サノフィ株式会社

HOE901/AVE0010

CTD 第二部－臨床に関する概括評価

2.5 臨床に関する概括評価

Total number of pages: 76

(electronic 1.0)

目　　次

2.5 臨床に関する概括評価 1

表　目　次 7

図　目　次 8

略号と用語の定義 9

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　薬理学的分類及び作用機序 12

1.2.2　臨床開発計画 13

1.2.3　規制当局との対面助言等の経緯 17

1.2.3.1　医薬品第 II 相試験終了後相談（オーファン以外）（2015 年 5 月 28 日実施） 17

1.2.3.2　医薬品対面助言事後相談（2015 年 7 月 29 日実施） 18

2　生物薬剤学に関する概括評価 19

3　臨床薬理に関する概括評価 21

3.1　薬物動態 21

3.1.1　インスリン グラルギンの薬物動態 21

3.1.1.1　単回投与時の薬物動態 21

3.1.1.2　定常状態ー蓄積比 21

3.1.1.3　用量比例性 21

3.1.2　リキシセナチドの薬物動態 22

3.1.2.1 単回投与時の薬物動態 22
3.1.2.2 定常状態－蓄積比 22
3.1.2.3 用量比例性 22
3.1.2.4 他剤の薬物動態に対するリキシセナチドの影響 22
3.1.3 インスリン グラルギンとリキシセナチド間の相互作用 23
3.1.4 注射部位 23
3.2 薬力学 24
3.2.1 インスリン グラルギン単剤 24
3.2.2 リキシセナチド単剤 24
3.2.3 HOE901/AVE0010 24
3.3 薬物動態及び薬力学に関する考察及び結論 25
4 有効性の概括評価 27
4.1 緒言 27
4.2 試験デザイン及び方法 27
4.2.1 試験のデザイン 27
4.2.2 試験対象集団の選択 28
4.2.3 治験薬の投与方法 29
4.2.4 有効性の評価 30
4.2.4.1 有効性評価項目の解析方法 32
4.3 有効性の結果 33
4.3.1 主要有効性評価項目 33
4.3.2 副次有効性評価項目 35
4.3.2.1 HbA1c が 7%未満を達成した患者の割合 37
4.3.2.2 標準食負荷試験での 2 時間のグルコースエクスカーション 37
4.3.2.3 7 点 SMPG 37
4.3.2.4 体重増加を伴わずに HbA1c が 7%未満を達成した患者の割合 38
4.3.2.5 体重 38

4.3.2.6 体重増加を伴わずに HbA1c が 7%未満を達成し、血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖が発現しなかった患者の割合 38
4.3.2.7 HbA1c が 7%未満を達成し、血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖が発現しなかった患者の割合 39
4.3.2.8 インスリン グラルギンの 1 日投与量 39
4.3.2.9 FPG 40
4.3.2.10 救済治療を要した患者の割合 40

4.4 部分集団及び特別な状況下における有効性 41
4.4.1 人口統計学及び疾患 41
4.4.2 主要有効性評価項目に対する抗体の影響 41

4.5 有効性と投与期間との関連性 41

4.6 有効性に関する考察と結論 42

5 安全性の概括評価 44

5.1 緒言 44

5.2 安全性の評価方法 44
5.2.1 安全性の評価項目 44
5.2.2 データ解析 45
5.2.2.1 解析対象集団 45
5.2.2.2 観察期間 45
5.2.2.3 併合の方針 45
5.2.2.4 統計手法 46

5.3 曝露状況 46

5.4 低血糖 47

5.5 有害事象 51
5.5.1 有害事象の概観 51
5.5.2 比較的よく見られる有害事象 53

5.5.2.1 治験薬との因果関係が否定できない TEAE 53
5.5.2.2 胃腸障害 54
5.5.3 死亡 58
5.5.4 重篤な有害事象 58
5.5.5 治験薬の投与中止に至った有害事象 58
5.5.6 その他の重要な有害事象 61
5.5.6.1 注射部位反応 61
5.5.6.2 アレルギー反応 61
5.5.6.3 膵炎との関連が疑われる TEAE 62
5.5.6.4 甲状腺障害 62
5.5.6.5 肝障害 63
5.5.6.6 悪性または詳細不明の腫瘍 63
5.6 免疫原性 63
5.6.1 抗インスリン グラルギン抗体 63
5.6.2 抗リキシセナチド抗体 64
5.7 臨床検査、バイタルサイン及びその他の観察項目 64
5.8 相互作用の影響 65
5.8.1 背景因子別における安全性 65
5.8.1.1 内因性要因 65
5.8.1.2 外因性要因 65
5.8.2 薬物相互作用 65
5.9 安全性と投与期間の関連性 65
5.10 過量投与 66
5.11 薬物乱用 66
5.12 離脱症状及び反跳現象 66
5.13 市販後の使用経験 67

5.13.1 製造販売後調査 67
5.13.2 国内市販後安全性情報 67
5.13.3 海外市販後安全性情報 67
5.14 安全性に関する考察及び結論 69
6 ベネフィットとリスクに関する結論 70
6.1 治療の背景 70
6.1.1 疾患又は症状 70
6.1.2 現行の治療 70
6.2 ベネフィット 70
6.2.1 血糖コントロールの改善 70
6.2.1.1 HbA1c 70
6.2.1.2 血糖値（血漿グルコース） 71
6.2.2 体重増加の抑制（インスリン グラルギン単剤との比較） 71
6.2.3 低血糖増加の抑制（インスリン グラルギン単剤との比較） 72
6.2.4 胃腸障害の軽減（リキシセナチド単剤との比較） 72
6.3 リスク 73
6.3.1 注射部位反応 73
6.3.2 アレルギー反応 73
6.3.3 膵炎 73
6.3.4 悪性または詳細不明の腫瘍 73
6.4 ベネフィット・リスク評価 73
6.5 補遺 74
7 参考文献 75

表　目　次

表 1 - 臨床データパッケージに含まれる臨床試験の概要 16

表 2 - 副次有効性評価項目 31

表 3 - ベースラインから投与後 26 週時までの HbA1c（%）の変化量 - LOCF - mITT 集団（EFC14112 試験、EFC14114 試験、EFC14113 試験） 34

表 4 - 国内第 III 相試験における治験実施計画書に規定した段階的な検定手順を適用した有効性評価項目の概要 36

表 5 - 国内第 III 相試験の併合データの患者数（安全性解析対象集団） 46

表 6 - 低血糖の要約 - 主要投与期間（26 週間）- 安全性解析対象集団（EFC14114 試験） 48

表 7 - 低血糖の要約 - 主要投与期間（26 週間）- 安全性解析対象集団（EFC14113 試験） 49

表 8 - TEAE の要約 - 主要投与期間（26 週間）- 安全性解析対象集団（EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合、EFC14112 試験） 52

表 9 - 治験薬の投与中止に至った TEAE - 主要投与期間（26 週間）- 安全性解析対象集団 （EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合、EFC14112 試験） 59

表 10 - 海外において市販後に報告された副作用（SOC）の例数（2018 年 1 月 10 日まで） 68

図　目　次

図 1 - HOE901/AVE0010 の配合意義 12

図 2 - 臨床データパッケージ 15

図 3 - HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群における「悪心」（PT）の初回発現までの期間の Kaplan-Meier プロット - 主要投与期間（26 週間）- 安全性解析対象集団 （EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合） 56

図 4 - HOE901/AVE0010 群とリキシセナチド群における「悪心」（PT）の初回発現までの期間の Kaplan-Meier プロット - 全投与期間（52 週間）- 安全性解析対象集団（EFC14112 試験） 57

略号と用語の定義

α-GI:	alpha-glucosidase inhibitor／α-グルコシダーゼ阻害剤
ANCOVA:	analysis of covariance／共分散分析
AUC:	area under the time-concentration curve／血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI:	body mass index／体格指数
CMH:	Cochran Mantel-Haenszel
CI:	confidence interval／信頼区間
CYP:	cytochrom P450／チトクローム P450
DPP-4:	dipeptidyl peptidase-4／ジペプチジルペプチダーゼ-4
eGFR:	estimated glomerular filtration rate／推算糸球体濾過量
FPG:	fasting plasma glucose／空腹時血漿グルコース
GCP:	Good Clinical Practice／医薬品の臨床試験の実施の基準
GIR:	glucose infusion rate／グルコース注入率
GLP-1:	glucagon-like peptide-1／グルカゴン様ペプチド 1
HbA1c:	glycated hemoglobin A1c／ヘモグロビン A1c
ICH:	International Council for 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
LOCF:	last observation carried forward
LS mean:	least square mean／調整平均
MAP:	Maximum A Posteriori
MedDRA:	Medical Dictionary for Regulatory Activities／ICH 国際医薬用語集
mITT:	modified intent-to-treat
MMRM:	mixed-effect model with repeated measures
NGSP:	National Glycohemoglobin Standardization Program
PPG:	postprandial plasma glucose／食後血漿グルコース
2h-PPG:	2-hour postprandial plasma glucose／食後 2 時間血漿グルコース
PT:	preferred term／基本語
SE:	standard error／標準誤差
SGLT2:	sodium-glucose co-transporter-2／ナトリウム･グルコース共輸送体 2
SMPG:	self-measured plasma glucose／自己測定血漿グルコース
SMQ:	standardized MedDRA query／MedDRA 標準検索式
SOC:	system organ class／器官別大分類
SU:	sulfonylurea／スルホニルウレア
TEAE:	treatment-emergent adverse event
TZD:	thiazolidinedione／チアゾリジン系薬剤

1　製品開発の根拠

1.1　申請適応症

本申請におけるインスリン グラルギン／リキシセナチド配合剤（以下、HOE901/AVE0010）は、既承認のインスリン グラルギン 100 単位/mL 製剤（以下、インスリン グラルギン）及びリキシセナチド製剤（以下、リキシセナチド）を 1：1 の配合比で混合した製剤（1 mL 中にインスリン グラルギン 100 単位及びリキシセナチド 100 μg 含有）であり、個々の患者の状態に合わせて用量調整が可能な 1 日 1 回投与の注射剤である。HOE901/AVE0010 の申請適応症は、「2 型糖尿病（インスリン グラルギン及びリキシセナチドの併用治療が適応となる患者）」である。

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)。平成 28 年（2016 年）国民健康・栄養調査結果の概要（厚生労働省健康局健康課）によると、糖尿病有病者は「糖尿病が強く疑われる者（ヘモグロビン A1c［HbA1c］［National Glycohemoglobin Standardization Program：NGSP 値］が 6.5%以上又は「糖尿病治療の有無」に「有」と回答した者）」が約 1,000 万人、「糖尿病の可能性を否定できない者（HbA1c［NGSP 値］が 6.0%以上 6.5%未満で、「糖尿病が強く疑われる者」以外の者）」が約 1,000 万人と推計されている (2)。

糖尿病の治療目標として、日本糖尿病学会では、合併症予防のために、HbA1c（NGSP 値）7%未満を目指した血糖管理を推奨している (3)。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ことが報告されている (4)。

本邦の糖尿病患者の 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、ストレスなどの環境因子及び加齢が関与して発症する。2 型糖尿病で最も重要な病態は、膵 β 細胞機能不全である。時間の経過とともに膵 β 細胞機能不全は進行し、経口血糖降下薬にも反応しなくなる (5), (6), (7), (8)。そのため、膵 β 細胞機能不全が進行すると、高血糖を是正するためにインスリンが導入される。また、適切な時期にインスリン導入を図り早期から良好な血糖コントロールを保つことは、膵β細胞機能を将来にわたって温存し、長期的に合併症を予防する観点からも必要である (9), (10), (11), (12), (13), (14)。

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。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薬（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、治療の強化として異なる作用機序の薬剤を上乗せし、2 種類以上の薬剤による併用療法を開始する (3)。この併用療法の中にはグルカゴン様ペプチド 1（GLP-1）受容体作動薬と基礎インスリンとの併用療法も含まれる。

GLP-1 受容体作動薬は、低血糖又は体重増加のリスクを高めることなく血糖コントロールを改善するが、胃腸障害の発現リスクが比較的高い (15)。また、投与量は患者の状態に応じて適宜増減可能であるが、通常は固定用量で用いる。一方、基礎インスリンは、個々の患者の状態に合わせて用量調整することにより血糖コントロールを改善するが、低血糖及び体重増加のリスクを伴う。低血糖及び体重増加のリスクに対する懸念等のために、多くの患者でインスリンの治療開始又は強化の時期が遅れて十分な血糖コントロールが得られていない (10), (14), (16)。既に基礎インスリンを用いて治療しているが、十分な血糖コントロールが得られていない患者に対しては、超速効型インスリン又は GLP-1 受容体作動薬を併用することができるが、いずれの場合にも、注射回数が増える。

近年、複数の新規治療薬が使用可能となり、画一的な治療ではなく個々の患者の病態に応じた治療が可能となった (17)。2 型糖尿病の治療は、早い段階で適切な併用療法を検討する方向に進んでいる (18)。HOE901/AVE0010 は、この治療法に基づいた配合剤であり、目標血糖値に達するようインスリン グラルギンの用量を適切に調整する際に、同時に GLP-1 受容体作動薬であるリキシセナチドの用量も細かく調整することができる。インスリン グラルギンが基礎インスリン（持効型溶解インスリン）として主に空腹時血糖をコントロールするのに対して、リキシセナチドは GLP-1 受容体作動薬として主に食後血糖をコントロールする (15), (19), (20), (21), (22)。そのため、HOE901/AVE0010 は、1 回の投与で空腹時血糖と食後血糖のいずれも改善することが期待される。また、HOE901/AVE0010 は、インスリン グラルギン及びリキシセナチドを 1 回で同時に投与することができ、各単剤を併用するよりも注射回数が少なく、患者にとって利便性が向上することも期待される。投与の複雑さを低減しながら、配合成分の各単剤投与時と比較して良好な血糖コントロールが得られ、基礎インスリン単剤投与時に懸念される低血糖及び体重の増加のリスクを軽減し、用量を細かく調整することからリキシセナチド単剤投与時に懸念される胃腸障害のリスクを軽減することも期待される（図 1）。

なお、インスリン グラルギン（100 単位/mL 製剤）は、基礎インスリン（持効型溶解インスリン）製剤であり、2000 年以降、米国、欧州、及び日本を含めて 100 以上の国と地域で承認されている。日本では、ランタス注 100 単位/mL、ランタス注カート、ランタス注ソロスターとして販売されている。リキシセナチドは、GLP-1 受容体作動薬であり、2013 年以降、欧州、日本、及び米国を含めて 70 以上の国と地域で承認されている。日本では、リキスミア皮下注 300 µg として販売されている。

HOE901/AVE0010 は、米国では 2016 年 11 月 21 日に販売名 Soliqua 100/33（1 mL 中にインスリン グラルギン 100 単位及びリキシセナチド 33 µg 含有）として初めて承認され、欧州では 2017 年 1 月 11 日に販売名 Suliqua（1 mL 中にインスリン グラルギン 100 単位及びリキシセナチド 50 µg 含有並びにインスリン グラルギン 100 単位及びリキシセナチド 33 µg 含有）として承認を取得した。

図 1 - HOE901/AVE0010 の配合意義



1.2.1.1 薬理学的分類及び作用機序

HOE901/AVE0010に配合されているインスリン グラルギン及びリキシセナチドの薬理学的分類及び作用機序は以下のとおりである。

<u>インスリン グラルギン</u>

インスリン グラルギンは、遺伝子組換えにより、ヒトインスリンのB鎖30位に2つのアルギニン残基を付加し、A鎖21位のアミノ酸をアスパラギンからグリシンに置換したインスリンアナログであり、化学名は 21^{A}-glycine-30^{B}a-L-arginine-30^{B}b-L-arginine-human insulin である。

インスリン グラルギンの持効性は、組織pHでの溶解度が低いことに起因する。インスリン グラルギンは、酸性の注射液中では完全に溶解しているが、皮下投与すると、無晶性沈殿物を形成し、ここから少量ずつ持続的に放出される。インスリン グラルギンは、インスリン受容体への結合を介して作用する。インスリン グラルギンを含むインスリンの主な作用は、糖代謝の調節である。インスリン及びインスリンアナログは末梢(特に骨格筋及び脂肪組織)でのグルコース取込みを促進するとともに、肝臓でのグルコースの産生を抑制することにより、血糖値を低下させる。また、インスリンには、脂肪細胞での脂肪分解を阻害し、たん白質の異化を抑制し、たん白合成を促進させる作用がある。

リキシセナチド

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 (23)。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 (24)。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 (25), (26)。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。GLP-1 は、体内に広く存在する内因性たん白分解酵素の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）(27)。

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、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し、血糖降下作用を発揮する。

HOE901/AVE0010 は、1 回の投与でインスリン グラルギンによる空腹時血糖のコントロールとリキシセナチドによる食後血糖のコントロールのいずれも期待できる新たな治療の選択肢として考えられる。

1.2.2 臨床開発計画

本申請の臨床データパッケージは図 2に示したとおりであり、12 試験（第 I 相試験 6 試験、第 II 相試験 1 試験、第 III 相試験 5 試験）で構成される。このうち、PDY14115 試験（第 I 相試験）、並びに EFC14112 試験、EFC14114 試験、及び EFC14113 試験（いずれも第 III 相試験）は国内で実施した試験である。

本臨床データパッケージに含まれる臨床試験の概要を表 1に、全臨床試験一覧表を[Module 5.2]に示した。

第 I 相試験では、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした PDY14115 試験を評価資料とした。HOE901/AVE0010 は 1：1 の配合比で 5 単位/5 µg ～ 20 単位/20 µg（1 単位/1 µg 刻みで患者個々に用量調整）を 1 日 1 回投与することを予定しており、インスリン グラルギンについてはこの用量範囲での有効性及び安全性が確立しているが、リキシセナチドについては 10 µg 未満の用量範囲での日本人における有効性は確立していないことから、PDY14115 試験では、HOE901/AVE0010 の 5 単位/5 µg 及び 10 単位/10 µg を皮下投与したときのリキシセナチドの薬力学パラメータをプラセボ及びインスリン グラルギン単剤 5 単位の薬力学パラメータと比較すること、並びに HOE901/AVE0010 投与時の血漿中リキシセナチドの薬物動態を検討することを目的とした。また、外国人 1 型糖尿病患者を対象とした BDR10880 試験及び BDR11578 試験、並びに外国人健康被験者を対象とした BDR11540 試験、BDR12547 試験、及びリキシセナチド単剤投与による PDY12545 試験を参考資料として用いた。

第II相（Proof of concept）試験では、インスリン未治療の外国人2型糖尿病患者を対象としたACT12374試験を参考資料として用いた。

第III相試験では、経口血糖降下薬の投与では十分な血糖コントロールが得られないインスリン未治療の日本人2型糖尿病患者を対象としたEFC14112試験及びEFC14114試験、並びに基礎インスリンと経口血糖降下薬の投与では十分な血糖コントロールが得られないインスリン既治療の日本人2型糖尿病患者を対象としたEFC14113試験を評価資料とした。EFC14112試験、EFC14114試験、及びEFC14113試験では、ベースラインから投与後26週時までのHbA1cの変化量を有効性評価の指標として、対照薬（配合成分の各単剤）に対するHOE901/AVE0010の優越性を検証することを主要目的とした。さらに、EFC14112試験では、52週間の長期投与時の安全性の評価とともに、有効性も記述的に評価した。また、インスリン未治療の外国人2型糖尿病患者を対象としたEFC12404試験及びインスリン既治療の外国人2型糖尿病患者を対象としたEFC12405試験を参考資料として用いた。医療現場で用いられているインスリン グラルギンの1日投与量の違いから、国内試験ではインスリン グラルギン及びリキシセナチドを1：1の配合比で混合した製剤を、海外第III相試験ではインスリン グラルギン及びリキシセナチドを2：1及び3：1の国内試験とは異なる配合比で混合した製剤を用いた。したがって、本申請では、海外第III相試験は安全性評価のための参考資料とした。

