低下し、その変化量がプラセボ投与の場合より大きかった（[2.7.2内 3.5.1.2.2項]）。こうした食後血糖値又はPPG濃度の低下に伴って、インスリン及びC-ペプチド濃度が低下し、更にグルカゴン濃度も低下した（[2.7.2内 3.5.1.1.1項]）。しかし、低血糖の状態では、インスリン拮抗ホルモンの応答（グルカゴン、コルチゾール、エピネフリン、ノルエピネフリン、及び成長ホルモンの分泌）及び低血糖症の自覚は維持された（[2.7.2内 3.5.2.1項]）。GLP-1受容体作動薬であるリラグルチド（1.8mgの1日1回投与）と比較して、リキシセナチド20µgの1日1回投与の方がPPG濃度を低下させる効果が優れていることが示された（[2.7.2内 3.5.1.2.2項]）。

PDY10433試験では、リキシセナチド20µgの単回皮下投与から静脈内グルコース負荷投与までの2時間の正常血糖クランプ中に平均グルカゴン濃度の低下が認められたことから、リキシセナチドのグルカゴン抑制効果が示された（[2.7.2内 3.5.1.1.2項]）。一方、PDY11824試験では健康被験者を対象

2.5 臨床に関する概括評価 リクスミア皮下注

に静脈内グルコース負荷後のグルカゴン分泌抑制が確認された。また、プラセボを対照とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験においても、リキシセナチド投与後に食後グルカゴン値の抑制が認められた（[2.7.3内 3.2.3.8 項]）。このようにすべての試験において、リキシセナチド 1 日 1 回及び 1 日 2 回投与の場合、すべての用量で食後グルカゴン値はベースライン値より低下し、その変化量がプラセボ投与の場合より大きかった。

エキセナチドにおいて報告されているように、胃内容物排出遅延は GLP-1 受容体作動薬の既知の作用である(28),(29)。2 型糖尿病患者において、リキシセナチド 10 及び 20 µg 1 日 1 回及び 1 日 2 回投与群では、プラセボ群よりも胃内容物排出速度の平均遅延時間及び $t_{1/2}$ が顕著に延長された（[2.7.2内 3.5.1.1.4 項]）。アセトアミノフェンの吸収もまた胃内容物排出速度のマーカーとして使用され、アセトアミノフェン服薬 1 時間後にリキシセナチドを投与した場合はアセトアミノフェンの PK は影響を受けなかった。しかし、リキシセナチドをアセトアミノフェン服薬前 1 又は 4 時間に投与した場合には、アセトアミノフェンの t_{max} 中央値は最大 4.5 時間延長され、 C_{max} 平均値は約 30% 低下した。すなわち、リキシセナチドの投与によって吸収量は影響を受けなかったが、吸収速度は低下した。この結果から、リキシセナチドの投与によって胃内容物排出遅延が生じることが確認された。更に、2 型糖尿病患者が頻繁に使用する薬剤（ワルファリン、ラミプリル、ジゴキシン、アトルバスタチン、及び経口避妊薬）の全体の曝露量に対しては、胃内容物排出遅延は臨床的に問題となる作用を及ぼさなかった。このことから、これらの薬剤では、リキシセナチドとの併用の際に用量調節は不要と判断された（[2.7.2内 2.4 項]）。

第Ⅱ相プラセボ対照試験の結果として、DRI6012 試験でリキシセナチド 5 µg を 1 日 2 回投与した場合を除き、リキシセナチド 5~30 µg を 1 日 1 回及び 1 日 2 回反復投与した場合には、プラセボを投与した場合よりも空腹時血糖値又は空腹時血漿グルコース濃度が低下した（[2.7.2内 3.5.1.2.1 項]）。リキシセナチドを 1 日 2 回投与した場合、及び高用量（10~30 µg）を 1 日 1 回投与した場合、用量反応関係が認められた（[2.7.2内 図 10]）。大部分の投与群で、空腹時血漿グルコース（FPG）濃度に対する効果は第 4 週目又は第 5 週目に最大に達し、値はその後安定する傾向が見られた（[2.7.2内 3.5.1.2.1 項]）。

3.2.2 臨床推奨用量として 20 µg 1 日 1 回投与を支持するエビデンス

リキシセナチド 5、10、20、又は 30 µg を 1 日 1 回又は 1 日 2 回、13 週間まで投与した場合の薬力学、有効性、及び安全性を評価したプラセボ対照 DRI6012 試験の結果に基づき、第Ⅲ相試験のリキシセナチド維持用量として 20 µg 1 日 1 回の用量が選択された。本試験では HbA1c 値変化量のリキシセナチド投与群とプラセボ群との平均の差は用量依存的であったが、30 µg を 1 日 1 回投与及び 10 又は 20 µg を 1 日 2 回投与によって得られた変化量（-0.57%~-0.59%）と 20 µg を 1 日 1 回投与によって得られた変化量（-0.50%）との間に臨床的に意味のある差は見られなかった（[2.7.2内 3.5.1.2.5 項]）。30 µg を 1 日 2 回投与した場合には、やや高い効果（-0.69%）が観察された。同様に本試験の、2 時

2.5 臨床に関する概括評価 リクスミア皮下注

間 PPG ([2.7.2 内 3.5.1.2.2 項])、7 点血糖プロファイルの平均 ([2.7.2 内 3.5.1.2.3 項])、及び体重変化量 ([2.7.2 内 3.5.1.1.5 項]) のいずれの結果からも、リキシセナチド 10 又は 20 µg の 1 日 2 回投与の効果が、20 µg の 1 日 1 回投与の場合より大きくなることは示されなかった。10 µg を 1 日 2 回投与した群では 20 µg を 1 日 1 回投与した群と同様の有効性が認められたが、1 日 1 回投与の方が患者にとってより利便性が高いと考えられた。いくつかのパラメータに関しては、30 µg を 1 日 1 回投与及び 1 日 2 回投与した場合に、やや高い効果が観察されたが、30 µg の用量では胃腸障害の副作用が比較的多く認められ、忍容性を考慮すると有効性におけるベネフィットは相対的に小さかった。

PDY6797 試験では、食後血漿グルコース AUC のリキシセナチド投与とプラセボ投与との差は、日本人患者及び白人患者いずれも有意であった。用量と人種の交互作用について検定した結果、これらの交互作用は統計的に有意で、日本人患者の方が食後血漿グルコース AUC の変化量が大きかった。日本人患者及び白人患者のいずれも、リキシセナチドを 20 µg 投与したときに食後血漿グルコース AUC は最も減少し、30 µg を投与してもそれ以上の減少はほとんど見られなかった。更に、リキシセナチド 20 µg を 1 日 1 回投与した場合と 1 日量が同一になる 10 µg を 1 日 2 回投与した場合を比較すると、全体としての食後血漿グルコース濃度の変化量（朝食後と夕食後）はいずれも概ね同様であるか、又は前者の方が大きかった ([2.7.2 内 3.5.1.4.1 項])。

これらの知見を裏付けるものとして、他のプラセボ対照段階的用量増量試験の結果からも、20 µg を超える用量でリキシセナチドを投与しても食後血糖値に対する効果はわずかに増大するのみであり、また、1 日 1 回投与と比較して 1 日 2 回投与の実質的な利点はないことが示唆された ([2.7.2 内 3.5.1.2.2 項])。したがって、リキシセナチドの臨床推奨用法・用量は 20 µg 1 日 1 回投与が最適であると考えられた。

3.3 安全性に関する薬力学

リキシセナチドによってグルコース依存的ではあるがインスリン分泌が刺激され、それと同時にグルカゴン分泌が抑制されるため、低血糖症のリスクが増大すると仮定できる。低血糖クランプ試験 (PDY11941 試験) では、低血糖クランプの各 3 段階 (血糖値 3.9、3.1、及び 2.5 mmol/L) 中に、低血糖に対するグルカゴン応答にリキシセナチドは影響を及ぼさないことが示され、低血糖症状についての視覚的アナログ尺度質問票の集計結果から、患者が自覚した低血糖症状と受けた治療の間に明らかな関係性がないことが判明した。更に、プラセボとの比較において、リキシセナチド投与後の他のインスリン拮抗ホルモンに対する影響は認められなかった ([2.7.2 内 3.5.2.1 項])。したがってこの試験結果から、リキシセナチドによる治療期間中でも低血糖に対するグルカゴン応答は失われていないことが示唆された。

QT/QTc 評価試験 (TES6865 試験) では、リキシセナチドを臨床推奨用法・用量である 20 µg 1 日 1 回、及び臨床推奨用法・用量を超える用法・用量である 30 µg 1 日 2 回で反復投与した場合に、心室再

2.5 臨床に関する概括評価 リクスミア皮下注

分極遅延（QT 間隔延長）が生じる可能性について検討した。いずれの用量でリキシセナチドを反復投与した場合でも、QTcF 間隔又は PR 間隔に問題となる又は統計的に有意な平均値の増加は認められなかった（[2.7.2 内 3.5.2.3 項]）。20 µg 1 日 1 回投与群では心拍数に問題となる変動は見られなかったが、30 µg 1 日 2 回投与群では平均心拍数がプラセボと比較して 4.73 拍/分増加した。なお、第Ⅲ相 EFC6018 試験では、心電図の中央判定も実施した。臨床推奨用法・用量である 20 µg 1 日 1 回を投与した場合、QTcF 又は心拍数に有害所見は見られなかった。本試験では、抗リキシセナチド抗体陽性患者の割合が投与 12 週後には 55～60%であったが、抗リキシセナチド抗体陽性の 2 型糖尿病患者の割合も含め、リキシセナチドを臨床推奨用法・用量である 20 µg 1 日 1 回投与した場合に異常な心電図所見は見られなかった（[2.7.4 内 5 章]）。

TES6865 試験のデータから、リキシセナチドが心室再分極を延長する可能性は示唆されなかったが、詳細な心疾患性の安全性（心室再分極遅延）を検証するために、追加の QT/QTc 評価試験（TES11807 試験）が被験者数を 1 群 65 名に増やして実施された。本試験の主要目的は投与後 30 分～12 時間の QTcF における時間を一致させた平均値の差の最大値（LTMMMD）であった。本試験の結果から、TES6865 試験の結果と一致して、リキシセナチドは心室再分極を遅延しないことが示唆された。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 µg 1 日 1 回投与群で 1.34 拍/分（90%信頼区間：-0.43, 3.10）及び 30 µg 1 日 2 回投与群で 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 µg 1 日 1 回投与群で 7.29 拍/分（90%信頼区間：5.61, 8.96）及び 30 µg 1 日 2 回投与群で 8.63 拍/分（90%信頼区間：6.95, 10.30）〕。また、PR 間隔の LTMMMD は、リキシセナチド 20 µg 1 日 1 回投与群で 3.69 ms（90%信頼区間：0.70, 6.67）及び 30 µg 1 日 2 回投与群で 5.01 ms（90%信頼区間：2.03, 8.00）であった。しかし、心拍数及び PR 間隔の変化は一過性で、投与後 12 時間にはほぼベースライン値に回復した。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変化は認められなかった（[2.7.2 内 2.6.1.4.2 項]）。

イヌを用いた毒性試験で精子形成低下の可能性が示唆されたため、TDR11215 試験ではヒトにおいてリキシセナチドが同様の変化を生じる可能性について検討した。本試験では、26 週間のリキシセナチド投与後に精子濃度がベースライン値から少なくとも 50%低下した被験者の割合をプラセボ群と比較したところ、リキシセナチド群の非劣性が示され、リキシセナチドにはヒトの精子形成に影響を及ぼさないことが確認された（[2.7.2 内 3.5.2.4 項]）。精子濃度が 50%以上低下した被験者の割合のリキシセナチド群（10 名、8.93%）とプラセボ群（4 名、3.81%）間の差に関する両側 95%信頼区間（95% CI）の上限値は 12.439%であり、この値は事前に設定した非劣性限界値である 20%より小さかった（ $p=0.1452$ ）。更に、リキシセナチド 20 µg を 1 日 1 回 6 ヶ月間投与した場合、プラセボ群と比較して精子濃度に対する有害作用は認められなかった。これらの結果を総合すると、リキシセナチドが精子形成に有害作用を及ぼす徴候は認められない。

2.5 臨床に関する概括評価 リクスミア皮下注

海外で最初の GLP-1 受容体作動薬（エキセナチド）の承認以来、規制当局はこの薬剤による治療を受けた患者に生じた急性膵炎の市販後報告を調査してきた。リキシセナチドの第Ⅲ相試験プログラムで見られた事象の全般的な発現率はリキシセナチド群とプラセボ群の間で同様であったが（[2.7.4内 2.1.4.5 項]）、サノフィ・アベンティスは [REDACTED] に従い、リキシセナチドのリスク評価を裏付ける作用機序試験を行うこととした。この目的で、健康被験者を対象として、リキシセナチド 20 µg の単回皮下投与がコレシストキニン-8（CCK-8）で刺激した胆嚢駆出に及ぼす影響を評価する PDY11431 試験（[2.7.2内 2.6.1.3 項]）が実施された。リキシセナチド投与後 60 分で、プラセボ投与の場合と比較して胆嚢駆出率（GBEF）が有意に 45.8%低下し（95% CI：29.92, 61.68%）、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。PDY11431 試験で観察された胆嚢駆出率に対するリキシセナチドの影響は、24 時間ごとの投与間隔を考慮すると一時的であり、臨床的に問題はないと考えられた。

3.4 薬物動態／薬力学的関係

3.4.1 有効性に関する薬物動態／薬力学的関係の母集団解析

混合効果モデルを使用して、血漿グルコース濃度に対するリキシセナチドの効果を 2 通りの時間スケールにより検討した。すなわち、上述のポピュレーション PK モデルを用いて、PPG については、朝食負荷後の時間数を用い、FPG についてはいくつかの時点における日数を使用した（[2.7.2内 3.6.2 項]）。朝食負荷モデルによって、リキシセナチド単回投与後のリキシセナチド AUC 値と朝食摂取後の血漿グルコース濃度 AUC 値が直接関連付けられた。第Ⅱ相試験 1 試験（PDY6797 試験）のデータを用いてモデルの構築を行い、2 試験目の第Ⅱ相試験（DRI6012 試験）のデータにこのモデルを適用した。DRI6012 試験のデザイン及び抗体陽性の被験者の存在により観察例数が減少したため、得られた情報は予想よりも少なかった。そのため、両試験間で E_0 （リキシセナチドを投与しない場合のグルコース濃度 AUC 近似値）の信頼区間の重なりがあり、 E_{max} （リキシセナチド投与期間中のグルコース濃度 AUC 値の最大減少量）が同程度であったものの、このモデルを適切に検証することはできなかった。したがって、PDY6797 試験から得られた情報についてしか結論は出せなかった。

日本人及び白人 2 型糖尿病患者を対象とした PDY6797 試験における母集団 PK/PD 解析の結果から、空腹時血糖値に対する人種、性別及び体重の影響が認められたものの、共変量として体重を考慮すると、人種及び性別の影響は消失した。また、空腹時血糖値で補正したとき、食後血糖値の AUC に対する体重の影響は消失した（[2.7.2内 3.6.2.1 項]）。

PDY6797 試験では、PPG の AUC 値に対するリキシセナチドの効果は、最大で、母平均で 20.5 mmol.h/L（95% 信頼区間：17.3, 23.7）の低下であった。このときのリキシセナチド AUC₅₀ 値は約 162.0 pg.h/mL（95% 信頼区間：88.8, 235.0）（[2.7.2内 3.6.2.2 項]）であったが、第Ⅲ相試験でリキシセナチド 20 µg

2.5 臨床に関する概括評価 リクスミア皮下注

の1日1回投与を受けた大部分の患者では、 AUC_{50} 値がこの値を上回った。したがって、この用量でリキシセナチドが投与された大部分の患者で十分な曝露量が得られた。リキシセナチド20 µg投与後に速やかに食後パラメータへの効果が認められたが、空腹時血糖値に対する最大効果は、リキシセナチド投与後数日が経過しないと得られなかった。

FPGのPK/PDモデルでは、リキシセナチドの効果は代謝回転モデルでのグルコース産生量の減少として説明される。最大効果の半分が得られるリキシセナチド濃度 (EC_{50}) は、10.3 pg/mL (95%信頼区間:9.62, 11.0)であった (PDY6797試験)。PDY6797試験のデータから作成されたFPGモデルはDRI6012試験へ適用することができた。

3.4.2 心電図に関する薬物動態／薬力学的関係

QT/QTc評価試験において、測定時間を一致させたQTcF間隔及びPR間隔のベースラインからの変化に対するリキシセナチドの血漿中濃度の散布図から、抗リキシセナチド抗体陽性か陰性かにかかわらず、血漿中リキシセナチド濃度が高くなるのに伴いQTcF間隔が延長する傾向は認められなかった ([2.7.2内3.6.3項])。心電図測定時間を一致させたベースラインからの心拍間隔の変化に対するリキシセナチドの血漿中濃度の散布図から、抗リキシセナチド抗体陽性被験者の場合は、血漿中濃度が高くなるのに伴い、心拍数が増加する傾向が認められた。この傾向はリキシセナチドを臨床推奨用法・用量である20 µg1日1回投与及び臨床推奨用法・用量を超える用法・用量である30 µg1日2回投与したときに認められたが、この効果が特に顕著になるのは臨床推奨用法・用量を超える用法・用量である30 µg1日2回投与のときであった。なお、心拍数の値の範囲は、リキシセナチド群とプラセボ群で同様であった。