本邦におけるHOE901/AVE0010の配合比の設定根拠を[Module 2.7.3 の 4 項]に示した。

図 2 - 臨床データパッケージ

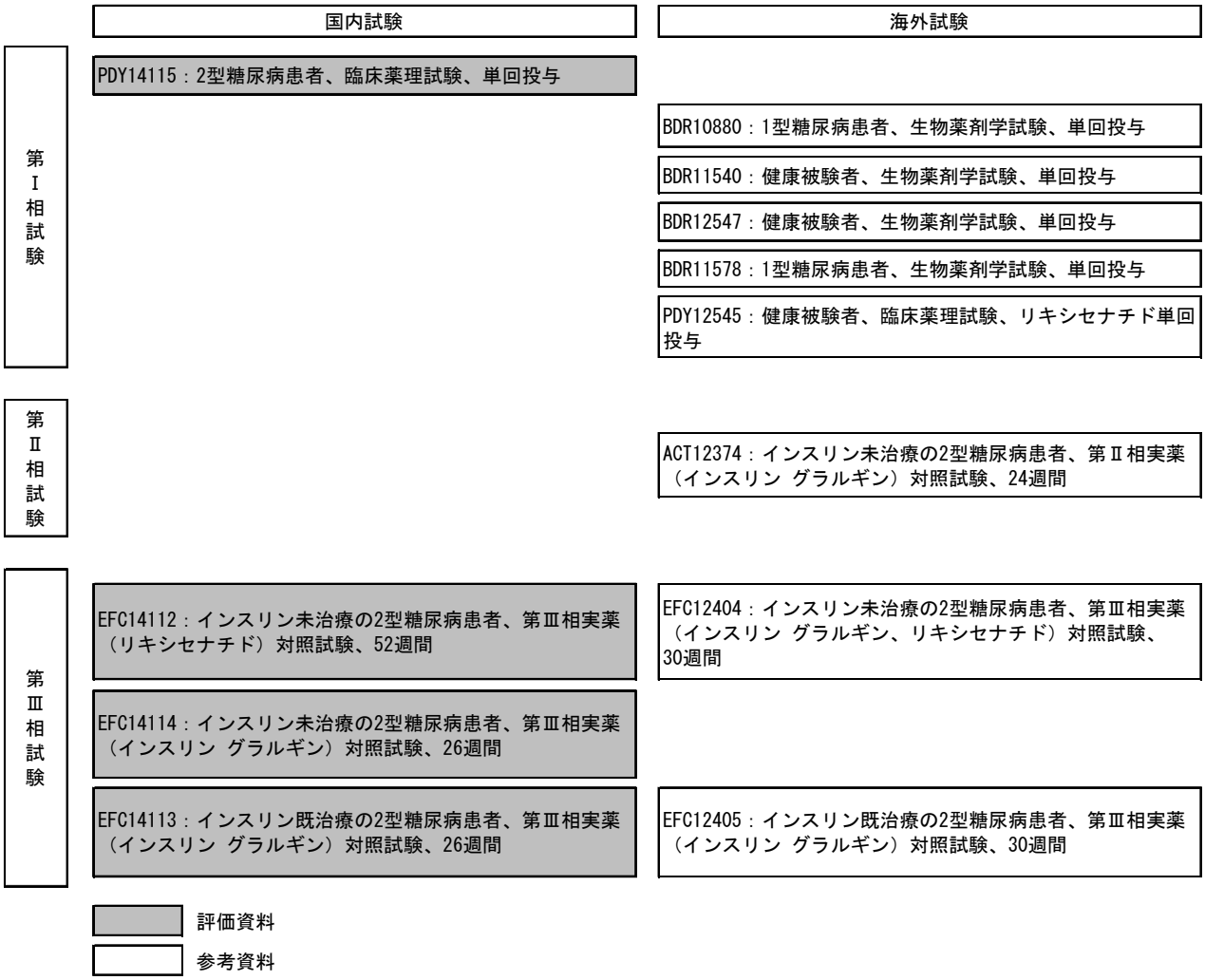


表 1 - 臨床データパッケージに含まれる臨床試験の概要

試験	ランダム化された被験者／患者数	対照の種類	対象集団	インスリングラルギン及びリキシセナチドの配合比	主な目的
第 I 相試験					
PDY14115（評価資料）	20	プラセボ対照 実薬対照（インスリングラルギン）	日本人 2 型糖尿病患者	1：1 （1 単位/1 μg）	薬物動態・薬力学
BDR10880（参考資料）	43	実薬対照（インスリングラルギン及びリキシセナチド同時投与）	外国人 1 型糖尿病患者	3：2 （1.5 単位/1 μg）、 4：1 （4 単位/1 μg）	薬物動態・薬力学
BDR11540（参考資料）	24	実薬対照（リキシセナチド）	外国人健康被験者	1：4 （0.25 単位/1 μg）、 1：2 （0.5 単位/1 μg）	薬物動態
BDR12547（参考資料）	16	非対照	外国人健康被験者	1：2 （0.5 単位/1 μg）、 1：1 （1 単位/1 μg）、 2：1 （2 単位/1 μg）	薬物動態
BDR11578（参考資料）	23	実薬対照（インスリングラルギン及びリキシセナチド同時投与）	外国人 1 型糖尿病患者	0.6 単位/kg：20 μg	薬物動態・薬力学
PDY12545（参考資料）	20	プラセボ対照	外国人健康被験者	（リキシセナチド 2.5 μg、5 μg、10 μg、20 μg）	薬物動態・薬力学
第 II 相試験					
ACT12374（参考資料）	323	実薬対照（インスリングラルギン）	外国人 2 型糖尿病患者（メトホルミンの投与で血糖コントロール不十分）	2：1 （2 単位/1 μg）	有効性・安全性

試験	ランダム化された被験者／患者数	対照の種類	対象集団	インスリングラルギン及びリキシセナチドの配合比	主な目的
第 III 相試験					
EFC14112（評価資料）	321	実薬対照（リキシセナチド）	日本人 2 型糖尿病患者（経口血糖降下薬の投与で血糖コントロール不十分）	1：1（1 単位/1 μg）	有効性・安全性
EFC14114（評価資料）	521	実薬対照（インスリングラルギン）	日本人 2 型糖尿病患者（経口血糖降下薬の投与で血糖コントロール不十分）	1：1（1 単位/1 μg）	有効性・安全性
EFC14113（評価資料）	512	実薬対照（インスリングラルギン）	日本人 2 型糖尿病患者（基礎インスリンと経口血糖降下薬の投与で血糖コントロール不十分）	1：1（1 単位/1 μg）	有効性・安全性
EFC12404（参考資料）	1170	実薬対照（インスリングラルギン、リキシセナチド）	外国人 2 型糖尿病患者（メトホルミン又はメトホルミンと他の経口血糖降下薬 1 剤の投与で血糖コントロール不十分）	2：1（2 単位/1 μg）、3：1（3 単位/1 μg）	有効性・安全性
EFC12405（参考資料）	736	実薬対照（インスリングラルギン）	外国人 2 型糖尿病患者（基礎インスリン又は基礎インスリンと経口血糖降下薬の投与で血糖コントロール不十分）	2：1（2 単位/1 μg）、3：1（3 単位/1 μg）	有効性・安全性

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 EC 指令 2001/20/EC の倫理原則にも従った。

1.2.3 規制当局との対面助言等の経緯

HOE901/AVE0010 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実施した（[Module 1.13.2-1 医薬品第 II 相試験終了後相談（オーファン以外）議事録]、[Module 1.13.2-2 医薬品対面助言事後相談議事録]）。本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。

1.2.3.1 医薬品第 II 相試験終了後相談（オーファン以外）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）

本申請における[redacted]の充足性について相談し、[redacted]の適切性を十分に説明でき、[redacted]試験（[redacted]試験、[redacted]試験、[redacted]試験、及び[redacted]試験）か

ら期待される結果が得られるとの前提であれば、相談者が提案した[redacted]案（[redacted]試験、[redacted]試験、[redacted]試験、及び[redacted]試験を[redacted]とする案）[redacted]承認申請を行うことは可能と考えるとの助言を得た。また、[redacted]試験を[redacted]実施することは受入れ可能と考えるとの助言を得た。[redacted]試験の[redacted]の妥当性について協議した結果、[redacted]試験及び[redacted]試験の[redacted]を再検討することとなった。

1.2.3.2 医薬品対面助言事後相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）

[redacted]試験及び[redacted]試験の[redacted]に関する受入れ可能性について相談した。その結果、医薬品医療機器総合機構より、[redacted]試験では、患者の安全性が確保されることを前提とすれば、[redacted]試験と同様に[redacted]を設定せず、[redacted]に変更することは、受入れ可能と考えるとの意見を得た。また、[redacted]試験では、[redacted]に変更すること及び[redacted]を[redacted]（[redacted]）、[redacted]（[redacted]）とすることは、受入れ可能と考えるとの意見を得た。

2　生物薬剤学に関する概括評価

HOE901/AVE0010 を用いた生物薬剤学試験の詳細は、[Module 2.7.1]に記載した。外国人健康被験者又は 1 型糖尿病患者を対象とした第 I 相単回投与試験において種々の配合比の HOE901/AVE0010 を評価した。

生物薬剤学試験では、配合剤として投与したときのインスリン グラルギン及びリキシセナチドの薬物動態（PK）への影響を検討した。なお、試験には、インスリン グラルギンの用量、リキシセナチドの用量及び配合比を幅広く網羅した HOE901/AVE0010 を用いた。

固定比率の HOE901/AVE0010（BDR10880 試験及び BDR12547 試験）、及び個別に用量調整するインスリン グラルギンと固定用量のリキシセナチドの配合剤（BDR11578 試験及び BDR11540 試験）の 2 つの異なる配合方法を評価した。その後、個々の注入器の医療現場での技術的な実行可能性を考慮して、以降の臨床開発では固定比率の HOE901/AVE0010 を選択し、個別に用量調整するインスリン グラルギンと固定用量のリキシセナチドの配合剤の検討は行わなかった。

第 I 相試験 2 試験（BDR10880 試験及び BDR12547 試験）における HOE901/AVE0010 の固定比率は、申請予定製剤の配合比を含む第 II/III 相試験で評価した配合比を網羅しており、生物薬剤学的試験における HOE901/AVE0010 の PK はこれら 2 試験の結果を基に評価した。

- 外国人 1 型糖尿病患者を対象とした正常血糖クランプ試験である BDR10880 試験では、2 種類の配合比の HOE901/AVE0010（1.5 単位/1 µg 及び 4 単位/1 µg）の相対的バイオアベイラビリティ及び活性を評価し、インスリン グラルギン及びリキシセナチドを同時投与した場合と比較した。
- 外国人健康被験者を対象とした BDR12547 試験では、複数用量のインスリン グラルギンと固定用量のリキシセナチド（20 µg）を含む、配合比が異なる HOE901/AVE0010（0.5 単位/1 µg、1 単位/1 µg、及び 2 単位/1 µg）投与時の相対的バイオアベイラビリティを評価した。

両試験では、申請予定製剤中の配合比及び配合濃度を含む固定比率の HOE901/AVE0010 を投与したときのリキシセナチドの PK を評価した。BDR10880 試験で検討した配合比は広範囲を網羅できるように選択された。これは、検討する配合比の上限と下限を広く設定することで、相互作用の有無を広範囲の配合比にわたり検討するためであった。この広範囲の配合比で観察された PK の相互作用及び薬力学（PD）への影響の臨床的関連性を評価することは、全用量範囲を評価する上で適切と考えられた。この方法の妥当性は、1.7 単位/1 µg～2.8 単位/1 µg の配合比を用いた BDR11578 試験の結果から裏付けられた。BDR11578 試験で観察された PK の相互作用の程度及び PD に対する影響は、BDR10880 試験及び BDR12547 試験の結果から予測できる範囲であった。

また、BDR10880 試験では、HOE901/AVE0010 を投与したときのインスリン グラルギン及びリキシセナチドの PK を、各薬剤を同時投与したときの PK と比較した。本試験（外国人 1 型糖尿病患者を対

象とした試験）では、正常血糖クランプ法によるグルコース注入率（GIR）により評価した糖力学的（glucodynamic）活性についても比較した。

以下に、生物薬剤学試験の結果を要約する。

- リキシセナチドの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）は、HOE901/AVE0010 又はインスリン グラルギン及びリキシセナチド同時投与にかかわらず同程度であった（BDR10880 試験）。インスリン グラルギン及びリキシセナチド同時投与と比較して、HOE901/AVE0010 投与時のリキシセナチドの C_{max} は 22%～34%低下した。
- インスリン グラルギン及びリキシセナチド同時投与及び HOE901/AVE0010 投与時のリキシセナチドの曝露量（AUC）は同程度であったことから、リキシセナチドの PK において認められたわずかな差は、臨床的に意味のあるものではないと考えられる。
- HOE901/AVE0010 の配合比は、HOE901/AVE0010 におけるリキシセナチドの PK に影響しなかった。
- HOE901/AVE0010 の配合比にかかわらず、配合剤としての投与はインスリン グラルギンの PK に意味のある影響を与えなかった。

したがって、インスリン グラルギンとリキシセナチドは固定比率の配合剤での使用に適していると考えられる。なお、国内臨床試験に使用した全ての HOE901/AVE0010 製剤は、市販予定製剤と成分分量が同一である。

3　臨床薬理に関する概括評価

HOE901/AVE0010 は、個々の患者の必要量に従って用量調整が可能な製剤として設計されている。HOE901/AVE0010 の用量調整は基礎インスリンの場合と同様に行うため、リキシセナチドの用量は、インスリン グラルギンの用量に従う。そのため、HOE901/AVE0010 の第 I 相試験（生物薬剤学試験）の目的は、インスリン グラルギン及びリキシセナチドを同時投与したときと比較してインスリン グラルギン及びリキシセナチドを配合剤として投与したときの PK 及び PD の特徴を明らかにすることであった。

HOE901/AVE0010、インスリン グラルギン及びリキシセナチドを同時投与したときの PK（相対バイオアベイラビリティ）及び PD（GIR）を評価した試験を[Module 2.7.1]に、リキシセナチド（単剤）、HOE901/AVE0010 を投与したときの PK 及び PD を評価した試験を[Module 2.7.2]に記載した。

3.1　薬物動態

3.1.1　インスリン グラルギンの薬物動態

3.1.1.1　単回投与時の薬物動態

BDR10880 試験において HOE901/AVE0010 を 1.5 単位/1 µg 及び 4 単位/1 µg の比率で単回投与したとき、インスリン グラルギンの相対的バイオアベイラビリティは、リキシセナチド及びインスリン グラルギンを同時投与したときと同程度であり、AUC_{0-24} の比は、それぞれ 0.86 及び 0.88 であった。

HOE901/AVE0010 の投与は、インスリン グラルギンの PK に対して臨床的に意味のある影響を与えなかった[Module 2.7.2 の 3.1 項]。インスリン グラルギン自体の PK は、注射剤中のインスリン グラルギンの濃度に依存し、100 単位/mL の溶液について十分に特徴が明らかにされている[Module 1.13.1-2 ランタス注カート、ランタス注キット資料概要]。

3.1.1.2　定常状態－蓄積比

インスリン グラルギン単剤の反復投与後、蓄積性は認められなかった[Module 1.13.1-2 ランタス注カート、ランタス注キット資料概要]。リキシセナチドは、HOE901/AVE0010 を投与したときにインスリン グラルギンの PK に意味のある影響を与えないことが明らかになっている[Module 2.7.1]。そのため、HOE901/AVE0010 を投与したときのインスリン グラルギンの蓄積性については検討しなかった。

3.1.1.3　用量比例性

BDR10880 試験及び BDR11578 試験では、HOE901/AVE0010 を投与又はインスリン グラルギン及びリキシセナチドを同時投与したときのインスリン グラルギンの AUC は、インスリン グラルギンの用量に伴い増加した（BDR10880 試験では 0.4 単位/kg、BDR11578 試験では 0.6 単位/kg）。用量比例性の統計解析は実施しなかった。

3.1.2 リキシセナチドの薬物動態

3.1.2.1 単回投与時の薬物動態

リキシセナチドの AUC は、HOE901/AVE0010 とインスリン グラルギン及びリキシセナチドの同時投与で同程度であった。リキシセナチドの C_{max} はインスリン グラルギン及びリキシセナチドを同時投与したときと比較して、HOE901/AVE0010 では 22%～34%低下した。t_{max} の中央値は、同時投与の約 2.0 時間と比較して HOE901/AVE0010 で 2.5～3.0 時間であった。

BDR12547 試験において HOE901/AVE0010 投与後のリキシセナチドの吸収は速やかであり、インスリン グラルギンとリキシセナチドの比に影響されなかった。リキシセナチドの吸収量（AUC）及び C_{max} は、インスリン グラルギンとリキシセナチドの比に影響されなかった。見かけの分布容積（V_z/F）は 93 ～102 L であり、見かけの全身クリアランス（CL/F）は 28～30 L/h であった。

3.1.2.2 定常状態－蓄積比

抗リキシセナチド抗体陰性の被験者では HOE901/AVE0010 投与時のリキシセナチドの PK プロファイルは、投与後約 2.0～3.0 時間に C_{max} に達し、投与後 24 時間未満で定量限界を十分に下回る値に減少した。したがって、HOE901/AVE0010 の 1 日 1 回反復投与後にリキシセナチドの意味のある蓄積は生じないと予想され、HOE901/AVE0010 投与時の定常状態における蓄積性については検討しなかった。

3.1.2.3 用量比例性

BDR10880 試験では 1 型糖尿病患者を対象として HOE901/AVE0010 をインスリン グラルギン約 30 単位及びリキシセナチド約 8 µg 及び約 21 µg の用量で単回投与した。リキシセナチドの AUC の用量（2.6 倍増加）に対する解析結果から、リキシセナチドの AUC は用量に比例して増加することが示された[Module 2.7.2 の表 7]。一方、C_{max} は用量比例性を下回る上昇を示し、これは、リキシセナチドとインスリン グラルギン同時投与後においても同様の挙動が観察された。C_{max} の用量比例性を下回る上昇は、リキシセナチド単剤を投与した PDY12545 試験で認められた所見と一致している[Module 2.7.2 の表 6]。

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした PDY14115 試験においてリキシセナチド 5 µg 及び 10 µg を含む HOE901/AVE0010 の 2 用量（5 単位/5 µg 及び 10 単位/10 µg）を投与したとき、リキシセナチドの AUC 及び C_{max} は用量に比例して増加することが認められた。

3.1.2.4 他剤の薬物動態に対するリキシセナチドの影響

リキシセナチドはペプチドであることから、チトクローム P450（CYP）アイソザイムを誘導又は阻害する可能性はないと考えられる。リキシセナチドに既知の胃内容排出遅延作用があることから、薬物相互作用試験では、リキシセナチド単剤投与が併用薬の曝露量及び吸収速度に影響を及ぼす可能性を検討した。リキシセナチドによって誘導される胃内容排出遅延により、モデル薬物（アセトアミノフェン）の吸収速度（C_{max} 及び t_{max}）が低下したが、リキシセナチドが 2 型糖尿病患者で多く使用さ

れている薬剤（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を含む）の曝露量に対して臨床的に意味のある影響は認められなかった（[Module 1.13.1-4 リキスミア皮下注 300 µg CTD 第 2 部、添付資料一覧]）。したがって、リキシセナチドと併用投与する薬剤の用量調整は不要であり、有効性が閾値濃度に左右される薬剤を服薬する場合は、リキシセナチド投与の 1 時間以上前か、胃内容排出遅延作用が消失する皮下投与後 11 時間以降に行わなければならない。詳細は[Module 1.13.1-4 リキスミア皮下注 300 µg CTD 第 2 部、添付資料一覧]を参照する。HOE901/AVE0010 として投与した場合に、リキシセナチド単剤投与と比較してリキシセナチドの C_{max} が減少するが、その他の曝露量に変化はないことから、HOE901/AVE0010 として投与した場合でも胃内容排出に対して臨床的に関連する異なる影響を与えないと考えられる。したがって、リキシセナチド投与に関連する併用薬の投与時間に関する推奨事項は HOE901/AVE0010 にも適用される。

3.1.3 インスリン グラルギンとリキシセナチド間の相互作用

インスリン グラルギン及びリキシセナチドはペプチドであることから、標準的なたん白質分解過程により、短いペプチド及びアミノ酸に分解される。いずれのペプチドも CYP アイソザイムにより代謝されるとは考えにくい。インスリン グラルギンは、ヒトインスリンと同様に消失すると考えられる。したがって、インスリン グラルギンの消失の最初の過程は、インスリン受容体に結合することであり、肝臓がインスリンを排泄する主要な臓器であると考えられる。リキシセナチドは腎ろ過後の尿細管再吸収と代謝分解により消失すると考えられる。たん白質分解過程及び分解経路が異なることから、循環血中のインスリン グラルギンとリキシセナチドの相互作用は考えにくい。リキシセナチドの初回承認申請時の健康被験者を対象とした第 I 相試験 2 試験（BDR6864 試験及び POP6053 試験）、並びに 2 型糖尿病患者を対象とした第 II 相 2 試験（PDY6797 試験及び DRI6012 試験）及び第 III 相試験 3 試験（EFC6015 試験、EFC6018 試験及び EFC10887 試験）を併合したリキシセナチド単剤投与時のデータに基づくポピュレーション PK モデルを用い、日本人 2 型糖尿病患者にリキシセナチド単剤又は HOE901/AVE0010 を反復投与した EFC14112 試験におけるリキシセナチドの PK を、Maximum A Posteriori (MAP)に基づくベイズ推定（以下、MAP ベイズ推定）の方法により評価した。HOE901/AVE0010 投与時とリキシセナチド単剤投与時において、リキシセナチドの PK パラメータの推定値を比較したとき、大きなばらつきがあったものの、顕著な差は見られず（<15%）、また、曝露量の推定値においても、明らかな差は認められなかった。HOE901/AVE0010 投与時の曝露量の推定値にはリキシセナチド単剤投与時に比べ減少する傾向が見られたが、わずかであった（AUC 及び C_{max} でそれぞれ、–13%及び–15%、[Module 2.7.2 の 2.3.3 項]）。この傾向は、リキシセナチドを HOE901/AVE0010 として投与した場合の吸収過程における影響を反映している可能性が考えられるが、臨床的に意味のある変化ではないと考える。

3.1.4 注射部位

HOE901/AVE0010 投与後、個々の成分の PK に対する影響は、主に注射部位の皮下組織における相互作用に起因している。皮下組織におけるこのような相互作用は、注射部位自体とは無関係であると

考えられる。したがって、HOE901/AVE0010 投与後に様々な注射部位がインスリン グラルギン及びリキシセナチドの PK に及ぼす影響を検討するための試験は実施しなかった。個々の成分の開発プログラムから得られた情報に基づき、HOE901/AVE0010 は大腿部、腹部及び上腕部に投与することが可能である。さらに、注射部位は 1 回の注射ごとに所定の範囲内で変更しなければならない。所定の範囲内で注射部位を継続的に変更することにより、注射部位でのリポジストロフィーを低減又は予防する一助になると考えられる。

3.2 薬力学

3.2.1 インスリン グラルギン単剤

臨床薬理試験の結果から 1 型糖尿病又は 2 型糖尿病患者へのインスリン グラルギン 1 日 1 回投与は、HbA1c の低下に基づき評価した血糖コントロールの維持に有効であることが明らかになった。インスリン グラルギンの糖力学的作用は、皮下投与部位からの緩徐で予測可能な吸収の結果であり、明らかなピークがない緩やかな時間－作用プロファイルをもたらす[Module 1.13.1-2 ランタス注カート、ランタス注キット資料概要]。

3.2.2 リキシセナチド単剤

リキシセナチド単剤を使用した臨床試験の結果から食後血漿グルコース（PPG）レベルの顕著な低下、胃内容排出の持続的遅延、並びに 2 型糖尿病患者のグルカゴン分泌抑制作用等の強力な GLP-1 受容体作動と一致した PD 作用が示されている（DRI6012 試験及び ACT6011 試験[Module 1.13.1-4 リキスミア皮下注 300 µg CTD 第 2 部、添付資料一覧]）。

日本におけるリキスミア皮下注 300 µg の初回医薬品製造販売承認申請後に実施された PDY12545 試験では、健康被験者を対象としてリキシセナチド 2.5、5、10 及び 20 µg を単回皮下投与し、リキシセナチド投与後 1 時間に標準的な高炭水化物食を与え、胃内排出のマーカーであるアセトアミノフェンを食事開始時（リキシセナチド投与後 1 時間）に経口投与した。