3.5 抗リキシセナチド抗体の産生及び影響

リキシセナチドはペプチドであるため抗体を産生する可能性がある。非臨床長期毒性試験では、大部分の動物が試験終了時まで抗リキシセナチド抗体を産生した ([2.4内4.3項])。そこで、ヒト血漿中の抗リキシセナチド抗体量の測定法 (放射性免疫沈降法及びBiacore法) が開発され、リキシセナチド臨床開発プログラムで使用された ([2.7.2内4.1項])。

3.5.1 抗リキシセナチド抗体の発現率

抗リキシセナチド抗体産生の発現率は健康被験者及び2型糖尿病患者で同程度であった ([2.7.2内4.2項])。2型糖尿病患者を対象として抗体の測定が行われた第II相試験3試験において、患者247名中114名 (46.2%) が抗リキシセナチド抗体陽性と報告された。ほとんどの場合、リキシセナチドを4週間投与後 (149名、20.6%) 又は6～13週間投与後 (127名、17.6%) に初めて抗リキシセナチド抗体が観察された。PDY6797試験では、日本人患者と白人患者の間で抗リキシセナチド抗体陽性患者

2.5 臨床に関する概括評価 リクスミア皮下注

の割合に明らかな差は認められなかった。日本人患者 11 名 (26.2%) 及び白人患者 11 名 (28.9%) が投与終了時に抗リキシセナチド抗体陽性であった ([2.7.2 内 4.3.2 項])。第Ⅲ相プラセボ対照試験から得られた抗リキシセナチド抗体のデータについては、本 2.5 内 4.5.3 項及び 5.8.2 項で考察する。

3.5.2 リキシセナチドの薬物動態に対する抗リキシセナチド抗体の影響

抗体の有無がリキシセナチド濃度に及ぼす影響については、反復投与試験を中心に評価が行われ、健康被験者及び 2 型糖尿病患者において抗リキシセナチド抗体産生が総リキシセナチド濃度の上昇に関連していた ([2.7.2 内 4.3 項])。

第Ⅱ相試験では、総リキシセナチド濃度 (ACT6011 試験において抗体に対する非結合型及び結合型のリキシセナチド濃度) は抗リキシセナチド抗体の存在下で上昇し、それに伴って PK のばらつきも増大した ([2.7.2 内 4.3.2 項])。リキシセナチドの 4 週間以上の投与では、AUC 及び C_{max} の平均値は概ね約 10 倍以上にまで増加しており (ACT6011 試験及び PDY6797 試験では、より高用量のリキシセナチド投与時に該当する)、概して t_{max} 中央値の延長、CL/F 平均値の減少、及び $t_{1/2}$ 平均値の延長を伴っていた。PDY6797 試験において、抗リキシセナチド抗体陽性患者の AUC 及び C_{max} は、抗体陰性患者に比べ、日本人及び白人患者共に大きく増加した ([2.7.2 内 4.3.2 項])。

3.5.3 リキシセナチドの薬力学に対する抗リキシセナチド抗体の影響

DRI6012 試験では、最長 13 週間のリキシセナチド投与後に、30 μg を 1 日 1 回投与した場合を除くすべての用量で、抗体の有無にかかわらず HbA1c 変化量の中央値は概して同様であった。30 μg を 1 日 1 回投与した場合には、抗リキシセナチド抗体存在下の HbA1c 値の変化量の中央値は、抗体非存在下の場合よりも大きかった ([2.7.2 内 4.4 項])。これらの HbA1c 値減少の結果から、リキシセナチドを最長 3 ヶ月間まで投与した場合に、抗リキシセナチド抗体が存在しても血糖コントロールに問題となる影響は生じないことが示唆される。HbA1c 値に関するリキシセナチドの有効性に抗リキシセナチド抗体が及ぼす影響について、更なる結果を本 2.5 内 4.5.3 項で考察する。PDY6797 試験では、食後血漿グルコース AUC (主要評価変数) は抗リキシセナチド抗体の有無に関わらず同様の結果を示し、日本人及び白人患者共に、主要評価変数に対する大きな影響はみられなかった ([2.7.2 内 4.4 項])。

3.6 薬物動態及び薬力学に関する結論

リキシセナチドの単回投与を受けた健康被験者 282 名及び 2 型糖尿病患者 39 名から得たデータ、並びにリキシセナチドの反復投与を受けた健康被験者 173 名及び 2 型糖尿病患者 555 名から得たデータに基づいて、リキシセナチドの PK 及び PD を評価した。なお、これらの数字には、TDR11215 試験、TES11807 試験及び PDY10931 試験でリキシセナチド投与を受けた被験者並びにポピュレーション PK

2.5 臨床に関する概括評価 リクスミア皮下注

解析を実施した第Ⅲ相試験 3 試験（EFC6018 試験、EFC6015 試験及び EFC10887 試験）の被験者は含まれていない。

臨床試験のデータから、リキシセナチドによってランゲルハンス島からのインスリン放出が刺激され、グルカゴン分泌が抑制され、胃内容物排泄遅延が生じるという非臨床試験で観察されたことが確認された。健康被験者に 10~20 µg 1 日 1 回、及び 2 型糖尿病患者に 5 µg 1 日 1 回~30 µg 1 日 2 回を反復投与したとき、リキシセナチドの吸収量は用量に比例して増加した。

日本人患者及び白人患者のいずれも、PK パラメータのばらつきが比較的大きく、また、曝露量は同様に、その分布は非常に重なりが大きかった。ポピュレーション PK では、体重及び人種（日本人又は白人）が PK 変動の共変量であることが判明したが、人種の影響は小さく、臨床的に意味があるとは考えられなかった。また、ポピュレーション PK 解析の結果から推定された体重及び CL_{CR} で補正した薬物動態パラメータは、第Ⅲ相試験における日本人及び外国人患者ではほぼ同様であった。観察された PK のばらつきから、特定の患者集団、特に女性患者、日本人を含む白人以外の患者、又は 65 歳以上の患者に対して、用量調節の必要ないことが示唆された。これは、第Ⅰ相、第Ⅱ相、及び第Ⅲ相試験のポピュレーション PK 解析によって裏付けられた（本 2.5 内 3.1.2 項）。また、軽度又は中等度の腎機能障害患者にリキシセナチドを投与する場合でも、用量調節は不要と考えられた。更に、リキシセナチドは胃内容物排出時間遅延のため、2 型糖尿病患者が頻繁に使用する薬剤（ワルファリン、アセトアミノフェン、ラミプリル、ジゴキシン、アトルバスタチン、及び経口避妊薬）の吸収速度（C_{max} 及び t_{max}）は低下したが、曝露量に対して、全体として臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示唆された。このことから、これらの薬剤では、リキシセナチドとの併用で用量調節は不要と判断された。

リキシセナチドは、GLP-1 受容体作動薬としての薬力学的作用を示した。PDY10433 試験では、リキシセナチドによって 2 型糖尿病患者の第 1 相及び第 2 相のインスリン分泌が回復した。いずれの試験でも、リキシセナチド投与により PPG が顕著に低下したが、低血糖症の発現は少なかった。PPG 濃度の低下に伴って、インスリン及び C-ペプチド濃度が同様に低下し、更にグルカゴン濃度も低下した。ACT6011 試験では、リキシセナチドの 4 週間投与の結果、FPG 及び HbA_{1c} 値に臨床的に意義のある減少が認められた。PDY6797 試験では日本人患者及び白人患者いずれにおいても、リキシセナチド 20 µg を投与した場合に PPG の AUC 値の減少量が最大に達し、30 µg を投与してもそれ以上の減少は見られなかった。更に、リキシセナチド 20 µg を 1 日 1 回投与した場合と、1 日量が同一となる 10 µg を 1 日 2 回投与した場合を比較したところ、全体として PPG の低下量（朝食後と夕食後）は両者で概して同様であるか、又は前者の方が大きかった。GLP-1 受容体作動薬であるリラグルチド（1.8 mg を 1 日 1 回投与）と比較して、リキシセナチド 20 µg を 1 日 1 回投与した方が標準試験食摂取後の PPG の低下効果が優れていることが示された。したがって、GLP-1 受容体作動薬の作用機序から予想される通り、リキシセナチドは胃内容物排出時間に対する遅延効果を示した（ACT6011 試験、INT6863 試験）。

2.5 臨床に関する概括評価 リクスミア皮下注

低血糖時の薬力学応答の維持、胆嚢の運動性、心電図パラメータ、及び精子形成に対するリキシセナチドの影響について、安全性関連の薬力学を評価した。低血糖状態では、リキシセナチド投与下でも、インスリン拮抗ホルモン応答（グルカゴン、コルチゾール、エピネフリン、ノルエピネフリン、及び成長ホルモンの分泌）及び低血糖症の自覚は維持された。リキシセナチドによる胆嚢駆出率の低下作用は一時的であり、臨床的に問題はないと考えられる。2つのQT/QTc評価試験（TES6865試験及びTES11807試験）において、リキシセナチド20 µg 1日1回投与によるQTcF間隔の延長は認められなかった。TES6865試験では心拍数及びPR間隔に変化は認められなかったが、TES11807試験では、心拍数及びPR間隔の一時的な増加及び延長が認められた。しかし、その変化は一過性で、すぐにほぼベースライン値に回復した（[2.7.2内2.6.1.4.2項]）。TDR11215試験において、リキシセナチドを26週間投与した場合でも、精子形成に臨床的に問題となる影響は認められなかった。

抗リキシセナチド抗体存在下では総リキシセナチド濃度は上昇し、それに伴ってPKパラメータのばらつきも増大した。このことから、第Ⅲ相試験プログラムで使用するリキシセナチド推奨用量の設定には、PK反応関係に基づく予測のみならず、第Ⅱ相試験で得られた用量反応関係の結果に基づき設定する方法が最も適切であると考え、20 µg 1日1回の用量を維持用量として選択した。なお、日本人患者と白人患者の間では、抗リキシセナチド抗体陽性患者の割合に明らかな違いは認められなかった。また、日本人及び白人ともに、薬力学に対する抗体の明らかな影響は見られなかった。

4 有効性の概括評価

4.1 緒言

臨床データパッケージに含まれる有効性評価試験は、完了した第Ⅱ相試験 2 試験 (PDY6797 試験及び DRI6012 試験) 及び第Ⅲ相試験 4 試験 (EFC6018 試験、EFC6015 試験、EFC10887 試験、及び LTS10888 試験) である。このうち、PDY6797 試験、EFC6018 試験、EFC6015 試験、及び EFC10887 試験は日本人患者を含む国際共同治験であり、LTS10888 試験は日本のみで実施した試験である。参考資料として海外の第Ⅲ相試験 5 試験 (EFC6014 試験、EFC6016 試験、EFC10743 試験、EFC6019 試験、及び EFC10780 試験) を[2.7.6]に示した。

4.2 試験デザイン及び方法

有効性の評価

第Ⅲ相プラセボ対照試験 3 試験 (EFC6018 試験、EFC6015 試験、及び EFC10887 試験) における主要有効性評価項目として、ベースライン時から主要評価期間終了時 (EFC6018 試験では投与後 12 週時、その他の試験では投与後 24 週時) までの HbA1c の変化量を評価した。リキシセナチドの [REDACTED] 又は他の糖尿病治療薬 (SU 剤又は SU 剤+メトホルミン、基礎インスリン又は基礎インスリン+SU 剤) との併用療法における個々の試験結果を示すことにより、有効性を検討した。

HbA1c 値は、糖尿病治療における血糖コントロールの指標として広く用いられている評価基準である。国際的なガイドラインでは、適切な HbA1c 値の低下が糖尿病治療薬の有効性を示す最も重要な指標とされている (30)。国際的に推奨されている血糖コントロールの目標値に基づき、主要評価期間終了時における HbA1c の達成度 (HbA1c 値 7%未満又は 6.5%以下) 別の患者の割合も副次有効性評価項目として評価した (6), (7), (31)。患者の選定及び有効性の評価で用いる HbA1c 値は、集中測定実施機関で測定され、NGSP 値で表記された。

GLP-1 受容体作動薬の作用として体重の減少が予測されることから、リキシセナチドの体重に及ぼす作用を副次有効性評価項目として検討した (12), (32)。また、国際的なガイドラインで HbA1c を補完する重要な指標とされている他の血糖コントロールパラメータとして、FPG や PPG に対するリキシセナチドの作用も副次有効性評価項目として検討した (30), (33)。更に、救済治療を必要とした患者の割合も副次有効性評価項目として評価した。なお、FPG 又は HbA1c が事前に治験実施計画書で規定した基準値を超えた場合は、救済治療を開始することができることとした。第Ⅲ相プラセボ対照試験 3 試

2.5 臨床に関する概括評価 リクスミア皮下注

験の主な副次有効性評価項目を、ベースライン時から主要評価期間終了時（EFC6018 試験では投与後 12 週時、その他の試験では投与後 24 週時）までの 2 時間 PPG、FPG 及び体重の変化量、並びに主要評価期間に救済治療を必要とした患者の割合とし、検定の多重性の調整には段階的手順を適用して第 1 種の過誤をコントロールした。

第Ⅲ相プラセボ対照試験 3 試験では、グルコースエクスカージョンの変化量（2 時間 PPG から治験薬投与前となる食事 30 分前の血漿グルコースを引いた値と定義）も評価した。また、EFC6015 試験では、標準試験朝食前及び 2 時間後にグルカゴン、インスリン、プロインスリン及び C-ペプチド値を評価し、HOMA-β の変化量による β 細胞の機能に対する影響も評価した。EFC10887 試験では自己測定 7 点血糖の変化量を評価した。更に、インスリンの基礎療法を必須とした EFC10887 試験では、スクリーニング時から投与後 24 週時までの 1 日基礎インスリン及び総インスリン投与量の変化量を評価した。

また、リキシセナチドはペプチドであり、投与によって特異抗体が産生される可能性があるため、第Ⅲ相プラセボ対照試験 3 試験では抗体陽性患者を対象として、リキシセナチドの有効性に対する抗体の影響についても検討した。

LTS10888 試験は安全性の評価を主要目的とした第Ⅲ相非対照試験だが、副次目的として HbA1c 値、FPG、及び体重の変化量について、記述統計量を用いて評価した。

HbA1c 値の変化量は、第Ⅱ相プラセボ対照用量反応試験（DRI6012 試験）における有効性の主要評価項目でもあり、この試験結果から第Ⅲ相試験で用いるリキシセナチドの用量が決定された。PDY6797 試験では、主に PPG に対するリキシセナチドの効果を検討した。リキシセナチド 20 µg の 1 日 1 回投与は、第Ⅱ相試験で最適なベネフィット／リスク比が認められたことから、第Ⅲ相試験ではこの用法・用量を用いた。

第Ⅲ相試験及び第Ⅱ相 DRI6012 試験では、Modified intent-to-treat (mITT) 集団により有効性を解析した。mITT 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（LTS10888 試験では非盲検）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値及び 1 つ以上のベースライン後の値の両方を有するすべての患者と定義した。

PDY6797 試験の有効性の解析は、治験実施計画書に適合した解析集団（PP 集団）を対象として行った。PP 集団は、mITT 集団のうち、コホート 1 では投与後 6 週時の最終日、コホート 2 では投与後 5 週時の最終日に 20 µg 以上を投与され、その用量の主要有効性評価項目の値を有し、治験実施計画書からの重大な逸脱のない患者の集団と定義した。

第Ⅲ相プラセボ対照試験では、患者が早期に治験薬投与を中止した場合、主要評価期間中に救済治療を受けた場合、あるいは投与後 24 週時（EFC6018 試験では投与後 12 週時）の有効性評価項目の値が得られなかった場合は、主要評価期間において、治験薬投与中の期間でベースライン後の最も遅い

2.5 臨床に関する概括評価 リクスミア皮下注

時点で測定された値を、投与後 24 週時/12 週時の最終評価時の値として用いた (Last observation carried forward: LOCF 法)。主要評価期間の治験薬投与中の期間とは、治験薬初回投与日から 24 週時 (EFC6018 試験では 12 週時) の来院日あるいはそれ以前における最終投与日の 3 日後 (FPG については 1 日後、自己測定 7 点血糖、インスリン投与量、食事試験後のパラメータは当日) 又は救済治療開始日のうち、早い方の時点までの期間と定義した。

試験期間

投与期間は、第Ⅱ相 DRI6012 試験 (用量反応試験) では 13 週間に設定した。第Ⅱ相 PDY6797 試験では、これより短い期間 (5~6 週間) とし、HbA1c を主要解析変数として血糖コントロールに対する効果を判定するには期間が十分とは言えないため、臨床的に意味のある薬力学効果について食後血糖コントロールを指標として有効性を評価した。

第Ⅲ相プラセボ対照試験では、HbA1c 変化量の十分な評価を可能とする 12 週間又は 24 週間の治験薬投与期間後に有効性の主要解析を行った。第Ⅲ相試験のうち 2 試験では、76 週間 (LTS10888 試験) 又はそれ以上 (EFC6015 試験) の投与期間でリキシセナチドの長期投与時の安全性を評価した。また、有効性の持続についても評価した。

試験対象集団の選択

実施した臨床試験では、同様な選択基準及び除外基準を用いた。これらの基準では、リキシセナチド投与によるベネフィットが確実に得られ、幅広い人口統計学的背景及び医学的背景を有する 2 型糖尿病患者集団を含めることを目的とした。試験ごとの違いは、主に試験で用いた基礎治療の違いによるものであった。主な選択基準を以下に示す。

- 成人 (法定年齢以上の成年) の男女。第Ⅲ相の有効性評価試験では年齢の上限を設けなかった。第Ⅱ相試験では異なる年齢範囲を用いた (PDY6797 試験では 20~75 歳、DRI6012 試験では 30~75 歳)。
- 1 年以上前に世界保健機関が定義する 2 型糖尿病 [FPG 7 mmol/L (126 mg/dL) 以上又は 2 時間 PPG 11.1 mmol/L (200 mg/dL) 以上] と診断された患者。一部の試験では異なる基準を用いた (単独療法の EFC6018 試験及び LTS10888 試験では、2 型糖尿病の罹病期間が 2 ヶ月以上の患者。DRI6012 試験及び PDY6797 試験では、ADA の基準に準拠)。これらの 2 型糖尿病の定義は日本での診断基準 (JDS 基準) にも合致していた。
- スクリーニング時の HbA1c 値が 7% 以上 10% 以下であり、FPG が 250 mg/dL (13.9 mmol/L) 以下であること (第Ⅲ相試験)。DRI6012 試験では異なる HbA1c 範囲を用いた (7~9%)。
- BMI は、EFC6018 試験及び EFC6015 試験では 20 kg/m² 超、DRI6012 試験では 25 kg/m² 以上とした。EFC10887 試験及び LTS10888 試験では規定しなかった。更に、スクリーニング前 3 ヶ

2.5 臨床に関する概括評価 リクスミア皮下注

月間に 5 kg を超える体重の変化がないこととした。第Ⅱ相試験では、BMI が上限を超える患者は不適格とした（PDY6797 試験では 35 kg/m²、DRI6012 試験では 40 kg/m²）。

可能な限り上市後にリキシセナチドの使用が予想される患者集団を反映するような対象集団とした。

4.3 国際共同試験への参加

本申請に用いた臨床試験は、国際共同試験プログラムの一部として、適用されるすべての国際的な法規及び規制、並びに実施国内の薬事法関連法規を遵守して行われた。試験実施計画書及びその改訂は、必要に応じて試験開始前に規制当局及び試験審査委員会等の承認を受け、有害事象は各国の法規に従って報告された。

プラセボ対照試験 3 試験（EFC6018 試験、EFC6015 試験、及び EFC10887 試験）で、「国際共同試験に関する基本的考え方について」（2007 年 9 月 28 日付薬食審査発第 0928010 号）に従って、全集団と日本人集団の間で有効性の結果の一貫性が評価された。日本人 43 名 [11.9% (43/361 名)] が EFC6018 試験に、日本人 127 名 [14.8% (127/859 名)] が EFC6015 試験に、日本人 159 名 [51.1% (159/311 名)] が EFC10887 試験に参加した。

4.4 有効性の結果

4.4.1 主要有効性評価項目（HbA1c の変化量）

第Ⅲ相プラセボ対照試験 3 試験におけるベースライン時から投与後 12 週時又は投与後 24 週時までの HbA1c の変化量（投与後 12 週時又は投与後 24 週時の値－ベースライン時の値）（調整平均±標準誤差）は、リキシセナチド群において、EFC6018 試験の 2 段階増量法では $-0.73 \pm 0.116\%$ 、EFC6018 試験の 1 段階増量法では $-0.85 \pm 0.119\%$ 、EFC6015 試験では $-0.85 \pm 0.061\%$ 、及び EFC10887 試験では $-0.77 \pm 0.137\%$ であり、一貫して臨床的に意味のある HbA1c 値の低下が認められた（表 4）。

リキシセナチド群とプラセボ群との HbA1c の変化量の調整平均の差（リキシセナチド群－プラセボ群）は、EFC6018 試験の 2 段階増量法では $-0.54 \pm 0.123\%$ 、EFC6018 試験の 1 段階増量法では $-0.66 \pm 0.122\%$ 、EFC6015 試験では $-0.74 \pm 0.063\%$ 、及び EFC10887 試験では $-0.88 \pm 0.118\%$ であった。調整平均の差に統計的有意差が認められたことから、プラセボ群に対するリキシセナチド群の優越性が示された（それぞれ $p < 0.0001$ ）。

一方、日本人でのリキシセナチド群とプラセボ群との HbA1c の変化量の調整平均の差は、EFC6018 試験の 2 段階増量法では $-0.41 \pm 0.352\%$ 、EFC6018 試験の 1 段階増量法では $-1.12 \pm 0.365\%$ 、EFC6015 試験では $-1.10 \pm 0.152\%$ 、及び EFC10887 試験では $-1.12 \pm 0.157\%$ であった。主要評価項目である HbA1c

2.5 臨床に関する概括評価 リクスミア皮下注

の変化量におけるプラセボ群に対するリキシセナチド群の効果では、日本人集団と全集団との一貫性が認められた (表 4)。

いずれの試験でも HbA1c は、投与後 8 週時までに大きく低下した後、更に投与後 12 週時までにわずかに低下した。EFC6015 試験及び EFC10887 試験では、それ以降、投与後 24 週時まで維持した。投与後 24 週時以降の長期投与の結果については本 2.5 内 4.4.2.4 項に示す。

DRI6012 試験 (第 II 相試験) のリキシセナチド 20 µg 1 日 1 回投与群におけるベースライン時から投与後 13 週時までの HbA1c の変化量は $-0.69 \pm 0.093\%$ 、プラセボ群との調整平均の差は $-0.50 \pm 0.098\%$ であり、統計的な有意差が認められた ($p < 0.0001$) [2.7.6 内 2.23 項]。

詳細を[2.7.3 内 3.2.1 項]に示す。

2.5 臨床に関する概括評価
リクスミア皮下注

表 4 - ベースライン時から投与後 24 週時又は投与後 12 週時までの HbA1c (%) の変化量 (EFC6018 試験、EFC6015 試験、EFC10887 試験)

Group	Study	Treatment group	N	Mean baseline	LS mean (SE) ^a	LS mean Treatment Difference (SE) ^{a,b}	95% CI ^{a,b}	p-value ^{a,b}
Overall	EFC6018	Placebo	112	8.07	-0.19 (0.121)			
		Lixisenatide 2-step increase	113	7.97	-0.73 (0.116)	-0.54 (0.123)	[-0.785, -0.300]	<0.0001
		Lixisenatide 1-step increase	114	8.06	-0.85 (0.119)	-0.66 (0.122)	[-0.903, -0.423]	<0.0001
	EFC6015	Placebo	274	8.22	-0.10 (0.071)			
		Lixisenatide	544	8.28	-0.85 (0.061)	-0.74 (0.063)	[-0.867, -0.621]	<0.0001
	EFC10887	Placebo	154	8.53	0.11 (0.131)			
Lixisenatide		146	8.53	-0.77 (0.137)	-0.88 (0.118)	[-1.116, -0.650]	<0.0001	
Japanese	EFC6018	Placebo	10	8.17	-0.36 (0.340)			
		Lixisenatide 2-step increase	17	8.45	-0.77 (0.235)	-0.41 (0.352)	[-1.123, -0.306]	0.2534
		Lixisenatide 1-step increase	15	8.28	-1.49 (0.315)	-1.12 (0.365)	[-1.862, -0.381]	0.0041
	EFC6015	Placebo	50	8.62	0.24 (0.135)			
		Lixisenatide	73	8.38	-0.87 (0.106)	-1.10 (0.152)	[-1.407, -0.803]	<0.0001
	EFC10887	Placebo	86	8.53	0.45 (0.135)			
		Lixisenatide	70	8.55	-0.67 (0.140)	-1.12 (0.157)	[-1.429, -0.809]	<0.0001

N = number of patients with available data

^a Analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment groups, randomization strata, and country (for overall group) as fixed effects and baseline HbA1c value as a covariate.

^b Difference in LS mean between lixisenatide and placebo.

Week 24 value is the last observation carried forward (LOCF) before initiation of rescue therapy on or before Week 24 (Week 12 for EFC6018).

Patients with both baseline and the Week 24 (Week 12 for EFC6018) measurements are included.

4.4.2 副次有効性評価項目

4.4.2.1 HbA1cの達成度別

投与後 12 週時 (EFC6018 試験) 又は投与後 24 週時 (EFC6015 試験及び EFC10887 試験) において、HbA1c 値が 7% 未満となった患者の割合は、プラセボ群では EFC6018 試験で 26.8% (30/112 名)、EFC6015 試験で 13.5% (37/274 名)、及び EFC10887 試験で 5.2% (8/154 名) であったのに対して、リキシセナチド群では EFC6018 試験の 2 段階増量法で 52.2% (59/113 名)、EFC6018 試験の 1 段階増量法で 46.5% (53/114 名)、EFC6015 試験で 36.4% (198/544 名)、及び EFC10887 試験で 35.6% (52/146 名) であり、いずれの試験でもリキシセナチド群でプラセボ群より高く、統計的に有意な差が認められた (それぞれ $p < 0.0001$ 、 0.0013 、 < 0.0001 、 < 0.0001)。また、HbA1c 値が 6.5% 以下に達した患者の割合は、プラセボ群では EFC6018 試験で 12.5% (14/112 名)、EFC6015 試験で 4.7% (13/274 名)、及び EFC10887 試験で 1.3% (2/154 名) であったのに対して、リキシセナチド群では EFC6018 試験の 2 段階増量法で 31.9% (36/113 名)、EFC6018 試験の 1 段階増量法で 25.4% (29/114 名)、EFC6015 試験で 19.3% (105/544 名)、及び EFC10887 試験で 17.8% (26/146 名) であり、いずれの試験でもリキシセナチド群でプラセボ群より高く、統計的に有意な差が認められた (それぞれ $p = 0.0005$ 、 0.0095 、 < 0.0001 、 < 0.0001)。

リキシセナチド群のベースライン時の HbA1c の平均値は、EFC6018 試験では 2 段階増量法 7.97% 及び 1 段階増量法 8.06%、EFC6015 試験では 8.28%、EFC10887 試験では 8.53% であり (表 4)、ベースライン時の HbA1c が最も低かった EFC6018 試験 (単独療法) で HbA1c の達成度 (HbA1c 値 7% 未満又は 6.5% 以下) 別の患者の割合が最も高かった。

一方、日本人での HbA1c 値が 7% 未満に達した患者の割合は、プラセボ群で EFC6018 試験では 0% (0/10 名)、EFC6015 試験では 2.0% (1/50 名)、及び EFC10887 試験では 2.3% (2/86 名) であったのに対して、リキシセナチド群で EFC6018 試験の 2 段階増量法では 29.4% (5/17 名)、EFC6018 試験の 1 段階増量法では 40.0% (6/15 名)、EFC6015 試験では 31.5% (23/73 名)、及び EFC10887 試験では 31.4% (22/70 名) であり、いずれの試験でもリキシセナチド群でプラセボ群より高かった。また、日本人での HbA1c 値が 6.5% 以下に達した患者の割合は、プラセボ群で EFC6018 試験では 0% (0/10 名)、EFC6015 試験では 0% (0/50 名)、及び EFC10887 試験では 1.2% (1/86 名) であったのに対して、リキシセナチド群で EFC6018 試験の 2 段階増量法では 17.6% (3/17 名)、EFC6018 試験の 1 段階増量法では 13.3% (2/15 名)、EFC6015 試験では 16.4% (12/73 名)、及び EFC10887 試験では 12.9% (9/70 名) であり、いずれの試験でもリキシセナチド群でプラセボ群より高かった。このように HbA1c の達成度 (HbA1c 値 7% 未満又は 6.5% 以下) 別の患者の割合でも日本人集団で同様な傾向が認められた。

詳細を [2.7.3 内 2 章] 及び [2.7.3 内 3.2.2 項] に示す。

4.4.2.2 2時間 PPG、FPG、及び体重

第Ⅲ相プラセボ対照試験 3 試験において、プラセボ群と比較しリキシセナチド群では、HbA1c の低下だけでなく、2時間 PPG 及び FPG を指標とした血糖コントロールも改善した。

ベースライン時から投与後 12 週時又は投与後 24 週時までの 2 時間 PPG の変化量の調整平均は、プラセボ群では -0.14 mmol/L (-2.44 mg/dL) (EFC10887 試験) ~ -0.65 mmol/L (-11.63 mg/dL) (EFC6018 試験) であったのに対し、リキシセナチド群では -4.51 mmol/L (-81.24 mg/dL) (EFC6018 試験の 2 段階増量法) ~ -7.96 mmol/L (-143.46 mg/dL) (EFC10887 試験) であり、リキシセナチド群で一貫して臨床的に意味のある低下が認められた。特に、基礎インスリン (SU 剤との併用含む) で良好な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病患者に対してリキシセナチドを上乗せして併用した EFC10887 試験では、2 時間 PPG 値の低下が顕著に認められた。リキシセナチド群における主要評価期間終了時 (投与後 12 週時又は投与後 24 週時) の 2 時間 PPG (中央値) は、EFC6018 試験の 2 段階増量法で 8.40 mmol/L (151.32 mg/dL)、EFC6018 試験の 1 段階増量法で 8.20 mmol/L (147.72 mg/dL)、EFC6015 試験で 9.80 mmol/L (176.54 mg/dL)、並びに EFC10887 試験で 8.10 mmol/L (145.92 mg/dL) であった。2 時間 PPG 値が耐糖能異常の判定基準となる 7.77 mmol/L (140 mg/dL) 未満であった患者の割合の範囲は、 34.5% (EFC6015 試験) $\sim 46.8\%$ (EFC6018 試験の 1 段階増量法) であった。日本人集団でも全集団とおおむね同程度の 2 時間 PPG 値の改善が認められた。

ベースライン時から投与後 12 週時又は投与後 24 週時までの FPG の変化量の調整平均の範囲は、プラセボ群では 0.25 mmol/L (4.43 mg/dL) (EFC10887 試験) ~ -0.36 mmol/L (-6.44 mg/dL) (EFC6015 試験) であったのに対し、リキシセナチド群では -0.42 mmol/L (-7.61 mg/dL) (EFC10887 試験) ~ -0.99 mmol/L (-17.84 mg/dL) (EFC6015 試験) であった。日本人集団でも全集団とおおむね同程度の FPG 値の改善が認められた。また、第Ⅱ相試験 2 試験 (PDY6797 試験及び DRI6012 試験) においても、同様な FPG の低下が認められた ([2.7.3 内 2 章])。

SU 剤又は SU 剤 + メトホルミンを併用した EFC6015 試験において、ベースライン時から投与後 24 週時までの体重の変化量 (調整平均 \pm 標準誤差) は、プラセボ群 -0.93 ± 0.234 kg に対してリキシセナチド群 -1.76 ± 0.202 kg であり、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減少が認められた ($p < 0.0001$)。EFC6018 試験及び EFC10887 試験では、両投与群間に統計的な有意差は認められなかったが、体重増加には至らなかった。日本人集団では、体重減少で両群間に臨床的に意味のある差は認められなかったが、単独又は上乗せ併用の違いにかかわらず、いずれの試験でもリキシセナチドの投与により体重増加は認められなかった。

詳細を [2.7.3 内 3.2.3 項] に示す。

4.4.2.3 その他の副次有効性評価項目

基礎インスリン又は基礎インスリン+SU剤を併用したEFC10887試験でのベースライン時から投与後24週時までの自己測定7点血糖値の平均値の変化量では、リキシセナチド群とプラセボ群との調整平均の差（調整平均±標準誤差）は、 -1.35 ± 0.249 mmol/L (-24.36 ± 4.492 mg/dL) [95%信頼区間： $-1.843, -0.861$ mmol/L ($-33.198, -15.512$ mg/dL)] であり、リキシセナチド群でプラセボ群より明らかに低下した（[2.7.3内2.7.3.6.37]）。特に、リキシセナチド群で朝食後2時間、昼食前、及び昼食後2時間の値が明らかに低下し、リキシセナチドを朝食前に投与した場合に、朝食後及び昼食後の血糖値に対して臨床的に意味のある作用を示した。DRI6012試験（第II相試験）の20µg 1日1回でも自己測定7点血糖値の平均値の低下が同様に認められた。

EFC10887試験において、ベースライン時から投与後24週時までの1日基礎インスリン投与量の変化量では、リキシセナチド群とプラセボ群との調整平均の差（調整平均±標準誤差）は、 -1.29 ± 0.412 単位（95%信頼区間： $-2.097, -0.477$ 単位）であり、大きな低下が認められた。また、EFC6015試験では、HOMA-βによる評価でインスリン分泌の改善が示唆された。更に、EFC6015試験での救済治療を必要とした患者の割合は、プラセボ群[12.6% (36/286名)]と比較してリキシセナチド群[4% (23/570名)]で明らかな減少が認められた。