PDY12545 試験における曝露量－効果関係（PK/PD）からリキシセナチド 5 µg 投与において PPG 推移及びインスリンレベルの顕著な低下、胃内容排出の遅延が示された。本試験において、食事負荷後、PPG 推移の減少に対応して、インスリン分泌は用量依存的に投与後 3 時間まで減少し、作用機序として胃内容排出の遅延が裏付けられた。 胃内容排出の遅延は、食事由来のグルコースの吸収を延長し、PPG の推移を抑えることが可能であり、本試験におけるリキシセナチドによる PPG の顕著な低下は、胃内容排出の有意な遅延に関連すると考えられる。 PPG に対する最大効果はリキシセナチド 10 µg で認められ、リキシセナチド 20 µg は胃内容排出の最大遅延を示した。

3.2.3 HOE901/AVE0010

BDR10880 試験では正常血糖クランプ条件下で外国人 1 型糖尿病患者を対象としてインスリン グラルギンの PD を検討した。2 用量の HOE901/AVE0010（インスリン グラルギン 0.4 単位/kg + リキシセ

ナチド 0.264 µg/kg 及びインスリン グラルギン 0.4 単位/kg + リキシセナチド 0.100 µg/kg）投与後 0～24 時間の GIR の時間－曲線下面積（GIR-AUC$_{0-24}$）を使用して PD 活性を評価した。

HOE901/AVE0010 のインスリン グラルギン及びリキシセナチド同時投与に対する GIR-AUC$_{0-24}$ 及び GIR$_{max}$ の幾何平均の比及び 90%信頼区間は、0.4 単位/kg +0.264 µg/kg 投与時でそれぞれ 0.95（90%信頼区間：0.76～1.18）及び 0.99（90%信頼区間：0.86～1.14）、0.4 単位/kg +0.100 µg/kg 投与時でそれぞれ 0.83（90%信頼区間：0.61～1.12）及び 0.85（90%信頼区間：0.76～0.95）であった（[Module 2.7.1 の表 8]及び[Module 2.7.1 の表 9]）。正常血糖クランプ条件下では、インスリン グラルギン溶液へのリキシセナチドの追加がインスリン グラルギンの PD に及ぼす影響はほとんどないことを示唆している。

PDY14115 試験では、日本人 2 型糖尿病患者において PPG に対する HOE901/AVE0010 の効果を検討した（[Module 2.7.2 の 2.2.1 項]）。HOE901/AVE0010 の単回投与によりプラセボと比較して平均血漿グルコース濃度の明らかな用量依存的な減少が認められた。HOE901/AVE0010 の 2 用量はプラセボと比較して PPG-AUC$_{0-2}$ が用量依存的に有意に減少した。HOE901/AVE0010（5 単位/5 µg）単回投与により、インスリン グラルギン 5 単位と比較して PPG が有意に減少した。インスリン グラルギン 5 単位の PPG 低下作用はわずかであり、リキシセナチドが HOE901/AVE0010（5 単位/5 µg）の PPG 低下作用に寄与するものと考えられる。リキシセナチド 10 µg を含む HOE901/AVE0010（10 単位 /10 µg）投与後の PPG 低下作用はさらに顕著であった。

3.3 薬物動態及び薬力学に関する考察及び結論

HOE901/AVE0010 の投与は、インスリン グラルギン及びリキシセナチドの配合比とは関係なく、インスリン グラルギンの PK に対して臨床的に意味のある影響を与えなかった。インスリン グラルギン溶液にリキシセナチドを追加しても、インスリン グラルギンの薬力学に意味のある影響は認められなかった。

リキシセナチドの AUC は、HOE901/AVE0010 又はリキシセナチド単剤に関わらず同程度であった。インスリン グラルギン及びリキシセナチドを同時投与したときと比較して、リキシセナチドの C$_{max}$ は、22%～34%低下した。MAP ベイズ法を用いた HOE901/AVE0010 投与時の曝露量の推定値においてもリキシセナチド単剤投与時に比べ減少する傾向がみられたが、わずかであった（AUC 及び C$_{max}$ でそれぞれ、–13%及び–15%）。この傾向は、リキシセナチドを HOE901/AVE0010 として投与した場合の吸収過程における影響を反映している可能性が考えられるが、臨床的に意味のある変化ではないと考える。

HOE901/AVE0010 とその単剤成分間の PK の差は、リキシセナチドのインスリン分泌促進作用及び胃内容排出の持続的遅延に関して臨床的に意味がないと考えられる。

リキシセナチド単剤の試験（ACT6011 試験）結果から、外国人 2 型糖尿病患者にリキシセナチドを 5、10 及び 20 µg の用量で 1 日 1 回（食前）投与したとき PPG が有意に低下することが示された。さらに DRI6012 試験では、リキシセナチド 5～20 µg における有意な PPG 低下作用により、13 週間投与したとき、プラセボと比較して HbA1c の有意な低下が認められた。これらの試験の詳細については[Module

1.13.1-4 リキスミア皮下注 300 µg CTD 第 2 部、添付資料一覧]に示した。また、外国人健康被験者を対象とした PDY12545 試験ではリキシセナチド 5、10 及び 20 µg を単回投与したとき、プラセボと比較して胃内容排出が有意に遅延し（アセトアミノフェン吸収により測定）、同時に PPG が有意に低下した。

HOE901/AVE0010 の日本人 2 型糖尿病患者を対象とした PDY14115 試験においてインスリン グラルギンの PPG 低下作用はわずかであり、リキシセナチドが HOE901/AVE0010（5 単位/5 µg）の PPG 低下作用に寄与することが示唆された。また、リキシセナチド 10 µg を含む HOE901/AVE0010（10 単位 /10 µg）投与後の PPG 低下作用はさらに顕著であった。

上述の臨床薬理データより、HOE901/AVE0010 が、その治療原理として、インスリン グラルギン（主に空腹時血漿グルコース［FPG］に作用）及びリキシセナチド（主に PPG に作用）の相補的な治療利益を組み合わせることにより両成分の高血糖に対する相補的作用をもたらすものと考えられる。

4　有効性の概括評価

4.1　緒言

本申請の臨床データパッケージに含まれる有効性評価試験は、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 III 相試験（評価資料）3 試験（EFC14112 試験、EFC14114 試験、及び EFC14113 試験）である。

4.2　試験デザイン及び方法

国内第 III 相試験では、ベースラインから投与後 26 週時までの HbA1c の変化量を有効性評価の指標として、EFC14112 試験ではリキシセナチドに対する、EFC14114 試験及び EFC14113 試験ではインスリン グラルギンに対する HOE901/AVE0010 の優越性を検証することを主要目的とした。

HOE901/AVE0010 をインスリン グラルギン及びリキシセナチド 1：1（1 mL 中にインスリン グラルギン 100 単位及びリキシセナチド 100 µg 含有）の配合比とした根拠については[Module 2.7.3 の 4 項]に示した。

4.2.1　試験のデザイン

国内第 III 相試験は、経口血糖降下薬又は基礎インスリンと経口血糖降下薬の投与では十分な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病患者を対象とした非盲検、ランダム化、実薬対照、2 群、並行群間、多施設共同試験で、主要投与期間が 26 週間であり、HOE901/AVE0010 又は対照薬（配合成分の各単剤：リキシセナチド［EFC14112 試験］又はインスリン グラルギン［EFC14114 試験及び EFC14113 試験］）を 1：1 の割合で患者に割り付けた。EFC14112 試験では、更に 26 週間の安全性評価のための継続投与期間を設けた。

EFC14113 試験では 12 週間の導入期を設けて、スクリーニング開始前にインスリン グラルギン以外の基礎インスリンを使用していた場合には、導入期の開始時に、基礎インスリンをインスリン グラルギンに切り替えた。また、スクリーニング開始前にインスリン グラルギン 100 単位/mL 製剤を使用していた場合には、導入期の開始用量を導入期開始前日の 1 日投与量と同単位とした。導入期の期間中は、空腹時の自己測定血漿グルコース（SMPG）の値により用量調整を行った（4.2.3項）。メトホルミン以外の経口血糖降下薬を使用していた場合には、導入期の開始時に中止し、メトホルミンの投与のみを継続の上必要に応じて最適化した。また、スクリーニング開始前にメトホルミンを使用していなかった場合には、導入期の開始時よりメトホルミンの投与を開始した。

EFC14112 試験及び EFC14114 試験では、スクリーニング来院時に DPP-4 阻害剤を使用していた場合には、ランダム化時に投与を中止した。また、スクリーニング来院時の HbA1c が 8%未満の患者の場合には、ランダム化時にスルホニルウレア（SU）剤、速効型インスリン分泌促進剤、及びナトリウム・グルコース共輸送体 2（SGLT2）阻害剤の投与量を 50%以上減量（又は最小用量の場合には中止）した。

HOE901/AVE0010 と対照薬では、専用ペン型注入器が異なり、同一の注入器にすることはできなかったため、非盲検とした。治験薬の投与は非盲検で行ったものの、評価項目は客観的に収集したデータに基づいて評価され、有効性の主要評価項目は、治験の全ての期間を通じて個々の患者の投与群を盲検下にした上で評価された。

4.2.2 試験対象集団の選択

国内第 III 相試験では、経口血糖降下薬（EFC14112 試験及び EFC14114 試験［インスリン未治療患者対象試験］）又は基礎インスリンと経口血糖降下薬（EFC14113 試験［インスリン既治療患者対象試験］）の投与では十分な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病患者を対象とした。主な適格性基準を以下に示す。

- スクリーニング来院の 1 年以上前に 2 型糖尿病と診断された患者
- スクリーニング来院時の年齢が 20 歳以上の患者
- スクリーニング来院時の HbA1c が 7.5%以上 10%以下（EFC14112 試験）、スクリーニング来院時の HbA1c が 7.5%以上 9.5%以下（EFC14114 試験）、スクリーニング来院時及びランダム化前の導入期終了時の HbA1c が 7.5%以上 9.5%以下（EFC14113 試験）の患者
- スクリーニング来院時の FPG が 250 mg/dL（13.8 mmol/L）以下（EFC14112 試験）、180 mg/dL（10.0 mmol/L）以下（EFC14114 試験及び EFC14113 試験）の患者
- スクリーニング来院時の体格指数（BMI）が 15 kg/m^2 以上 40 kg/m^2 以下の患者
- 前治療として 1 剤又は 2 剤の以下の経口血糖降下薬（EFC14114 試験では、DPP-4 阻害剤使用の場合は 3 剤まで可）をスクリーニング来院前の 3 か月間一定用量で投与されていた患者
    - メトホルミン、SU 剤、速効型インスリン分泌促進剤、SGLT2 阻害剤、α-グルコシダーゼ阻害剤（α-GI）、DPP-4 阻害剤（以上、EFC14112 試験、EFC14114 試験、及び EFC14113 試験）、又はチアゾリジン系薬剤（TZD）（EFC14112 試験及び EFC14114 試験）
- スクリーニング来院前少なくとも 3 か月間、一定して基礎インスリンの 1 日 1 回投与（種類、投与時間、回数）を継続していた患者（EFC14113 試験）
- スクリーニング来院前少なくとも 1 か月間、基礎インスリンの 1 日総投与量が一定（± 20%）かつ 15 単位/日未満、ランダム化前直近の 3 日間に算出したインスリン グラルギンの 1 日平均投与量が 5 単位/日以上 15 単位/日未満の患者（EFC14113 試験）
- ランダム化前 7 日間の空腹時 SMPG の平均が 160 mg/dL（8.9 mmol/L）以下の患者（EFC14113 試験）

患者の安全性に関連する除外基準は、主に糖尿病の代謝性合併症又は膵臓疾患の既往歴に関連したものであり、アミラーゼ又はリパーゼが基準値上限の 3 倍を超える患者及びカルシトニンが 20 pg/mL（5.9 pmol/L）以上の患者、スクリーニング来院前 6 か月以内に入院を要する心筋梗塞、脳卒中、又は心不全の既往歴を有する患者、並びにスクリーニング来院時に高血圧が十分にコントロールされていない患者（収縮期血圧が 180 mm Hg 超又は拡張期血圧が 95 mm Hg 超）も除外した。

4.2.3 治験薬の投与方法

治験薬の投与方法は、以下のとおりである。

HOE901/AVE0010

1 日 1 回、朝食前の 1 時間以内（0～60 分）に、インスリン グラルギン 300 単位（100 単位/mL）、リキシセナチド 300 µg（100 µg /mL）を含有する 3 mL カートリッジを装填した再利用可能な HOE901/AVE0010 ペン型注入器（イタンゴ）を用いて皮下注射した。HOE901/AVE0010 は、1 単位/1 µg（インスリン グラルギン 1 単位／リキシセナチド 1 µg）刻みで投与量の設定が可能であり、許容される 1 日最大投与量を 20 単位/20 µg とした。

EFC14112 試験及び EFC14114 試験では、HOE901/AVE0010 の開始用量を 5 単位/5 µg とした。

また、EFC14113 試験では、導入期にインスリン グラルギンへの切替え又は用量調整を行った後、ランダム化時に HOE901/AVE0010 群に割り付けられた患者における開始用量は、ランダム化前日のインスリン グラルギンの 1 日投与量が 10 単位以下の場合には、ランダム化前日のインスリン グラルギンと同単位の HOE901/AVE0010（5 単位/5 µg 以上 10 単位/10 µg 以下）とし、ランダム化前日のインスリン グラルギンが 10 単位超の場合には、10 単位/10 µg とした。

用量調整アルゴリズム（[Module 2.7.3 の表 2]）に基づき、低血糖を伴うことなく、空腹時 SMPG の目標値 80～100 mg/dL（4.4～5.6 mmol/L）に達するよう週 1 回 HOE901/AVE0010 を用量調整した。

リキシセナチド

国内添付文書に基づき 1 日 1 回、朝食前の 1 時間以内（0～60 分）に、リキシセナチド 300 µg（100 µg/mL）を含有する 3 mL カートリッジを装填したディスポーザブルのペン型注入器を用いて皮下注射した。リキシセナチドは、10、15、又は 20 µg の投与量の設定が可能であった。

EFC14112 試験では、国内添付文書に基づき、リキシセナチド 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 回投与した。

20 µg で忍容性が認められない場合は、15 µg 又は 10 µg に減量することを可能とした。減量後 4 週間以内に増量の検討が必要とされたが、20 µg の維持用量に戻せない場合には、10 µg 又は 15 µg の用量で維持することを可能とした。10 µg で忍容性が認められない場合には、投与終了時の評価を行い、投与を中止することとした。

インスリン グラルギン

国内添付文書に基づき 1 日 1 回（朝食前又は就寝前）毎日ほぼ同時刻に、インスリン グラルギン 300 単位（100 単位/mL）を含有する 3 mL カートリッジを装填したディスポーザブルのインスリンペン型注入器（ランタス注ソロスター）を用いて皮下注射した。インスリン グラルギンは、1 単位刻みで投与量の設定が可能であり、許容される 1 日最大投与量を 20 単位とした。

EFC14114 試験では、インスリン グラルギンの開始用量を 5 単位とした。

また、EFC14113 試験では、導入期に、基礎インスリンとしてインスリン グラルギン（100 単位/mL 製剤）を用いた。スクリーニング開始前にインスリン グラルギン 100 単位/mL 製剤を使用していた場合には、導入期の開始用量を導入期開始前日の 1 日投与量と同単位とした。スクリーニング開始前にインスリン グラルギン 300 単位/mL 製剤を使用していた場合には、治験責任医師又は治験分担医師の判断で導入期の開始用量を減量することとした。スクリーニング開始前にインスリン グラルギン以外の基礎インスリンを使用していた場合には、インスリン グラルギンの開始用量を導入期開始前日の基礎インスリンの 1 日投与量と同単位とした。導入期の期間中は、低血糖を伴うことなく、空腹時 SMPG（週 3 回［導入期の終了時には週 4 回］以上測定）の平均値が 160 mg/dL（8.9 mmol/L）以下になるように用量調整した。ランダム化時に、インスリン グラルギン群に割り付けられた患者の開始用量は、ランダム化前日のインスリン グラルギンと同単位とした。

HOE901/AVE0010 と同一の用量調整アルゴリズム（[Module 2.7.3 の表 2]）に基づき、低血糖を伴うことなく、空腹時 SMPG の目標値 80～100 mg/dL（4.4～5.6 mmol/L）に達するよう週 1 回インスリン グラルギンを用量調整した。

HOE901/AVE0010、リキシセナチド、及びインスリン グラルギンは、腹部（腹壁の左右の前側部、左右の後側部）、大腿部、又は上腕部のいずれかの部位に皮下投与した。注射部位反応を避けるため、決められた部位の範囲内で注射位置をその都度変更することとした。

なお、許容される最大投与量で血糖コントロールが不十分な場合には、救済治療を検討することとした。

4.2.4　有効性の評価

国内第 III 相試験のいずれも、主要有効性評価項目は、ベースラインから投与後 26 週時までの HbA1c の変化量とした。HbA1c は、過去 1～2 か月間の平均血糖値を反映し、糖尿病患者における長期間の血糖コントロール状態の指標として最も広く受け入れられている (1), (3)。HbA1c は、中央検査機関で測定され、NGSP 値で表記された。

副次有効性評価項目を表 2に示す。

表 2 - 副次有効性評価項目

EFC14112 試験	EFC14114 試験	EFC14113 試験
• 投与後 26 週時に HbA1c が 7%未満又は 6.5%以下を達成した患者の割合 • ベースラインから投与後 26 週時までの FPG の変化量 • ベースラインから投与後 26 週時までの 7 点 SMPG プロファイルの変化 • 投与後26週時に体重増加を伴わずにHbA1c が 7%未満を達成した患者の割合 • ベースラインから投与後26週時までの体重の変化量 • 主要投与期間（26 週間）に救済治療を要した患者の割合 • Day 1 から投与後 26 週時までの HOE901/AVE0010群におけるインスリン グラルギンの 1 日投与量の変化量	• 投与後 26 週時に HbA1c が 7%未満又は 6.5%以下を達成した患者の割合 • ベースラインから投与後26週時までの標準食負荷試験での 2h-PPG 及び 2 時間のグルコース エクスカーション（FPG とそれに対応する 2h-PPG の差）の変化量 • ベースラインから投与後 26 週時までの 7 点 SMPG プロファイルの変化 • 投与後26週時に体重増加を伴わずにHbA1c が 7%未満を達成した患者の割合 • ベースラインから投与後26週時までの体重の変化量 • 投与後26週時に体重増加を伴わずにHbA1c が 7%未満を達成し、主要投与期間（26 週間）に血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖が発現しなかった患者の割合 • Day 1 から投与後 26 週時までのインスリン グラルギンの 1 日投与量の変化量 • 投与後 26 週時に HbA1c が 7%未満を達成し、主要投与期間（26 週間）に血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖が発現しなかった患者の割合 • ベースラインから投与後 26 週時までの FPG の変化量 • 主要投与期間（26 週間）に救済治療を要した患者の割合	• 投与後 26 週時に HbA1c が 7%未満又は 6.5%以下を達成した患者の割合 • ベースラインから投与後26週時までの標準食負荷試験での 2h-PPG 及び 2 時間のグルコース エクスカーション（FPG とそれに対応する 2h-PPG の差）の変化量 • ベースラインから投与後 26 週時までの 7 点 SMPG プロファイルの変化 • 投与後26週時に体重増加を伴わずにHbA1c が 7%未満を達成した患者の割合 • ベースラインから投与後26週時までの体重の変化量 • 投与後26週時に体重増加を伴わずにHbA1c が 7%未満を達成し、主要投与期間（26 週間）に血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖が発現しなかった患者の割合 • 投与後 26 週時に HbA1c が 7%未満を達成し、主要投与期間（26 週間）に血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖が発現しなかった患者の割合 • ベースラインから投与後26週時までのインスリン グラルギンの 1 日投与量の変化量 • ベースラインから投与後 26 週時までの FPG の変化量 • 主要投与期間（26 週間）に救済治療を要した患者の割合

HbA1c = ヘモグロビン A1c、FPG = 空腹時血漿グルコース、SMPG = 自己測定血漿グルコース、2h-PPG = 食後 2 時間血漿グルコース

なお、治験実施計画書に規定した段階的な検定手順を適用した副次有効性評価項目を表 4に示した。

FPG 及び標準食負荷試験での血漿グルコースは、中央検査機関で測定された。

4.2.4.1 有効性評価項目の解析方法

有効性解析は、modified intent-to-treat（mITT）集団を用いて行った。mITT 集団は、治験実施計画書及び手順の遵守にかかわらず、ランダム化され、治験薬を少なくとも 1 回投与され、主要又は副次有効性変数のいずれかが、ベースラインの測定値と少なくとも 1 つのベースライン後の測定値の両方を有する全ての患者の集団と定義した。

主要有効性評価項目

主要有効性評価項目（ベースラインから投与後 26 週時までの HbA1c の変化量）は、共分散分析（ANCOVA）を用いて解析した。本解析は、投与群及び各試験における割付け因子を固定効果、ベースラインの HbA1c の測定値を共変量として行った。投与後 26 週時の HbA1c 値が欠測の場合は、last observation carried forward（LOCF）法を用いて補完した。

リキシセナチド群（EFC14112 試験）／インスリン グラルギン群（EFC14114 試験及び EFC14113 試験）に対する HOE901/AVE0010 群の優越性を評価するため、ベースラインから投与後 26 週時までの HbA1c の変化量について、各投与群の調整平均、各投与群の調整平均の差、及びその 95%信頼区間をこのモデルを用いて推定した。投与群間の調整平均の差に対する統計的検定は、有意水準 5%での両側検定とした。

また、国内第 III 相試験では、主要有効性評価項目の感度分析（mixed-effect model with repeated measures［MMRM］、主要投与期間［26 週間］を完了した患者での ANCOVA、pattern-mixture model を用いて多重補完をしたデータによる ANCOVA）も実施した。

ベースラインから投与後 26 週時までの HbA1c の変化量について、スクリーニング時又はベースラインの要因別のサブグループ解析を行い、EFC14114 試験及び EFC14113 試験を併合することによって HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群を比較し、EFC14112 試験によって HOE901/AVE0010 群とリキシセナチド群を比較した。また、国内第 III 相試験を併合し、HOE901/AVE0010 群及びインスリン グラルギン群における抗インスリン グラルギン抗体又は HOE901/AVE0010 群における抗リキシセナチド抗体のサブグループ解析を行った（[Module 2.7.3 の 1.2.2.3.1 項]）。

副次有効性評価項目

副次有効性評価項目のうち、連続変数については、主要有効性評価項目と同様の ANCOVA モデルを用いて解析した。また、カテゴリー変数については、各試験の割付け因子を層とした Cochran Mantel-Haenszel（CMH）法を用いて解析した。

表 4の治験実施計画書に規定した副次有効性評価項目については、第 1 種の過誤をコントロールするため、ステップダウン法による段階的な検定手順を用いて多重性を調整した。詳細は、[Module 2.7.3 の 1.2.2.3.2 項]に示した。

なお、データの提示にあたっては、HOE901/AVE0010 を LixiLan と表示することとした。

4.3 有効性の結果

国内第 III 相試験のいずれも、人口統計学的特性及びベースライン特性に投与群間でおおむね違いは認められなかった（[Module 2.7.3 の 3.1.2 項]）。

本項では、経口血糖降下薬の投与でコントロール不十分な患者を対象とした EFC14112 試験及び EFC14114 試験、並びに基礎インスリンと経口血糖降下薬の投与でコントロール不十分な患者を対象とした EFC14113 試験における有効性の結果を記述する。

4.3.1 主要有効性評価項目

投与後 26 週時（LOCF）の HbA1c（平均値 ± 標準偏差）は、EFC14112 試験の HOE901/AVE0010 群で 6.73 ± 0.75%、リキシセナチド群で 7.79 ± 1.00%、EFC14114 試験の HOE901/AVE0010 群で 6.66 ± 0.68%、インスリン グラルギン群で 7.26 ± 0.77%、EFC14113 試験の HOE901/AVE0010 群で 7.05 ± 0.77%、インスリン グラルギン群で 7.81 ± 0.81%であり、ベースラインから投与後 26 週時（LOCF）までの HbA1c の変化量（調整平均 ± 標準誤差）は、EFC14112 試験では HOE901/AVE0010 群で− 1.58 ± 0.072%、リキシセナチド群で− 0.51 ± 0.073%、EFC14114 試験では HOE901/AVE0010 群で− 1.40 ± 0.042%、インスリン グラルギン群で− 0.76 ± 0.043%、EFC14113 試験では HOE901/AVE0010 群で − 1.27 ± 0.059%、インスリン グラルギン群で – 0.53 ± 0.058%であった。HbA1c の変化量（調整平均）の群間差（HOE901/AVE0010 群 − 対照薬群）は、EFC14112 試験では− 1.07%（両側 95%信頼区間 ： − 1.251, − 0.889%、p < 0.0001）、EFC14114 試験では− 0.63%（両側 95%信頼区間 : − 0.749, − 0.514%、p < 0.0001）、EFC14113 試験では– 0.74%（両側 95%信頼区間 ： − 0.865, − 0.617%、p < 0.0001）であり、いずれの試験でも、対照薬群と比較して HOE901/AVE0010 群で HbA1c が統計的に有意に低下し、対照薬群に対する HOE901/AVE0010 群の優越性が示された（表 3、[Module 2.7.3 の 3.2.1 項]）。

表 3 - ベースラインから投与後 26 週時までの HbA1c（%）の変化量 - LOCF - mITT 集団（EFC14112 試験、EFC14114 試験、EFC14113 試験）

					LixiLan vs. comparator[c]		
	N	Baseline Mean	Week 26 Mean[a]	LS Mean(SE)[b]	LS Mean Treatment Difference (SE)[b]	95% CI[b]	P-value[b]
EFC14112 (Insulin naïve)							
LixiLan	161	8.39	6.73	-1.58 (0.072)	-1.07 (0.092)	(-1.251 to -0.889)	<0.0001
Lixisenatide	160	8.38	7.79	-0.51 (0.073)			
EFC14114 (Insulin naïve)							
LixiLan	259	8.08	6.66	-1.40 (0.042)	-0.63 (0.060)	(-0.749 to -0.514)	<0.0001
Insulin glargine	260	8.01	7.26	-0.76 (0.043)			
EFC14113 (Insulin treated)							
LixiLan	255	8.25	7.05	-1.27 (0.059)	-0.74 (0.063)	(-0.865 to -0.617)	<0.0001
Insulin glargine	256	8.27	7.81	-0.53 (0.058)			

[a] Based upon the observed cases at week 26 (LOCF).

[b] Analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment groups, randomization strata as fixed effects, and baseline HbA1c value as a covariate.

[c] Difference in LS Mean between LixiLan and insulin glargine or between LixiLan and lixisenatide.

The analysis excluded measurements obtained after the introduction of rescue medication and/or after the treatment cessation plus 14 days.

Patients with both baseline and Week 26 (LOCF) measurements are included.

PGM=PRODOPS/AVE0010/OVERALL_LIXILAN/CTD_2019_JP/REPORT/PGM/eff_ancova_meanchg_hba1c_w26_p3_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ancova_meanchg_hba1c_w26_p3_i_t_i.rtf (07FEB2019 - 10:34)

（Module 2.7.3 表 5 再掲）

補足的な解析（MMRM を用いた感度分析、主要投与期間［26 週間］を完了した患者での ANCOVA を用いた感度分析、投与後 26 週時の HbA1c の欠測値を pattern-mixture model を用いて多重補完をしたデータによる ANCOVA を用いた感度分析）でも、主要解析と同様の結果であった。

HbA1c の経時推移では、いずれの試験の主要投与期間（26 週間）でも、対照薬群と比較して HOE901/AVE0010 群で HbA1c が経時的に顕著に低下した。さらに、いずれの試験でも HOE901/AVE0010 群における HbA1c は、投与後 12 週間以内に大きく低下し、その後、投与後 16 週時まで低下した後、投与後 26 週時まで同程度の数値で推移した。

4.3.2 副次有効性評価項目

国内第 III 相試験における治験実施計画書に規定した段階的な検定手順を適用した有効性評価項目の概要を表 4に示す。

表 4 - 国内第 III 相試験における治験実施計画書に規定した段階的な検定手順を適用した有効性評価項目の概要

試験	EFC14112		EFC14114		EFC14113	
	検定の順序		検定の順序		検定の順序	
主要有効性評価項目	ベースラインから投与後26週時までのHbA1cの変化量（優越性）	S	ベースラインから投与後26週時までのHbA1cの変化量（優越性）	S	ベースラインから投与後26週時までのHbA1cの変化量（優越性）	S
主な副次有効性評価項目	投与後26週時にHbA1cが7%未満を達成した患者の割合	S	投与後26週時にHbA1cが7%未満を達成した患者の割合	S	投与後26週時にHbA1cが7%未満を達成した患者の割合	S
	ベースラインから投与後26週時までのFPGの変化量	S	ベースラインから投与後26週時までの標準食負荷試験での2時間のグルコースエクスカーションの変化量	S	ベースラインから投与後26週時までの標準食負荷試験での2時間のグルコースエクスカーションの変化量	S
	ベースラインから投与後26週時までの7点SMPG（1日平均）の変化量	S	ベースラインから投与後26週時までの7点SMPG（1日平均）の変化量	S	ベースラインから投与後26週時までの7点SMPG（1日平均）の変化量	S
	投与後26週時に体重増加を伴わずにHbA1cが7%未満を達成した患者の割合	S	投与後26週時に体重増加を伴わずにHbA1cが7%未満を達成した患者の割合	S	投与後26週時に体重増加を伴わずにHbA1cが7%未満を達成した患者の割合	S
			ベースラインから投与後26週時までの体重の変化量	S	ベースラインから投与後26週時までの体重の変化量	S
			投与後26週時に体重増加を伴わずにHbA1cが7%未満を達成し、主要投与期間（26週間）に血漿グルコース70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖が発現しなかった患者の割合	S	投与後26週時に体重増加を伴わずにHbA1cが7%未満を達成し、主要投与期間（26週間）に血漿グルコース70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖が発現しなかった患者の割合	S
			Day 1から投与後26週時までのインスリン グラルギンの1日投与量の変化量	S	投与後26週時にHbA1cが7%未満を達成し、主要投与期間（26週間）に血漿グルコース70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖が発現しなかった患者の割合	S
			投与後26週時にHbA1cが7%未満を達成し、主要投与期間（26週間）に血漿グルコース70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖が発現しなかった患者の割合	S	ベースラインから投与後26週時までのインスリン グラルギンの1日投与量の変化量	NS
			ベースラインから投与後26週時までのFPGの変化量	S	ベースラインから投与後26週時までのFPGの変化量	NS

S : results significant in favor of HOE901/AVE0010
NS: results not significant

治験実施計画書に規定した段階的な検定手順を適用した副次有効性評価項目を4.3.2.1項～4.3.2.9項に記述する。また、多重性の調整を行っていない探索的な解析である救済治療を要した患者の割合を4.3.2.10項に示す。

4.3.2.1　HbA1c が 7%未満を達成した患者の割合

投与後 26 週時（LOCF）に HbA1c が 7%未満であった患者の割合は、EFC14112 試験の HOE901/AVE0010 群で 65.2%（105/161 名）、リキシセナチド群で 19.4%（31/160 名）、EFC14114 試験の HOE901/AVE0010 群で 71.5%（186/260 名）、インスリン グラルギン群で 38.5%（100/260 名）、EFC14113 試験の HOE901/AVE0010 群で 51.8%（132/255 名）、インスリン グラルギン群で 16.0%（41/257 名）であった。群間差は、EFC14112 試験では 45.90%（両側 95%信頼区間：36.71, 55.09%、$p < 0.0001$）、EFC14114 試験では 32.94%（両側 95%信頼区間：25.08, 40.80%、$p < 0.0001$）、EFC14113 試験では 35.99%（両側 95%信頼区間：28.77, 43.21%、$p < 0.0001$）であり、いずれの試験でも、対照薬群と比較して HOE901/AVE0010 群で統計的に有意に高かった（[Module 2.7.3 の 3.2.2.1 項]）。

4.3.2.2　標準食負荷試験での 2 時間のグルコースエクスカーション

EFC14114 試験及び EFC14113 試験において、ベースラインから投与後 26 週時（LOCF）までの標準食負荷試験での 2 時間のグルコースエクスカーション（FPG とそれに対応する食後 2 時間血漿グルコース［2h-PPG］の差）の変化量（調整平均 ± 標準誤差）は、EFC14114 試験の HOE901/AVE0010 群で − 76.77 ± 2.496 mg/dL、インスリン グラルギン群で 3.38 ± 2.473 mg/dL、EFC14113 試験の HOE901/AVE0010 群で − 100.64 ± 3.275 mg/dL、インスリン グラルギン群で − 9.80 ± 3.299 mg/dL であった。変化量（調整平均）の群間差は、EFC14114 試験では − 80.15 mg/dL（両側 95%信頼区間：− 87.027, − 73.273 mg/dL、$p < 0.0001$）、EFC14113 試験では − 90.84 mg/dL（両側 95%信頼区間：− 98.052, − 83.619 mg/dL、$p < 0.0001$）であり、EFC14114 試験及び EFC14113 試験のいずれも、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で 2 時間のグルコースエクスカーションが統計的に有意に低下した。

また、投与後 26 週時（LOCF）における標準食負荷試験での血漿グルコースの変化では、EFC14114 試験及び EFC14113 試験のいずれも、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で食後の血漿グルコースの顕著な改善が見られた（[Module 2.7.3 の 3.2.2.2 項]）。

4.3.2.3　7 点 SMPG

ベースラインから投与後 26 週時（LOCF）までの 7 点 SMPG（1 日平均）の変化量（調整平均 ± 標準誤差）は、EFC14112 試験の HOE901/AVE0010 群で − 51.90 ± 2.881 mg/dL、リキシセナチド群で − 16.91 ± 3.020 mg/dL、EFC14114 試験の HOE901/AVE0010 群で − 42.38 ± 1.732 mg/dL、インスリン グラルギン群で − 17.82 ± 1.718 mg/dL、EFC14113 試験の HOE901/AVE0010 群で − 34.24 ± 2.335 mg/dL、インスリン グラルギン群で − 9.23 ± 2.321 mg/dL であった。変化量（調整平均）の群間差は、EFC14112 試験では − 34.99 mg/dL（両側 95%信頼区間：− 42.604, − 27.372 mg/dL、$p < 0.0001$）、EFC14114 試験では

－24.56 mg/dL（両側 95%信頼区間：－29.324, －19.795 mg/dL、p＜0.0001）、EFC14113 試験では－25.01 mg/dL（両側 95%信頼区間：－30.119, －19.901 mg/dL、p＜0.0001）であり、いずれの試験でも、対照薬群と比較して HOE901/AVE0010 群で 7 点 SMPG（1 日平均）が統計的に有意に低下した。

また、いずれの試験でも、投与後 26 週時（LOCF）の HOE901/AVE0010 群の 7 点 SMPG プロファイルは、いずれの時点においてもベースラインから低下し、対照薬群と比較しておおむね臨床的に意味のある低下を示し、HOE901/AVE0010 群で改善が見られた（[Module 2.7.3 の 3.2.2.3 項]）。

4.3.2.4 体重増加を伴わずに HbA1c が 7%未満を達成した患者の割合

投与後 26 週時（LOCF）に体重増加を伴わずに HbA1c が 7%未満を達成した患者の割合は、EFC14112 試験の HOE901/AVE0010 群で 29.8%（48/161 名）、リキシセナチド群で 17.5%（28/160 名）、EFC14114 試験の HOE901/AVE0010 群で 35.4%（92/260 名）、インスリン グラルギン群で 11.5%（30/260 名）、EFC14113 試験の HOE901/AVE0010 群で 34.9%（89/255 名）、インスリン グラルギン群で 9.3%（24/257 名）であった。群間差は、EFC14112 試験では 12.39%（両側 95%信頼区間：3.36, 21.43%、p＝0.0089）、EFC14114 試験では 23.86%（両側 95%信頼区間：16.93, 30.79%、p＜0.0001）、EFC14113 試験では 25.67%（両側 95%信頼区間：18.98, 32.37%、p＜0.0001）であり、いずれの試験でも、対照薬群と比較して HOE901/AVE0010 群で統計的に有意に高かった（[Module 2.7.3 の 3.2.2.4 項]）。

4.3.2.5 体重

EFC14114 試験及び EFC14113 試験において、ベースラインから投与後 26 週時（LOCF）までの体重の変化量（調整平均±標準誤差）は、EFC14114 試験の HOE901/AVE0010 群で 0.26±0.157 kg、インスリン グラルギン群で 1.33±0.157 kg、EFC14113 試験の HOE901/AVE0010 群で－0.51±0.154 kg、インスリン グラルギン群で 0.55±0.153 kg であった。変化量（調整平均）の群間差は、EFC14114 試験では－1.06 kg（両側 95%信頼区間：－1.498, －0.630 kg、p＜0.0001）、EFC14113 試験では－1.05 kg（両側 95%信頼区間：－1.389, －0.715 kg、p＜0.0001）であり、インスリン未治療患者を対象とした EFC14114 試験及びインスリン既治療患者を対象とした EFC14113 試験のいずれも、投与群間で統計的に有意な差が認められ、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群でインスリンの治療開始又は強化により懸念される体重増加を抑制又は最小限に抑えた。

なお、EFC14112 試験では、ベースラインから投与後 26 週時（LOCF）までの体重の変化量（調整平均±標準誤差）は、HOE901/AVE0010 群で 0.62±0.177 kg、リキシセナチド群で－1.32±0.180 kg であった。本解析では、多重性の調整を行わなかった（[Module 2.7.3 の 3.2.2.5 項]）。

4.3.2.6 体重増加を伴わずに HbA1c が 7%未満を達成し、血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖が発現しなかった患者の割合

EFC14114 試験及び EFC14113 試験において、投与後 26 週時（LOCF）に体重増加を伴わずに HbA1c が 7%未満を達成し、主要投与期間（26 週間）に血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖が発現しなかった患者の割合は、EFC14114 試験の HOE901/AVE0010 群で 30.8%（80/260 名）、

インスリン グラルギン群で 10.0%（26/260 名）、EFC14113 試験の HOE901/AVE0010 群で 27.1%（69/255 名）、インスリン グラルギン群で 8.2%（21/257 名）であった。群間差は、EFC14114 試験では 20.78%（両側 95%信頼区間： 14.15, 27.41%、$p < 0.0001$）、EFC14113 試験では 19.01%（両側 95%信頼区間： 12.76, 25.26%、$p < 0.0001$）であり、EFC14114 試験及び EFC14113 試験のいずれも、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で統計的に有意に高かった（[Module 2.7.3 の 3.2.2.6 項]）。

4.3.2.7 HbA1c が 7%未満を達成し、血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖が発現しなかった患者の割合

EFC14114 試験及び EFC14113 試験において、投与後 26 週時（LOCF）に HbA1c が 7%未満を達成し、主要投与期間（26 週間）に血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖が発現しなかった患者の割合は、EFC14114 試験の HOE901/AVE0010 群で 60.0%（156/260 名）、インスリン グラルギン群で 34.6%（90/260 名）、EFC14113 試験の HOE901/AVE0010 群で 40.4%（103/255 名）、インスリン グラルギン群で 13.6%（35/257 名）であった。群間差は、EFC14114 試験では 25.28%（両側 95%信頼区間： 17.14, 33.41%、$p < 0.0001$）、EFC14113 試験では 26.96%（両側 95%信頼区間： 19.95, 33.97%、$p < 0.0001$）であり、EFC14114 試験及び EFC14113 試験のいずれも、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で統計的に有意に高かった（[Module 2.7.3 の 3.2.2.7 項]）。

4.3.2.8 インスリン グラルギンの 1 日投与量

国内第 III 相試験の HOE901/AVE0010 群及びインスリン グラルギン群では、治験実施計画書に規定した同一の用量調整アルゴリズムに基づき、低血糖を伴うことなく、空腹時の SMPG の目標値に達するよう用量を調整した（4.2.3項）。なお、HOE901/AVE0010 は、インスリン グラルギン及びリキシセナチドを 1：1 の配合比で混合した製剤であり、HOE901/AVE0010 群におけるインスリン グラルギンの単位数は、HOE901/AVE0010 群におけるリキシセナチドの用量（μg）と同じ値となる。

EFC14114 試験では、投与後 26 週時（LOCF）のインスリン グラルギンの 1 日投与量（平均値 ± 標準偏差）は、HOE901/AVE0010 群で 15.10 ± 5.01 単位、インスリン グラルギン群で 17.30 ± 4.21 単位であり、Day 1 から投与後 26 週時（LOCF）までの変化量（調整平均 ± 標準誤差）は、HOE901/AVE0010 群で 10.11 ± 0.289 単位、インスリン グラルギン群で 12.31 ± 0.290 単位であった。変化量（調整平均）の群間差は、− 2.20 単位（両側 95%信頼区間： − 3.004, − 1.406 単位、$p < 0.0001$）であり、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群でインスリン グラルギンの 1 日投与量が統計的に有意に低下した。

EFC14113 試験では、投与後 26 週時（LOCF）のインスリン グラルギンの 1 日投与量（平均値 ± 標準偏差）は、HOE901/AVE0010 群で 16.78 ± 4.07 単位、インスリン グラルギン群で 17.03 ± 4.18 単位であり、ベースラインから投与後 26 週時（LOCF）までの変化量（調整平均 ± 標準誤差）は、HOE901/AVE0010 群で 5.26 ± 0.273 単位、インスリン グラルギン群で 5.75 ± 0.273 単位であった。変化量（調整平均）の群間差は、− 0.49 単位（両側 95%信頼区間： − 1.084, 0.111 単位、$p = 0.1105$）であり、投与群間で統計的に有意な差は認められなかった。

EFC14112 試験では、投与後 26 週時（LOCF）の HOE901/AVE0010 群におけるインスリン グラルギンの 1 日投与量（平均値 ± 標準偏差）は、16.69 ± 4.19 単位であり、Day 1 から投与後 26 週時（LOCF）までの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、11.69 ± 4.19 単位であった。EFC14112 試験における本解析では、多重性の調整を行わなかった。なお、投与後 52 週時（LOCF）の HOE901/AVE0010 群におけるインスリン グラルギンの 1 日投与量（平均値 ± 標準偏差）は、17.01 ± 4.04 単位であった（[Module 2.7.3 の 3.2.2.8 項]）。

4.3.2.8.1 HOE901/AVE0010 及びインスリン グラルギンの最終投与量別解析

国内第 III 相試験の主要投与期間（26 週間）終了時の HOE901/AVE0010 群及びインスリン グラルギン群におけるインスリン グラルギンの最終投与量のカテゴリー別の患者数は、15 単位以上 20 単位以下が最も多かった。20 単位超の患者はいずれの試験でも認められず、5 単位未満の患者は EFC14113 試験の HOE901/AVE0010 群における 1 名で低血糖の発現により認められた。

国内第 III 相試験において、主要投与期間（26 週間）終了時の HOE901/AVE0010 群及びインスリン グラルギン群でのインスリン グラルギンの最終投与量のカテゴリー別に、ベースラインから投与後 26 週時（LOCF）までの HbA1c の変化量を評価した結果、いずれのカテゴリー（5 単位未満、5 単位以上 10 単位未満、10 単位以上 15 単位未満、15 単位以上 20 単位以下）でも一貫して HOE901/AVE0010 群における HbA1c の低下が認められた（[Module 2.7.3 の 3.2.2.8.1 項]）。

4.3.2.9 FPG

EFC14112 試験及び EFC14114 試験において、ベースラインから投与後 26 週時（LOCF）までの FPG の変化量（調整平均 ± 標準誤差）は、EFC14112 試験の HOE901/AVE0010 群で − 42.89 ± 2.575 mg/dL、リキシセナチド群で − 1.65 ± 2.638 mg/dL、EFC14114 試験の HOE901/AVE0010 群で − 31.84 ± 1.693 mg/dL、インスリン グラルギン群で − 24.75 ± 1.687 mg/dL であった。変化量（調整平均）の群間差は、EFC14112 試験では − 41.23 mg/dL（両側 95%信頼区間： − 47.968, − 34.501 mg/dL、$p < 0.0001$）、EFC14114 試験では − 7.09 mg/dL（両側 95%信頼区間： − 11.756, − 2.422 mg/dL、$p = 0.0030$）であり、いずれの試験でも、対照薬群と比較して HOE901/AVE0010 群で FPG が統計的に有意に低下した。