これ以外の副次評価項目でも、プラセボ群と比較してリキシセナチド群で臨床的に意味のある改善を示した。特に、EFC6015試験のベースライン時から投与後24週時までの食後グルカゴン濃度、インスリン、プロインスリン、及びC-ペプチドの変化量は、プラセボ群と比較してリキシセナチド群で低下した。

これらの副次評価項目でも、日本人集団では全集団とおおむね同様な結果が認められた。

詳細を[2.7.3内3.2.3項]に示す。

4.4.2.4 長期有効性

EFC6015試験及びLTS10888試験でのリキシセナチド群におけるHbA1c値の低下は、投与期間76週間以上にわたり維持されていた。

投与後52週時及び投与後76週時でのHbA1cの達成度（HbA1c値7%未満又は6.5%以下）別の患者の割合は、投与後24週時での割合と同程度であった。

詳細を[2.7.3内5章]に示す。

4.5 部分集団及び特別な状況下における有効性

4.5.1 人口統計学及び疾患

第Ⅲ相プラセボ対照試験3試験において、年齢別（65歳未満、65歳以上）、性別、BMIカテゴリー別（25 kg/m²未満、25 kg/m²以上 30 kg/m²未満、30 kg/m²以上）、及びHbA1cカテゴリー別（8.0%未満、8.0%以上）に層別し、HbA1cの変化量を指標とした効果の一貫性について評価した。

年齢別、性別、及びBMIカテゴリー別のサブグループ解析では、各カテゴリー間でHbA1cの低下はおおむね同程度であった。試験によってリキシセナチド群とプラセボ群との調整平均の差にわずかな違いが見られたが、リキシセナチドの有効性に関して試験間で一貫した傾向が見られた。

4.5.2 薬物相互作用

リキシセナチドは、ペプチドであり、他の薬剤の影響は受けないと考えられるため、本項目に関する有効性の解析は実施しなかった。

4.5.3 主要有効性評価項目に対する抗体の影響

抗リキシセナチド抗体の有無及び抗体濃度の測定では、血液サンプルの不足により、抗体の有無及び抗体濃度の両方を測定することができない患者もいた。

EFC6015試験及びEFC10887試験の併合により、主要評価期間終了時（投与後24週時）に、リキシセナチド群の抗リキシセナチド抗体の有無及びHbA1cの値の両方が得られた481名中312名（64.9%）は抗体陽性であった。ベースライン時から投与後24週時までのHbA1cの変化量の調整平均は、抗体陽性患者で-0.80%（95%信頼区間：-0.944%，-0.659%）及び抗体陰性患者で-0.76%（95%信頼区間：-0.930%，-0.588%）であり、抗体の有無にかかわらず、同程度であった。

日本人では、投与後24週時にリキシセナチド群の抗リキシセナチド抗体の有無及びHbA1cの値の両方が得られた114名中81名（71.1%）が抗体陽性であった。日本人のベースライン時から投与後24週時までのHbA1cの変化量の調整平均も、抗体陽性患者で-0.74%（95%信頼区間：-0.962%，-0.516%）、抗体陰性患者で-0.86%（95%信頼区間：-1.178%，-0.545%）であり、抗体の有無にかかわらず、同程度であった。

日本人集団及び全集団のいずれの集団でもHbA1cの変化量と抗体の有無との間に明らかな関連は認められなかった。

2.5 臨床に関する概括評価 リクスミア皮下注

また、EFC6015 試験では、いずれの患者でも抗体と内因性 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。

詳細を[2.7.3 内 3.3.3 項]に示す。

4.6 有効性と投与量／投与方法／投与期間との関連性

DRI6012 試験（用量反応試験）において、リキシセナチド 20 µg の 1 日 1 回投与が示した最適なベネフィット／リスク比及び患者の利便性から、第Ⅲ相試験では維持用量としてこの用法・用量を選択した。

PDY6797 試験での用量－薬力学反応関係は、日本人集団でも 20 µg を維持用量とする妥当性を示した。日本人及び白人のいずれでも 10 µg と比べて 20 µg で効果が大きく、30 µg ではこれ以上の効果は認められなかった。この用量と有効性との関係は、HbA1c の変化量をこの用量と薬力学反応の主要評価項目として評価した DRI6012 試験（用量反応試験）で見られた関係と一致していた。

第Ⅲ相試験において、リキシセナチド 20 µg の 1 日 1 回投与は、日本人集団でも全集団と同様な有効性が示され、長期の良好な血糖コントロールが認められた。リキシセナチド群における HbA1c 値の低下は、76 週間以上にわたり維持されていた。試験期間を通じて、日本人集団及び全集団のいずれの集団でも、リキシセナチド 20 µg 1 日 1 回投与のベネフィット／リスクバランスは良好であることが確認された。

推奨用法・用量に関する臨床情報の解析の詳細を[2.7.3 内 4 章]に示す。

4.7 有効性に関する考察と結論

リキシセナチド 1 日 1 回投与は、他の糖尿病治療薬（SU 剤又は SU 剤＋メトホルミン、基礎インスリン又は基礎インスリン＋SU 剤）との併用療法で、HbA1c 値の低下を指標として良好な血糖コントロールが得られた。なお、XXXXXXXXXXでも有効性が確認された。第Ⅲ相プラセボ対照試験 3 試験（EFC6018 試験、EFC6015 試験、及び EFC10887 試験）において、リキシセナチド群はプラセボ群と比較して HbA1c 値の統計的に有意な低下を示した（いずれも $p < 0.0001$ ）。また、リキシセナチド群における HbA1c 値の低下は、投与期間 76 週間以上にわたり比較的良好に維持されていた。リキシセナチド群におけるベースライン値からの HbA1c 値の変化量の調整平均は $-0.73 \sim -0.85\%$ であり、主要評価期間終了時に HbA1c 値が 7% 未満であった患者の割合は約 36%～52%、6.5% 以下であった患者の割合は約 18%～32% であった。

2.5 臨床に関する概括評価 リクスミア皮下注

日本人集団及び全集団のいずれの集団でも HbA1c の変化量と抗体の有無との間に明らかな関連は認められなかった。また、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。

いずれの試験においても、プラセボ群よりもリキシセナチド群で 2 時間 PPG 値は統計的に有意に低下した ($p < 0.0001$)。主要評価期間終了時に 2 時間 PPG 値が耐糖能異常の判定基準となる 7.77 mmol/L (140 mg/dL) 未満であった患者の割合は約 35%~47% であった。このように、基礎インスリンを含む基礎治療でコントロール不十分な患者において、顕著な 2 時間 PPG 値の低下が見られたことは、臨床的意義があると考ええる。FPG 値の低下でも、リキシセナチド群とプラセボ群との間に臨床的に意味のある差が認められた。

体重では、SU 剤又は SU 剤 + メトホルミンとの併用により、プラセボ群よりもリキシセナチド群で統計的に有意な減少が認められた ($p < 0.0001$)。単独又は上乗せ併用の違いにかかわらず、いずれの試験でもリキシセナチド投与により体重増加は認められなかった。

また、第Ⅲ相プラセボ対照試験 3 試験における有効性では、日本人集団で全集団との一貫性が認められた。

以上の結果から、リキシセナチドの 2 型糖尿病患者に対する有効性が検証された。

5 安全性の概括評価

5.1 緒言

完了した第Ⅰ相試験 19 試験 (BEQ11094 試験、BDR6864 試験、01-016 試験、POP11814 試験、POP6053 試験、POP11320 試験、INT10408 試験、INT10409 試験、INT10782 試験、INT10783 試験、INT6052 試験、INT6863 試験、PDY11431 試験、PDY11941 試験、TES6865 試験、TDR11215 試験、PDY11824 試験、TES11807 試験、及び PDY10433 試験)、第Ⅱ相試験 4 試験 (ACT6011 試験、PDY10931 試験、PDY6797 試験、及び DRI6012 試験)、第Ⅲ相試験 9 試験 (EFC6018 試験、EFC6015 試験、EFC10887 試験、EFC6014 試験、EFC6016 試験、EFC10743 試験、EFC6019 試験、EFC10780 試験、及び LTS10888 試験) を安全性評価試験として臨床データパッケージに含めた。このうち、PDY6797 試験、EFC6018 試験、EFC6015 試験、及び EFC10887 試験は日本人患者を含む国際共同治験であり、LTS10888 試験は日本のみで実施した試験である。

また、5 試験 (EFC6017 試験、EFC10781 試験、EFC11321 試験、EFC12261 試験、及び EFC11319 試験) は、20■■年■■月■■日 (カットオフ日) 時点で進行中の試験であり、死亡例及び重篤な有害事象のデータを示した。

非臨床試験で見られた安全性所見は、リキシセナチドのヒトへの使用を妨げるものではなかった ([2.4])。一方で、GLP-1 受容体作動薬によく見られる有害事象として、胃腸障害 (悪心及び嘔吐) が知られており、他のインクレチン関連薬では、急性膵炎、アレルギー反応、及び非臨床試験における甲状腺 C 細胞腫瘍等の有害事象も報告されている。したがって、リキシセナチドの臨床開発では、全般的な安全性とともに、これらの有害事象も注意深く評価した。

5.2 試験対象集団の定義

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 1 回以上投与されたすべての被験者又は患者と定義した。プラセボ導入期にのみ治験薬を投与された被験者又は患者は安全性解析対象集団には含まれないものとした。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

完了した第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の安全性併合解析では、以下のように併合し、特に断りのない限り、日本人及び外国人に分けて集計した。

2.5 臨床に関する概括評価 リクスミア皮下注

1. 第Ⅲ相プラセボ対照試験の群ごと（リキシセナチド群及びプラセボ群）の併合
2. すべての第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験のリキシセナチド群の併合

各併合により集計する試験を[2.7.4 表 1]に示す。

また、[2.7.4 表 2]に従って、安全性データは、必要に応じて、以下の2つの期間について集計した。

1. 24週間以下の「主要評価期間」
2. 76週間以上の「全評価期間」（24週間以下の主要評価期間も含む）

第Ⅰ相試験

完了した第Ⅰ相試験の安全性併合解析では、2型糖尿病患者及び健康被験者（非糖尿病被験者、単回投与及び反復投与）に分けて集計した。

なお、特殊集団を対象としたPOP6053試験、POP11814試験、及びPOP11320試験は、併合解析に含めず、各試験の結果を[2.7.6]に要約した。また、TDR11215試験は、投与期間が約6ヵ月であり、他の第Ⅰ相試験の投与期間（最大4週間）と大きく異なるため、併合解析に含めず、試験の結果を[2.7.6]に要約した。

5.3 曝露状況

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

すべての第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験において、リキシセナチドは日本人292名及び外国人3012名に投与された。第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験を併合したリキシセナチド群におけるリキシセナチドの投与期間（平均値±標準偏差）は、日本人で 308.2 ± 255.7 日、外国人で 368.6 ± 264.8 日であった。最大投与期間は日本人で813日、外国人で875日であった。また、日本人及び外国人のいずれも、60%以上の患者に24週間（169日間）以上リキシセナチドが投与されていた。

第Ⅲ相試験では、日本人及び外国人のいずれも、76週間以上の治験薬投与期間を通じて、2週間の用量増量期間の後、概して85%以上の患者がリキシセナチド20µgの維持用量を継続した。

第Ⅰ相試験（外国人）

単回投与試験11試験において、健康被験者（非糖尿病被験者）302名及び2型糖尿病患者39名にリキシセナチドが投与された。反復投与試験8試験においては、健康被験者128名に14～17日間、180名に4週間、及び138名に26週間にわたってリキシセナチドが投与された。

2.5 臨床に関する概括評価
リクスミア皮下注

[2.7.4 内 1.2.2 項]に詳細を示す。

5.4 有害事象

Treatment emergent adverse event (TEAE) の定義を [2.7.4 内 1.1.4.1.2 項] に示す。ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) バージョン 13.1 を用いてすべての有害事象をコード化した。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の主要評価期間における TEAE の要約を以下に示す。

表 5 - TEAE の要約 (主要評価期間) - 安全性解析対象集団 (第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験)

	Phase 3 placebo-controlled				Phase 2/3	
	Japanese ^a		Non-Japanese ^b		Japanese ^c	Non-Japanese ^d
	Placebo	Lixisenatide	Placebo	Lixisenatide	Lixisenatide	Lixisenatide
Patients with any TEAE	105/148 (70.9%)	154/181 (85.1%)	555/913 (60.8%)	1321/194 6 (67.9%)	230/270 (85.2%)	1800/2680 (67.2%)
Patients with any serious TEAE	10/148 (6.8%)	5/181 (2.8%)	33/913 (3.6%)	63/1946 (3.2%)	7/270 (2.6%)	77/2680 (2.9%)
Patients with any TEAE leading to death	1/148 (0.7%)	0/181	0/913	3/1946 (0.2%)	0/292	4/3012 (0.1%)
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	6/148 (4.1%)	19/181 (10.5%)	28/913 (3.1%)	138/1946 (7.1%)	26/270 (9.6%)	182/2680 (6.8%)

^a Studies included: EFC6018, EFC6015 and EFC10887.

^b Studies included: EFC6018, EFC6015, EFC10887, EFC6014, EFC6016 and EFC10743.

^c Studies included: PDY6797 (QD dose group except the summary of death, QD and BID dose groups for the summary of death), EFC6018, EFC6015, EFC10887 and LTS10888.

^d Studies included: ACT6011 (QD and BID dose groups for the summary of death), PDY10931, PDY6797 (QD dose group except the summary of death, QD and BID dose groups for the summary of death), DRI6012 (5µg QD, 10µg QD, 20µg QD dose groups except the summary of death, QD and BID dose groups for the summary of death), EFC6018, EFC6015, EFC10887, EFC6014, EFC6016, EFC10743, EFC6019 and EFC10780.

PGM=PRODOPS/AVE0010/OVERALL/CTD_2011_10/REPORT/PGM/ae_overview_ph23m_s_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_ph23m_s_t_i.rtf (20OCT2011 - 17:15)

([2.7.4 表 9]再掲)

有害事象は、TEAE について評価した。ただし、甲状腺 C 細胞増殖との関連が疑われる有害事象の解析には、TEAE 及び投与終了後の観察期間に発現した有害事象を含めた。

5.4.1 比較的良好に見られる有害事象

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

第Ⅲ相プラセボ対照試験を併合した主要評価期間での TEAE の発現率は、リキシセナチド群の日本人では 85.1% (154/181 名)、外国人では 67.9% (1321/1946 名) であったのに対し、プラセボ群の日本人では 70.9% (105/148 名)、外国人では 60.8% (555/913 名) であった。リキシセナチド群で最もよく見られ、プラセボ群よりも発現率が高かった TEAE は、日本人及び外国人のいずれも、「悪心」〔日本人 33.1% (60/181 名)、外国人 25.5% (496/1946 名)〕であり、「低血糖症」〔日本人 23.2% (42/181 名)、外国人 13.2% (257/1946 名)〕及び「嘔吐」〔日本人 13.3% (24/181 名)、外国人 10.3% (200/1946 名)〕がこれに続いた。このように比較的良好に見られた TEAE の種類は、日本人及び外国人で同様であったが、外国人と比べて日本人で全体的な TEAE の発現率が高かった主な原因も「悪心」、「低血糖症」、及び「嘔吐」であった。日本人及び外国人で「低血糖症」の発現率が異なった主な理由は、基礎治療として用いた糖尿病治療薬による違いであり、60%以上の外国人ではメトホルミンとの併用、60%以上の日本人では SU 剤又は SU 剤+メトホルミン、若しくは基礎インスリン又は基礎インスリン+SU 剤との併用のためであった。これらの TEAE 以外にもリキシセナチド群で比較的良好に見られ、プラセボ群よりも発現率が高かった TEAE は、「食欲減退」〔日本人 9.4% (17/181 名)、外国人 3.3% (65/1946 名)〕、「消化不良」〔日本人 8.3% (15/181 名)、外国人 3.6% (71/1946 名)〕、「便秘」〔日本人 7.7% (14/181 名)、外国人 2.6% (50/1946 名)〕、「腹部不快感」〔日本人 7.2% (13/181 名)、外国人 0.7% (14/1946 名)〕であった。これらの TEAE のほとんどが器官別大分類の「胃腸障害」であった。全評価期間でも同様な傾向が認められた。

リキシセナチド群で比較的良好に見られた治験薬との因果関係が否定できない TEAE の種類は、日本人及び外国人で同様であったが、日本人の方が全体的な治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現率が高かった主な原因も「悪心」〔日本人 32.0% (58/181 名)、外国人 21.6% (420/1946 名)〕、「低血糖症」〔日本人 16.6% (30/181 名)、外国人 9.1% (177/1946 名)〕、及び「嘔吐」〔日本人 12.7% (23/181 名)、外国人 8.1% (157/1946 名)〕であった。全評価期間でも同様な傾向が認められた。

全評価期間での重症度別の発現率は、両投与群でおおむね同程度であり、大部分が軽度又は中等度であった。重度の TEAE は少なく、リキシセナチド群の日本人では 3.3% (6/181 名)、外国人では 10.4% (203/1946 名) であり、プラセボ群の日本人では 4.1% (6/148 名)、外国人では 10.8% (99/913 名) であった。軽度の TEAE の発現率は、リキシセナチド群の日本人では 51.4% (93/181 名)、外国人では 28.7% (559/1946 名) であったのに対し、プラセボ群の日本人では 48.0% (71/148 名)、外国人では 31.1% (284/913 名) であり、いずれの投与群でも日本人で外国人よりも高かった。

2.5 臨床に関する概括評価 リクスミア皮下注

上述の比較的良好に見られた「胃腸障害」（「悪心」、「嘔吐」、「消化不良」、「便秘」、及び「腹部不快感」）、「低血糖症」、並びに「食欲減退」の初回発現は、日本人及び外国人のいずれも、ほとんどが投与後 8 週間以内に認められた。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験を併合したリキシセナチド群でも、同様な傾向が認められた。

第Ⅰ相試験（外国人）

リキシセナチド群の TEAE の発現率は、健康被験者（非糖尿病被験者）では 68.0%（352/518 名）、2 型糖尿病患者では 35.9%（14/39 名）であった。単回投与試験における健康被験者で、発現率が 5% 以上かつプラセボ群よりも高かった TEAE は、「悪心」〔27.8%（65/234 名）〕、「頭痛」〔12.4%（29/234 名）〕、「嘔吐」〔10.7%（25/234 名）〕、「浮動性めまい」〔8.5%（20/234 名）〕、「腹部膨満」〔7.3%（17/234 名）〕、及び「疲労」〔6.0%（14/234 名）〕であった。また、反復投与試験における健康被験者で、発現率が 5% 以上かつプラセボ群よりも高かった TEAE は、「悪心」〔44.7%（127/284 名）〕、「食欲減退」〔31.7%（90/284 名）〕、「頭痛」〔18.7%（53/284 名）〕、「腹部膨満」〔13.4%（38/284 名）〕、「嘔吐」〔13.0%（37/284 名）〕、「疲労」〔9.5%（27/284 名）〕、及び「浮動性めまい」〔9.2%（26/284 名）〕であった。更に、2 型糖尿病患者で、発現率が 5% 以上かつプラセボ群よりも高かった TEAE は、「頭痛」〔20.5%（8/39 名）〕、「悪心」〔15.4%（6/39 名）〕、「嘔吐」〔7.7%（3/39 名）〕、「注射部位疼痛」〔7.7%（3/39 名）〕、「口腔咽頭痛」〔5.1%（2/39 名）〕であった。

健康被験者を対象とした TDR11215 試験における TEAE の発現率は、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」〔リキシセナチド群 30.4%（42/138 名）、プラセボ群 9.5%（13/137 名）〕、「下痢」〔リキシセナチド群 11.6%（16/138 名）、プラセボ群 8.8%（12/137 名）〕、「嘔吐」〔リキシセナチド群 10.1%（14/138 名）、プラセボ群 3.6%（5/137 名）〕であった。

詳細を[2.7.4 内 2.1.1 項]に示す。

5.4.2 特に注目すべき有害事象

5.4.2.1 悪心及び嘔吐

悪心及び嘔吐は、GLP-1 受容体作動薬に共通した副作用であり、リキシセナチドの臨床開発では、これらの有害事象について注意深く評価した。「悪心」及び「嘔吐」は、リキシセナチド群の日本人及び外国人のいずれでも比較的多く見られる有害事象であった。

詳細を[2.7.4内 2.1.1.1.4項]に示す。

5.4.2.1.1 悪心

第Ⅲ相プラセボ対照試験を併合した主要評価期間での「悪心」の発現率は、リキシセナチド群の日本人では 33.1% (60/181 名)、外国人では 25.5% (496/1946 名) と日本人で相対的に高く、プラセボ群の日本人では 2.7% (4/148 名)、外国人では 6.8% (62/913 名) であった。全評価期間では、日本人では前述に加えてリキシセナチド群で新たに 1 名の患者が悪心を発現したのみであり [リキシセナチド群 33.7% (61/181 名)、プラセボ群 2.7% (4/148 名)]、外国人での発現率はリキシセナチド群 28.1% (546/1946 名)、プラセボ群 8.5% (78/913 名) であった。

全期間を通じて、リキシセナチド群の日本人及び外国人のいずれでも「悪心」の大部分は、軽度 [日本人 26.0% (47/181 名)、外国人 18.8% (365/1946 名)] 又は中等度 [日本人 7.7% (14/181 名)、外国人 8.8% (171/1946 名)] であり、軽度の「悪心」は日本人に多く認められた。一方、リキシセナチド群の重度の「悪心」は日本人では認められず、外国人では 9 名 (0.5%) に認められた。

重篤な「悪心」は、主要評価期間でリキシセナチド群の日本人には認められず外国人 2 名に認められ、それ以降に新たな発現は認められなかった。

「悪心」を発現したリキシセナチド群の日本人及び外国人の大部分では、初回発現が投与後 3 週間以内に認められた。「悪心」の発現率を週ごとに見ると、投与後 3 週間でピークに達し、その後は少なかった。

リキシセナチド群では、主要評価期間に日本人 13 名 (7.2%) 及び外国人 52 名 (2.7%) が「悪心」のために治験薬の投与を中止し、全評価期間には外国人のみ 7 名で前述に加えて新たに「悪心」により治験薬の投与を中止した [日本人 13 名 (7.2%)、外国人 59 名 (3.0%)]。「悪心」の発現率に対して、治験薬の投与を中止した患者の割合は比較的低かった。

日本人での「悪心」の発現率がやや高かったが、リキシセナチド群の日本人及び外国人のいずれでも、「悪心」の大部分は軽度又は中等度で、治験薬の投与中止に至るものは少なかった。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験を併合したリキシセナチド群でも、同様な傾向が認められた。

EFC6018 試験及び LTS10888 試験において、リキシセナチド群の日本人で 2 段階増量法を用いた場合に、1 段階増量法を用いた場合よりも「悪心」の発現率が低かった。

5.4.2.1.2 嘔吐

第Ⅲ相プラセボ対照試験を併合した主要評価期間での「嘔吐」の発現率は、リキシセナチド群の日本人では 13.3% (24/181 名)、外国人では 10.3% (200/1946 名) であったのに対し、プラセボ群の日本人では 3.4% (5/148 名)、外国人では 1.5% (14/913 名) であり、日本人でやや高かった。全評価期間には、日本人ではプラセボ群のみに前述に加えて新たに 2 名で「嘔吐」が認められ〔リキシセナチド群 13.3% (24/181 名)、プラセボ群 4.7% (7/148 名)〕、外国人ではリキシセナチド群 12.3% (239/1946 名)、プラセボ群 2.5% (23/913 名) であった。

重篤な「嘔吐」は、主要評価期間でリキシセナチド群の外国人のみ 2 名に認められ、それ以降に新たな発現は認められなかった。

「嘔吐」を発現したリキシセナチド群の日本人及び外国人の大部分では、初回発現が投与後 4 週間以内に認められた。「嘔吐」の発現率を週ごとに見ると、投与後 3 週間でピークに達し、その後は少なかった。

リキシセナチド群では、主要評価期間に日本人 2 名 (1.1%) 及び外国人 24 名 (1.2%) が「嘔吐」のために治験薬の投与を中止し、全評価期間には外国人のみ 2 名で前述に加えて新たに「嘔吐」により治験薬の投与を中止した〔日本人 2 名 (1.1%)、外国人 26 名 (1.3%)〕。「嘔吐」により治験薬を中止した患者の割合は、日本人及び外国人のいずれでも低かった。

日本人で外国人よりも「嘔吐」の発現率がわずかに高かったが、リキシセナチド群の日本人及び外国人のいずれも、治験薬の投与中止に至った「嘔吐」の発現率は低かった。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験を併合したリキシセナチド群でも、同様な傾向が認められた。

5.4.2.2 低血糖

リキシセナチドの投与による低血糖の発現は、単独又は上乗せ併用で用いた糖尿病治療薬の種類の違いによって異なるため、[2.7.4 内 1.1.4.1.2 項]に示した治験実施計画書の定義に基づく症候性低血糖症を、主として日本人を含む第Ⅲ相試験を対象として、基礎治療として用いた糖尿病治療薬ごとに解析した。

要約を 5.4.2.2.1 項～5.4.2.2.4 項に示し、詳細を[2.7.4 内 2.1.4.2 項]に示す。

5.4.2.2.1 単独療法

EFC6018 試験の 12 週間の投与期間において、症候性低血糖症は日本人には認められなかった。外国人では、リキシセナチド群で 206 名中 4 名 (1.9%)、プラセボ群で 112 名中 2 名 (1.8%) に症候性

2.5 臨床に関する概括評価 リクスミア皮下注

低血糖症が認められた。12週間のデータから算出した外国人における100人年あたりの件数は、リキシセナチド群では12.5件、プラセボ群では7.8件であった。重症症候性低血糖症は認められず、治験薬の投与中止に至った低血糖も認められなかった。

日本のみで実施されたLTS10888試験の24週間の主要評価期間では、リキシセナチド群69名中3名(4.3%)、全評価期間では、5名(7.2%)に症候性低血糖症が認められた。リキシセナチド群での100人年あたりの件数は7.2件であった。重症症候性低血糖症は認められず、治験薬の投与中止に至った低血糖も認められなかった。

以上の結果から、リキシセナチドを単独療法で用いた場合に、症候性低血糖症の発現率はリキシセナチド群及びプラセボ群で同程度に低かった。重症症候性低血糖症は認められず、治験薬の投与中止に至った低血糖も認められなかった。

5.4.2.2.2 SU剤併用又はSU剤+メトホルミン併用

SU剤併用

EFC6015試験でSU剤を併用した場合の24週間の主要評価期間において、全集団ではリキシセナチド群で88名中16名(18.2%)、プラセボ群で46名中4名(8.7%)に症候性低血糖症が認められた。日本人では、リキシセナチド群で29名中6名(20.7%)、プラセボ群で15名中3名(20.0%)に、外国人では、リキシセナチド群で59名中10名(16.9%)、プラセボ群で31名中1名(3.2%)に症候性低血糖症が認められた。

全評価期間では、リキシセナチド群の20名(22.7%)、プラセボ群では7名(15.2%)に症候性低血糖症が認められた。100人年あたりの件数は、リキシセナチド群で61.5件、プラセボ群では32.4件であった。日本人では、リキシセナチド群で7名(24.1%)、プラセボ群では3名(20.0%)に、外国人では、リキシセナチド群で13名(22.0%)、プラセボ群で4名(12.9%)に症候性低血糖症が認められた。日本人の100人年あたりの件数は、リキシセナチド群で99.7件、プラセボ群で14.8件であった。外国人の100人年あたりの件数は、リキシセナチド群で39.2件、プラセボ群で44.2件であった。リキシセナチド群の100人年あたりの件数は、日本人の方が外国人より多かったが、この違いは日本人1名(患者番号*L6015736)が全評価期間中に21件の症候性低血糖症を発現したことが主な原因と考えられた。

全評価期間を通じて重症症候性低血糖症は認められなかった。主要評価期間にリキシセナチド群の1名(外国人)で治験薬の投与中止に至った低血糖が認められた。それ以降で新たに治験薬の投与中止に至った低血糖は認められなかった。

2.5 臨床に関する概括評価 リクスミア皮下注

以上の結果から、リキシセナチドを SU 剤と併用した場合に、症候性低血糖症の発現率は、プラセボ群より増加したが、リキシセナチド群の日本人及び外国人で大きな違いは認められなかった。重症症候性低血糖症は認められず、治験薬の投与中止に至った低血糖の発現率も非常に低かった。

SU 剤 + メトホルミン併用

EFC6015 試験で SU 剤及びメトホルミンを併用した場合の 24 週間の主要評価期間において、全集団ではリキシセナチド群で 486 名中 72 名 (14.8%)、プラセボ群で 239 名中 31 名 (13.0%) に症候性低血糖症が認められた。日本人では、リキシセナチド群で 47 名中 7 名 (14.9%)、プラセボ群で 36 名中 2 名 (5.6%) に、外国人では、リキシセナチド群で 439 名中 65 名 (14.8%)、プラセボ群で 203 名中 29 名 (14.3%) に症候性低血糖症が認められた。

全評価期間では、リキシセナチド群の 107 名 (22.0%)、プラセボ群では 44 名 (18.4%) に症候性低血糖症が認められた。100 人年あたりの件数は、リキシセナチド群で 44.3 件、プラセボ群では 60.7 件であった。日本人では、リキシセナチド群で 11 名 (23.4%)、プラセボ群では 5 名 (13.9%) に、外国人では、リキシセナチド群で 96 名 (21.9%)、プラセボ群で 39 名 (19.2%) に症候性低血糖症が認められた。日本人の 100 人年あたりの件数は、リキシセナチド群で 37.1 件、プラセボ群で 21.1 件であった。外国人の 100 人年あたりの件数は、リキシセナチド群で 45.2 件、プラセボ群で 68.5 件であった。

主要評価期間に、日本人では重症症候性低血糖症は認められず、外国人ではリキシセナチド群 1 名に重症症候性低血糖症が認められた。全評価期間には、プラセボ群の日本人 1 名及びリキシセナチド群の外国人 2 名に重症症候性低血糖症が認められた。治験薬の投与中止に至った低血糖は認められなかった。

以上の結果から、リキシセナチドを SU 剤及びメトホルミンと併用した場合に、全集団の症候性低血糖症の発現率はリキシセナチド群及びプラセボ群でおおむね同程度であった。日本人の症候性低血糖症の発現率は、プラセボ群と比較してリキシセナチド群で高かったが、リキシセナチド群での発現率は外国人とおおむね同程度であった。重症症候性低血糖症は、プラセボ群の日本人 1 名及びリキシセナチド群の外国人 2 名に認められ、治験薬の投与中止に至った低血糖は認められなかった。

5.4.2.2.3 基礎インスリン併用又は基礎インスリン + SU 剤併用

基礎インスリン併用

EFC10887 試験で基礎インスリンを併用した場合の 24 週間の主要評価期間において、全集団ではリキシセナチド群で 46 名中 15 名 (32.6%)、プラセボ群で 46 名中 13 名 (28.3%) に症候性低血糖症が認められた。100 人年あたりの件数は、リキシセナチド群で 147.9 件、プラセボ群では 135.7 件であっ

2.5 臨床に関する概括評価 リクスミア皮下注

た。日本人では、リキシセナチド群で 31 名中 10 名 (32.3%)、プラセボ群で 35 名中 8 名 (22.9%) に、外国人では、リキシセナチド群で 15 名中 5 名 (33.3%)、プラセボ群で 11 名中 5 名 (45.5%) に症候性低血糖症が認められた。日本人の 100 人年あたりの件数は、リキシセナチド群で 137.4 件、プラセボ群で 103.5 件であった。外国人の 100 人年あたりの件数は、リキシセナチド群で 173.0 件、プラセボ群で 231.4 件であった。

重症症候性低血糖症及び治験薬の投与中止に至った低血糖は認められなかった。

以上の結果から、リキシセナチドを基礎インスリンと併用した場合に、全集団の症候性低血糖症の発現率はリキシセナチド群及びプラセボ群でおおむね同程度であった。日本人の症候性低血糖症の発現率は、プラセボ群と比較してリキシセナチド群で高かったが、リキシセナチド群での発現率は外国人とおおむね同程度であった。重症症候性低血糖症及び治験薬の投与中止に至った低血糖は認められなかった。

基礎インスリン + SU 剤併用

EFC10887 試験で基礎インスリン及び SU 剤を併用した場合の 24 週間の主要評価期間において、全集団ではリキシセナチド群で 108 名中 51 名 (47.2%)、プラセボ群で 111 名中 24 名 (21.6%) に症候性低血糖症が認められた。100 人年あたりの件数は、リキシセナチド群で 353.5 件、プラセボ群では 147.8 件であった。

日本人では、リキシセナチド群で 41 名中 16 名 (39.0%)、プラセボ群で 52 名中 7 名 (13.5%) に、外国人では、リキシセナチド群で 67 名中 35 名 (52.2%)、プラセボ群で 59 名中 17 名 (28.8%) に症候性低血糖症が認められた。日本人の 100 人年あたりの件数は、リキシセナチド群で 301.8 件、プラセボ群で 51.0 件であった。外国人の 100 人年あたりの件数は、リキシセナチド群で 385.6 件、プラセボ群で 233.8 件であった。

重症症候性低血糖症は認められなかった。治験薬の投与中止に至った低血糖は、リキシセナチド群 3 名 (日本人 2 名及び外国人 1 名) に認められた。

以上の結果から、リキシセナチドを基礎インスリン及び SU 剤と併用した場合に、症候性低血糖症の発現率は、プラセボ群より増加したが、リキシセナチド群の日本人及び外国人で大きな違いは認められなかった。重症症候性低血糖症は認められず、治験薬の投与中止に至った低血糖の発現率も非常に低かった。

5.4.2.2.4 その他の症候性低血糖症に関する要約

その他の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験のうち、海外試験の EFC6016 試験及び EFC6019 試験の結果を以下に示す。