EFC14113 試験では、ベースラインから投与後 26 週時（LOCF）までの FPG の変化量（調整平均 ± 標準誤差）は、HOE901/AVE0010 群で − 14.54 ± 2.541 mg/dL、インスリン グラルギン群で − 13.79 ± 2.519 mg/dL であり、群間差は、− 0.76 mg/dL（両側 95%信頼区間： − 6.325, 4.808 mg/dL、 $p = 0.7889$）であった。多重性調整のための段階的な検定手順に従い、EFC14113 試験の本解析は多重性の調整なしに探索的に行った（[Module 2.7.3 の 3.2.2.9 項]）。

4.3.2.10 救済治療を要した患者の割合

主要投与期間（26 週間）に救済治療を要した患者の割合は、EFC14112 試験では HOE901/AVE0010 群で 0.6%（1/161 名）、リキシセナチド群で 11.9%（19/160 名）、EFC14114 試験では HOE901/AVE0010 群で 0.8%（2/260 名）、インスリン グラルギン群で 1.5%（4/260 名）、EFC14113 試験では HOE901/AVE0010

群で 1.2%（3/255 名）、インスリン グラルギン群で 5.8%（15/257 名）であり、いずれの試験でも、対照薬群と比較して HOE901/AVE0010 群で低かった。本解析では、多重性の調整を行わなかった（[Module 2.7.3 の 2.1.3.6 項、2.2.3.10 項、2.3.3.10 項]）。

4.4 部分集団及び特別な状況下における有効性

4.4.1 人口統計学及び疾患

EFC14114 試験及び EFC14113 試験の併合並びに EFC14112 試験におけるスクリーニング時又はベースラインの要因（年齢カテゴリー、性別、ベースラインの BMI カテゴリー、ベースラインの HbA1c カテゴリー、スクリーニング時の推算糸球体濾過量［eGFR］カテゴリー、スクリーニング時の SU 剤の使用の有無）別のサブグループ解析では、概していずれのサブグループでも、一貫して HOE901/AVE0010 群における HbA1c の低下が認められた（[Module 2.7.3 の 3.3.1 項]）。

4.4.2 主要有効性評価項目に対する抗体の影響

国内第 III 相試験の併合解析結果より、ベースラインから投与後 26 週時（LOCF）までの HbA1c の変化量に対する HOE901/AVE0010 群の抗インスリン グラルギン抗体及び抗リキシセナチド抗体の影響は認められなかった（[Module 2.7.3 の 3.3.2 項]）。

4.5 有効性と投与期間との関連性

HOE901/AVE0010 の配合成分であるインスリン グラルギン（100 単位/mL 製剤）は、2000 年以降、米国、欧州、及び日本を含めて 100 以上の国と地域で承認されており、効果の持続については、既に知られている。リキシセナチドは、2013 年以降、欧州、日本、及び米国を含めて 70 以上の国と地域で承認されている。リキシセナチドの臨床試験の結果から、76 週間の投与によって、血糖コントロールは長期的に維持された。HOE901/AVE0010 に含まれるインスリン グラルギン及びリキシセナチドの効果の持続は、インスリン グラルギン単剤及びリキシセナチド単剤とおおむね同様であると予想される。

EFC14112 試験におけるベースラインから投与後 52 週時までの HbA1c の経時推移から、HOE901/AVE0010 群における HbA1c の低下は、投与期間 52 週間にわたり維持されていた。また、HbA1c の変化量に対する HOE901/AVE0010 群での抗インスリン グラルギン抗体又は抗リキシセナチド抗体の影響も認められなかった。

したがって、HOE901/AVE0010 の耐薬性（経時的な効果の減弱）を示唆する結果は認められなかった（[Module 2.7.3 の 5 項]）。

4.6　有効性に関する考察と結論

本申請の臨床データパッケージに含まれる有効性評価試験では、経口血糖降下薬又は基礎インスリンと経口血糖降下薬の投与では十分な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病患者を対象とし、HOE901/AVE0010 又はリキシセナチド（EFC14112 試験）／インスリン グラルギン（EFC14114 試験、EFC14113 試験）に割り付けた。

HOE901/AVE0010 及びインスリン グラルギンの用量は、治験実施計画書に規定した同一の用量調整アルゴリズムに基づき、低血糖を伴うことなく、空腹時 SMPG の目標値に達するよう週 1 回調整した。本申請における HOE901/AVE0010 は、インスリン グラルギン及びリキシセナチドを 1：1 の配合比で混合した製剤であり、1 日最大投与量を 20 単位/20 μg とした。また、EFC14112 試験におけるリキシセナチドの用量は、国内添付文書に基づき、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 回を投与した。

全ての有効性評価試験において、HOE901/AVE0010 の 1 日 1 回投与による優れた血糖コントロールが認められた。

いずれの試験でも、主要目的であるベースラインから投与後 26 週時までの HbA1c の変化量を有効性評価の指標として、対照薬群のリキシセナチド群（EFC14112 試験）又はインスリン グラルギン群（EFC14114 試験及び EFC14113 試験）に対する HOE901/AVE0010 群の優越性が示された。投与後 26 週時（LOCF）の HbA1c（平均値 ± 標準偏差）は、経口血糖降下薬の投与でコントロール不十分な患者を対象とした EFC14112 試験の HOE901/AVE0010 群で 6.73 ± 0.75%、リキシセナチド群で 7.79 ± 1.00%、EFC14114 試験の HOE901/AVE0010 群で 6.66 ± 0.68%、インスリン グラルギン群で 7.26 ± 0.77%、基礎インスリンと経口血糖降下薬の投与でコントロール不十分な患者を対象とした EFC14113 試験の HOE901/AVE0010 群で 7.05 ± 0.77%、インスリン グラルギン群で 7.81 ± 0.81%であった。HbA1c の変化量（調整平均）の群間差（HOE901/AVE0010 群 − 対照薬群）は、EFC14112 試験では− 1.07%（両側 95%信頼区間：− 1.251, − 0.889%、$p < 0.0001$）、EFC14114 試験では− 0.63%（両側 95%信頼区間：− 0.749, − 0.514%、$p < 0.0001$）、EFC14113 試験では− 0.74%（両側 95%信頼区間：− 0.865, − 0.617%、$p < 0.0001$）であった。また、投与期間を 52 週間とした EFC14112 試験では、HOE901/AVE0010 群における HbA1c の低下は、52 週間にわたり維持されていた。

いずれの試験の主要有効性評価項目の感度分析でも、主要解析と同様の結果であった。

さらに、HOE901/AVE0010 群において、スクリーニング時又はベースラインの要因別のサブグループ解析では一貫して HbA1c の低下が認められ、HbA1c の変化量に対する抗インスリン グラルギン抗体又は抗リキシセナチド抗体の影響も認められなかった。

国内第 III 相試験 3 試験での投与後 26 週時に HbA1c が 7%未満を達成した患者の割合でも、対照薬群と比較して HOE901/AVE0010 群で統計的に有意に高かった。

表 4の治験実施計画書に規定した段階的な検定手順を適用した副次有効性評価項目では、EFC14113 試験のインスリン グラルギンの 1 日投与量及び FPG の変化量において、両投与群で同程度の結果が認められた以外では、投与群間で統計的に有意な差が認められた。

国内第 III 相試験 3 試験でのベースラインから投与後 26 週時までの 7 点 SMPG（1 日平均）の変化量、EFC14114 試験及び EFC14113 試験での 2 時間のグルコースエクスカーション（FPG とそれに対応する 2h-PPG の差）及び体重の変化量、EFC14112 試験及び EFC14114 試験での FPG の変化量、並びに EFC14114 試験での Day 1 から投与後 26 週時までのインスリン グラルギンの 1 日投与量の変化量では、投与群間で統計的に有意な差が認められた。

国内第 III 相試験 3 試験での投与後 26 週時に体重増加を伴わずに HbA1c が 7%未満を達成した患者の割合でも、対照薬群と比較して HOE901/AVE0010 群で統計的に有意に高かった。また、EFC14114 試験及び EFC14113 試験での投与後 26 週時に体重増加を伴わずに HbA1c が 7%未満を達成し、主要投与期間（26 週間）に血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖が発現しなかった患者の割合、及び投与後 26 週時に HbA1c が 7%未満を達成し、主要投与期間（26 週間）に血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖が発現しなかった患者の割合でも、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で統計的に有意に高かった。

さらに、主要投与期間（26 週間）に救済治療を要した患者の割合は、いずれの試験でも、対照薬群と比較して HOE901/AVE0010 群で低かった。

HOE901/AVE0010 の投与では、インスリン グラルギン及びリキシセナチドを 1 回で同時に投与することによって投与の複雑さを低減しながら、1 単位/1 μg 刻みで用量を細かく調整することができ、インスリンの治療開始又は強化により懸念される体重増加を抑制又は最小限に抑えながら、低血糖発現の増加を来すことなく、配合成分の各単剤投与時と比較して良好な血糖コントロールが得られた。

5　安全性の概括評価

5.1　緒言

本申請における HOE901/AVE0010 の安全性は、国内及び海外試験 12 試験（第 I 相試験 6 試験、第 II 相試験 1 試験、第 III 相試験 5 試験）から得られた結果に基づき評価した。

このうち、日本人 2 型糖尿病患者を対象として、インスリン グラルギン及びリキシセナチドを 1 : 1 の配合比で混合した HOE901/AVE0010 を用いて評価した国内第 I 相試験 1 試験（PDY14115 試験）及び国内第 III 相試験 3 試験（EFC14112 試験、EFC14114 試験、EFC14113 試験）を本申請の評価資料とした。本項では、主に国内第 III 相試験の評価方法及び結果について記述した。

国内第 I 相試験（PDY14115 試験）、海外第 II 相試験（ACT12374 試験）及び海外第 III 相試験（EFC12404 試験、EFC12405 試験）の安全性の結果の概要については[Module 2.7.4 の 2 項]～[Module 2.7.4 の 4 項]に、海外第 I 相試験（BDR10880 試験、BDR11540 試験、BDR12547 試験、BDR11578 試験、PDY12545 試験）の結果の概要については[Module 2.7.6 の 2.1 項]～[Module 2.7.6 の 2.5 項]に示した。

5.2　安全性の評価方法

5.2.1　安全性の評価項目

国内第 III 相試験で評価した安全性評価項目の詳細を[Module 2.7.4 の 1.1.3.1 項]に示した。

HOE901/AVE0010 の安全性評価項目として、肝障害及び悪性腫瘍を含む全般的な安全性評価とともに、インスリン及び GLP-1 受容体作動薬を含有するペプチド製剤使用時に注目すべきパラメータである低血糖、注射部位反応、アレルギー反応及び抗体（抗インスリン グラルギン抗体、抗リキシセナチド抗体）について評価した。また、GLP-1 受容体作動薬の市販後の使用時や非臨床試験で膵炎及び甲状腺 C 細胞増殖の発現リスクが報告されていることから、リキシセナチドを配合している HOE901/AVE0010 においても、膵酵素として血清リパーゼ及びアミラーゼ、甲状腺 C 細胞過形成及び腫瘍のマーカーとして血清カルシトニンに関するモニタリングを行った。

インスリン グラルギンとリキシセナチドの配合剤又は各単剤併用投与時の影響について評価した非臨床試験では、各配合成分の単独投与と比較して付加的な安全性リスクは確認されなかった（[Module 2.4]）。一方、胃腸障害は GLP-1 受容体作動薬で多く報告されている副作用であるため、胃腸障害に関する有害事象について注意深く評価を行った。

5.2.2 データ解析

5.2.2.1 解析対象集団

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 回以上投与された全ての患者の集団と定義した。治験実施計画書で定めた導入期の薬物療法のみを行った患者は安全性解析対象集団に含めなかった。安全性解析では、実際に投与された投与群に基づいて解析を行った。

5.2.2.2 観察期間

救済治療にかかわらず、治験薬初回投与から治験薬最終投与 3 日後（低血糖は 1 日後）までの期間を治験薬投与期安全性データ観察期間（EFC14112 試験は 52 週間、EFC14114 試験及び EFC14113 試験は 26 週間）とした。

なお EFC14112 試験では、治験薬初回投与から投与後 26 週の来院日（投与後 26 週に来院していない場合は Day 183）の 3 日後（低血糖は 1 日後）までを主要投与期間の安全性データ観察期間（26 週間）として、26 週間及び 52 週間の各観察期間での安全性について評価した。

また、抗体解析の観察期間は治験薬初回投与から治験薬最終投与 28 日後までの期間とし、EFC14112 試験では、治験薬初回投与から投与後 26 週の来院日（投与後 26 週に来院していない場合は Day 183）の 28 日後までの期間での評価も行った。

安全性評価項目のベースライン値を治験薬初回投与前の最後に得られた値とした。治験薬投与期安全性データ観察期間に発現、悪化又は重篤化した有害事象を treatment-emergent adverse event（TEAE）と定義し、主に TEAE 及び当該期間に観察されたデータについて解析を行った。

主要投与期間（26 週間）の安全性解析は、EFC14112 試験、EFC14114 試験及び EFC14113 試験の 26 週間の治験薬投与期安全性データ観察期間のデータに基づいて行った。また、全投与期間（52 週間）の安全性解析は、EFC14112 試験の 52 週間の治験薬投与期安全性データ観察期間のデータに基づいて行った。

なお、悪性腫瘍については、潜在的な事象を見逃さないように、治験薬投与期安全性データ観察期間と治験薬投与期間終了後の観察期間（治験薬最終投与の 4 日後から試験終了時まで）を含めた観察期間での評価を行った。

5.2.2.3 併合の方針

国内第 III 相試験の併合データに含まれる投与群ごとの患者数を表 5に示す。

全般的に、安全性評価に関する HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群の比較については、インスリン グラルギンを対照とした EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合データに基づき評価した。リキシセナチドを対照とした試験は EFC14112 試験のみであったため、HOE901/AVE0010 群とリキシセナチド群の比較については EFC14112 試験の結果に基づき評価した。

低血糖については、対象患者（インスリン未治療／既治療）や対照群（インスリン グラルギン／リキシセナチド）の違いを考慮し、試験データを併合せずに各試験の結果に基づき評価した。

抗インスリン グラルギン抗体の産生状況及び抗体価については、インスリン治療歴の有無による抗体産生への影響を考慮し、インスリン未治療の患者を対象とした EFC14114 試験と EFC14112 試験のデータを併合し、インスリン既治療の患者を対象とした EFC14113 試験のデータと分けて評価した。抗リキシセナチド抗体の産生状況及び濃度、さらに抗体（抗インスリン グラルギン抗体、抗リキシセナチド抗体）の有無と TEAE の関連性については、国内第 III 相試験 3 試験の併合データに基づき評価した。

EFC14112 試験は 52 週間、EFC14114 試験及び EFC14113 試験は 26 週間と投与期間が異なっており結果の解釈が難しくなる可能性があることから、ICH ガイドライン M4E（R2）に基づき、併合解析は全般的に全試験の主要投与期間である 26 週間のデータについて実施し、長期安全性については EFC14112 試験の 52 週間の結果に基づき評価した。なお、悪性腫瘍については、潜在的な事象を見逃さないように、各試験の治験薬投与期及び治験薬投与後の観察期間を含めた期間での併合解析を行った。

表 5 - 国内第 III 相試験の併合データの患者数（安全性解析対象集団）

	EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合（インスリン グラルギン対照試験併合）		EFC14112 試験	
	HOE901/AVE0010	インスリン グラルギン	HOE901/AVE0010	リキシセナチド
EFC14112 試験	-	-	161	160
EFC14114 試験	260	261	-	-
EFC14113 試験	255	257	-	-
合計	**515**	**518**	**161**	**160**

（Module 2.7.4 表 5 再掲）

5.2.2.4 統計手法

低血糖は、有害事象とは別に症例報告書の低血糖に関する頁に記録された情報に基づき特定し、[Module 2.7.4 の 1.1.3.1.1 項]に示すカテゴリー（重症低血糖、症候性低血糖、無症候性低血糖）に分類して要約した。なお、重篤な低血糖は、症例報告書の有害事象の頁に記録された事象のうち、重篤な有害事象の基準を満たす低血糖と定義して要約した。

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコード化した基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）別に要約した。国内第 III 相試験では MedDRA ver. 20.1 を用いた。

各評価項目のデータ解析の詳細については[Module 2.7.4 の 1.1.3.2 項]に示した。

5.3 曝露状況

国内第 III 相試験（EFC14112 試験、EFC14114 試験、EFC14113 試験）では、1,354 名の患者がランダム化され（HOE901/AVE0010 群 676 名、インスリン グラルギン群 518 名、リキシセナチド群 160 名）、全ての患者が治験薬を投与された（[Module 2.7.4 の 1.2 項]）。

主要投与期間（26 週間）を完了した患者の割合は、EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合で HOE901/AVE0010 群 95.7%（493/515 名）、インスリン グラルギン群 96.1%（498/518 名）、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 97.5%（157/161 名）、リキシセナチド群 88.1%（141/160 名）であった。主要投与期間（26 週間）を完了した患者の割合は HOE901/AVE0010 群及びインスリン グラルギン群ともに高く、リキシセナチド群で低かった。主要投与期間（26 週間）における治験薬曝露期間の中央値は、EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合及び EFC14112 試験の全ての投与群で 183.0 日であった。

EFC14112 試験において全投与期間（52 週間）を完了した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群 93.8%（151/161 名）、リキシセナチド群 83.8%（134/160 名）であった。全投与期間（52 週間）における治験薬曝露期間の中央値は両投与群ともに 365.0 日であった。

5.4 低血糖

EFC14114 試験及び EFC14112 試験の結果（インスリン未治療の日本人 2 型糖尿病患者）

EFC14114 試験及び EFC14112 試験の主要投与期間（26 週間）における低血糖の要約を表 6及び[Module 2.7.4 の表 17]に示す。

EFC14114 試験において血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖を発現した患者の割合は HOE901/AVE0010 群 14.2%（37/260 名）、インスリン グラルギン群 12.3%（32/261 名）、曝露人年当たりの発現件数は HOE901/AVE0010 群 0.73 件、インスリン グラルギン群 0.54 件であり、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群で同程度であった。インスリン グラルギン群に対する HOE901/AVE0010 群の血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖の相対リスクは 1.16（95%信頼区間：0.75, 1.80）、リスク差は 1.97%（95%信頼区間：−3.85, 7.79%）であった（[Module 2.7.4 の 2.1.1 項]）。

EFC14112 試験において血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖を発現した患者の割合は HOE901/AVE0010 群 13.0%（21/161 名）、リキシセナチド群 2.5%（4/160 名）であり、予想されたとおり、インスリン グラルギンを含有する HOE901/AVE0010 群と比較してリキシセナチド群で低かった。

EFC14114 試験及び EFC14112 試験において、重症低血糖又は重篤な TEAE として報告された低血糖はいずれの投与群においても認められなかった。症候性低血糖による治験薬の投与中止が EFC14114 試験のインスリン グラルギン群の 1 名のみに認められた。

EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）において血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖を発現した患者の割合は HOE901/AVE0010 群 18.0%（29/161 名）、リキシセナチド群 4.4%（7/160 名）、曝露人年当たりの発現件数は HOE901/AVE0010 群 0.80 件、リキシセナチド群 0.10 件であった。重症低血糖、重篤な TEAE として報告された低血糖及び治験薬の投与中止に至った症候性低血糖は、52 週間の投与期間を通じていずれの投与群においても認められなかった。

表 6 - 低血糖の要約 - 主要投与期間（26 週間）- 安全性解析対象集団（EFC14114 試験）

	LixiLan (N=260)	Insulin glargine (N=261)
Total patient years of exposure	127.3	129.6
Severe hypoglycemia		
Number of patients with events, n (%)	0	0
Number of patients with events per patient year [a]	0	0
Number of events	0	0
Number of events per patient year [b]	0	0
Documented symptomatic hypoglycemia (plasma glucose ≤70 mg/dL [3.9 mmol/L])		
Number of patients with events, n (%)	37 (14.2%)	32 (12.3%)
Number of patients with events per patient year [a]	0.29	0.25
Number of events	93	70
Number of events per patient year [b]	0.73	0.54
Asymptomatic hypoglycemia (plasma glucose ≤70 mg/dL [3.9 mmol/L])		
Number of patients with events, n (%)	97 (37.3%)	78 (29.9%)
Number of patients with events per patient year [a]	0.76	0.60
Number of events	297	256
Number of events per patient year [b]	2.33	1.98

IMP = Investigational medicinal product, eCRF = Electronic case report form.

Total patient years of exposure: calculated as the time from the first injection of open-label IMP up to 1 day after the last injection of open-label IMP.

[a] Calculated as number of patients with events divided by total patient years of exposure.

[b] Calculated as number of events divided by total patient years of exposure.

Any hypoglycemia = Hypoglycemia recorded on the dedicated eCRF and meeting protocol definition for severe hypoglycemia, documented symptomatic hypoglycemia or asymptomatic hypoglycemia.

The on-treatment period is defined as the time from the first injection of open-label IMP up to 1 day after the last injection of open-label IMP, regardless of the introduction of rescue therapy.