基礎インスリン又は基礎インスリン+メトホルミンを併用した EFC6016 試験での症候性低血糖症の発現率は、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) であり、同程度であった。重症症候性低血糖症は、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。

エキセナチド対照のメトホルミンを併用した EFC6019 試験での症候性低血糖症は、リキシセナチド群で 5.0% (16/318 名) に 39 件、エキセナチド群で 14.6% (46/316 名) に 93 件発現し、リキシセナチド群の方が少なかった。

5.4.2.2.5 症候性低血糖症に関する結論

リキシセナチド単独療法の場合には、症候性低血糖症の発現率はプラセボ群と同程度であった。リキシセナチドを SU 剤又は基礎インスリンと併用した場合には、症候性低血糖症の発現率がプラセボ群より高く、基礎インスリン及び SU 剤の両方を併用した場合には特に発現率が高かった。重症症候性低血糖症の発現率は低く、日本人及び外国人のいずれでも、発現した低血糖の大部分は治験薬の投与中止に至らなかった。よって、SU 剤又は基礎インスリンと併用する場合には、低血糖の発現リスクを軽減するために、必要に応じて SU 剤又は基礎インスリンの減量を考慮すべきと考えられた。

5.4.2.3 注射部位反応

リキシセナチドはペプチドであり、皮下投与されることから、注射部位反応について慎重に評価した。治験責任医師による報告又はアレルギー反応評価委員会 (ARAC) の診断に基づきコード化された基本語に「注射部位」の用語が含まれる場合、その TEAE を注射部位反応として集計した。

第Ⅲ相プラセボ対照試験を併合した主要評価期間での注射部位反応の発現率は、日本人ではリキシセナチド群で 5.0% (9/181 名)、プラセボ群で 2.0% (3/148 名)、外国人ではリキシセナチド群で 3.8% (74/1946 名)、プラセボ群で 1.3% (12/913 名) であった。日本人では、リキシセナチド群で「注射部位そう痒感」及び「注射部位紅斑」がそれぞれ 1.7% (3/181 名) に認められたのに対し、プラセボ群では認められなかった。外国人では、「注射部位そう痒感」がリキシセナチド群で 1.0% (19/1946 名)、プラセボ群では認められず、「注射部位疼痛」がリキシセナチド群 0.9% (18/1946 名)、プラセボ群で 0.7% (6/913 名)、「注射部位紅斑」がリキシセナチド群 0.6% (11/1946 名)、プラセボ群では認められなかった。

2.5 臨床に関する概括評価 リクスミア皮下注

注射部位反応の発現率は、日本人及び外国人のいずれもリキシセナチド群でプラセボ群よりも高く、両投与群とも外国人よりも日本人でわずかに高かった。注射部位反応の種類は、日本人及び外国人でおおむね同様であった。

基礎インスリンを併用した2試験での注射部位反応の発現率は、EFC10887試験の全集団でリキシセナチド群 1.3% (2/154名)、プラセボ群 1.3% (2/157名)、EFC6016試験の主要評価期間でリキシセナチド群 1.5% (5/328名)、プラセボ群 0.6% (1/167名)であった。これらの試験では注射部位反応の発現率が比較的低かったが、これは患者が基礎インスリンを治験開始前から使用しており、自己注射に慣れていたことが一因と考えられる。

第Ⅲ相プラセボ対照試験を併合した全評価期間でも同様な傾向が認められた。また、第Ⅲ相プラセボ対照試験を併合したリキシセナチド群と第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験を併合したリキシセナチド群で、全評価期間において同様な傾向が認められた。

大部分の注射部位反応は軽度であり、重篤な注射部位反応は認められなかった。

注射部位反応によるリキシセナチドの投与中止は、9名〔日本人270名中1名(0.4%)及び外国人2680名中8名(0.3%)〕に認められた。

大部分の患者で注射部位反応は単回のみでの発現であり、第Ⅲ相プラセボ対照試験で注射部位反応が認められた患者のうち、主要評価期間では、日本人9名中8名、外国人74名中58名、全評価期間では、日本人11名中10名、外国人90名中70名で単回の発現であった。

詳細を [2.7.4内 2.1.4.3項] に示す。

5.4.2.4 アレルギー反応

DR16012試験及びその後のすべての第Ⅰ相、第Ⅱ相、及び第Ⅲ相試験で治験責任医師により報告されたすべてのアレルギー反応の可能性のあるTEAEを、ARACが判定した。アレルギー反応の可能性のあるすべての事象を確実に特定し判定できるように、系統的な評価が行われた。

ARACによりアレルギー反応と判定されたTEAE(アレルギー反応のTEAE)の発現率は、第Ⅲ相プラセボ対照試験を併合した全評価期間で、日本人ではリキシセナチド群で1.7%(3/181名)、プラセボ群では認められず、外国人ではリキシセナチド群で1.8%(36/1946名)、プラセボ群で1.4%(13/913名)であった。アレルギー反応のTEAEの発現率及び種類は、日本人及び外国人でおおむね同様であった。

また、治験薬との因果関係が否定できないアレルギー反応のTEAEは、日本人では、リキシセナチド群で0.6%(1/181名)、プラセボ群では認められず、外国人では、リキシセナチド群0.5%(9/1946

2.5 臨床に関する概括評価 リクスミア皮下注

名)、プラセボ群 0.1% (1/913名) で認められた。リキシセナチド群における治験薬との因果関係が否定できないアレルギー反応の TEAE は、日本人では「血管浮腫」 [0.6% (1/181名)]、外国人では「アナフィラキシー反応」 [0.3% (5/1946名)]、「蕁麻疹」 [0.2% (3/1946名)]、「血管浮腫」 [0.1%未満 (1/1946名)]、「局所反応」 [0.1%未満 (1/1946名)] であった。

第Ⅲ相プラセボ対照試験を併合した全評価期間でも同様な傾向が認められた。また、第Ⅲ相プラセボ対照試験を併合したリキシセナチド群と第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験を併合したリキシセナチド群で、全評価期間において同様な傾向が認められた。

アレルギー反応の TEAE のうち、大部分は ARAC によって重症度グレード 1 (全身性の薬剤を投与しなかった又は抗ヒスタミン剤のみが投与された) 又はグレード 2 (全身性のカテコールアミン剤又は全身性のコルチコステロイド剤が投与された) に分類された。重篤な TEAE と判定されたのは、9 件 (日本人 1 名及び外国人 7 名の計 8 名) であった。リキシセナチド群で「アナフィラキシーショック」が 2 件 (日本人及び外国人各 1 件) 認められ、1 件は外科手術中に生じたアレルギー反応で事象発現前から治験薬の投与は中止されており、他の 1 件は蜂に刺されたために発現した事象で事象発現後も治験薬の投与は継続した。2 件とも「アナフィラキシーショック」と治験薬との因果関係は否定された。

詳細を [2.7.4 内 2.1.4.4 項] に示す。

5.4.2.5 膵炎

海外での GLP-1 受容体作動薬に関する市販後調査で、急性膵炎との関連性に言及されている (34), (35)。GLP-1 受容体作動薬と膵炎の間に明確な因果関係があることは確認されておらず、疫学的データからは糖尿病治療薬の有無にかかわらず、糖尿病の罹患と関連して急性膵炎発症のリスクが約 3 倍増加することが示唆されている (36)。しかし、GLP-1 受容体作動薬と急性膵炎の間の関連性は完全には排除できないため、リキシセナチドの臨床試験で急性膵炎のリスクについて慎重に評価した。

第Ⅲ相プラセボ対照試験を併合した全評価期間での「膵炎」、「急性膵炎」、「慢性膵炎」等の膵炎に特異的な TEAE (Class 2) の発現率は、外国人でリキシセナチド群 0.5% (9/1946名)、プラセボ群 0.2% (2/913名) であり、日本人には認められなかった。膵炎に特異的な TEAE (Class 2) が認められたリキシセナチド群の外国人 9 名のうち、「膵炎」が 5 名 (0.3%) (そのうち 3 名では確定診断がなく「膵炎の疑い」であった) に、「急性膵炎」が 2 名 (0.1%) に、「慢性膵炎」が 2 名 (0.1%) に認められた。急性膵炎を発現したリキシセナチド群の 2 名では確定診断がなされており、リキシセナチド投与開始後 1 年を超えた時期に症状が発現した。プラセボ群 1 名 (0.1%) で認められた「急性膵炎」も確定診断がなされた。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験を併合したリキシセナチド群でも、同様な傾向が認められた。

2.5 臨床に関する概括評価 リクスミア皮下注

第Ⅱ相及び第Ⅲ相プラセボ対照試験を併合した 100,000 人年あたりの「膵炎」の発現は、リキシセナチド群で 183.75 名及びプラセボ群で 78.65 名であった。しかし、確定診断がなされなかったリキシセナチド群の 3 名を除外すると、リキシセナチド群での発現率はプラセボ群と同程度であった。また、100,000 人年あたりの「急性膵炎」の発現は、リキシセナチド群で 73.46 名及びプラセボ群で 78.65 名であった。日本人及び外国人のいずれの投与群でも、投与期間中にリパーゼ値及びアミラーゼ値のベースラインからの臨床的に意味のある変動も認められなかった。

リキシセナチドの臨床試験では、膵炎のリスクの増加を示唆する結果は認められなかった。

詳細を [2.7.4 内 2.1.4.5 項] に示す。

5.4.2.6 甲状腺 C 細胞の増殖

及びラット及びマウスを用いた既存の GLP-1 受容体作動薬のがん原性試験 2 試験の公表結果に基づき、試験期間が 3 ヶ月を超えるすべてのリキシセナチドの臨床試験で甲状腺 C 細胞増殖のマーカーとして血清カルシトニン値の測定を行った。大部分の試験を開始した後に測定を追加したため、臨床試験に参加した大部分の患者ではベースライン時のカルシトニンが測定されなかった。

マウス及びラットを用いたリキシセナチドのがん原性試験の結果から、げっ歯類/ヒトの曝露量比が高い (272 倍以上) 場合に甲状腺 C 細胞増殖の所見が認められたが、これはこのクラスの薬剤で見られる、遺伝毒性とは異なるげっ歯類に特異的な機序によって生じると考えられ、臨床用量でのヒトに対するリスクはないことが示唆された ([2.4]) 。

第Ⅲ相プラセボ対照試験を併合した全評価期間及び投与終了後の観察期間までを含む期間における甲状腺 C 細胞増殖との関連が疑われる有害事象の発現率は、外国人でリキシセナチド群 1.0% (19/1946 名)、プラセボ群 1.0% (9/913 名) であり、両投与群で同程度であった。その内訳は、「甲状腺新生物」がリキシセナチド群で 10 名 (0.5%)、プラセボ群で 2 名 (0.2%)、「甲状腺腫」がリキシセナチド群で 6 名 (0.3%)、プラセボ群で 5 名 (0.5%)、「甲状腺の良性新生物」がリキシセナチド群で 2 名 (0.1%)、プラセボ群で 1 名 (0.1%)、「甲状腺 C 細胞過形成」がリキシセナチド群で 1 名 (0.1% 未満)、「甲状腺癌」(甲状腺髄様癌) がプラセボ群で 1 名 (0.1%) に認められた。「甲状腺 C 細胞過形成」及び「甲状腺癌」(甲状腺髄様癌) の患者では、カルシトニン値がベースライン時で既に高値であった。日本人では、甲状腺 C 細胞増殖との関連が疑われる有害事象は認められなかった。第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験を併合したリキシセナチド群でも、同様な結果であった。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の全評価期間及び投与終了後の観察期間までを含む期間で、リキシセナチド群でカルシトニン値が 50 ng/L 以上であったのは 8 名 (0.4%) であり、そのうち 7 名のベースライン

2.5 臨床に関する概括評価 リクスミア皮下注

値は測定されておらず、他の1名でベースライン値は50 ng/L以上であった。これらの8名の詳細は、以下のとおりである。

ベースライン時から全試験期間を通じてカルシトニン値が高かった1名は、試験中に甲状腺機能低下症及び甲状腺腫を伴わない慢性リンパ球性甲状腺炎と診断され、カルシトニン値の上昇のため治験薬の投与が中止された。この他に「血中カルシトニン増加」のために治験薬の投与が中止された3名のうち1名では、治験責任医師によりカルシトニン値の上昇は治験薬との因果関係ありとされ、他の2名では治験薬との因果関係が否定された。また、小細胞肺癌（腫瘍随伴性のカルシトニン値の上昇と関連する可能性が知られている）と診断された1名では、投与終了の来院時にのみ高カルシトニン値を示した。その他の3名で、カルシトニン値の上昇を示したが、再現が得られず、外れ値又は検査過誤と判断された。

プラセボ群でカルシトニン値50 ng/L以上となったのは1名（0.1%）であり、甲状腺C細胞髄様癌と診断された。

以上のことから、リキシセナチドの投与による甲状腺C細胞の増殖との関連が疑われる事象の発現リスクの増加を示唆する結果は認められなかった。日本人及び外国人のいずれでも、カルシトニン値の臨床的に意味のある経時的な変動は認められなかった。また、他の臨床検査の結果からも、リキシセナチドの投与に伴う甲状腺腫瘍のリスクの懸念を示唆する結果は認められなかった。

詳細を [2.7.4 内 2.1.4.6 項] に示す。

5.4.2.7 精子形成

イヌを用いた毒性試験から精子形成低下の可能性が認められたため、外国人を対象としたTDR11215試験でリキシセナチドの投与によりヒトで同様の変化が起こる可能性を検討した。その結果、リキシセナチドが精子形成に有害な作用を及ぼす徴候は見られなかった（本2.5内3.3項、[2.7.4内2.1.4.7項]）。

5.4.2.8 その他の重要な有害事象

リキシセナチドの臨床試験で、肝臓、胆管、及び腎臓に関連したTEAEをMedDRA標準検索式に基づき系統的に評価した。第Ⅲ相プラセボ対照試験の併合により、日本人及び外国人のいずれでも、肝臓、胆管、及び腎臓に関連したTEAEのリスクの増加を示唆する結果は認められなかった。第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験を併合したリキシセナチド群でも、第Ⅲ相プラセボ対照試験の併合同様な傾向が認められた。

新生物に関するTEAEの発現率は、両投与群で同程度であり、ヒトにおけるリキシセナチドの曝露と新生物発現の関連を示唆する結果は認められなかった。

2.5 臨床に関する概括評価 リクスミア皮下注

詳細を [2.7.4 内 2.1.4.8 項]、[2.7.4 内 2.1.4.9 項]、及び[2.7.4 内 2.1.5.1 項]に示す。

5.5 死亡

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

全評価期間における死亡に至った TEAE は、リキシセナチド群の外国人で 0.4% (11/3012 名)、プラセボ群の日本人で 0.7% (1/148 名)、プラセボ群の外国人で 0.4% (4/913 名)、エキセナチド群の外国人で 0.9% (3/316 名) に認められた。投与終了後の観察期間における死亡例は、リキシセナチド群では 5 名 (日本人 1 名及び外国人 4 名)、プラセボ群では 2 名 (外国人) 及びエキセナチド群では 2 名 (外国人) であった。

第Ⅰ相試験 (外国人)

TDR11215 試験において、死亡が外国人 2 名 (リキシセナチド群及びプラセボ群 各 1 名) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。リキシセナチド群の 1 名では死亡に至った重篤な TEAE として「銃創」〔腹部への銃創 (車からの銃乱射)〕が認められ、プラセボ群の 1 名では死亡に至った重篤な有害事象として「損傷」〔鈍的外傷 (殺人の疑い)〕が投与終了後の観察期間に認められた。

進行中の試験

20 年 月 日 (カットオフ日) 時点で進行中の試験における投与期間中の死亡例は、13 名 (リキシセナチド群 2 名、プラセボ群 4 名、盲検下の治験薬 7 名) であった。なお、カットオフ日時点で進行中であった試験のうち、現在までに盲検解除されている試験は、死亡例における治験薬の情報が得られている。

詳細を [2.7.4 内 2.1.2 項]に示す。

5.6 重篤な有害事象

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

第Ⅲ相プラセボ対照試験を併合した主要評価期間での重篤な TEAE の発現率は、日本人ではリキシセナチド群で 2.8% (5/181 名) 及びプラセボ群で 6.8% (10/148 名) であった。外国人では、重篤な TEAE の発現率はリキシセナチド群で 3.2% (63/1946 名) 及びプラセボ群で 3.6% (33/913 名) であった。リキシセナチド群における重篤な TEAE の発現率は、日本人及び外国人のいずれでも低く、同程度であった。リキシセナチド群の日本人 5 名に認められた重篤な TEAE は、「耳帯状疱疹」、「胃癌」、

2.5 臨床に関する概括評価 リクスミア皮下注

「突発難聴」、「結腸ポリープ」、及び「下肢骨折」であった。リキシセナチド群の外国人で見られた重篤な TEAE のうち、「肺炎」は3名に、「脳梗塞」、「高血圧クリーゼ」、「悪心」、「嘔吐」、「心突然死」、「膵酵素増加」、「転倒」、及び「手首関節骨折」はそれぞれ2名に、その他の重篤な TEAE はそれぞれ1名に認められた。

第Ⅲ相プラセボ対照試験を併合した全評価期間でも同様の TEAE の発現が認められた。また、第Ⅲ相プラセボ対照試験を併合したりキシセナチド群と第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験を併合したりキシセナチド群で、全評価期間において同様な傾向が認められた。

第Ⅰ相試験（外国人）

健康被験者（非糖尿病被験者）では、重篤な TEAE が、TDR11215 試験で8名（リキシセナチド群5名、プラセボ群3名）、TES11807 試験でリキシセナチド群1名に認められた。その内訳として、TDR11215 試験では、リキシセナチド群で「挫傷」、「薬疹」、「脊髄内膿瘍」、「汎血球減少症」、「銃創」、プラセボ群で「腱断裂」、「下肢骨折」、「自殺企図」が、TES11807 試験では、リキシセナチド群で「扁桃周囲膿瘍」が認められた。

2型糖尿病患者では、重篤な TEAE としてリキシセナチド群1名に「頭痛」が認められた。

進行中の試験

20■■年■■月■■日（カットオフ日）時点で進行中の試験では、282件（EFC6017 試験 59件、EFC10781 試験 36件、EFC11321 試験 8件、EFC11319 試験 179件）の重篤な TEAE が認められた。

詳細を [2.7.4 内 2.1.3 項] に示す。

5.7 有害事象による中止

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

第Ⅲ相プラセボ対照試験を併合した主要評価期間での治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は、日本人ではリキシセナチド群で 10.5%（19/181名）、プラセボ群で 4.1%（6/148名）であり、リキシセナチド群で最も多く見られ、プラセボ群よりも発現率が高かった事象は、「悪心」〔リキシセナチド群 7.2%（13/181名）〕であり、「嘔吐」、「低血糖症」、及び「食欲減退」〔それぞれリキシセナチド群 1.1%（2/181名）〕がこれに続いた。プラセボ群ではこれらの事象で投与中止に至った患者は見られなかった。

一方、外国人では、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は、リキシセナチド群で 7.1%（138/1946名）、プラセボ群で 3.1%（28/913名）であり、リキシセナチド群で最も多く見られ、プラセボ群より

2.5 臨床に関する概括評価 リクスミア皮下注

も発現率が高かった事象は、「悪心」〔リキシセナチド群 2.7% (52/1946名)〕であり、「嘔吐」〔リキシセナチド群 1.2% (24/1946名)〕及び「浮動性めまい」〔リキシセナチド群 0.5% (10/1946名)〕がこれに続いた。プラセボ群ではこれらの事象で投与中止に至った患者は見られなかった。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は、リキシセナチド群で外国人よりも日本人でやや高く、その主な原因は「悪心」による中止と考えられた。リキシセナチド群で最も多く見られた治験薬の投与中止に至った TEAE は、日本人及び外国人のいずれでも「悪心」であり、「嘔吐」がこれに続いた。その他、本 2.5 内 5.4.1 項の日本人で外国人より発現率が高かった「食欲減退」、「消化不良」、「便秘」、及び「腹部不快感」等の主として胃腸障害に関する TEAE は、日本人でも外国人でも投与中止に至るものは少なかった。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験を併合したリキシセナチド群の全評価期間でも同様な傾向が認められた。治験薬の投与中止に至った「悪心」及び「嘔吐」等の胃腸障害の発現率は、主要評価期間と全評価期間で同程度であり、これらの事象のほとんどが投与初期に発現していた。

第Ⅰ相試験（外国人）

治験薬の投与中止に至った TEAE は、健康被験者（非糖尿病被験者）では、リキシセナチド群で 2.3% (12/518名)、プラセボ群で 1.9% (5/262名) に認められた。また、2型糖尿病患者では、リキシセナチド群で 2.6% (1/39名) に認められ、プラセボ群では認められなかった。

更に、TDR11215 試験での治験薬の投与中止に至った TEAE は、リキシセナチド群で 7.2% (10/138名)、プラセボ群で 5.1% (7/137名) に認められた。リキシセナチド群で最も多く見られた事象は、「悪心」で、3名 (2.2%) に認められた。一方、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。

詳細を [2.7.4 内 2.1.4.1 項] に示す。

5.8 臨床検査値

5.8.1 臨床検査値の評価

第Ⅲ相プラセボ対照試験の併合では、日本人及び外国人のいずれでも両投与群で、腓酵素（リパーゼ及びアミラーゼ）の平均値のベースラインからの変動は小さかった。全評価期間における基準値上限の3倍以上のリパーゼ上昇（Potentially clinically significant abnormality : PCSA）は、日本人では、リキシセナチド群では認められず、プラセボ群で 148名中 1名 (0.7%) に認められ、外国人では、リキシセナチド群で 1919名中 48名 (2.5%)、プラセボ群で 903名中 20名 (2.2%) に認められた。全評価期間における基準値上限の3倍以上のアミラーゼ増加 (PCSA) は、日本人では両群ともに認められず、

2.5 臨床に関する概括評価 リクスミア皮下注

外国人では、リキシセナチド群で 1919 名中 9 名 (0.5%)、プラセボ群で 903 名中 2 名 (0.2%) に認められた。

カルシトニンの平均値は、日本人及び外国人のいずれでも、ベースラインからの変動がほとんど認められなかった。全評価期間において、日本人では、20 ng/L 以上 50 ng/L 未満及び 50 ng/L 以上のいずれのカルシトニン値の異常も認められなかった。一方、外国人では、カルシトニン値 20 ng/L 以上 50 ng/L 未満の異常は、リキシセナチド群で 1.7% (26/1546 名)、プラセボ群で 2.2% (16/737 名) で認められ、カルシトニン値 50 ng/L 以上の異常は、リキシセナチド群 0.5% (8/1546)、プラセボ群 0.1% (1/737) で認められたが、大部分の患者のベースライン値は測定されていなかった (本 2.5 内 5.4.2.6 項)。投与終了後の観察期間において、新たな 50 ng/L 以上のカルシトニン値の異常は認められなかった。

他の臨床検査値の PCSA についても、日本人及び外国人の各投与群で 0 名から少数名に認められた。

第 II 相及び第 III 相試験を併合したリキシセナチド群でも、日本人及び外国人のいずれも第 III 相プラセボ対照試験の併合と同様な傾向が認められた。

詳細を [2.7.4 内 3.1 項] に示す。

5.8.2 抗リキシセナチド抗体

第 III 相試験を併合したリキシセナチド群で抗リキシセナチド抗体陽性であったのは、投与後 24 週時で日本人 68.9% (122/177 名)、外国人 70.6% (1002/1419 名)、投与後 76 週時で日本人 77.1% (64/83 名) 及び外国人 70.6% (731/1036 名) であった。

投与後 24 週時での抗体濃度は、日本人 108 名及び外国人 931 名で測定され、抗体濃度が定量下限未満であったのは、日本人 86 名 (79.6%) 及び外国人 645 名 (69.3%) であった。投与後 76 週時での抗体濃度は、日本人 63 名及び外国人 709 名で測定され、抗体濃度が定量下限未満であったのは、日本人 37 名 (58.7%) 及び外国人 388 名 (54.7%) であった。

抗リキシセナチド抗体の有無別の TEAE の発現率は、日本人及び外国人のいずれでも抗体陽性患者と陰性患者でおおむね同程度であった。症候性低血糖症及び ARAC によってアレルギー反応と判定された TEAE の発現は、抗リキシセナチド抗体の有無によって影響を受けなかった。しかし、抗リキシセナチド抗体の有無別の注射部位反応の発現率は、日本人及び外国人のいずれでも抗体陽性患者で相対的に高かった。全評価期間において、抗リキシセナチド抗体の有無別の注射部位反応の発現率は、日本人では抗体陽性患者で 8.2% (15/184 名)、抗体陰性患者で 3.3% (2/61 名)、外国人では抗体陽性患者で 5.7% (84/1484 名)、抗体陰性患者で 2.5% (14/571 名) であった。

2.5 臨床に関する概括評価 リクスミア皮下注

詳細を [2.7.4 内 3.2 項] に示す。

5.8.3 バイタルサイン及び心電図

第Ⅲ相プラセボ対照試験を併合したバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、及び心拍数）の結果からは、リキシセナチドの投与と関連した安全性の懸念は認められなかった。主要評価期間の収縮期血圧の PCSA は、日本人及び外国人のいずれも両投与群間でおおむね同程度に認められた。また、拡張期血圧及び心拍数の PCSA は、日本人及び外国人の各投与群で 0 名から少数名に認められた。第Ⅲ相プラセボ対照試験を併合したリキシセナチド群と第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験を併合したリキシセナチド群で、全評価期間において同様な傾向が認められた。日本人及び外国人のいずれの投与群でも、収縮期血圧、拡張期血圧、及び心拍数の臨床的に意味のある経時的な変動は認められなかった。

EFC6018 試験では、中央判定に基づく心電図の解析で、プラセボ群と比較し、リキシセナチド群での安全性の懸念は認められなかった。

詳細を [2.7.4 内 4 章] に示す。

5.9 部分集団及び特別な状況下における安全性

5.9.1 被験者背景及び合併症

性別、糖尿病合併症（細小血管障害）の有無、注目すべき既往歴・合併症（肝障害、心血管障害、高血圧、及び脂質異常症）の有無、及びスタチン系薬剤の使用の有無で、安全性に臨床的に意味のある差は認められなかった（[2.7.4 内 5 章]）。

高齢者、アジア人、及び軽度の腎機能障害を有する患者では、安全性解析対象集団全体よりもリキシセナチド群及びプラセボ群間の TEAE の発現率の差がやや大きかった。また、TEAE の発現率の群間差は、BMI のカテゴリー間でもやや異なった。この差は主に器官別大分類の「胃腸障害」に見られ、器官別大分類の「代謝および栄養障害」にも多少見られた。

5.9.2 妊娠又は授乳時の使用

妊娠中又は授乳中の患者でのリキシセナチドの使用に関する臨床試験は実施されていない。妊婦及び授乳婦は、すべての臨床試験の除外基準となっており、妊娠の可能性のある女性では有効な避妊法の使用が必要とされていた。

2.5 臨床に関する概括評価 リクスミア皮下注

日本人の妊娠は報告されなかった。外国人女性4名が第Ⅲ相試験期間中に妊娠し、そのうち1名のみがリキシセナチドを投与していた。この女性は羊水不足のため、出産予定日の約40日前に健康な新生児を出産した。

詳細を [2.7.4 内 5.4 項] に示す。

5.9.3 薬物相互作用

リキシセナチドは、通常標準的なたん白分解過程により小さなペプチドやアミノ酸に分解されるペプチドであるため、他の薬剤の影響を受けないと考えられる ([2.7.2 内 3.2.3 項])。第Ⅲ相プラセボ対照試験において、スタチン系薬剤の使用の有無別のサブグループ解析による TEAE の発現率は、安全性解析対象集団全体で見られた結果と同様の傾向であった。リキシセナチド群とプラセボ群との TEAE の発現率を比較した場合、スタチン系併用薬の使用 [リキシセナチド群 84.6% (666/787 名)、プラセボ群 80.0% (331/414 名)] 及びスタチン系併用薬の未使用 [リキシセナチド群 77.9% (1044/1340 名)、プラセボ群 70.0% (453/647 名)] のいずれも、リキシセナチド群の方がやや高かった ([2.7.4 内 5.2 項])。

リキシセナチドは、CYP アイソザイムに対して誘導又は阻害作用を示さなかった。また、リキシセナチドでは胃内容物排出の遅延作用が認められているため、第Ⅰ相薬物相互作用試験では、リキシセナチドが投与した併用薬の吸収速度及び吸収量に及ぼす影響について検討した ([2.7.2 内 3.4.2.3 項])。リキシセナチド投与後4時間以内にアセトアミノフェン又はエチニルエストラジオールとレボノルゲストレルの配合経口避妊薬を投与した場合には、併用薬に t_{\max} の中央値の遅延と C_{\max} の平均値の低下が認められたが、リキシセナチド投与1時間前にアセトアミノフェン又は経口避妊薬を投与した場合、又はリキシセナチド投与11時間後に経口避妊薬を投与した場合では、こうした影響は認められなかった。このように、胃内容物排出の遅延は併用薬の吸収速度に影響を及ぼしたが、曝露量には全体として臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。そのため、血中濃度が一定の閾値に達することにより有効性を示す経口剤による治療を行う場合、リキシセナチド投与の少なくとも1時間前、又は11時間後にこれらの薬剤を服用するよう患者に指示するべきである。更に、薬物相互作用試験により、リキシセナチド 20 µg の1日1回反復投与は、ワルファリン、ラミプリラート (ラミプリルの活性代謝産物)、アトルバスタチン、又はジゴキシンの曝露量には全体として臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。そのため、経口避妊薬及びアセトアミノフェンと同様にこれらの併用薬の用量調節は不要であると考えられた。

以上の結果から、リキシセナチドの投与で胃内容物排出の遅延のために吸収速度 (C_{\max} 及び t_{\max}) は低下したが、2型糖尿病患者でも頻繁に使用する薬剤 (ワルファリン、アセトアミノフェン、ラミプリル、ジゴキシンの曝露量には全体として影響を及ぼさな

2.5 臨床に関する概括評価 リクスミア皮下注

かった。したがって、これらの薬剤とリキシセナチドを併用する場合でも、これらの薬剤の用量調節は不要であることが示唆される。

5.10 安全性と投与量／投与方法／投与期間との関連性

リキシセナチド 20 µg 1 日 1 回投与は、日本人及び外国人のいずれにおいても同様に、76 週間以上の長期にわたり安全性及び忍容性が認められた。

- 第Ⅲ相試験におけるリキシセナチド群では、日本人及び外国人のいずれも、76 週間以上の治験薬投与期間を通じて、2 週間の用量増量期間の後、概して 85%以上の患者がリキシセナチド 20 µg の維持用量を継続した (2.5 内 5.3 項)。
- 第Ⅲ相プラセボ対照試験を併合した全評価期間でのリキシセナチド群の TEAE の種類及び発現率は、日本人及び外国人のいずれも 24 週間以下の主要評価期間と同様の傾向を示し、長期にわたる安全性が確認された (2.5 内 5.4.1 項)。EFC6019 試験における TEAE の発現率は、リキシセナチド群 [80.8% (257/318 名)] 及びエキセナチド群 [83.5% (264/316 名)] で同程度であった ([2.7.6 内 2.30 項])。
- EFC6018 試験及び LTS10888 試験における日本人での悪心の発現率は、1 段階増量法と比較して 2 段階増量法でより低かった (2.5 内 5.4.2.1.1 項)。
- 第Ⅲ相試験では、胃腸障害に忍容性が認められない場合に一時的に減量することで、その後再び推奨用量による投与を継続できる可能性が示唆された ([2.7.3 内 4.2.4 項])。
- DRI6012 試験における 1 日 1 回投与及び 1 日 2 回投与で、TEAE の発現率に臨床的に意味のある違いは認められなかった。しかし、いずれの投与でも TEAE の発現率は用量依存적であった ([2.7.6 内 2.23 項])。
- EFC6014 試験における朝投与と夕投与で、TEAE の発現率 [朝投与 84.7% (216/255 名)、夕投与 83.5% (213/255 名)]、重篤な TEAE の発現率 [朝投与 8.2% (21/255 名)、夕投与 10.2% (26/255 名)]、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率 [朝投与 8.2% (21/255 名)、夕投与 9.4% (24/255 名)] に違いは認められなかった ([2.7.6 内 2.27 項])。

詳細を [2.7.3 内 4 章]に示す。

5.11 過量投与

過量投与 (1 日の規定又は処方された用量の 2 倍を超える用量の治験薬を投与) により、安全上特段の懸念は生じなかった。なお、日本人での過量投与は報告されなかった。

2.5 臨床に関する概括評価 リクスミア皮下注

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験のリキシセナチド群の外国人 22 名で偶発的過量投与が報告された。報告された大部分は無症候性のものであった。リキシセナチド群の 7 名で、過量投与に関連して悪心、頭痛、下痢、脱力、戦慄、発汗、及び食欲喪失といった非重篤な TEAE が発現した ([2.7.4 内 5.5 項])。

5.12 依存性又は薬物乱用

リキシセナチドは、選択的 GLP-1 受容体作動薬であり、その結合親和性 (IC₅₀ = 1.43 nM) はヒト GLP-1 (IC₅₀ = 5.48 nM) より約 4 倍高く、受容体結合プロファイルからは乱用又は依存性に関連する臨床的に問題となるような受容体への親和性は認められなかった。毒性試験からは試験したすべての動物種で耐薬性が生じる徴候は見つからず、禁断症状を示唆する所見も認められなかった。非臨床データによるリキシセナチドについて乱用又は依存性の可能性を示唆する徴候は見られなかった。第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験を併合したリキシセナチド群の有害事象からも薬物乱用の可能性を示唆する所見は認められなかった。

5.13 反跳現象

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の併合から、投与期間中又は投与終了後の観察期間中の有害事象でリキシセナチドに関連する離脱症状又は反跳現象を示唆する傾向は見られなかった。