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC14114/CSR_01/REPORT/PGM/ae_shypo_t_i.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_shypo_t_i.rtf (17JUL2018 - 9:22)

Source: Extracted from Module 5.3.5.1-2 EFC14114 Table 30

EFC14113 試験の結果（インスリン既治療の日本人 2 型糖尿病患者）

EFC14113 試験の主要投与期間（26 週間）における低血糖の要約を表 7に示す。

血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖を発現した患者の割合は HOE901/AVE0010 群 18.8%（48/255 名）、インスリン グラルギン群 16.7%（43/257 名）、曝露人年当たりの発現件数は HOE901/AVE0010 群 1.64 件、インスリン グラルギン群 0.95 件であり、HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群で同程度であった。インスリン グラルギン群に対する HOE901/AVE0010 群の血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖の相対リスクは 1.13（95%信頼区間 : 0.77, 1.63）、リスク差は、2.09%（95%信頼区間 : −4.53, 8.71%）であった（[Module 2.7.4 の 2.1.2 項]）。

重症低血糖として、治験薬及び経口血糖降下薬の企図的過量投与に伴う「低血糖性意識消失」がインスリン グラルギン群の 1 名に認められた。本事象は重篤な TEAE（重度）として報告され、患者は治験薬の投与を中止した。

HOE901/AVE0010 群に重症低血糖は認められなかった。治験薬の偶発的過量投与に伴う症候性の「低血糖」が HOE901/AVE0010 群の 1 名に認められた。本事象は入院を要する重篤な TEAE（中等度）として報告されたが、治験薬の投与中止には至らなかった（5.10項）。また、症候性低血糖による治験薬の投与中止が HOE901/AVE0010 群の 2 名に認められた。

表 7 - 低血糖の要約 - 主要投与期間（26 週間）- 安全性解析対象集団（EFC14113 試験）

	LixiLan (N=255)	**Insulin glargine (N=257)**
Total patient years of exposure	124.7	125.5
Severe hypoglycemia		
Number of patients with events, n (%)	0	1 (0.4%)
Number of patients with events per patient year [a]	0	<0.01
Number of events	0	1
Number of events per patient year [b]	0	<0.01
Documented symptomatic hypoglycemia (plasma glucose ≤70 mg/dL [3.9 mmol/L])		
Number of patients with events, n (%)	48 (18.8%)	43 (16.7%)
Number of patients with events per patient year [a]	0.39	0.34
Number of events	205	119
Number of events per patient year [b]	1.64	0.95

	LixiLan (N=255)	Insulin glargine (N=257)
Asymptomatic hypoglycemia (plasma glucose ≤70 mg/dL [3.9 mmol/L])		
Number of patients with events, n (%)	105 (41.2%)	97 (37.7%)
Number of patients with events per patient year [a]	0.84	0.77
Number of events	518	557
Number of events per patient year [b]	4.16	4.44

IMP = Investigational medicinal product, eCRF = Electronic case report form.

Total patient years of exposure: calculated as the time from the first injection of open-label IMP up to 1 day after the last injection of open-label IMP.

[a] Calculated as number of patients with events divided by total patient years of exposure.

[b] Calculated as number of events divided by total patient years of exposure.

Any hypoglycemia = Hypoglycemia recorded on the dedicated eCRF and meeting protocol definition for severe hypoglycemia, documented symptomatic hypoglycemia or asymptomatic hypoglycemia.

The on-treatment period is defined as the time from the first injection of open-label IMP up to 1 day after the last injection of open-label IMP, regardless of the introduction of rescue therapy.

PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC14113/CSR_01/REPORT/PGM/ae_shypo_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_shypo_t_i.rtf (07NOV2018 - 6:49)

Source: Extracted from Module 5.3.5.1-3 EFC14113 Table 30

血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖に対する抗インスリン グラルギン抗体及び抗リキシセナチド抗体の有無別の結果については5.6項に、背景因子別の結果については5.8.1項にそれぞれ示した。

全般的に、EFC14114 試験及び EFC14113 試験において、インスリン未治療及び既治療のいずれの患者においても、HOE901/AVE0010 群及びインスリン グラルギン群の低血糖の発現割合及び曝露人年当たりの発現件数は同程度であった。また、EFC14112 試験の 52 週間の投与期間において、HOE901/AVE0010 群に重症低血糖、重篤な TEAE として報告された低血糖及び治験薬の投与中止に至った症候性低血糖は認められず、HOE901/AVE0010 の 52 週までの投与による低血糖の発現に安全性の懸念は認められなかった。

5.5 有害事象

5.5.1 有害事象の概観

EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合及び EFC14112 試験での主要投与期間（26 週間）における TEAE の概要を表 8に示す。TEAE を発現した患者の割合は HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群で同程度であり、HOE901/AVE0010 群と比較してリキシセナチド群で高かった。重篤な TEAE を発現した患者の割合はいずれの投与群においても低かった。死亡に至った TEAE は、HOE901/AVE0010 群の 1 名及びリキシセナチド群の 1 名に認められた。治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者の割合は HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群の両投与群で低く、HOE901/AVE0010 群と比較してリキシセナチド群で高かった。この主な要因は「胃腸障害」（SOC）の発現により治験薬の投与中止に至った患者の割合が HOE901/AVE0010 群と比較してリキシセナチド群で高かったことによるものであった（5.5.5項）。

EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）における HOE901/AVE0010 の安全性プロファイルは主要投与期間（26 週間）と同様であり、全般的に HOE901/AVE0010 の 52 週までの投与による安全性の懸念は見られなかった（[Module 2.7.4 の 3.1.1.1 項]）。

表 8 - TEAE の要約 - 主要投与期間（26 週間）- 安全性解析対象集団（EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合、EFC14112 試験）

	Insulin glargine comparative study pool[1]				EFC14112			
	LixiLan (N=515)		Insulin glargine (N=518)		LixiLan (N=161)		Lixisenatide (N=160)	
	n (%)	Events (Rate per 100 PY[2])	n (%)	Events (Rate per 100 PY[2])	n (%)	Events (Rate per 100 PY[2])	n (%)	Events (Rate per 100 PY[2])
Patients with any TEAE	319 (61.9%)	849 (333.28)	315 (60.8%)	737 (285.75)	109 (67.7%)	304 (374.65)	122 (76.3%)	339 (450.07)
Patients with any serious TEAE	12 (2.3%)	15 (5.89)	19 (3.7%)	25 (9.69)	5 (3.1%)	6 (7.39)	4 (2.5%)	6 (7.97)
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	9 (1.7%)	10 (3.93)	6 (1.2%)	12 (4.65)	4 (2.5%)	4 (4.93)	17 (10.6%)	22 (29.21)
Patients with any TEAE leading to death	1 (0.2%)	1 (0.39)	0	0	0	0	1 (0.6%)	2 (2.66)

[1] Studies included: EFC14114 and EFC14113.

[2] Rate per 100 PY (patient years): calculated as 100*(number of events/total patient years of exposure). Each patient year's of exposure was calculated as time from the first to the last injection of open-label IMP plus 3 days. Total patient years of exposure is 254.74 years for LixiLan and 257.91 years for insulin glargine for insulin glargine comparative study pool, 81.14 years for LixiLan and 75.32 years for lixisenatide for EFC14112 study.

TEAE: Treatment Emergent Adverse Event, IMP: Investigational medicinal product.

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE.

The 26-week on-treatment period for insulin glargine comparative study pool is defined as the time from the first injection of open-label IMP up to 3 days after the last injection of open-label IMP, regardless of the introduction of rescue therapy.

The 26-week on-treatment period for EFC14112 study is defined as the time from the first injection of open-label investigational medicinal product (IMP) up to 3 days after the last injection of open-label IMP on or before Week 26 visit (or Day 183 if Week 26 visit is missing), regardless of the introduction of rescue therapy.

PGM=PRODOPS/AVE0010/OVERALL_LIXILAN/CTD_2019_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_overview_p3_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_p3_s_t_i.rtf (07DEC2018 - 7:26)

（Module 2.7.4 表 21 再掲）

5.5.2 比較的よく見られる有害事象

主要投与期間（26 週間）において TEAE を発現した患者の割合は、EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合で HOE901/AVE0010 群 61.9%（319/515 名）、インスリン グラルギン群 60.8%（315/518 名）、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 67.7%（109/161 名）、リキシセナチド群 76.3%（122/160 名）であった（表 8）。

EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合において、HOE901/AVE0010 群で 5%以上の患者に認められ、インスリン グラルギン群と比較して発現割合が高かった PT 別の TEAE は「悪心」（HOE901/AVE0010 群 13.2%［68/515 名］、インスリン グラルギン群 1.4%［7/518 名］）であった。また、EFC14112 試験において、HOE901/AVE0010 群で 5%以上の患者に認められ、リキシセナチド群と比較して発現割合が高かった PT 別の TEAE は「上咽頭炎」（HOE901/AVE0010 群 23.6%［38/161 名］、リキシセナチド群 21.9%［35/160 名］）及び「嘔吐」（HOE901/AVE0010 群 5.6%［9/161 名］、リキシセナチド群 5.0%［8/160 名］）であった（[Module 2.7.4 の 3.1.1.2 項]）。

TEAE の重症度は、いずれの投与群においてもほとんどが軽度であった。重度の TEAE を発現した患者の割合は、EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合で HOE901/AVE0010 群 0.6%（3/515 名）、インスリン グラルギン群 1.7%（9/518 名）、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 1.2%（2/161 名）、リキシセナチド群 1.3%（2/160 名）であった。PT 別で 2 名以上に認められた重度の TEAE はいずれの投与群においても認められなかった（[Module 2.7.4 の 3.1.1.4 項]）。

EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）において TEAE を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群 80.1%（129/161 名）、リキシセナチド群 86.9%（139/160 名）であった。いずれの投与群においても TEAE の多くは主要投与期間（26 週間）に認められ、その後の 52 週までの継続投与期間で新たな事象の発現が経時的に増加する傾向は認められなかった。

5.5.2.1 治験薬との因果関係が否定できない TEAE

主要投与期間（26 週間）において治験薬との因果関係が否定できない TEAE を発現した患者の割合は、EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合で HOE901/AVE0010 群 27.8%（143/515 名）、インスリン グラルギン群 4.2%（22/518 名）、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 29.2%（47/161 名）、リキシセナチド群 47.5%（76/160 名）であった（[Module 2.7.4 の 3.1.1.3 項]）。

HOE901/AVE0010 群における治験薬との因果関係が否定できない TEAE を発現した患者の割合は、インスリン グラルギン群と比較して高く、リキシセナチド群と比較して低かった。この差は主に治験薬との因果関係が否定できない「胃腸障害」（SOC）の発現によるものであった（EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合で HOE901/AVE0010 群 21.6%[111/515 名]、インスリン グラルギン群 0.4%[2/518 名］、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 19.3%［31/161 名］、リキシセナチド群 36.3%［58/160 名］）。

いずれかの投与群で PT 別で 3%以上の患者に認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合で「悪心」（HOE901/AVE0010 群 12.2%［63/515 名］、インスリン グラルギン群 0.4%［2/518 名］）及び「食欲減退」（HOE901/AVE0010 群 3.1%［16/515 名］、インスリン グラルギン群 0%［0/518 名］）であり、EFC14112 試験で「悪心」（HOE901/AVE0010 群 11.8%［19/161 名］、リキシセナチド群 26.9%［43/160 名］）、「下痢」（HOE901/AVE0010 群 3.7%［6/161 名］、リキシセナチド群 4.4%［7/160 名］）、「嘔吐」（HOE901/AVE0010 群 2.5%［4/161 名］、リキシセナチド群 4.4%［7/160 名］）、「食欲減退」（HOE901/AVE0010 群 2.5%［4/161 名］、リキシセナチド群 3.1%［5/160 名］）、「消化不良」（HOE901/AVE0010 群 1.9%［3/161 名］、リキシセナチド群 5.0%［8/160 名］）及び「便秘」（HOE901/AVE0010 群 1.2%［2/161 名］、リキシセナチド群 3.1%［5/160 名］）であった。

EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）において治験薬との因果関係が否定できない TEAE を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群 31.7%（51/161 名）、リキシセナチド群 48.1%（77/160 名）であった。投与後 26 週以降に治験薬との因果関係が否定できない TEAE を発現した患者はいずれの投与群においても少数であった。

5.5.2.2　胃腸障害

主要投与期間（26 週間）において「胃腸障害」（SOC）を発現した患者の割合は、EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合で HOE901/AVE0010 群 29.7%（153/515 名）、インスリン グラルギン群 11.8%（61/518 名）、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 29.2%（47/161 名）、リキシセナチド群 42.5%（68/160 名）であった。HOE901/AVE0010 群の「胃腸障害」（SOC）の発現リスクはインスリン グラルギン群と比較して高く（相対リスク 2.52［95%信頼区間：1.92, 3.31］、リスク差 17.93%［95%信頼区間：13.13, 22.74%］）、リキシセナチド群と比較して低かった（相対リスク 0.69［95%信頼区間：0.51, 0.93］、リスク差 −13.31%［95%信頼区間：−23.70, −2.92%］）（[Module 2.7.4 の 3.1.1.6 項]）。

「胃腸障害」（SOC）のうち、いずれかの投与群で PT 別で 5%以上の患者に認められた TEAE は以下のとおりであった。

EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合

- 「悪心」：HOE901/AVE0010 群 13.2%（68/515 名）、インスリン グラルギン群 1.4%（7/518 名）

EFC14112 試験

- 「悪心」：HOE901/AVE0010 群 14.3%（23/161 名）、リキシセナチド群 26.9%（43/160 名）
- 「嘔吐」：HOE901/AVE0010 群 5.6%（9/161 名）、リキシセナチド群 5.0%（8/160 名）
- 「下痢」：HOE901/AVE0010 群 5.0%（8/161 名）、リキシセナチド群 6.3%（10/160 名）
- 「消化不良」：HOE901/AVE0010 群 2.5%（4/161 名）、リキシセナチド群 5.6%（9/160 名）
- 「便秘」：HOE901/AVE0010 群 1.2%（2/161 名）、リキシセナチド群 5.6%（9/160 名）

「胃腸障害」（SOC）のうち、EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合及び EFC14112 試験において HOE901/AVE0010 群で最も多く認められた PT 別の TEAE は「悪心」であった。HOE901/AVE0010 群の「悪心」の発現リスクはインスリン グラルギン群と比較して高く（相対リスク 9.77［95%信頼区間：4.53, 21.08］、リスク差 11.86%［95%信頼区間：8.78, 14.93%］）、リキシセナチド群と比較して低かった（相対リスク 0.53［95%信頼区間 : 0.34, 0.84］、リスク差 −12.59%［95%信頼区間 : −21.33, −3.85%］）（図 3、図 4、[Module 2.7.4 の 3.1.1.6 項]）。その他の PT 別の TEAE で投与群間で発現割合に差が認められた事象は「便秘」及び「消化不良」であり、いずれの事象も EFC14112 試験において HOE901/AVE0010 群と比較してリキシセナチド群での発現割合が高かった。

治験薬の投与中止に至った「胃腸障害」（SOC）を発現した患者の割合は、EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合で HOE901/AVE0010 群 1.0%（5/515 名）、インスリン グラルギン群 0%（0/518 名）、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 1.2%（2/161 名）、リキシセナチド群 8.1%（13/160 名）であった（5.5.5 項）。このうち「悪心」による治験薬の投与中止は、EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合で HOE901/AVE0010 群 1.0%（5/515 名）、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 1.2%（2/161 名）、リキシセナチド群 5.0%（8/160 名）に認められた。

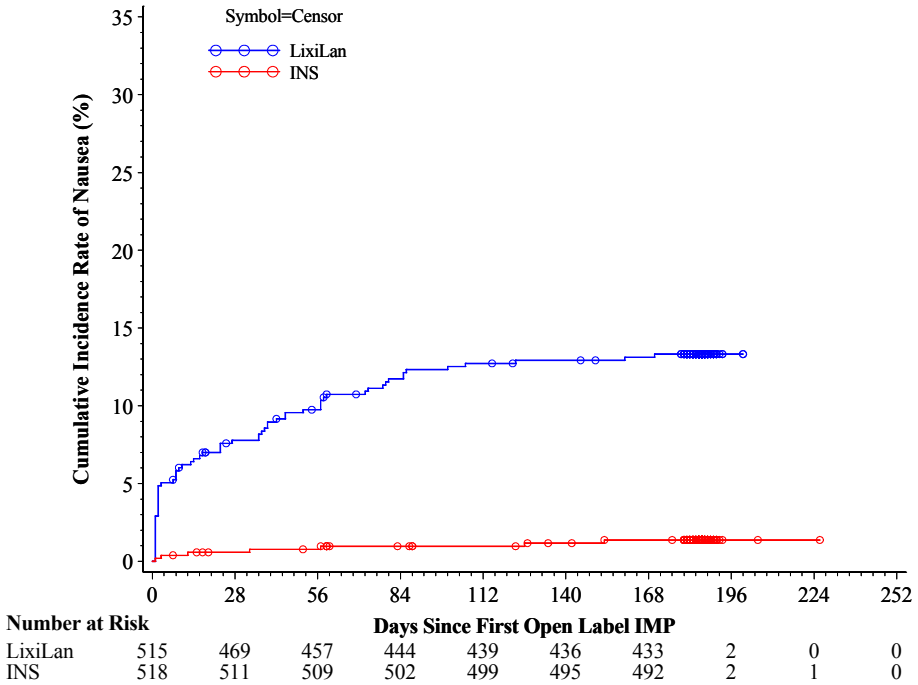
「胃腸障害」（SOC）の重症度については、いずれの投与群においてもほとんどの事象は軽度であった。さらに、「悪心」、「嘔吐」及び「下痢」については、重度又は重篤な事象はいずれの投与群においても認められなかった。

「悪心」、「嘔吐」及び「下痢」の発現時期については、GLP-1 受容体作動薬で一般的に報告されているように、EFC14112 試験のリキシセナチド群ではこれらの事象のほとんどが投与開始直後から投与後 12 週までに発現し、特に投与後 3 週までに発現する患者の割合が著明に高く、HOE901/AVE0010 群と比較して早期に中止に至る傾向が認められた。一方 HOE901/AVE0010 群では、こうした投与開始初期での胃腸障害の発現の軽減が認められ、リキシセナチド群と比較してこれらの事象の発現により治験薬の投与中止に至る患者は極めて少数であった（図 4、[Module 2.7.4 の 3.1.1.6 項]）。

「悪心」、「嘔吐」及び「下痢」の患者ごとの発現件数については、いずれの投与群においても全般的に 1 件のみ発現した患者の割合が高かった。

EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）において「胃腸障害」（SOC）を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群 36.0%（58/161 名）、リキシセナチド群 50.0%（80/160 名）であった。このうち、HOE901/AVE0010 群で発現割合の高かった PT 別の TEAE は、「悪心」（HOE901/AVE0010 群 14.9%［24/161 名］、リキシセナチド群 28.1%［45/160 名］）、「下痢」（HOE901/AVE0010 群 8.1%［13/161 名］、リキシセナチド群 6.9%［11/160 名］）及び「嘔吐」（HOE901/AVE0010 群 6.2%［10/161 名］、リキシセナチド群 5.0%［8/160 名］）であった。いずれの投与群においても胃腸障害の多くは主要投与期間（26 週間）に認められ、その後の 52 週までの継続投与期間で胃腸障害を発現した患者は少数であった。

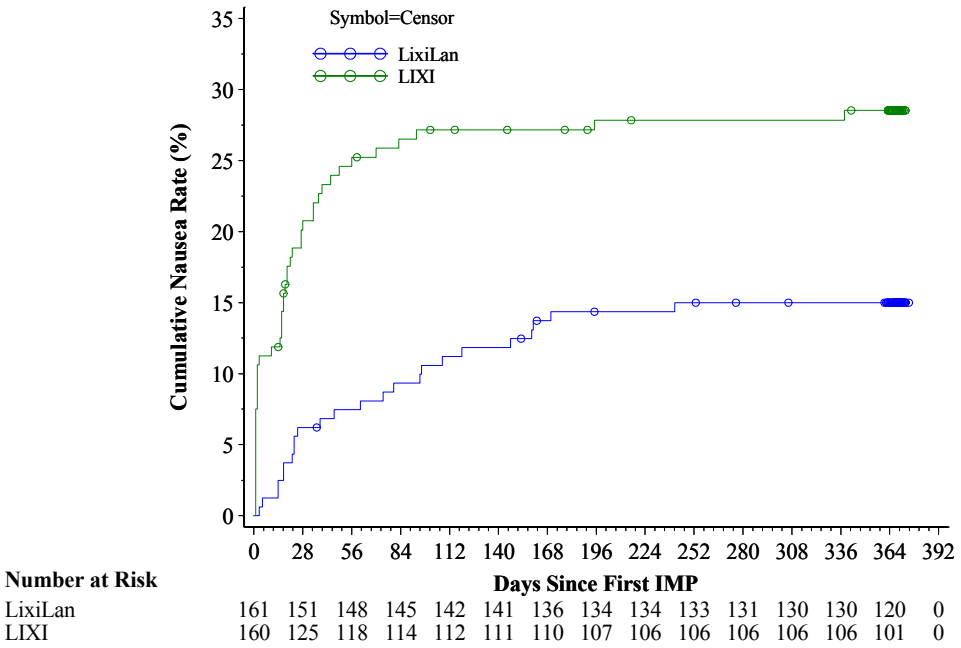
図 3 - HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群における「悪心」（PT）の初回発現までの期間の Kaplan-Meier プロット - 主要投与期間（26 週間）- 安全性解析対象集団
（EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合）



INS = Insulin glargine.
Studies included: EFC14114 and EFC14113.
The 26-week on-treatment period is defined as the time from the first injection of open-label investigational medicinal product (IMP) up to 3 days after the last injection of open-label IMP, regardless of the introduction of rescue therapy.
PGM=PRODOPS/AVE0010/OVERALL_LIXILAN/CTD_2019_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_kp_p2_s_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_kp_p2_s_g_nausea_i.rtf (07JAN2019 - 2:48)

（Module 2.7.4 図 1 再掲）

図 4 - HOE901/AVE0010 群とリキシセナチド群における「悪心」（PT）の初回発現までの期間の Kaplan-Meier プロット - 全投与期間（52 週間）- 安全性解析対象集団（EFC14112 試験）



LIXI = Lixisenatide.
The 52-week on-treatment period is defined as the time from the first injection of open-label investigational medicinal product (IMP) up to 3 days after the last injection of open-label IMP, regardless of the introduction of rescue therapy.
PGM=PRODOPS/AVE0010/EFC14112/CSR_01/REPORT/PGM/ae_kp_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_kp_g_nausea_i.rtf (09AUG2018 - 15:44)

（Module 2.7.4 図 2 再掲）

5.5.3 死亡

国内第 III 相試験において、死亡に至った TEAE として、「心障害」が EFC14114 試験の HOE901/AVE0010 群の 1 名、「うっ血性心不全」及び「肺胞出血」が EFC14112 試験のリキシセナチド群の 1 名に報告された。HOE901/AVE0010 群の 1 名に認められた「心障害」は治験薬との因果関係が否定された。リキシセナチド群の 1 名に認められた「うっ血性心不全」は治験薬との因果関係が否定できないと判断されたが、同一の患者に認められた「肺胞出血」は治験薬との因果関係が否定された（[Module 2.7.4 の 3.1.2 項]）。