5.14 市販後の使用経験

リキシセナチドは、現在、いずれの国においても承認されていない。したがって、本申請時点でリキシセナチドの市販後データは得られていない。

5.15 安全性に関する考察及び結論

リキシセナチドの臨床試験の結果から、リキシセナチドは概して安全で良好な忍容性を示した。日本人及び外国人ともにリキシセナチドの投与により主に認められた TEAE は「悪心」及び「嘔吐」であったが、通常、投与開始後数週間以内に発現し、大部分は軽度で一過性のものであった。膵炎又は甲状腺 C 細胞増殖のリスクの増加を示唆する結果は認められなかった。

リキシセナチド単独療法の場合には、症候性低血糖症の発現率はプラセボ群と同程度であった。リキシセナチドを SU 剤又は基礎インスリンと併用した場合には、症候性低血糖症の発現率がプラセボ群より高く、基礎インスリン及び SU 剤の両方を併用した場合には特に発現率が高かった。重症症候性低血糖症は、SU 剤又は基礎インスリンと併用した試験でのみ非常に低頻度で認められた。リキシセナチドを投与された日本人に、重症症候性低血糖症は認められなかった。

2.5 臨床に関する概括評価 リクスミア皮下注

注射部位反応の発現率は、日本人及び外国人のいずれもリキシセナチド群でプラセボ群よりも高く、両投与群とも外国人よりも日本人でやや高かったが、注射部位反応の種類は、日本人及び外国人でおおむね同様であった。注射部位反応は、大部分が軽度で一過性のものであり、注射部位反応に関連した重篤な TEAE も認められなかった。基礎インスリンを併用した2試験（EFC10887 試験及び EFC6016 試験）では、リキシセナチドによる注射部位反応の発現率は特に低く、患者が自己注射に慣れていたことが一因と考えられた。

ARAC の判定による治験薬との因果関係が否定できないアレルギー反応の TEAE の発現率は、日本人及び外国人のいずれでも低かった。アレルギー反応の TEAE の発現率及び種類は、日本人及び外国人でおおむね同様であり、大部分は軽度（グレード1又は2）に分類された。

抗リキシセナチド抗体の有無別の TEAE の発現率は、日本人及び外国人のいずれでも抗体陽性患者と陰性患者でおおむね同程度であった。症候性低血糖症及びアレルギー反応の TEAE の発現率は、抗リキシセナチド抗体の有無によって影響を受けなかった。注射部位反応の発現率は、日本人及び外国人のいずれでも抗体陽性患者で相対的に高かったが、抗体の有無にかかわらず、大部分が軽度であった。

リキシセナチドが精子形成に有害な作用を及ぼす徴候は見られなかった。

また、臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図の結果から安全性の懸念は認められなかった。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 ベネフィット

6.1.1 血糖コントロールの改善

6.1.1.1 HbA1c 値

第Ⅲ相プラセボ対照試験 3 試験（EFC6018 試験、EFC6015 試験、及び EFC10887 試験）において、単独療法、並びに SU 剤（メトホルミンとの併用含む）や基礎インスリン（SU 剤との併用含む）にリキシセナチドを 1 日 1 回、朝食前 1 時間以内に上乗せして併用した場合に、リキシセナチド群はプラセボ群と比較して統計的に有意な HbA1c 値の低下を示した（いずれも $p < 0.0001$ ）。また、リキシセナチド群における HbA1c 値の低下は、投与期間 76 週間以上にわたり比較的よく維持されていた。

主要評価期間終了時に HbA1c 値が 7% 未満であった患者の割合は、単独又は上乗せ併用の違い及び HbA1c のベースライン値によって異なるが、リキシセナチド群で約 36%～52%であったのに対し、プラセボ群では約 5%～27%であった。主要評価期間終了時に HbA1c 値が 6.5% 以下であった患者の割合は、リキシセナチド群で約 18%～32%であったのに対し、プラセボ群では約 1%～13%であった。いずれの HbA1c の達成度（7% 未満又は 6.5% 以下）別の解析でも、リキシセナチド群はプラセボ群と比較して統計的に有意に高かった（いずれも $p < 0.0001$ ）。

第Ⅲ相プラセボ対照試験 3 試験において、日本人集団でも全集団とおおむね同程度の HbA1c 値の改善が認められた。

また、日本人集団及び全集団のいずれの集団でも HbA1c の変化量と抗体の有無との間に明らかな関連は認められなかった。

6.1.1.2 血糖値（血漿グルコース）

第Ⅲ相プラセボ対照試験 3 試験（EFC6018 試験、EFC6015 試験、及び EFC10887 試験）において、リキシセナチド群はプラセボ群と比較して統計的に有意な 2 時間 PPG 値の低下を示した（ $p < 0.0001$ ）。主要評価期間終了時に 2 時間 PPG 値が耐糖能異常の判定基準となる 7.77 mmol/L（140 mg/dL）未満であった患者の割合は約 35%～47%であった。日本人集団でも全集団とおおむね同程度の 2 時間 PPG 値の改善が認められた。特に、基礎インスリン（SU 剤との併用含む）で良好な血糖コントロールが得ら

2.5 臨床に関する概括評価 リクスミア皮下注

れない2型糖尿病患者に対してリキシセナチドを上乗せして併用した EFC10887 試験で、2時間 PPG 値の低下が顕著に認められた。

PDY6797 試験では、リキシセナチド群はプラセボ群と比較して主要評価項目である標準食摂取後の血糖値曲線下面積を統計的に有意に減少した。

また、第Ⅲ相プラセボ対照試験3試験（EFC6018 試験、EFC6015 試験、及び EFC10887 試験）において、2時間 PPG 値の低下だけでなく FPG 値の低下でも、リキシセナチド群とプラセボ群との間に臨床的に意味のある差が認められた。日本人集団でも全集団とおおむね同程度の FPG 値の改善が認められた。

6.1.2 体重

SU 剤（メトホルミンとの併用含む）にリキシセナチドを上乗せして併用した EFC6015 試験において、リキシセナチド群はプラセボ群と比較して体重の統計的に有意な減少を示した（ $p < 0.0001$ ）。日本人では体重の減少幅が小さかったが、これは主として体重のベースライン値が低かったためと考えられた。

EFC6018 試験及び EFC10887 試験では、体重減少で統計的に有意な差が認められなかったものの、単独療法又は基礎インスリン（SU 剤との併用含む）との併用療法のいずれの場合でもリキシセナチド群で体重増加は認められなかった。

日本人集団では、体重減少で両群間に臨床的に意味のある差は認められなかったが、単独又は上乗せ併用の違いにかかわらず、いずれの試験でもリキシセナチド投与により体重増加は認められなかった。

6.1.3 食後グルカゴン

EFC6015 試験において、プラセボ群と比較してリキシセナチド群では2型糖尿病患者で認められる食後のグルカゴン分泌の亢進を抑制した。日本人でも同様の傾向が認められた。

6.2 リスク

6.2.1 胃腸障害（悪心及び嘔吐）

リキシセナチドの投与でよく見られた TEAE は、他の GLP-1 受容体作動薬と同様に「悪心」及び「嘔吐」であった。これらの発現率は日本人及び外国人のいずれでもリキシセナチド群の方がプラセボ群よりも高かったが、大部分は軽度であり、重度又は重篤な「悪心」及び「嘔吐」の発現率は非常に低

2.5 臨床に関する概括評価 リクスミア皮下注

かった。「悪心」及び「嘔吐」は、通常、投与後数週間以内に発現し、投与期間の経過とともに発現率は低下した。「悪心」及び「嘔吐」が治験薬の投与中止に至る割合は低かった。

EFC6018 試験及び LTS10888 試験のリキシセナチド群の日本人では、2 段階増量法の方が、1 段階増量法よりも「悪心」の発現リスクを軽減できることが示された。

また、第Ⅲ相試験では、胃腸障害に忍容性が認められない場合に一時的に減量することで、その後再び推奨用量による投与を継続できる可能性が示唆された。

6.2.2 低血糖

GLP-1 の作用機序により、リキシセナチドは血糖値が高い場合にのみインスリン分泌促進作用を発揮するため、低血糖の発現リスクが低かった。リキシセナチドの投与により症候性低血糖症が発現する全体的なリスクは小さいが、そのリスクは単独又は上乗せ併用の違いによって異なる。

単独療法でリキシセナチドを投与した場合には、症候性低血糖症の発現率はリキシセナチド群及びプラセボ群で同程度に低かった。リキシセナチドを SU 剤又は基礎インスリンと上乗せ併用した場合には、症候性低血糖症の発現率が高く、特に基礎インスリン及び SU 剤とともに併用した場合に顕著であった。

重症症候性低血糖症は、SU 剤又は基礎インスリンに上乗せ併用した試験でのみ、非常に低頻度で認められた。リキシセナチドを投与された日本人に、重症症候性低血糖症は認められなかった。

SU 剤又は基礎インスリンと併用する場合には、SU 剤又は基礎インスリンの用量を減らすことによって、低血糖の発現リスクを軽減できると考えられた。

また、実薬を対照とした EFC6019 試験（参考資料）での症候性低血糖症の発現率は、リキシセナチド群 [5.0% (16/318 名)] の方がエキセナチド群 [14.6% (46/316 名)] よりも低かった。

PDY11941 試験（参考資料）では、リキシセナチドは低血糖状態でのグルカゴン分泌に影響を及ぼさなかった。

6.2.3 その他の重要な有害事象

リキシセナチドの投与によって、膵炎又は甲状腺 C 細胞増殖のリスクの増加を示唆する結果は認められなかった。

注射部位反応の発現率は、プラセボ群と比較してリキシセナチド群で高かったが、大部分が軽度で一過性のものであった。

2.5 臨床に関する概括評価 リクスミア皮下注

ARACの判定による治験薬との因果関係が否定できないアレルギー反応のTEAEの発現率は低かった。

抗リキシセナチド抗体の有無別のTEAEの発現率は、日本人及び外国人のいずれでも抗体陽性患者と陰性患者でおおむね同程度であった。症候性低血糖症及びアレルギー反応のTEAEの発現は、抗リキシセナチド抗体の有無によって影響を受けなかった。注射部位反応の発現率は、日本人及び外国人のいずれでも抗体陽性患者で相対的に高かったが、抗体の有無にかかわらず、大部分が軽度であった。

6.2.4 薬物相互作用

リキシセナチドの投与で胃内容物排出の遅延のために吸収速度 (C_{max} 及び t_{max}) は低下したが、2型糖尿病患者でも頻繁に使用する薬剤 (ワルファリン、アセトアミノフェン、ラミプリル、ジゴキシン、アトルバスタチン、及び経口避妊薬) の曝露量には全体として臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。このことから、これらの薬剤とリキシセナチドを併用する場合でも、これらの薬剤の用量調節は不要であることが示唆された。

6.3 結論

本剤は、SU剤 (メトホルミンとの併用含む) 又は基礎インスリン (SU剤との併用含む) との併用療法で、2型糖尿病患者に対して $20\mu\text{g}$ 1日1回を皮下投与することにより、HbA1c値、2時間PPG値、及びFPG値を低下させ、血糖コントロールを改善した。また、いずれの併用療法の場合でも体重を増加させることなく、特にSU剤 (メトホルミンとの併用含む) との併用療法では体重減少効果が認められた。なお、本剤の単独療法でも同様に上述の血糖パラメータの改善が見られた。本剤でよく見られた有害事象は、悪心及び嘔吐であったが、概して軽度かつ一過性のもので、投与初期に発現した。また、低血糖のリスクは、単独療法でプラセボと同程度に低かったが、SU剤又は基礎インスリンとの併用ではプラセボ群より高く、特に基礎インスリン及びSU剤をともに併用した場合に高かった。重症症候性低血糖症は、SU剤又は基礎インスリンと併用した試験でのみ非常に低頻度で認められた。注射部位反応は、大部分が軽度で一過性のものであった。更に、膵炎又は甲状腺C細胞増殖との関連が疑われる有害事象と本剤との関連は認められなかった。

以上の結果から、本剤投与によるベネフィットはリスクを上回ると考えられ、本剤 $20\mu\text{g}$ 1日1回のSU剤 (ビグアナイド系薬剤との併用含む) 又は基礎インスリンとの併用療法 (SU剤との併用含む) は、2型糖尿病の新たな治療の選択肢として期待できる。

7 参考文献

1. 日本糖尿病学会編. 糖尿病疾患の考え方. In: 糖尿病治療ガイド 2010. 東京: 文光堂; 2010. p. 8-15.
2. Center for Disease Control and Prevention (CDC). National Diabetes Fact Sheet, 2011.
3. World Health Organization (WHO). Diabetes Fact Sheet No. 312. 2011 Jan.
4. 加来浩平編. 糖尿病治療の基礎と実践. 東京: 医薬ジャーナル社; 2011. p. 37-50.
5. 健康局総務課生活習慣病対策室. 平成 19 年国民健康・栄養調査結果の概要. 2007:1-12.
6. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:193-203.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 1:S11-61.
8. 日本糖尿病学会編. 治療. In: 糖尿病治療ガイド 2010. 東京: 文光堂; 2010. p. 24-37.
9. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.
10. Del Prato S, Felton AM, Munro N, Nesto R, Zimmet P, Zinman B, on behalf of the Global Partnership for Effective Diabetes Management. Improving glucose management: ten steps to get more patients with type 2 diabetes to glycaemic goal. *Int J Clin Pract*. 2005;59:1345-55.
11. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes scientific review. *JAMA* 2002;287:360-72.
12. Kendall DM, Cuddihy RM, Bergenstal RM. Clinical application of incretin-based therapy: therapeutic potential, patient selection and clinical use. *Eur J Intern Med*. 2009;20 Suppl 2:S329-39.
13. Nauck M, Smith U. Incretin-based therapy: how do incretin mimetics and DPP-4 inhibitors fit into treatment algorithms for type 2 diabetic patients? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23:513-23.

2.5 臨床に関する概括評価
リクスミア皮下注

14. Nauck MA. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. *Am J Med.* 2011;124:S3-18.
15. Salehi M, Auling B, Prigeon RL, D'Alessio DA. Effect of endogenous GLP-1 on insulin secretion in type 2 diabetes. *Diabetes* 2010;59:1330-7.
16. Jia X, Brown JC, Ma P, Pederson RA, McIntosh CH. Effects of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-I-(7-36) on insulin secretion. *Am J Physiol.* 1995;268:E645-51.
17. Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K, Holst JJ, Nauck MS, Ritzel R, et al. Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1239-46.
18. Wideman RD, Yu IL, Webber TD, Verchere CB, Johnson JD, Cheung AT, et al. Improving function and survival of pancreatic islets by endogenous production of glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(36):13468-73.
19. Okerson T, Chilton RJ. The cardiovascular effects of GLP-1 receptor agonists. *Cardiovasc Ther.* 2010 Dec 19:1-10.
20. Anagnostis P, Athyros VG, Adamidou F, Panagiotou A, Kita M, Karagiannis A, et al. Glucagon-like peptide-1-based therapies and cardiovascular disease: looking beyond glycaemic control. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13:302-12.
21. Egan JM, Meneilly GS, Elahi D. Effects of 1-mo bolus subcutaneous administration of exendin-4 in type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003 Jun;284:E1072-9.
22. Garg SK. The role of basal insulin and glucagon-like peptide-1 agonists in the therapeutic management of type 2 diabetes - a comprehensive review. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2010;12:11-24.
23. Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, Heilmann CR, Lewis MS, Kwan AYM, et al. Use of twice-daily exenatide in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Ann Intern Med.* 2011;154:103-12.
24. 国際共同治験に関する基本的考え方について. 薬食審査発第 0928010 号 (2007 年 9 月 28 日) .
25. 清野裕. 糖尿病の新しい概念, 最新医学. 1995;50:639-45.
26. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. *Diabetes Care.* 1992;15:318-68.

2.5 臨床に関する概括評価
リクスミア皮下注

27. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use. Guideline on the clinical investigation of the pharmacokinetics of therapeutic proteins. London, 2007 Jan. CHMP/EWP/89249/2004.
28. Barber TM, Begbie H, Levy J. The incretin pathway as a new therapeutic target for obesity. *Maturitas*. 2010;67:197-202.
29. European Medicines Agency. Summary of product characteristics: Byetta (exenatide): Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000698/WC500051845.pdf. 2010.
30. European Medicines Agency. Committee for proprietary medicinal products. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1; 2010 Jan;1-19. Available from: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/108000enrev1.pdf>.
31. Handelsman Y, Mechanick JI, Blonde L, Grunberger G, Bloomgarden ZT, Bray GA, et al. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. *Endocr Pract*. 2011;17 Suppl 2:1-53.
32. Meier JJ, Gallwitz B, Schmidt WE, Nauck MA. Glucagon-like peptide 1 as a regulator of food intake and body weight: therapeutic perspectives. *Eur J of Pharmacol*. 2002;440:269-79.
33. US Food and Drug Administration. Guidance for industry: diabetes mellitus: developing drugs and therapeutic biologics for treatment and prevention. U.S. Department of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 2008 Feb;1-30.
34. European Medicines Agency. Assessment report for Victoza. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001026/WC500050016.pdf.
35. European Medicines Agency. Assessment report for Byetta. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000698/WC500051842.pdf.
36. Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren GL. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care*. 2009;32:834-8.