5.5.4 重篤な有害事象

主要投与期間（26 週間）において重篤な TEAE を発現した患者の割合は、EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合で HOE901/AVE0010 群 2.3%（12/515 名）、インスリン グラルギン群 3.7%（19/518 名）、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 3.1%（5/161 名）、リキシセナチド群 2.5%（4/160 名）であった。重篤な TEAE を発現した患者の割合はいずれの投与群においても低く、同程度であった。重篤な TEAE のうち PT 別で 2 名以上に発現した事象は、EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合で HOE901/AVE0010 群の「白内障」（0.6%［3/515 名］）及びインスリン グラルギン群の「自殺企図」（0.4%［2/518 名］）のみであり、重篤な TEAE に特定の臨床的傾向は見られなかった（[Module 2.7.4 の 3.1.3 項]）。

EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）において重篤な TEAE を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群 4.3%（7/161 名）、リキシセナチド群 8.1%（13/160 名）であった。HOE901/AVE0010 の 52 週までの投与に重篤な TEAE の発現リスクの増加は認められなかった。

5.5.5 治験薬の投与中止に至った有害事象

EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合及び EFC14112 試験での主要投与期間（26 週間）における治験薬の投与中止に至った TEAE を表 9に示す。主要投与期間（26 週間）において治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者の割合は、EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合で HOE901/AVE0010 群 1.7%（9/515 名）、インスリン グラルギン群 1.2%（6/518 名）、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 2.5%（4/161 名）、リキシセナチド群 10.6%（17/160 名）であった。

治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者の割合は HOE901/AVE0010 群及びインスリン グラルギン群ともに低く、HOE901/AVE0010 群と比較してリキシセナチド群で著明に高かった。この主な要因は「胃腸障害」（SOC）の発現により治験薬の投与中止に至った患者の割合が HOE901/AVE0010 群と比較してリキシセナチド群で高かったことによるものであった。「胃腸障害」（SOC）による治験薬の投与中止は、EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合で HOE901/AVE0010 群 1.0%（5/515 名）、インスリン グラルギン群 0%（0/518 名）、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 1.2%（2/161 名）、リキシセナチド群 8.1%（13/160 名）に認められた（5.5.2.2項）。HOE901/AVE0010 群において最も多

く認められた治験薬の投与中止に至った PT 別の TEAE は「悪心」であった（EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合で 1.0%［5/515 名］、EFC14112 試験で 1.2%［2/161 名］）。

EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）において治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群 2.5%（4/161 名）、リキシセナチド群 12.5%（20/160 名）であった。HOE901/AVE0010 群において投与後 26 週以降に治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者は認められず、HOE901/AVE0010 の 52 週の投与期間において TEAE により治験薬の投与を中止した患者は少数であった（[Module 2.7.4 の 3.1.4 項]）。

表 9 - 治験薬の投与中止に至った TEAE - 主要投与期間（26 週間）- 安全性解析対象集団
（EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合、EFC14112 試験）

	Insulin glargine comparative study pool[1]		EFC14112	
Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	**LixiLan (N=515)**	**Insulin glargine (N=518)**	**LixiLan (N=161)**	**Lixisenatide (N=160)**
Any class	9 (1.7%)	6 (1.2%)	4 (2.5%)	17 (10.6%)
感染症および寄生虫症	1 (0.2%)	0	0	0
細菌性尿路感染	1 (0.2%)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	2 (0.4%)	1 (0.6%)	0
乳癌	0	1 (0.2%)	0	0
子宮頚部癌第４期	0	1 (0.2%)	0	0
舌の悪性新生物、病期不明	0	0	1 (0.6%)	0
血液およびリンパ系障害	2 (0.4%)	0	0	1 (0.6%)
好中球減少症	2 (0.4%)	0	0	1 (0.6%)
内分泌障害	0	1 (0.2%)	0	0
甲状腺中毒クリーゼ	0	1 (0.2%)	0	0
代謝および栄養障害	0	1 (0.2%)	0	1 (0.6%)
食欲減退	0	0	0	1 (0.6%)
脱水	0	1 (0.2%)	0	0
水中毒	0	1 (0.2%)	0	0
精神障害	0	2 (0.4%)	0	0
精神症状	0	1 (0.2%)	0	0
自殺企図	0	1 (0.2%)	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	Insulin glargine comparative study pool[1] LixiLan (N=515)	 Insulin glargine (N=518)	EFC14112 LixiLan (N=161)	 Lixisenatide (N=160)
神経系障害	0	2 (0.4%)	0	1 (0.6%)
肘部管症候群	0	1 (0.2%)	0	0
低血糖性意識消失	0	1 (0.2%)	0	0
神経痛	0	0	0	1 (0.6%)
眼障害	0	1 (0.2%)	0	0
網膜出血	0	1 (0.2%)	0	0
心臓障害	1 (0.2%)	0	0	1 (0.6%)
心障害	1 (0.2%)	0	0	0
うっ血性心不全	0	0	0	1 (0.6%)
胃腸障害	5 (1.0%)	0	2 (1.2%)	13 (8.1%)
悪心	5 (1.0%)	0	2 (1.2%)	8 (5.0%)
腹部膨満	1 (0.2%)	0	0	0
便秘	0	0	0	1 (0.6%)
下痢	0	0	0	1 (0.6%)
消化不良	0	0	0	1 (0.6%)
急性膵炎	0	0	0	1 (0.6%)
舌不快感	0	0	0	1 (0.6%)
嘔吐	0	0	0	1 (0.6%)
肝胆道系障害	0	0	0	1 (0.6%)
胆管閉塞	0	0	0	1 (0.6%)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
全身性皮疹	0	0	0	1 (0.6%)
皮膚潰瘍	0	0	1 (0.6%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	1 (0.6%)
注射部位反応	0	0	0	1 (0.6%)
臨床検査	0	0	0	1 (0.6%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.6%)
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (0.4%)	0	0
企図的過量投与	0	1 (0.2%)	0	0

Primary System Organ Class Preferred Term n (%)	Insulin glargine comparative study pool[1] LixiLan (N=515)	 Insulin glargine (N=518)	EFC14112 LixiLan (N=161)	 Lixisenatide (N=160)
半月板損傷	0	1 (0.2%)	0	0

[1] Studies included: EFC14114 and EFC14113.

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term.

MedDRA 20.1.

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE leading to permanent treatment discontinuation.

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT within a SOC in the LixiLan group based on the insulin glargine comparative study pooled data.

The 26-week on-treatment period for insulin glargine comparative study pool is defined as the time from the first injection of open-label IMP up to 3 days after the last injection of open-label IMP, regardless of the introduction of rescue therapy.

The 26-week on-treatment period for EFC14112 study is defined as the time from the first injection of open-label investigational medicinal product (IMP) up to 3 days after the last injection of open-label IMP on or before Week 26 visit (or Day 183 if Week 26 visit is missing), regardless of the introduction of rescue therapy.

PGM=PRODOPS/AVE0010/OVERALL_LIXILAN/CTD_2019_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_p3_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_discont_p3_j_s_t_i.rtf (07DEC2018 - 7:28)

（Module 2.7.4 表 25 再掲）

5.5.6 その他の重要な有害事象

5.5.6.1 注射部位反応

主要投与期間（26 週間）において注射部位反応を発現した患者の割合は、EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合で HOE901/AVE0010 群 1.9%（10/515 名）、インスリン グラルギン群 0.8%（4/518 名）、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 3.1%（5/161 名）、リキシセナチド群 6.9%（11/160 名）であった。HOE901/AVE0010 群に認められた注射部位反応は全て軽度であり、治験薬の投与中止に至る事象は認められなかった。重篤な注射部位反応はいずれの投与群においても認められなかった（[Module 2.7.4 の 3.1.5.1 項]）。

EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）において注射部位反応を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群 3.1%（5/161 名）、リキシセナチド群 8.1%（13/160 名）であった。HOE901/AVE0010 群において投与後 26 週以降に注射部位反応を発現した患者は認められなかった。

5.5.6.2 アレルギー反応

主要投与期間（26 週間）においてアレルギー反応を発現した患者の割合は、EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合で HOE901/AVE0010 群 2.3%（12/515 名）、インスリン グラルギン群 2.3%（12/518 名）、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 2.5%（4/161 名）、リキシセナチド群 2.5%（4/160 名）であった。このうち治験薬との因果関係が否定できないと判断されたアレルギー反応が HOE901/AVE0010 群の 3 名（「注射部位紅斑／発疹」、「注射部位湿疹」、「アレルギー性皮膚炎」が各 1 名）及びリキシセナチド群の 1 名（「全身性皮疹」）に認められた。治験薬の投与中止に至ったアレルギー反応はリキ

シセナチド群の 1 名に認められた上述の「全身性皮疹」（軽度）のみであった。重篤なアレルギー反応はいずれの投与群においても認められなかった（[Module 2.7.4 の 3.1.5.2 項]）。

EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）においてアレルギー反応を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群 4.3%（7/161 名）、リキシセナチド群 3.8%（6/160 名）であった。いずれの投与群においても 52 週間の投与期間を通じて重篤なアレルギー反応は認められず、アレルギー反応を発現した患者の割合は 52 週の投与期間を通じて低かった。

5.5.6.3　膵炎との関連が疑われる TEAE

主要投与期間（26 週間）においてリパーゼ又はアミラーゼの基準値上限の 2 倍超の増加に関連する TEAE が認められた患者の割合は、EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合で HOE901/AVE0010 群 0.4%（2/515 名）、インスリン グラルギン群 0.8%（4/518 名）、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 0.6%（1/161 名）、リキシセナチド群 1.3%（2/160 名）であった。このうち、「胆管閉塞」に起因したアミラーゼ増加を伴う「急性膵炎」がリキシセナチド群の 1 名に認められ、「急性膵炎」が重篤な TEAE として報告された。本事象と治験薬との因果関係は否定されたが、当該患者は治験薬の投与を中止した（[Module 2.7.4 の 3.1.5.3 項]）。

EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）においてリパーゼ又はアミラーゼの基準値上限の 2 倍超の増加に関連する TEAE が認められた患者の割合は、HOE901/AVE0010 群 1.2%（2/161 名）、リキシセナチド群 3.1%（5/160 名）であった。HOE901/AVE0010 の 52 週までの投与に膵炎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。

5.5.6.4　甲状腺障害

主要投与期間（26 週間）において良性の甲状腺障害に関連する TEAE（PT「甲状腺の良性新生物」、「甲状腺腺腫」、「甲状腺嚢腫」、「甲状腺 C 細胞過形成」）は、HOE901/AVE0010 群及びリキシセナチド群には認められず、「甲状腺嚢腫」（軽度）が EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合でインスリン グラルギン群の 1 名（0.2%［1/518 名］）のみに認められた。本事象は治験薬の投与中止に至るものではなく、治験薬との因果関係は否定された（[Module 2.7.4 の 3.1.5.4 項]）。

EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）において、良性の甲状腺障害に関連する TEAE は HOE901/AVE0010 群には認められず、「甲状腺嚢腫」（軽度）がリキシセナチド群の 1 名（0.6%［1/160 名］）のみに認められた。本事象は治験薬の投与中止に至るものではなく、治験薬との因果関係は否定された。HOE901/AVE0010 の 52 週までの投与に、甲状腺障害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。

5.5.6.5 肝障害

主要投与期間（26 週間）において、肝障害に関連する TEAE（MedDRA 標準検索式［SMQ］「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」）を発現した患者の割合は、EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合で HOE901/AVE0010 群 0.6%（3/515 名）、インスリン グラルギン群 1.5%（8/518 名）、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 2.5%（4/161 名）、リキシセナチド群 3.1%（5/160 名）であった。HOE901/AVE0010 群において重篤又は治験薬の投与中止に至った肝障害に関連する TEAE は認められなかった（[Module 2.7.4 の 3.1.5.5 項]）。

EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）において肝障害に関連する TEAE を発現した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群 3.1%（5/161 名）、リキシセナチド群 4.4%（7/160 名）であった。アラニンアミノトランスフェラーゼの基準値上限の 3 倍超かつ総ビリルビンの基準値上限の 2 倍超の増加がリキシセナチド群の 1 名に認められたが、本事象は「胆石症」に起因した「胆汁うっ滞性黄疸」の発現によるものと判断された。HOE901/AVE0010 の 52 週までの投与において Hy's Law の検査基準値に該当する事象は認められず、HOE901/AVE0010 投与による肝障害の誘発は示唆されなかった。

5.5.6.6 悪性または詳細不明の腫瘍

治験薬投与期（EFC14114 試験及び EFC14113 試験は 26 週間、EFC14112 試験は 52 週間）及び治験薬投与後の観察期間における「悪性または詳細不明の腫瘍」（SMQ）に分類される事象を発現した患者の割合は、EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合で HOE901/AVE0010 群 0.2%（1/515 名）、インスリン グラルギン群 0.6%（3/518 名）、EFC14112 試験で HOE901/AVE0010 群 0.6%（1/161 名）、リキシセナチド群 0.6%（1/160 名）であった。いずれの投与群においても「悪性または詳細不明の腫瘍」を発現した患者はごく少数であり、これらの事象の発現に投与群間に臨床的に意味のある差は見られなかった。また、いずれの投与群においても認められた事象に特定の傾向は見られず、膵臓又は甲状腺に関する悪性腫瘍は認められなかった（[Module 2.7.4 の 3.1.5.6 項]）。

5.6 免疫原性

5.6.1 抗インスリン グラルギン抗体

インスリン未治療の患者を対象とした EFC14114 試験と EFC14112 試験の併合において、ベースライン時でインスリン グラルギン群の 1 名（0.4%［1/261 名］）に抗インスリン グラルギン抗体陽性が認められ、投与後 26 週時での抗インスリン グラルギン抗体陽性患者の割合は、HOE901/AVE0010 群 41.5%（171/412 名）、インスリン グラルギン群 28.0%（72/257 名）であった。抗インスリン グラルギン抗体がベースライン時に陰性で投与後 26 週時に陽性を示した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群 41.5%（171/412 名）、インスリン グラルギン群 28.0%（72/257 名）であった（[Module 2.7.4 の 4.1.1 項]）。

インスリン既治療の患者を対象とした EFC14113 試験における抗インスリン グラルギン抗体陽性患者の割合は、ベースライン時で HOE901/AVE0010 群 24.9%（63/253 名）、インスリン グラルギン群 34.2%（88/257 名）、投与後 26 週時で HOE901/AVE0010 群 27.9%（70/251 名）、インスリン グラルギン群 33.7%（86/255 名）であった。抗インスリン グラルギン抗体がベースライン時に陰性で投与後 26 週時に陽性を示した患者の割合は、投与後 26 週時で HOE901/AVE0010 群 8.4%（21/251 名）、インスリン グラルギン群 4.3%（11/255 名）であった。

EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）における HOE901/AVE0010 群の抗インスリン グラルギン抗体陽性患者の割合は、ベースライン時に抗体陽性は認められず、投与後 52 週時で 51.3%（80/156 名）であった。

血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖、TEAE、注射部位反応及びアレルギー反応の発現と抗インスリン グラルギン抗体の関連性については、これらの事象の発現に抗インスリン グラルギン抗体の有無による明らかな違いは見られなかった。

5.6.2 抗リキシセナチド抗体

国内第 III 相試験の併合において、抗リキシセナチド抗体陽性患者の割合は、ベースライン時で HOE901/AVE0010 群 8.1%（55/675 名）、リキシセナチド群 7.5%（12/160 名）、投与後 26 週時で HOE901/AVE0010 群 64.5%（429/665 名）、リキシセナチド群 80.5%（120/149 名）であった。抗リキシセナチド抗体がベースライン時に陰性で投与後 26 週時に陽性を示した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群 57.6%（383/665 名）、リキシセナチド群 73.8%（110/149 名）であった（[Module 2.7.4 の 4.1.2 項]）。

EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）における抗リキシセナチド抗体陽性患者の割合は、ベースライン時で HOE901/AVE0010 群 7.5%（12/161 名）、リキシセナチド群 7.5%（12/160 名）、投与後 52 週時で HOE901/AVE0010 群 64.1%（100/156 名）、リキシセナチド群 86.0%（117/136 名）であった。抗リキシセナチド抗体がベースライン時に陰性で投与後 52 週時に陽性を示した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群 57.1%（89/156 名）、リキシセナチド群 79.4%（108/136 名）であった。

血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖及び TEAE の発現に抗リキシセナチド抗体の有無による明らかな違いは見られなかった。注射部位反応及びアレルギー反応については、HOE901/AVE0010 群において全般的にこれらの事象を発現した患者が少数であったため、抗リキシセナチド抗体の影響について意味のある比較を行うことは困難であった。

5.7 臨床検査、バイタルサイン及びその他の観察項目

膵酵素（血清リパーゼ、アミラーゼ）並びに甲状腺 C 細胞過形成及び腫瘍のマーカーである血清カルシトニンを含め、国内第 III 相試験で評価した臨床検査値、バイタルサイン及び心電図において、いずれの投与群においても全般的に臨床的に意味のある変動はみられず、投与群間における明らかな違いは認められなかった（[Module 2.7.4 の 5 項] [Module 2.7.4 の 6 項]）。

5.8　相互作用の影響

5.8.1　背景因子別における安全性

5.8.1.1　内因性要因

国内第 III 相試験で認められた血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖及び TEAE について、年齢、性別、ベースラインの HbA1c 及びベースラインの BMI 別、さらに TEAE についてはベースラインの eGFR 値及び既往歴（心血管疾患、高血圧、脂質代謝異常）の有無別にサブグループ解析を実施した。全体として、これらのサブグループの各因子別の症候性低血糖及び TEAE の発現に、臨床的に意味のある特定の傾向は見られなかった（[Module 2.7.4 の 2.1.3 項] [Module 2.7.4 の 7.1 項]）。

5.8.1.2　外因性要因

国内第 III 相試験で認められた血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖について、治験薬投与期間に SU 剤の併用投与が可能であった EFC14114 試験及び EFC14112 試験において、スクリーニング時の SU 剤使用の有無別にサブグループ解析を実施した。SU 剤使用の有無別の症候性低血糖の発現については、SU 剤を使用していた患者において、使用していなかった患者と比較して症候性低血糖の発現割合が高い傾向が見られた（主要投与期間［26 週間］での症候性低血糖の発現割合は、EFC14114 試験の SU 剤を使用していた患者で HOE901/AVE0010 群 23.3%［20/86 名］、インスリン グラルギン群 21.6%［21/97 名］、SU 剤を使用していなかった患者で HOE901/AVE0010 群 9.8%［17/174 名］、インスリン グラルギン群 6.7%［11/164 名］、EFC14112 試験の SU 剤を使用していた患者で HOE901/AVE0010 群 24.0%［12/50 名］、リキシセナチド群 5.8%［3/52 名］、SU 剤を使用していなかった患者で HOE901/AVE0010 群 8.1%［9/111 名］、リキシセナチド群 0.9%［1/108 名］）。この傾向はいずれの投与群においても同様であり、EFC14114 試験において SU 剤を使用していた患者における HOE901/AVE0010 群とインスリン グラルギン群の症候性低血糖の発現割合は同程度であった（[Module 2.7.4 の 2.1.3 項] [Module 2.7.4 の 7.2 項]）。

5.8.2　薬物相互作用

HOE901/AVE0010 の薬物相互作用を評価するための特別な試験は実施していない（[Module 2.7.4 の 7.3 項]）。

5.9　安全性と投与期間の関連性

EFC14112 試験の全投与期間（52 週間）において、HOE901/AVE0010 群及びリキシセナチド群のいずれも重症低血糖、重篤な TEAE として報告された低血糖及び治験薬の投与中止に至った症候性低血糖は 52 週間の投与期間を通じて認められず、全般的に HOE901/AVE0010 の 52 週までの投与による低血糖の発現に安全性の懸念は認められなかった。また、いずれの投与群においても TEAE の多くは主

要投与期間（26 週間）に認められ、その後の 52 週までの継続投与期間で新たな事象の発現が経時的に増加する傾向は認められなかった（[Module 2.7.4 の 3.1.1.5 項]）。また、臨床検査データやバイタルサインなどの各検査項目において、52 週間の投与期間に臨床的に意味のある経時的な変動は見られなかった（[Module 2.7.4 の 5 項] [Module 2.7.4 の 6 項]）。

さらに、GLP-1 受容体作動薬で報告されているとおり、リキシセナチド群では胃腸障害の発現及びこれらの発現により治験薬の投与中止に至る患者の割合が投与開始初期に著明に高い傾向が認められたが、HOE901/AVE0010 群ではリキシセナチド群と比較してこれらの胃腸障害の発現の軽減が示された（5.5.2.2項）。

5.10　過量投与

EFC14113 試験において、HOE901/AVE0010 群の症候性過量投与（PT「偶発的過量投与」）が 1 名に認められた。患者は治験薬の投与方法の誤認識により、HOE901/AVE0010 19 単位/19 µg を 1 日 7 回 2 日間、その翌日 1 日 2 回投与した。入院を伴う症候性の低血糖の遷延を発現し、「低血糖」（中等度）が重篤な TEAE として報告された。患者は 1 週間後に本事象から回復し、試験を継続し 26 週間の治験薬投与期間を完了した（5.4項、[Module 2.7.4 の 7.5 項]）。

その他の国内第 III 相試験において、HOE901/AVE0010 群における治験実施計画書で定義した症候性過量投与は認められなかった。

5.11　薬物乱用

インスリン グラルギン及びリキシセナチドの受容体結合プロファイルから、乱用又は依存の可能性を伴う受容体への意味のある親和性は確認されていない。

本申請で評価した全ての国内及び海外試験において、HOE901/AVE0010 群の患者に薬物乱用の可能性を示唆する傾向又は徴候は認められなかった（[Module 2.7.4 の 7.6 項]）。

5.12　離脱症状及び反跳現象

本申請で評価した全ての国内及び海外試験において、治験薬投与終了後の観察期間に発現した有害事象に HOE901/AVE0010、インスリン グラルギン又はリキシセナチドの使用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（[Module 2.7.4 の 7.7 項]）。

5.13　市販後の使用経験

5.13.1 製造販売後調査

リキスミア皮下注 300 μg 特定使用成績調査（長期使用）においてランタス注を併用していた患者データが含まれることから、リキスミア皮下注 300 μg 特定使用成績調査（長期使用）の中間データを用いて、リキスミア皮下注投与開始時にランタス注を併用していた 2 型糖尿病患者を対象に、両剤を併用した場合の安全性について検討した。その結果を「Module 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書」の[Module 5.3.6-5]に添付した。2013 年 9 月 17 日から 2018 年 1 月 6 日までに本調査に登録された患者で、リキスミア皮下注とランタス注が併用された 896 例中、副作用は 181 例 219 件報告された。副作用の SOC は報告例数が多い順に、「胃腸障害」、「代謝および栄養障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」であった。重篤な副作用は 5 例 6 件報告され、SOC は報告例数が多い順に、「代謝および栄養障害」2 例、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」、「胃腸障害」、「肝胆道系障害」及び「臨床検査」各 1 例であった。

5.13.2 国内市販後安全性情報

本剤は国内未承認であり、国内の市販後安全性情報はない。

5.13.3 海外市販後安全性情報

インスリン グラルギン／リキシセナチド配合剤は 2016 年 11 月に米国で初めて承認され（国際誕生日 2016 年 11 月 21 日）、2018 年 1 月 10 日時点でヨーロッパを含む 30 か国で承認されている。

[redacted]の処方データベース（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月）による累積曝露数は約[redacted]人年である。

表 10に 2018 年 1 月 10 日までに海外において市販後（文献を含む）に報告された副作用（SOC）例数を示す。報告例数が多い順に、「臨床検査」、「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」であった。また、海外において市販後に報告された副作用の PT 別件数を[Module 2.7.4 の付録 5]に示す。なお、海外における市販後（文献を含む）副作用報告については、本配合剤の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）（調査単位期間：2017 年 7 月 11 日から 2018 年 1 月 10 日）を参照したため、「Module 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書」に添付した（[Module 5.3.6-6]）。

表 10 - 海外において市販後に報告された副作用（SOC）の例数（2018 年 1 月 10 日まで）

SOC	自発報告（規制当局及び文献を含む）			市販後の非介入試験及びその他の情報源からの報告	総計
	重篤	非重篤	合計	重篤	
心臓障害	4	4	7	8	15
内分泌障害	0	0	0	1	1
眼障害	0	7	7	1	8
胃腸障害	7	61	68	10	78
一般・全身障害および投与部位の状態	2	70	72	1	73
肝胆道系障害	0	0	0	1	1
免疫系障害	2	4	6	1	7
感染症および寄生虫症	1	9	10	10	20
傷害、中毒および処置合併症	2	30	32	5	37
臨床検査	7	79	85	2	87
代謝および栄養障害	4	15	19	1	20
筋骨格系および結合組織障害	0	12	12	3	15
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	6	6
神経系障害	4	25	28	4	32
製品の問題	0	7	7	0	7
精神障害	1	7	8	0	8
腎および尿路障害	0	2	2	6	8
生殖系および乳房障害	0	0	0	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	7	9	3	12
皮膚および皮下組織障害	2	30	32	0	32
社会環境	0	0	0	1	1
外科および内科処置	0	1	1	5	6
血管障害	0	2	2	4	6

（MedDRA/J） Ver. 20.1

（Module 2.7.4 表 38 再掲）

5.14　安全性に関する考察及び結論

国内第 III 相試験において、経口血糖降下薬（EFC14112 試験及び EFC14114 試験）又は基礎インスリンと経口血糖降下薬（EFC14113 試験）による治療で十分な血糖コントロールが得られない日本人 2 型糖尿病患者を対象として、インスリン グラルギンを対照に HOE901/AVE0010 を 26 週間（EFC14114 試験及び EFC14113 試験）及びリキシセナチドを対照に HOE901/AVE0010 を 52 週間（EFC14112 試験）投与した結果、HOE901/AVE0010 の忍容性は全般的に良好であった。

インスリン未治療及び既治療のいずれの患者においても、インスリン グラルギンと比較して HOE901/AVE0010 投与による低血糖の発現リスクの増加は示されなかった。また、インスリン未治療（EFC14112 試験及び EFC14114 試験）の患者において HOE901/AVE0010 投与時に重症低血糖又は重篤な TEAE として報告された低血糖は認められなかった。インスリン既治療（EFC14113 試験）の患者において HOE901/AVE0010 投与時に重篤な TEAE として報告された低血糖（治験薬の偶発的過量投与に伴う発現）が 1 名のみに認められたが、本事象は治験薬の投与中止には至らなかった。

HOE901/AVE0010 群における TEAE の発現割合は、インスリン グラルギン群と同程度であり、リキシセナチド群と比較して低かった。「悪心」、「便秘」及び「消化不良」を含む胃腸障害の発現割合は、リキシセナチド群と比較して HOE901/AVE0010 群で著明に低く、HOE901/AVE0010 群での胃腸障害による治験薬の投与中止例は少数であった。一般的に、リキシセナチド又は他の GLP-1 受容体作動薬では投与開始初期に胃腸障害が多く発現し、これらの事象の発現により早期に投与中止に至る患者が認められるが、HOE901/AVE0010 の投与により胃腸障害の発現が軽減され、投与中止例は少なかった。これは、HOE901/AVE0010 の配合成分のインスリン グラルギンの増量と並行して、HOE901/AVE0010 の配合成分のリキシセナチドが単剤投与時に比べより緩やかに増量されたためと考えられる。このことにより、目標とする HbA1c に到達するためにより多くの患者が治療を継続できることが期待される。インスリン グラルギン群との比較では HOE901/AVE0010 群で胃腸障害の発現割合が高かったが、HOE901/AVE0010 群における胃腸障害のほとんどは軽度であった。

膵炎との関連が疑われる TEAE 及び「悪性または詳細不明の腫瘍」（SMQ）を発現した患者の割合はいずれの投与群においても極めて低く、甲状腺障害に関連する TEAE は HOE901/AVE0010 群では認められなかった。HOE901/AVE0010 の投与により、これらの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。

HOE901/AVE0010 群において抗インスリン グラルギン抗体又は抗リキシセナチド抗体の有無による安全性プロファイルに明らかな違いは認められず、HOE901/AVE0010 の安全性に対するこれらの抗体の有無による臨床的影響は示されなかった。

HOE901/AVE0010 の安全性を評価した全ての試験の結果より、HOE901/AVE0010 の安全性プロファイルは、全般的にインスリン グラルギン又はリキシセナチドの各配合成分の既知の安全性プロファイルを反映しており、HOE901/AVE0010 投与による新たな安全性の懸念は認められなかった。さらに、HOE901/AVE0010 投与により GLP-1 受容体作動薬で一般的に認められる胃腸障害の発現が軽減され、インスリンの治療開始又は強化により懸念される低血糖の発現リスクを増大させることなく、各単剤群と比較して血糖コントロールを改善させた。

6　ベネフィットとリスクに関する結論

6.1　治療の背景

6.1.1　疾患又は症状

本邦の糖尿病患者の 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、ストレスなどの環境因子及び加齢が関与して発症する。2 型糖尿病で最も重要な病態は、膵 β 細胞機能不全であり、時間の経過とともに膵 β 細胞機能不全は進行する (5), (6), (7), (8)。疾患の詳細については、1.2.1項に示す。

6.1.2　現行の治療

2 型糖尿病の治療は、様々な血糖降下薬（経口剤及び注射剤）が使用できるのにもかかわらず、依然として困難である。特に、経口血糖降下薬又は基礎インスリンの投与で十分な血糖コントロールが得られない患者に対する治療は、医師にとって難題である。低血糖及び体重増加のリスクに対する懸念等のために、多くの患者でインスリンの治療開始又は強化の時期が遅れて十分な血糖コントロールが得られていない。また、既に基礎インスリンを用いて治療しているが、十分な血糖コントロールが得られていない患者に対しては、さらなる併用療法を検討する。インスリンの治療開始後も、多くの患者で、Basal-Bolus 療法などの投与の複雑さを伴う定期的な強化が必要になる (3), (10), (14), (16)。現行の治療の詳細については、1.2.1項に示す。

6.2　ベネフィット

6.2.1　血糖コントロールの改善

6.2.1.1　HbA1c

国内第 III 相試験（EFC14112 試験、EFC14114 試験、及び EFC14113 試験）のいずれも、ベースラインから投与後 26 週時までの HbA1c の変化量を有効性評価の指標として、対照薬群のリキシセナチド群（EFC14112 試験）又はインスリン グラルギン群（EFC14114 試験及び EFC14113 試験）に対する HOE901/AVE0010 群の優越性が示された（いずれも $p < 0.0001$、変化量［調整平均］の群間差：EFC14112 試験 − 1.07%、EFC14114 試験 − 0.63%、EFC14113 試験 – 0.74%）。また、投与期間を 52 週間とした EFC14112 試験では、HOE901/AVE0010 群における HbA1c の低下は、52 週間にわたり維持されていた。

投与後 26 週時に HbA1c が 7%未満を達成した患者の割合は、HOE901/AVE0010 群で 65.2%（EFC14112 試験）、71.5%（EFC14114 試験）、及び 51.8%（EFC14113 試験）であったのに対し、リキシセナチド群で 19.4%（EFC14112 試験）、インスリン グラルギン群で 38.5%（EFC14114 試験）及び 16.0%（EFC14113

試験）であった。いずれの試験でも、対照薬群と比較して HOE901/AVE0010 群で統計的に有意に高かった（いずれも $p < 0.0001$）。さらに、体重又は症候性低血糖を含めた各 HbA1c 達成割合の複合評価項目も、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で統計的に有意に高く、HOE901/AVE0010 の投与により、従来のインスリンの治療開始又は強化に伴って認められる体重増加を抑制又は最小限に抑えながら、低血糖発現の増加を来すことなく、より適切な血糖コントロールを維持できることが示された。

国内第 III 相試験の併合解析結果より、HOE901/AVE0010 群での HbA1c の変化量に対する抗インスリン グラルギン抗体又は抗リキシセナチド抗体の影響は認められなかった。

6.2.1.2 血糖値（血漿グルコース）

経口血糖降下薬の投与でコントロール不十分なインスリン未治療の患者を対象とした EFC14114 試験及び基礎インスリンと経口血糖降下薬の投与でコントロール不十分なインスリン既治療の患者を対象とした EFC14113 試験のいずれも、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で投与後 26 週時の標準食負荷試験での 2 時間のグルコースエクスカーション（FPG とそれに対応する 2h-PPG の差）は小さく、ベースラインからの変化量では投与群間で統計的に有意な差が認められ（いずれも $p < 0.0001$）、2h-PPG の改善が認められた。

また、EFC14112 試験では、投与後 26 週時にリキシセナチド群と比較して HOE901/AVE0010 群で統計的に有意な FPG の低下を示した（$p < 0.0001$）。

さらに、いずれの試験でも、投与後 26 週時に対照薬群と比較して HOE901/AVE0010 群で 7 点 SMPG（1 日平均）が統計的に有意に低下した（いずれも $p < 0.0001$）。

インスリン グラルギンは主に空腹時血糖をコントロールするのに対して、リキシセナチドは主に食後血糖をコントロールするが、HOE901/AVE0010 の 1 日 1 回投与により、空腹時血糖及び食後血糖のいずれも改善された。

6.2.2 体重増加の抑制（インスリン グラルギン単剤との比較）

インスリン未治療患者を対象とした EFC14114 試験及びインスリン既治療患者を対象とした EFC14113 試験のいずれも、ベースラインから投与後 26 週時までの体重の変化量において、投与群間で統計的に有意な差が認められ（いずれも $p < 0.0001$）、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群でインスリンの治療開始又は強化により懸念される体重増加を抑制又は最小限に抑えた。さらに、投与後 26 週時に体重増加を伴わずに HbA1c が 7%未満を達成した患者の割合も、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で統計的に有意に高かった。

HOE901/AVE0010 の投与により、インスリン グラルギン単剤の投与開始又は治療強化時に懸念される体重増加を抑制又は最小限に抑えながら、血糖コントロールも改善した。

6.2.3 低血糖増加の抑制（インスリン グラルギン単剤との比較）

EFC14114 試験及び EFC14113 試験でのインスリン グラルギン群に対する HOE901/AVE0010 群の血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖の相対リスクは、それぞれ 1.16（95%信頼区間：0.75, 1.80）及び 1.13（95%信頼区間：0.77, 1.63）、リスク差は、それぞれ 1.97%（95%信頼区間：－3.85, 7.79%）及び 2.09%（95%信頼区間：－4.53, 8.71%）であり、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群での症候性低血糖の発現リスクの増加は認められなかった。また、HOE901/AVE0010 群における重症低血糖は認められなかった。

さらに、EFC14114 試験及び EFC14113 試験のいずれも、投与後 26 週時に HbA1c が 7%未満を達成し、主要投与期間（26 週間）に血漿グルコース 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下の症候性低血糖が発現しなかった患者の割合は、インスリン グラルギン群と比較して HOE901/AVE0010 群で統計的に有意に高かった。

HOE901/AVE0010 の投与により、インスリン グラルギン単剤の投与開始又は治療強化時に懸念される低血糖のリスクを増加させることなく、血糖コントロールが改善した。

6.2.4 胃腸障害の軽減（リキシセナチド単剤との比較）

EFC14112 試験の主要投与期間（26 週間）及び全投与期間（52 週間）のいずれにおいても、リキシセナチド群と比較して HOE901/AVE0010 群で「悪心」、「便秘」、及び「消化不良」を含む「胃腸障害」（SOC）の発現割合は低かった。主要投与期間（26 週間）におけるリキシセナチド群に対する HOE901/AVE0010 群の「胃腸障害」（SOC）の相対リスクは 0.69（95%信頼区間：0.51, 0.93）、リスク差は－13.31%（95%信頼区間：－23.70, －2.92%）、「悪心」の相対リスクは 0.53（95%信頼区間：0.34, 0.84）、リスク差は－12.59%（95%信頼区間：－21.33, －3.85%）であった。また、治験薬の投与中止に至った「胃腸障害」（SOC）の発現割合も、リキシセナチド群と比較して HOE901/AVE0010 群で顕著に低かった。

これは、HOE901/AVE0010 の投与により、目標血糖値に達するようインスリン グラルギンの用量を適切に調整するのと同時に、リキシセナチドの用量も細かく調整することができるため、リキシセナチド単剤投与時に懸念される胃腸障害のリスクは軽減されたと考えられる。

経口血糖降下薬又は基礎インスリンと経口血糖降下薬の投与では十分な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病患者を対象とした HOE901/AVE0010（インスリン グラルギン及びリキシセナチドを 1:1 の配合比で混合した製剤）の国内第 III 相試験において、主要有効性評価項目及びほとんどの治験実施計画書に規定した段階的な検定手順を適用した副次有効性評価項目では投与群間で統計的な有意差が認められ（表 4）、HOE901/AVE0010 群で救済治療を要した患者の割合も低かった。HOE901/AVE0010 群で良好な血糖コントロールが得られ、忍容性も良好であった。

HOE901/AVE0010 は、インスリン グラルギン単剤の投与開始又は治療強化時に懸念される体重増加を抑制又は最小限に抑えながら、低血糖のリスクを増加させることなく、HbA1c を低下し、空腹時血

糖及び食後血糖も改善した。また、リキシセナチド単剤投与時に懸念される胃腸障害のリスクも軽減した。さらに、インスリン グラルギン及びリキシセナチドを 1 回で同時に投与することから配合成分の各単剤を併用するよりも注射回数が少なく、患者にとって利便性が向上し、患者のアドヒアランスを高め、インスリンの早期導入を促す可能性が期待される。

6.3 リスク

HOE901/AVE0010 は、配合成分の各単剤の既知の安全性プロファイルを反映しており、新たな注意喚起が必要となるリスクは認められなかった。

6.3.1 注射部位反応

EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合の主要投与期間（26 週間）並びに EFC14112 試験の主要投与期間（26 週間）及び全投与期間（52 週間）における注射部位反応の発現割合は、いずれの投与群でも低かった。HOE901/AVE0010 群に認められた注射部位反応はいずれも軽度であり、治験薬の投与中止に至った注射部位反応及び重篤な注射部位反応は認められなかった。

6.3.2 アレルギー反応

EFC14114 試験と EFC14113 試験の併合の主要投与期間（26 週間）並びに EFC14112 試験の主要投与期間（26 週間）及び全投与期間（52 週間）におけるアレルギー反応の発現割合は、いずれの投与群でも低かった。重篤なアレルギー反応は認められなかった。

6.3.3 膵炎

海外での GLP-1 受容体作動薬の市販後調査で急性膵炎の患者が報告されたため、膵炎との関連が疑われる TEAE を評価したが、HOE901/AVE0010 群で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。

6.3.4 悪性または詳細不明の腫瘍

「悪性または詳細不明の腫瘍」（SMQ）が認められた患者は、いずれの投与群でもごく少数であり、投与群間で臨床的に意味のある差は見られなかった。また、事象の種類に特定の傾向は見られず、膵臓又は甲状腺に関する悪性腫瘍は認められなかった。

6.4 ベネフィット・リスク評価

HOE901/AVE0010 は、経口血糖降下薬又は基礎インスリンと経口血糖降下薬の投与では十分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 1 日 1 回投与することにより、配合成分の各単剤投与時と比較して、優れたベネフィット・リスク・バランスを示した。HOE901/AVE0010 は、インスリン グラルギン単剤投与時に懸念される体重増加を抑制又は最小限に抑えながら、低血糖のリスクを

増加させることなく、HbA1c を低下し、空腹時血糖及び食後血糖のいずれも改善した。さらに、目標血糖値に達するようインスリン グラルギンの用量を適切に調整するのと同時に、リキシセナチドの用量も細かく調整することができるため、リキシセナチド単剤投与時に懸念される胃腸障害のリスクが軽減された。また、HOE901/AVE0010 は、配合成分の各単剤の既知の安全性プロファイルを反映しており、新たな注意喚起が必要となるリスクは認められなかった。さらに、インスリン グラルギン及びリキシセナチドを配合剤として 1 日 1 回朝食前に同時に投与することによって、配合成分の各単剤を併用するよりも注射回数が少なく、患者にとって利便性が向上し、注射の負担が軽減される。したがって、HOE901/AVE0010 は、2 型糖尿病で治療の強化が必要な患者に対する新たな治療の選択肢として期待できる。

6.5　補遺

本申請では該当しない。

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 2018-2019.東京:文光堂;2018.p.10-18.
2. 厚生労働省健康局健康課.平成 28 年国民健康・栄養調査結果の概要. 2016:1-36.
3. 日本糖尿病学会編.治療.In:糖尿病治療ガイド 2018-2019.東京:文光堂;2018.p.28-43.
4. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998;352:837-53.
5. 加来浩平編.糖尿病治療の基礎と実践.大阪:医薬ジャーナル社;2011.p.37-50.
6. Raccah D, Bretzel RG, Owens D, Riddle M. When basal insulin therapy in type 2 diabetes mellitus is not enough - what next? Diabetes Metab Res Rev. 2007 May;23(4):257-64.
7. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. Lancet. 2014 Mar 22;383(9922):1068-83.
8. Halban PA, Polonsky KS, Bowden DW, Hawkins MA, Ling C, Mather KJ, et al. β-cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. Diabetes Care. 2014 Jun;37(6):1751-8.
9. 加来浩平編.糖尿病治療の基礎と実践.大阪:医薬ジャーナル社;2011.p.118-48.
10. Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, Andersen M, Davies MJ. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. Diabetes Care. 2013 Nov;36(11):3411-7.
11. Levin PA, Wei W, Zhou S, Xie L, Baser O. Outcomes and treatment patterns of adding a third agent to 2 OADs in patients with type 2 diabetes. J Manag Care Spec Pharm. 2014 May;20(5):501-12.
12. Hermanns N, Mahr M, Kulzer B, Skovlund SE, Haak T. Barriers towards insulin therapy in type 2 diabetic patients: results of an observational longitudinal study. Health Qual Life Outcomes. 2010 Oct 4;8:113.
13. Polonsky WH, Hajos TR, Dain MP, Snoek FJ. Are patients with type 2 diabetes reluctant to start insulin therapy? An examination of the scope and underpinnings of psychological insulin resistance in a large, international population. Curr Med Res Opin. 2011 Jun;27(6):1169-74.
14. Harris SB, Kapor J, Lank CN, Willan AR, Houston T. Clinical inertia in patients with T2DM requiring insulin in family practice. Can Fam Physician. 2010 Dec;56(12):e418-24.
15. Schmidt LJ, Habacher W, Augustin T, Krahulec E, Semlitsch T. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of lixisenatide in the treatment of patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2014 Sep;16(9):769-79.

16. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Esposito K. Treatment regimens with insulin analogues and haemoglobin A1c target of <7% in type 2 diabetes: a systematic review. Diabetes Res Clin Pract. 2011 Apr;92(1):1-10.
17. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the study of diabetes. Diabetes Care. 2015 Jan;38(1):140-9.
18. Raz I, Riddle MC, Rosenstock J, Buse JB, Inzucchi SE, Home PD, et al. Personalized management of hyperglycemia in type 2 diabetes: reflections from a Diabetes Care Editors' Expert Forum. Diabetes Care. 2013 Jun;36(6):1779-88.
19. Lorenz M, Pfeiffer C, Steinstrasser A, Becker RH, Rutten H, Ruus P, et al. Effects of lixisenatide once daily on gastric emptying in type 2 diabetes - relationship to postprandial glycemia. Regul Pept. 2013 Aug 10;185:1-8.
20. Becker RHA, Stechl J, Steinstraesser A, Golor G, Pellissier F. Lixisenatide reduces postprandial hyperglycaemia via gastrostatic and insulinotropic effects. Diabetes Metab Res Rev. 2015 Sep;31(6):610-8.
21. Meier JJ, Rosenstock J, Hincelin-Mery A, Roy-Duval C, Delfolie A, Coester HV, et al. Contrasting effects of lixisenatide and liraglutide on postprandial glycemic control, gastric emptying, and safety parameters in patients with type 2 diabetes on optimized insulin glargine with or without metformin: a randomized, open-label trial. Diabetes Care. 2015 Jul;38(7):1263-73.
22. Gerich J. Pathogenesis and management of postprandial hyperglycemia: role of incretin-based therapies. Int J Gen Med. 2013 Dec 4;6:877-95.
23. Nauck MA. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. Am J Med. 2011;124 (Suppl 1):S3-18.
24. Salehi M, Aulinger B, Prigeon RL, D'Alessio DA. Effect of endogenous GLP-1 on insulin secretion in type 2 diabetes. Diabetes. 2010;59:1330-7.
25. Jia X, Brown JC, Ma P, Pederson RA, McIntosh CHS. Effects of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-I-(7-36) on insulin secretion. Am J Physiol. 1995;268:E645-51.
26. 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.
27. 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.